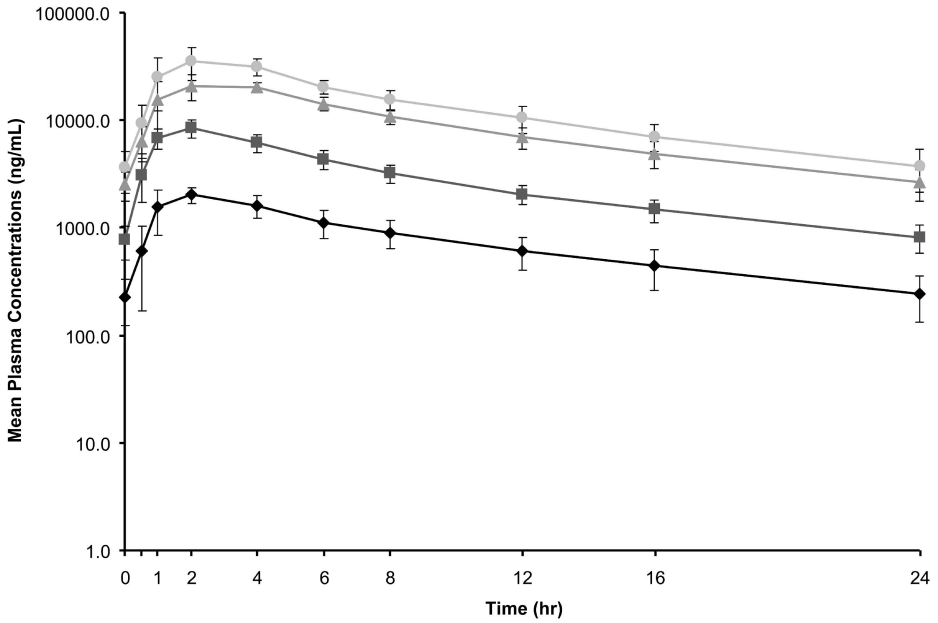
Figure 3-7　　LCZ を反復投与したときの平均血漿中 LBQ657 濃度推移（Day 14）（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-5C
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）

Table 3-9 LCZ を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 の LBQ657 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	14215.2 ± 3386.8	60940.1 ± 9494.6	178158.0 ± 20398.2	263216.6 ± 48206.9	22772.8 ± 6594.2	82903.2 ± 16136.3	258155.4 ± 39111.9	384593.9 ± 102025.6
	中央値	13389.5	65019.5	184685.7	252609.8	20773.6	85214.2	251604.6	381166.6
	最小値～最大値	9888.1～21500.6	46887.6～73390.5	141076.8～205376.8	205867.3～354807.2	14677.1～33386.3	59195.1～103937.6	214797.2～323344.6	272188.0～568340.7
	CV%	23.8	15.6	11.4	18.3	29.0	19.5	15.2	26.5
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値±標準偏差	14243.0 ± 3401.5	61056.8 ± 9523.4	178309.2 ± 20419.0	263526.7 ± 48336.6	18771.0 ± 4871.1	70449.6 ± 12622.6	215365.9 ± 22554.4	326627.6 ± 71017.3
	中央値	13408.3	65214.0	184969.6	252906.3	17705.5	72895.5	210450.0	327900.7
	最小値～最大値	9903.2～21566.7	46989.9～73521.1	141195.9～205622.2	206067.2～355354.5	12739.2～27041.2	52929.7～89286.2	188403.0～249611.3	239590.1～452524.8
	CV%	23.9	15.6	11.5	18.3	26.0	17.9	10.5	21.7
Cmax (ng/mL)	平均値±標準偏差	1614.1 ± 364.3	7283.8 ± 1238.7	19900.0 ± 2143.0	31050.0 ± 4253.7	2093.8 ± 447.5	8528.8 ± 1658.7	23512.5 ± 3175.5	38257.1 ± 9619.9
	中央値	1640.0	6815.0	19000.0	30800.0	2000.0	8310.0	22850.0	38700.0
	最小値～最大値	923.0～2050.0	5870.0～9280.0	17200.0～23800.0	24900.0～35800.0	1680.0～2840.0	6380.0～11600.0	19100.0～28600.0	24500.0～55200.0
	CV%	22.6	17.0	10.8	13.7	21.4	19.4	13.5	25.1
Tmax (h)	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1	2.0
	最小値～最大値	2.0～4.0	1.0～2.0	1.0～4.0	2.0～2.1	1.0～4.0	1.0～2.0	1.3～4.1	2.0～4.0
T1/2 (h)	平均値±標準偏差	8.4 ± 1.8	7.2 ± 0.7	8.1 ± 1.0	7.5 ± 1.1	14.7 ± 2.9	13.0 ± 3.0	12.9 ± 3.8	12.3 ± 1.8
	中央値	7.9	7.4	8.0	7.9	14.2	11.8	11.7	12.1
	最小値～最大値	6.7～12.1	6.0～8.1	7.0～10.1	6.0～8.8	11.9～19.7	9.8～17.4	9.2～19.1	10.1～15.0
	CV%	21.3	9.4	11.8	14.1	19.7	23.0	29.2	14.3

		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	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	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	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	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	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	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	0.0～0.0	0.0～0.0	0.0～0.0	0.0～0.0
	CV%	-	-	-	-	-	-	-	-

Source：A2102 試験-16.2-Table 51, Table 52, Table 57, Table 58, Table 63, Table 64, Table 69, 及び Table 70

c）AHU377 の 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 AHU377 の PK パラメータをTable 3-10に示す。

血漿中 AHU377 濃度は 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg の各用量で投与 0.5～1.0 時間（中央値）に最高値に到達し，その後は 1.1～3.6 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 1687.7 ± 502.4 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），6109.8 ± 1252.1 ng·h/mL，8852.0 ± 2246.1 ng·h/mL，及び 10410.4 ± 4388.1 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 1655.5 ± 822.0 ng/mL，4205.0 ± 1690.6 ng/mL，5496.3 ± 1706.6 ng/mL，及び 4475.0 ± 1865.0 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の CV%はそれぞれ 21%～42%及び 31%～50%であった。

Table 3-10　LCZ を単回投与したときの AHU377 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	1683.8 ± 502.0	6108.7 ± 1252.0	8848.1 ± 2247.6	10405.1 ± 4389.9
	中央値	1586.6	5828.4	8820.8	8898.3
	最小値～最大値	1160.3～2609.9	4667.6～8203.7	5193.8～12627.7	5438.2～19296.4
	CV%	29.8	20.5	25.4	42.2
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1687.7 ± 502.4	6109.8 ± 1252.1	8852.0 ± 2246.1	10410.4 ± 4388.1
	中央値	1589.9	5830.5	8822.7	8908.7
	最小値～最大値	1165.0～2613.7	4669.9～8206.6	5199.3～12627.6	5438.2～19296.5
	CV%	29.8	20.5	25.4	42.2
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1655.5 ± 822.0	4205.0 ± 1690.6	5496.3 ± 1706.6	4475.0 ± 1865.0
	中央値	1500.0	3705.0	5055.0	4020.0
	最小値～最大値	424.0～3360.0	2450.0～7110.0	3520.0～8290.0	2020.0～6890.0
	CV%	49.7	40.2	31.1	41.7
Tmax (h)	中央値	0.5	0.5	0.7	1.0
	最小値～最大値	0.5～0.6	0.5～1.0	0.5～1.0	0.5～2.0
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 0.2	3.6 ± 1.8	3.4 ± 2.0	2.9 ± 1.2
	中央値	1.0	2.7	2.6	2.9
	最小値～最大値	0.8～1.5	1.4～5.9	1.3～6.7	1.3～4.5
	CV%	21.3	50.9	60.9	42.1
CL/F (L/h)	平均値 ± 標準偏差	61.7 ± 16.5	49.3 ± 9.6	52.5 ± 15.1	63.8 ± 23.5
	中央値	61.8	49.9	49.8	65.3
	最小値～最大値	37.1～83.2	35.4～62.2	34.5～84.0	30.2～106.8
	CV%	26.7	19.5	28.8	36.8
Vz/F (L)	平均値 ± 標準偏差	100.0 ± 42.7	248.3 ± 122.3	233.3 ± 104.2	278.2 ± 204.8
	中央値	84.7	237.4	256.6	215.1
	最小値～最大値	50.6～176.5	99.6～481.4	78.2～350.3	115.7～699.1
	CV%	42.7	49.2	44.6	73.6

Source：A2102 試験-16.2-Table 37, Table 40, Table 43, 及び Table 46

LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg を反復投与したときの AHU377 の PK パラメータを Table 3-11に示す。

Day 14 の血漿中 AHU377 濃度は 50 mg，200 mg，600 mg，及び 900 mg の各用量で投与 0.5 時間（中央値）に最高値に到達し，その後は 0.9～3.3 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 527.4 ± 103.6 ng·h/mL（平均値 ± 標準偏差，以下同様），2086.7 ± 802.6 ng·h/mL，6863.0 ± 1853.3 ng·h/mL，及び 9999.0 ± 2208.2 ng·h/mL，また，Cmax は各用量でそれぞれ 508.1 ± 179.4 ng/mL，1973.8 ± 677.5 ng/mL，4308.8 ± 1685.8 ng/mL，及び 6524.3 ± 2053.9 ng/mL であった。AUC 及び Cmax の CV%はそれぞれ 20%～39%及び 32%～39%であった。

いずれの用量でも AHU377 の顕著な累積は認められなかった（Day 1 と Day 14 の AUC 及び Cmax の比較）。

Table 3-11 LCZ を反復投与したときの Day 1 及び Day 14 の AHU377 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	546.0 ± 139.6	1976.9 ± 636.7	6642.5 ± 1745.2	8990.3 ± 1947.1	525.3 ± 103.4	2082.9 ± 803.0	6858.1 ± 1853.3	9995.9 ± 2207.5
	中央値	614.3	1934.4	6745.5	8777.7	513.9	1885.1	6506.1	9290.0
	最小値～最大値	355.0～681.8	1301.3～3427.5	3463.6～9535.7	6378.5～12466.3	395.8～647.4	1202.1～3700.0	4703.9～9992.8	7498.2～13373.5
	CV%	25.6	32.2	26.3	21.7	19.7	38.6	27.0	22.1
AUC0-24h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	548.0 ± 140.2	1980.9 ± 637.0	6646.2 ± 1745.8	8996.7 ± 1947.8	527.4 ± 103.6	2086.7 ± 802.6	6863.0 ± 1853.3	9999.0 ± 2208.2
	中央値	617.3	1937.3	6749.9	8785.4	516.2	1888.3	6511.2	9296.6
	最小値～最大値	355.3～684.0	1304.6～3432.0	3469.0～9545.7	6384.6～12475.7	397.3～649.5	1205.0～3701.7	4709.7～10001.8	7501.5～13375.9
	CV%	25.6	32.2	26.3	21.7	19.6	38.5	27.0	22.1
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	428.5 ± 184.8	1670.0 ± 571.3	3902.2 ± 1091.6	5350.0 ± 1783.8	508.1 ± 179.4	1973.8 ± 677.5	4308.8 ± 1685.8	6524.3 ± 2053.9
	中央値	457.5	1430.0	3690.0	5090.0	555.5	1680.0	4645.0	6030.0
	最小値～最大値	190.0～700.0	1040.0～2450.0	2140.0～5530.0	3070.0～7760.0	267.0～737.0	1210.0～3060.0	1410.0～6710.0	2990.0～8590.0
	CV%	43.1	34.2	28.0	33.3	35.3	34.3	39.1	31.5
Tmax (h)	中央値	0.8	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	最小値～最大値	0.5～1.0	0.5～1.1	0.5～1.1	0.4～1.1	0.5～1.0	0.5～1.0	0.5～1.1	0.5～2.0
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.9 ± 2.7	1.9 ± 0.9	3.7 ± 2.8	2.6 ± 1.2	0.9 ± 0.2	1.7 ± 0.9	2.2 ± 0.6	3.3 ± 1.3
	中央値	0.9	1.8	2.6	2.5	0.8	1.2	2.3	2.8
	最小値～最大値	0.7～8.5	0.8～3.1	1.4～10.0	1.2～5.2	0.7～1.4	0.8～2.9	1.5～3.2	2.1～5.5
	CV%	145.0	50.1	75.0	45.2	24.6	52.8	25.8	39.0

		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	46.7 ± 12.8	52.5 ± 13.3	47.1 ± 15.6	50.5 ± 10.7	47.6 ± 9.5	52.0 ± 17.4	45.1 ± 11.7	45.4 ± 9.7
	中央値	39.3	50.0	43.1	49.8	46.9	51.4	44.7	47.0
	最小値～最大値	35.4～63.7	28.3～74.3	30.5～83.8	35.0～68.4	37.3～61.0	26.2～80.6	29.1～61.8	32.6～58.2
	CV%	27.5	25.4	33.2	21.2	20.0	33.6	26.0	21.3
Vz/F (L)	平均値±標準偏差	148.4 ± 256.7	137.4 ± 65.6	265.1 ± 234.8	190.4 ± 88.6	63.6 ± 23.6	115.4 ± 57.4	144.2 ± 47.6	223.1 ± 113.5
	中央値	56.4	135.7	190.1	180.6	58.1	98.9	153.5	188.9
	最小値～最大値	38.9～782.6	60.9～226.7	85.4～804.5	94.3～332.4	40.0～108.6	57.5～223.0	61.1～201.8	98.1～382.7
	CV%	173.0	47.8	88.6	46.5	37.1	49.7	33.0	50.9

Source：A2102 試験-16.2-Table 49, Table 50, Table 55, Table 56, Table 61, Table 62, Table 67, 及び Table 68

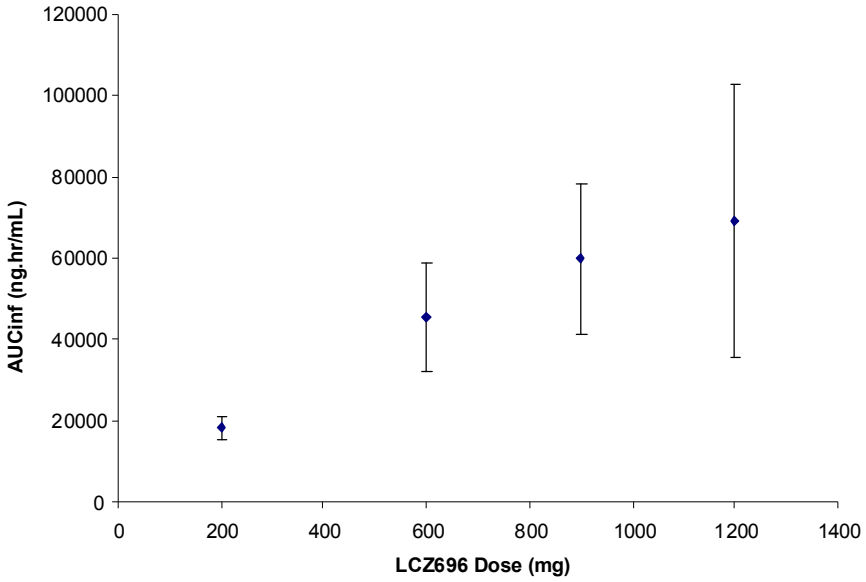
2）用量比例性

a）VAL の用量比例性

LCZ 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg を単回投与したときの VAL の AUC 及び Cmax を Figure 3-8及びFigure 3-9に示す。

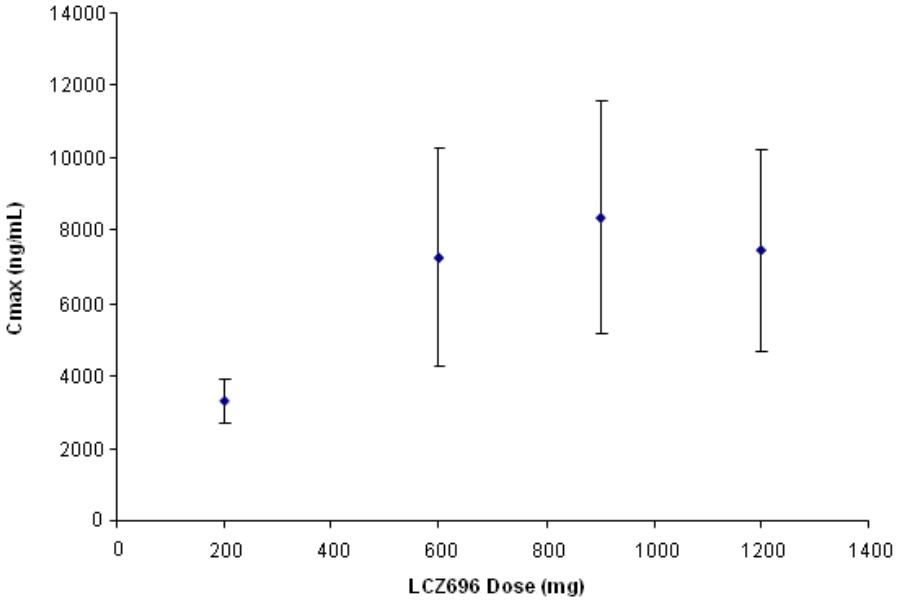
LCZ 200 mg～900 mg の用量範囲では，VAL の AUC 及び Cmax は用量比を下回った。

Figure 3-8　　LCZ を単回投与したときの VAL の AUC（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-2B

Figure 3-9　　LCZ を単回投与したときの VAL の Cmax（A2102 試験，PK 解析対象集団）



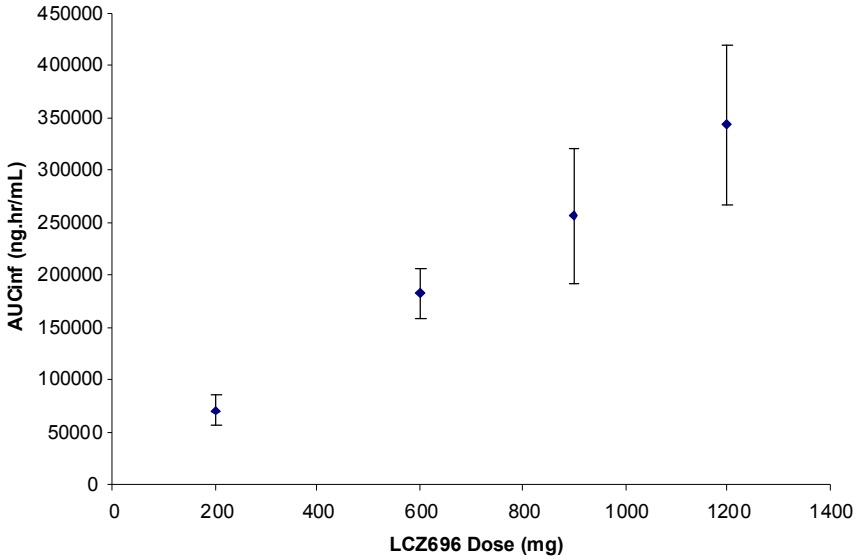
Source：A2102 試験-Figure 11-2A

b）LBQ657 の用量比例性

LCZ 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg を単回投与したときの LBQ657 の AUC 及び Cmax をFigure 3-10及びFigure 3-11に示す。

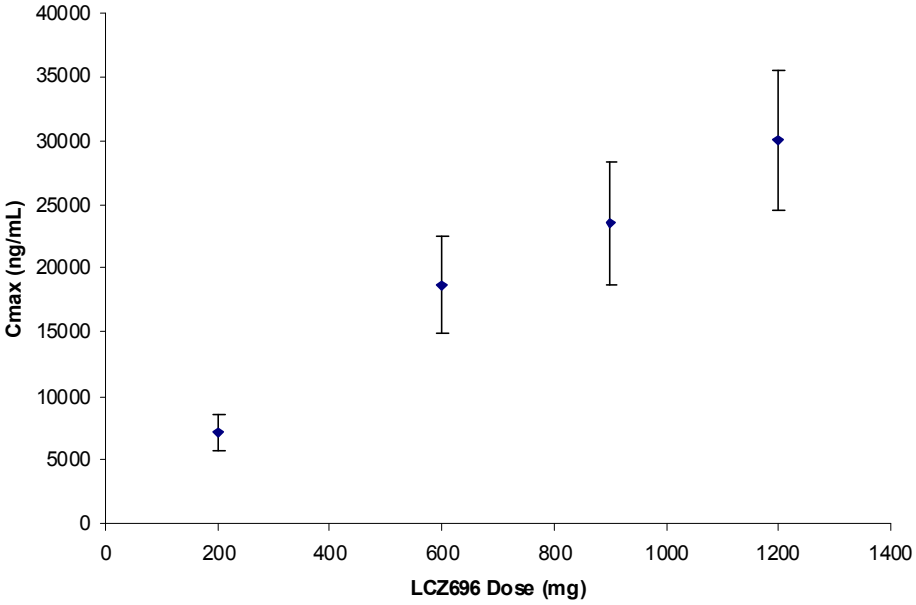
LCZ 200 mg～1200 mg の用量範囲で，LBQ657 の AUC 及び Cmax にほぼ用量比例性があると考えられた。

Figure 3-10　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の AUC（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-6B

Figure 3-11　LCZ を単回投与したときの LBQ657 の Cmax（A2102 試験，PK 解析対象集団）



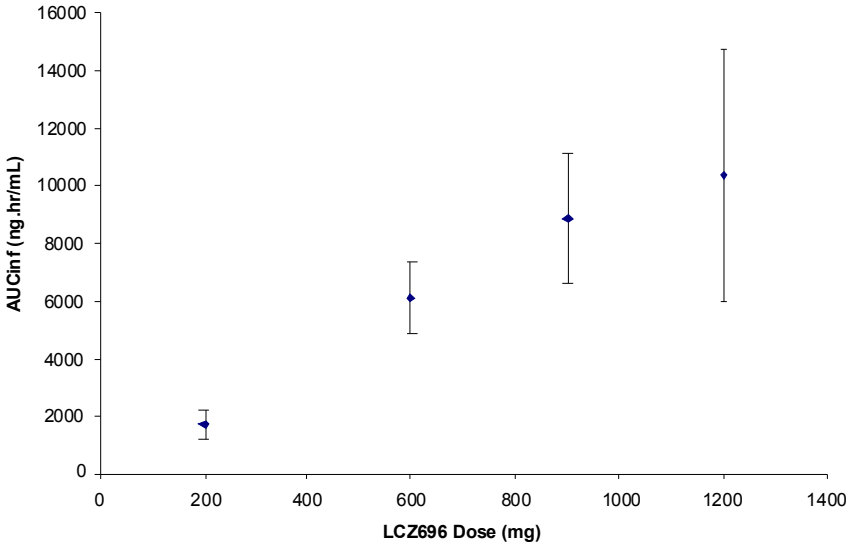
Source：A2102 試験-Figure 11-6A

c）AHU377 の用量比例性

LCZ 200 mg，600 mg，900 mg，及び 1200 mg を単回投与したときの AHU377 の AUC 及び Cmax をFigure 3-12及びFigure 3-13に示す。

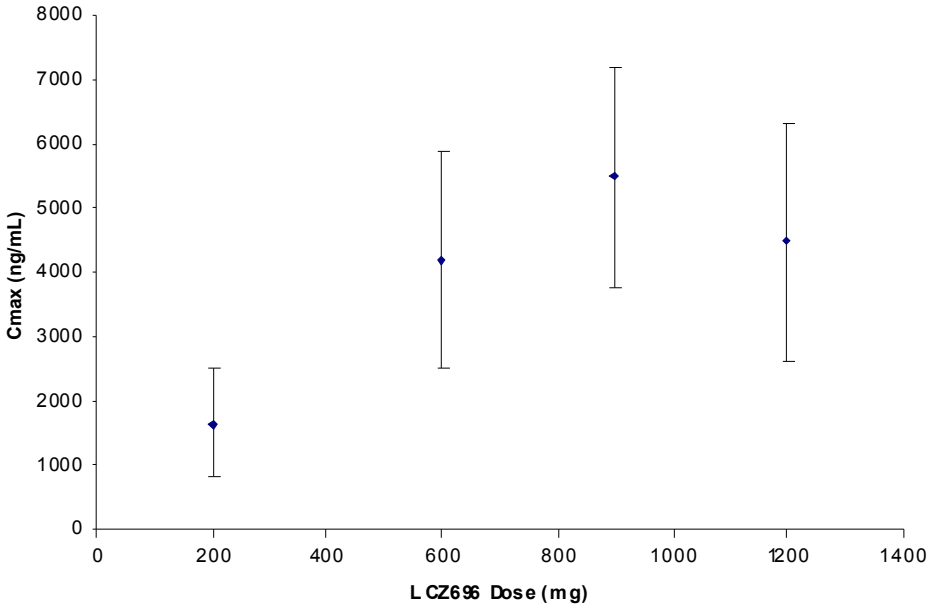
LCZ 200 mg～900 mg の用量範囲で，AHU377 の AUC にほぼ用量比例性があると考えられた。

Figure 3-12　　LCZ を単回投与したときの AHU377 の AUC（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-4B

Figure 3-13　LCZ を単回投与したときの AHU377 の Cmax（A2102 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-4A

LCZ を単回投与したときの VAL，LBQ657，及び AHU377 の用量比例性をTable 3-12に示す。

Table 3-12　LCZ を単回投与したときの VAL，LBQ657，及び AHU377 の用量比例性（A2102 試験，PK 解析対象集団）

		傾き（推定値）	90%信頼区間	用量比例性の有無（全用量範囲）[a]	用量比例性の範囲 [b]
VAL	AUCinf (ng·h/mL)	0.72	(0.58～0.86)	なし	1.70
	AUClast (ng·h/mL)	0.72	(0.57～0.86)	なし	1.69
	AUC0-24h (ng·h/mL)	0.68	(0.52～0.84)	なし	1.60
	Cmax (ng/mL)	0.48	(0.31～0.64)	なし	1.38
LBQ657	AUCinf (ng·h/mL)	0.87	(0.78～0.97)	なし	2.77
	AUClast (ng·h/mL)	0.87	(0.78～0.97)	なし	2.78
	AUC0-24h (ng·h/mL)	0.87	(0.78～0.95)	なし	2.79
	Cmax (ng/mL)	0.80	(0.71～0.89)	なし	2.16
AHU377	AUCinf (ng·h/mL)	1.03	(0.90～1.17)	なし	3.85
	AUClast (ng·h/mL)	1.03	(0.90～1.17)	なし	3.83
	AUC0-24h (ng·h/mL)	1.03	(0.90～1.16)	なし	3.87
	Cmax (ng/mL)	0.67	(0.46～0.87)	なし	1.52

Source：A2102 試験-Table 14.2-1.1
用量比例性の検討に用いたモデルは，Ln (PK パラメータ値) = 切片 + 指数×Ln (dose) + エラー。
傾きの 90%信頼区間が 0.87～1.12 の範囲内にある場合，用量比例性があると結論付けた。
a) 全用量範囲の比 = 最高用量 / 最低用量 = 6.00
b) 用量比例性が保たれた最低用量に対する最高用量の比（rmax < r）。全用量範囲で用量比例性が確認された場合は，最高用量範囲を算出しないこととした。

（2）PD

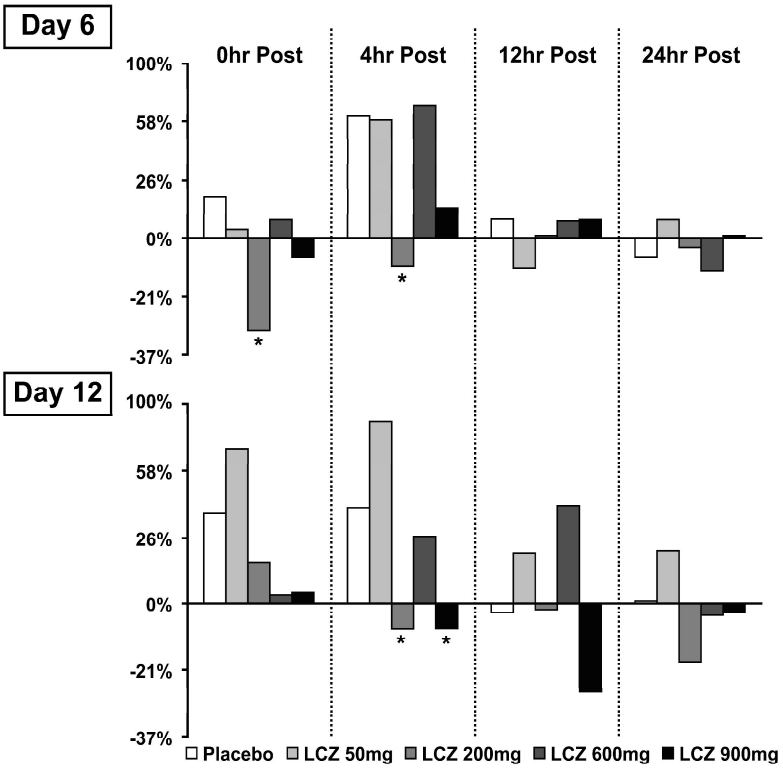
1）血漿中 ANP 濃度

LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の平均血漿中 ANP 濃度のベースラインからの変化率の推移をFigure 3-14に，24 時間平均血漿中 ANP 濃度の変化率のプラセボとの比較をTable 3-13に示す。

測定時点ごとの平均血漿中 ANP 濃度の変化率に一定の傾向は認められなかった。

Day 6 及び Day 12 の 24 時間平均血漿中 ANP 濃度の変化率に LCZ（すべての用量）とプラセボで統計学的に有意な差は認められなかった（Table 3-13）。

Figure 3-14　血漿中 ANP 濃度のベースラインからの変化率（幾何平均値）の推移（A2102 試験，PD 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-7
*：p 値 < 0.05（プラセボとの比較）

Table 3-13　24 時間平均血漿中 ANP 濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験，PD 解析対象集団）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ 50 mg	0.96	(0.75～1.23)	0.7633
LCZ 200 mg	0.87	(0.67～1.13)	0.2811
LCZ 600 mg	0.93	(0.73～1.18)	0.5239
LCZ 900 mg	0.91	(0.70～1.17)	0.4535
Day 12			
LCZ 50 mg	1.23	(0.95～1.60)	0.1146
LCZ 200 mg	0.91	(0.69～1.20)	0.4765
LCZ 600 mg	0.98	(0.76～1.28)	0.8890
LCZ 900 mg	0.77	(0.59～1.02)	0.0660

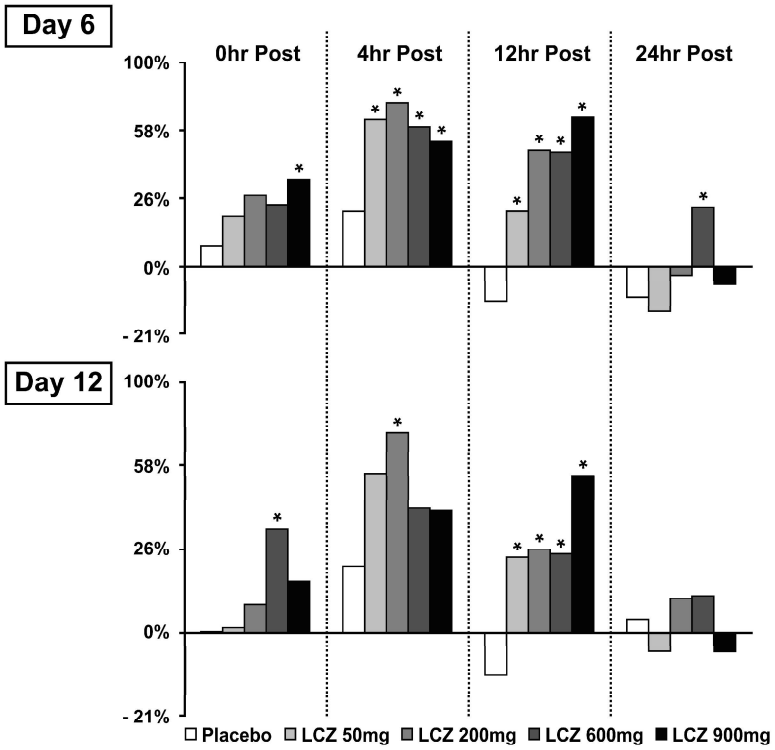
Source：A2102 試験-Table 14.2-2.3

2）血漿中 cGMP 濃度

LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の平均血漿中 cGMP 濃度のベースラインからの変化率の推移をFigure 3-15に，24 時間平均血漿中 cGMP 濃度の変化率のプラセボとの比較をTable 3-14に示す。

LCZ を投与したときの 24 時間平均血漿中 cGMP 濃度は，いずれの用量でもプラセボと比べて増加した。

Figure 3-15　血漿中 cGMP 濃度のベースラインからの変化率（幾何平均値）の推移（A2102 試験，PD 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-8
*：p 値＜0.05（プラセボとの比較）

Table 3-14　24 時間平均血漿中 cGMP 濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験，PD 解析対象集団）

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

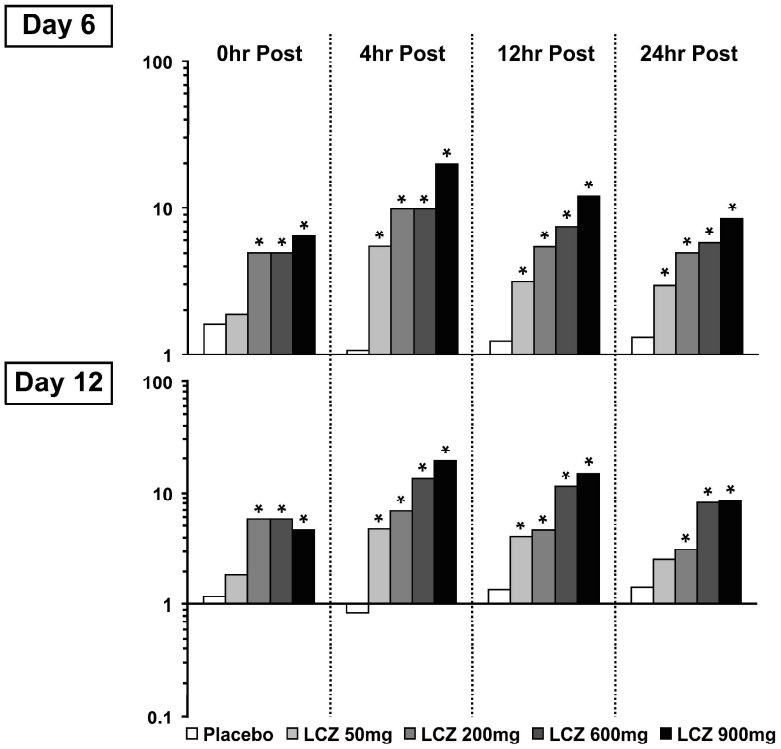
Source：A2102 試験-Table 14.2-2.3

3）血漿中 Ang II 濃度

LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の平均血漿中 Ang II 濃度のベースラインからの変化率の推移をFigure 3-16に，24 時間平均血漿中 Ang II 濃度の変化率のプラセボとの比較をTable 3-15に示す。

LCZ を投与したときの 24 時間平均血漿中 Ang II 濃度のベースラインからの変化率は Day 12 でプラセボと比べて 241%～1188%増加した。

Figure 3-16　血漿中 Ang II 濃度のベースラインからの変化率（幾何平均値）の推移（A2102 試験，PD 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-9
グラフは 10 を底とする対数
*：p 値 < 0.05（プラセボとの比較）

Table 3-15　24 時間平均血漿中 Ang II 濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験，PD 解析対象集団）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ 50 mg	3.06	(1.59～5.89)	0.0014
LCZ 200 mg	5.36	(2.81～10.23)	<0.0001
LCZ 600 mg	6.56	(3.48～12.37)	<0.0001
LCZ 900 mg	11.85	(5.95～23.59)	<0.0001
Day 12			
LCZ 50 mg	3.41	(1.47～7.93)	0.0056
LCZ 200 mg	4.72	(2.05～10.86)	0.0006
LCZ 600 mg	9.46	(4.07～21.99)	<0.0001
LCZ 900 mg	12.88	(5.30～31.28)	<0.0001

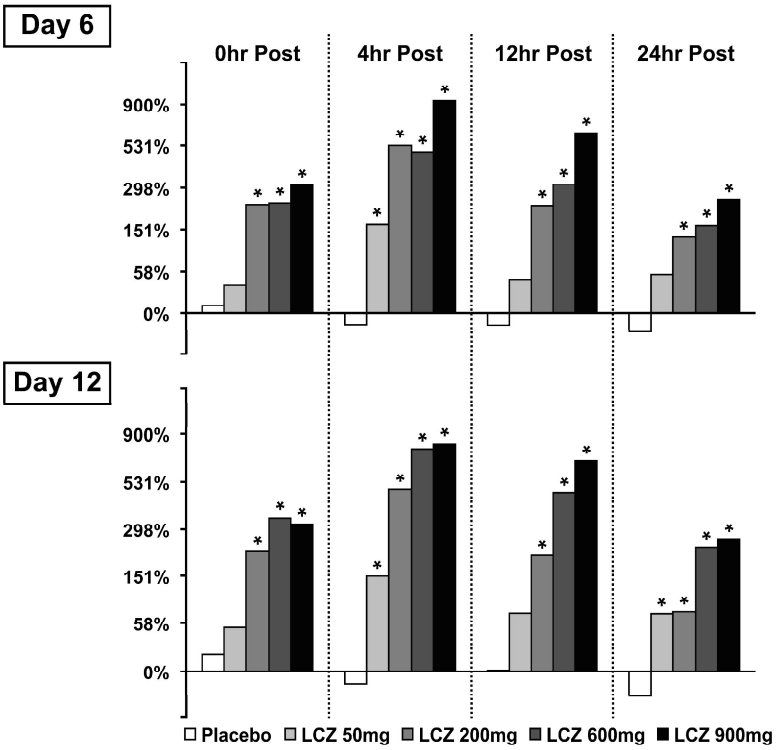
Source：A2102 試験-Table 14.2-2.3

4）血漿中レニン濃度

LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の平均血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率の推移をFigure 3-17に，24 時間平均血漿中レニン濃度の変化率のプラセボとの比較をTable 3-16に示す。

LCZ を投与したときの 24 時間平均血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率は Day 12 でプラセボと比べて 93%～634%増加した。

Figure 3-17　血漿中レニン濃度のベースラインからの変化率（幾何平均値）の推移（A2102 試験，PD 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-10
*：p 値 < 0.05（プラセボとの比較）

Table 3-16　24 時間平均血漿中レニン濃度（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験，PD 解析対象集団）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ 50 mg	1.84	(0.97～3.52)	0.0630
LCZ 200 mg	4.58	(2.43～8.66)	<0.0001
LCZ 600 mg	4.80	(2.60～8.89)	<0.0001
LCZ 900 mg	7.95	(4.08～15.48)	<0.0001
Day 12			
LCZ 50 mg	1.93	(0.85～4.36)	0.1102
LCZ 200 mg	4.14	(1.86～9.22)	0.0010
LCZ 600 mg	6.28	(2.82～14.00)	<0.0001
LCZ 900 mg	7.34	(3.17～17.00)	<0.0001

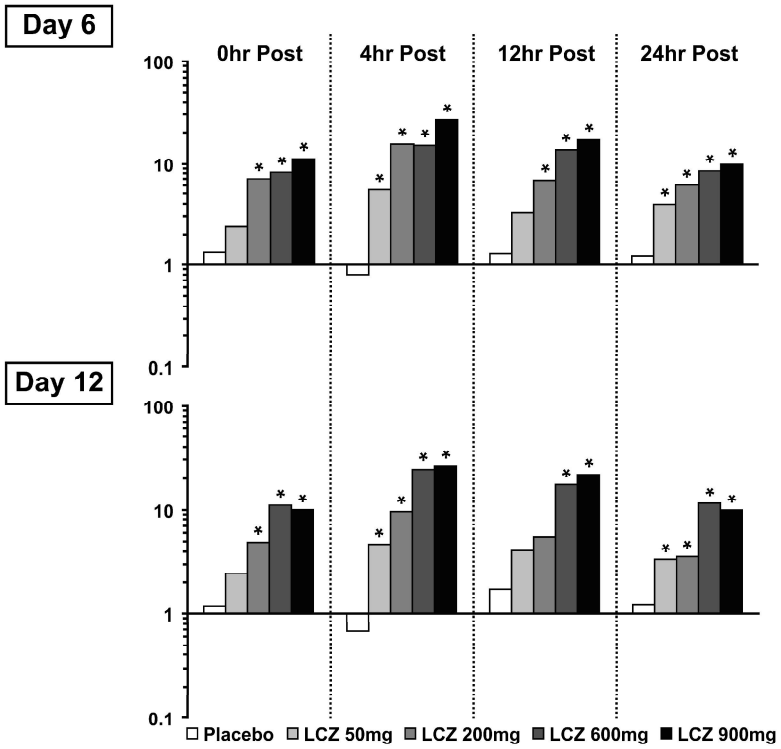
Source：A2102 試験-Table 14.2-2.3

5）PRA

LCZ 50 mg，200 mg，600 mg，900 mg，又はプラセボを反復投与したときの Day 6 及び Day 12 の PRA のベースラインから変化の推移をFigure 3-18に，24 時間平均 PRA の変化率のプラセボとの比較をTable 3-17に示す。

LCZ を投与したときの 24 時間平均 PRA のベースラインからの変化率は Day 12 でプラセボと比べて 280%～1768%増加した。

Figure 3-18　PRA のベースラインからの変化率（幾何平均値）の推移（A2102 試験，PD 解析対象集団）



Source：A2102 試験-Figure 11-11
グラフは 10 を底とする対数
*：p 値 < 0.05（プラセボとの比較）

Table 3-17　24 時間平均 PRA（ベースラインからの変化率）のプラセボとの比較（A2102 試験，PD 解析対象集団）

	ベースラインからの変化率（幾何平均値）の比		
	LCZ / プラセボ	95%信頼区間	p 値
Day 6			
LCZ 50 mg	4.18	(1.91～9.18)	0.0007
LCZ 200 mg	8.66	(3.98～18.82)	<0.0001
LCZ 600 mg	13.48	(6.18～29.37)	<0.0001
LCZ 900 mg	17.88	(7.93～40.28)	<0.0001
Day 12			
LCZ 50 mg	3.80	(1.27～11.35)	0.0184
LCZ 200 mg	5.86	(1.98～17.28)	0.0022
LCZ 600 mg	18.68	(5.97～58.45)	<0.0001
LCZ 900 mg	17.71	(5.71～54.94)	<0.0001

Source：A2102 試験-Table 14.2-2.3

3.1.3 A2126 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-3-A2126 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled study to explore the effect of LCZ696 on amyloid-β concentrations in cerebrospinal fluid 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

- 健康被験者を対象に，LCZ696 を反復投与したときの脳脊髄液（cerebrospinal fluid，CSF）中アミロイドβ1-40 濃度への影響を，ベースライン及びプラセボと比較し，評価する。

副次目的

- LCZ696 を反復投与したときの CSF 中のアミロイドβ1-42 及び 1-38 濃度への影響を，ベースライン及びプラセボと比較し，評価する。
- 定常状態における血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン並びに CSF 中 sacubitrilat の薬物動態から，血液脳関門における sacubitrilat の透過性を検討する。
- LCZ696 を反復投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較し，評価する。

探索目的

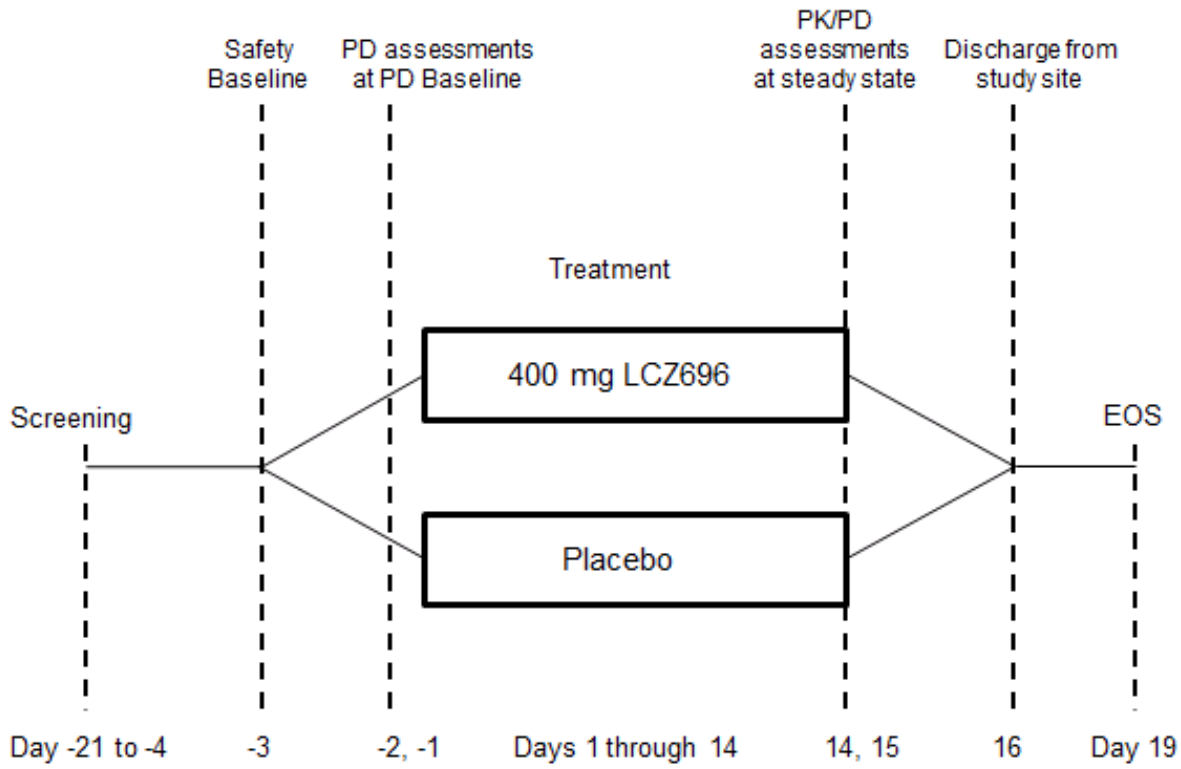
- LCZ696 を反復投与したときのアミロイドβ代謝又は LCZ696 の作用機序に関与する血漿中及び CSF 中のバイオマーカー（血漿中アミロイドβ 1-40 を含む）への影響を探索的に検討する。
- LCZ696 を反復投与したとき，CSF 中の 3 種のアミロイドβ（1-42，1-40，及び 1-38）の濃度に異なる影響を与えるかを探索的に検討する。
- 薬理遺伝学的評価を行うことについて同意が得られた被験者に対し，薬物の代謝，標的疾患，標的経路，及びアミロイドβ代謝に関与する遺伝子の違いが LCZ696 の曝露量に影響するか，又はバイオマーカーの反応の違いと関連するかを探索的に検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象として LCZ696 を投与したときの CSF 中のアミロイド β 濃度への影響を検討する二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間比較，反復投与試験である。試験デザインを Figure 3-1 に示す。本試験は，スクリーニング期，安全性ベースライン期，薬力学（pharmacodynamics，PD）ベースライン期，試験期，及び試験終了時で構成された。

スクリーニング期に組入れ基準を満たした被験者は，安全性ベースライン期に移行した。安全性ベースライン期に移行した被験者のうち，安全性評価のためのベースライン値がすべて組入れ基準を満たした被験者は，PD ベースライン期に移行した。PD ベースライン期では，PD 評価のための CSF 及び血漿検体を，留置カテーテルを用いて Day −2 に 36 時間にわたり採取した。採取時刻は，Day 14 及び Day 15 に規定された薬物動態（pharmacokinetics，PK）/PD 評価の測定時点と一致させた。試験期では，被験者を LCZ696 群（LCZ696 400 mg 1 日 1 回）又はプラセボ群（プラセボ 1 日 1 回）のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を Day 1 から投与した。投与期間は 14 日間とした。Day 14 及び Day 15 に PK/PD の評価を，Day 19（±1）に試験終了時検査を行った。被験者は Day −3 に入所し，Day 16 に退所した。

Figure 3-1　　試験デザイン（A2126 試験）



Source：A2126 試験-Figure 9-1
EOS = 試験終了時

目標被験者数

目標組入れ被験者数：約 40 名

目標完了被験者数：34 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。
- スクリーニング時及び安全性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安全性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，並びに脈拍数が 50～90 bpm，収縮期血圧（SBP）が 110～140 mmHg，及び拡張期血圧（DBP）が 70～90 mmHg の範囲にある者。体位変換による血圧変化の基準（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。
- 主な除外基準
  - 症候性起立性低血圧又は失神の既往歴がある者。
  - 血管浮腫の既往歴がある者。
  - 腰椎穿刺前 7 日以内に抗凝血剤を使用した者。
  - 眼底検査で頭蓋内圧上昇がみられる者。
  - 過去 1 年以内に頭部外傷，又は過去 5 年以内に痙攣の既往歴がある者。過去 1 年以内に脊椎手術（硬膜損傷を伴わない）を受けた者。脳又は脊髄の損傷がある者，神経疾患，若しくは精神疾患の既往歴がある者。
  - 慢性の腰痛を合併している者又は既往歴がある者。
  - 穿刺部位に皮膚感染又は腰椎穿刺が解剖学的禁忌となる脊髄奇形がみられる者。
  - 片頭痛が月 3 回以上みられる者。
  - 安全性ベースライン前 3 ヵ月以内に腰椎穿刺で CSF を採取した者。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬を Table 3-1 に示す。

Table 3-1　　治験薬（A2126 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 200 mg	錠剤
プラセボ	錠剤

Source：A2126 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

LCZ696 400 mg（200 mg × 2 錠）又はプラセボを 240 mL の水で 1 日 1 回 14 日間，朝に経口投与した。投与前約 10 時間は絶食し，投与後少なくとも 1 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 21～4 日（Day −21～−4）
- 安全性ベースライン期：1 日間（Day −3）
- PD ベースライン期：2 日間（Day −2～−1）
- 試験期：LCZ696 400 mg（1 日 1 回）又はプラセボ（1 日 1 回）14 日間投与（Day 1～14）
- 試験終了時：最終投与 4～6 日後（Day 19 ± 1）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，及び心電図

PK

定常状態（14 日間投与後）での以下の PK パラメータを算出した。

- 血漿中サクビトリル，sacubitrilat，バルサルタン：Cmax,ss，Tmax,ss，及び AUCtau,ss
- CSF 中 sacubitrilat：Cmax,ss，Ctrough，Tmax,ss，及び AUCtau,ss

PD

（1）主要評価項目

- CSF 中アミロイドβ1-40 濃度

（2）主な副次評価項目

- CSF 中アミロイドβ1-42 濃度
- CSF 中アミロイドβ1-38 濃度

（3）探索的評価項目

- 血漿中アミロイドβ1-40 濃度

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：治験薬を 1 回以上投与され，評価可能な PK 濃度のデータがあり，かつ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。
- PD 解析対象集団：ベースライン後に評価可能な PD データがあり，かつ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（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 16.1 を

用いた。有害事象は，投与群別，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。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与群別，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。
- 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。また，心電図所見のすべての異常及び臨床的に重要な異常，並びに基準範囲からの逸脱を投与群別，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

- 血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン濃度は，投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。
- CSF 中 sacubitrilat は，投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。
- PK パラメータはノンコンパートメント法にて算出した。
- PK パラメータの記述統計量として，平均値，標準偏差，CV，中央値，最小値，及び最大値を算出した。

（5）PD

主要評価項目：

主要解析として，Day 14 の CSF 中アミロイド β 1-40 濃度の曲線下面積（area under the effect curve，AUEC）のベースラインからの変化量を，投与群を固定効果とし，ベースラインの AUEC を共変量とした線形モデルを用いて解析した。主要評価項目について投与群間の差及び 95%信頼区間を算出した。

ベースライン及び Day 14，15 の CSF 中アミロイド β 1-40 の濃度−時間推移を図示した。すべてのバイオマーカーのデータは投与群別，被験者別，測定時点別に示した。ベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別及び測定時点別に示した。

副次評価項目及び探索的評価項目：

CSF 中アミロイド β 1-42 及び 1-38 濃度並びに血漿中アミロイド β 1-40 濃度について，主要評価項目と同様の解析を行った。

試験成績

被験者の内訳

43 名の健康被験者がランダム化されて治験薬を投与され（LCZ696 群 21 名，プラセボ群 22 名），このうち 39 名（LCZ696 群 20 名，プラセボ群 19 名）が試験を完了した。治験薬投与を中

止した 4 名の内訳は，LCZ696 群 1 名及びプラセボ群 2 名が治験実施計画書からの逸脱，プラセボ群 1 名が有害事象であった。

解析したデータセット

ランダム化された 43 名（LCZ696 群 21 名，プラセボ群 22 名）が SAF に含まれた。LCZ696 群の 19 名が PK 解析対象集団，35 名（LCZ696 群 17 名，プラセボ群 18 名）が PD 解析対象集団に含まれた。

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 38.1 歳（範囲：21～55 歳）であり，全被験者が男性であった。被験者の多くは Caucasian（63%）であり，次いで Black（28%）が多かった。平均 BMI は 26.3 kg/m^2 であった（A2126 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

LCZ696 400 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

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を Table 3-2 に示す。

Table 3-2　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（A2126 試験，SAF）

	LCZ696 群 N = 21 n (%)	プラセボ群 N = 22 n (%)	全体 N = 43 n (%)
有害事象	17 (81.0)	14 (63.6)	31 (72.1)
重篤な有害事象	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.5)	1 (2.3)

Source：A2126 試験-Table 14.3.1-1.1

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 3-3 に示す。

有害事象の発現率は LCZ696 群で 81.0%（17/21 名），プラセボ群で 63.6%（14/22 名）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（全体で 5 名以上）は，処置による頭痛（LCZ696 群 47.6%，プラセボ群 50.0%，以下同順），処置による疼痛（28.6%，9.1%），悪心（4.8%，22.7%），頭痛（14.3%，9.1%）であった。プラセボ群と比較して LCZ696 群で多く発現した有害事象は，処置による疼痛，処置後合併症（14.3%，4.5%），頭痛，四肢痛（9.5%，0%）であった。

Table 3-3　　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2126 試験，SAF）

PT	LCZ696 群 N = 21 n (%)	プラセボ群 N = 22 n (%)	全体 N = 43 n (%)
合計	17 (81.0)	14 (63.6)	31 (72.1)
処置による頭痛	10 (47.6)	11 (50.0)	21 (48.8)
処置による疼痛	6 (28.6)	2 (9.1)	8 (18.6)
悪心	1 (4.8)	5 (22.7)	6 (14.0)
頭痛	3 (14.3)	2 (9.1)	5 (11.6)
処置後合併症	3 (14.3)	1 (4.5)	4 (9.3)
嘔吐	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)
浮動性めまい	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)
四肢痛	2 (9.5)	0	2 (4.7)
背部痛	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)

Source：A2126 試験-Table 14.3.1-1.2

2）副作用

副作用の発現率は LCZ696 群で 9.5%（2/21 名），プラセボ群で 22.7%（5/22 名）であった。LCZ696 群で発現した副作用は浮動性めまい及び顎関節症候群であった。いずれも 1 名での発現であり，試験終了時までに消失した（A2126 試験-Table 14.3.1-1.4，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又は中等度であり，最終観察時点までに消失した（A2126 試験-Table 14.3.1-1.3，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，重篤な有害事象が 2 名に報告された。その内訳は LCZ696 群の 1 名に処置による頭痛，プラセボ群の 1 名に背部痛であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連を否定された。処置による頭痛は消失し，背部痛は試験終了時点で継続中であった（A2126 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

（4）投与中止に至った有害事象

プラセボ群の 1 名が背部痛により治験薬投与を中止し，治験責任医師によって重篤な有害事象と判断された。治験薬との関連は否定され，被験者は最終観察時点までに回復した（A2126 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

血液学的検査，生化学的検査，尿検査のいずれも有害事象として報告された異常はなかった。検査値の平均値は試験期間を通して概ね基準範囲内であり，臨床的に重要な変動はみられなかった（A2126 試験- Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2，Table 14.3-1.3，Table 14.3-1.4，Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.2）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象又は臨床的に重要なバイタルサインの異常値は報告されなかった（A2126 試験-Listing 16.2.9-1.1.3.）。

被験者数が少なくデータのばらつきが大きいものの，LCZ696 の作用機序から予測されるとおり，Day 14 の SBP 及び DBP の平均値は，プラセボ群よりも LCZ696 群でベースラインから大きく低下した。血圧の低下に伴って脈拍数が変化することはなかった（A2126 試験-Figure 14.3-3.2）。

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（A2126 試験-Listing 16.2.9-1.2.1）。

PK の結果

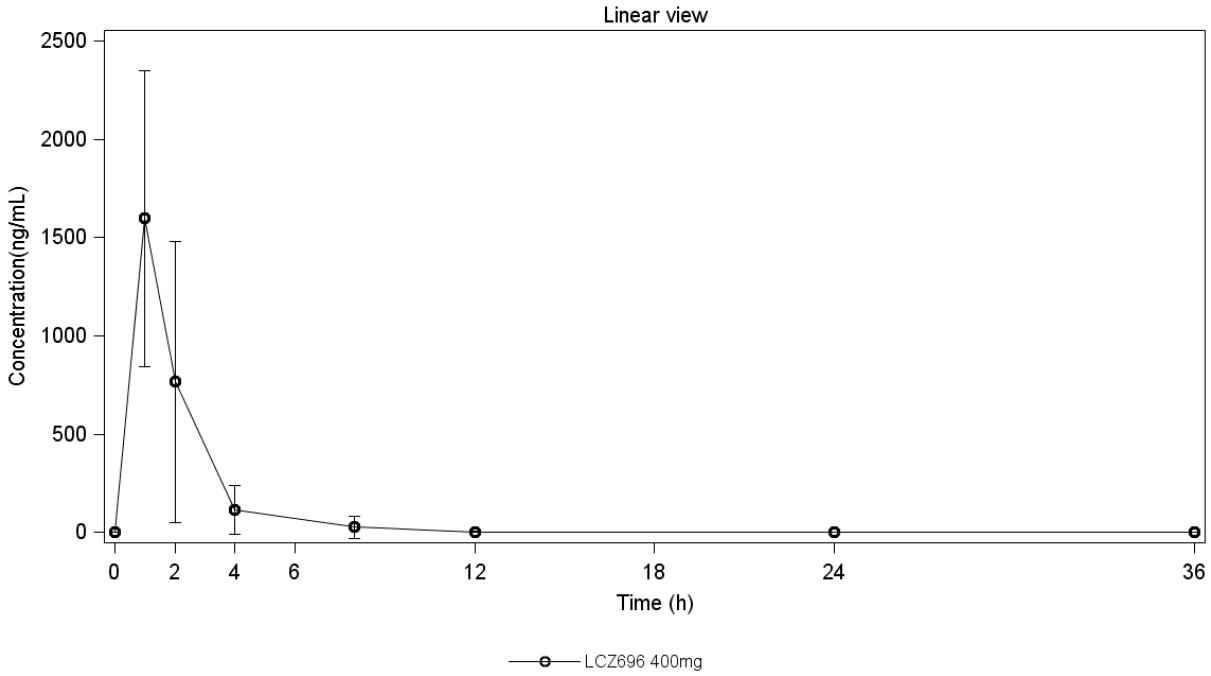
（1）LCZ696 の PK

1）サクビトリルの PK パラメータ

LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中サクビトリル濃度の推移を Figure 3-2 に，サクビトリルの PK パラメータを Table 3-4 に示す。

定常状態の血漿中サクビトリルの Tmax,ss（中央値）は 1.00 時間，AUCtau,ss（平均値，以下同様）は 3220 ng· h/mL，Cmax,ss は 1710 ng/mL であり，LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与した過去の臨床試験の結果と同様であった。

Figure 3-2　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中サクビトリル濃度の推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2126 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差

Table 3-4　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中サクビトリルの PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ696 400 mg
AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	19
	平均値 ± 標準偏差	3220 ± 1530
	中央値	3010
	最小値～最大値	1030～7830
	CV%	47.5
Cmax,ss (ng/mL)	N	19
	平均値 ± 標準偏差	1710 ± 682
	中央値	1740
	最小値～最大値	553～3150
	CV%	39.9
Tmax,ss (h)	N	19
	中央値	1.00
	最小値～最大値	1.00～4.00

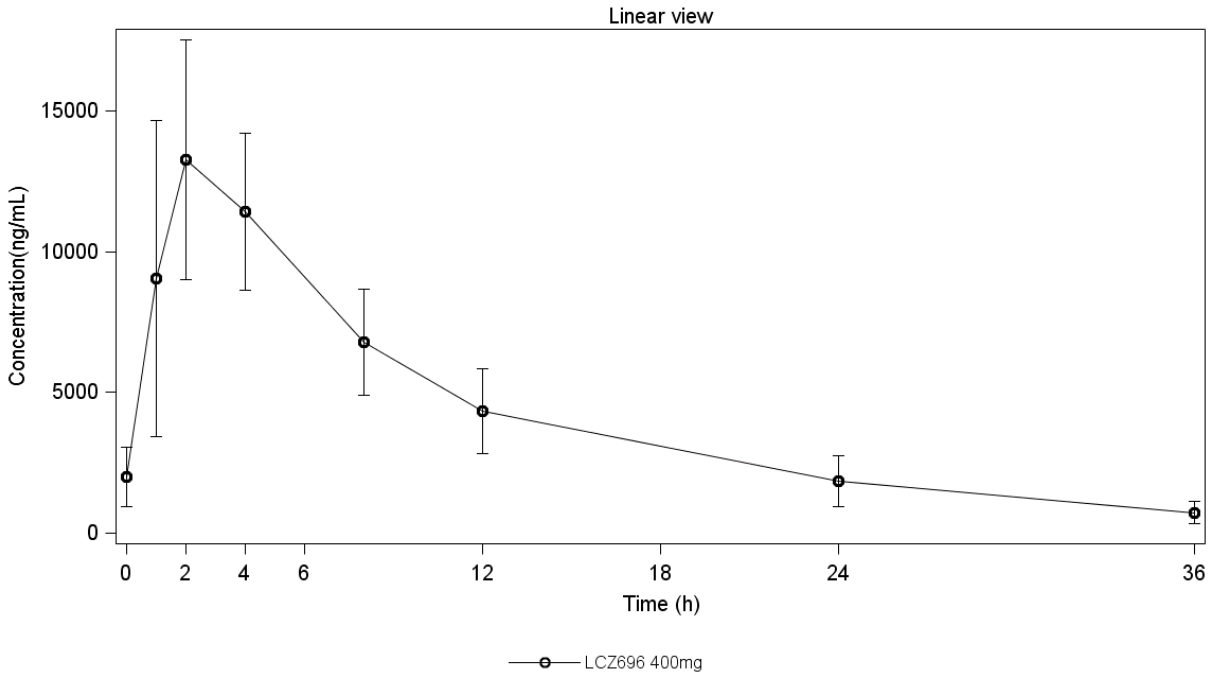
Source：A2126 試験-Table 14.2-1.1

2）Sacubitrilat の PK パラメータ

LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中 sacubitrilat 濃度の推移を Figure 3-3 に，sacubitrilat の PK パラメータを Table 3-5 に示す。

定常状態の血漿中 sacubitrilat の Tmax,ss（中央値）は 2.00 時間，AUCtau,ss（平均値，以下同様）は 137000 ng· h/mL，Cmax,ss は 14100 ng/mL であり，LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与した過去の臨床試験の結果と同様であった。

Figure 3-3　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中 sacubitrilat 濃度の推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2126 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差

Table 3-5　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ696 400 mg
AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	19
	平均値 ± 標準偏差	137000 ± 39400
	中央値	131000
	最小値～最大値	66800～218000
	CV%	28.7
Cmax,ss (ng/mL)	N	19
	平均値 ± 標準偏差	14100 ± 3600
	中央値	14200
	最小値～最大値	7790～19600

		LCZ696 400 mg
	CV%	25.5
Tmax,ss (h)	N	19
	中央値	2.00
	最小値～最大値	1.00～4.00

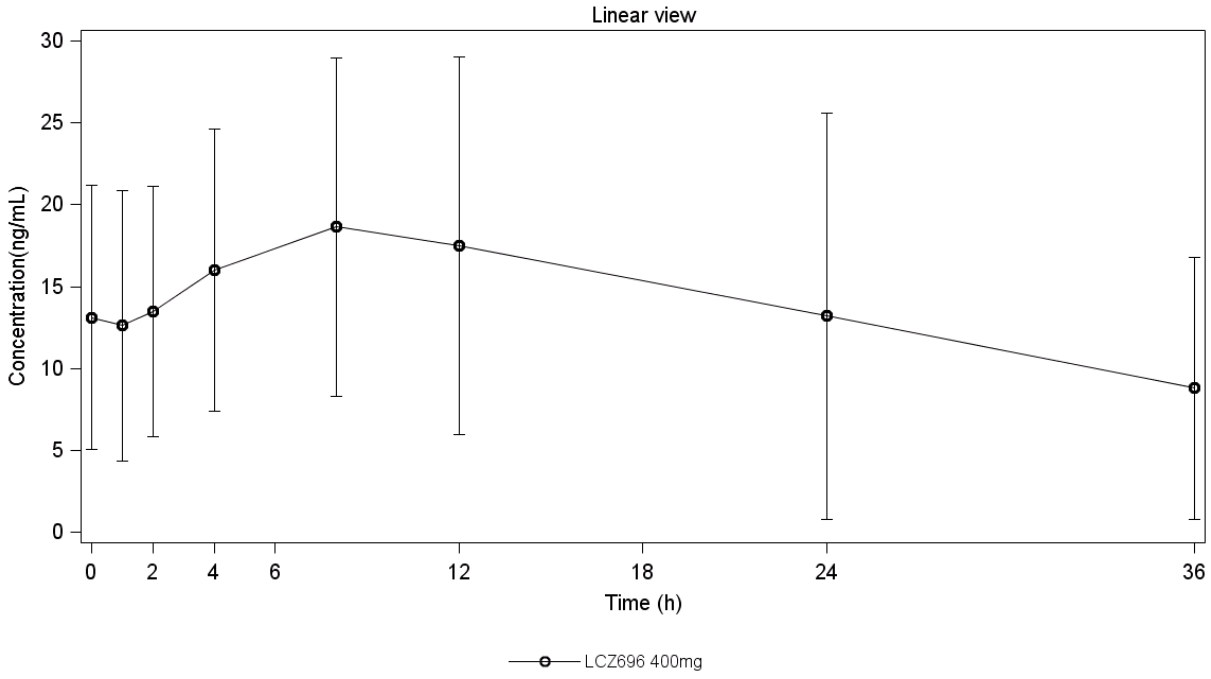
Source：A2126 試験-Table 14.2-1.1

LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の CSF 中 sacubitrilat 濃度の推移を Figure 3-4 に，sacubitrilat の PK パラメータを Table 3-6 に示す。

定常状態の CSF 中 sacubitrilat の Tmax,ss（中央値）は 8.00 時間，AUCtau,ss（平均値，以下同様）は 387 ng· h/mL，Cmax,ss は 19.2 ng/mL，Ctrough は 13.2 ng/mL であった。1 名で Cmax（58.8 ng/mL）が他の被験者の 2 倍を超え，Ctrough が 56.6 ng/mL であった。本被験者の血漿中 sacubitrilat の曝露量は被験者間のばらつきの範囲内であった。また，本被験者の CSF 中の 3 種のアミロイド β（1-42，1-40，及び 1-38）の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h は，いずれもベースラインから減少していた。

AUCtau,ss に基づいた sacubitrilat の CSF/血漿比は 0.002825 であった。

Figure 3-4　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の CSF 中 sacubitrilat 濃度の推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2126 試験-Figure 14.2-1.3
平均値 ± 標準偏差

Table 3-6　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の CSF 中 sacubitrilat の PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ696 400 mg
AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	16
	平均値 ± 標準偏差	387 ± 261
	中央値	338
	最小値～最大値	154～1290
	CV%	67.4
Cmax,ss (ng/mL)	N	17
	平均値 ± 標準偏差	19.2 ± 11.3
	中央値	17.9
	最小値～最大値	9.09～58.8
	CV%	58.9
Tmax,ss (h)	N	17
	中央値	8.00
	最小値～最大値	3.98～12.0

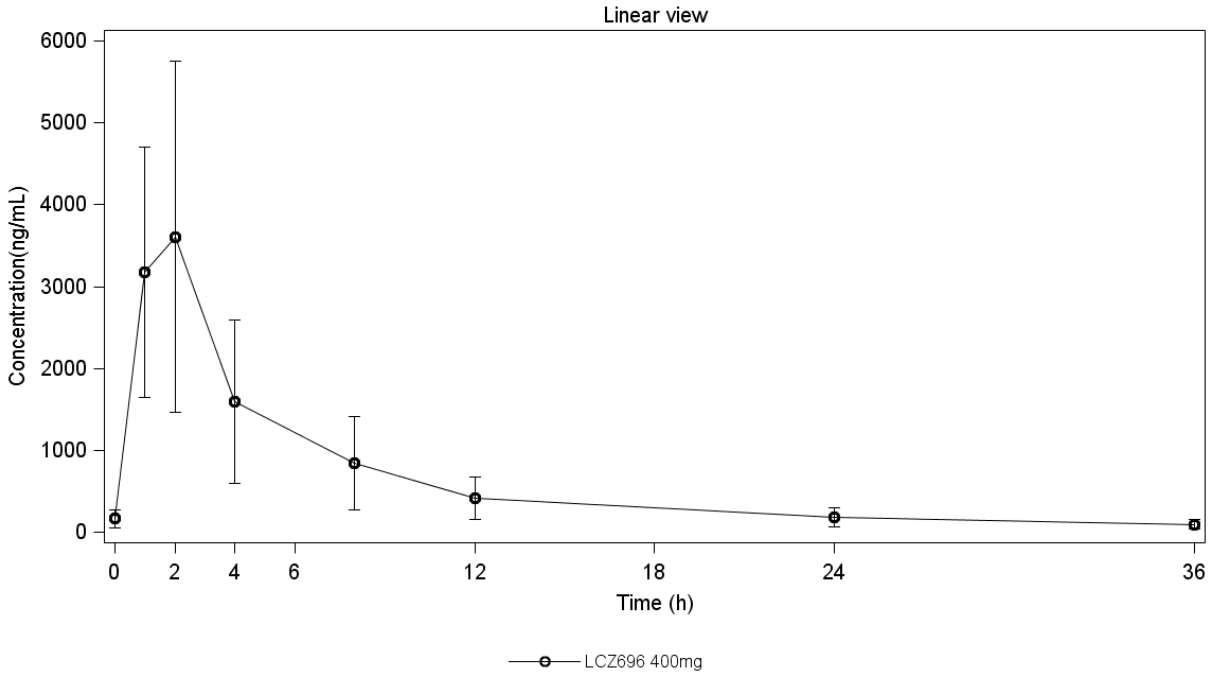
Source：A2126 試験-Table 14.2-1.4

3）バルサルタンの PK パラメータ

LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中バルサルタン濃度の推移を Figure 3-5 に，バルサルタンの PK パラメータを Table 3-7 に示す。

定常状態の血漿中バルサルタンの Tmax,ss（中央値）は 1.03 時間，AUCtau,ss（平均値，以下同様）は 21300 ng· h/mL，Cmax,ss は 3910 ng/mL であり，LCZ696 400 mg を 1 日 1 回反復投与した過去の臨床試験の結果と同様であった。

Figure 3-5　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中バルサルタン濃度の推移（A2126 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2126 試験-Figure 14.2-1.1
平均値 ± 標準偏差

Table 3-7　LCZ696 400 mg を反復投与したときの定常状態の血漿中バルサルタンの PK パラメータ（A2126 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ696 400 mg
AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	19
	平均値 ± 標準偏差	21300 ± 11200
	中央値	19400
	最小値～最大値	7940～495000
	CV%	52.8
Cmax,ss (ng/mL)	N	19
	平均値 ± 標準偏差	3910 ± 2100
	中央値	3420
	最小値～最大値	1030～9380
	CV%	53.7
Tmax,ss (h)	N	19
	中央値	1.03
	最小値～最大値	1.00～2.05

Source：A2126 試験-Table 14.2-1.1

PD の結果

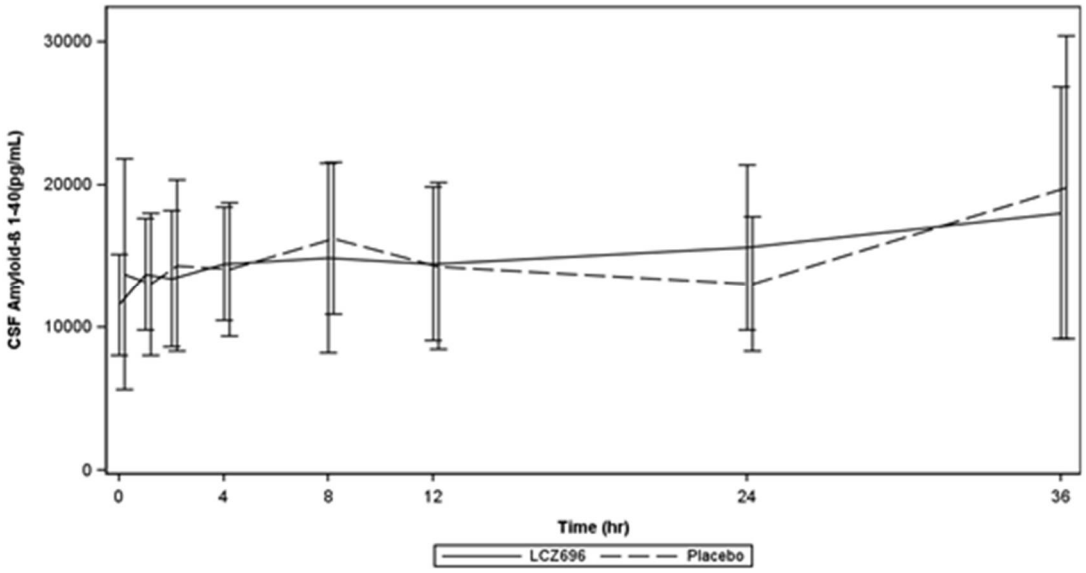
（1）主要評価項目：CSF 中アミロイドβ1-40 濃度

LCZ696 400 mg を反復投与したときのベースライン及び Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-40 濃度の推移を Figure 3-6 に，Day 14 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h のベースラインからの変化量を Table 3-8 に，変化量の群間比較を Table 3-9 に示す。

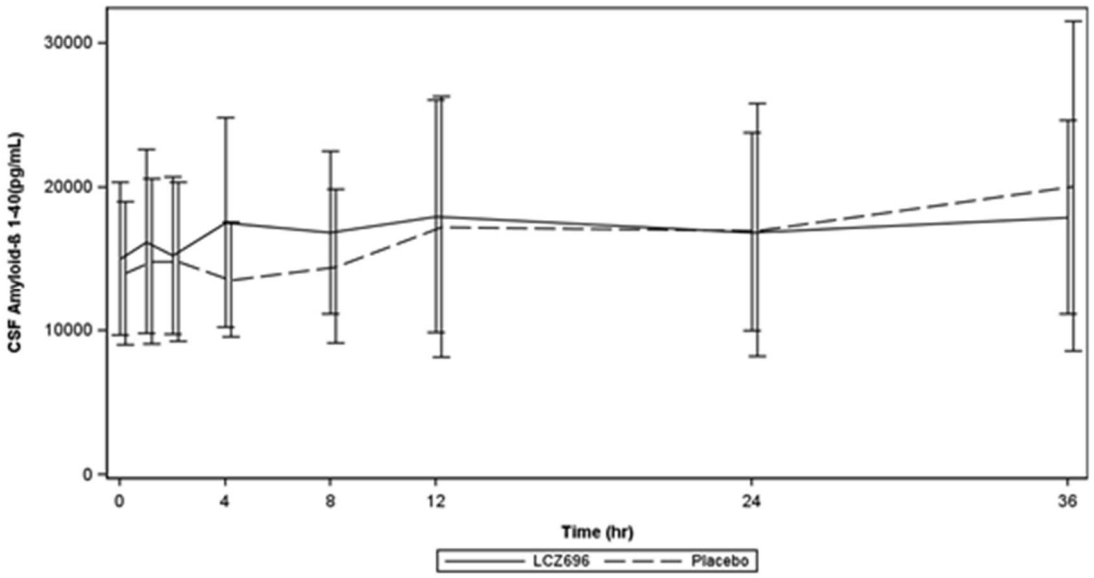
Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-40 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h のいずれも，ベースラインからの変化量にプラセボ群と LCZ696 群で違いはみられなかった（それぞれ p＝0.655 及び 0.828）。CSF 中アミロイドβ1-40 の濃度，AUEC0-24h，及び AUEC0-36h と，血漿中 sacubitrilat 濃度，CSF 中 sacubitrilat 濃度，及び CSF 中 sacubitrilat の AUC との間に，明らかな関連はみられなかった。

Figure 3-6　LCZ696 400 mg を反復投与したときの CSF 中アミロイドβ1-40 濃度の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）

ベースライン



Day 14



Source：A2126 試験-Figure 14.2-3.1

Table 3-8　LCZ696 400 mg を反復投与したときの Day 14 の CSF 中アミロイドβ 1-40 のベースラインからの変化量（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	LCZ696 群			プラセボ群		
	ベースライン	反復投与後	変化量	ベースライン	反復投与後	変化量
AUEC0-24h (pg·h/mL)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	356264.3 ± 103879.51	412403.2 ± 141152.74	56138.9 ± 154604.72	342756.1 ± 117311.31	383226.1 ± 157925.53	40469.9 ± 119080.77
中央値	350379.1	387550.0	50400.0	340301.7	338275.0	10355.0
最小値～最大値	165405～ 594000	223280～ 736100	−211640～ 373450	149730～ 647312	173130～ 715997	−104950～ 321574
AUEC0-36h (pg·h/mL)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	551061.5 ± 164312.51	630561.3 ± 220273.91	79499.7 ± 245454.42	536543.5 ± 189277.27	605377.5 ± 261573.13	68834.0 ± 209654.27
中央値	525568.7	580700.0	55508.6	551428.6	540505.9	8532.5
最小値～最大値	248108～ 944691	288260～ 1104150	−307535～ 586100	232830～ 970968	255570～ 1142597	−203950～ 548974

Source：A2126 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.3

Table 3-9　LCZ696 400 mg を反復投与したときの Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-40 のベースラインからの変化量の群間比較（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	推定値：LCZ696 群−プラセボ群(95%信頼区間)	p 値
AUEC0-24h (pg·h/mL)	LCZ696 群	17	20441.88 (−71901.30～112785.06)	0.655
	プラセボ群	18		
AUEC0-36h (pg·h/mL)	LCZ696 群	17	16332.96 (−135541.51～168207.42)	0.828
	プラセボ群	18		

Source：A2126 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.2，Table 14.2-3.3，Table 14.2-3.4

（2）副次評価項目

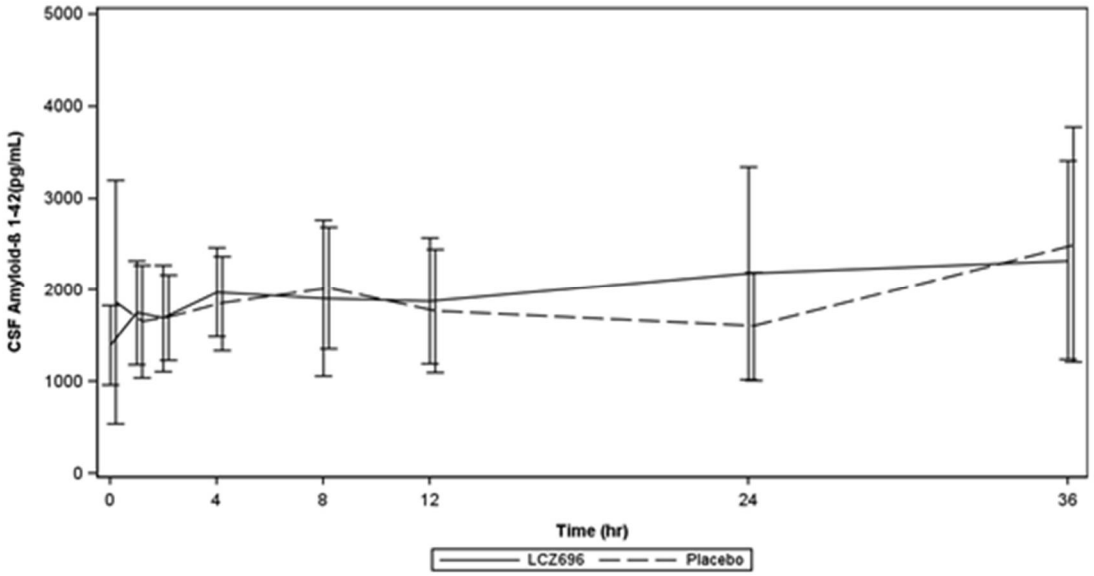
1）CSF 中アミロイドβ1-42 濃度

LCZ696 400 mg を反復投与したときのベースライン及び Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-42 濃度の推移を Figure 3-7 に，Day 14 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h のベースラインからの変化量を Table 3-10 に，変化量の群間比較を Table 3-11 に示す。

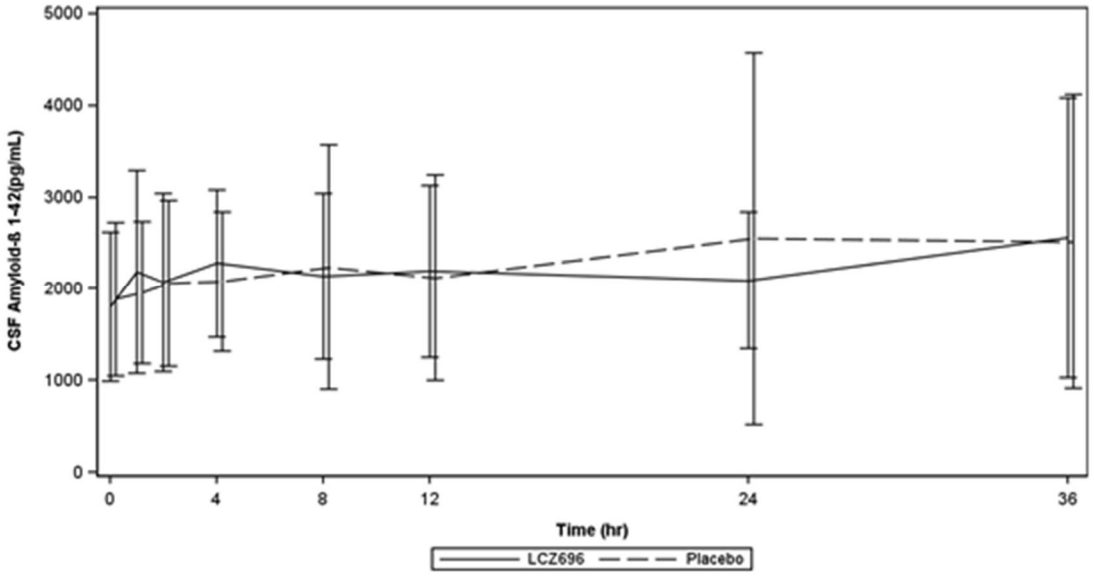
Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-42 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h のいずれも，プラセボ群と LCZ696 群でベースラインからの変化量に違いはみられなかった（それぞれ p＝0.557 及び 0.660）。CSF 中アミロイドβ1-42 の濃度，AUEC0-24h，及び AUEC0-36h と，血漿中 sacubitrilat 濃度，CSF 中 sacubitrilat 濃度，及び CSF 中 sacubitrilat の AUC との間に，明らかな関連はみられなかった。

Figure 3-7　LCZ696 400 mg を反復投与したときの CSF 中アミロイド β 1-42 濃度の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）

ベースライン



Day 14



Source：A2126 試験-Figure 14.2-2.1

Table 3-10　LCZ696 400 mg を反復投与したときの Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-42 のベースラインからの変化量（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	LCZ696 群			プラセボ群		
	ベースライン	反復投与後	変化量	ベースライン	反復投与後	変化量
AUEC0-24h (pg·h/mL)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	47289.5 ± 13164.16	52090.0 ± 18618.01	4800.5 ± 23426.63	42604.7 ± 12847.02	53547.5 ± 25760.23	10942.8 ± 19820.77
中央値	48450.0	48075.0	9527.5	42132.7	45787.5	5434.5
最小値～最大値	21118～73544	26018～91750	−31051～44055	17750～66782	21624～114710	−14955～47928
AUEC0-36h (pg·h/mL)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	73167.4 ± 21488.22	81043.7 ± 29565.07	7876.3 ± 40058.24	66702.1 ± 21635.92	83885.4 ± 45323.16	17183.3 ± 38155.29
中央値	70453.6	78000.0	14925.9	64945.4	75662.0	5434.7
最小値～最大値	31677～107549	36572～137625	−70977～68175	27542～109395	31164～206090	−31180～105916

Source：A2126 試験-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.3

Table 3-11　LCZ696 400 mg を反復投与したときの Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-42 のベースラインからの変化量の群間比較（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	推定値：LCZ696 群 − プラセボ群(95%信頼区間)	p 値
AUEC0-24h (pg·h/mL)	LCZ696 群	17	−4374.08 (−19372.94～10624.79)	0.557
	プラセボ群	18		
AUEC0-36h (pg·h/mL)	LCZ696 群	17	−5754.79 (−32122.78～20613.20)	0.660
	プラセボ群	18		

Source：A2126 試験-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2，Table 14.2-2.3，Table 14.2-2.4

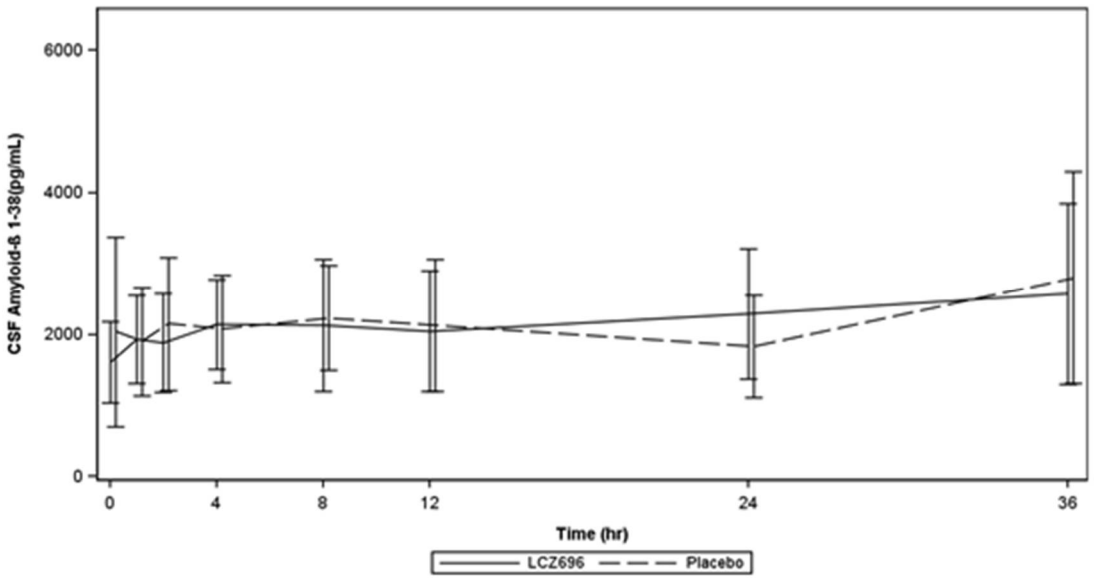
2）CSF 中アミロイドβ1-38 濃度

LCZ696 400 mg を反復投与したときのベースライン及び Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-38 濃度の推移を Figure 3-8 に，Day 14 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h のベースラインからの変化量を Table 3-12 に，変化量の群間比較を Table 3-13 に示す。

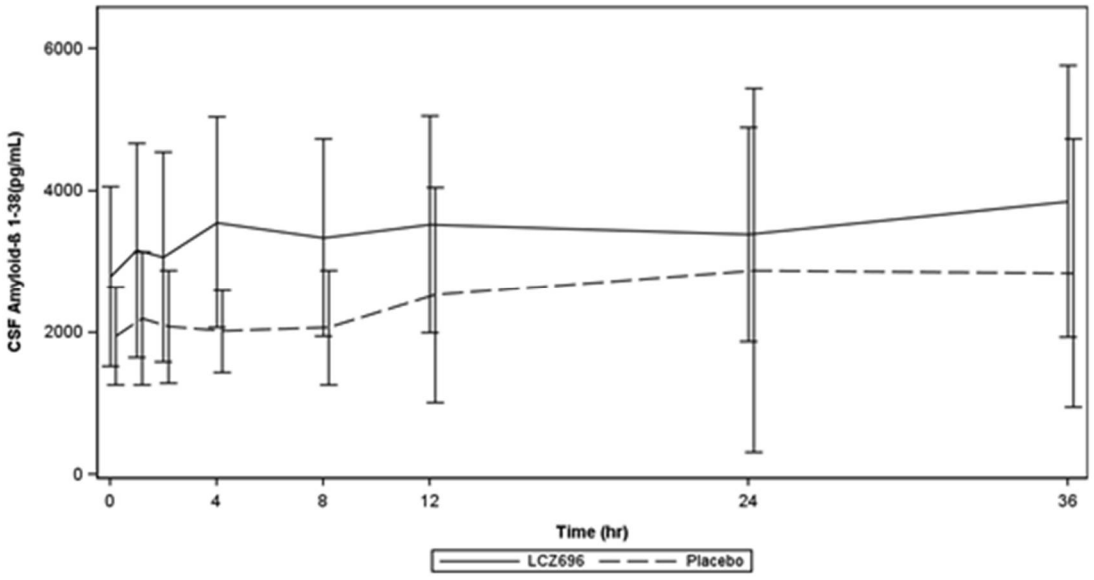
Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-38 の AUEC0-24h のベースラインからの変化量は，プラセボ群よりも LCZ696 群の方が有意に大きかった（p = 0.026）。AUEC0-36h のベースラインからの変化量は，LCZ696 群，プラセボ群ともに増加傾向がみられ，プラセボ群よりも LCZ696 群の方が大きかった（p = 0.058）。CSF 中アミロイド及び CSF 中 sacubitrilat の AUC との間に，明らかな関連はみられなかった。

Figure 3-8　LCZ696 400 mg を反復投与したときの CSF 中アミロイド β 1-38 濃度の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）

ベースライン



Day 14



Source：A2126 試験-Figure 14.2-4.1

Table 3-12　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-38 のベースラインからの変化量（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	LCZ696 群			プラセボ群		
	ベースライン	反復投与後	変化量	ベースライン	反復投与後	変化量
AUEC0-24h (pg·h/mL)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	51304.9 ± 16041.29	81642.5 ± 29890.70	30337.6 ± 31626.13	49484.2 ± 18282.08	58207.5 ± 31786.08	8723.2 ± 22905.30
中央値	46620.0	78385.0	35618.8	46868.9	49570.0	2220.1
最小値～最大値	24725～78010	36965～136710	−16780～93850	21474～102248	24819～153940	−18470～53501
AUEC0-36h (pg·h/mL)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	79256.6 ± 25214.67	126201.7 ± 45820.55	46945.1 ± 49756.88	76621.5 ± 29291.12	92480.6 ± 56843.33	15859.0 ± 43961.81
中央値	73376.8	121190.0	58495.0	74702.9	77842.7	2704.5
最小値～最大値	37088～126770	46409～206550	−26852～142330	33186～153371	35871～273100	−37820～119729

Source：A2126 試験-Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.3

Table 3-13　LCZ696 400 mg を反復投与したときの Day 14 の CSF 中アミロイドβ1-38 のベースラインからの変化量の群間比較（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	推定値：LCZ696 群 −プラセボ群 (95%信頼区間)	p 値
AUEC0-24h (pg·h/mL)	LCZ696 群	17	21916.37 (2767.16～41065.58)	0.026
	プラセボ群	18		
AUEC0-36h (pg·h/mL)	LCZ696 群	17	31549.18 (−1100.04～64198.40)	0.058
	プラセボ群	18		

Source：A2126 試験-Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.2，Table 14.2-4.3，Table 14.2-4.4

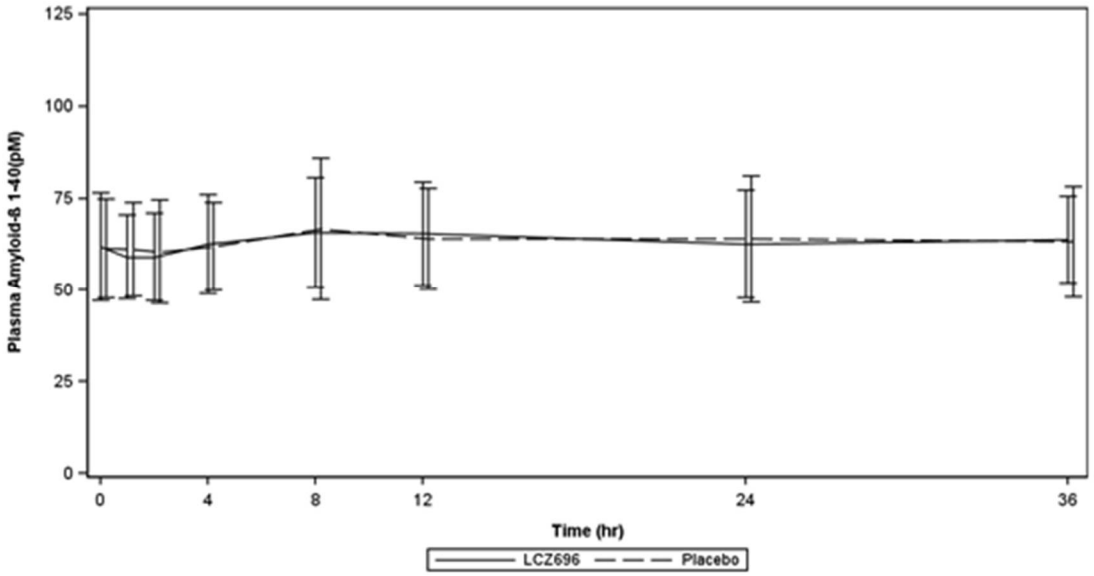
(3) 探索的評価項目

LCZ696 400 mg を反復投与したときのベースライン及び Day 14 の血漿中アミロイドβ1-40 濃度の推移を Figure 3-9 に，Day 14 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h のベースラインからの変化量を Table 3-14 に，変化量の群間比較を Table 3-15 に示す。

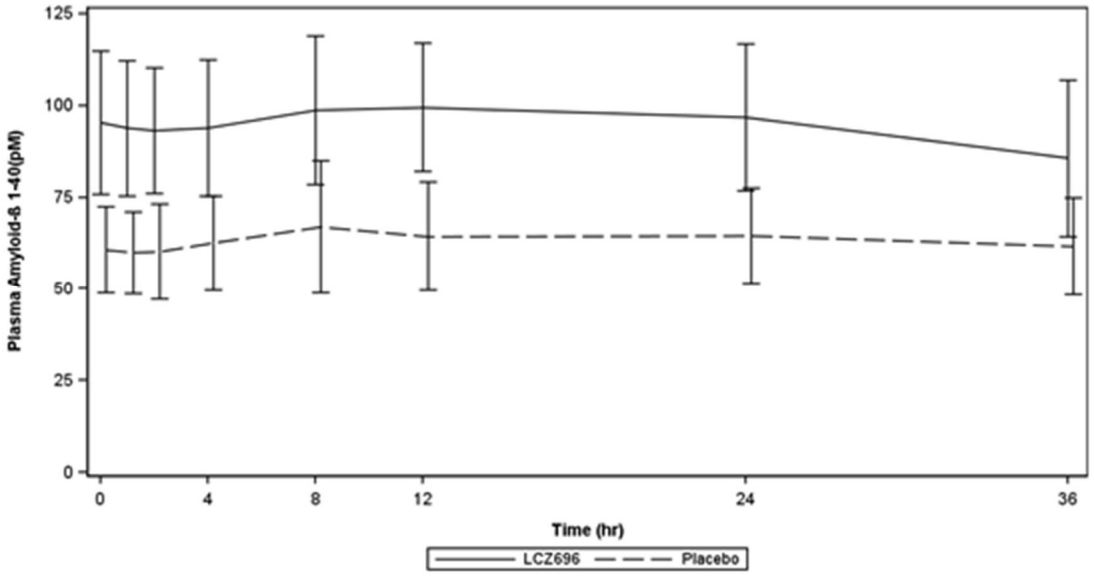
Day 14 の血漿中アミロイドβ1-40 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h のいずれも，ベースラインからの変化量は，プラセボ群よりも LCZ696 群の方が有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$）。血漿中 sacubitrilat 濃度及び血漿中アミロイドβ1-40 濃度に相関はみられなかった。血漿中 sacubitrilat の AUCtau,ss と血漿中アミロイドβ1-40 の AUEC0-24h 及び AUEC0-36h に関連性が示唆された。

Figure 3-9　LCZ696 400 mg を反復投与したときの血漿中アミロイド β 1-40 濃度の推移（A2126 試験，PD 解析対象集団）

ベースライン



Day 14



Source：A2126 試験-Figure 14.2-5.1

Table 3-14　LCZ 400 mg を反復投与したときの Day 14 の血漿中アミロイドβ 1-40 のベースラインからの変化量（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	LCZ696 群			プラセボ群		
	ベースライン	反復投与後	変化量	ベースライン	反復投与後	変化量
AUEC0-24h (pmol·h/L)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	1528.9 ± 326.27	2335.9 ± 430.16	807.0 ± 233.23	1533.4 ± 361.85	1539.2 ± 331.82	5.8 ± 103.93
中央値	1464.7	2215.0	763.6	1515.5	1506.3	−1.9
最小値～最大値	1099～2251	1797～3198	354～1201	1067～2640	1110～2589	−138～209
AUEC0-36h (pmol·h /L)						
N	17	17	17	18	18	18
平均値 ± 標準偏差	2287.0 ± 480.22	3430.9 ± 660.12	1143.9 ± 373.29	2296.9 ± 551.28	2296.4 ± 481.63	−0.4 ± 154.49
中央値	2194.9	3287.2	1109.3	2274.9	2264.6	−4.3
最小値～最大値	1654～3295	2601～4758	463～1791	1623～3991	1703～3825	−293～280

Source：A2126 試験-Table 14.2-5.1，Table 14.2-5.3

Table 3-15　LCZ696 400 mg を反復投与したときの Day 14 の血漿中アミロイドβ 1-40 のベースラインからの変化量の群間比較（A2126 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N 数	推定値：LCZ696 群 − プラセボ群 (95%信頼区間)	p 値
AUEC0-24h (pmol·h/L)	LCZ696 群	17	801.09 (676.15～926.03)	<0.001
	プラセボ群	18		
AUEC0-36h (pmol·h/L)	LCZ696 群	17	1144.05 (946.70～1341.40)	<0.001
	プラセボ群	18		

Source：A2126 試験-Table 14.2-5.2，Table 14.2-5.4

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.2.1 B2223 試験（参考資料）

5.3.4.2-1-B2223 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, controlled, crossover study to evaluate the sodium excretion of LCZ696 in patients with stable heart failure, in patients with hypertension, and in healthy volunteers

治験実施医療機関

2 施設（ロシア）

試験期間

2011 年 3 月 9 日（最初の被験者のスクリーニング日）

2012 年 6 月 17 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

2012 年 8 月 10 日 試験中止日

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 心不全患者及び高血圧患者を対象に，LCZ 400 mg/日を投与したときの 24 時間尿中 Na 量をバルサルタン（VAL）320 mg/日と比較評価する。
- 心不全患者及び高血圧患者を対象に，LCZ 400 mg/日を 7 日間投与したときの 7 日間累積尿中 Na 量を VAL 320 mg/日と比較評価する。

副次目的

- 心不全患者及び高血圧患者において，LCZ の急性及び累積性の利尿効果を，VAL と比較評価する。
- 心不全患者及び高血圧患者において，LCZ 400 mg/日を 7 日間投与したときのバイオマーカー［尿中環状グアノシン一リン酸（cGMP），血漿中心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体中間フラグメント（MR-proANP），血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），血漿中ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP），血漿中エンドセリン-1 前駆体 C 端フラグメント（CT-proET-1），血漿中アルドステロン，血漿中アドレノメジュリン前駆体中間フラグメント（MR-proADM），及び血漿中 C 型ナトリウム利尿ペプチド前駆体（proCNP）］の変化量を評価する。さらに，これらのバイオマーカーの変化量を LCZ 200 mg 1 日 2 回投与と LCZ 400 mg 1 日 1 回投与で比較評価する。

- 電解質（Na，カリウム，Cl，及び Ca）の尿中量及び血漿中クレアチニンのベースラインからの変化量を評価する。
- 心不全患者及び高血圧患者において，臥位測定による収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP）及び脈拍数への LCZ の影響を，それぞれの対象内及び対象間で VAL と比較評価する。
- LCZ の腎循環動態パラメータ［推算糸球体濾過量（eGFR）及び腎血流量（RBF）］への影響を評価する。
- LCZ の安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 探索的なバイオマーカー（adiponectin）の変化量を評価する。
- グルコース及びインスリンプロファイルの LCZ による変化を VAL と比較評価する。
- 尿中アルブミン排泄及び遊離脂肪酸の変化量を評価する。
- 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，薬剤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，症状の安定した心不全患者及び高血圧患者を対象とした二重盲検，VAL 対照，2 期クロスオーバー試験である。なお，当初健康被験者を対象としたコホートを計画したが，実施しなかった。

本試験は，スクリーニング期，導入期及び試験期からなる第 1 期，ウォッシュアウト期及び試験期からなる第 2 期，並びに試験終了時で構成された。被験者は，第 1 期の導入期（Day −7）より試験終了時検査までの試験期間中は実施医療機関に滞在し，この期間を通して食事中の Na は 8.6 g/日，カリウムは 5 g/日に制限され，12 時間ごとに尿を採取した。心不全患者の被験薬は LCZ 200 mg（1 日 2 回）（LCZ 群），対照薬は VAL 160 mg（1 日 2 回）（VAL 群），高血圧患者の被験薬は LCZ 400 mg（1 日 1 回）（LCZ 群），対照薬は VAL 320 mg（1 日 1 回）（VAL 群）で，各対象被験者にそれぞれの対照薬と被験薬を 2 期のクロスオーバー法で投与した。第 1 期の Day −1 に，それぞれの対象で組入れ基準を満たした被験者を，第 1 期の試験期に被験薬及び第 2 期の試験期に対照薬の順で投与するグループ，又は第 1 期の試験期に対照薬及び第 2 期の試験期に被験薬の順で投与するグループに 1：1 の割合でランダム化し，割付けられた投与順序に従い二重盲検下で投与した。なお，第 1 期の導入期及び第 2 期のウォッシュアウト期では，心不全患者及び高血圧患者にはそれぞれの対照薬を非盲検で投与した。

試験のデザインをTable 3-1に示す。

Table 3-1　　試験デザイン（B2223 試験）

期	スクリーニング期	第 1 期		第 2 期		試験終了時検査
		導入期	試験期	ウォッシュアウト期	試験期	
Day	Day −28～−8	Day −7～−1	Day 1～7	Day −7～−1	Day 1～7	
		Na は 8.6 g，カリウムは 5 g に制限				
心不全患者 N = 16		VAL 160 mg 1 日 2 回	LCZ 200 mg 1 日 2 回 又は VAL 160 mg 1 日 2 回	VAL 160 mg 1 日 2 回	LCZ 200 mg 1 日 2 回 又は VAL 160 mg 1 日 2 回	
高血圧患者 N = 16		VAL 320 mg 1 日 1 回	LCZ 400 mg 1 日 1 回 又は VAL 320 mg 1 日 1 回	VAL 320 mg 1 日 1 回	LCZ 400 mg 1 日 1 回 又は VAL 320 mg 1 日 1 回	
健康被験者 N = 16		—	LCZ 200 mg 1 日 2 回 又は プラセボ	—	LCZ 200 mg 1 日 2 回 又は プラセボ	
PD プロファイル			X [a)]		X [a)]	
PK プロファイル			X [b)]		X [b)]	

Source：B2223 試験-Figure 9-1
a) 各試験期の Day 1 及び Day 7 に実施
b) 各試験期の Day 7 に実施

目標被験者数

目標組入れ被験者数：心不全患者 16 名，高血圧患者 16 名，合計 32 名

目標完了被験者数：心不全患者 14 名，高血圧患者 14 名，合計 28 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
- 心不全患者
  - 年齢が 18 歳以上の男性及び女性
  - ニューヨーク心臓学会（NYHA）の分類で II 度及び III 度の心不全を有する患者
  - スクリーニング前の 12 ヵ月以内に左室駆出率（LVEF）が 40%以下であった患者
  - Visit 1 に BNP が 100 pg/mL 以上の患者
  - Visit 1 及び 4 において坐位 SBP が 115～170 mmHg の範囲内の患者
  - Visit 1 における推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の者

- 高血圧患者
  - 年齢が 18 歳以上の男性及び女性
  - 直近の 2 ヵ月間に安定した降圧治療を受けている患者
  - Visit 1 及び 4 において坐位 SBP が 120～170 mmHg の範囲内の患者
  - 直近の 1 ヵ月に利尿薬の治療を受けていない患者
  - Visit 1 における eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の者
- 主な除外基準
  - 妊婦及び授乳婦
  - Visit 1 前の 6 ヵ月以内に，心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス術又は経皮的冠動脈インターベンション，及び脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴がある者
  - 第 3 度房室ブロックを有する患者，又はペースメーカーか植込み型除細動器を装着している者
  - 直近 3 ヵ月以内に，心室性頻脈又は循環不全をもたらすか生命を脅かす高度の不整脈が認められた者
  - 血管浮腫の既往歴がある者
  - 血液透析又は腎移植を受けたことがある者
  - 肝硬変の既往歴がある者
  - 肝性脳症，食道静脈瘤，又は門脈大静脈シャント術の既往歴がある者
  - 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病で少なくとも 2 ヵ月の血糖管理が必要な患者

治験薬

治験薬をTable 3-2に示す。

Table 3-2　　治験薬（B2223 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 200 mg	フィルムコート錠
LCZ696 錠 200 mg プラセボ	フィルムコート錠
LCZ696 錠 400 mg	フィルムコート錠
LCZ696 錠 400 mg プラセボ	フィルムコート錠
VAL489 錠 160 mg	フィルムコート錠
VAL489 錠 160 mg プラセボ	フィルムコート錠
VAL489 錠 320 mg	フィルムコート錠
VAL489 錠 320 mg プラセボ	フィルムコート錠

Source：B2223 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

本試験は LCZ と対照薬の投与を 2 期のクロスオーバー法で実施した。以下にそれぞれの投与方法を記す。

- 心不全患者
  - 試験期：LCZ 200 mg 又は VAL 160 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与
  - 導入期及びウォッシュアウト期：VAL 160 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与
- 高血圧患者
  - 試験期：LCZ 400 mg 又は VAL 320 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与
  - 導入期及びウォッシュアウト期：VAL 320 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与

被験者は，1 日 1 回投与の場合は朝 7:00～10:00 に，1 日 2 回投与の場合は朝 7:00～10:00 と夜 19:00～22:00 に，200 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 28～8 日以内（Day −28～−8）
- 第 1 期
  - 導入期：7 日間（Day −7～−1）
  - 試験期：7 日間（Day 1～7）
- 第 2 期
  - ウォッシュアウト期：7 日間（Day −7～−1）
  - 試験期：7 日間（Day 1～7）
- 試験終了時検査（Day 8）

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- 第 1 期及び第 2 期の試験期 Day 7 の VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中濃度を測定し，ノンコンパートメント法により以下の PK パラメータを算出した。
  - Cmax,ss，Tmax,ss，及び AUCtau,ss

PD

- 24 時間尿中 Na 排泄，7 日間累積尿中 Na 排泄

- 24 時間尿量，7 日間累積尿量
- eGFR，RBF
- 臥位測定による平均 SBP，DBP，脈拍数
- バイオマーカー
  - 尿中：cGMP
  - 血漿中：MR-proANP，BNP，NT-proBNP，CT-proET-1，アルドステロン，MR-proADM，proCNP

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 回以上投与された安全性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。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK パラメータを有し，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。
- PD 解析対象集団：評価可能な PD パラメータを有し，PD 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，対象患者別，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対象患者別，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対象患者別，投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は対象患者別，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対象患者別，投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は対象患者別，投与群別，及び測定時点別に示した。
- 心電図：心電図所見を対象患者別，投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は対象患者別，投与群別，及び測定時点別に示した。

(4) PK

- VAL，LBQ657，及び AHU377 の Cmax,ss，Tmax,ss，及び AUCtau,ss（心不全患者は AUC0-12h，高血圧患者は AUC0-24h）の記述統計量を対象患者別及び投与群別に示した。

（5）PD

- 主要評価
  - Day 1 の 24 時間尿中 Na 量（急性効果）について，ベースラインからの変化量を対数変換し，投与群，試験期，及び投与順序を固定効果，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。ベースライン値は，投与前に複数回測定した幾何平均値を用いた。Day 7 の累積尿中 Na 量（維持効果）の解析を同様に実施した。
  - 尿量は 24 時間尿中 Na 量と同様に解析した。
- 副次評価
  - 腎循環動態パラメータ（eGFR 及び RBF）について，ベースラインからの変化量を，投与群，試験期，及び投与順序を固定効果，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。急性効果として Day 1 及び維持効果として Day 7 のデータを用いた。ベースライン値は，投与前に複数回測定した算術平均値を用いた。投与群間の比較は測定時点ごとに実施した。投与群間の比較において，対数変換していないデータは投与群間の差及びその 95%信頼区間を，対数変換したデータは投与群間の平均値の比及びその 95%信頼区間を算出した。
  - 臥位測定の血圧及び脈拍数を腎循環動態パラメータと同様に解析した。
  - その他の PD パラメータ及びバイオマーカーを腎循環動態パラメータと同様に解析した。

試験成績

被験者の内訳

心不全患者及び高血圧患者の内訳をそれぞれTable 3-3及びTable 3-4に示す。

本試験に登録された 32 名の患者は，被験薬又は対照薬から投与開始する 2 グループ（LCZ－VAL，VAL－LCZ）にランダムに割付けられた。このうち，16 名は心不全患者で，16 名は高血圧症患者であった。治験実施計画書で予定していた健康被験者の登録を行わず，これらの患者を対象としたコホートを終了後，試験を中止とした。その理由は，患者でみられた LCZ の腎臓への効果を理解する上で，健康被験者からは，新たな情報が得られないと判断したためである。心不全患者では，16 名中 15 名が試験を完了し，1 名が有害事象（「血中クレアチニン増加」）により中止した。高血圧患者では，16 名中 15 名が試験を完了し，1 名が同意撤回により中止した。

Table 3-3　　被験者の内訳：心不全患者（B2223 試験）

	投与順：LCZ－VAL N = 8 n (%)	投与順：VAL－LCZ N = 8 n (%)	全被験者 N = 16 n (%)
完了例数	7 (87.5)	8 (100.0)	15 (93.8)

	投与順：LCZ－VAL N = 8 n (%)	投与順：VAL－LCZ N = 8 n (%)	全被験者 N = 16 n (%)
中止例数	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)
主な中止理由			
有害事象	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)

Source：B2223 試験-Table14.1-1.1.HF

Table 3-4　　被験者の内訳：高血圧患者（B2223 試験）

	投与順：LCZ－VAL N = 8 n (%)	投与順：VAL－LCZ N = 8 n (%)	全被験者 N = 16 n (%)
完了例数	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)
中止例数	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
主な中止理由			
同意撤回	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)

Source：B2223 試験-Table 14.1-1.1.HTN

解析したデータセット

心不全患者及び高血圧患者における解析対象集団をそれぞれTable 3-5及びTable 3-6に示す。

心不全患者では，ランダムに割付けられた 16 名が，すべて SAF，PD 解析対象集団，及び PK 解析対象集団に含まれた。高血圧患者では，ランダムに割付けられた 16 名のうち，全被験者が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた。VAL－LCZ の投与順グループに割付けられた 1 名は VAL 投与時の PK 評価前に試験を中止したため，PK 解析対象集団から除外され，PK 解析対象集団は 15 名となった。

Table 3-5　　解析対象集団：心不全患者（B2223 試験）

	投与順：LCZ－VAL N = 8 n (%)	投与順：VAL－LCZ N = 8 n (%)	全被験者 N = 16 n (%)
ランダム化された被験者数	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
安全性解析対象集団（SAF）	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
PD 解析対象集団	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
PK 解析対象集団	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)

Source：B2223 試験-Table 14.1-2.1.HF

Table 3-6　　解析対象集団：高血圧患者（B2223 試験）

	投与順：LCZ－VAL N = 8 n (%)	投与順：VAL－LCZ N = 8 n (%)	全被験者 N = 16 n (%)
ランダム化された被験者数	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
安全性解析対象集団（SAF）	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
PD 解析対象集団	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
PK 解析対象集団	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)

Source：B2223 試験-Table 14.1-2.1.HTN

人口統計学的特性及びその他の特性

心不全患者において，SAF 16 名の平均年齢は 65.4 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 170.3 cm 及び 95.6 kg であった。平均 BMI は 32.7 kg/m^2 であった。被験者はすべて白人で，男性が 87.5%であった。臥位の SBP 及び DBP の平均値はそれぞれ 135.3 mmHg 及び 82.1 mmHg であった。

高血圧患者において，SAF 16 名の平均年齢は 59.8 歳，身長及び体重の平均値はそれぞれ 165.4 cm 及び 83.5 kg であった。平均 BMI は 30.4 kg/m^2 であった。被験者はすべて白人で，男性が 43.8%であった。臥位の SBP 及び DBP の平均値はそれぞれ 139.6 mmHg 及び 79.3 mmHg 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

心不全患者及び高血圧患者の治験薬の曝露状況をそれぞれTable 3-7及びTable 3-8に示す。

心不全患者では，SAF 16 名のうち，15 名は治験実施計画書に従って治験薬を投与された。1 名は，第 1 期に LCZ 200 mg 1 日 2 回の投与を完了した後，ウォッシュアウト期に VAL を 1 日投与後中止した。

高血圧患者では，SAF 16 名のうち，15 名は治験実施計画書に従って治験薬を投与された。1 名は，第 1 期に VAL 320 mg 1 日 1 回を 5 日間投与後中止した。

Table 3-7　　治験薬の曝露状況：心不全患者（B2223 試験，SAF）

用量	投与期間（日）	投与被験者数
試験期		
LCZ 200 mg 1 日 2 回	7	16

用量	投与期間（日）	投与被験者数
VAL 160 mg 1 日 2 回	7	15
導入期 a)		
VAL 160 mg 1 日 2 回	7	16
ウォッシュアウト期 a)		
VAL 160 mg 1 日 2 回	1	1
VAL 160 mg 1 日 2 回	7	15

Source：B2223 試験-Table 14.3.1-1.3.HF
a) 非盲検

Table 3-8　　治験薬の曝露状況：高血圧患者（B2223 試験，SAF）

用量	投与期間（日）	投与被験者数
試験期		
LCZ 400 mg 1 日 1 回	7	15
VAL 320 mg 1 日 1 回	5	1
VAL 320 mg 1 日 1 回	7	15
導入期 a)		
VAL 320 mg 1 日 1 回	7	16
ウォッシュアウト期 a)		
VAL 320 mg 1 日 1 回	7	15

Source：B2223 試験-Table 14.3.1-1.3.HTN
a) 非盲検

（2）有害事象

1）有害事象

心不全患者及び高血圧患者で，試験期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率をそれぞれTable 3-9及びTable 3-10に示す。

心不全患者において，試験期に 16 名中 4 名（25.0%）に 6 件の有害事象が発現した。投与群別では，LCZ 群に 3 名（18.8%）5 件，VAL 群に 1 名（6.7%）1 件であった。SOC 別では，「臨床検査」及び「神経系障害」が各 2 名（12.5%），「感染症および寄生虫症」が 1 名（6.3%）であった。PT 別では，「血中クレアチニン増加」が 2 名（12.5%）に認められたが，それ以外の事象は各 1 名の発現であった。なお，LCZ 投与後のウォッシュアウト期に「気管支炎」が 1 名に発現した。

高血圧患者において，試験期に 16 名中 4 名（25.0%）に 4 件の有害事象が発現した。投与群別では，LCZ 群に 1 名（6.7%）1 件，VAL 群に 3 名（18.8%）3 件であった。SOC 別では，「胃腸障害」が 2 名（12.5%），「神経系障害」及び「腎および尿路障害」が各 1 名（6.3%）であった。PT 別では，いずれの事象も各 1 名の発現であった。

Table 3-9 試験期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：心不全患者（B2223 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ N = 16 n (%)	VAL N = 15 n (%)	全体 N = 16 n (%)
合計		3 (18.8)	1 (6.7)	4 (25.0)
感染症および寄生虫症				
合計		1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
	鼻咽頭炎	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
臨床検査				
合計		1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
	血中クレアチニン増加	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (12.5)
神経系障害				
合計		2 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)
	浮動性めまい	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
	失神寸前の状態	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)

Source：B2223 試験-Table 14.3.1-1.1.HF
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，同一試験期内に，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，同一試験期内に，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。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

Table 3-10　試験期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：高血圧患者（B2223 試験，SAF）

SOC	PT	LCZ N = 15 n (%)	VAL N = 16 n (%)	全体 N = 16 n (%)
合計		1 (6.7)	3 (18.8)	4 (25.0)
胃腸障害				
合計		1 (6.7)	1 (6.3)	2 (12.5)
	上腹部痛	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
	歯痛	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.3)
神経系障害				
合計		0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
	頭痛	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
腎および尿路障害				
合計		0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)

Source：B2223 試験-Table 14.3.1-1.1.HTN
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，同一試験期内に，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，同一試験期内に，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。
MedDRA Version 15.1 を使用した。

2）副作用

心不全患者において，副作用は 3 名（18.8%）に 3 件認められた。内訳は，「血中クレアチニン増加」が 2 名（LCZ 及び VAL 群に各 1 名）及び「失神寸前の状態」が 1 名（LCZ 群）であった。

高血圧患者において，副作用は認められなかった。

3）重症度別の有害事象

心不全患者において，すべての有害事象は中等度であり，高度及び軽度の事象は認められなかった。

高血圧患者において，すべての有害事象は軽度又は中等度であり，高度の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

心不全患者 1 名が有害事象（「血中クレアチニン増加」）により投与を中止した。本事象は，試験期 1（LCZ 投与）の Day 7 に発現した。試験終了後の Day 29 に消失が確認された。本事象は，中等度で治験薬（LCZ）との関連を否定できないと判断された。

高血圧患者では，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，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，心不全患者で有害事象として報告された「血中クレアチニン増加」の 2 名以外は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

バイタルサインでいくつかの異常が報告された。心不全患者で「失神寸前の状態」が発現した被験者において，Day 1 の LCZ 200 mg 投与 6 時間 35 分後の歩行中に当該事象が発現し，簡易血圧計で測定した SBP / DBP は 72 / 46 mmHg で，臥位による測定では 96 / 58 mmHg であった。「失神寸前の状態」は治験薬との関連を否定されなかった。また，別の心不全患者には，LCZ 投与中の Day 2 及び Day 5 に 2 回「浮動性めまい」が発現し，Day 5 の発現時に SBP / DBP が 83 / 38 mmHg に低下した。この低下は，臨床的に意味があると判断されなかった。いずれの「浮動性めまい」も，治験薬との関連を否定された。

2）心電図

本試験では，臨床的に意味のある心電図異常と判断された所見は認められなかった。

PK の結果

LBQ657 及び AHU377 の PK 測定結果において，以下の予測不能な結果が得られた。

- 高血圧患者 2 名において，VAL 320 mg 投与後のそれぞれの 11 血漿試料中に LBQ657 及び AHU377 が検出された。
- 心不全患者 3 名において，VAL 160 mg 投与後のそれぞれの 5 血漿試料中に LBQ657 及び AHU377 が検出された。

VAL 投与後に LBQ657 及び AHU377 が検出された理由は明らかではない。これらは評価しなかった。

（1）心不全患者

1）LCZ 投与時の PK パラメータ

心不全患者に LCZ 200 mg（1 日 2 回）を反復投与したときの定常状態における VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータをTable 3-11に示す。

VAL の Tmax,ss の中央値は 2 時間，Cmax,ss の平均値は 6340 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 45700 ng·h/mL であった。

LBQ657 の Tmax,ss の中央値は 2 時間，Cmax,ss の平均値は 168000 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 159000 ng·h/mL であった。

AHU377 の Tmax,ss の中央値は 0.5 時間，Cmax,ss の平均値は 2440 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 3420 ng·h/mL であった。

Table 3-11　LCZ 200 mg（1 日 2 回）を反復投与したときの定常状態における VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータ：心不全患者（B2223 試験，PK 解析対象集団）

		VAL	LBQ657	AHU377
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	16	16	16
	平均値 ± 標準偏差	45700 ± 21800	159000 ± 47600	3420 ± 1030
	中央値	41200	150000	3270
	最小値～最大値	16100～108000	111000～271000	2150～5370
	CV%	47.57	29.89	30.03
Cmax,ss (ng/mL)	n	16	16	16
	平均値 ± 標準偏差	6340 ± 2460	16800 ± 3830	2440 ± 1240
	中央値	5990	16600	2200
	最小値～最大値	2320～12400	12100～24900	873～5310
	CV%	38.77	22.75	50.62
Tmax,ss (h)	n	16	16	16
	中央値	2.00	2.00	0.500
	最小値～最大値	1.00～4.00	2.00～4.00	0.500～2.00

Source：B2223 試験-Table 14.2-1.1.HF

2）VAL 投与時の PK パラメータ

心不全患者に VAL 160 mg（1 日 2 回）を反復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 3-12に示す。

VAL の Tmax,ss の中央値は 2 時間，Cmax,ss の平均値は 6720 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 49700 ng·h/mL であった。

Table 3-12　VAL 160 mg（1 日 2 回）を反復投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータ：心不全患者（B2223 試験，PK 解析対象集団）

		VAL
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	15
	平均値 ± 標準偏差	49700 ± 14100
	中央値	46300
	最小値～最大値	31000～73400
	CV%	28.33
Cmax,ss (ng/mL)	n	15
	平均値 ± 標準偏差	6720 ± 1710
	中央値	6370
	最小値～最大値	4530～9670
	CV%	25.41
Tmax,ss (h)	n	15
	中央値	2.00
	最小値～最大値	2.00～4.00

Source：B2223 試験-Table 14.2-1.1.HF

（2）高血圧患者

1）LCZ 投与時の PK パラメータ

高血圧患者に LCZ 400 mg（1 日 1 回）を反復投与したときの定常状態における VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータをTable 3-13に示す。

VAL の Tmax,ss の中央値は 2 時間，Cmax,ss の平均値は 6230 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 44900 ng·h/mL であった。

LBQ657 の Tmax,ss の中央値は 2 時間，Cmax,ss の平均値は 19100 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 229000 ng·h/mL であった。

AHU377 の Tmax,ss の中央値は 1 時間，Cmax,ss の平均値は 3600 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 5110 ng·h/mL であった。

Table 3-13　LCZ 400 mg（1 日 1 回）を反復投与したときの定常状態における VAL，LBQ657，及び AHU377 の PK パラメータ：高血圧患者（B2223 試験，PK 解析対象集団）

		VAL	LBQ657	AHU377
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	15	14	15
	平均値 ± 標準偏差	44900 ± 15000	229000 ± 62600	5110 ± 1380
	中央値	42500	222000	5190
	最小値～最大値	25600～78500	148000～321000	3030～7680
	CV%	33.51	27.28	26.94
Cmax,ss (ng/mL)	n	15	15	15
	平均値 ± 標準偏差	6230 ± 1920	19100 ± 4340	3600 ± 2370
	中央値	6460	19500	2480
	最小値～最大値	2350～9080	10100～26900	510～9490
	CV%	30.80	22.75	65.87
Tmax,ss (h)	n	15	15	15
	中央値	2.00	2.00	1.00
	最小値～最大値	2.00～6.00	2.00～12.0	0.500～6.00

Source：B2223 試験-Table 14.2-1.1.HTN

2）VAL 投与時の PK パラメータ

高血圧患者に VAL 320 mg（1 日 1 回）を反復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 3-14に示す。

VAL の Tmax,ss の中央値は 4 時間，Cmax,ss の平均値は 6330 ng/mL，及び AUCtau,ss の平均値は 50200 ng·h/mL であった。

Table 3-14　VAL 320 mg（1 日 1 回）を反復投与したときの定常状態における VAL の PK パラメータ：高血圧患者（B2223 試験，PK 解析対象集団）

		VAL
AUCtau,ss (ng·h/mL)	n	15
	平均値 ± 標準偏差	50200 ± 18400
	中央値	43500
	最小値～最大値	21800～83500
	CV%	36.72
Cmax,ss (ng/mL)	n	15
	平均値 ± 標準偏差	6330 ± 2120
	中央値	6120
	最小値～最大値	2980～10300
	CV%	33.51
Tmax,ss (h)	n	15
	中央値	4.00
	最小値～最大値	2.00～4.00

Source：B2223 試験-Table 14.2-1.1.HTN

PD の結果

（1）主要評価項目

1）Day 1 における 24 時間尿中 Na 量

心不全患者

Day 1 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-15に，投与群別の 24 時間尿中 Na 量の推移をFigure 3-1に示す。

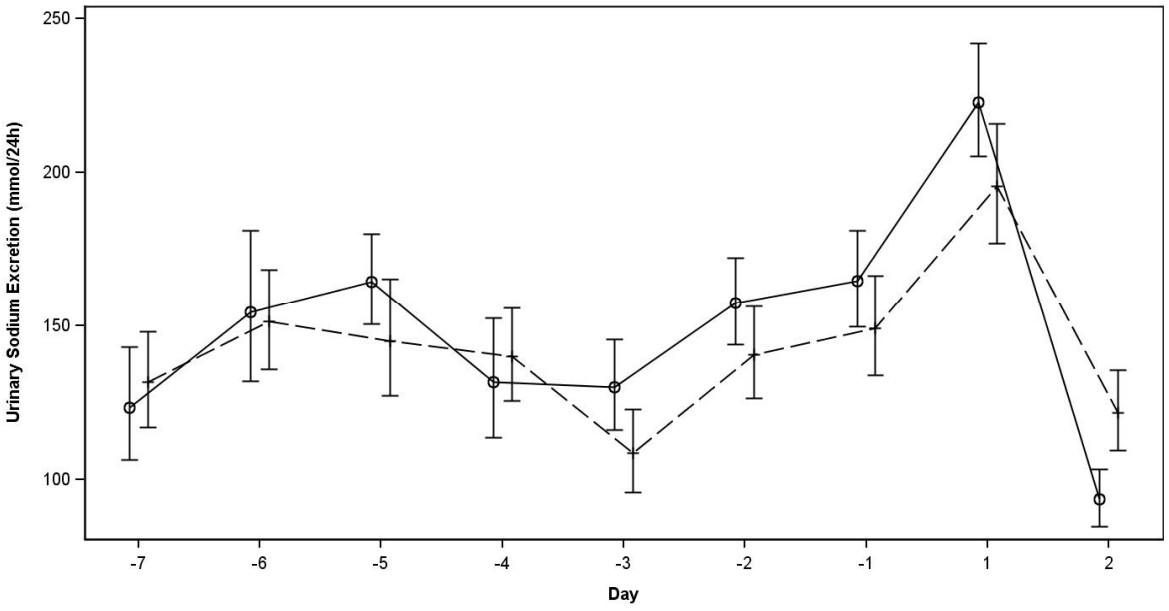
24 時間尿中 Na 量は，LCZ 群及び VAL 群ともベースラインと比べ Day 1 で増加した。Day 1 では，LCZ 群の 24 時間尿中 Na 量は VAL 群と比べ 11%増加したが，この増加は有意ではなかった。

Table 3-15　Day 1 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比	
Day	LCZ 200 mg	VAL 160 mg	(95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	220.58 (182.64～266.41)	198.73 (163.50～241.56)	1.11 (0.84～1.46)	0.443

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.4.1.HF
24 時間尿中 Na 量の単位は mmol/24 時間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 200 mg / VAL 160 mg

Figure 3-1　投与群別の 24 時間尿中 Na 量の推移：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2223 試験-Figure 14.2-2.1.4.HF
24 時間尿中 Na 量の単位は mmol/24 時間。
幾何平均値 ± 標準誤差
○：LCZ 200 mg，＋：VAL 160 mg

高血圧患者

Day 1 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-16に，投与群別の 24 時間尿中 Na 量の推移をFigure 3-2に示す。

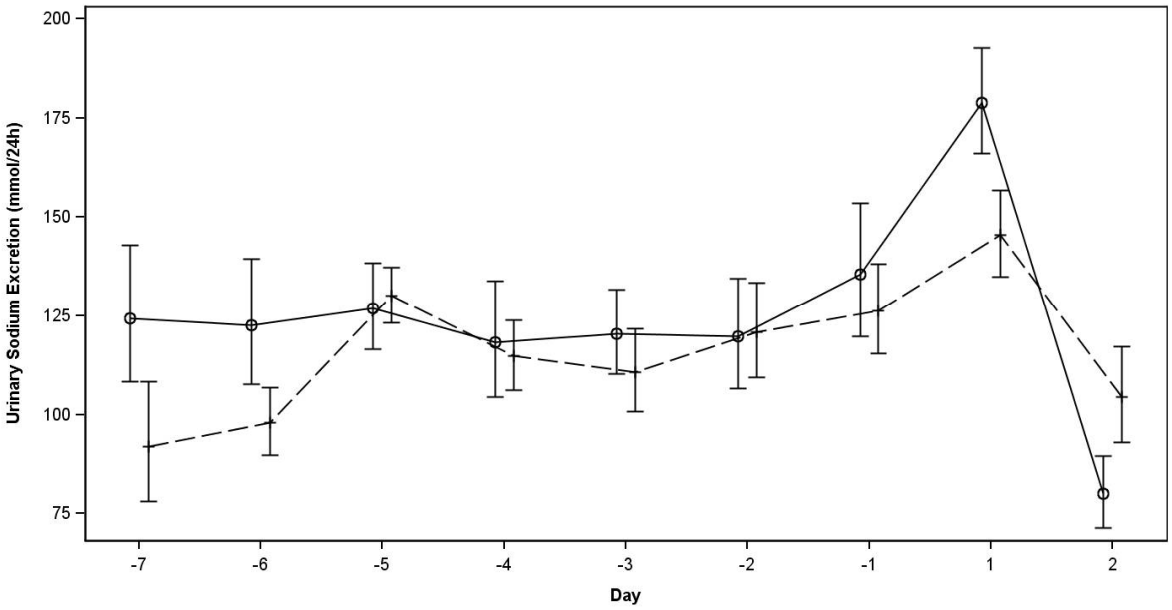
24 時間尿中 Na 量は，LCZ 群及び VAL 群ともベースラインと比べ Day 1 で増加した。Day 1 では，LCZ 群の 24 時間尿中 Na 量は VAL 群と比べ 21%増加したが，この増加は有意ではなかった。

Table 3-16　Day 1 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比	
Day	LCZ 400 mg	VAL 320 mg	(95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	177.40 (152.65～206.15)	146.18 (126.42～169.03)	1.21 (0.98～1.50)	0.068

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.4.1.HTN
24 時間尿中 Na 量の単位は mmol/24 時間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

Figure 3-2　投与群別の 24 時間尿中 Na 量の推移：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2223 試験-Figure 14.2-2.1.4.HTN
24 時間尿中 Na 量の単位は mmol/24 時間。
幾何平均値 ± 標準誤差
○：LCZ 400 mg，＋：VAL 320 mg

2）7 日間累積尿中 Na 量

心不全患者

7 日間累積尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-17に示す。

LCZ 群と VAL 群で，7 日間累積尿中 Na 量に明らかな差はなかった。

Table 3-17　7 日間累積尿中 Na 量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a)]	p 値
	LCZ 200 mg	VAL 160 mg		
7 日間累積	1020.57 (903.47～1152.84)	1114.18 (983.37～1262.39)	0.92 (0.80～1.05)	0.195

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.4.1.HF
7 日間累積尿中 Na 量の単位は mmol/7 日間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 200 mg / VAL 160 mg

高血圧患者

7 日間累積尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-18に示す。

LCZ 群と VAL 群で，7 日間累積尿中 Na 量に明らかな差はなかった。

Table 3-18　7 日間累積尿中 Na 量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a)]	p 値
	LCZ 400 mg	VAL 320 mg		
7 日間累積	906.81 (839.94～979.00)	943.26 (873.62～1018.45)	0.96 (0.86～1.07)	0.461

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.4.1.HTN
7 日間累積尿中 Na 量の単位は mmol/7 日間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

3）副次解析

a）Day 7 における 24 時間尿中 Na 量

心不全患者

Day 7 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-19に示す。

LCZ 群と VAL 群で，Day 7 の 24 時間尿中 Na 量に明らかな差はなかった。

Table 3-19　Day 7 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a)]	p 値
	LCZ 200 mg	VAL 160 mg		
Day 7	145.39 (117.60～179.76)	194.74 (156.38～242.50)	0.75 (0.55～1.02)	0.063

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.4.1.HF
24 時間尿中 Na 量の単位は mmol/24 時間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 200 mg / VAL 160 mg

高血圧患者

Day 7 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-20に示す。

LCZ 群と VAL 群で，Day 7 の 24 時間尿中 Na 量に明らかな差はなかった。

Table 3-20　Day 7 における 24 時間尿中 Na 量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比	
Day	LCZ 400 mg	VAL 320 mg	(95%信頼区間) [a]	p 値
Day 7	156.97 (138.33～178.13)	143.54 (126.46～162.93)	1.09 (0.94～1.27)	0.219

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.4.1.HTN
24 時間尿中 Na 量の単位は mmol/24 時間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

b）Day 1 及び Day 7 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量

心不全患者

Day 1 及び Day 7 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-21に，投与群別の Day 1 における採血期間ごとの尿中 Na 量をFigure 3-3に示す。

Day 1 における投与 12 時間後までの蓄尿時間ごとの Na 量は，LCZ 群で VAL 群と比べ 17%～90%大きく，投与 2～4 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.90，p = 0.025）及び 4～6 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.72，p = 0.030）で，両群間の差は有意であった。

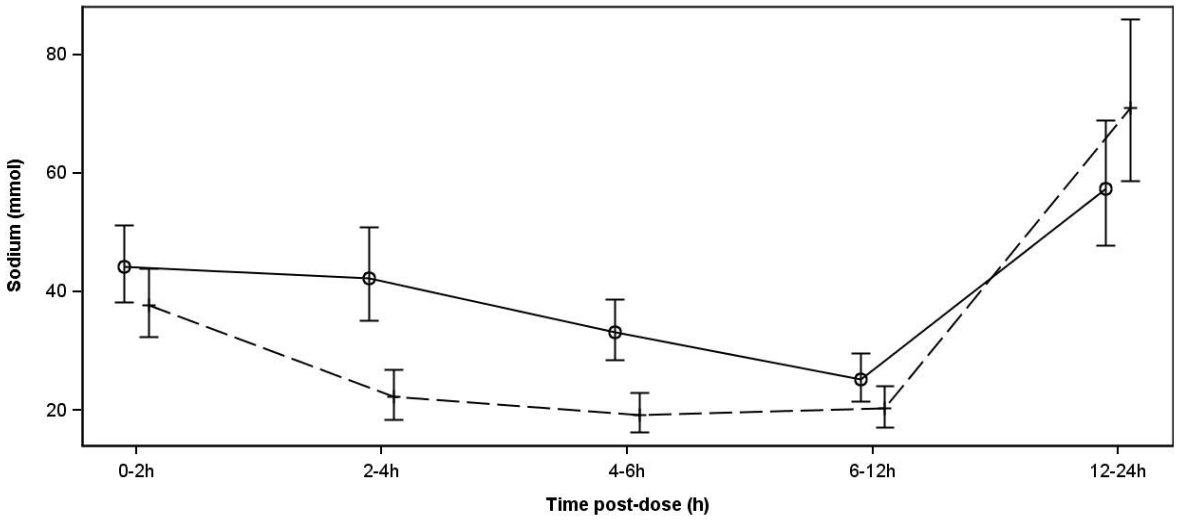
Day 7 における蓄尿時間ごとの Na 量を LCZ 群と VAL 群で比較したところ，一定の傾向はみられなかった。

Table 3-21　Day 1 及び Day 7 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間) LCZ 200 mg	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間) VAL 160 mg	幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a)]	p 値
1	0～2	44.22 (32.68～59.84)	37.68 (27.55～51.53)	1.17 (0.76～1.82)	0.460
	2～4	42.22 (28.84～61.82)	22.22 (14.97～32.97)	1.90 (1.09～3.31)	0.025
	4～6	33.15 (24.10～45.62)	19.28 (13.51～27.53)	1.72 (1.06～2.79)	0.030
	0～6	122.11 (96.78～154.07)	97.16 (74.97～125.92)	1.26 (0.88～1.79)	0.194
	6～12	25.22 (18.03～35.26)	20.29 (14.34～28.72)	1.24 (0.79～1.96)	0.323
	12～24	57.35 (39.32～83.65)	71.04 (47.98～105.20)	0.81 (0.47～1.40)	0.415
7	0～2	38.92 (28.36～53.41)	32.73 (23.38～45.81)	1.19 (0.79～1.80)	0.378
	2～4	28.22 (21.26～37.45)	25.93 (19.23～34.96)	1.09 (0.77～1.54)	0.607
	4～6	20.04 (15.86～25.31)	27.18 (21.30～34.69)	0.74 (0.55～0.99)	0.046
	0～6	92.72 (73.25～117.38)	94.51 (73.71～121.18)	0.98 (0.75～1.28)	0.877
	6～12	19.15 (14.51～25.27)	25.08 (18.60～33.81)	0.76 (0.51～1.14)	0.164
	12～24	40.49 (29.32～55.92)	67.84 (48.57～94.76)	0.60 (0.37～0.95)	0.032

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.2.HF
尿中 Na 量の単位は mmol。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 200 mg / VAL 160 mg

Figure 3-3　投与群別の Day 1 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2223 試験-Figure 14.2-2.2.HF
尿中 Na 量の単位は mmol。
幾何平均値 ± 標準誤差
○：LCZ 200 mg，＋：VAL 160 mg

高血圧患者

Day 1 及び Day 7 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量の投与群間比較の結果をTable 3-22に，投与群別の Day 1 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量をFigure 3-4に示す。

Day 1 における投与 12 時間後までの蓄尿時間ごとの Na 量は，LCZ 群で VAL 群と比べ 14%～108%大きく，投与 2～4 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 2.08，p = 0.005），4～6 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.53，p = 0.003），0～6 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.49，p = 0.003），及び 6～12 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.42，p = 0.040）で，両群間の差は有意であった。

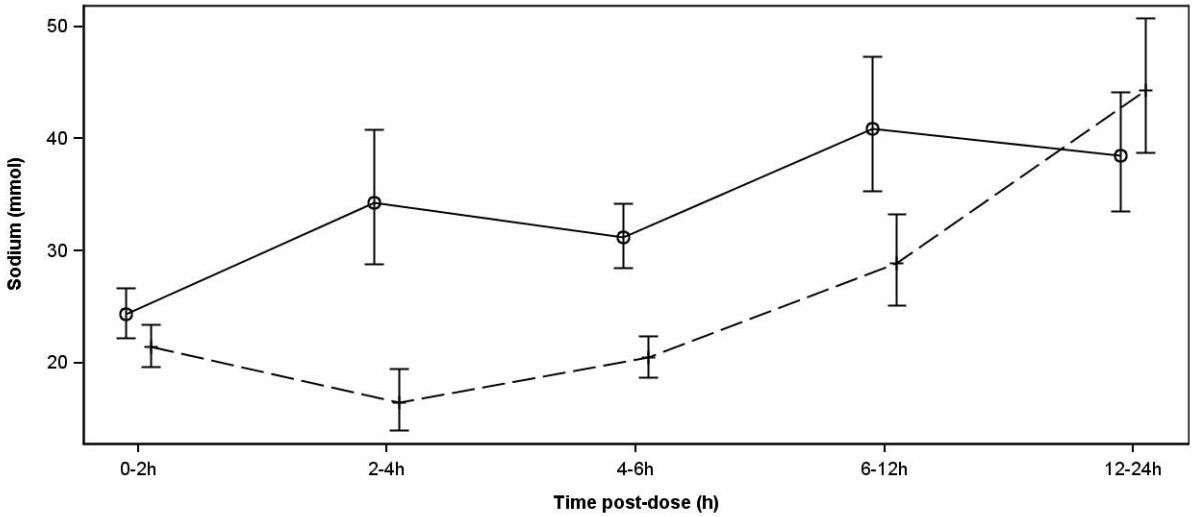
Day 7 における蓄尿時間ごとの Na 量を LCZ 群と VAL 群で比較したところ，一定の傾向はみられなかった。

Table 3-22　Day 1 及び Day 7 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a]	p 値
		LCZ 400 mg	VAL 320 mg		
Day 1	0～2	24.36 (20.20～29.37)	21.44 (17.90～25.68)	1.14 (0.88～1.47)	0.322
	2～4	34.28 (23.99～48.97)	16.50 (11.70～23.26)	2.08 (1.27～3.41)	0.005
	4～6	31.20 (25.83～37.69)	20.45 (17.04～24.54)	1.53 (1.17～1.98)	0.003
	0～6	91.38 (76.59～109.04)	61.38 (51.77～72.77)	1.49 (1.16～1.90)	0.003
	6～12	40.91 (30.22～55.39)	28.90 (21.52～38.80)	1.42 (1.02～1.97)	0.040
	12～24	38.45 (28.85～51.25)	44.35 (33.45～58.80)	0.87 (0.67～1.12)	0.246
Day 7	0～2	24.63 (19.29～31.45)	22.50 (17.63～28.73)	1.09 (0.77～1.55)	0.596
	2～4	27.32 (22.65～32.94)	26.25 (21.77～31.66)	1.04 (0.80～1.36)	0.760
	4～6	24.27 (18.99～31.01)	23.19 (18.16～29.63)	1.05 (0.83～1.32)	0.668
	0～6	78.40 (66.83～91.97)	74.30 (63.34～87.15)	1.06 (0.84～1.33)	0.615
	6～12	30.74 (21.99～42.96)	23.95 (17.14～33.47)	1.28 (0.91～1.80)	0.136
	12～24	36.79 (26.58～50.91)	41.26 (29.82～57.10)	0.89 (0.71～1.11)	0.279

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.2.HTN
尿中 Na 量の単位は mmol。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

Figure 3-4　投与群別の Day 1 における蓄尿時間ごとの尿中 Na 量：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）



Source：B2223 試験-Figure 14.2-2.2.HTN
尿中 Na 量の単位は mmol。
幾何平均値 ± 標準誤差
○：LCZ 400 mg，＋：VAL 320 mg

c）Day 1 及び Day 7 における Na 排泄率

心不全患者

Day 1 及び Day 7 における Na 排泄率の投与群間比較の結果をTable 3-23に示す。

Day 1 において，投与 6 時間後までは，Na 排泄率は LCZ 群で VAL 群より高い傾向があったが，有意な差ではなかった。Day 7 では，両群間に明らかな差はなかった。

Table 3-23　Day 1 及び Day 7 における Na 排泄率の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間) LCZ 200 mg	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間) VAL 160 mg	幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a]	p 値
Day 1	4.0	2.55 (1.84～3.54)	1.63 (1.16～2.29)	1.56 (0.97～2.51)	0.063
	6.0	1.93 (1.44～2.58)	1.44 (1.05～1.99)	1.34 (0.86～2.06)	0.183
	12.0	0.68 (0.48～0.97)	0.63 (0.44～0.90)	1.09 (0.69～1.72)	0.707
	24.0	0.71 (0.53～0.94)	1.00 (0.75～1.35)	0.71 (0.46～1.08)	0.103
Day 7	0.0	2.42 (1.61～3.63)	1.68 (1.12～2.53)	1.44 (0.81～2.56)	0.206
	4.0	1.82 (1.23～2.69)	1.82 (1.22～2.71)	1.00 (0.71～1.42)	0.990
	6.0	1.37 (0.99～1.88)	1.54 (1.11～2.13)	0.89 (0.72～1.10)	0.238
	12.0	0.64 (0.44～0.94)	0.78 (0.52～1.16)	0.82 (0.57～1.19)	0.272

Source：B2223 試験-Table 14.2-7.2.HF
Na 排泄率の単位は%。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 200 mg / VAL 160 mg

高血圧患者

Day 1 及び Day 7 における Na 排泄率の投与群間比較の結果をTable 3-24に示す。

Day 1 において，投与 12 時間後までは，Na 排泄率は LCZ 群で VAL 群より高い傾向があり，投与 4 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.37，p = 0.014），6 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.50，p = 0.004），及び 12 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.36，p = 0.033）では，LCZ 群で VAL 群と比べ有意に高かった。Day 7 では，両群間に明らかな差はなかった。

Table 3-24　Day 1 及び Day 7 における Na 排泄率の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a)]	p 値
		LCZ 400 mg	VAL 320 mg		
Day 1	4.0	1.51 (1.26～1.80)	1.10 (0.93～1.30)	1.37 (1.07～1.75)	0.014
	6.0	1.63 (1.34～1.97)	1.08 (0.90～1.30)	1.50 (1.16～1.96)	0.004
	12.0	0.81 (0.62～1.05)	0.59 (0.45～0.78)	1.36 (1.03～1.79)	0.033
	24.0	0.42 (0.31～0.57)	0.42 (0.31～0.57)	1.00 (0.77～1.30)	0.981
Day 7	0.0	0.76 (0.67～0.88)	0.84 (0.73～0.97)	0.91 (0.75～1.11)	0.323
	4.0	1.37 (1.17～1.62)	1.39 (1.19～1.63)	0.99 (0.79～1.24)	0.916
	6.0	1.25 (1.01～1.53)	1.17 (0.95～1.45)	1.06 (0.85～1.33)	0.566
	12.0	0.61 (0.45～0.81)	0.59 (0.44～0.79)	1.03 (0.89～1.20)	0.626

Source：B2223 試験-Table 14.2-7.2.HTN
Na 排泄率の単位は%。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

d）Day 1 及び Day 7 の 24 時間尿中，並びに 7 日間累積尿中クレアチニン値で補正した Na 量

心不全患者

Day 1 及び Day 7 の 24 時間尿中，並びに 7 日間累積尿中クレアチニン値で補正した Na 量（7 日間累積尿中のクレアチニン補正 Na 量）をTable 3-25に示す。

Day 1 及び Day 7 の 24 時間尿中，並びに 7 日間累積尿中のクレアチニン補正 Na 量は，いずれも両群間で明らかな差はなかった。

Table 3-25　投与群別の Day 1 及び Day 7 の 24 時間尿中，並びに 7 日間累積尿中のクレアチニン補正 Na 量：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

パラメータ	Day		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
クレアチニン補正 Na 量 (mmol/mmol クレアチニン)	Day 1	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	20.90 ± 6.010	21.06 ± 7.968
		CV%	28.761	37.840
		幾何平均値	20.10	19.68
		CV%（幾何平均値）	29.579	39.718
		中央値	19.7	24.1
		最小値～最大値	12.1～31.5	12.6～35.9
クレアチニン補正 Na 量 (mmol/mmol クレアチニン)	Day 7	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	16.07 ± 6.945	18.86 ± 6.704
		CV%	43.230	35.545
		幾何平均値	14.49	17.39
		CV%（幾何平均値）	52.630	48.910
		中央値	15.6	18.0
		最小値～最大値	5.3～27.2	4.8～30.9
クレアチニン補正 Na 量 (mmol/mmol クレアチニン)	7 日間累積	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	13.82 ± 3.409	15.00 ± 4.697
		CV%	24.669	31.302
		幾何平均値	13.40	14.33
		CV%（幾何平均値）	26.595	32.378
		中央値	14.0	13.6
		最小値～最大値	8.4～18.6	9.0～22.6

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.3.1.HF

高血圧患者

Day 1 及び Day 7 の 24 時間尿中，並びに 7 日間累積尿中のクレアチニン補正 Na 量をTable 3-26に示す。

Day 1 及び Day 7 の 24 時間尿中，並びに 7 日間累積尿中のクレアチニン補正 Na 量は，いずれも両群間で明らかな差はなかった。

Table 3-26　投与群別の Day 1 及び Day 7 の 24 時間尿中，並びに 7 日間累積尿中のクレアチニン補正 Na 量：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

パラメータ	Day		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
クレアチニン補正 Na 量 (mmol/mmol クレアチニン)	Day 1	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	17.90 ± 6.535	13.41 ± 3.556
		CV%	36.512	26.517
		幾何平均値	16.86	12.93
		CV%（幾何平均値）	37.107	29.266
		中央値	15.4	13.2
		最小値～最大値	7.4～34.4	7.7～19.6
クレアチニン補正 Na 量 (mmol/mmol クレアチニン)	Day 7	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	14.61 ± 4.041	14.38 ± 3.574
		CV%	27.661	24.859
		幾何平均値	14.04	13.93
		CV%（幾何平均値）	30.941	27.125
		中央値	15.1	14.4
		最小値～最大値	7.5～21.6	8.5～20.4
クレアチニン補正 Na 量 (mmol/mmol クレアチニン)	7 日間累積	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	12.48 ± 3.556	12.72 ± 2.581
		CV%	28.504	20.288
		幾何平均値	11.94	12.47
		CV%（幾何平均値）	32.694	21.182
		中央値	12.3	13.0
		最小値～最大値	5.8～17.9	8.5～17.0

Source：B2223 試験-Table 14.2-2.3.1.HTN

（2）副次評価項目

1）Day 1 における 24 時間尿量

心不全患者

LCZ 群及び VAL 群ともにベースラインと比較して明らかな利尿効果を示した。Day 1 における 24 時間尿量は LCZ 群で VAL 群より 11%増加したが，有意な差ではなかった。

高血圧患者

LCZ 群及び VAL 群ともにベースラインと比較して明らかな利尿効果を示した。Day 1 における 24 時間尿量は VAL 群と比べ LCZ 群で 41%増加し，有意であった（LCZ 群／VAL 群比 = 1.41，p = 0.005）。

2）7 日間累積尿量

心不全患者

7 日間の累積尿量は VAL 群と LCZ 群で明らかな差はなかった。

高血圧患者

7 日間の累積尿量は VAL 群と比べ LCZ 群で 11%増加し，有意であった（LCZ 群／VAL 群比 = 1.11，p = 0.016）。

3）尿量の補足解析

a）Day 7 における 24 時間利尿

心不全患者

Day 7 における 24 時間尿量は，両群間で明らかな差はなかった。

高血圧患者

Day 7 における 24 時間尿量は，LCZ 群で VAL 群より 15%増加したが，有意な差ではなかった。

b）Day 1 及び Day 7 における蓄尿間隔ごとの尿量

心不全患者

蓄尿時間ごとの尿量で，Day 1 において VAL 群と比べ LCZ 群で投与 2～4 及び 4～6 時間後にそれぞれ 60%及び 47%増加したが，この差は有意ではなかった。Day 7 では，いずれの蓄尿時間でも両群間に明らかな差はなかった。

高血圧患者

Day 1 及び Day 7 において，尿量はいずれの蓄尿時間でも VAL 群と比べ LCZ 群で増加が認められ，Day 1 の投与 2～4 時間後では 2 倍以上の差があった。Day 1 の投与 2～4 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 2.31，p = 0.011），4～6 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.81，p = 0.003），及び 0～6 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.70，p = 0.009）で，LCZ 群で VAL 群と比べ有意な増加がみられた。Day 7 では，投与 6～12 時間後（LCZ 群／VAL 群比 = 1.31，p = 0.043）で，LCZ 群に VAL 群と比べ有意な増加がみられた。

4）腎機能

a）eGFR

eGFR は，腎トレーサーであるシニストリンの腎クリアランスを基に以下の式を用いて算出した。

eGFR = ［尿中シニストリン（μg/mL）× 尿量（mL/min）］／［血漿中シニストリン（μg/mL）］

心不全患者

投与群別の Day 1 及び Day 7 における eGFR をTable 3-27に，eGFR のベースラインからの変化量の投与群間比較の結果をTable 3-28に示す。LCZ 群及び VAL 群におけるベースラインの eGFR の平均値（標準偏差）は，それぞれ 76.4（43.27） mL/min 及び 92.5（97.37） mL/min であった。Day 1 の eGFR はすべての測定時点において LCZ 群で VAL 群より有意に増加した（p = 0.026～0.035）。LCZ 群での eGFR は投与 6 時間後にベースラインから 40 mL/min 以上増加し，最高値である 120.2（68.73） mL/min となった。Day 7 において，投与 6 時間後以外は両群間で有意な差はなかった。有意差がみられた投与 6 時間後の eGFR は，絶対値及びベースラインからの変化量ともに LCZ 群より VAL 群で増加した。しかしながら，この結果は VAL 群の 1 名の eGFR が 311.20 mL/min と高値であったことによる可能性がある。注目すべき点として，Day 7 の 0 時間の

GFR は Day 1 のベースライン（0 時間）の eGFR と比較し，LCZ 群では増加，VAL 群では減少した。eGFR のバラツキが予測以上に大きかったため，GFRi（Table 3-29）及び GFRcorr（Table 3-30）を算出した。

Table 3-27　投与群別の Day 1 及び Day 7 における eGFR：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
Day 1	0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	76.361 ± 43.2719	92.531 ± 97.3676
		中央値	73.989	58.585
		最小値～最大値	20.54～172.06	16.35～393.84
	2	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	115.741 ± 57.8917	83.251 ± 46.5726
		中央値	98.816	78.086
		最小値～最大値	50.64～215.00	19.26～173.54
	4	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	117.394 ± 75.0924	70.880 ± 36.6431
		中央値	97.066	69.103
		最小値～最大値	22.30～293.34	7.94～147.93
	6	n	15	13
		平均値 ± 標準偏差	120.234 ± 68.7301	71.654 ± 37.2727
		中央値	109.761	73.586
		最小値～最大値	24.83～278.69	9.41～129.29
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	93.726 ± 75.9784	87.832 ± 57.4741
		中央値	59.173	66.263
		最小値～最大値	25.93～305.37	27.98～215.43
	2	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	95.863 ± 39.4738	83.087 ± 35.6538
		中央値	95.708	96.903
		最小値～最大値	32.82～170.85	20.21～122.78
	4	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	89.558 ± 52.2261	94.564 ± 53.4340
		中央値	77.943	82.747
		最小値～最大値	22.16～196.98	36.12～202.19
	6	n	15	14
		平均値 ± 標準偏差	86.911 ± 49.2639	126.635 ± 79.9509
		中央値	74.210	108.899
		最小値～最大値	18.14～185.90	37.19～311.20

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.1.HF
GFR の単位は mL/min。

Table 3-28　Day 1 及び Day 7 における eGFR のベースラインからの変化量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 200 mg	最小二乗平均値 (95%信頼区間) VAL 160 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	2.0	33.79 (7.20～60.39)	−5.23 (−32.85～22.39)	39.02 (3.79～74.26)	0.032
	4.0	34.49 (3.56～65.42)	−16.21 (−48.53～16.11)	50.70 (4.20～97.21)	0.035
	6.0	40.03 (9.77～70.28)	−11.14 (−43.68～21.40)	51.17 (6.69～95.65)	0.026
Day 7	0.0	8.00 (−27.04～43.03)	−1.00 (−36.06～34.05)	9.00 (−36.31～54.32)	0.672
	2.0	13.26 (−5.30～31.81)	−2.52 (−21.94～16.90)	15.78 (−2.72～34.28)	0.088
	4.0	6.14 (−23.24～35.53)	9.26 (−20.63～39.15)	−3.12 (−21.22～14.97)	0.713
	6.0	−2.93 (−40.47～34.62)	38.44 (0.31～76.57)	−41.36 (−70.83～−11.90)	0.011

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.2.HF
GFR の単位は mL/min。
a) 平均値の差 = LCZ 200 mg − VAL 160 mg

Table 3-29　投与群別の Day 1 及び Day 7 における GFRi：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
Day 1	0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	76.777 ± 38.1230	73.186 ± 21.5835
		中央値	66.357	66.651
		最小値～最大値	44.76～202.42	43.37～116.13
	2	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	86.141 ± 46.2459	71.732 ± 29.8588
		中央値	69.457	61.730
		最小値～最大値	49.32～236.15	38.94～133.93
	4	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	87.892 ± 42.6249	68.305 ± 27.0899
		中央値	77.679	56.437
		最小値～最大値	43.79～223.03	38.43～115.28
	6	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	90.022 ± 62.6614	68.124 ± 26.2313
		中央値	73.393	61.470
		最小値～最大値	42.23～301.10	40.18～123.79
Day 7	0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	83.624 ± 38.6459	84.702 ± 27.2969
		中央値	70.962	78.470
		最小値～最大値	38.44～197.44	53.69～163.22
	2	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	81.555 ± 41.9919	86.728 ± 41.4857
		中央値	72.632	68.800
		最小値～最大値	32.72～205.88	44.37～188.21

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
	4	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	79.587 ± 51.1637	89.496 ± 39.3413
		中央値	74.232	75.209
		最小値～最大値	26.37～250.91	38.62～177.46
	6	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	79.875 ± 58.5567	88.681 ± 45.4376
		中央値	66.791	73.839
		最小値～最大値	25.75～286.76	40.30～179.07

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.8.1.HF
GFRi の単位は mL/min。

Table 3-30　投与群別の Day 1 及び Day 7 における GFRcorr：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
Day 1	0	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	83.230 ± 40.0300	114.760 ± 99.6799
		中央値	79.861	75.947
		最小値～最大値	27.06～169.73	27.76～400.07
	2	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	133.316 ± 53.0345	96.608 ± 56.5630
		中央値	136.630	79.072
		最小値～最大値	40.97～245.84	33.89～229.24
	4	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	156.226 ± 68.5104	100.165 ± 32.6875
		中央値	148.015	104.279
		最小値～最大値	50.88～305.47	38.75～145.50
	6	n	15	13
		平均値 ± 標準偏差	123.029 ± 61.0965	103.065 ± 45.0150
		中央値	108.254	96.587
		最小値～最大値	34.79～252.36	36.95～192.77
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	121.895 ± 75.6495	106.732 ± 79.4643
		中央値	103.401	92.570
		最小値～最大値	28.02～314.57	23.73～334.92
	2	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	110.955 ± 50.0817	93.148 ± 38.2821
		中央値	103.910	103.868
		最小値～最大値	28.41～215.25	34.33～144.13
	4	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	107.895 ± 73.8874	123.487 ± 39.1417
		中央値	93.189	131.557
		最小値～最大値	40.30～337.55	55.34～205.53

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
	6	n	15	14
		平均値 ± 標準偏差	124.262 ± 83.7587	120.324 ± 45.7651
		中央値	92.531	128.173
		最小値～最大値	39.71～287.72	50.01～194.71

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.8.1.HF
GFRcorr の単位は mL/min。

高血圧患者

投与群別の Day 1 及び Day 7 における eGFR をTable 3-31に，eGFR のベースラインからの変化量の投与群間比較の結果をTable 3-32に示す。LCZ 群及び VAL 群におけるベースラインの eGFR の平均値（標準偏差）は，それぞれ 87.6（64.27） mL/min 及び 99.2（66.36） mL/min であった。Day 1 における eGFR は LCZ 群で VAL 群より増加する傾向があったが，いずれの測定時点でも有意ではなかった。LCZ 群での eGFR は投与 6 時間後にベースラインから約 50 mL/min 増加し，最高値である 148.4（138.66） mL/min となった。Day 7 においては，投与 2 時間後以外は両群間に有意な差はなかった。有意差がみられた投与 2 時間後の eGFR は，絶対値及びベースラインからの変化量ともに LCZ 群で VAL 群に比べ増加がみられた（p = 0.030）。Day 7 の投与 6 時間後では有意ではないものの VAL 群で LCZ 群より増加した。この結果は VAL 群の 1 名の eGFR が 954 mL/min と非常に高値であったことによる可能性がある。注目すべき点として，Day 7 の 0 時間の eGFR は Day 1 のベースライン（0 時間）の eGFR と比較し，LCZ 群では増加し，VAL 群では低下した。eGFR のバラツキが予測以上に大きかったため，GFRi（Table 3-33）及び GFRcorr（Table 3-34）を算出した。

Table 3-31　投与群別の Day 1 及び Day 7 における eGFR：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 1	0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	87.569 ± 64.2715	99.196 ± 66.3626
		中央値	65.982	79.433
		最小値～最大値	37.47～267.99	26.49～305.39
	2	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	112.126 ± 63.2952	95.969 ± 44.2321
		中央値	101.161	85.560
		最小値～最大値	22.80～249.93	33.65～203.70
	4	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	125.412 ± 95.3264	101.825 ± 65.3413
		中央値	83.297	88.536
		最小値～最大値	34.25～363.05	12.11～236.18

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
	6	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	148.390 ± 138.6551	123.020 ± 60.6247
		中央値	127.026	119.518
		最小値～最大値	20.69～602.37	33.63～230.02
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	96.793 ± 78.6460	83.173 ± 53.1124
		中央値	69.452	61.590
		最小値～最大値	21.03～296.33	23.79～200.53
	2	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	133.506 ± 67.8204	91.361 ± 50.5679
		中央値	121.568	95.917
		最小値～最大値	61.19～269.29	19.83～185.38
	4	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	151.695 ± 109.9138	111.252 ± 59.4074
		中央値	122.179	92.349
		最小値～最大値	38.09～390.25	24.92～246.81
	6	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	111.515 ± 66.2987	165.203 ± 228.9732
		中央値	102.099	90.664
		最小値～最大値	54.08～321.44	8.32～953.90

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.1.HTN
GFR の単位は mL/min。

Table 3-32　Day 1 及び Day 7 における eGFR のベースラインからの変化量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 400 mg	最小二乗平均値 (95%信頼区間) VAL 320 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	2.0	21.11 (−1.98～44.19)	−0.53 (−22.82～21.76)	21.64 (−10.54～53.81)	0.179
	4.0	36.93 (4.69～69.18)	3.32 (−27.80～34.44)	33.61 (−11.32～78.54)	0.136
	6.0	59.00 (15.95～102.06)	23.24 (−18.44～64.91)	35.77 (−19.01～90.55)	0.181
Day 7	0.0	9.22 (−12.24～30.67)	−2.82 (−24.28～18.64)	12.04 (−18.39～42.47)	0.406
	2.0	48.16 (19.77～76.55)	5.53 (−22.87～33.93)	42.64 (4.94～80.34)	0.030
	4.0	67.17 (23.92～110.43)	26.10 (−17.17～69.36)	41.08 (−18.79～100.95)	0.162
	6.0	23.63 (−59.99～107.24)	78.15 (−5.48～161.79)	−54.53 (−172.79～63.74)	0.351

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.2.HTN
GFR の単位は mL/min。
a) 平均値の差 = LCZ 400 mg − VAL 320 mg

Table 3-33　投与群別の Day 1 及び Day 7 における GFRi：高血圧患者（B2223 試験, PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 1	0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	83.594 ± 48.4253	79.077 ± 23.7992
		中央値	68.898	65.765
		最小値～最大値	42.72～241.98	55.94～123.14
	2	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	73.481 ± 26.0891	70.823 ± 21.0515
		中央値	64.900	65.405
		最小値～最大値	36.45～128.84	45.25～122.44
	4	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	77.245 ± 30.8992	70.153 ± 24.1645
		中央値	68.235	61.967
		最小値～最大値	35.76～138.12	42.01～129.77
	6	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	87.252 ± 40.1822	71.933 ± 20.5757
		中央値	82.276	62.789
		最小値～最大値	30.25～163.43	53.37～119.74
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	77.986 ± 21.8065	76.809 ± 27.5220
		中央値	72.798	70.086
		最小値～最大値	54.38～133.79	32.59～141.18
	2	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	81.701 ± 23.3756	70.112 ± 24.2564
		中央値	75.192	67.077
		最小値～最大値	51.48～137.09	32.07～126.74
	4	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	91.231 ± 31.4968	77.030 ± 27.6074
		中央値	80.512	75.189
		最小値～最大値	45.50～153.14	32.73～122.56
	6	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	86.439 ± 29.4551	84.733 ± 37.5136
		中央値	89.312	77.141
		最小値～最大値	42.12～130.21	34.79～166.85

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.8.1.HTN
GFRi の単位は mL/min。

Table 3-34　投与群別の Day 1 及び Day 7 における GFRcorr：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 1	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	96.411 ± 88.5537	88.427 ± 47.8961
		中央値	71.022	63.718
		最小値～最大値	27.39～390.59	31.14～184.51
	2	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	115.199 ± 63.1460	117.066 ± 97.0278
		中央値	114.635	81.417
		最小値～最大値	27.85～228.57	37.43～426.14
	4	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	114.206 ± 79.0419	108.114 ± 53.3216
		中央値	99.768	110.391
		最小値～最大値	24.80～277.82	33.41～187.91
	6	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	138.340 ± 96.8190	127.124 ± 56.3191
		中央値	128.734	122.425
		最小値～最大値	19.39～307.74	37.51～236.98
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	129.798 ± 144.6633	86.818 ± 45.7844
		中央値	101.395	69.669
		最小値～最大値	40.31～624.45	25.16～180.53
	2	n	14	15
		平均値 ± 標準偏差	139.232 ± 82.7091	89.339 ± 42.7071
		中央値	120.171	89.595
		最小値～最大値	38.31～312.62	19.61～154.70
	4	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	204.024 ± 311.1783	103.949 ± 49.3651
		中央値	127.375	98.824
		最小値～最大値	37.04～1303.37	28.66～187.95
	6	n	14	15
		平均値 ± 標準偏差	138.833 ± 93.1073	133.039 ± 86.7820
		中央値	100.302	139.470
		最小値～最大値	41.41～329.14	20.10～368.08

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.8.1.HTN
GFRcorr の単位は mL/min。

b）RBF

RBF は，腎トレーサーであるパラアミノ馬尿酸（PAH）の腎クリアランスを基に以下の式を用いて算出した。

RBF = ［尿中 PAH（μg/mL）× 尿量（mL/min）］／［血漿中 PAH（μg/mL）］

心不全患者

投与群別の Day 1 及び Day 7 における RBF をTable 3-35に，RBF のベースラインからの変化量の投与群間比較の結果をTable 3-36に示す。

ベースラインの RBF の平均値（標準偏差）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 398.1（221.24） mL/min 及び 305.7（159.44） mL/min であった。Day 1 の投与 6 時間後の RBF は LCZ 群で VAL 群より増加する傾向があったが，有意ではなかった。Day 7 の投与 6 時間後の RBF は VAL 群で LCZ 群より有意に増加した（p = 0.019）。しかしながら，この時点の VAL 群の RBF の平均値は，試験全体のデータと一致したものではなかった。RBF のバラツキが予測以上に大きかったため，RBFi（Table 3-37）を算出した。

Table 3-35　投与群別の Day 1 及び Day 7 における RBF：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
Day 1	0	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	398.085 ± 221.2363	305.663 ± 159.4438
		中央値	354.489	254.135
		最小値～最大値	72.31～755.30	117.05～569.10
	2	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	361.259 ± 171.7954	357.448 ± 218.2849
		中央値	338.050	282.405
		最小値～最大値	101.00～682.81	123.96～982.51
	4	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	340.147 ± 169.8695	297.364 ± 219.8346
		中央値	341.840	251.178
		最小値～最大値	52.32～704.08	41.25～879.46
	6	n	15	13
		平均値 ± 標準偏差	465.152 ± 276.8386	290.538 ± 138.3020
		中央値	386.573	272.155
		最小値～最大値	147.00～1004.83	55.79～525.95
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	354.867 ± 223.4868	417.029 ± 254.3514
		中央値	305.506	327.222
		最小値～最大値	64.91～745.56	76.49～808.93
	2	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	331.931 ± 180.5880	341.063 ± 156.8567
		中央値	278.720	338.654
		最小値～最大値	138.52～863.13	61.26～627.58
	4	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	324.204 ± 168.0971	285.930 ± 150.8185
		中央値	324.899	266.585
		最小値～最大値	41.47～624.69	83.75～604.79

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
	6	n	15	14
		平均値 ± 標準偏差	330.957 ± 228.3766	440.823 ± 310.6407
		中央値	317.105	394.501
		最小値～最大値	60.14～935.25	89.78～1276.50

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.1.HF
RBF の単位は mL/min。

Table 3-36　Day 1 及び Day 7 における RBF のベースラインからの変化量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 200 mg	最小二乗平均値 (95%信頼区間) VAL 160 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	2.0	−2.13 (−105.61～101.36)	8.68 (−102.46～119.83)	−10.81 (−132.36～110.74)	0.851
	4.0	−24.56 (−128.19～79.07)	−60.72 (−170.56～49.12)	36.16 (−71.17～143.50)	0.479
	6.0	82.41 (−22.06～186.87)	−23.87 (−144.05～96.30)	106.28 (−64.07～276.63)	0.199
Day 7	0.0	−19.42 (−143.71～104.87)	58.60 (−69.63～186.84)	−78.02 (−196.03～39.99)	0.173
	2.0	−18.43 (−112.37～75.52)	−18.66 (−119.77～82.45)	0.24 (−101.47～101.94)	0.996
	4.0	−43.71 (−125.16～37.73)	−55.73 (−143.34～31.87)	12.02 (−74.84～98.89)	0.768
	6.0	−59.27 (−189.90～71.37)	98.01 (−36.97～233.00)	−157.28 (−283.67～−30.89)	0.019

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.2.HF
RBF の単位は mL/min。
a) 平均値の差 = LCZ 200 mg − VAL 160 mg

Table 3-37　投与群別の Day 1 及び Day 7 における RBFi：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
Day 1	0	n	16	14
		平均値 ± 標準偏差	413.691 ± 155.2227	404.948 ± 144.3170
		中央値	397.241	427.253
		最小値～最大値	128.00～720.00	144.00～720.00
	2	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	402.701 ± 126.8486	381.300 ± 100.9736
		中央値	427.253	411.429
		最小値～最大値	137.14～677.65	149.61～500.87
	4	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	454.493 ± 161.5151	381.639 ± 117.0249
		中央値	470.400	397.241
		最小値～最大値	138.80～822.86	147.69～548.57

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
	6	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	452.031 ± 163.9707	428.432 ± 156.8978
		中央値	426.667	411.429
		最小値～最大値	164.57～768.00	164.57～822.86
Day 7	0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	423.915 ± 149.5387	420.949 ± 156.4040
		中央値	443.077	426.667
		最小値～最大値	138.80～768.00	105.69～720.00
	2	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	355.934 ± 110.6261	383.093 ± 146.3352
		中央値	349.412	426.667
		最小値～最大値	144.00～548.57	101.05～576.00
	4	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	361.346 ± 150.3814	384.327 ± 143.0143
		中央値	371.613	371.613
		最小値～最大値	96.00～640.00	109.71～640.00
	6	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	398.412 ± 171.8631	417.831 ± 154.6634
		中央値	360.000	384.000
		最小値～最大値	118.76～822.86	115.20～768.00

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.8.1.HF
RBFi の単位は mL/min。

高血圧患者

投与群別の Day 1 及び Day 7 における RBF をTable 3-38に，RBF のベースラインからの変化量の投与群間比較の結果をTable 3-39に示す。

ベースラインの RBF の平均値（標準偏差）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 774.7（893.23） mL/min 及び 737.0（323.14） mL/min であった。Day 1 の投与 4 時間後及び 6 時間後の RBF は LCZ 群で VAL 群より増加し，このうち 6 時間後の差は有意であった（p = 0.039）。Day 7 ではいずれの測定時点でも両群間に有意な差は認められなかった。RBF のバラツキが予測以上に大きかったため，RBFi（Table 3-40）を算出した。

Table 3-38　投与群別の Day 1 及び Day 7 における RBF：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 1	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	774.651 ± 893.2328	736.992 ± 323.1383
		中央値	563.289	727.263
		最小値～最大値	323.06～3952.00	362.72～1375.15

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
	2	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	570.455 ± 212.6678	541.679 ± 179.2040
		中央値	502.402	513.377
		最小値～最大値	215.38～968.96	280.78～1061.57
	4	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	699.990 ± 408.7285	573.370 ± 287.1436
		中央値	564.634	546.005
		最小値～最大値	261.74～1820.41	63.47～1113.78
	6	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	1165.245 ± 912.2548	758.714 ± 375.1090
		中央値	829.653	650.475
		最小値～最大値	412.59～3771.64	359.79～1847.08
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	548.454 ± 389.7696	549.304 ± 247.4142
		中央値	427.179	484.960
		最小値～最大値	51.85～1496.82	222.75～1281.18
	2	n	14	15
		平均値 ± 標準偏差	630.419 ± 239.5543	659.078 ± 426.1766
		中央値	567.956	615.731
		最小値～最大値	239.52～1182.98	159.34～1857.65
	4	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	653.169 ± 412.9057	606.344 ± 224.5713
		中央値	522.345	528.048
		最小値～最大値	269.51～1636.67	381.13～1255.42
	6	n	14	15
		平均値 ± 標準偏差	667.638 ± 308.5186	977.935 ± 975.2527
		中央値	588.204	804.545
		最小値～最大値	277.14～1414.00	183.32～4264.94

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.1.HTN
RBF の単位は mL/min。

Table 3-39　Day 1 及び Day 7 における RBF のベースラインからの変化量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 400 mg	最小二乗平均値 (95%信頼区間) VAL 320 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	2.0	−186.20 (−284.33～−88.07)	−216.65 (−314.78～−118.52)	30.45 (−93.04～153.94)	0.605
	4.0	−55.86 (−192.87～81.16)	−178.23 (−315.26～−41.20)	122.37 (−71.42～316.17)	0.205
	6.0	382.03 (141.90～622.17)	23.45 (−216.71～263.61)	358.59 (18.95～698.23)	0.039

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 400 mg	最小二乗平均値 (95%信頼区間) VAL 320 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 7	0.0	−196.54 (−353.38～−39.70)	−158.12 (−323.62～7.39)	−38.42 (−283.08～206.23)	0.733
	2.0	−136.86 (−305.06～31.35)	−107.87 (−277.74～62.00)	−28.99 (−268.42～210.45)	0.804
	4.0	−87.62 (−217.91～42.68)	−127.68 (−263.69～8.32)	40.07 (−148.37～228.51)	0.665
	6.0	−95.53 (−491.00～299.95)	223.97 (−175.46～623.41)	−319.50 (−882.20～243.19)	0.252

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.7.2.HTN
RBF の単位は mL/min。
a) 平均値の差 = LCZ 400 mg − VAL 320 mg

Table 3-40　投与群別の Day 1 及び Day 7 における RBFi：高血圧患者（B2223 試験, PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 1	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	911.629 ± 1350.7658	672.208 ± 275.5366
		中央値	548.571	606.316
		最小値～最大値	338.82～5760.00	338.82～1440.00
	2	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	579.339 ± 212.9063	591.659 ± 195.6565
		中央値	548.571	562.286
		最小値～最大値	303.16～1047.27	329.14～960.00
	4	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	612.292 ± 253.7092	612.295 ± 205.8198
		中央値	576.000	548.571
		最小値～最大値	295.38～1280.00	338.82～1152.00
	6	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	1109.990 ± 893.1439	768.890 ± 248.3977
		中央値	720.000	677.647
		最小値～最大値	195.25～3840.00	411.43～1280.00
Day 7	0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	563.069 ± 189.0589	586.588 ± 200.1076
		中央値	548.571	548.571
		最小値～最大値	295.38～1047.27	311.35～960.00
	2	n	14	15
		平均値 ± 標準偏差	625.783 ± 287.7614	590.378 ± 228.2988
		中央値	576.000	523.636
		最小値～最大値	288.00～1280.00	261.82～1152.00
	4	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	652.064 ± 311.1503	578.652 ± 202.8605
		中央値	606.316	576.000
		最小値～最大値	280.98～1440.00	329.14～960.00

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
	6	n	14	15
		平均値 ± 標準偏差	771.714 ± 377.7752	867.706 ± 394.6491
		中央値	658.824	768.000
		最小値～最大値	360.00～1645.71	443.08～1645.71

Source：B2223 試験-Table 14.2-4.8.1-HTN
RBFi の単位は mL/min。

c）濾過率

心不全患者

ベースラインの濾過率（= eGFR / RBF）の平均値（標準偏差）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 22.7%（16.94%）及び 36.0%（40.67%）であり，LCZ 群で VAL 群より低かった（正常値は約 20%）。Day 1 における LCZ 群の濾過率は，投与後ベースライン値より高くなり，投与 2 時間後及び 4 時間後には最小二乗平均値の VAL 群との差はそれぞれ 13.46（$p < 0.001$）及び 15.71（$p = 0.026$）で，LCZ 群の濾過率は VAL 群より有意に高かった。LCZ 群において，Day 7 でベースラインより高い濾過率を持続していたが，VAL 群との比較では有意な差はなかった。

高血圧患者

ベースラインの濾過率の平均値（標準偏差）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 13.1%（5.07%）及び 13.4%（5.37%）であった（正常値は約 20%）。Day 1 及び Day 7 いずれにおいても，濾過率は両群ともベースラインと比べ高くなったが，両群間に有意な差はなかった。

d）電解質及びクレアチニンの尿中排泄

心不全患者

尿中電解質（カリウム，Cl，及び Ca）のベースラインからの変化率の両群間の比較で，Ca が Day 2 の 24 時間後（両群間差：−2.53%，$p = 0.018$）及び Day 7 の 12 時間後（両群間差：−2.14%，$p = 0.040$）に LCZ 群で VAL 群に比べ有意に低下した以外は，両群間に有意な差は認められなかった。尿中クレアチンのベースラインからの変化率は，Day 1 の投与 4 時間後において LCZ 群で VAL 群に比べ有意に低下した（両群間差：−3.51%，$p = 0.002$）。その他の測定時点では両群間に有意な差は認められなかった。

高血圧患者

尿中電解質（カリウム，Cl，及び Ca）のベースラインからの変化率は，Day 1 及び Day 7 において両群間に有意な差は認められなかった。尿中クレアチンのベースラインからの変化率は，Day 1 の投与 4 時間後（両群間差：−6.57%，$p < 0.001$）及び 6 時間後（両群間差：−6.12%，$p = 0.021$）において，LCZ 群で VAL 群に比べ有意に低下した。また，投与 24 時間後（両群間差：7.46%，$p = 0.019$）では，LCZ 群で VAL 群に比べ有意に増加した。Day 7 では両群間に有意な差は認められなかった。

5）バイオマーカー

a）尿中 cGMP 量

心不全患者

Day 1，Day 6，及び Day 7 における 24 時間尿中 cGMP 量の投与群間比較の結果をTable 3-41に示す。

ベースラインの尿中 cGMP 量の幾何平均値（CV）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 70.5（49.93） nmol/L 及び 66.8（44.51） nmol/L であった。LCZ 群の 24 時間尿中 cGMP 量は，Day 1，Day 6，及び Day 7 いずれにおいても，ベースライン及び VAL 群と比べ約 2 倍になった。LCZ 群と VAL 群の差はいずれの時点でも有意であった（$p < 0.001$～$p = 0.004$）。

VAL 群における尿中 cGMP 量は，Day 1 と Day 6 及び Day 1 と Day 7 の比較で明らかな差はなかった。

Table 3-41　Day 1，Day 6，及び Day 7 における 24 時間尿中 cGMP 量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a)]	p 値
	LCZ 200 mg	VAL 160 mg		
Day 1	1851.79 (1504.96～2278.56)	884.99 (713.93～1097.03)	2.09 (1.59～2.75)	<0.001
Day 6	1467.67 (1153.25～1867.79)	865.62 (674.39～1111.07)	1.70 (1.20～2.40)	0.004
Day 7	1571.02 (1331.84～1853.15)	859.07 (723.03～1020.72)	1.83 (1.42～2.36)	<0.001

Source：B2223 試験-Table 14.2-8.2.HF
24 時間尿中 cGMP 量の単位は nmol/24 時間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 200 mg / VAL 160 mg

高血圧患者

Day 1，Day 6，及び Day 7 における 24 時間尿中 cGMP 量の投与群間比較の結果をTable 3-42に示す。

ベースラインの尿中 cGMP 尿中量の幾何平均値（CV）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 72.2（56.19） nmol/L 及び 62.0（56.07） nmol/L であった。LCZ 群と VAL 群の差はいずれの時点でも有意であった（$p < 0.001$～$p = 0.001$）。

VAL 群における尿中 cGMP 量は，Day 1 と Day 6 及び Day 1 と Day 7 の比較で明らかな差はなかった。

Table 3-42　Day 1，Day 6，及び Day 7 における 24 時間尿中 cGMP 量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	最小二乗幾何平均値 (95%信頼区間)		幾何平均値の比 (95%信頼区間) [a)]	p 値
	LCZ 400 mg	VAL 320 mg		
Day 1	1085.76 (867.64～1358.71)	557.53 (448.87～692.51)	1.95 (1.50～2.53)	<0.001
Day 6	863.32 (707.64～1053.25)	562.11 (460.85～685.63)	1.54 (1.23～1.92)	0.001
Day 7	1107.04 (869.95～1408.76)	603.90 (474.68～768.30)	1.83 (1.34～2.52)	0.001

Source：B2223 試験- Table 14.2-8.2.HTN
24 時間尿中 cGMP 量の単位は nmol/24 時間。
a) 幾何平均値の比 = LCZ 400 mg / VAL 320 mg

b）血漿中 MR-proANP 濃度

心不全患者

ベースラインの血漿中 MR-proANP 濃度の幾何平均値（CV）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 211.7（38.44） pmol/L 及び 221.8（47.90） pmol/L であった。

Day 1 及び Day 7 ともに，血漿中 MR-proANP 濃度は LCZ 群で低下が認められ，ベースラインからの変化率は VAL 群と比較して有意に低かった。Day 1 でのベースラインからの変化率の両群間の差は，投与 12 時間後に最大となり，−20.10%で（p = 0.009）であった。Day 7 で，投与群間の差は持続していた。Day 7 の 0 時間（投与前）における血漿中 MR-proANP の幾何平均値（CV）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 164.1（49.05） pmol/L 及び 212.1（36.76） pmol/L であり，LCZ 群ではベースラインから低下していたが，VAL 群では低下は認められなかった。Day 7 におけるベースラインからの変化率の両群間の差は，投与 4 時間後に最大となり，−26.00%で（p = 0.002）であった。

高血圧患者

ベースラインの血漿中 MR-proANP 濃度の幾何平均値（CV）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 65.5（70.99） pmol/L 及び 70.1（61.78） pmol/L であった。

血漿中 MR-proANP 濃度は LCZ 群で低下が認められ，ベースラインからの変化率の VAL 群との差は，Day 1 の投与 6 時間後及び Day 7 の投与 6 時間後で，それぞれ−13.31%（p = 0.001）及び −18.85%（p = 0.041）であり，VAL 群と比較して LCZ 群で有意に低かった。

Day 7 の 0 時間（投与前）における血漿中 MR-proANP の幾何平均値（CV）は，LCZ 群及び VAL 群でそれぞれ 51.0（63.73） pmol/L 及び 67.3（63.09） pmol/L であり，LCZ 群ではベースラインから低下していたが，VAL 群では低下は認められなかった。Day 7 におけるベースラインからの変化率の両群間の差は，投与 6 時間後に最大となり−18.85%（p = 0.041）であった。

c）血漿中 BNP 濃度

心不全患者

Day 1 において，血漿中 BNP 濃度は LCZ 群で投与後の時間経過とともに上昇した。VAL 群ではこのような上昇はみられなかった。血漿中 BNP のベースラインからの変化率の LCZ 群と VAL 群間の差は，投与 4 時間後に 51.90%（p = 0.001）で有意であった。

Day 7 では，血漿中 BNP 濃度の両群間の差は認められず，LCZ 群で投与後時間経過とともに上昇することはなかった。

高血圧患者

Day 1 において，血漿中 BNP 濃度は LCZ 群で投与後の時間経過とともに上昇し，血漿中 BNP 濃度のベースラインからの変化率の LCZ 群と VAL 群間の差は，投与 2 及び 4 時間後にそれぞれ 31.48%（p = 0.046）及び 27.76%（p = 0.047）で有意であった。

Day 7 では，血漿中 BNP 濃度の両群間の差は認められず，LCZ 群で投与後時間経過とともに上昇することはなかった。

d）血漿中 NT-proBNP

心不全患者

Day 1 において，LCZ 群の血漿中 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化率は VAL 群と比較し，投与 4，6，及び 12 時間後に有意に低かった（それぞれ，p = 0.017，p = 0.003，及び p = 0.042）。両群間の有意な差は，Day 2（24 時間後，p < 0.001）及び Day 7 のすべての測定時点で認められ，効果の持続が示された（p = 0.014～p = 0.041）。

一方で，血漿中 NT-proBNP 濃度の測定値は，投与 12 時間後までは上昇し，その後投与 24 時間後まで減少した。投与群，対象患者（心不全及び高血圧患者）にかかわらず同様の経過を示すことから，日内変動の影響が考えられた。

高血圧患者

血漿中 NT-proBNP 濃度は，Day 2 から Day 7 にかけて LCZ 群で VAL 群より低い傾向がみられたが，試験期間を通して投与群間で有意な差は認められなかった。

e）血漿中 CT-proET-1

心不全患者

血漿中 CT-proET-1 濃度のベースラインからの変化率は，Day 1 から Day 7 まで LCZ 群で VAL 群より有意に高かった（p < 0.001～p = 0.013）。

高血圧患者

血漿中 CT-proET-1 濃度のベースラインからの変化率は，LCZ 群で VAL 群より高い傾向はあったが，有意な差ではなかった。

f）血漿中アルドステロン

心不全患者

血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は，Day 1 の投与 6 及び 12 時間後に LCZ 群で VAL 群より高く，このうち，6 時間後の差は有意であった（p = 0.001）。Day 7 のすべての測定時点では投与群間で有意な差は認められなかった。

高血圧患者

血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの変化率は，Day 1 から Day 7 にかけて投与群間で有意な差は認められなかった。

g）血漿中 MR-proADM

心不全患者

血漿中 MR-proADM のベースラインからの変化率は，Day 1 の投与 4 時間後に LCZ 群で VAL 群より有意に高く（p < 0.001），この差は Day 7 の投与 12 時間後まで持続した（p < 0.001～p = 0.015）。

高血圧患者

血漿中 MR-proADM は心不全患者におけるバイオマーカーと考えられており，高血圧患者では評価しなかった。

h）血漿中 proCNP

心不全患者

血漿中 proCNP のベースラインからの変化率は，Day 1 の投与 4 時間後に LCZ 群で VAL 群より有意に高く（p < 0.001），この差は Day 7 の投与 12 時間後まで持続した（いずれも p < 0.001）。

高血圧患者

血漿中 proCNP は心不全患者におけるバイオマーカーであり，高血圧患者では評価しなかった。

6）血圧及び脈拍数

a）臥位 SBP

心不全患者

投与群別で測定時点別の臥位 SBP をTable 3-43に，臥位 SBP のベースラインからの変化量の投与群間比較の結果をTable 3-44に示す。

LCZ 群のベースラインの臥位 SBP の平均値は，VAL 群より約 12 mmHg 低かった。Day 1 において，SBP は投与 4 時間後まで上昇する傾向があったが，この上昇はシニストリン／PAH の点滴投与及び血液補充などの試験手技の影響の可能性が考えられた。Day 7 では投与群間で SBP の有意な差はなかった。

Table 3-43　　投与群別の臥位 SBP：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
Day 1	0.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	114.8 ± 14.10	127.0 ± 16.62
		中央値	117.5	128.0
		最小値～最大値	87～140	99～152
	0.5	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	122.8 ± 14.36	121.5 ± 21.78
		中央値	122.5	124.0
		最小値～最大値	95～146	86～161
	1.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	123.9 ± 16.53	122.2 ± 19.20
		中央値	123.5	120.0
		最小値～最大値	93～157	88～152
	2.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	125.4 ± 13.68	127.2 ± 16.71
		中央値	125.0	121.0
		最小値～最大値	98～147	110～164
	4.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	133.1 ± 18.65	130.3 ± 17.14
		中央値	134.0	132.0
		最小値～最大値	93～166	104～156
	8.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	113.6 ± 13.29	120.9 ± 16.85
		中央値	115.0	123.0
		最小値～最大値	96～140	95～153
	12.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	111.1 ± 14.75	114.8 ± 17.85
		中央値	113.0	110.0
		最小値～最大値	92～145	91～142
Day 2		n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	115.8 ± 9.61	120.9 ± 18.05
		中央値	117.5	118.0
		最小値～最大値	96～128	93～154
Day 7	0.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	110.5 ± 10.03	115.9 ± 15.47
		中央値	112.0	120.0
		最小値～最大値	92～127	80～140
	0.5	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	116.2 ± 10.93	122.9 ± 11.78
		中央値	115.5	124.0
		最小値～最大値	90～131	104～139
	1.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	117.9 ± 10.01	124.8 ± 12.43
		中央値	118.5	128.0
		最小値～最大値	89～132	103～146

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
	2.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	119.3 ± 12.70	127.5 ± 11.95
		中央値	119.0	126.0
		最小値～最大値	89～138	108～145
	4.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	120.6 ± 11.71	128.9 ± 13.13
		中央値	123.0	127.0
		最小値～最大値	93～136	102～149
	8.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	111.3 ± 12.52	119.3 ± 10.44
		中央値	111.0	118.0
		最小値～最大値	97～143	101～138
	12.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	107.9 ± 16.70	116.5 ± 14.85
		中央値	109.5	120.0
		最小値～最大値	83～143	91～142

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.1.1.HF
血圧の単位は mmHg。

Table 3-44　臥位 SBP のベースラインからの変化量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間)		平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
		LCZ 200 mg	VAL 160 mg		
Day 1	0.5	6.59 (−1.74～14.92)	−3.71 (−12.30～4.87)	10.30 (−2.14～22.75)	0.101
	1.0	7.63 (−0.14～15.41)	−3.09 (−11.14～4.95)	10.73 (−1.26～22.72)	0.076
	2.0	9.39 (4.14～14.64)	1.59 (−3.85～7.03)	7.80 (0.41～15.19)	0.040
	4.0	16.45 (8.01～24.89)	5.45 (−3.29～14.19)	11.00 (−1.63～23.64)	0.083
	8.0	−3.71 (−10.78～3.36)	−2.96 (−10.24～4.32)	−0.75 (−11.30～9.81)	0.886
	12.0	−7.09 (−15.51～1.32)	−8.41 (−17.12～0.30)	1.32 (−11.09～13.73)	0.825
Day 2		−1.81 (−8.56～4.95)	−2.70 (−9.70～4.30)	0.89 (−8.98～10.76)	0.850
Day 7	0.0	−8.75 (−15.82～−1.69)	−6.20 (−13.48～1.09)	−2.56 (−13.12～8.00)	0.623
	0.5	−2.24 (−7.70～3.21)	−0.23 (−5.89～5.42)	−2.01 (−9.70～5.69)	0.586
	1.0	−0.93 (−6.44～4.58)	2.02 (−3.69～7.73)	−2.95 (−11.29～5.39)	0.464
	2.0	1.84 (−3.33～7.01)	3.36 (−1.96～8.69)	−1.52 (−9.24～6.19)	0.688
	4.0	1.15 (−5.17～7.47)	6.72 (0.17～13.26)	−5.57 (−13.97～2.83)	0.178
	8.0	−8.92 (−14.97～−2.86)	−2.14 (−8.42～4.14)	−6.77 (−14.90～1.36)	0.095
	12.0	−10.26 (−17.55～−2.97)	−7.52 (−15.09～0.04)	−2.74 (−12.89～7.42)	0.572

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.2.1.HF
血圧の単位は mmHg。
a) 平均値の差 = LCZ 200 mg − VAL 160 mg

高血圧患者

投与群別で測定時点別の臥位 SBP をTable 3-45に，臥位 SBP のベースラインからの変化量の投与群間比較の結果をTable 3-46に示す。

ベースラインの臥位 SBP の平均値は，LCZ 群と VAL 群で類似していた。Day 1 において，SBP は投与 4 時間後に上昇したが，この上昇はシニストリン／PAH の点滴投与及び血液補充などの試験手技の影響の可能性が考えられた。試験期間を通して投与群間に SBP の有意な差はなかったが，SBP は LCZ 群で VAL 群より低下する傾向があった。

Table 3-45　　投与群別の臥位 SBP：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 1	0.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	136.1 ± 18.80	133.2 ± 14.79
		中央値	139.0	132.5
		最小値～最大値	104～165	105～157
	0.5	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	132.9 ± 19.52	132.5 ± 17.85
		中央値	137.0	128.5
		最小値～最大値	101～160	104～174
	1.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	134.1 ± 18.57	133.2 ± 15.22
		中央値	132.0	132.0
		最小値～最大値	106～166	111～158
	2.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	134.2 ± 19.85	132.6 ± 17.47
		中央値	133.0	130.5
		最小値～最大値	102～169	111～166
	4.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	140.7 ± 20.67	142.1 ± 17.93
		中央値	145.0	136.5
		最小値～最大値	106～165	121～171
	8.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	127.3 ± 17.39	132.2 ± 11.40
		中央値	123.0	129.5
		最小値～最大値	106～167	118～153
	12.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	127.4 ± 13.92	134.1 ± 14.64
		中央値	126.0	129.5
		最小値～最大値	104～164	118～169
Day 2		n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	125.4 ± 12.66	128.9 ± 13.99
		中央値	126.0	125.0
		最小値～最大値	102～149	104～155

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 7	0.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	128.9 ± 14.83	128.8 ± 13.76
		中央値	128.0	126.0
		最小値～最大値	111～165	111～162
	0.5	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	127.4 ± 16.26	130.9 ± 15.06
		中央値	125.0	136.0
		最小値～最大値	105～169	106～161
	1.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	127.4 ± 17.46	130.9 ± 15.47
		中央値	123.0	130.0
		最小値～最大値	103～167	108～172
	2.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	128.6 ± 19.35	140.7 ± 15.89
		中央値	126.0	142.0
		最小値～最大値	95～163	119～171
	4.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	130.5 ± 18.15	134.9 ± 13.20
		中央値	130.0	133.0
		最小値～最大値	90～174	118～175
	8.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	123.1 ± 12.72	130.0 ± 15.88
		中央値	122.0	123.0
		最小値～最大値	108～151	110～172
	12.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	120.3 ± 12.60	131.9 ± 18.71
		中央値	122.0	128.0
		最小値～最大値	98～141	106～180

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.1.1.HTN
血圧の単位は mmHg。

Table 3-46　臥位 SBP のベースラインからの変化量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 400 mg	最小二乗平均値 (95%信頼区間) VAL 320 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	0.5	−2.96 (−6.98～1.06)	−0.74 (−4.60～3.13)	−2.22 (−7.77～3.32)	0.399
	1.0	−1.57 (−6.20～3.07)	−0.27 (−4.76～4.21)	−1.29 (−7.75～5.16)	0.684
	2.0	−1.50 (−8.10～5.09)	−0.78 (−7.13～5.58)	−0.73 (−9.95～8.49)	0.868
	4.0	4.78 (−1.89～11.46)	8.78 (2.32～15.23)	−3.99 (−13.29～5.31)	0.386
	8.0	−7.89 (−14.58～−1.20)	−1.71 (−8.21～4.79)	−6.18 (−13.30～0.95)	0.084
	12.0	−7.54 (−14.01～−1.07)	0.24 (−5.99～6.47)	−7.78 (−16.59～1.04)	0.079

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 400 mg	VAL 320 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 2		−9.51 (−15.59～−3.43)	−5.07 (−10.96～0.82)	−4.44 (−11.39～2.51)	0.191
Day 7	0.0	−5.95 (−12.10～0.21)	−3.90 (−10.06～2.26)	−2.05 (−9.62～5.53)	0.565
	0.5	−7.27 (−14.44～−0.10)	−1.97 (−9.15～5.21)	−5.30 (−13.26～2.66)	0.169
	1.0	−6.76 (−16.03～2.52)	−2.55 (−11.83～6.73)	−4.21 (−9.39～0.97)	0.097
	2.0	−6.76 (−13.75～0.23)	8.54 (1.54～15.54)	−15.30 (−23.65～−6.94)	0.002
	4.0	−4.23 (−11.47～3.02)	2.28 (−4.98～9.53)	−6.51 (−14.32～1.30)	0.094
	8.0	−11.44 (−18.52～−4.35)	−2.79 (−9.89～4.30)	−8.65 (−18.60～1.31)	0.083
	12.0	−14.32 (−22.32～−6.32)	−0.73 (−8.74～7.28)	−13.59 (−21.91～−5.27)	0.004

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.2.1.HTN
血圧の単位は mmHg。
a) 平均値の差 = LCZ 400 mg − VAL 320 mg

b）臥位 DBP

心不全患者

投与群別で測定時点別の臥位 DBP をTable 3-47に，臥位 DBP のベースラインからの変化量の投与群間差をTable 3-48に示す。

ベースラインの臥位 DBP の平均値は，VAL 群で LCZ 群より約 6 mmHg 高かった。DBP のベースラインからの変化量は，試験期を通して LCZ 群と VAL 群で差がみられなかった。

Table 3-47　投与群別の臥位 DBP：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
Day 1	0.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	68.2 ± 9.85	74.1 ± 13.20
		中央値	69.0	74.0
		最小値～最大値	54～85	55～99
	0.5	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	71.2 ± 12.00	75.5 ± 13.77
		中央値	74.0	76.0
		最小値～最大値	50～90	52～102
	1.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	71.3 ± 12.00	75.8 ± 13.73
		中央値	70.0	74.0
		最小値～最大値	53～93	49～102
	2.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	73.3 ± 12.01	77.1 ± 10.61
		中央値	75.5	76.0
		最小値～最大値	56～88	58～98
	4.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	75.6 ± 13.77	79.1 ± 12.21
		中央値	76.5	76.0
		最小値～最大値	54～96	60～98

Day	投与後時間（h）		LCZ 200 mg	VAL 160 mg
	8.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	68.5 ± 11.15	70.4 ± 11.12
		中央値	68.5	67.0
		最小値～最大値	53～90	58～94
	12.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	65.4 ± 11.49	71.7 ± 13.43
		中央値	62.0	70.0
		最小値～最大値	52～87	55～95
Day 2		n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	71.6 ± 10.03	74.9 ± 13.33
		中央値	71.0	75.0
		最小値～最大値	58～87	54～96
Day 7	0.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	66.9 ± 11.04	68.4 ± 11.37
		中央値	65.0	65.0
		最小値～最大値	51～86	54～92
	0.5	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	69.6 ± 11.74	73.9 ± 9.48
		中央値	69.0	72.0
		最小値～最大値	52～89	58～93
	1.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	69.3 ± 10.49	73.9 ± 8.94
		中央値	69.0	75.0
		最小値～最大値	54～92	54～87
	2.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	70.6 ± 11.85	76.7 ± 9.15
		中央値	67.0	76.0
		最小値～最大値	52～90	67～97
	4.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	69.6 ± 11.17	74.5 ± 10.86
		中央値	67.5	75.0
		最小値～最大値	51～92	54～90
	8.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	69.3 ± 10.08	71.5 ± 8.43
		中央値	69.0	70.0
		最小値～最大値	53～86	57～85
	12.0	n	16	15
		平均値 ± 標準偏差	65.3 ± 10.95	69.8 ± 12.39
		中央値	64.5	68.0
		最小値～最大値	51～84	53～104

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.1.1.HF
血圧の単位は mmHg。

Table 3-48　臥位 DBP のベースラインからの変化量の投与群間比較：心不全患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間) LCZ 200 mg	最小二乗平均値 (95%信頼区間) VAL 160 mg	平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
Day 1	0.5	2.69 (−1.47～6.85)	1.94 (−2.37～6.25)	0.75 (−5.34～6.84)	0.802
	1.0	2.81 (−1.02～6.63)	1.83 (−2.09～5.76)	0.97 (−3.32～5.26)	0.634
	2.0	3.40 (−1.62～8.41)	4.49 (−0.61～9.59)	−1.09 (−7.20～5.01)	0.658
	4.0	6.78 (2.46～11.10)	5.37 (0.94～9.80)	1.41 (−3.42～6.24)	0.538
	8.0	−0.76 (−5.24～3.71)	−2.26 (−6.90～2.37)	1.50 (−5.05～8.05)	0.642
	12.0	−4.24 (−9.90～1.41)	−1.06 (−6.87～4.76)	−3.18 (−9.93～3.57)	0.325
Day 2		2.02 (−2.87～6.92)	2.21 (−2.81～7.24)	−0.19 (−5.81～5.43)	0.942
Day 7	0.0	−4.30 (−10.63～2.03)	−2.93 (−9.33～3.47)	−1.37 (−6.63～3.88)	0.573
	0.5	−0.67 (−6.10～4.77)	1.67 (−3.93～7.27)	−2.34 (−9.27～4.59)	0.463
	1.0	−1.63 (−7.19～3.94)	2.08 (−3.59～7.75)	−3.70 (−10.39～2.99)	0.216
	2.0	0.85 (−4.12～5.83)	4.27 (−0.88～9.42)	−3.41 (−10.69～3.86)	0.344
	4.0	−0.53 (−5.98～4.91)	2.26 (−3.36～7.89)	−2.80 (−9.96～4.37)	0.407
	8.0	−0.84 (−5.35～3.67)	−0.69 (−5.37～3.99)	−0.15 (−6.49～6.19)	0.957
	12.0	−4.05 (−9.07～0.98)	−3.36 (−8.57～1.84)	−0.68 (−7.47～6.10)	0.832

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.2.1.HF
血圧の単位は mmHg。
a) 平均値の差 = LCZ 200 mg − VAL 160 mg

高血圧患者

投与群別で測定時点別の臥位 DBP をTable 3-49に，臥位 DBP のベースラインからの変化量の投与群間差をTable 3-50に示す。

ベースラインの臥位 DBP の平均値は，LCZ 群と VAL 群で類似していた。DBP は試験期を通して LCZ 群で VAL 群より低い傾向があり，Day 7 の投与 2 時間後（LCZ 群 − VAL 群 = −8.67 mmHg, $p < 0.001$），8 時間後（LCZ 群 − VAL 群 = −5.64 mmHg，$p = 0.029$），及び 12 時間後（LCZ 群 − VAL 群 = −6.65 mmHg，$p = 0.030$）で，両群間の差は有意であった。

Table 3-49　投与群別の臥位 DBP：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
Day 1	0.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	77.6 ± 10.57	74.9 ± 9.99
		中央値	78.0	73.5
		最小値～最大値	57～100	61～92
	0.5	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	76.3 ± 11.85	75.8 ± 10.67
		中央値	74.0	74.0
		最小値～最大値	57～99	60～104

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
	1.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	75.3 ± 10.37	76.2 ± 9.59
		中央値	74.0	77.0
		最小値～最大値	58～97	62～93
	2.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	77.6 ± 11.79	76.0 ± 10.78
		中央値	81.0	74.0
		最小値～最大値	57～99	58～99
	4.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	80.0 ± 13.60	79.9 ± 9.08
		中央値	82.0	79.0
		最小値～最大値	57～99	66～97
	8.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	75.2 ± 10.23	76.2 ± 8.89
		中央値	77.0	75.0
		最小値～最大値	58～92	66～99
	12.0	n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	75.5 ± 8.33	75.7 ± 8.81
		中央値	76.0	71.5
		最小値～最大値	59～92	64～89
Day 2		n	15	16
		平均値 ± 標準偏差	73.2 ± 10.78	75.1 ± 8.35
		中央値	72.0	76.5
		最小値～最大値	61～101	61～87
Day 7	0.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	74.7 ± 8.77	74.7 ± 9.62
		中央値	73.0	75.0
		最小値～最大値	60～94	57～96
	0.5	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	74.3 ± 9.36	74.5 ± 9.65
		中央値	74.0	73.0
		最小値～最大値	59～89	59～97
	1.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	73.5 ± 8.52	75.1 ± 8.71
		中央値	73.0	76.0
		最小値～最大値	59～89	57～95
	2.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	72.0 ± 8.20	78.8 ± 9.29
		中央値	73.0	79.0
		最小値～最大値	57～85	65～102
	4.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	74.4 ± 9.60	78.4 ± 9.77
		中央値	73.0	81.0
		最小値～最大値	55～96	62～95

Day	投与後時間（h）		LCZ 400 mg	VAL 320 mg
	8.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	71.4 ± 7.84	75.3 ± 8.50
		中央値	70.0	78.0
		最小値～最大値	58～88	59～87
	12.0	n	15	15
		平均値 ± 標準偏差	70.7 ± 8.36	75.7 ± 11.47
		中央値	69.0	74.0
		最小値～最大値	60～87	58～95

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.1.1.HTN
血圧の単位は mmHg。

Table 3-50　臥位 DBP のベースラインからの変化量の投与群間比較：高血圧患者（B2223 試験，PD 解析対象集団）

Day	投与後時間（h）	最小二乗平均値 (95%信頼区間)		平均値の差 (95%信頼区間) [a)]	p 値
		LCZ 400 mg	VAL 320 mg		
Day 1	0.5	−0.19 (−4.30～3.92)	0.42 (−3.59～4.44)	−0.61 (−4.78～3.56)	0.742
	1.0	−2.04 (−4.83～0.74)	1.01 (−1.67～3.70)	−3.05 (−6.77～0.67)	0.101
	2.0	0.15 (−3.47～3.77)	0.95 (−2.52～4.43)	−0.81 (−6.17～4.55)	0.744
	4.0	2.46 (−1.36～6.28)	4.77 (1.08～8.47)	−2.31 (−7.65～3.02)	0.381
	8.0	−1.59 (−6.20～3.01)	0.63 (−3.81～5.07)	−2.22 (−8.08～3.64)	0.430
	12.0	−1.31 (−5.19～2.58)	0.15 (−3.59～3.90)	−1.46 (−6.75～3.83)	0.562
Day 2		−3.65 (−7.93～0.63)	−0.45 (−4.61～3.71)	−3.20 (−7.93～1.53)	0.168
Day 7	0.0	−2.06 (−6.40～2.29)	−0.49 (−4.85～3.87)	−1.57 (−7.76～4.62)	0.607
	0.5	−2.41 (−6.94～2.12)	−0.73 (−5.27～3.81)	−1.68 (−8.13～4.77)	0.596
	1.0	−3.01 (−7.15～1.13)	−0.43 (−4.57～3.72)	−2.58 (−6.45～1.28)	0.170
	2.0	−4.94 (−8.42～−1.47)	3.72 (0.24～7.21)	−8.67 (−12.19～−5.15)	<0.001
	4.0	−2.56 (−6.77～1.64)	3.31 (−0.90～7.53)	−5.87 (−11.95～0.20)	0.057
	8.0	−5.40 (−8.92～−1.88)	0.24 (−3.29～3.77)	−5.64 (−10.65～−0.63)	0.029
	12.0	−6.13 (−10.75～−1.50)	0.52 (−4.12～5.16)	−6.65 (−12.53～−0.77)	0.030

Source：B2223 試験-Table 14.2-3.2.1.HTN
血圧の単位は mmHg。
a) 平均値の差 = LCZ 400 mg − VAL 320 mg

c）臥位脈拍数

心不全患者

LCZ 群のベースラインの臥位脈拍数の平均値は，VAL 群より約 5 bpm 少なかった。Day 1 において，両投与群間に脈拍数の有意な差はなかった。Day 7 では脈拍数は LCZ 群で VAL 群より多い傾向があり，投与 2 時間後（LCZ 群－VAL 群 = 7.36 bpm，p = 0.012）及び 4 時間後（LCZ 群 − VAL 群 = 8.04 bpm，p = 0.016）で，両群間の差は有意であった。

高血圧患者

ベースラインの臥位脈拍数の平均値は，LCZ 群と VAL 群で類似していた。Day 1 では，全般的に LCZ 群で VAL 群より多い傾向があり，Day 1 の投与 12 時間後（LCZ 群－VAL 群 = 8.11 bpm, p = 0.030）及び Day 2（LCZ 群 − VAL 群 = 4.37 bpm，p = 0.034）で，両群間の差は有意であった。Day 7 のすべての測定時点では両群間に有意な差は認められなかった。

3.2.2 B2207 試験（参考資料）

添付資料番号： 5.3.4.2-2-B2207 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate metabolic effects of LCZ696 and amlodipine in obese hypertensive subjects

治験実施医療機関

3 施設（ドイツ，オランダ）

試験期間

2012 年 10 月 23 日（最初の被験者の最初の来院日）
2013 年 7 月 29 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

- 肥満を伴う高血圧患者を対象に，高インスリン正常血糖クランプ（hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp，HEGC）法によるインスリン感受性への LCZ696 400 mg 1 日 1 回 8 週間投与の影響を，アムロジピン（amlodipine，AML）10 mg 1 日 1 回 8 週間投与と比較評価する。

副次目的

- マイクロダイアリシス法による皮下脂肪組織における安静時の脂質代謝への LCZ696 及び AML の影響を評価する。
- Indirect Calorimetry 法（間接熱量測定法）による安静時の酸化的代謝への LCZ696 及び AML の影響を評価する。
- LCZ696 及び AML の忍容性を評価する。

探索目的

- LCZ696 及び AML の投与前及び 8 週間投与後の脂質代謝及び酸化的代謝への運動負荷の影響を検討する。
- [1,1,2,3,3-^{2}H]-グリセロールを用いたトレーサー動態法による安静時の全身性脂質代謝への LCZ696 及び AML の影響を検討する。
- 8 週間投与後の LCZ696［サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタン］の薬物動態（pharmacokinetics，PK）と薬力学（pharmacodynamics，PD）の関連性を検討する。

- 安静時及び運動負荷時の収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）へのLCZ696及びAMLの影響を検討する。
- 脂肪組織中及び血中のバイオマーカーへのLCZ696及びAMLの影響を検討する。
- 探索的なゲノム遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者において，薬物の代謝，標的経路，高血圧症，肥満，及びグルコース並びに脂質代謝に関連する遺伝子の違いがLCZ696の反応に影響するかどうかを検討する。
- 生検による探索的なゲノム遺伝学的検討を行うことに同意が得られた被験者において，LCZ696及びAMLの作用機序を検討する。

試験方法

本試験は，肥満を伴う高血圧患者を対象に，LCZ696 及び AML の代謝への影響を検討する探索的，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間比較試験である。試験デザインを Table 3-1 に示す。本試験は，スクリーニング期，ウォッシュアウト期，試験期，及び試験終了時で構成された。

スクリーニング時に組入れ基準を満たし，スクリーニング前の 4 週以内に降圧薬治療を受けていない被験者は，漸増的運動負荷試験にて最大酸素消費量の 50%負荷強度を決定し，2 週間後に試験期に移行した。降圧薬治療を受けている被験者は，4 週間のウォッシュアウトを行い，ウォッシュアウト期でランダム化の少なくとも 2 週前に漸増的運動負荷試験を行った。

ベースライン検査では，Day −1 にインスリン感受性（HEGC 法）を測定し，Day 1 に生検用の脂肪組織を採取，並びに安静時及び運動負荷時の脂質分解（マイクロダイアリシス法及びトレーサー動態法），及び酸化的代謝（間接熱量測定法）を測定した。

ベースライン検査が終了した被験者を，LCZ696 群（LCZ696 400 mg 1 日 1 回）及び AML 群（AML 10 mg 1 日 1 回）に 1：1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を投与した。ランダム化は，HOMA-IR（< 2.5 又は≥ 2.5）及びスタチン治療の有無に従い，層別化して行った。投与期間は 8 週間とした。Day 56 及び Day 57 に PK/PD の最終評価を実施し，3～5 日後に試験終了時検査を行った。

Table 3-1　　試験デザイン（B2207 試験）

期	SCR 4 週間以内	ウォッシュアウト期 4 週間 a)			試験期 8 週間				試験 終了時
Day	−56～−28	−28～	−14	−1	1	28	56	57	
治験薬投与					LCZ696 400 mg 1 日 1 回 又は AML 10 mg 1 日 1 回				
漸増的運動負荷試験			X b)						
HEGC				X			X		
マイクロダイアリシス c)					X e)			X	
間接熱量測定法 d)					X e)			X	
グリセロールトレーサー					X e)			X	
脂肪組織生検					X e)			X	
安全性／忍容性	X		X	X		X	X		X
PK／バイオマーカー				X			X		

Source：B2207 試験-Figure 9-1
SCR = スクリーニング期
a) 降圧薬の投与を中止する被験者のみウォッシュアウトを実施
b) ランダム化 2 週間前までに，漸増的運動負荷試験を実施した。
c) 安静時及び運動負荷時に皮下脂肪組織のマイクロダイアリシスを実施
d) スパイロメトリーによる測定
e) 初回投与前

目標被験者数

目標組入れ被験者数：約 100 名（50 名／投与群）

目標完了被験者数：90 名（45 名／投与群）

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患者。
- 18 歳以上の男性及び女性（妊娠の可能性がない）。
- 軽度又は中等度の本態性高血圧症で，無治療又は 2 種類以内の降圧薬で治療されている患者。
  - 無治療（新規に診断された，又は高血圧症の既往歴があるがスクリーニング前 8 週以内に降圧薬治療が行われていない）の場合は，スクリーニング時の平均坐位収縮期血圧（msSBP）が 130 mmHg 以上 180 mmHg 未満の患者。
  - 既治療（スクリーニング前 8 週以内に降圧薬治療が行われていた）の場合は，スクリーニング時の msSBP が 160 mmHg 以下かつ 4 週間のウォッシュアウト終了時の msSBP が 180 mmHg 未満の患者。
- 胴囲が 102 cm 以上の男性及び 88 cm 以上の女性。
- 体温が 35.0～37.5°C。
- 脈拍数が 50～90 bpm。
- 以下の患者は除外する。
  - 血管浮腫（薬剤性か否かは問わない）の既往歴を有する患者。

  - LCZ696，AML，又は同様の化学構造を有する薬物に対する過敏症の既往歴を有する患者。
  - スクリーニング時又はウォッシュアウト終了時に重症の高血圧症［平均坐位拡張期血圧（msDBP）が 100 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上］であった患者。
  - 二次性高血圧症又はその既往歴のある患者。
  - 空腹時血漿グルコースが 126 mg/dL（7.0 mmol/L）以上又は HbA1c が 6.5%以上の I 型及び II 型糖尿病又はその既往歴のある患者。
  - 心血管リスクがあり，フィブラート又はニコチン酸による薬物治療を要する脂質代謝異常の患者。
- 試験期間中に降圧薬，糖尿病治療薬，グルコース又は脂質代謝に影響する薬物の併用が必要な患者。併用禁止薬には以下の薬物が含まれる（ただしこれらに限定しない）：アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme，ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker，ARB），ベータ遮断薬，利尿薬，血管拡張薬，中枢性交感神経遮断薬，アルファ作動薬及び全身性ベータ作動薬，甲状腺ホルモン（一定間隔で投与されている場合又はスクリーニング開始 4 週間前から用量が安定している場合を除く），全身性コルチゾン，メトホルミン，フィブラート，又はニコチン酸。
  ただし，スタチン系薬物は，治験薬初回投与 8 週間前から同じ薬物で用量の変更がなく，試験期間中も薬物及び用量の変更が見込まれない場合は併用可能とした。

治験薬

治験薬を Table 3-2 に示す。

Table 3-2　　治験薬（B2207 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 400 mg	錠剤
LCZ696 に対応するプラセボ	錠剤
アムロジピン 5 mg	錠剤
アムロジピンに対応するプラセボ	錠剤

Source：B2207 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

LCZ696 群は LCZ696 400 mg＋AML のプラセボを，AML 群は LCZ696 のプラセボ＋AML 10 mg を 1 日 1 回服用した。

治験薬は，実施医療機関では必要な検査終了後に，実施医療機関以外では 7:00～10:00 に，180～240 mL の水とともに服用した。

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：4 週間以内（Day −56〜−28）
- ウォッシュアウト期：スクリーニング時に組入れ基準を満たし，降圧薬治療を受けている被験者に対し，4 週間のウォッシュアウトを行った（Day −28〜−1）。
- 試験期：8 週間（Day 1〜57）
- 試験終了時検査：投与終了 3〜5 日後

評価項目

有効性

該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，及び心電図

PK

- Day 56 の血漿中 LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）濃度：Ctrough

PD

（1）主要評価項目

- 投与 8 週後のインスリン感受性指数（insulin sensitivity index，SI）
  HEGC の結果から，以下のインスリン感受性のパラメータを算出した。
  - SI
  - 定常状態のブドウ糖注入率（glucose infusion rate，M）
  - 体重補正後のブドウ糖注入率（glucose infusion rate by body weight，Mbw）
  - 定常状態のグルコース／インスリン比（glucose infusion rate/plasma insulin，M/I）：血漿中インスリン濃度補正後のブドウ糖注入率
  - 定常状態の代謝クリアランス速度（metabolic clearance rate，MCR）：血漿中グルコース濃度補正後のブドウ糖注入率

（2）主な副次評価項目

- 安静時の脂質代謝
  皮下脂肪組織マイクロダイアリシス法により，以下を評価した。
  - エタノール比
  - マイクロダイアリシス回収液中の遊離グリセロール，グルコース，及びラクトース濃度
- 安静時の酸化的代謝

間接熱量測定法により，呼吸商（CO_2/O_2）を評価した。

- 全身性脂質代謝
  グリセロールのトレーサー動態法により，内因性グリセロール出現速度を評価した。
- 血漿中バイオマーカー
  - グルコース，インスリン，C ペプチド，グリセロール，及び非エステル化脂肪酸

統計手法

（1）解析対象集団

すべての解析対象集団は，実際に投与された治験薬に基づき解析した。

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。
- PD 解析対象集団：利用可能な PD データが存在し，PD 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：利用可能な PK データが存在し，PK 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（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 15.1 を用いた。有害事象は，投与群別，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。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与群別，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。
- 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

- 血漿中 LCZ696 濃度の記述統計量を投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。
- PK パラメータの記述統計量として平均値，標準偏差，CV，中央値，最小値，及び最大値を算出した。

（5）PD

- 主要評価項目

  HEGC の結果から，以下の計算式によりインスリン感受性の各パラメータを算出した。

  - M（mg/min）＝ブドウ糖注入速度（mL/h）× ブドウ糖濃度（mg/L）／（1000 × 60）
  - Mbw［mg/(min·kg)］＝M（mg/min）／体重（kg）
  - SI［μg/kg·min/(mmol/L·pmol/L)］＝Mbw／［血漿中グルコース濃度（mmol/L）× 血漿中インスリン濃度（pmol/L）］
  - M/I（U/min）＝M（mg/min）／定常状態における血漿中インスリン濃度（投与後 90，100，110，及び 120 分後の平均値）（U/mg）
  - MCR［(L·mg)/(min·mol)］＝M（mg/min）／血漿中グルコース濃度（mol/L）

  主要解析として，投与 8 週後の SI について，LCZ696 群と AML 群の差を，投与群を固定効果とし，ベースラインを共変量とした共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析した。両群間に差はないという仮説を両側有意水準 0.025 で検定する目的で，2 群間の差の点推定値及びその 97.5%信頼区間，並びに p 値を算出した。投与群ごとの平均値及び 97.5%信頼区間を ANCOVA モデルにより算出した。中間解析の実施を考慮し，有意水準を低く設定した。

  また，M，Mbw，M/I，及び MCR についても解析を実施した。

  副次的解析として，投与 8 週後の SI のベースラインからの変化量を主要解析と同様に解析した。LCZ696 群と AML 群の差について点推定値とその 95%信頼区間を提示した。

- 副次評価項目
  - 脂質代謝は，投与 30 分後及び 45 分後の対数変換した血漿中遊離グリセロール，グルコース，及びラクトース濃度について，投与群，測定時点，時間並びに投与群，測定時点，及び時間の交互作用を固定効果とした反復測定分析により解析した。各投与群で測定時点の比を算出し，95%信頼区間及び p 値を示した。測定時点の比について，2 群間の比を算出し，95%信頼区間及び p 値を示した。
  - 酸化的代謝は，間接熱量測定法を用いて呼気中の CO_2 排泄量と O_2 消費量を測定し，その呼吸商（CO_2/O_2）について投与群を固定効果，ベースラインを共変量とした ANCOVA を用いて解析した。投与群の差について平均値及び 95%信頼区間を示した。
  - 全身性脂質代謝は，内因性グリセロール出現速度について，脂質代謝と同様の解析を実施した。内因性グリセロール出現速度は，血漿グリセロールトレーサーの濃縮度に対するグリセロールトレーサーのインフュージョン速度の比とした。定常状態のグリセロール出現速度は，Steele の方法を用いて算出した。

試験成績

被験者の内訳

98 名（LCZ696 群 50 名，AML 群 48 名）が試験に組み入れられ，このうち 92 名（LCZ696 群 48 名，AML 群 44 名）が試験を完了した。治験薬投与を中止した 6 名の内訳は，LCZ696 群の 2 名及び AML 群の 3 名が有害事象，AML 群の 1 名が同意撤回であった（B2207 試験-Table 14.1-1.2）。

解析したデータセット

ランダム化された 98 名（LCZ696 群 50 名，AML 群 48 名）が SAF に含まれた。96 名（LCZ696 群 50 名，AML 群 46 名）が PD 解析対象集団に含まれ，LCZ696 群の 46 名が PK 解析対象集団に含まれた（B2207 試験-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及びその他の特性

全被験者の平均年齢は 51.2 歳（範囲：25～70 歳），平均体重は 102.7 kg（範囲：55.9～153.4 kg），平均 BMI が 32.9 kg/m^2（範囲：25～49 kg/m^2）であった。女性（22.4%）に比べて男性が多く（77.6%），全被験者が Caucasian であった。ベースライン時の msSBP（LCZ696 群 141.7 mmHg，AML 群 139.7 mmHg），msDBP（LCZ696 群 90.2 mmHg，AML 群 91.9 mmHg），及び脈拍数（LCZ696 群 70.6 bpm，AML 群 70.3 bpm）は投与群間で同程度であり，SBP 及び DBP は，高血圧患者でみられる傾向と一致していた（B2207 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.3-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

試験に組み入れられた 98 名が，治験薬を 1 回以上投与された。LCZ696 400 mg を 1 回以上投与された 50 名のうち 35 名，及び AML10 mg を 1 回以上投与された 48 名のうち 36 名が，治験実施計画書の規定通りに 56 日間投与された。LCZ696 群の 2 名及び AML 群の 4 名は治験薬の投与を中止した（B2207 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

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

Table 3-3　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（B2207 試験，SAF）

	LCZ696 群 N = 50 n (%)	AML 群 N = 48 n (%)	全体 N = 98 n (%)
有害事象	30 (60.0)	37 (77.1)	67 (68.4)
重篤な有害事象	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.0)
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (4.0)	3 (6.3)	5 (5.1)

Source：B2207 試験-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1

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 3-4 に示す。

有害事象の発現率は LCZ696 群で 60.0%（30/50 名），AML 群で 77.1%（37/48 名）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（全体で 5 名以上）は，鼻咽頭炎（LCZ696 群 18.0%，AML 群 16.7%，以下同順），末梢性浮腫（2.0%，33.3%），頭痛（8.0%，12.5%），及びそう痒症（10.0%，0%）であった。AML 群と比較して LCZ696 群で発現率が 3%以上高かった有害事象は，そう痒症，下痢及び浮動性めまい（各 6.0%，2.1%），胃腸炎，起立性低血圧，及び全身性そう痒症（各 4.0%，0%）であった。

Table 3-4　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率（B2207 試験，SAF）

PT	LCZ696 群 N = 50 n (%)	AML 群 N = 48 n (%)	全体 N = 98 n (%)
合計	30 (60.0)	37 (77.1)	67 (68.4)
鼻咽頭炎	9 (18.0)	8 (16.7)	17 (17.3)
末梢性浮腫	1 (2.0)	16 (33.3)	17 (17.3)
頭痛	4 (8.0)	6 (12.5)	10 (10.2)
そう痒症	5 (10.0)	0	5 (5.1)
下痢	3 (6.0)	1 (2.1)	4 (4.1)
浮動性めまい	3 (6.0)	1 (2.1)	4 (4.1)
頻尿	2 (4.0)	1 (2.1)	3 (3.1)
循環虚脱	0	2 (4.2)	2 (2.0)
疲労	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.0)
胃腸炎	2 (4.0)	0	2 (2.0)
起立性低血圧	2 (4.0)	0	2 (2.0)
全身性そう痒症	2 (4.0)	0	2 (2.0)
歯痛	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (2.0)

Source：B2207 試験-Table 14.3.1-1.1

2）副作用

副作用の発現率は LCZ696 群で 24.0%（12/50 名），AML 群で 45.8%（22/48 名）であった。AML 群と比較して LCZ696 群で発現率が 3%以上高かった副作用はそう痒症（LCZ696 群 6.0%，AML 群 0%，以下同順），起立性低血圧及び全身性そう痒症（各 4.0%，0%），及び浮動性めまい（6.0%，2.1%）であった（B2207 試験-Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であった。中等度の有害事象は 9 名（LCZ696 群 2/50 名，AML 群 7/48 名），高度の有害事象は 2 名（LCZ696 群 1/50 名，AML 群 1/48 名）に発現した。（B2207 試験-Table 14.3.1-1.2）。

（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，重篤な有害事象が 2 名に報告された。内訳は LCZ696 群の 1 名に破裂性脳動脈瘤，AML 群の 1 名に腎結石症であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との関連を否定された。破裂性脳動脈瘤は消失し，腎結石症は最終観察時点で継続していた（B2207 試験-Listing 16.2.7-1.2）。

（4）投与中止に至った有害事象

LCZ696 群の 2 名及び AML 群の 3 名が有害事象により治験薬投与を中止した。LCZ696 群 1 名の破裂性脳動脈瘤及び AML 群 1 名の腎結石症は，重篤な有害事象と判断され，治験薬との関連を否定された。LCZ696 群 1 名のそう痒症，AML 群 1 名の高血圧，及び AML 群 1 名の末梢性浮腫は，治験薬との関連を否定されなかった（B2207 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（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異常はなかった。検査値の平均値は試験期間を通して，臨床的に重要な異常はみられなかった（B2207 試験-Listing 16.2.8-2.1）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象又は臨床的に重要なバイタルサインの異常値は報告されなかった（B2207 試験-Listing 16.2.9-1.1.1）。

両投与群とも Day 57 の安静時の msSBP 及び msDBP はベースラインに比べて低下した。ベースラインからの変化量は，msSBP が LCZ696 群で−21.0 mmHg 及び AML 群で−12.4 mmHg，msDBP が LCZ696 群で−12.4 mmHg 及び AML 群で−10.0 mmHg であり，いずれも LCZ696 群でより大きく低下した（B2207 試験-Table 14.3-3.2）。両投与群とも Day 57 の安静時の脈拍数はベースラインに比べてわずかに減少し，AML 群よりも LCZ696 群の方がやや大きく減少した（ベースラインからの変化量 LCZ696 群−5.9 回／分，AML 群−1.0 回／分）が臨床的に重要な差はなかった（B2207 試験-Table 14.3-3.2）。

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（B2207 試験-Listing 16.2.9-1.2.2）。

PK の結果

肥満を伴う高血圧患者に LCZ696 を反復投与したときの血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの Ctrough を Table 3-5 に示す。

サクビトリルは半減期が短いため，多くの被験者で Ctrough は定量下限未満であった。Sacubitrilat 及びバルサルタンの Ctrough の平均値はそれぞれ 2730 ng/mL 及び 273 ng/mL であり，健康被験者及びその他の患者を対象とした過去の臨床試験の結果と一致した。

Table 3-5　肥満を伴う高血圧患者に LCZ696 を反復投与したときの血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの Ctrough（B2207 試験，PK 解析対象集団）

Ctrough (ng/mL)	サクビトリル	sacubitrilat	バルサルタン
N	46	46	46
平均値 ± 標準偏差	0.0761 ± 0.362	2730 ± 1530	273 ± 231
中央値	0.00	2650	217
最小値～最大値	0.00～1.90	332～6690	46.9～1240
CV%	476.0	55.9	84.5

Source：B2207 試験-Table 14.2-17.1

PD の結果

（1）主要評価項目：投与 8 週後のインスリン感受性指数（SI）

Day 56 の SI の群間比較を Table 3-6 に示す。Day 56 の SI は投与群間で統計学的に有意な差が認められなかった（投与群間差の推定値 0.128，97.5%信頼区間−0.155～0.410）。Day 56 の SI は，LCZ696 群でベースラインから有意に増加した［ベースラインからの変化量は LCZ696 群で 0.192（95%信頼区間 0.025～0.359），AML 群で 0.065（95%信頼区間−0.116～0.246）］。

Table 3-6　インスリン感受性指数（SI）の群間比較（B2207 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	インスリン感受性指数［μg/kg·min/(mmol/L·pmol/L)］	
			調整済み平均値（97.5%信頼区間）	ベースラインからの変化量（95%信頼区間）
Day 56	LCZ696 群	48	1.883 (1.692～2.075)	0.192 (0.025～0.359)
	AML 群	41	1.756 (1.548～1.963)	0.065 (−0.116～0.246)
	LCZ696 群 − AML 群		0.128 (−0.155～0.410)	

Source：B2207 試験-Table 14.2-1.1.2，Table 14.2-2.1.2
投与群を固定効果とし，ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。
ベースライン及び Day 56 の両データを有する被験者を解析に含めた。

ブドウ糖注入率（M）

M の群間比較を Table 3-7 に示す。Day 56 の M の調整済み平均値は，LCZ696 群で 445.323 mg/min，AML 群で 390.477 mg/min であった。群間差（LCZ696 群 − AML 群）は 54.846 mg/min（95%信頼区間 6.390～103.302，p = 0.0270）であり，AML 群に比べて LCZ696 群で統計学的に有意に高かった。

Table 3-7　ブドウ糖注入率（M）の群間比較（B2207 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	ブドウ糖注入率（mg/min）		
			調整済み平均値（95%信頼区間）	p 値	ベースラインからの変化量（95%信頼区間）
Day 56	LCZ696 群	48	445.323 (412.302～478.344)		58.422 (25.401～91.443)
	AML 群	42	390.477 (355.165～425.789)		3.576 (−31.736～38.888)
	LCZ696 群 − AML 群		54.846 (6.390～103.302)	0.0270	

Source：B2207 試験-Table 14.2-3.1.2，Table 14.2-4.1.2
投与群を固定効果とし，ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

体重補正後のブドウ糖注入率（Mbw）

Mbw の群間比較を Table 3-8 に示す。Day 56 の Mbw の調整済み平均値は，AML 群に比べて LCZ696 群で統計学的に有意に高かった（p = 0.0156）。

Table 3-8　体重補正後のブドウ糖注入率（Mbw）の群間比較（B2207 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	体重補正後のブドウ糖注入率［mg/(min·kg)］		
			調整済み平均値（95%信頼区間）	p 値	ベースラインからの変化量（95%信頼区間）
Day 56	LCZ696 群	48	4.489 (4.151～4.827)		0.643 (0.305～0.980)
	AML 群	42	3.875 (3.513～4.236)		0.028 (−0.333～0.389)
	LCZ696 群 − AML 群		0.614 (0.120～1.109)	0.0156	

Source：B2207 試験-Table 14.2-3.1.2，Table 14.2-4.1.2
投与群を固定効果とし，ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

グルコース／インスリン比（M/I）

M/I の群間比較を Table 3-9 に示す。Day 56 の M/I の調整済み平均値に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

Table 3-9　グルコース／インスリン比（M/I）の群間比較（B2207 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	グルコース／インスリン比		
			調整済み平均値（95%信頼区間）	p 値	ベースラインからの変化量（95%信頼区間）
Day 56	LCZ696 群	48	1.045 (0.956～1.135)		0.089 (–0.001～0.178)
	AML 群	41	0.990 (0.893～1.087)		0.033 (–0.063～0.130)
	LCZ696 群 – AML 群		0.055 (–0.076～0.187)	0.4057	

Source：B2207 試験-Table 14.2-3.1.2，Table 14.2-4.1.2
投与群を固定効果とし，ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

代謝クリアランス速度（MCR）

MCR の群間比較を Table 3-10 に示す。Day 56 の MCR の調整済み平均値は，AML 群と比較して LCZ696 群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0312）。

Table 3-10　代謝クリアランス速度（MCR）の群間比較（B2207 試験，PD 解析対象集団）

	投与群	N	代謝クリアランス速度［L·mg/(min·mol)］		
			調整済み平均値（95%信頼区間）	p 値	ベースラインからの変化量（95%信頼区間）
Day 56	LCZ696 群	48	79.074 (73.102～85.046)		10.742 (4.771～16.714)
	AML 群	42	69.418 (63.032～75.804)		1.087 (–5.299～7.473)
	LCZ696 群 – AML 群		9.656 (0.893～18.419)	0.0312	

Source：B2207 試験-Table 14.2-3.1.2，Table 14.2-4.1.2
投与群を固定効果とし，ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

（2）副次評価項目

脂質代謝

各投与群で，ベースラインと比較して Day 57 の投与 30 分後及び 45 分後のエタノール比に大きな変化はなく，脂肪組織の血流は変化していないことから，測定したパラメータの解析や解釈に血流を考慮する必要はないと考えられた（B2207 試験-Table 14.2-7.1.3）。各評価時点のエタノール比は投与群間で同程度であった（B2207 試験-Table 14.2-7.1.2）。

脂質代謝の主たるパラメータとして，安静時の局所脂肪組織における遊離グリセロール濃度，グルコース濃度，及びラクトース濃度を測定した。

遊離グリセロール濃度

遊離グリセロール濃度の群間比較を Table 3-11 に示す。

ベースラインの遊離グリセロール濃度は，いずれの時点でも，LCZ696 群と AML 群で同程度であった。Day 57 の遊離グリセロール濃度は，いずれの時点でも AML 群ではベースラインから有意に低下した（投与 30 分後：$p = 0.040$，投与 45 分後：$p = 0.024$，投与 30 分後と 45 分後の平均値：$p = 0.018$）。これに対して，LCZ696 群ではいずれの時点でもベースラインから上昇したが，統計学的に有意な差は認められなかった。Day 57 とベースラインの比の比較では，投与 45 分後及び投与 30 分後と 45 分後の平均値で，AML 群に比べて LCZ696 群で統計学的に有意に高かった（投与 45 分後：$p = 0.020$，投与 30 分後と 45 分後の平均値：$p = 0.026$）。Day 57 とベースラインの比に群間差が認められた要因として，LCZ696 群での遊離グリセロールの上昇及び AML 群での低下が考えられた。

Table 3-11　安静時の局所脂肪組織におけるマイクロダイアリシス回収液中の遊離グリセロール濃度の群間比較（B2207 試験，PD 解析対象集団）

時間（分）	投与群		N	遊離グリセロール濃度（μmol/L） 調整済み平均値（95%信頼区間）	p 値
30	LCZ696 群	Day 1	47	82.55 (74.27～91.75)	
		Day 57	47	84.43 (75.35～94.61)	
		Day 57/Day 1		1.02 (0.90～1.16)	0.729
	AML 群	Day 1	41	78.37 (69.96～87.81)	
		Day 57	42	67.89 (60.18～76.59)	
		Day 57/Day 1		0.87 (0.76～0.99)	0.040
	LCZ696 群 (Day 57/Day 1) ／AML 群(Day 57/Day 1) 比			1.18 (0.98～1.43)	0.083
45	LCZ696 群	Day 1	47	75.21 (67.59～83.69)	
		Day 57	47	80.53 (72.81～89.06)	
		Day 57/Day 1		1.07 (0.94～1.22)	0.310
	AML 群	Day 1	41	75.45 (67.26～ 84.65)	
		Day 57	42	63.99 (57.52～71.20)	
		Day 57/Day 1		0.85 (0.74～0.98)	0.024
	LCZ696 群 (Day 57/Day 1) ／AML 群(Day 57/Day 1) 比			1.26 (1.04～1.53)	0.020
30 + 45	LCZ696 群	Day 1		78.79 (71.37～86.99)	
		Day 57		82.46 (74.53～91.23)	
		Day 57/Day 1		1.05 (0.93～1.18)	0.452
	AML 群	Day 1		76.90 (69.12～85.56)	
		Day 57		65.91 (59.22～73.37)	
		Day 57/Day 1		0.86 (0.75～0.97)	0.018
	LCZ696 群 (Day 57/Day 1) ／AML 群(Day 57/Day 1) 比			1.22 (1.03～1.45)	0.026

Source：B2207 試験-Table 14.2-7.1.3

対数変換した値を，投与群，測定時点，及び時間並びに投与群，測定時点，及び時間の交互作用を固定効果とした無構造の反復測定共分散分析により解析し，逆対数変換した。

グルコース濃度

Day 57 のグルコース濃度は，いずれの時点でも，いずれの投与群もベースラインからの統計学的に有意な変動は認められなかった。Day 57 とベースラインの比の比較では，いずれの時点でも投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（B2207 試験-Table 14.2-7.1.3）。

ラクトース濃度

Day 57 のラクトース濃度は，いずれの時点でも，いずれの投与群もベースラインからの統計学的に有意な変動は認められなかった。Day 57 とベースラインの比の比較では，いずれの時点でも投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（B2207 試験-Table 14.2-7.1.3）。

酸化的代謝

酸化的代謝を評価するために，間接熱量測定法を用い，呼気中の CO_2 排泄量と O_2 消費量を測定し，その呼吸商（CO_2/O_2）を算出した。安静時の呼吸商は，Day 1 及び Day 57 ともに，LCZ696 群と AML 群で同程度であり，Day 57 での安静時の呼吸商の平均値は，LCZ696 群で 0.788 及び AML 群で 0.774 であった（B2207 試験-Table 14.2-9.1.1.1）。

全身性脂質代謝

Day 57 の安静時の内因性グリセロール出現速度は，LCZ696 群では投与 30 分後及び投与 30 分後と 45 分後の平均値でベースラインよりも統計学的に有意に低かった（投与 30 分後：$p = 0.023$，投与 30 分後と 45 分後の平均値：$p = 0.045$）。AML 群ではいずれの測定時点でもベースラインよりも低かったが，統計学的に有意な差はなかった。Day 57 とベースラインの比に，いずれの測定時点でも投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（B2207 試験-Table 14.2-14.2.1）。

その他血漿中バイオマーカー（グルコース，インスリン，C ペプチド，グリセロール，非エステル化脂肪酸）

ベースラインの血漿中グルコース濃度の平均値 ± 標準偏差は LCZ696 群で 5.96 ± 0.611 mmol/L，AML 群で 5.84 ± 0.629 mmol/L，ベースラインの血漿中インスリン濃度の平均値 ± 標準偏差は LCZ696 群で 64.61 ± 36.959 pmol/L，AML 群で 57.77 ± 28.389 pmol/L であった（B2207 試験-Table 14.2-5.1.1）。HEGC により，いずれの投与群も血漿中インスリン濃度が上昇し，その上昇はインスリンの持続注入により維持された。その際，グルコース濃度は M を制御することによって，いずれの投与群もベースレベルを保持したままであった（B2207 試験-Figure 14.2-5.1.1）。

ベースラインの血漿中 C ペプチド濃度の平均値 ± 標準偏差は LCZ696 群で 0.995 ± 0.3069 nmol/L，AML 群で 0.938 ± 0.2821 nmol/L であり，投与群間で同程度であった。Day 56 では LCZ696 群で 1.635 nmol/L，AML 群で 0.908 nmol/L であり，AML 群と比較して LCZ696 群で約 70%上昇した（B2207 試験-Table 14.2-5.1.1）。

Day 57 の血漿中グリセロール濃度は，いずれの時点でも，いずれの投与群もベースラインからの統計学的に有意な変動は認められなかった。Day 57 とベースラインの比の比較では，いずれの時点でも投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（B2207 試験-Table 14.2-8.2.1）。

Day 57 の血漿中非エステル化脂肪酸濃度は，いずれの時点でも，いずれの投与群もベースラインからの統計学的に有意な変動は認められなかった。Day 57 とベースラインの比の比較では，い

ずれの時点でも投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（B2207 試験-Table 14.2-8.2.1）。

3.2.3 A2222 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.2-3-A2222 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, crossover study to assess the effects of LCZ696 and valsartan in Asian patients with salt-sensitive hypertension

治験実施医療機関

1 医療機関（台湾）

試験期間

2012 年 8 月 31 日（最初の被験者の最初の来院日）
2013 年 10 月 7 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

- アジア人の食塩感受性高血圧患者を対象に，LCZ696 400 mg を初回投与したときの Na 排泄（6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量）をバルサルタン 320 mg と比較評価する。

副次目的

- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回投与したときの忍容性を評価する。
- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの Na 排泄（6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量）を評価する。
- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回投与したときの初回投与後と 4 週間投与後における利尿効果（6 時間及び 24 時間累積尿量）を評価する。
- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの，平均坐位収縮期血圧（msSBP），平均坐位拡張期血圧（msDBP），平均動脈圧（MAP），及び平均脈圧への影響を検討する。

探索目的

- 本試験に参加した被験者における食塩感受性高血圧症の罹患率を推定する。
- LCZ696［サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），バルサルタン］及びバルサルタンのそれぞれの初回投与後及び定常状態（4 週間投与後）の薬物動態を検討する。
- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの，自由行動下血圧測定（ABPM）による平均収縮期血圧（maSBP），平均拡張期血圧（maDBP），MAP，及び脈圧への影響を検討する。

- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回投与したときの初回投与後と 4 週間投与後における，環状グアノシン一リン酸（cGMP）及び心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）の 6 時間及び 24 時間累積尿中濃度への影響を検討する。
- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回投与したときの初回投与前及び最終投与 24 時間後における，ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP），cGMP，レニン，及びアルドステロンの血漿中濃度への影響を検討する。
- LCZ696 400 mg 及びバルサルタン 320 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）を評価する。
- 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，標的経路，及び食塩感受性高血圧に関与する遺伝子の違いが 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，アジア人の食塩感受性高血圧患者を対象として LCZ696 及びバルサルタンの効果を検討する多施設共同，ランダム化，二重盲検，クロスオーバー試験である。

本試験は，スクリーニング／ウォッシュアウト期，診断期，二重盲検クロスオーバー投与期，及び試験終了時で構成された。

- スクリーニング／ウォッシュアウト期

スクリーニング時に組入れ基準を満たし，スクリーニングの 4 週前から降圧薬治療を受けていない被験者は，診断期に移行した。降圧薬治療を受けている患者は 4～5 週間かけてウォッシュアウトを行った後に診断期に移行した。スクリーニング／ウォッシュアウト期では，被験者は標準 Na 量の食事（150～200 mmol/日）を摂取した。

- 診断期

診断期は，第 1 期（低 Na 摂取期），第 2 期（高 Na 摂取期），及び第 3 期（導入期）で構成された。

  - 第 1 期（低 Na 摂取期）：被験者は 50 mmol/日の Na 摂取量を維持するよう低 Na 食を摂取した。Day 7 の朝，MAP を測定し，24 時間尿中 Na 量により低 Na 摂取の遵守状況を確認した（100 mmol/24 時間以下）。低 Na 摂取が遵守された被験者は第 2 期に移行した。低 Na 摂取が遵守されなかった被験者は第 1 期を繰り返し，低 Na 摂取が遵守された場合に第 2 期に移行し，遵守されなかった場合は試験を中止した。
  - 第 2 期（高 Na 摂取期）：被験者は第 1 期と同様 50 mmol/日の低 Na 食を摂取し，加えて Na 錠（270 mmol/日）を服用することにより合計 320 mmol/日の Na を摂取した。Day 7 の朝，MAP を測定し，24 時間尿中 Na 量により，高 Na 摂取の遵守状況を確認した

（200 mmol/24 時間以上）。高 Na 摂取が遵守されなかった被験者は第 2 期を繰り返し，それでも遵守されなかった場合は試験を中止した。高 Na 摂取が遵守された被験者は，低 Na 摂取から高 Na 摂取への切替えで MAP が 10%以上上昇した場合に食塩感受性高血圧症と診断され，第 3 期（導入期）に移行した。食塩感受性高血圧症と診断されなかった被験者は試験を中止した。

- 第 3 期（導入期）：食塩感受性高血圧症と診断され，組入れ基準を満たした被験者は，1～2 週間の導入期に移行した。標準 Na 量の食事（150～200 mmol）に戻し，以降の試験期間中標準量の Na 摂取を維持した。

- 二重盲検クロスオーバー投与期

二重盲検クロスオーバー投与期は第 1 期及び第 2 期で構成された。被験者を，無作為化治験薬管理システムにより以下の 2 群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。割り付けられた投与順序に従いそれぞれの治験薬を投与した。

- 第 1 期にバルサルタン 320 mg + LCZ696 のプラセボ，第 2 期にバルサルタンのプラセボ + LCZ696 400 mg を投与する群（バルサルタン／LCZ696 群）
- 第 1 期にバルサルタンのプラセボ + LCZ696 400 mg，第 2 期にバルサルタン 320 mg + LCZ696 のプラセボを投与する群（LCZ696／バルサルタン群）

目標被験者数

目標組入れ被験者数：140 名
目標組入れ被験者数（食塩感受性高血圧患者）：70 名
目標完了被験者数（食塩感受性高血圧患者）：56 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 歳以上の男性及び女性。
- 軽症又は中等症の本態性高血圧症で，無治療又は 2 種類以内の降圧薬で治療されているアジア人の患者。
  - 無治療（新規に診断されたか，高血圧の既往歴があるがスクリーニング前 4 週以内に降圧薬の治療が行われていなかった）の場合は，スクリーニング時の msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満の患者。
  - 既治療（スクリーニング前 4 週以内に降圧薬治療が行われた）の場合は，スクリーニング時の msSBP が 120 mmHg 以上 160 mmHg 以下及びウォッシュアウト終了時の msSBP が 180 mmHg 未満の患者。
- 東アジア，東南アジア，及びインドを起源とするアジア人。
- 主な除外基準

- 妊娠可能な女性。
- 血管浮腫（薬剤性か否かは問わない）の既往歴がある患者。
- LCZ696，バルサルタン，又は同様の化学構造を有する薬剤に対する過敏症の既往歴がある患者。
- スクリーニング時又はウォッシュアウト終了時に，重症の高血圧症（msDBP が 100 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上）であった患者。
- 二次性高血圧症又はその既往歴がある患者。
- 試験期間中に降圧薬，利尿薬，又は利尿／Na 排泄／血圧に影響する薬剤の併用が必要な患者。
- 透析実施中の患者又は腎移植歴を有する患者。
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に一過性脳虚血発作がみられた，又は脳卒中の既往歴がある患者。
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に，心筋梗塞，冠動脈バイパス術，又は経皮的冠動脈インターベンションの既往歴がある患者。
- 薬剤治療（経口又は局所適用のニトロ製剤に限らない）を要する狭心症を合併している患者。
- 高血圧性網膜症を合併している又はその既往歴がある患者。
- 失神又は症候性の低血圧の既往歴がある患者。
- I 型又は II 型糖尿病で，治験担当医師が良好にコントロールされていないと判断した患者。
- NYHA 分類で II～IV 度の心不全を合併している又はその既往歴がある患者。
- スクリーニング時に臨床的に重要な心臓弁膜症を合併している患者。

治験薬

治験薬を Table 3-1 に示す。

Table 3-1　　治験薬（A2222 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 400 mg	錠剤
LCZ696 プラセボ	錠剤
バルサルタン 320 mg	錠剤
バルサルタン プラセボ	錠剤

Source：A2222 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

「バルサルタン 320 mg 及び LCZ696 のプラセボ」並びに「バルサルタンのプラセボ及び LCZ696 400 mg」をクロスオーバー法で，それぞれ 1 日 1 回 4 週間投与した。二重盲検クロスオーバー投与期の第 1 期と第 2 期の間に 1～2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者は治験薬を 7:30～9:00 に 180～240 mL の水とともに服用した。

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／ウォッシュアウト期：スクリーニング時に組入れ基準を満たし，降圧薬治療を受けている患者に対し，4～5 週間のウォッシュアウト期間を設けた。
- 診断期：
  - 第 1 期（低 Na 摂取期）：1 週間（Day 1～7）で，低 Na 摂取が遵守されていない場合は第 1 期を繰り返す。
  - 第 2 期（高 Na 摂取期）：1 週間（Day 1～7）で，高 Na 摂取が遵守されていない場合は第 2 期を繰り返す。
  - 第 3 期（導入期）：1～2 週間
- 二重盲検クロスオーバー投与期
  - 第 1 期：4 週間（Day 1～28）
  - ウォッシュアウト：1～2 週間
  - 第 2 期：4 週間（Day 1～28）
- 試験終了時検査：退院（Day 29）3～5 日後

評価項目

有効性

該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，及び心電図

PK

- LCZ696 及びバルサルタンの初回投与後及び定常状態（4 週間投与後）におけるサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの以下の PK パラメータを算出した。
  - Cmax，Tmax，AUC0-24h，及び Racc

PD

（1）主要評価項目

- 初回投与後の尿中 Na 排泄（6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量）

(2) 主な副次評価項目

- 4 週間投与後の尿中 Na 排泄（6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量）
- 初回投与後及び 4 週間投与後の利尿効果（6 時間及び 24 時間累積尿量）
- 4 週間投与後の msSBP，msDBP，座位 MAP，及び座位平均脈圧
- 4 週間投与後の maSBP，maDBP，ABPM による MAP，及び平均脈圧
- バイオマーカー
  - 初回投与後及び 4 週間投与後の cGMP 及び ANP の 6 時間及び 24 時間尿中濃度
  - 初回投与前及び最終投与 24 時間後の NT-proBNP，cGMP，レニン，及びアルドステロンの血漿中濃度
  - 4 週間投与後の UACR

統計手法

(1) 解析対象集団

すべての解析集団は，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。
- PD 解析対象集団：評価可能な PD パラメータのデータがあり，かつ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。
- 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，治験実施計画書からの逸脱がない，かつ解析対象から除外された PK パラメータがない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 16.1 を用いた。器官分類には器官別大分類（system organ class，SOC）を，事象名には基本語（preferred term，PT）を用いた。有害事象は，投与薬剤別に，発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与薬剤別及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は投与薬剤別及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は投与薬剤別，及び測定時点別に示した。

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

（4）PK

- 血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン濃度は，投与薬剤別，被験者別，及び測定時点別に示した。
- PK パラメータはノンコンパートメント法にて算出した。
- PK パラメータの記述統計量として，平均値，標準偏差，変動係数（CV），中央値，最小値，及び最大値を算出した。

（5）PD

主要評価項目：

主要解析は，投与後の実測値及びベースラインからの変化量を，投与順序，投与期，及び投与薬剤を固定効果とし，被験者を変量効果とした混合効果モデルにて解析した。それぞれの投与薬剤の調整済み平均値，投与薬剤間の調整済み平均値の差，並びにそれらの 95%信頼区間を算出した。24 名の被験者の試験が完了した時点で中間解析を行い，Na 排泄及び血圧の結果で LCZ696 とバルサルタンの間に有意な差が認められた場合は，試験を中止し，新規登録をしないこととした。その場合，試験を中止した時点で登録されていた被験者は試験を継続することとした。多重性を考慮し，中間解析及び最終解析とも Bonferroni の α 調整法に基づき，有意水準を 2.5%とした。

主要評価項目の記述統計量は，平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値とした。

副次評価項目：

- 主要評価項目と同様の解析を行った。
- 副次評価項目の投与後の実測値及びベースラインからの変化量について，記述統計量として平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値を算出した。

試験成績

被験者の内訳

209 名の被験者が診断期の第 1 期（低 Na 摂取期）に組み入れられ，175 名が診断期の第 2 期（高 Na 摂取期）に移行した。このうち 74 名が食塩感受性高血圧症と診断された。

72 名の被験者が LCZ696／バルサルタン群（36 名）又はバルサルタン／LCZ696 群（36 名）にランダム化され，治験薬を投与された。72 名中 65 名が試験を完了し，7 名が中止した。最も多かった中止理由は同意撤回 4 名であり，LCZ696／バルサルタン群で 3 名，バルサルタン／LCZ696 群で 1 名であった。その他の中止理由は，有害事象，服薬不遵守，及び治験実施計画書からの逸脱が LCZ696／バルサルタン群で各 1 名であった。

解析したデータセット

ランダム化された 72 名（LCZ696／バルサルタン群 36 名，バルサルタン／LCZ696 群 36 名）が SAF に含まれ，71 名（LCZ696／バルサルタン群 35 名，バルサルタン／LCZ696 群 36 名）が PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

SAF の平均年齢は 57.3 歳（範囲：26～75 歳）であり，平均 BMI は 26.1 kg/m^2 であった。性別は女性（36%）に比べて男性（64%）が多く，人種はすべてアジア人であった。SAF のベースラインの SBP 及び DBP の平均値 ± 標準偏差は，それぞれ 147.3 ± 10.9 mmHg，90.3 ± 7.0 mmHg であり，高血圧患者でみられる傾向と一致していた。脈拍数の平均値 ± 標準偏差は，69.3 ± 10.0 bpm であった。SAF の低 Na 摂取期の MAP の平均値 ± 標準偏差は，98.2 ± 7.6 mmHg，高 Na 摂取期では 113.6 ± 8.5 mmHg であり，低 Na 摂取から高 Na 摂取への切替えで MAP の平均値は約 15%上昇しており，食塩感受性高血圧症であることが示された。

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった（A2222 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

二重盲検クロスオーバー投与期では，LCZ696 400 mg 1 日 1 回 28 日間，又はバルサルタン 320 mg 1 日 1 回 28 日間のいずれかをクロスオーバーで投与した。各投与期の間で，1～2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

LCZ696 400 mg を 1 回以上投与された 71 名のうち 55 名，及びバルサルタン 320 mg を 1 回以上投与された 67 名のうち 40 名が，治験実施計画書の規定のとおりに 28 日間投与された（A2222 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

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を Table 3-2 に示す。

Table 3-2　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（A2222 試験，SAF）

	LCZ696 400 mg QD N = 71 n (%)	バルサルタン 320 mg QD N = 67 n (%)	全体 N = 72 n (%)
有害事象	23 (32.4)	22 (32.8)	39 (54.2)
重篤な有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.4)	0	1 (1.4)

Source：A2222 試験-Table 14.3.1-1.1，Listing 16.2.7-1.1
同一の薬剤で，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。
1 件の重篤な有害事象（肺炎）が発現したが，ランダム化前のスクリーニング／ウォッシュアウト期であったため，集計しなかった。

1）有害事象

投与薬剤別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 3-3 に示す。

投与薬剤別の有害事象の発現率は，LCZ696 投与で 32.4%（23/71 名），バルサルタン投与で 32.8%（22/67 名）であった。PT 別で比較的よくみられた有害事象（全体で 3 名以上）は，浮動性めまい（LCZ696 投与 7.0%，バルサルタン投与 7.5%，以下同順），血尿（4.2%，3.0%），頭痛（1.4%，6.0%），鼻咽頭炎（2.8%，6.0%），咳嗽（5.6%，0%）であった。LCZ696 投与で発現率が 3%以上高かった有害事象は，咳嗽であった。

LCZ696 投与の 1 名に低血圧，バルサルタン投与の 2 名に肝酵素の上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名）が認められた。低血圧は LCZ696 投与 3 日目の 3 時間後に発現し，軽度で治験薬との関連は否定されなかった。治験薬の投与を中断し，回復した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加はバルサルタン投与 29 日目に発現し，軽度で治験薬との関連を否定された。処置は行われず，自然回復した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加はバルサルタン投与 28 日目に発現し，軽度で治験薬との関連は否定されなかった。処置は行われず，自然回復した。

Table 3-3　　投与薬剤別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2222 試験，SAF）

基本語	LCZ696 400 mg QD N = 71 n (%)	バルサルタン 320 mg QD N = 67 n (%)	全体 N = 72 n (%)
合計	23 (32.4)	22 (32.8)	39 (54.2)
浮動性めまい	5 (7.0)	5 (7.5)	9 (12.5)
血尿	3 (4.2)	2 (3.0)	5 (6.9)
頭痛	1 (1.4)	4 (6.0)	5 (6.9)
鼻咽頭炎	2 (2.8)	4 (6.0)	5 (6.9)
咳嗽	4 (5.6)	0	4 (5.6)
背部痛	0	2 (3.0)	2 (2.8)
口内乾燥	2 (2.8)	0	2 (2.8)
側腹部痛	0	2 (3.0)	2 (2.8)
膿尿	2 (2.8)	0	2 (2.8)
腹痛	0	1 (1.5)	1 (1.4)
上腹部痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.4)
狭心症	0	1 (1.5)	1 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.4)
接触性皮膚炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)
下痢	0	1 (1.5)	1 (1.4)
消化不良	0	1 (1.5)	1 (1.4)
好酸球増加症	1 (1.4)	0	1 (1.4)
勃起不全	1 (1.4)	0	1 (1.4)
疲労	1 (1.4)	0	1 (1.4)
鼓腸	0	1 (1.5)	1 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.4)
手皮膚炎	0	1 (1.5)	1 (1.4)
過敏症	1 (1.4)	0	1 (1.4)
低カルシウム血症	0	1 (1.5)	1 (1.4)
低カリウム血症	0	1 (1.5)	1 (1.4)
低血圧	1 (1.4)	0	1 (1.4)
注射部位刺激感	0	1 (1.5)	1 (1.4)
悪心	1 (1.4)	0	1 (1.4)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.4)
皮膚疼痛	0	1 (1.5)	1 (1.4)
蛋白尿	0	1 (1.5)	1 (1.4)
腎機能障害	0	1 (1.5)	1 (1.4)
鼻漏	1 (1.4)	0	1 (1.4)
皮膚浮腫	1 (1.4)	0	1 (1.4)
顎関節症候群	0	1 (1.5)	1 (1.4)

基本語	LCZ696 400 mg QD N = 71 n (%)	バルサルタン 320 mg QD N = 67 n (%)	全体 N = 72 n (%)
緊張性頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.4)
歯膿瘍	1 (1.4)	0	1 (1.4)
歯牙破折	1 (1.4)	0	1 (1.4)
歯痛	0	1 (1.5)	1 (1.4)
血管穿刺部位血腫	0	1 (1.5)	1 (1.4)

Source：A2222 試験-Table 14.3.1-1.1
同一の薬剤で，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。

2）副作用

投与薬剤別の副作用の発現率は，LCZ696 投与で 8.5%（6/71 名），バルサルタン投与で 7.5%（5/67 名）であった。PT 別で比較的よくみられた副作用（全体で 3 名以上）は浮動性めまい（LCZ696 投与 5.6%，バルサルタン投与 6.0%）であった。LCZ696 投与で発現率が 3%以上高かった副作用はなかった（A2222 試験-Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であった。中等度の有害事象は 7 名に発現し，LCZ696 投与で 5 名，バルサルタン投与で 3 名であった。高度の有害事象は認められなかった（A2222 試験-Table 14.3.1-1.2）。

（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（A2222 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

2）重篤な有害事象

本試験では，二重盲検クロスオーバー投与期に重篤な有害事象の報告はなかった。治験薬投与前に認められた重篤な有害事象として，スクリーニング／ウォッシュアウト期に肺炎が 1 名に発現し，治験薬との関連は否定された（A2222 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（4）投与中止に至った有害事象

LCZ696 投与時に発現した過敏症のため，1 名が本試験を中止した。治験薬との関連は否定された（A2222 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（5）臨床検査

本試験では，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，有害事象として報告された。このうち，治験薬との関連を否定されなかった事象は好酸球増加症（LCZ696 投与）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（バルサルタン投

与）の 2 件のみであった（A2222 試験-Listing 16.2.7-1.1，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

軽度から中等度の浮動性めまいが 9 名に認められた。このうち 8 名では，浮動性めまい発現時の SBP，DBP，及び脈拍数に異常は認められなかった。また，低血圧が 1 名に報告された。

LCZ696 及びバルサルタン投与のいずれも，投与期を通して血圧が低下した。血圧低下量はバルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が有意に大きかった（A2222 試験-Table 14.3-3.1，Listing 16.2.9-1.1.1）。

2）心電図

本試験では，臨床的に意味のある心電図異常所見はなかった（A2222 試験-Listing 16.2.9-1.2.1）。

PK の結果

LCZ696 及びバルサルタンを反復投与したときの血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータを Table 3-4 に示す。

LCZ696 400 mg を初回投与したとき，血漿中のサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの Tmax は，それぞれ 0.50，2.00，及び 1.50 時間であった。いずれの代謝物も Tmax は Day 1 と Day 28 で同じであり，反復投与後に変化はなかった。バルサルタン 320 mg を初回投与したときの Tmax は 2.00 時間であり，反復投与後も大きく変わらなかった。

LCZ696 400 mg を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときのサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの Racc の平均値は，それぞれ 1.04，1.24，及び 1.10 であり，明らかな蓄積は認められなかった。バルサルタン 320 mg を 1 日 1 回，28 日間反復経口投与したときの Racc の平均値は 1.21 であった。

Table 3-4　食塩感受性高血圧患者に LCZ696 及びバルサルタンを反復投与したときの血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータ（A2222 試験，PK 解析対象集団）

			LCZ696 400 mg QD			バルサルタン 320 mg QD
	Day		サクビトリル	sacubitrilat	バルサルタン	バルサルタン
Tmax	1	N	70	70	70	67
(h)		中央値	0.500	2.00	1.50	2.00
		最小値～最大値	0.500～4.00	1.50～6.00	0.500～5.92	1.00～12.0
	28	N	69	69	69	66
		中央値	0.500	2.00	1.50	2.02
		最小値～最大値	0.483～1.53	1.00～4.03	0.500～4.03	0.467～8.00
Cmax	1	N	70	70	70	67
(ng/mL)		平均値 ± 標準偏差	4470 ± 1910	16200 ± 3810	5060 ± 2830	4270 ± 1760
		中央値	4250	15900	4310	3720
		最小値～最大値	1210～13000	8490～29800	1260～13000	1160～9220
		CV%	42.7	23.4	56.0	41.3
	28	N	69	69	69	66
		平均値 ± 標準偏差	4640 ± 1880	18900 ± 4450	5060 ± 2430	4560 ± 1890
		中央値	4210	18400	4640	4310
		最小値～最大値	1250～11200	9120～31600	1240～13000	1150～9350
		CV%	40.6	23.6	48.0	41.3
AUC0-24h	1	N	69	70	70	67
(ng·h/mL)		平均値 ± 標準偏差	5200 ± 1560	142000 ± 29000	26900 ± 14200	30000 ± 11300
		中央値	5100	142000	23300	30000
		最小値～最大値	1930～9910	67000～228000	9220～74600	11600～66900
		CV%	30.0	20.5	52.7	37.7
	28	N	69	69	69	66
		平均値 ± 標準偏差	5340 ± 1810	177000 ± 46100	27600 ± 14200	35300 ± 14800
		中央値	5030	173000	24100	33600
		最小値～最大値	1810～12900	83200～296000	9680～79200	12000～93500
		CV%	34.0	26.0	51.4	41.7
Racc	28	N	68	69	69	66
		平均値 ± 標準偏差	1.04 ± 0.216	1.24 ± 0.165	1.10 ± 0.390	1.21 ± 0.381
		中央値	1.01	1.24	1.03	1.10
		最小値～最大値	0.519～1.75	0.958～1.75	0.376～2.62	0.661～2.62
		CV%	20.8	13.3	35.3	31.6

Source：A2222 試験-Table 14.2-1.2

PD の結果

尿中 Na 排泄

尿中 Na 排泄は，6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量で評価した。

LCZ696 投与及びバルサルタン投与のベースラインの尿中 Na 量（平均値 ± 標準偏差）は，6 時間累積尿中 Na 量がそれぞれ 38.42 ± 20.336 mmol 及び 35.07 ± 20.191 mmol，24 時間累積尿中 Na 量がそれぞれ 148.84 ± 59.596 mmol 及び 143.26 ± 54.097 mmol であり，両投与で同程度であった（Table 3-5）。

LCZ696 投与後，Day 1 の 6 時間累積尿中 Na 量の平均値はベースラインの 38.42 mmol から 61.26 mmol に，24 時間累積尿中 Na 量の平均値は 148.84 mmol から 188.87 mmol に増加した（いずれも $p < 0.001$）。

バルサルタン投与後，Day 1 の尿中 Na 量はベースラインに比べて，明らかな増加は認められなかった。

Day 1 の尿中 Na 量は，6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量のいずれも，バルサルタン投与に比べて，LCZ696 投与の方が多かった（調整済み平均値の差はそれぞれ 24.494 mmol：$p < 0.001$，及び 50.343 mmol：$p < 0.001$）（Table 3-6）。

Day 1 の LCZ696 投与及びバルサルタン投与の尿中 Na 量のベースラインからの変化量（平均値）は，6 時間累積尿中 Na 量がそれぞれ 22.46 mmol 及び 1.87 mmol，24 時間累積尿中 Na 量がそれぞれ 38.65 mmol 及び−5.32 mmol であり，バルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が大きく増加した（Table 3-7）。

Day 1 の尿中 Na の増加量の調整済み平均値は，6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量のいずれも，バルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が有意に多かった（調整済み平均値の差はそれぞれ 21.247 mmol：$p < 0.001$，及び 45.182 mmol：$p < 0.001$）（Table 3-8）。

28 日間反復投与したときの尿中 Na 量は，両投与ともベースラインと同程度であった。Day 28 の 6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量のいずれも，LCZ696 投与とバルサルタン投与の間に有意な差は認められなかった。

Day 28 の尿中 Na 量のベースラインからの変化量は，LCZ696 投与及びバルサルタン投与ともに小さかった。Day 28 の 6 時間累積尿中 Na 量のベースラインからの変化量は，LCZ696 投与に比べてバルサルタン投与の方が有意に大きかったが，24 時間累積尿中 Na 量では両投与間に有意な差は認められなかった（調整済み平均値の差はそれぞれ−8.749 mmol：$p = 0.042$，及び −15.680 mmol：$p = 0.144$）。

Table 3-5　　尿中 Na 量（A2222 試験，PD 解析対象集団）

Day		LCZ696 400 mg QD N = 70	バルサルタン 320 mg QD N = 67
−1	0-6 h	38.42 ± 20.336	35.07 ± 20.191
	0-24 h	148.84 ± 59.596	143.26 ± 54.097
1	0-6 h	61.26 ± 31.167	37.13 ± 20.761
	0-24 h	188.87 ± 74.458	138.92 ± 58.905
28	0-6 h	39.30 ± 18.841	44.57 ± 23.479
	0-24 h	144.71 ± 51.094	153.82 ± 62.449

Source：A2222 試験-Table 14.2-2.1.1
平均値 ± 標準偏差　単位 mmol

Table 3-6　　尿中 Na 量の投与間比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

Day			N	調整済み平均値	調整済み平均値の差	95%信頼区間	p 値
1	0-6 h	LCZ696	69	61.327	24.494	16.60～32.39	< 0.001
		バルサルタン	66	36.832			
	0-24 h	LCZ696	69	188.358	50.343	33.64～67.04	< 0.001
		バルサルタン	66	138.015			
28	0-6 h	LCZ696	69	39.228	−5.411	−11.59～0.77	0.085
		バルサルタン	66	44.639			
	0-24 h	LCZ696	69	144.188	−10.958	−25.11～3.19	0.127
		バルサルタン	66	155.146			

Source：A2222 試験-Table 14.2-2.1.2
単位 mmol

Table 3-7　　尿中 Na 量のベースラインからの変化量（A2222 試験，PD 解析対象集団）

Day		LCZ696 400 mg QD N = 69	バルサルタン 320 mg QD N = 66
1	0-6 h	22.46 ± 33.059	1.87 ± 22.733
	0-24 h	38.65 ± 69.045	−5.32 ± 51.944
28	0-6 h	0.87 ± 24.689	10.16 ± 26.050
	0-24 h	−4.97 ± 60.770	11.40 ± 64.056

Source：A2222 試験-Table 14.2-2.2.1
平均値 ± 標準偏差　単位 mmol

Table 3-8　尿中 Na 量のベースラインからの変化量の投与間の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

Day			N	調整済み平均値	調整済み平均値の差	95%信頼区間	p 値
1	0-6 h	LCZ696	69	22.581	21.247	12.06～30.44	< 0.001
		バルサルタン	66	1.334			
	0-24 h	LCZ696	69	38.525	45.182	26.74～63.62	< 0.001
		バルサルタン	66	−6.657			
28	0-6 h	LCZ696	69	0.903	−8.749	−17.16～−0.34	0.042
		バルサルタン	66	9.653			
	0-24 h	LCZ696	69	−4.753	−15.680	−36.78～5.42	0.144
		バルサルタン	66	10.928			

Source：A2222 試験-Table 14.2-2.2.2
単位 mmol

利尿効果

LCZ696 及びバルサルタンをそれぞれ投与したときの尿量に対する影響を検討した。ベースラインでは，6 時間及び 24 時間累積尿量の調整済み平均値は両投与で同程度であった（Table 3-9）。

Day 1 では，LCZ696 投与で 6 時間累積尿量の平均値はベースラインの 855.1 mL から 1215.9 mL に，24 時間累積尿量の平均値は 2752.8 mL から 3172.3 mL にそれぞれ増加し，バルサルタン投与では明らかな尿量の増加は認められなかった（A2222 試験-Table 14.2-3.1.1）。Day 1 の 6 時間及び 24 時間累積尿量は，いずれもバルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が有意に多かった（調整済み平均値の差はそれぞれ 291.2 mL：$p < 0.001$，及び 356.4 mL：$p = 0.002$）。

Day 28 の 6 時間及び 24 時間累積尿量の調整済み平均値は，両投与ともベースラインと同程度であった。Day 28 の 6 時間及び 24 時間累積尿量及びベースラインからの変化量には，両投与間で統計学的に有意な差は認められなかった（Table 3-9 及び Table 3-10）。

Table 3-9　　尿量の投与間の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

Day			N	調整済み平均値	調整済み平均値の差	95%信頼区間	p 値
−1	0-6 h	LCZ696	70	851.294	42.681	−69.15～154.51	0.449
		バルサルタン	67	808.613			
	0-24 h	LCZ696	70	2741.167	3.849	−207.19～214.89	0.971
		バルサルタン	67	2737.317			
1	0-6 h	LCZ696	70	1212.042	291.160	173.99～408.33	< 0.001
		バルサルタン	67	920.882			
	0-24 h	LCZ696	70	3160.535	356.374	134.51～578.23	0.002
		バルサルタン	67	2804.161			
28	0-6 h	LCZ696	69	946.071	−95.683	−223.65～32.28	0.140
		バルサルタン	66	1041.754			
	0-24 h	LCZ696	69	2808.094	−173.015	−411.25～65.22	0.152
		バルサルタン	66	2981.109			

Source：A2222 試験-Table 14.2-3.1.2
単位 mL

Table 3-10　　尿量のベースラインからの変化量の投与間の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

Day			N	調整済み平均値	調整済み平均値の差	95%信頼区間	p 値
1	0-6 h	LCZ696	70	360.619	252.265	104.15～400.37	0.001
		バルサルタン	67	108.355			
	0-24 h	LCZ696	70	419.461	364.783	132.55～597.01	0.003
		バルサルタン	67	54.678			
28	0-6 h	LCZ696	69	103.544	−126.912	−289.67～35.85	0.124
		バルサルタン	66	230.456			
	0-24 h	LCZ696	69	70.091	−160.095	−451.16～130.97	0.279
		バルサルタン	66	230.186			

Source：A2222 試験-Table 14.2-3.2.2
単位 mL

血圧及び脈拍数

診断期の msSBP 及び msDBP は，高 Na 摂取期の方が低 Na 摂取期より高かった（A2222 試験-Table 14.3-3.1）。

LCZ696 及びバルサルタン投与の msSBP，msDBP，及び平均座位脈拍数をベースライン，Day 14，及び Day 28 に評価した。

ベースラインの msSBP，msDBP，及び平均座位脈拍数の調整済み平均値は，いずれも LCZ696 及びバルサルタン投与で同程度であった（それぞれ 140.2 mmHg 及び 137.6 mmHg，86.6 mmHg 及び 85.4 mmHg，並びに 63.9 bpm 及び 64.8 bpm）（Table 3-11）。

LCZ696 及びバルサルタンは Day 14 及び Day 28 の msSBP 及び msDBP を有意に低下させ，その降圧効果は LCZ696 の方が大きかった。Day 28 の msSBP は，バルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が有意に低かったが（調整済み平均値の差−5.2 mmHg：p = 0.002），msDBP では，両投与間に有意な差は認められなかった。Day 14 及び Day 28 の msSBP のベースラインからの低下は，バルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が有意に大きかった（調整済み平均値の差はそれぞれ−4.808 mmHg：p = 0.018，及び−7.588 mmHg：p = 0.002）（Table 3-12）。

LCZ696 及びバルサルタンともに Day 14 の平均座位脈拍数を増加させたが，平均座位脈拍数は Day 28 にベースライン値に戻った。Day 14 の脈拍数は，バルサルタン投与に比べて，LCZ696 投与の方が有意に多かった（調整済み平均値の差 2.069 bpm：p = 0.050）（Table 3-11）。Day 14 の脈拍数のベースラインからの増加は，バルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が有意に大きかった（調整済み平均値の差 3.206 bpm：p = 0.042）（Table 3-12）。

Table 3-11　座位血圧，脈拍数の投与間の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

	Day		N	調整済み平均値	調整済み平均値の差	95%信頼区間	p 値
SBP (mmHg)	−1	LCZ696	70	140.158	2.583	−0.45～5.61	0.094
		バルサルタン	67	137.574			
	14	LCZ696	69	126.885	−2.176	−5.17～0.82	0.151
		バルサルタン	66	129.061			
	28	LCZ696	69	127.009	−5.176	−8.30～−2.05	0.002
		バルサルタン	66	132.185			
DBP (mmHg)	−1	LCZ696	70	86.610	1.175	−1.03～3.38	0.291
		バルサルタン	67	85.435			
	14	LCZ696	69	80.459	−0.001	−1.77～1.77	0.999
		バルサルタン	66	80.460			
	28	LCZ696	69	80.436	−0.972	−2.98～1.04	0.337
		バルサルタン	66	81.408			
脈拍数 (bpm)	−1	LCZ696	70	63.866	−0.907	−2.90～1.08	0.366
		バルサルタン	67	64.773			
	14	LCZ696	69	71.896	2.069	0.00～4.14	0.050
		バルサルタン	66	69.828			
	28	LCZ696	69	65.245	1.764	−0.03～3.55	0.053
		バルサルタン	66	63.482			

Source：A2222 試験-Table 14.2-4.1.2

Table 3-12　座位血圧，脈拍数のベースラインからの変化量の投与間の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

	Day		N	調整済み平均値	調整済み平均値の差	95%信頼区間	p 値
SBP	14	LCZ696	69	−13.429	−4.808	−8.76～−0.85	0.018
(mmHg)		バルサルタン	66	−8.621			
	28	LCZ696	69	−13.350	−7.588	−12.27～−2.91	0.002
		バルサルタン	66	−5.762			
DBP	14	LCZ696	69	−6.161	−1.047	−3.73～1.63	0.438
(mmHg)		バルサルタン	66	−5.114			
	28	LCZ696	69	−6.184	−1.985	−4.97～1.00	0.189
		バルサルタン	66	−4.199			
脈拍数	14	LCZ696	69	8.008	3.206	0.11～6.30	0.042
(bpm)		バルサルタン	66	4.802			
	28	LCZ696	69	1.273	2.531	−0.07～5.14	0.057
		バルサルタン	66	−1.258			

Source：A2222 試験-Table 14.2-4.2.2

血漿中バイオマーカー

LCZ696 及びバルサルタンをそれぞれ 28 日間反復投与したときのバイオマーカー（血漿中アルドステロン，血漿中レニン，及び血漿中 NT-proBNP）への影響について，投与前のベースライン値と比較した。

ベースラインの血漿中アルドステロン濃度，血漿中レニン濃度，及び血漿中 NT-proBNP 濃度は，両投与で同程度であった（Table 3-13）。

28 日間反復投与後の血漿中アルドステロン濃度は，両投与ともにベースラインから約 25%有意に低下した（LCZ696 投与：$p < 0.001$，バルサルタン投与：$p = 0.003$）。

28 日間反復投与後の血漿中レニン濃度は両投与ともに，ベースラインの約 2.8 倍まで有意に上昇した（いずれも $p < 0.001$）。

28 日間反復投与後の血漿中 NT-proBNP 濃度は，ベースラインから LCZ696 投与で 41%，バルサルタン投与で 28%低下し，いずれも有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$）。

Day 1 及び Day 29 の血漿中アルドステロン濃度及び血漿中レニン濃度は，LCZ696 投与とバルサルタン投与の間で有意な差は認められなかった。

血漿中 NT-proBNP 濃度は，Day 1 では有意な差が認められなかったが，Day 29 ではバルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が約 20%有意に低かった（$p = 0.001$）（Table 3-14）。

Table 3-13　血漿中バイオマーカーの投与前後の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

		Day	N	調整済み幾何平均値	調整済み幾何平均値の比	95%信頼区間	p 値
血漿中	LCZ696	1	69	190.458			
アルドステロン		29	68	143.402	0.75	0.66～0.85	< 0.001
(pmol/L)	バルサルタン	1	67	185.195			
		29	66	141.382	0.76	0.66～0.89	0.003
血漿中レニン	LCZ696	1	69	4.937			
(ng/L)		29	68	14.042	2.84	2.46～3.29	< 0.001
	バルサルタン	1	67	4.668			
		29	66	12.626	2.70	2.27～3.22	< 0.001
血漿中	LCZ696	1	69	34.120			
NT-proBNP		29	68	20.011	0.59	0.52～0.67	< 0.001
(pg/mL)	バルサルタン	1	67	35.440			
		29	65	25.358	0.72	0.63～0.81	< 0.001

Source：A2222 試験-Table 14.2-7.1.2

Table 3-14　血漿中バイオマーカーの投与間の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

	Day		N	調整済み幾何平均値	調整済み幾何平均値の比	95%信頼区間	p 値
血漿中	1	LCZ696	69	192.129	1.05	0.93～1.18	0.505
アルドステロン		バルサルタン	67	183.049			
(pmol/L)	29	LCZ696	68	142.884	1.02	0.89～1.16	0.839
		バルサルタン	66	140.618			
血漿中レニン	1	LCZ696	69	4.898	1.01	0.92～1.12	0.815
(ng/L)		バルサルタン	67	4.830			
	29	LCZ696	68	13.634	1.05	0.91～1.20	0.597
		バルサルタン	66	13.044			
血漿中	1	LCZ696	69	34.178	0.95	0.83～1.09	0.547
NT-proBNP		バルサルタン	67	35.878			
(pg/mL)	29	LCZ696	68	20.002	0.80	0.71～0.89	0.001
		バルサルタン	65	25.043			

Source：A2222 試験-Table 14.2-7.1.3

尿中アルブミン／クレアチニン

LCZ696 とバルサルタンの 24 時間 UACR に及ぼす影響をベースライン，Day 1，及び Day 28 に検討した。ベースラインの UACR は両投与で同程度であった。

Day 1 の UACR は，LCZ696 投与でベースラインから 51%有意に上昇した（p < 0.001）。バルサルタン投与ではベースラインから 11%上昇したが，有意ではなかった（Table 3-15）。

28 日間反復投与後の UACR は，LCZ696 投与でベースラインから 7%低下し，バルサルタン投与で 9%上昇したが，いずれも有意ではなかった。

両投与を比較すると，ベースラインと 28 日間反復投与後の UACR に有意な差は認められなかったが，Day 1 の UACR はバルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が 47%有意に高かった（p < 0.001）（Table 3-16）。

Table 3-15　尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の投与前後の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

		Day	N	調整済み幾何平均値 (mg/mmol)	調整済み幾何平均値の比	95%信頼区間	p 値
LCZ696	0-24 h	−1	70	0.538			
		1	69	0.810	1.51	1.32～1.72	< 0.001
		28	69	0.498	0.93	0.81～1.06	0.352
バルサルタン	0-24 h	−1	67	0.505			
		1	66	0.558	1.11	0.99～1.24	0.136
		28	66	0.552	1.09	0.98～1.22	0.183

Source：A2222 試験-Table 14.2-6.1.2

Table 3-16　尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の投与間の比較（A2222 試験，PD 解析対象集団）

	Day		N	調整済み幾何平均値 (mg/mmol)	調整済み幾何平均値の比	95%信頼区間	p 値
0-24 h	−1	LCZ696	70	0.531	1.08	0.97～1.19	0.234
		バルサルタン	67	0.493			
0-24 h	1	LCZ696	69	0.806	1.47	1.24～1.73	< 0.001
		バルサルタン	66	0.550			
0-24 h	28	LCZ696	69	0.493	0.91	0.82～1.01	0.122
		バルサルタン	66	0.542			

Source：A2222 試験-Table 14.2-6.1.3

3.2.4 A2117 試験（参考資料）

5.3.4.2-4-A2117 試験

試験の標題

An open label, non-randomized study to explore safety / tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696 in patients with stable heart failure

治験実施医療機関

2 施設（ロシア）

試験期間

2009 年 5 月 4 日（最初の被験者の最初の来院日）
2009 年 7 月 9 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

- 症状の安定した心不全患者を対象に，LCZ 200 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性（血圧，腎機能，及び血清電解質を含む）及び忍容性を検討する。
- LCZ 1 日 2 回投与による薬物動態（PK）を検討する。

副次目的

- LCZ の以下の項目に及ぼす効果を検討する。
  - 尿量及び Na 排泄
  - 血漿及び尿中心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），環状グアノシン一リン酸（cGMP），脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）
  - レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系及びその他のバイオマーカー

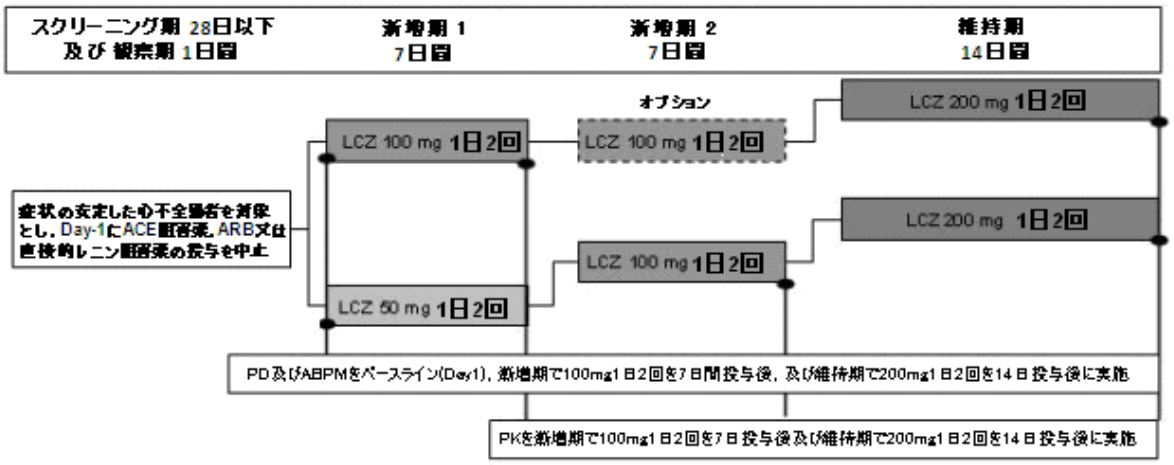
試験方法

本試験は，症状の安定した心不全患者を対象とした非盲検，非ランダム化試験である。試験デザインをFigure 3-1に示す。

本試験は，スクリーニング期，観察期，漸増期，維持期で構成された。観察期ではアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又は直接的レニン阻害薬の投与を中止した。漸増期では前治療の ACE 阻害薬，ARB，直接的レニン阻害薬の投与状

況に応じて LCZ 50 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回投与した（50 mg が選択された被験者はいなかった）。維持期では LCZ 200 mg を 1 日 2 回投与した。

Figure 3-1　　試験のデザイン（A2117 試験）



Source：A2117 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：30 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- ニューヨーク心臓学会（NYHA）分類による II～IV 度の心不全患者で，ACE 阻害薬，ARB，又は直接的レニン阻害薬のいずれかと β 遮断薬の治療を受けている患者
- 左室駆出率が 40%以下の患者
- ランダム化時（Visit 2）に坐位の収縮期血圧（SBP）が 110 mmHg 以上の患者
- Visit 1 での推定糸球体濾過率（eGFR）（MDRD 簡易式）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
- Visit 1 での血清カリウム値が 5.2 mmol/L 以下の患者
- 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

治験薬

治験薬をTable 3-1に示す。

Table 3-1　　治験薬（A2117 試験）

治験薬	剤型
LCZ696 錠 50 mg	錠剤
LCZ696 錠 100 mg	錠剤
LCZ696 錠 200 mg	錠剤

Source：A2117 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

観察期：観察期は 1 日（Day -1）で，スクリーニング期に組入れ基準に合致した被験者は来院し，ACE 阻害薬，ARB，又は直接的レニン阻害薬の治療を中止した。

漸増期：ベースラインの安全性及び PD の評価後 LCZ の投与を行った。PK の評価を行う場合は投与前に 10 時間以上絶食し，それ以外は朝食及び夕食の食後 30 分に服用した。ACE 阻害薬，ARB，又は直接的レニン阻害薬の投与状況により LCZ 50 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した。LCZ 50 mg の場合は，さらに LCZ 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した後，維持期に移行することとしていたが，50 mg が選択された被験者はいなかった。

維持期：漸増期に続いて，LCZ 200 mg を 1 日 2 回 14 日間投与した。

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 28～2 日以内（Day -28～-2）
- 観察期：1 日間（Day -1）
- 漸増期：7 日間（Day 1～7）（LCZ 50 mg を投与する場合は，さらに 100 mg を 7 日間投与し計 14 日間とした）
- 維持期：14 日間（Day 8～21）
- 追跡調査期：3 日間（Day 22～24）

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，体重，及び心電図

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。
  - Cmax，Tmax，T1/2，及び AUC0-12h

PD

- 以下の血漿中 PD パラメータを測定した。
  - ANP，cGMP，BNP，NT-proBNP，アルドステロン，レニン濃度と血漿レニン活性（PRA），エンドセリン-1，インスリン，及び血糖
- 以下の尿中 PD パラメータを測定した。
  - 尿量，Na，カリウム，Ca，尿酸，クレアチニン，ANP，cGMP，BNP，NT-proBNP，及びアルドステロン
- 自由行動下血圧測定（ABPM）を行い，24 時間平均 SBP，昼間平均 SBP，夜間平均 SBP，24 時間平均拡張期血圧（DBP），昼間平均 DBP，夜間平均 SBP，及び 24 時間平均脈拍数を算出した。

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され少なくとも 1 つの PK データが存在し，PK 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。
- PD 解析対象集団：治験薬が投与され少なくとも 1 つの PD データが存在し，PD 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。記述統計量は投与法別に集計した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。記述統計量は投与法別に集計した。

- 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。記述統計量は投与法別に集計した。

（4）PK

- PK パラメータについてはノンコンパートメント法にて算出した。

（5）PD

- 血漿中 PD パラメータについては，ベースライン（Day 1 の治験薬投与前値。ただし，Day −1 及び Day 1 の治験薬投与前値が評価可能な場合は，それらの平均値）と投与後（Day 7 及び Day 21）の各時点の測定値とベースラインからの変化量の記述統計量並びに幾何平均と 95%信頼区間を算出した。また，ベースラインからの変化量に対し対数変換値を用いて対応のある t 検定により p 値を算出した。
- 尿中 PD パラメータについては，24 時間尿の尿量により補正した測定値を用いて，血漿中 PD パラメータと同様の集計と検定を行った。
- ABPM による測定値については，ベースラインからの変化量を算出し，投与法別及び時点別に集計した。

試験成績

被験者の内訳

計 30 名が試験に組入れられ，いずれも LCZ 100 mg（1 日 2 回 7 日間）を投与する漸増期を完了し，維持期に移行した。このうち 27 名が維持期を完了した。維持期を完了できなかった 3 名は，臨床検査値異常により試験を中止した。被験者の内訳をTable 3-2に示す。

Table 3-2　　被験者の内訳（A2117 試験）

	LCZ 100 mg（1 日 2 回） N = 30	LCZ 200 mg（1 日 2 回） N = 30
完了被験者数	30 (100.0%)	27 (90.0%)
中止被験者数		3 (10.0%)
主な中止理由		
臨床検査値の異常		3 (10.0%)

Source：A2117 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 3-3に示す。

Table 3-3　　解析対象集団（A2117 試験）

	全被験者 N = 30 n (%)
安全性解析対象集団（SAF）	30 (100)
PD 解析対象集団	30 (100)
PK 解析対象集団	30 (100)

Source：A2117 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 62.0 歳，体重及び身長の平均値はそれぞれ 92.50 kg 及び 173.6 cm であった（A2117 試験-Table 11-2）。平均 BMI は 30.66 kg/m^2 であった。すべて白人で，男性が 25 名（83.3%）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，LCZ 100 mg（1 日 2 回）が投与された漸増期を終了し，維持期に移行した（A2117 試験-Table 12-1）。維持期では LCZ 200 mg（1 日 2 回）が投与され，3 名が「血中カリウム増加」の発現により治験薬投与を中止した（1 名は Day 9，2 名は Day 17）。残りの 27 名は試験を完了した。

（2）有害事象

1）有害事象

投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 3-4に示す。

有害事象は，全体で 30 名中 21 名（70.0%）の被験者に計 53 件発現し，漸増期で 16 名（53.3%）に 29 件及び維持期で 15 名（50.0%）に 27 件であった。

比較的よくみられた有害事象（全体で 4 名発現）は，「血中カリウム増加」（漸増期 1 名，維持期 3 名），「血中クレアチニン増加」（漸増期，維持期各 2 名），「第一度房室ブロック」（漸増調節期 1 名，維持期 3 名），及び「浮動性めまい」（漸増期，維持期各 2 名）であった。

Table 3-4　　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2117 試験，SAF）

SOC	PT	漸増期 LCZ 100 mg （1 日 2 回） N = 30 n(%)	維持期 LCZ 200 mg （1 日 2 回） N = 30 n(%)	合計 N = 30 n(%)
合計		16 (53.3)	15 (50.0)	21 (70.0)
臨床検査	合計	9 (30.0)	8 (26.7)	16 (53.3)
	血中クレアチニン増加	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (13.3)
	血中カリウム増加	1 (3.3)	3 (10.0)	4 (13.3)
	血中トリグリセリド増加	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
	心電図 QT 延長	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (10.0)
	リパーゼ増加	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)
	血中ビリルビン増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	血中カルシウム増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	血中尿素増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	血中尿酸増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	血小板数減少	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
心臓障害	合計	6 (20.0)	5 (16.7)	8 (26.7)
	第一度房室ブロック	1 (3.3)	3 (10.0)	4 (13.3)
	心室性期外収縮	1 (3.3)	3 (10.0)	3 (10.0)
	洞性徐脈	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)
	頻脈	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)
	左脚ブロック	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
	心不全	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
	上室性期外収縮	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
神経系障害	合計	4 (13.3)	3 (10.0)	7 (23.3)
	浮動性めまい	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (13.3)
	頭痛	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)
	意識消失	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	傾眠	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
精神障害	合計	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (10.0)
	不眠症	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)
	悪夢	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
血液およびリンパ系障害	合計	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	血小板減少症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
代謝および栄養障害	合計	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
	低血糖性意識消失	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
腎および尿路障害	合計	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	血尿	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
	白血球尿	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	合計	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
	咳嗽	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)

SOC	PT	漸増期 LCZ 100 mg （1 日 2 回） N = 30 n(%)	維持期 LCZ 200 mg （1 日 2 回） N = 30 n(%)	合計 N = 30 n(%)
皮膚および皮下組織障害	合計	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)

Source：A2117 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，SOC の合計では 1 名と集計した。

2）副作用

副作用は全体で 30 名中 5 名に 6 件報告され，内訳は「血中カリウム増加」（漸増期 1 名，維持期 3 名）及び「血中クレアチニン増加」（維持期 2 名）であった。

「血中カリウム増加」のうち，ベースライン（Day 1 の治験薬投与前）からの最大増加量は 1.1 mmol/L であった。3 名は投与を中止した。投与中止のうち 2 名の血清カリウム値は試験終了時までに基準値範囲内に回復したが，他の 1 名は高値が持続していた。「血中クレアチニン増加」が報告された被験者 2 名はいずれも試験終了時も未回復であった。

3）重症度別の有害事象

高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は「低血糖性意識消失」1 件のみであり，その他はすべて軽度であった。「低血糖性意識消失」は発現後 2 分で消失し，被験者にはグルコースが静脈内投与され，同日中に回復が認められた。

（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

3 名が「血中カリウム増加」の発現により試験を中止した（「（1）治験薬の曝露状況」及び「3）副作用」参照）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

「血小板減少症」及び「血小板数減少」が各 1 名に認められた。いずれの事象も軽度で，回復が確認された。いずれの被験者も試験は完了した。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査項目でみられた副作用については，2) 副作用に記載した。その他の血液生化学検査項目でみられた変化は軽度であり，治験薬との関連はないと判断された。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

臥位安静時の SBP / DBP の平均値 ± 標準偏差は，ベースライン（Day 1 の治験薬投与前）で 135.5 ± 14.2/80.0 ± 9.1 mmHg，LCZ 100 mg 1 日 2 回を投与 1 週間後の Day 7 のトラフ時で 119.1 ± 17.3/71.9 ± 10.4 mmHg，及び LCZ 200 mg 1 日 2 回を投与 2 週間後の Day 21 のトラフ時で 121.2 ± 16.2/73.6 ± 10.1 mmHg であった。血圧の低下は LCZ の薬理作用と一致する。なお，有害事象として「低血圧」は報告されなかった。脈拍数は変動がなかった（ベースライン 65.5 bpm 及び試験終了時 65.5 bpm）。体温も試験期間を通してすべての被験者が 35.0°C～37.5°C であった。

2）心電図

心不全患者を対象としていることから，登録時にも心電図の異常所見がみられる被験者が認められた。

9 名の被験者において，脚ブロック又は陳旧性心筋梗塞のため QRS が 120 ms を超えた。QRS の延長により QTc 延長及び QTcF 間隔が 450 ms を超える所見が，8 名の被験者では投与開始前に，また他の 6 名の被験者では投与期間中に 1 回以上認められたが，いずれも治験薬との関連は否定された。数名の被験者に上室性及び心室性期外収縮が認められたが，いずれも一過性で特に処置を要するものではなかった。1 名の被験者において最長 324 ms の PR 間隔延長が認められたが，本被験者は投与開始前においても 274～310 ms と延長していた。PR 間隔延長が認められた被験者はいずれも β 遮断薬の治療を受けていた。QTcF 間隔が最長で 555 ms であった被験者は，投与開始前に左脚ブロックを有しており，QT 間隔が 546 ms であった。QTcF 間隔の延長がみられたすべての被験者は，血清カリウム濃度を低下させ，QT を延長することが知られているフロセミドの治療を受けていた。

PK の結果

（1）VAL の PK パラメータ

症状の安定した心不全患者における LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）を投与したときの定常状態での VAL の PK パラメータをTable 3-5に示す。

VAL の Cmax 及び AUC0-12h は，LCZ 200 mg で LCZ 100 mg より増加したが，用量比を下回った。LCZ 200 mg の T1/2 は約 14 時間であった。

Table 3-5　症状の安定した心不全患者に LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）を投与したときの定常状態での VAL の PK パラメータ（A2117 試験，PK 解析対象集団）

		LCZ 100 mg n = 30	LCZ 200 mg n = 27
AUC0-12h	平均値 ± 標準偏差	25888 ± 12096	38807 ± 18129
(ng·h/mL)	中央値	22665	34819
	最小値～最大値	10761～60224	17272～103384
	CV%	46.7	46.7
Cmax	平均値 ± 標準偏差	3814 ± 1504	6044 ± 2502
(ng/mL)	中央値	3420	5750
	最小値～最大値	1800～7430	3420～13200
	CV%	39.4	41.4
Tmax	中央値	2.00	2.00
(h)	最小値～最大値	1.00～4.00	1.00～3.02
T1/2	平均値 ± 標準偏差	ND	13.7 ± 5.02
(h)	中央値	ND	12.8
	最小値～最大値	ND	7.53～31.8
	CV%	ND	36.6

Source：A2117 試験 -Table 14.2-2.1
ND：算出できず

（2）LBQ657 の PK パラメータ

症状の安定した心不全患者における LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）を投与したときの定常状態での LBQ657 の PK パラメータをTable 3-6に示す。

LBQ657 の Cmax 及び AUC0-12h は，LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg でほぼ用量に比例して増加した。LCZ 200 mg の T1/2 は約 18 時間であった。

Table 3-6　症状の安定した心不全患者に LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）を投与したときの定常状態での LBQ657 の PK パラメータ（A2117 試験, PK 解析対象集団）

		LCZ 100 mg n = 30	LCZ 200 mg n = 27
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	82633 ± 33740	147111 ± 51762
	中央値	73003	141143
	最小値～最大値	25792～150600	50868～248775
	CV%	40.8	35.2
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	9103 ± 3174	16345 ± 4703
	中央値	8470	15300
	最小値～最大値	3870～16400	6670～25500
	CV%	34.9	28.8
Tmax (h)	中央値	2.49	2.07
	最小値～最大値	1.00～8.00	1.00～6.03
T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	ND	18.4 ± 6.79
	中央値	ND	17.0
	最小値～最大値	ND	7.56～36.9
	CV%	ND	37.0

Source：A2117 試験 -Table 14.2-2.3
ND：算出できず

（3）AHU377 の PK パラメータ

症状の安定した心不全患者における LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）を投与したときの定常状態での AHU377 の PK パラメータをTable 3-7に示す。

AHU377 の Cmax 及び AUC0-12h は，LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg でほぼ用量に比例して増加した。LCZ 200 mg の T1/2 は約 4 時間であった。

Table 3-7　症状の安定した心不全患者に LCZ 100 mg 及び LCZ 200 mg（1 日 2 回）を投与したときの定常状態での AHU377 の PK パラメータ（A2117 試験, PK 解析対象集団）

		LCZ 100 mg n = 30	LCZ 200 mg n = 27
AUC0-12h (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	1537 ± 731	3153 ± 1377
	中央値	1461	2709
	最小値～最大値	535～3415	1352～6921
	CV%	47.5	43.7
Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1229 ± 621	2408 ± 1357
	中央値	1270	2010
	最小値～最大値	385～3080	766～6410
	CV%	50.6	56.4

		LCZ 100 mg n = 30	LCZ 200 mg n = 27
Tmax	中央値	0.500	0.567
(h)	最小値～最大値	0.483～2.00	0.500～2.02
T1/2	平均値 ± 標準偏差	ND	3.91 ± 3.63
(h)	中央値	ND	2.91
	最小値～最大値	ND	2.22～20.5
	CV%	ND	92.9

Source：A2117 試験 -Table 14.2-2.2
ND：算出できず

PD の結果

（1）血漿中 PD パラメータ

PD パラメータについては，LCZ 100 mg（1 日 2 回）投与 7 日目（Day 7）及び 200 mg（1 日 2 回）投与 14 日目（Day 21）の朝の投与前，4，12，16，及び 24 時間値のベースライン値に対する比を算出した。

ANP はベースラインからの変化において明確な差は認められなかった。

cGMP はベースラインからの上昇が認められ，LCZ 100 mg（Day 7）の投与 16 時間後の上昇が最も大きかった。

BNP 及び NT-proBNP は，すべての測定時点においてベースラインから明らかな低下を示した。

レニン濃度及び PRA は，LCZ 100 mg（Day 7）及び 200 mg（Day 21）の投与前値においてベースラインから明らかな上昇を示した。

アルドステロンは，LCZ 200 mg（Day 21）の投与前値においてベースラインから明らかな低下を示した。エンドセリン-1 は，LCZ 200 mg（Day 21）の投与前値において，ベースラインから明らかな低下を示した。

（2）尿中 PD パラメータ

尿中 Na，カリウム，クレアチニン，BNP，及び Ca において，Day 7 及び Day 21 ともにベースラインからの明らかな変化は認められなかった。

尿中 ANP のベースラインに対する比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 1.69（1.40，2.03）及び 1.82（1.54，2.17）であり，ベースラインから明らかな上昇を示した。

尿中 cGMP のベースラインに対する比（95%CI）は，Day 21 で 1.22（1.01，1.47）であり，ベースラインから明らかな上昇を示した。

尿中 NT-proBNP のベースラインに対する比（95%CI）は，Day 7 及び Day 21 でそれぞれ 0.68（0.55，0.83）及び 0.74（0.59，0.94）であり，ベースラインから明らかな低下を示した。

（3）ABPM パラメータ

ABPM の結果をTable 3-8に示す。

Table 3-8　　ABPM の結果（A2117 試験，PD 解析対象集団）

			ベースライン（Day −1）N = 30	LCZ 100 mg（1 日 2 回）（Day 7）N = 29	LCZ 200 mg（1 日 2 回）（Day 21）N = 25
SBP (mmHg)	24 時間	平均値 ± 標準偏差	133.5 ± 12.03	119.3 ± 16.03	118.9 ± 17.70
		最小値～最大値	110～158	93～147	96～178
		ベースラインからの変化量 ± 標準偏差		−14.4 ± 18.35	−15.6 ± 18.55
	昼間	平均値 ± 標準偏差	135.5 ± 12.54	120.7 ± 17.25	121.3 ± 17.03
		最小値～最大値	111～157	92～158	99～178
		ベースラインからの変化量 ± 標準偏差		−15.2 ± 19.50	−15.4 ± 17.83
	夜間	平均値 ± 標準偏差	129.3 ± 13.75 [a)]	113.7 ± 15.24	111.7 ± 19.30 [b)]
		最小値～最大値	106～161	91～151	87～176
		ベースラインからの変化量 ± 標準偏差		−16.0 ± 19.21 [c)]	−18.1 ± 21.89 [d)]
DBP (mmHg)	24 時間	平均値 ± 標準偏差	81.5 ± 9.19	71.4 ± 10.92	72.7 ± 9.70
		最小値～最大値	63～103	51～102	57～92
		ベースラインからの変化量 ± 標準偏差		−10.3 ± 12.98	−10.5 ± 11.11
	昼間	平均値 ± 標準偏差	82.8 ± 9.14	72.2 ± 11.23	74.0 ± 9.55
		最小値～最大値	65～102	51～100	60～92
		ベースラインからの変化量 ± 標準偏差		−10.8 ± 13.08	−10.5 ± 10.79
	夜間	平均値 ± 標準偏差	79.0 ± 10.30 [a)]	68.2 ± 11.16	68.2 ± 10.87 [b)]
		最小値～最大値	58～107	48～105	48～91
		ベースラインからの変化量 ± 標準偏差		−10.7 ± 14.15 [c)]	−12.1 ± 12.87 [d)]
脈拍数 (bpm)	24 時間	平均値 ± 標準偏差	65.0 ± 7.44	66.9 ± 6.65 [c)]	65.5 ± 6.74
		最小値～最大値	50～80	56～85	52～80
		ベースラインからの変化量 ± 標準偏差		1.5 ± 5.61 [c)]	−1.0 ± 5.44

Source：A2117 試験 -Table 14.2-3.1
a) N = 29，b) N = 24，c) N = 28，d) N = 23

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 B1301 試験（PARALLEL-HF）（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-B1301 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction

治験実施医療機関

計 53 医療機関（日本）

試験期間

2015 年 6 月 15 日（最初の被験者の登録日）～現在進行中

主要パートのデータカットオフ日：2019 年 2 月 8 日（最後の被験者の検査・観察終了時点）

非盲検継続投与パートのデータカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の非盲検継続投与期 4 ヵ月時の検査・観察終了時点）

開発の相

第 III 相

目的

【主要パートの目的】

主要目的

左室駆出率（left ventricular ejection fraction，LVEF）の低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）患者を対象に，心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間を指標として，LCZ696 とエナラプリルの効果を比較する。

副次目的

- 規定評価時（4 週時，8 週時，及び 6 ヵ月時）の N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）のベースラインからの変化（対ベースライン比）を指標として，LCZ696 100 mg 1 日 2 回（bis in die，bid）投与及び 200 mg bid 投与の効果を比較して評価する。
- 心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化*からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較して評価す

る。

* 心不全症状及び徴候の悪化に対する治療薬の新規追加，静脈内投与を要する治療の開始，4 週間以上持続するループ利尿薬の増量投与（フロセミド 20 mg 相当以上の増量），機器的補助又は循環補助の施術（人工呼吸，限外濾過，血液透析，大動脈内バルーンポンプ，心室補助装置等）を要すること

- 規定評価時（4 週時，8 週時，及び 6 ヵ月時）のニューヨーク心臓協会（New York Heart Association，NYHA）心機能分類のベースラインからの変化を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較して評価する。
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）により評価した clinical summary score を用い，規定評価時（8 週時及び 6 ヵ月時）の心不全症状及び身体的制限に対する LCZ696 の効果をエナラプリルと比較して評価する。
- LCZ696 の安全性及び忍容性をエナラプリルと比較して評価する。

その他の副次目的

- 心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの発現率を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較する。
- 規定評価時（6 ヵ月時）の clinical composite score*を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較する。

  *NYHA 心機能分類及び被験者による global assessment（被験者が自身の現在の状態を 7 段階のスケールで評価）に基づく
- 全死亡が発現するまでの時間を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較する。
- 入院患者数及び入院回数（すべての入院，原因別）を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較する。
- 医療資源消費量（集中治療室の滞在日数，再入院回数，心不全による救急室利用回数等）を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較する。
- 事前に定義したバイオマーカー又は重要なバイオマーカー（心臓，血管，腎，コラーゲン，代謝，及び炎症マーカー等）の，規定評価時（4 週時，8 週時，及び 6 ヵ月時）のベースラインからの変化（対ベースライン比）を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較する。

探索目的

- LCZ696 を投与した被験者を対象に，定常状態でのサクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタンの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を，母集団 PK 解析又はノンコンパートメント解析を用いて評価する。

【非盲検継続投与パートの目的】

- 非盲検継続投与期での LCZ696 の安全性及び忍容性を評価する。
- 非盲検継続投与期の 8 週時に LCZ696 の用量が目標の 200 mg bid に達しており，非盲検継続投与期の 4 ヵ月時まで用量が維持されていた被験者の割合を評価する。
- 非盲検継続投与期のベースライン（Visit 301）から 12 ヵ月時までの NYHA 心機能分類の変化を指標として，LCZ696 の効果を評価する。
- 非盲検継続投与期のベースライン（Visit 301）から 12 ヵ月時までの心エコー指標（左室収縮・拡張末期容積係数，LVEF，左房容積係数等）の変化量を指標として，LCZ696 の効果を評価する。
- 非盲検継続投与期のベースライン（Visit 301）から規定評価時（2～4 週時，8 週時，4 ヵ月時，及び 12 ヵ月時）までの事前に定義したバイオマーカーの変化量を指標として，LCZ696 の効果を評価する。
- 非盲検継続投与期のベースライン（Visit 301）から 12 ヵ月時までの NT-proBNP 濃度の変化量と，心臓の構造及び機能に関する指標（左室収縮・拡張末期容積係数，LVEF，左房容積係数）の変化量の関連性を評価する。
- 試験期間全体の安全性及び忍容性に対する LCZ696 の長期投与の影響を評価する。

試験方法

主要パート

本試験は，日本人 HFrEF 患者（LVEF ≤ 35%）を対象に，LCZ696 200 mg bid 投与の有効性及び安全性をエナラプリル 10 mg bid 投与と比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間，実薬対照比較試験である。本試験の主要パートはスクリーニング期（1～2 週間），単盲検実薬投与観察期（2 週間），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された（Figure 4-1）。主要パートの投与期間は event-driven とした（「投与（観察）期間」の項参照）。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者は，単盲検実薬投与観察期の開始前にアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme，ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker，ARB）を中止し，これら以外の心不全の基礎治療は継続した。単盲検実薬投与観察期では，適格性が確認された被験者に LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与した。単盲検実薬投与観察期終了時（Visit 199）に安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たし，忍容性が確認された被験者を，二重盲検治療期に LCZ696 群又はエナラプリル群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（Visit 201）。ランダム化では，スクリーニング時の NT-proBNP を層別因子とした。二重盲検治療期では，LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid を 4 週間投与した後，忍容性が良好な被験者は，それぞれ目標用量の LCZ696 200 mg bid 又は

エナラプリル 10 mg bid に増量した。目標用量に対して忍容でない場合は減量又は中断を可とした（「用量及び投与方法」の項参照）。

主要パートでは，ACE 阻害薬と NEP 阻害薬の重複投与による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，2 回のウォッシュアウト期間を設定した。1 回目は単盲検実薬投与観察期の開始前の ACE 阻害薬又は ARB の中止後から LCZ696 投与開始まで，2 回目は単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までであり，それぞれ 36～48 時間とした。

非盲検継続投与パート

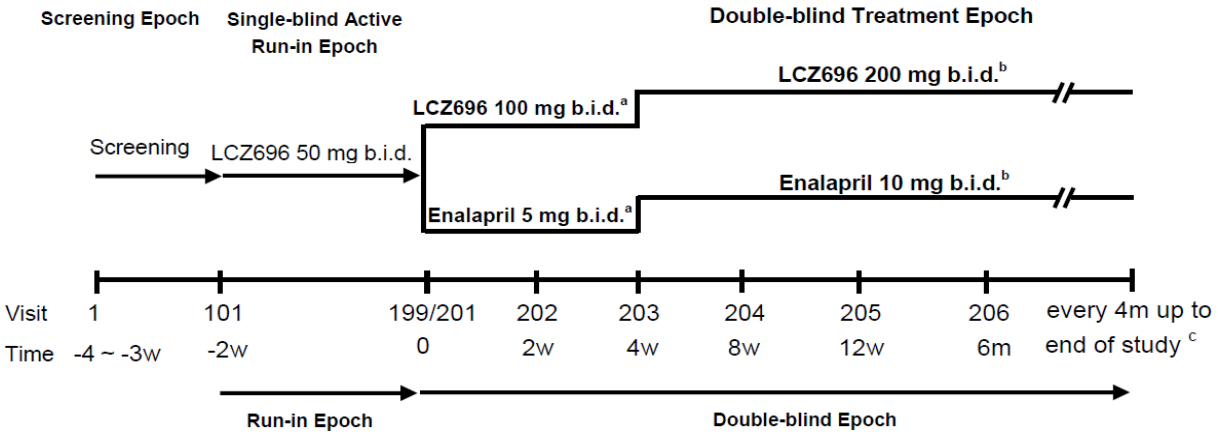
主要パート終了後に，本試験の非盲検継続投与パートを開始することとした（Figure 4-2）。

同意が得られた本試験の被験者のうち治験薬投与に適格な各被験者で非盲検継続投与期を開始した。非盲検継続投与期の初回来院（Visit 301）は，被験者を問わず主要パートの試験終了来院（Visit 299）と同日に行った。Visit 301 では，被験者に投与する治験薬を二重盲検治験薬から非盲検の LCZ696 に切り替えた。非盲検継続投与期で忍容性が確認されなかった場合，治験実施計画書で事前に規定したガイダンスに従って治験薬の用量調節及び投与中断を可とした。

非盲検継続投与期は，市販製剤が国内で利用可能になるか，又は非盲検継続投与期に最初の被験者が登録された日から 2 年が経過した時点のうち，いずれか早い方の時点まで継続することとした。

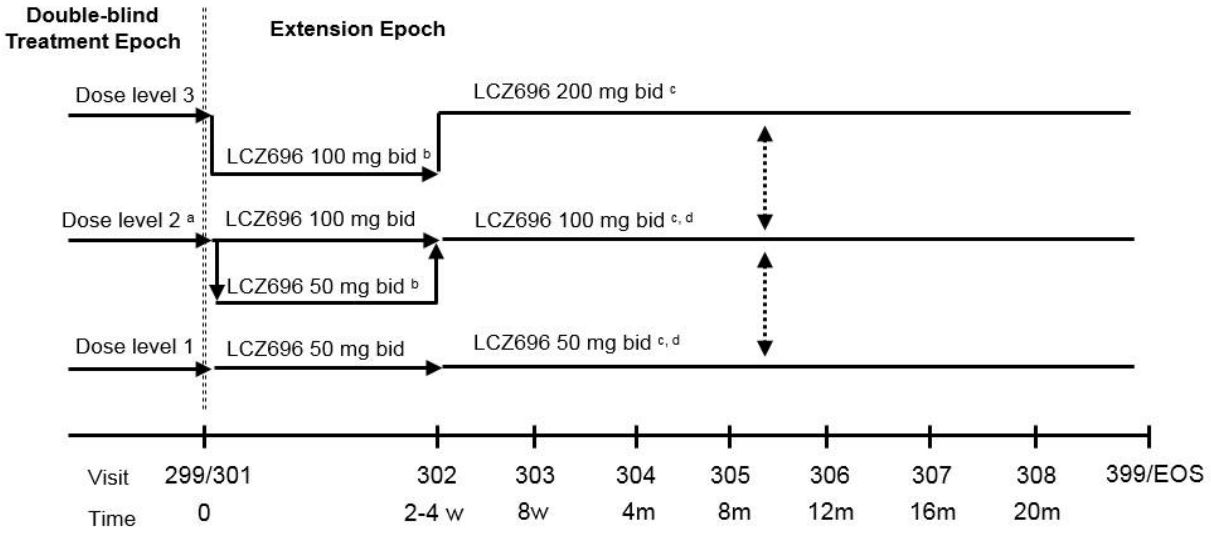
非盲検継続投与パートでも，血管浮腫の発現リスクを最小化するため，非盲検 LCZ696 への切替え前にウォッシュアウト期間を設定した。

Figure 4-1　　試験デザイン（PARALLEL-HF，主要パート）



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

Figure 4-2　　試験デザイン（PARALLEL-HF，非盲検継続投与パート）



Source：Appendix 16.1.1-Figure 3-2
w = week，m = month，EOS = end of study
Dose level 1 = LCZ696 50 mg bid 又はエナラプリル 2.5 mg bid
Dose level 2 = LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid
Dose level 3 = LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid
a) 二重盲検治験薬の投与を LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid の用量で受けていた被験者では，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断に基づき，LCZ696 の非盲検投与を 100 mg bid 又は 50 mg bid のいずれかの用量で開始した。
b) 忍容性が確認された場合は Visit 302 に増量し，維持用量は治験実施計画書のガイダンスに従った。
c) 非盲検継続投与期中に投与用量に対して忍容性が確認されなかった場合は，用量調節を可とした。維持用量は治験実施計画書のガイダンスに従った。
d) 可能な限り，LCZ696 の用量を増量して目標用量（200 mg bid）に維持するよう努めた。

Table 4-1　　安全性モニタリング基準（PARALLEL-HF）

パラメータ	スクリーニング時（Visit 1）	単盲検実薬投与観察期終了時（Visit 199）	非盲検継続投与期の増量時（Visit 302）
カリウム値	K ≤ 5.2 mmol/L（実施医療機関で測定）	K ≤ 5.4 mmol/L（実施医療機関で測定）	K ≤ 5.4 mmol/L
腎機能	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2（実施医療機関で測定）	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 Visit 1 と比較した eGFR の低下率 ≤ 35%（実施医療機関で測定）	eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 Visit 301 と比較した eGFR の低下率 ≤ 35%
血圧	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 100 mmHg 以上であること	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 95 mmHg 以上であること	症候性低血圧がみられず，収縮期血圧が 95 mmHg 以上であること
有害事象又は状態	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと	試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと

Source：Appendix 16.1.1-Table 3-1，Table 3-2
eGFR = 推算糸球体濾過量
主要パートのスクリーニング時（Visit 1），単盲検実薬投与観察期終了時（Visit 199），非盲検継続投与パートの非盲検継続投与期での増量時（Visit 302）に満たす必要がある安全性モニタリング基準を示す。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：220 名（110 名／投与群）

被験者数設定の根拠

主要パートの目標被験者数は，主に実施可能性を考慮して設定した。本試験と B2314 試験（PARADIGM-HF）の結果の一貫性を示すため，エナラプリルに対する LCZ696 のハザード比が 80%以上の確率で 1 未満となるように被験者数を設定した。PARADIGM-HF の結果に基づき，有効性主要評価項目（心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイント）のイベントのエナラプリル群での年間発現率を 13%，エナラプリルに対する LCZ696 のハザード減少率を 20%と予測した。組入れ期間を 22 ヵ月，追跡調査期間を 18 ヵ月以上と仮定した場合に，ハザード比が 80%以上の確率で 1 未満となるのに必要なイベント数は約 57 件，被験者数は 220 名と見積もった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

【主要パート】

1. 本試験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られる患者。
2. 外来患者で 20 歳以上（同意取得時）の男女。
3. NYHA 心機能分類が II～IV 度の HFrEF 患者。以下の両方の基準を満たす。
   - Visit 1（スクリーニング時）の LVEF が 35%以下［過去 6 ヵ月以内に医療機関で実施した心エコー，マルチゲートスキャン（multiple gated acquisition scan，MUGA），コンピュータ断層撮影（computerized tomography，CT），磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging，MRI），又は心室血管造影の測定結果は利用可能。ただし，その測定以後に 35%を超えていないこと］。
   - Visit 1 の NT-proBNP が 600 pg/mL 以上（直近 12 ヵ月以内に心不全による入院歴がある場合は 400 pg/mL 以上）
4. Visit 1 前 4 週間以上にわたり，一定の用量で ACE 阻害薬 1 剤又は ARB 1 剤の投与を受けている患者。
5. Visit 1 前 4 週間以上にわたり，一定の用量でβ遮断薬の投与を受けている患者。ただし，禁忌又は忍容性が不良な場合を除く。
6. アルドステロン拮抗薬は，腎機能，血清カリウム値，及び忍容性を考慮の上，すべての患者で投与を検討する。投与する場合は，ガイドラインの推奨用量及び忍容性に応じた最適な用量を，Visit 1 前 4 週間以上にわたり一定の用量で投与する。エビデンスに基づく他の心不全治療も実施を検討する（ガイドラインで一部の患者に推奨されている，心臓再同期療法や植込み型除細動器等）。

主な除外基準を以下に示す。

- 症候性低血圧を有する，若しくは収縮期血圧が Visit 1 で 100 mmHg 未満又は単盲検実薬投与観察期終了時で 95 mmHg 未満の患者。
- Visit 1 又は単盲検実薬投与観察期終了時で eGFR（日本人推算式）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満若しくは eGFR の低下率（Visit 1 から単盲検実薬投与観察期終了時まで）が 35%を超える患者。
- 血清カリウムが Visit 1 で 5.2 mmol/L を超える，又は単盲検実薬投与観察期終了時で 5.4 mmol/L を超える患者。

【非盲検継続投与パート】

- 非盲検継続投与パートに関わるすべての手順を実施する前に，文書により非盲検継続投与パートに対する同意が得られる患者。
- 二重盲検治療期を完了し，非盲検継続投与パートに安全に移行可能と治験担当医師が判断する患者。

用量及び投与方法

LCZ696 は 50 mg，100 mg，及び 200 mg 錠，エナラプリルは 2.5 mg，5 mg，及び 10 mg 錠が提供された。治験薬はいずれも経口投与とした。

ランダム化（Visit 201）は双方向自動応答システム（interactive response technology，IRT）によって実施した。治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師），若しくは治験協力者は，単盲検実薬投与観察期終了時（Visit 199）に被験者の適格性を確認後，登録に必要な情報を IRT に登録した後，投与する薬剤の治験薬番号（投与群と用量レベルに対応）を入手した。ランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて，IRT 設置者が作成した。

単盲検実薬投与観察期：

適格性が確認された被験者に LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与した。治験薬の投与は単盲検実薬投与観察期の開始時来院（Visit 101）の翌日に開始し，単盲検実薬投与観察期中の治験薬の減量又は中断は不可とした。LCZ696 に対して忍容でない場合は，疾患修飾作用を持たない併用薬（例：硝酸薬，カルシウム拮抗薬，α 遮断薬，利尿薬）を減量又は中止することとした。併用する疾患修飾薬（例：β 遮断薬，アルドステロン拮抗薬）が特定の有害事象の原因になっていると考えられた場合は，その疾患修飾薬の減量を可とした。それでも状態が改善されない場合又は血管浮腫が認められた場合は，観察期脱落例とみなし試験を中止した。

二重盲検治療期：

単盲検実薬投与観察期終了時（Visit 199）に安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たし，忍容性が確認された被験者をランダム化した（Visit 201）。治験薬の投与は Visit 201 の翌日に開

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

二重盲検治療期では，被験者，治験責任医師，治験分担医師，治験協力者，評価担当者，及びデータ解析担当者に対し，ランダム化からデータベース固定時まで盲検性が維持された。PK 解析担当者は PK 解析結果をデータベース固定時まで厳密に保管した。

なお，単盲検実薬投与観察期開始時の ACE 阻害薬又は ARB の中止後から LCZ696 投与開始まで，及び単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までは，各 36～48 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

非盲検継続投与パート：

非盲検継続投与パートの開始来院（Visit 301）は主要パートの試験終了来院（Visit 299）と同日に実施し，非盲検継続投与パートへの移行の同意が得られ適格性が確認された被験者では，二重盲検治療期の治験薬から非盲検の LCZ696 に切り替えた。治験薬の投与は Visit 301 の翌日に開始し，開始用量は二重盲検治療期の治験薬の直近の用量に基づき決定した（Table 4-2）。二重盲検治療期に治験薬の投与を中止した被験者は適格であれば登録可能とし，非盲検継続投与パートの LCZ696 投与は 50 mg bid から開始した。ACE 阻害薬又は ARB 以外の心不全の基礎治療は継続した。

Table 4-2　非盲検継続投与パート開始時点での非盲検 LCZ696 の開始用量レベル

二重盲検治療期での治験薬の最終用量レベル	非盲検継続投与パートの移行時の非盲検 LCZ696 の用量
3（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）	100 mg bid
2（LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid）	50 mg bid 又は 100 mg bid [a)]
1（LCZ696 50 mg bid 又はエナラプリル 2.5 mg bid）	50 mg bid
非投与	50 mg bid

a)　二重盲検治療期の治験薬の投与を Level 2 の用量で受けていた被験者では，治験担当医師の判断に基づき，LCZ696 の非盲検投与を 100 mg bid（Level 2）又は 50 mg bid（Level 1）のいずれかの用量で開始。

投与開始 2～4 週後（Visit 302）に安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たし忍容性が良好であった被験者では，LCZ696 を 1 段階高いレベルに増量し，非盲検継続投与パート開始後 8 週までに目標用量（200 mg bid）までの増量を目指すこととした。用量は二重盲検治療期と同様に調節し，被験者の安全性及び LCZ696 の忍容性に基づいて緩徐な増量スケジュールを設定することも可とした。治験薬の投与を永続的に中断した場合は試験中止とした。

なお，非盲検継続投与パートでの LCZ696 投与開始までに 36 時間のウォッシュアウト期間を設けるため，Visit 301 の当日は，二重盲検治療期の治験薬投与を受けている被験者では治験薬を，投与を受けていない被験者では非盲検の ACE 阻害薬を服用しないこととした。二重盲検治療期の治験薬を投与中止し ARB 又はレニン阻害薬が投与されている被験者では，Visit 301 当日の服用を可としたが，非盲検継続投与パートの LCZ696 の初回投与と ARB 又はレニン阻害薬の最終投与との間に約 12 時間の間隔を空けることとした。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：1～2 週間
- 単盲検実薬投与観察期：2 週間
- 二重盲検治療期：event-driven
  主要評価項目である心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現に該当するイベントを発現した被験者が予定の数（約 57 名，治験薬の投与継続の有無は問わない）に到達するまで観察及びデータ収集を継続することとした。
- 非盲検継続投与期：市販製剤が国内で利用可能になるか，又は非盲検継続投与期に最初の被験者が登録された日から 2 年が経過した時点のうち，いずれか早い方の時点までとした。

評価項目

有効性

【主要パート】

主要評価項目並びに time to event 及びイベント回数の副次評価項目の起点はランダム化時（0 週時）とした。有効性・安全性の項目について，0，2，4，8，及び 12 週時，並びに 6 ヵ月時以降に 4 ヵ月ごとに評価した。

（1）主要評価項目

- 心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間

（2）副次評価項目

- 4 週時，8 週時，及び 6 ヵ月時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）

- 心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間
- 心血管死までの時間
- 心不全による入院までの時間
- 心不全悪化に対する治療の強化までの時間
- 4 週時，8 週時，及び 6 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
- 8 週時及び 6 ヵ月時の clinical summary score のベースラインからの変化量。clinical summary score は KCCQ（ランダム化時，8 週時，及び 6 ヵ月時に実施）を用いた心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインのスコアに基づく。

治験担当医師は，被験者の全死亡，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化をエンドポイント判定委員会（Clinical Endpoint Adjudication Committee，CEC）に報告した。CEC は全死亡の死因を特定し，また，イベントを非致死性と判定する場合，それが事前に規定したエンドポイントの基準に合致するかどうかを決定した。

【非盲検継続投与パート（4 ヵ月時まで）】

非盲検継続投与期の初回来院（Visit 301）をベースラインとし，評価項目の起点とした。有効性・安全性の項目について，0，2～4，及び 8 週時，並びに 4 ヵ月時に評価した。

- 2～4 週時，8 週時，及び 4 ヵ月時の NYHA 心機能分類の変化
- 2～4 週時，8 週時，及び 4 ヵ月時の脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide, BNP），NT-proBNP，尿中環状グアノシン一リン酸（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）の変化

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図
- 非盲検継続投与期 8 週時に LCZ696 の用量が目標の投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid）に達しており，かつ非盲検継続投与期 4 ヵ月時まで用量が維持された被験者の割合

本試験では，血管浮腫又は血管浮腫が疑われる事象（血管浮腫様の事象）は血管浮腫判定委員会（AAC）で評価された。

PK

定常状態（来院前 1 週間の治験薬の投与量が一定）の被験者を対象に，血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの濃度［単盲検実薬投与観察期最終日の投与前，二重盲検治療期 4 週時及び 8 週時（又は 12 週時）の投与前，投与後 0.5～2 及び 3～5 時間］を測定した。

統計手法

（1）解析対象集団

- スクリーニング集団（screen set，SCR）：同意説明文書に署名したすべての被験者。
- ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。治験薬投与の有無は問わない。
- 登録された対象集団（enrolled population，ENR）：単盲検実薬投与観察期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化されたすべての被験者。ただし，ランダム化の基準を満たしていないものの誤ってランダム化され，治験薬投与を受けなかった被験者は，FAS から除外した。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析した。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。
- 非盲検継続投与期の最大の解析対象集団（FAS-extension，FAS-Ext）：非盲検継続投与期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，全体に加え，二重盲検治療期のランダム化時に割り付けられた投与群についても同様に解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，主要パートは FAS，非盲検継続投与パートは FAS-Ext を主要な解析対象集団として解析した。

主要評価項目：

心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間は，投与群及び層別因子であるスクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL）を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。エナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比に対し，帰無仮説（H_{10}：$\lambda_2/\lambda_1 \geq 1$）及び対立仮説（$H_{1a}$：$\lambda_2/\lambda_1 < 1$）を設定し，ハザード比及びその両側信頼区間（confidence interval，CI）を算出して，2 群の効果を比較した。ここで，λ_1，λ_2 はそれぞれエナラプリル群，LCZ696 群のハザードを示す。帰無仮説の有意水準は片側 2.5%とした。ハザード比の点推定値が 1 未満の場合に本試験の主要目的が達成されたと判断した。

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

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

主要な副次評価項目：

NT-proBNP のベースラインからの変化は，投与群，層別因子であるスクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果，対数変換したベースライン値を共変量とし，各投与群の visit 間に無構造の共分散構造を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いて，ベースライン（単盲検実薬投与観察期開始時）からあらかじめ規定した時点にかけての対数変換値の変化を解析した。ANCOVA モデルから得られた投与群間の最小二乗平均値に基づく幾何平均値の比を指標とする治療効果の推定値，及びそれぞれに対応する両側 95% CI を算出した。解析は FAS における利用可能なすべてのデータを用いて，欠測はランダムな欠測を仮定し，尤度に基づく方法により実施した。

心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間は，主要評価項目と同じ Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。複合エンドポイントの各コンポーネントについても同様に解析した。

NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は，各評価時点（4 週時，8 週時，及び 6 ヵ月時）でのベースラインからの変化を「改善」，「不変」，「悪化」の 3 つのカテゴリーに分類し，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL）の層ごとに異なる行（投与群）の平均を modified ridit score に基づく Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。

8 週時及び 6 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score の群間比較は，各投与群の visit 間に無構造の共分散行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いて行った。モデルには，投与群，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），visit，及び投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースラインの測定値を共変量に含めた。解析は，利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施した。

非盲検継続投与期の主要な評価項目（4 ヵ月時まで）：

NYHA 心機能分類の非盲検継続投与期ベースラインからの変化は，各評価時点（2～4 週時，8 週時，及び 4 ヵ月時）でのベースラインからの変化を「改善」，「不変」，「悪化」の 3 つのカテゴリーに分類して要約した。

BNP，NT-proBNP，尿中 cGMP の非盲検継続投与期ベースラインからの変化は，各評価時点（2～4 週時，8 週時，及び 4 ヵ月時）でのベースラインからの変化量の記述統計量（平均値，中央値，標準偏差，最小値，最大値，Q1，Q3，幾何平均値，幾何平均値の 95% CI）を示した。

（3）安全性

安全性評価は，主要パートは SAF，非盲検継続投与パートは FAS-Ext を対象に実施した。

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，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 21.1（主要パート），version 22.0（非盲検継続投与パート）を使用した。

有害事象は発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査は，各時点での測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。また，各時点での注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合を投与群別に要約した。

非盲検継続投与パートの有害事象の集計では，非盲検継続投与期の初回投与後に発現した事象，及び発現時期が主要パートで非盲検継続投与期に重症度が悪化した事象を集計対象とした。

（4）PK

PK 解析は SAF に対して実施した。サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの定常状態での血漿中濃度推移を図示した。母集団 PK 解析モデルは，本試験及び他試験の被験者から得られたサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの血漿中濃度を用いて構築し，PK に影響を及ぼす有意な共変量を検討した。

試験成績

主要パート，非盲検継続投与パートの順に，パートごとにまとめて結果を示す。

【主要パート】

二重盲検治療期完了時の結果を以下に示す。

被験者の内訳

PARALLEL-HF では 307 名がスクリーニングされ，236 名が単盲検実薬投与観察期に組み入れられた。225 名が単盲検実薬投与観察期を完了し，11 名（4.66%）が単盲検実薬投与観察期に試験を中止した（Table 4-3）。主な中止理由は治験担当医師の判断［5 名（2.12%）］が最も多かった（Table 4-4）。

二重盲検治療期には，単盲検実薬投与観察期を完了した 225 名がランダム化された（LCZ696 群 112 名，エナラプリル群 113 名，以下同順）。ランダム化された 225 名のうち，誤ってランダム化され治験薬が投与されなかった 2 名を除く 223 名（111 名，112 名）が FAS の対象となった。FAS の 223 名中 38 名（20 名，18 名）が二重盲検治療期中に試験を中止した。最も多かった試験中止の主な理由は死亡であり，その割合は投与群間で同程度であった（Table 4-3）。

二重盲検治療期に 63 名が治験薬の投与を中止し，162 名が治験薬の投与を完了した。治験薬投与中止の割合は投与群間で同程度であった（26.79%，29.20%）。治験薬投与中止の主な理由は有害事象（13.39%，11.50%），死亡（11.61%，10.62%）が多かったが，その割合はいずれも投与群間で同程度であった（Table 4-5）。

Table 4-3　被験者の内訳（PARALLEL-HF，SCR）

Disposition Reason	LCZ696 n (%)	ENA n (%)	Total n (%)
Screen set			307 (100.00)
Discontinued prior to screening epoch completion	—	—	71 (23.13)
Enrolled set			236 (100.00)
Run-in failure	—	—	11 (4.66)
Randomized	—	—	225 (95.34)
Run-in complete	—	—	225 (95.34)
Not randomized	—	—	0 (0.00)
Randomized set	112 (100.00)	113 (100.00)	225 (100.00)
Mis-randomization	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89) [a)]
Discontinued from randomized treatment epoch	21 (18.75)	19 (16.81)	40 (17.78)
Primary reason for discontinuation of randomized treatment epoch			
Adverse Event	0 (0.00)	1 (0.88)	1 (0.44)
Death	20 (17.86)	17 (15.04)	37 (16.44)
Technical Problems	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89) [a)]
Full analysis set [b)]	111 (99.11)	112 (99.12)	223 (99.11)
Discontinued from randomized treatment epoch	20 (17.86)	18 (15.93)	38 (16.89)
Primary reason for discontinuation of randomized treatment epoch			
Adverse Event	0 (0.00)	1 (0.88)	1 (0.44)
Death	20 (17.86)	17 (15.04)	37 (16.44)

Source：Table 14.1-1.2.E
a) 2 名は誤って IWRS に登録され，いずれの被験者も二重盲検治療期の治験薬を投与されなかった。主な中止理由は技術上の問題（Technical Problems）と報告された。
b) %は RAN を分母として算出した。

Table 4-4　単盲検実薬投与観察期に試験を中止した被験者の主な中止理由（PARALLEL-HF，ENR）

Disposition Reason	LCZ696 run-in N = 236 n (%)
Completed	225 (95.34)
Discontinued treatment run-in epoch	11 (4.66)
Primary reason for discontinuing treatment run-in epoch	
Adverse event	3 (1.27)
Physician decision	5 (2.12)
Protocol deviation	2 (0.85)
Subject/guardian decision	1 (0.42)

Source：Table 14.1-1.3.E

Table 4-5　二重盲検治療期に治験薬投与を中止した被験者の主な中止理由（PARALLEL-HF，RAN）

Disposition/Reason	LCZ696 N = 112 n (%)	ENA N = 113 n (%)	Total N = 225 n (%)
Completed	82 (73.21)	80 (70.80)	162 (72.00)
Discontinued Study Treatment	30 (26.79)	33 (29.20)	63 (28.00)
Primary Reason for Discontinued Study Treatment			
Adverse Event	15 (13.39)	13 (11.50)	28 (12.44)
Death	13 (11.61)	12 (10.62)	25 (11.11)
Pregnancy	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Study Terminated By Sponsor	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Technical Problems	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Lost To Follow-Up	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Physician Decision	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Subject/Guardian Decision	0 (0.00)	6 (5.31)	6 (2.67)

Source：Table 14.1-1.3.R

解析したデータセット

ランダム化された 225 名のうち，誤ってランダム化され治験薬が投与されなかった 2 名を除く 223 名（LCZ696 群 111 名，エナラプリル群 112 名，以下同順）が FAS，及び SAF の対象となった。FAS から，治験実施計画書からの重大な逸脱［併用禁止薬（ACE 阻害薬，ARB，レニン阻害薬）と治験薬の併用］に該当した 3 名（2 名，1 名）を除外した 220 名（109 名，111 名）が治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）として解析された（Table 4-6）。

Table 4-6　解析対象集団（PARALLEL-HF）

	LCZ696 n (%)	ENA n (%)	Total n (%)
登録集団（ENR）			236 (100)
ランダム化集団（RAN）	112 (100)	113 (100)	225 (100)
最大の解析対象集団（FAS）	111 (99.11)	112 (99.12)	223 (99.11)
Per-protocol 集団（PPS）	109 (97.32)	111 (98.23)	220 (97.78)
安全性解析対象集団（SAF）	111 (99.11)	112 (99.12)	223 (99.11)

Source：Table 14.1-1.2.E

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

PARALLEL-HF では，RAN の年齢の平均値は 67.88 歳，65 歳以上は全体の約 7 割（72.89%），75 歳以上は約 3 割（27.11%）であった。性別は男性が多かった（85.78%）。スクリーニング時の BMI の平均値は 24.52 kg/m^2 であった（Table 4-7）。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 28.11%であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は，II 度が約 9 割（91.11%），III 度が約 5%であり，IV 度の被験者はいなかった。ランダム化時の SBP の平均値は 118.08 mmHg，DBP の平均値は 70.82 mmHg，NT-proBNP の中央値は 834.00 pg/mL，eGFR（日本人の GFR 推算式に基づく）の平均値は 58.44 mL/min/1.73 m^2 であった。スクリーニング時に約 7 割（68.89%）の被験者が高血圧を合併し，約半数（46.67%）が糖尿病を合併していた（Table 4-7）。

スクリーニング時の ACE 阻害薬の使用率は約 6 割（62.67%），ARB は約 4 割（37.33%）であった。ランダム化時の β 遮断薬の使用率は 9 割超（95.11%），MRA は 6 割（60.00%），利尿薬は約 8 割（84.44%）であり，ほとんどの被験者でガイドラインで推奨されている心不全の治療薬が投与されていた。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約半数（47.56%），心不全による入院歴ありは約 7 割（72.89%），心房細動の既往ありは約 3 割（33.78%）であった。植込み型除細動器（ICD）使用率は 6.67%，ペーシング機能のみの両心室ペースメーカ（CRT-P）使用率は 1.78%，両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）使用率は約 1 割（10.67%）であった（Table 4-7）。

平均年齢は LCZ696 群でエナラプリル群よりも高かった（LCZ696 群：69.08 歳，エナラプリル群：66.68 歳，以下同順）。BMI の平均値は LCZ696 群でエナラプリル群よりも低く（23.88 kg/m^2，25.16 kg/m^2），BMI 25 kg/m^2 未満の被験者の割合も LCZ696 群でエナラプリル群よりも高かった（64.29%，46.90%）。心不全の診断からの期間（中央値）は LCZ696 群でエナラプリル群よりも長かった（2001 日，1366 日）。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群よりも高く（50.89%，44.25%），高血圧を合併していた被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリルよりも低かった（64.29%，73.45%）。CRT 又は ICD 植込みありの被験者の割合は，LCZ696 群でエナラプリル群よりも低かった（15.18%，23.01%）。その他の人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で不均衡はみられなかった（Table 4-7，Table 14.1-3.1.R）。

また，FAS の人口統計学的特性及び疾患特性は RAN と同様であった（Table 14.1-3.1.F，Table 14.1-3.2.F，Table 16.1.9-10.1.F）。スクリーニング時に貧血を合併していた被験者の割合は LCZ696 群でエナラプリル群よりも高かった（18.92%，8.04%）（Table 14.1-3.3.F）。

Table 4-7　主な人口統計学的及び疾患特性（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，RAN）

	LCZ696 N = 112	ENA N = 113	Total N = 225
Age (years)			
n	112	113	225
Mean (SD)	69.08 (9.740)	66.68 (10.890)	67.88 (10.380)
Median (Min, Max)	70.00 (42.00, 89.00)	68.00 (33.00, 87.00)	69.00 (33.00, 89.00)

	LCZ696 N = 112	ENA N = 113	Total N = 225
Age category - n (%)			
< 65 years	29 (25.89)	32 (28.32)	61 (27.11)
≥ 65 years	83 (74.11)	81 (71.68)	164 (72.89)
< 75 years	79 (70.54)	85 (75.22)	164 (72.89)
≥ 75 years	33 (29.46)	28 (24.78)	61 (27.11)
Gender - n (%)			
Male	96 (85.71)	97 (85.84)	193 (85.78)
Female	16 (14.29)	16 (14.16)	32 (14.22)
BMI at screening (kg/m^2)			
n	112	113	225
Mean (SD)	23.88 (4.074)	25.16 (4.213)	24.52 (4.184)
Median (Min, Max)	24.10 (15.30, 37.00)	25.20 (16.00, 38.90)	24.40 (15.30, 38.90)
LVEF (%) at or prior to screening			
n	112	113	225
Mean (SD)	28.54 (5.089)	27.69 (5.482)	28.11 (5.295)
Median (Min, Max)	30.05 (14.00, 35.00)	28.90 (11.00, 35.00)	29.00 (11.00, 35.00)
NYHA class at randomization - n (%)			
Class I	4 (3.57)	4 (3.54)	8 (3.56)
Class II	101 (90.18)	104 (92.04)	205 (91.11)
Class III	6 (5.36)	4 (3.54)	10 (4.44)
Class IV	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Missing	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
SBP at randomization (mmHg)			
n	112	113	225
Mean (SD)	118.99 (16.256)	117.19 (15.367)	118.08 (15.806)
Median (Min, Max)	116.50 (96.00, 164.00)	115.00 (86.00, 169.00)	116.00 (86.00, 169.00)
DBP at randomization (mmHg)			
n	112	113	225
Mean (SD)	70.63 (10.994)	71.00 (11.816)	70.82 (11.390)
Median (Min, Max)	70.00 (44.00, 105.00)	69.00 (48.00, 102.00)	69.00 (44.00, 105.00)
Baseline eGFR at randomization ($mL/min/1.73\ m^2$)			
n	112	113	225
Mean (SD)	58.35 (19.100)	58.52 (13.996)	58.44 (16.695)
Median (Min, Max)	53.90 (29.50, 119.70)	56.00 (33.50, 108.40)	55.40 (29.50, 119.70)
Baseline eGFR at randomization group - n (%)			
< 60 ($mL/min/1.73\ m^2$)	69 (61.61)	69 (61.06)	138 (61.33)
≥ 60 ($mL/min/1.73\ m^2$)	43 (38.39)	44 (38.94)	87 (38.67)
NT-proBNP group 1(b) based on the IWRS data used for the staratification - n (%)			
< 1600 pg/mL	75 (66.96)	75 (66.37)	150 (66.67)
≥ 1600 pg/mL	37 (33.04)	38 (33.63)	75 (33.33)
NT-proBNP at randomization (pg/mL)			
n	112	113	225
Mean (SD)	1210.24 (1070.567)	1299.76 (1358.882)	1255.20 (1221.979)
Median (Min, Max)	835.50 (113.00, 6553.00)	833.00 (163.00, 8156.00)	834.00 (113.00, 8156.00)

	LCZ696 N = 112	ENA N = 113	Total N = 225
Hypertension at screening - n (%)			
Yes	72 (64.29)	83 (73.45)	155 (68.89)
No	39 (34.82)	29 (25.66)	68 (30.22)
Unkown	1 (0.89)	1 (0.88)	2 (0.89)
Diabetes mellitus at screening - n (%)			
Yes	53 (47.32)	52 (46.02)	105 (46.67)
No	59 (52.68)	61 (53.98)	120 (53.33)
Time from diagnosis of chronic heart failure at screening (days)			
n	112	113	225
Mean (SD)	2585.52 (2239.276)	2039.24 (2052.057)	2311.16 (2159.907)
Median (Min, Max)	2001.00 (34.00, 8667.00)	1366.00 (34.00, 11653.00)	1714.00 (34.00, 11653.00)
Primary heart failure etiology at screening - n (%)			
Ischemic	57 (50.89)	50 (44.25)	107 (47.56)
Non-ischemic	55 (49.11)	63 (55.75)	118 (52.44)
Prior heart failure hospitalization at screening – n (%)			
Yes	81 (72.32)	83 (73.45)	164 (72.89)
No	31 (27.68)	30 (26.55)	61 (27.11)
Atrial Fibrillation at screening - n (%)			
Yes	36 (32.14)	40 (35.40)	76 (33.78)
No	76 (67.86)	73 (64.60)	149 (66.22)
Treated with ACEi at start of screening - n (%)			
Yes	71 (63.39)	70 (61.95)	141 (62.67)
No	41 (36.61)	43 (38.05)	84 (37.33)
Treated with ARB at start of screening - n (%)			
Yes	41 (36.61)	43 (38.05)	84 (37.33)
No	71 (63.39)	70 (61.95)	141 (62.67)
Treated with beta-blocker at start of randomization - n (%)			
Yes	106 (94.64)	108 (95.58)	214 (95.11)
No	6 (5.36)	5 (4.42)	11 (4.89)
Treated with diuretics at start of randomization - n (%)			
Yes	93 (83.04)	97 (85.84)	190 (84.44)
No	19 (16.96)	16 (14.16)	35 (15.56)
Treated with MRA at start of randomization - n (%)			
Yes	65 (58.04)	70 (61.95)	135 (60.00)
No	47 (41.96)	43 (38.05)	90 (40.00)
CRT-P at screening - n (%)			
Yes	0 (0.00)	4 (3.54)	4 (1.78)
No	112 (100.00)	109 (96.46)	221 (98.22)
CRT-D at screening - n (%)			
Yes	10 (8.93)	14 (12.39)	24 (10.67)
No	102 (91.07)	99 (87.61)	201 (89.33)
CRT/ICD at screening - n (%)			
Yes	17 (15.18)	26 (23.01)	43 (19.11)
No	95 (84.82)	87 (76.99)	182 (80.89)

	LCZ696 N = 112	ENA N = 113	Total N = 225
ICD only at screening - n (%)			
Yes	7 (6.25)	8 (7.08)	15 (6.67)
No	105 (93.75)	105 (92.92)	210 (93.33)

Source：Table 14.1-3.1.R，Table 14.1-3.2.R

有効性の結果

FAS（N = 223）での二重盲検治療期の追跡期間（ランダム化日から二重盲検治療期の最終来院日又は被験者の生存が最後に確認された日まで）の中央値（範囲）は，LCZ696 群 33.91（7.36～41.69）ヵ月，エナラプリル群 33.22（0.36～42.02）ヵ月で，投与群間で同程度であった（Table 14.1-2.1.F）。

（1）主要評価項目

FAS での CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる主要複合エンドポイント（以下，主要複合エンドポイント）の発現被験者数は，LCZ696 群で 30 名（27.03%），エナラプリル群で 28 名（25.00%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 1.0881（0.6501，1.8212）であり，ハザード比の点推定値は 1 を下回らず，発現リスクに投与群間で明らかな違いはみられなかった（Table 4-8）。

主要複合エンドポイントの累積発現率にも投与群間で明らかな違いはみられなかった（Figure 11-1，Table 14.2-01.1.2.F）。

Table 4-8 CEC 判定に基づく心血管死及び心不全による入院からなる主要複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

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

Source：Table 14.2-01.1.1.F
N： 解析に含まれる全被験者数
ハザード比及びその 95% CI，片側 p 値は，投与群とランダム化層別因子［スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL）］を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。
a) EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T (各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 [100 人年])
b) 主要複合エンドポイントに該当する最初のイベントが心血管死であった被験者は，LCZ696 群が 5 名，エナラプリル群が 8 名であった（Table 14.2-01.5.F）。

（2）主要な副次評価項目

1）NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）

NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較を Table 4-9 に示す。また，NT-proBNP のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較を Table 4-10 に示す。

単盲検実薬投与観察期ではすべての被験者に LCZ696 50 mg bid が 2 週間投与され，NT-proBNP は観察期終了時に開始時から 20%以上低下した。ランダム化後，LCZ696 群の NT-proBNP はさらに低下した。2 週時は観察期開始時から 27%，4 週時（100 mg bid 投与時）は 23%，8 週時（200 mg bid 投与時）は 22%低下し，6 ヵ月時まで低下が維持された（31%）（Table 4-9）。

ランダム化時からの変化では，NT-proBNP は LCZ696 群で低下し，エナラプリル群で増加した。LCZ696 群の対ベースライン比はエナラプリル群と比べて 2 週時に 27%，4 週時に 15%，8 週時に 16%小さく，投与群間に有意な差がみられた（2 週時 $p < 0.0001$，4 週時 $p = 0.0064$，8 週時 $p = 0.0017$，反復測定 ANCOVA，以下同様）。LCZ696 群の NT-proBNP は 6 ヵ月時までエナラプリル群よりも一貫して有意に低く維持されていた（投与群間比 0.7961，$p = 0.0021$）（Table 4-10）。

Table 4-9 NT-proBNP の単盲検実薬投与観察期開始時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 199/ End of run-in	111	0.7865 (0.7282, 0.8495)	112	0.7708 (0.7139, 0.8322)	1.0204	(0.9153, 1.1376)	0.7142
Visit 202/ Week 2	111	0.7294 (0.6715, 0.7923)	108	0.9814 (0.9029, 1.0667)	0.7432	(0.6609, 0.8359)	< 0.0001*
Visit 203/ Week 4	111	0.7672 (0.6988, 0.8423)	110	0.8862 (0.8071, 0.9731)	0.8657	(0.7585, 0.9880)	0.0326*
Visit 204/ Week 8	111	0.7798 (0.7123, 0.8537)	108	0.9134 (0.8339, 1.0004)	0.8538	(0.7509, 0.9708)	0.0161*
Visit 206/ Month 6	110	0.6947 (0.6210, 0.7771)	106	0.8564 (0.7646, 0.9592)	0.8112	(0.6916, 0.9514)	0.0104*

Source：Table 14.2-09.1.1.F
E/B = Endpoint/Baseline
LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，投与群，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），visit，及び投与群と visit の交互作用項を固定効果，対数変換したベースライン値を共変量とし，各投与群の visit 間に無構造の共分散行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Table 4-10 NT-proBNP のランダム化時からの変化（対ベースライン比）の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA		
Visit	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	n	LSM of ratio: E/B Geometric Mean (95% CI)	LSM of ratio: LCZ696/ ENA	(95% CI)	p-value [a)]
Visit 202/ Week 2	111	0.9276 (0.8634, 0.9966)	108	1.2720 (1.1829, 1.3678)	0.7293	(0.6585, 0.8076)	< 0.0001*
Visit 203/ Week 4	111	0.9756 (0.8984, 1.0595)	110	1.1486 (1.0574, 1.2477)	0.8494	(0.7557, 0.9547)	0.0064*
Visit 204/ Week 8	111	0.9917 (0.9179, 1.0714)	108	1.1838 (1.0949, 1.2800)	0.8377	(0.7505, 0.9350)	0.0017*
Visit 206/ Month 6	110	0.8836 (0.7985, 0.9777)	106	1.1099 (1.0015, 1.2300)	0.7961	(0.6892, 0.9196)	0.0021*

Source：Table 14.2-09.1.2.F
E/B = Endpoint/Baseline
LCZ696 群/エナラプリル群比及び p 値は，投与群，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），visit，及び投与群と visit の交互作用項を固定効果，対数変換したベースライン値を共変量とし，各投与群の visit 間に無構造の共分散行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。解析は 6 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて尤度に基づく方法により実施し，欠測値はランダムな欠測を仮定した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
a) *は両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

2）心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間

CEC 判定に基づく心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化からなる複合エンドポイントの発現被験者数は，LCZ696 群で 37 名（33.33%），エナラプリル群で 37 名（33.04%）であった。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 1.0240（0.6492，1.6152）であり，発現リスクに投与群間で違いはみられなかった（Table 4-11）。

心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化からなる複合エンドポイントの累積発現率にも，投与群間で違いはみられなかった（Table 14.2-02.1.1.F，Table 14.2-02.1.2.F）。

Table 4-11　心血管死，心不全による入院，及び心不全悪化に対する治療の強化からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

					LCZ696 vs ENA	
Response variable	LCZ696 n/N (%)	ENA n/N (%)	LCZ696 n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	ENA n/T (EAIR) [a)] (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P-value
First triple composite endpoint	37/111 (33.33)	37/112 (33.04)	37/2.51 (14.725) (10.368, 20.297)	37/2.56 (14.479) (10.194, 19.957)	1.0240 (0.6492, 1.6152)	0.5406
CV death	13/111 (11.71)	11/112 (9.82)	13/2.95 (4.410) (2.348, 7.542)	11/2.95 (3.734) (1.864, 6.681)	1.1701 (0.5242, 2.6122)	0.6493
1st HF Hospitalization	25/111 (22.52)	20/112 (17.86)	25/2.64 (9.480) (6.135, 13.995)	20/2.67 (7.498) (4.580, 11.579)	1.2673 (0.7039, 2.2818)	0.7851
1st worsening of HF in outpatient	12/111 (10.81)	14/112 (12.50)	12/2.74 (4.372) (2.259, 7.638)	14/2.75 (5.095) (2.786, 8.549)	0.8546 (0.3952, 1.8479)	0.3448

Source：Table 14.2-02.1.1.F
N： 解析に含まれる全被験者数
ハザード比及びその 95% CI，片側 p 値は，投与群とランダム化層別因子［スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL）］を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。
a) EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T (各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 [100 人年])

3）4 週時，8 週時，6 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化

NYHA 心機能分類がベースラインから改善した被験者の割合は，4 週時が LCZ696 群で 7.21%，エナラプリル群で 9.01%（以下同順），8 週時が 13.51%，10.81%，6 ヵ月時が 17.12%，16.36%であり，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で高い傾向がみられた（Table 4-12）。

一方，NYHA 心機能分類がベースラインから悪化した被験者の割合は，4 週時が 0.90%，4.50%，8 週時が 0.90%，5.41%，6 ヵ月時が 0.90%，7.27%であり，いずれの評価時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低い傾向であった。

最終評価時（生存例は最終評価時，死亡例は生存していたときの最終評価時）にベースラインから改善した被験者の割合は投与群間で同程度であり，悪化した被験者の割合はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低かった。

Table 4-12　二重盲検治療期の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

Visit	Category	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)	Total N = 223 n (%)	P-value [a)]
Visit 203 (Week 4)	# of patients with data	111 (100.00)	111 (100.00)	222 (100.00)	0.7115
	Improved	8 (7.21)	10 (9.01)	18 (8.11)	
	Unchanged	102 (91.89)	96 (86.49)	198 (89.19)	
	Worsened	1 (0.90)	5 (4.50)	6 (2.70)	
Visit 204 (Week 8)	# of patients with data	111 (100.00)	111 (100.00)	222 (100.00)	0.1752
	Improved	15 (13.51)	12 (10.81)	27 (12.16)	
	Unchanged	95 (85.59)	93 (83.78)	188 (84.68)	
	Worsened	1 (0.90)	6 (5.41)	7 (3.15)	
Visit 206 (Month 6)	# of patients with data	111 (100.00)	110 (100.00)	221 (100.00)	0.2688
	Improved	19 (17.12)	18 (16.36)	37 (16.74)	
	Unchanged	91 (81.98)	84 (76.36)	175 (79.19)	
	Worsened	1 (0.90)	8 (7.27)	9 (4.07)	
Visit 209 (Month 18)	# of patients with data	110 (100.00)	108 (100.00)	218 (100.00)	0.7599
	Improved	18 (16.36)	21 (19.44)	39 (17.89)	
	Unchanged	84 (76.36)	73 (67.59)	157 (72.02)	
	Worsened	8 (7.27)	14 (12.96)	22 (10.09)	
Visit 212 (Month 30)	# of patients with data	85 (100.00)	77 (100.00)	162 (100.00)	0.9262
	Improved	19 (22.35)	18 (23.38)	37 (22.84)	
	Unchanged	50 (58.82)	43 (55.84)	93 (57.41)	
	Worsened	16 (18.82)	16 (20.78)	32 (19.75)	
Last test	# of patients with data	111 (100.00)	111 (100.00)	222 (100.00)	
	Improved	26 (23.42)	25 (22.52)	51 (22.97)	
	Unchanged	79 (71.17)	76 (68.47)	155 (69.82)	
	Worsened	6 (5.41)	10 (9.01)	16 (7.21)	

Source：Table 14.2-03.1.1.F

死亡例の死亡後のデータは悪化として含めた。各評価時点で生存している被験者の欠測値は補完しなかった。

両側 p 値は，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL）の層ごとに異なる行（投与群）の平均を modified ridit score に基づく CMH 検定を用いて解析した。

a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

NYHA 心機能分類に対する各評価時点での治療効果の投与群間差を，反復測定比例オッズモデルにより推定した（Table 4-13）。死亡例の死亡後のデータを悪化として含めた解析では，エナ

ラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比は，4 週時に 1.0262，8 週時に 1.7391，6 ヵ月時に 1.7738 であり，8 週時，6 ヵ月時にはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で改善傾向がみられた。

Table 4-13　二重盲検治療期の NYHA 心機能分類に対する治療効果の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	Death considered as worsened			Treated as missing at all visits after death		
Visit	Odds ratio	95% CI	p-value [a)]	Odds ratio	95% CI	p-value [a)]
Visit 203 (Week 4)	1.0262	(0.3451, 3.0515)	0.9629	1.0618	(0.2840, 3.9703)	0.9289
Visit 204 (Week 8)	1.7391	(0.5839, 5.1797)	0.3202	1.8120	(0.4894, 6.7090)	0.3733
Visit 206 (Month 6)	1.7738	(0.5963, 5.2768)	0.3027	1.4958	(0.4091, 5.4696)	0.5425
Visit 209 (Month 18)	1.1462	(0.3835, 3.4260)	0.8070	1.2148	(0.3260, 4.5271)	0.7717
Visit 212 (Month 30)	1.0138	(0.3073, 3.3447)	0.9820	1.8610	(0.4306, 8.0438)	0.4054

Source：Table 14.2-03.2.1.F，Table 14.2-03.2.2.F
ベースラインからの変化（改善＝3，不変＝2，悪化＝1 とした）を，被験者をランダム効果，ベースラインの NYHA 心機能分類，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），投与群，投与群と visit の交互作用項を固定効果とした反復測定比例オッズモデルを用いて解析した。
a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

4）8 週時，6 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化

Clinical summary score の変化量

ベースラインの KCCQ の総心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインに基づく clinical summary score の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 88.52（15.234），エナラプリル群で 91.26（12.393）であった（Table 14.2-04.2.1.F1）。

KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均，以下同様）は，8 週時が LCZ696 群で−0.0491，エナラプリル群で−2.5946，6 ヵ月時がそれぞれ−2.2216，−3.4910 であり両群で低下（悪化）した。スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群 − エナラプリル群，以下同様）（95% CI）は，8 週時が 2.5455（−1.2306，6.3216），6 ヵ月時が 1.2695（−3.1715，5.7104）であり，LCZ696 群の低下量はエナラプリル群に比べて小さく，LCZ696 群では心不全症状や身体的制限の悪化の程度がより小さい傾向がみられた（Table 4-14）。

Clinical summary score はいずれの投与群でも経時的に低下したが，30 ヵ月時までの二重盲検治療期間を通したベースラインからの変化量（標準誤差）は LCZ696 群で−4.6153（1.4907），エナラプリル群で−6.8558（1.4910），投与群間差（95% CI）は 2.2404（−1.5387，6.0196）であり，LCZ696 群の低下量はエナラプリル群よりも小さい傾向がみられた（Table 4-14）。

Table 4-14 KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量の群間比較（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		LCZ696 vs. ENA	
Visit/Timepoint	n	LSM of CFB (SE)	n	LSM of CFB (SE)	LSM of difference (95% CI)	p-value [a)]
Visit 204/Week 8	111	−0.0491 (1.3522)	111	−2.5946 (1.3504)	2.5455 (−1.2306, 6.3216)	0.1854
Visit 206/Month 6	111	−2.2216 (1.5898)	110	−3.4910 (1.5911)	1.2695 (−3.1715, 5.7104)	0.5737
Visit 209/Month 18	110	−5.5470 (2.2005)	107	−6.8536 (2.2201)	1.3066 (−4.8599, 7.4731)	0.6767
Visit 212/Month 30	85	−15.9359 (3.4513)	78	−13.9929 (3.5657)	−1.9430 (−11.7323, 7.8462)	0.6959
Overall	111	−4.6153 (1.4907)	111	−6.8558 (1.4910)	2.2404 (−1.5387, 6.0196)	0.2439

Source：Table 14.2-04.1.1.F1
LSM of CFB：ベースラインからの変化量の最小二乗平均
解析には KCCQ のデータがある全被験者を含めた。
死亡例の死亡後のデータはスコア 0（最悪値）として含めた。
各投与群の visit 間に無構造の共分散行列を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いた。モデルには，投与群，スクリーニング時に IWRS に登録された NT-proBNP 区分（< 1600 pg/mL，≥ 1600 pg/mL），visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースラインの測定値を共変量に含めた。
a) * は有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Clinical summary score のレスポンダー解析

Clinical summary score の被験者内での変動を評価するため，臨床的に意味のある変動を示した被験者の割合を群間で比較した。臨床的に意味のある変動はベースラインからの 5 以上の増加（改善）又は低下（悪化）と定義した。

Clinical summary score が 5 以上の増加を示した被験者の割合は，8 週時が LCZ696 群で 24.55%（27/110 名），エナラプリル群で 15.74%（17/108 名），6 ヵ月時がそれぞれ 17.27%（19/110 名），13.21%（14/106 名）であり，いずれの時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かった。エナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 8 週時が 1.4476（0.4832, 4.3371），6 ヵ月時が 0.8944（0.2725，2.9354）であった（Table 14.2-04.3.1.F1）。

Clinical summary score が 5 以上の低下を示した被験者の割合は，8 週時が LCZ696 群で 12.73%（14/110 名），エナラプリル群で 19.44%（21/108 名），6 ヵ月時がそれぞれ 27.27%（30/110 名），14.15%（15/106 名）であり，8 週時にはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低く，6 ヵ月時には LCZ696 群で高かった。エナラプリル群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 8 週時が 0.4534（0.1666，1.2341），6 ヵ月時が 2.7862（1.0784，7.1989）であった（Table 14.2-04.4.1.F1）。

KCCQ のドメイン別スコアの変化量

KCCQ のドメイン別スコアは，いずれの投与群も，ほとんどのドメインでベースラインから低下（悪化）した。しかしながら，各ドメインスコアのベースラインからの低下量は，8 週時の社会的制限，6 ヵ月時の生活の質及び社会的制限を除き，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で小さく，LCZ696 群で悪化の程度がより小さい傾向がみられた（Table 14.2-04.1.1.F1）。

安全性の結果

本項では，主に二重盲検治療期の結果を示す。

（1）治験薬の曝露状況

二重盲検治療期の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群で約 1 ヵ月長かった［LCZ696 群 32.03（0.59～41.59）ヵ月，エナラプリル群 31.15（0.30～41.92）ヵ月］。1 日平均投与量（標準偏差）は，LCZ696 群で 328.42（93.855） mg，エナラプリル群で 17.15（4.341） mg であり，目標用量である投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid，エナラプリル 10 mg bid）に対し，1 日平均投与レベル（標準偏差）は LCZ696 群で 2.59（0.575），エナラプリル群で 2.68（0.517）と，いずれの群でも高く，エナラプリル群でより高かった。目標用量の投与を受けた被験者の割合は，治験期間の各時点で LCZ696 群では 70%以上，エナラプリルでは 80%～90%であった（Table 14.3-01.06.Sa）。また，最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は LCZ696 群（62.16%）とエナラプリル群（64.29%）で同様であった（Table 14.3-01.07.Sa）。

（2）有害事象

二重盲検治療期の有害事象，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を投与群別に Table 4-15 に示す。

Table 4-15　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（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111 n (%)	Enalapril N = 112 n (%)	Total N = 223 n (%)
Patients with at least one AE	109 (98.20)	108 (96.43)	217 (97.31)
Patients with at least one serious AE	64 (57.66)	61 (54.46)	125 (56.05)
Patients who died	20 (18.02)	17 (15.18)	37 (16.59)
Patients who discontinued study drug due to AEs	11 (9.91)	13 (11.61)	24 (10.76)
Discontinued study drug due to SAEs [a)]	8 (7.21)	8 (7.14)	16 (7.17)
Discontinued study drug due to non-serious AEs [a)]	4 (3.60)	5 (4.46)	9 (4.04)

Source：Table 14.3.1-01.1.Sa，Table 14.3.1-08.Sa，Listing 14.3.2-1.1.R，Table 14.3.1-11.Sa，Listing 14.3.2-1.3.E
SAE = serious adverse event
a) 投与中止時に重篤又は非重篤な有害事象を両方発現している場合は各項目で 1 名ずつカウントした。

1）有害事象

二重盲検治療期の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-28 に示す。

二重盲検治療期にみられた有害事象の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［LCZ696 群 98.20%（109/111 名），エナラプリル群 96.43%（108/112 名），以下同順］。

二重盲検治療期にみられた PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，LCZ696 群では上咽頭炎（47.75%，47.32%）であり，次いで心不全（31.53%，32.14%），低血圧（24.32%，8.93%），下痢（17.12%，15.18%）であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，低血圧，脱水（15.32%，7.14%），大腸ポリープ（9.91%，4.46%），血圧低下（9.01%，2.68%），皮脂欠乏性湿疹（6.31%，0.89%），転倒（6.31%，0.89%），足部白癬（6.31%，0%）であった。また，エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が 5%以上高かった事象は，背部痛（9.91%，16.07%），胃腸炎（2.70%，8.04%）であった。

単盲検実薬投与観察期の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-29 に示す。

2）副作用

二重盲検治療期の投与群別の副作用の発現被験者数・発現率を Table 4-30 に示す。

二重盲検治療期にみられた副作用発現率は，LCZ696 群でエナラプリル群より高かった［LCZ696 群 51.35%（57/111 名），エナラプリル群 31.25%（35/112 名），以下同順］。

PT 別で発現率が最も高かった副作用は，LCZ696 群では低血圧（17.12%，4.46%）であり，次いで高カリウム血症（7.21%，7.14%），腎機能障害（6.31%，7.14%）であった。低血圧の発現率は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて 10%以上高く，血圧低下（5.41%，0.89%），及び浮動性めまい（4.50%，0%）の発現率も LCZ696 群で高かった。その他の事象の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で大きな違いはなかった。

単盲検実薬投与観察期の投与群別の副作用の発現被験者数・発現率を Table 4-31 に示す。

3）重症度別の有害事象

二重盲検治療期にみられた有害事象の重症度は，多くの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［LCZ696 群 27.03%（30/111 名），エナラプリル群 28.57%（32/112 名），以下同順］。SOC 別で発現率が最も高かった高度の有害事象は，LCZ696 群では，「心臓障害」（13.51%，16.07%）で，次いで「感染症および寄生虫症」（4.50%，3.57%），「血液およびリンパ系障害」（3.60%，0.89%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（3.60%，2.68%）であった。「血液およびリンパ系障害」は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高く，「心臓障害」及び「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（2.70%，5.36%）はエナラプリル群で発現率が高かった。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった高度の有害事象は心不全（4.50%，7.14%）であった

が，その発現率は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて低かった。その他の事象はいずれも発現率が 2%以下と低かった（Table 14.3.1-03.Sa）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

二重盲検治療期に死亡した被験者数（治験担当医師報告に基づく）は，LCZ696 群（20/111 名）とエナラプリル群（17/112 名）で同程度であった（Table 4-15）。なお，これらにはエンドポイント評価対象外となった死亡例（データカットオフ日以降の死亡）2 名（各群 1 名）が含まれる。

二重盲検治療期に報告された治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳を Table 4-16 に，二重盲検治療期に報告された死亡の一覧を Table 4-32 に示す。心血管死では，LCZ696 群では心不全，推定心血管死（各 2/20 名），エナラプリル群では心不全（4/17 名）が多くみられた。心血管死以外では，LCZ696 群，エナラプリル群ともに悪性疾患（LCZ696 群 4/20 名，エナラプリル群 2/17 名）が多くみられた。LCZ696 群で治験薬との関連が否定されなかった死亡は，推定心血管死 2 名，突然死（最後に生存が確認されて 1 時間以上 24 時間未満）1 名，死因不明 2 名で，その他の死亡はいずれも治験薬との関連が否定された。エナラプリル群で治験薬との関連が否定されなかった死亡は，心不全 1 名，死因不明 1 名で，その他の死亡は，因果関係が不明とされた死因不明の 1 名を除き，治験薬との関連が否定された（Table 4-32，Section 14.3.3，Listing 16.2.7-1.1.R）。

単盲検実薬投与観察期では，死亡の報告はなかった（Table 4-33）。

Table 4-16　治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		Total N = 223	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of patients who died	20	(100.00)	17	(100.00)	37	(100.00)
Cardiovascular death（心血管死）	7	(35.00)	10	(58.82)	17	(45.95)
Heart failure（心不全）	2	(10.00)	4	(23.53)	6	(16.22)
Presumed cardiovascular death（推定心血管死）	2	(10.00)	1	(5.88)	3	(8.11)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	1	(5.00)	0	(0.00)	1	(2.70)
Sudden death - witnessed or last seen alive less than 1 hr（突然死 - 最後に生存が確認されて 1 時間未満）	0	(0.00)	1	(5.88)	1	(2.70)
Sudden death - last seen alive greater than or equal 1 hr but less than 24 hrs（突然死 - 最後に生存が確認されて 1 時間以上 24 時間未満）	1	(5.00)	0	(0.00)	1	(2.70)
Presumed sudden death（推定突然死）	0	(0.00)	1	(5.88)	1	(2.70)
Ischemic stroke with hemorrhagic transformation（出血性変化を伴う虚血性脳卒中）	0	(0.00)	1	(5.88)	1	(2.70)
Other	1	(5.00)	2	(11.76)	3	(8.11)

	LCZ696 N = 111		ENA N = 112		Total N = 223	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Non-Cardiovascular death（心血管死以外）	11	(55.00)	5	(29.41)	16	(43.24)
Malignancy（悪性疾患）	4	(20.00)	2	(11.76)	6	(16.22)
Infection（感染）	2	(10.00)	1	(5.88)	3	(8.11)
Pulmonary failure（肺不全）	2	(10.00)	0	(0.00)	2	(5.41)
Other	3	(15.00)	2	(11.76)	5	(13.51)
Unknown death	2	(10.00)	2	(11.76)	4	(10.81)

Source: Table 14.3.1-06.Sa
各死因により死亡した被験者の死亡被験者数に対する割合（%）を示した。

2）重篤な有害事象

二重盲検治療期での重篤な有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で 1%以上）を Table 4-17 に示す。

二重盲検治療期にみられた重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［LCZ696 群 57.66%（64/111 名），エナラプリル群 54.46%（61/112 名），以下同順］。

SOC 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は，いずれの群でも「心臓障害」（34.23%，33.04%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（14.41%，10.71%），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（8.11%，9.82%）であった。「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」（7.21%，3.57%），「血管障害」（5.41%，1.79%）は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高く，「神経系障害」（4.50%，8.04%）はエナラプリル群で発現率が高かった。LCZ696 群で PT 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は心不全（16.22%，19.64%）であり，次いで急性心不全，肺炎（各 5.41%，1.79%）であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高かった事象は，急性心不全，肺炎，大腸ポリープであった。エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が高かった事象は，心不全，脳梗塞，胆石症，硬膜下血腫，胃癌であった。

二重盲検治療期にみられた重篤な副作用の発現率は，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった［9.01%（10/111 名），9.82%（11/112 名）］。SOC 別で発現率が最も高かった重篤な副作用はいずれの群でも「心臓障害」（6.31%，5.36%）であった。PT 別ではいずれも 2 名以下での発現で，LCZ696 群で 2 名にみられた重篤な副作用は，慢性心不全，心室細動，心室性頻脈，死亡，エナラプリル群では慢性心不全，脳梗塞であった（Table 14.3.1-10.Sa）。

LCZ696 群にみられた重篤な有害事象の転帰は，その多くが最終評価時までに消失していた（Listing 16.2.7-1.1.R）。

単盲検実薬投与観察期又は二重盲検治療期にみられた重篤な有害事象の一覧を Table 4-34 に，ランダム化されなかった被験者で単盲検実薬投与観察期にみられた重篤な有害事象の一覧を Table 4-35 に示す。

Table 4-17 PT 別の重篤な有害事象発現率（いずれかの群で発現率 1%以上）（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

PT	LCZ696 N = 111 n (%)	ENA N = 112 n (%)
合計	64 (57.66)	61 (54.46)
心不全	18 (16.22)	22 (19.64)
急性心不全	6 (5.41)	2 (1.79)
肺炎	6 (5.41)	2 (1.79)
慢性心不全	5 (4.50)	4 (3.57)
白内障	5 (4.50)	3 (2.68)
大腸ポリープ	5 (4.50)	2 (1.79)
心房細動	4 (3.60)	4 (3.57)
心室性頻脈	4 (3.60)	4 (3.57)
心室細動	3 (2.70)	4 (3.57)
敗血症	3 (2.70)	2 (1.79)
糖尿病	2 (1.80)	3 (2.68)
誤嚥性肺炎	2 (1.80)	2 (1.79)
死亡	2 (1.80)	1 (0.89)
冠動脈狭窄	2 (1.80)	0 (0.00)
多臓器機能不全症候群	2 (1.80)	0 (0.00)
腱断裂	2 (1.80)	0 (0.00)
脱水	2 (1.80)	0 (0.00)
腎機能障害	2 (1.80)	0 (0.00)
脳梗塞	1 (0.90)	5 (4.46)
狭心症	1 (0.90)	3 (2.68)
肺の悪性新生物	1 (0.90)	2 (1.79)
胆石症	0 (0.00)	3 (2.68)
硬膜下血腫	0 (0.00)	3 (2.68)
胃癌	0 (0.00)	3 (2.68)
胃腸炎	0 (0.00)	2 (1.79)
末梢性虚血	0 (0.00)	2 (1.79)

Source: Table 14.3.1-09.Sa.
PT は LCZ696 群の発現率の降順に提示
同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

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

PT 別では，エナラプリル群で発現した咳嗽（2 名，1.79%）を除き，いずれの事象も 1 名での発現であった。LCZ696 群で投与中止に至った副作用は，6 名 7 件報告され，その内訳は低血圧，心室細動，咳嗽，腎不全，心室性頻脈，眼瞼浮腫，収縮期血圧低下であった。このうち，転帰が未消失であった腎不全，及び不明であった収縮期血圧低下を除き，いずれの事象も最終観察時までに消失した（Table 14.3.1-11.Sa，Listing 16.2.7-1.1.R）。

単盲検実薬投与観察期又は二重盲検治療期にみられた投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-36 に示す。

2）その他の重要な有害事象

二重盲検治療期に AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の PT 別の内訳は LCZ696 群の眼瞼浮腫，舌腫脹（各 1 名，0.90%），エナラプリル群の顔面浮腫，歯肉腫脹，陰嚢浮腫（各 1 名，0.89%）であった。重症度では，すべて軽度であった（Table 14.3.1-13.1.Sa）。また，単盲検実薬投与観察期に AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象はなかった。

AAC に提出された事象のうち，AAC で血管浮腫と判定された事象はなかった（Table 14.3.1-19.1.Sa）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの血液学的検査項目も，二重盲検治療期のベースラインから最終評価時の平均変化量は小さく，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-02.01.H.Sa）。

臨床的に注目すべき異常について，赤血球数が 20%超減少した被験者の割合は LCZ696 群（9.91%）でエナラプリル群（3.60%）に比べて高く，白血球数が 50%超増加した被験者の割合は LCZ696 群（9.01%）でエナラプリル群（14.41%）に比べて低かった。その他の項目は，いずれも投与群間で同程度であった。

2）血液生化学的検査

血液生化学検査項目は，アルカリフォスファターゼ，尿酸を除き，二重盲検治療期のベースラインから最終評価時平均変化量は，投与群間で大きな違いはみられなかった。アルカリフォスファターゼのベースラインからの平均変化量は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて小さく，最終評価時の平均変化量は LCZ696 群で 3.25 U/L，エナラプリル群で 16.38 U/L であった。また，尿酸のベースラインからの平均変化量は LCZ696 群でエナラプリル群に比べて大きく，最終評価時の平均変化量は LCZ696 群で−20.90 µmol/L，エナラプリル群で−5.57 µmol/L であった（Table 14.3-02.01.B.Sa.）。

3）重要な臨床検査値

血液生化学的検査の臨床的に注目すべき二重盲検治療期のベースラインからの変動並びに異常値に該当した被験者数及びその割合を Table 4-18 に示す。

血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合で，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現率が高かった項目は，カリウム 20%超減少（LCZ696 群 16.22%，エナラプリル群 4.50%，以下同順），カリウム 3.5 mmol/L 未満（24.32%，12.61%）であった。エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現率が高かった項目は，BUN 50%超増加（33.33%，40.54%），クレアチニン 50%超増加，ナトリウム 5%超減少，eGRF 50%以上減少（3.60%，8.93%）であった。

Table 4-18　血液生化学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動並びに異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

Parameter	Notably abnormal criteria	LCZ696 N = 111 n/m (%)	ENA N = 112 n/m (%)
AST (SGOT)	> 150% increase	3/ 111 (2.70)	2/ 111 (1.80)
ALT (SGPT)	> 150% increase	3/ 111 (2.70)	7/ 111 (6.31)
ALP	> 100% increase	1/ 111 (0.90)	3/ 111 (2.70)
BUN	> 50% increase	37/ 111 (33.33)	45/ 111 (40.54)
	> 14.28 mmol/L	15/ 111 (13.51)	16/ 111 (14.41)
Creatinine	> 50% increase	15/ 111 (13.51)	23/ 111 (20.72)
	> 136.8 µmol/L	31/ 111 (27.93)	30/ 111 (27.03)
TBL	> 100% increase	4/ 111 (3.60)	3/ 111 (2.70)
Sodium	> 5% decrease	0/ 111 (0.00)	6/ 111 (5.41)
Potassium	> 20% increase	28/ 111 (25.23)	28/ 111 (25.23)
	> 20% decrease	18/ 111 (16.22)	5/ 111 (4.50)
	< 3.5 mmol/L	27/ 111 (24.32)	14/ 111 (12.61)
	≥ 5.5 mmol/L	9/ 111 (8.11)	11/ 111 (9.91)
	≥ 6.0 mmol/L	1/ 111 (0.90)	1/ 111 (0.90)
Chloride	> 10% increase	2/ 111 (1.80)	0/ 111 (0.00)
	> 10% decrease	1/ 111 (0.90)	2/ 111 (1.80)
Calcium	> 10% increase	2/ 111 (1.80)	0/ 111 (0.00)
	> 10% decrease	7/ 111 (6.31)	6/ 111 (5.41)
Uric acid	> 50% increase	8/ 111 (7.21)	9/ 111 (8.11)
eGFR	≥ 25% decrease	44/111 (39.64)	41/112 (36.61)
	≥ 50% decrease	4/111 (3.60)	10/112 (8.93)

Source: Table 14.3-02.06.Sa，Table 14.3-02.10.Sa

二重盲検治療期のベースライン値が欠測の被験者は除外した。

n = 二重盲検治療期のベースライン評価時点では臨床的に注目すべき異常値の基準に合致せず，ランダム化以降に臨床的に注目すべき異常値に悪化した被験者数

m = ランダム化後に少なくとも 1 回該当項目の評価を行い，かつ二重盲検治療期のベースライン評価時点で正常値範囲内であった被験者数

（6）その他の安全性評価項目

SBP の推移では，単盲検実薬投与観察期（Week −2～ベースライン）ではいずれの群も LCZ696 50 mg bid 投与により，両群で SBP が低下し，スクリーニング時の SBP は LCZ696 群で 123.60 mmHg，エナラプリル群で 121.17 mmHg，単盲検実薬投与観察期終了時（ベースライン）の SBP は LCZ696 群で 119.18 mmHg，エナラプリル群で 117.46 mmHg であった（Table 14.3-04.1.Sa）。ランダム化後は，LCZ696 群では 4 週時（100 mg bid への増量後 4 週）にかけてさらに SBP の低下がみられ，その後は一定で推移した。一方，エナラプリル群では，ランダム化後 SBP はやや回復し，その後一定で推移した（Figure 14.3-04.1.a.Sa）。

DBP の推移では，単盲検実薬投与観察期で DBP が低下し，ランダム化後では LCZ696 群の DBP はエナラプリル群より低値で推移した（Figure 14.3-04.1.b.Sa）。

脈拍数のベースラインからの変化は，いずれの群でも小さく，投与群間で大きな違いはなかった（Table 14.3-04.1.Sa）。

脈拍が臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの投与群でも同程度であった。脈拍が 50 bpm 未満かつベースラインから 15 bpm 超低下した被験者の割合は，LCZ696 群で 4.50%（5 名），エナラプリル群で 3.60%（4 名）であった。

心拍数の変化はいずれの群も小さく，ベースラインから最終評価時の平均変化量は投与群間で同程度（LCZ696 群−0.59 bpm，エナラプリル群 0.04 bpm）であった。QRS 間隔の変化はいずれの群も小さく，ベースラインから最終評価時の平均変化量は LCZ696 群で 0.35 msec，エナラプリル群で 2.80 msec であった（Table 14.3-05.1.Sa）。

PK の結果

母集団 PK 解析の結果は，別レポートに示す（5.3.3.5-3）。

【非盲検継続投与パート】

非盲検継続投与期 4 ヵ月時の中間集計の結果を以下に示す。

被験者の内訳

主要パートで二重盲検治療期を完了した 162 名のうち，非盲検継続投与パートの参加に同意し組入れ基準を満たした 150 名全員が非盲検継続投与期で治験薬を投与された。150 名中 79 名は二重盲検治療期で LCZ696 群に割り付けられ，非盲検継続投与期でも LCZ696 を投与された被験者（以下，LCZ-LCZ 群）であり，71 名はエナラプリル群に割り付けられ，非盲検継続投与期より LCZ696 を投与された被験者（以下，ENA-LCZ 群）であった。FAS-Ext の 150 名中 4 名［LCZ-LCZ 群 2 名（2.53%），ENA-LCZ 群 2 名（2.82%）］が非盲検継続投与期 4 ヵ月時までに非盲検継続投与期を中止した。中止理由は，LCZ-LCZ 群では 2 名とも有害事象であり，ENA-LCZ 群では有害事象及び被験者／代諾者判断（各 1 名）であった。

非盲検継続投与期に治験薬が 1 回以上投与された 150 名全員を FAS-Ext に含めた（Table 14.1-1.1.M4）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

非盲検継続投与期開始時の FAS-Ext の年齢の平均値は 69.90 歳であり，65 歳以上は全体の 75.33%，75 歳以上は 34.67%であった。性別は男性が多かった（84.67%）。NYHA 心機能分類は II 度の被験者が多く（70.67%），I 度は 24.67%，III 度は 4.67%であり，IV 度はいなかった。SBP の平均値は 119.71 mmHg，DBP の平均値は 70.55 mmHg，eGFR（日本人の GFR 推算式に基づく）の平均値は 53.59 mL/min/1.73 m^2 であった（Table 4-19）。

Table 4-19 主な人口統計学的及び疾患特性（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

	LCZ696 [a)] N = 79	ENA [a)] N = 71	Total N = 150
Age at OLE baseline (years)			
n	79	71	150
Mean (SD)	70.65 (10.584)	69.07 (10.475)	69.90 (10.527)
Median (Min, Max)	71.00 (44.00, 92.00)	71.00 (42.00, 85.00)	71.00 (42.00, 92.00)
Age category at OLE baseline - n (%)			
< 65 years	17 (21.52)	20 (28.17)	37 (24.67)
≥ 65 years	62 (78.48)	51 (71.83)	113 (75.33)
< 75 years	52 (65.82)	46 (64.79)	98 (65.33)
≥ 75 years	27 (34.18)	25 (35.21)	52 (34.67)
Gender - n (%)			
Male	68 (86.08)	59 (83.10)	127 (84.67)
Female	11 (13.92)	12 (16.90)	23 (15.33)
BMI at OLE baseline (kg/m^2)			
n	79	71	150
Mean (SD)	24.34 (4.299)	25.69 (4.220)	24.98 (4.301)
Median (Min, Max)	23.90 (16.10, 42.60)	24.80 (18.30, 40.70)	24.45 (16.10, 42.60)
NYHA class at OLE baseline - n (%)			
Class I	20 (25.32)	17 (23.94)	37 (24.67)
Class II	56 (70.89)	50 (70.42)	106 (70.67)
Class III	3 (3.80)	4 (5.63)	7 (4.67)
Class IV	0	0	0
Missing	0	0	0
SBP at OLE baseline (mmHg)			
n	79	71	150
Mean (SD)	119.58 (20.531)	119.85 (14.991)	119.71 (18.063)
Median (Min, Max)	119.00 (70.00, 167.00)	122.00 (88.00, 158.00)	122.00 (70.00, 167.00)
DBP at OLE baseline (mmHg)			
n	79	71	150
Mean (SD)	69.99 (14.708)	71.18 (12.318)	70.55 (13.597)
Median (Min, Max)	67.00 (45.00, 112.00)	70.00 (47.00, 96.00)	69.00 (45.00, 112.00)

	LCZ696 a) N = 79	ENA a) N = 71	Total N = 150
eGFR at OLE baseline (mL/min/1.73 m^2)			
n	78	69	147
Mean (SD)	53.38 (17.271)	53.83 (15.934)	53.59 (16.602)
Median (Min, Max)	50.60 (22.00, 95.40)	51.40 (28.70, 109.90)	51.30 (22.00, 109.90)
eGFR group at OLE baseline - n (%)			
< 60 (mL/min/1.73 m^2)	51 (64.56)	47 (66.20)	98 (65.33)
≥ 60 (mL/min/1.73 m^2)	27 (34.18)	22 (30.99)	49 (32.67)
Missing	1 (1.27)	2 (2.82)	3 (2.00)
Hypertension at screening - n (%)			
Yes	54 (68.35)	52 (73.24)	106 (70.67)
No	24 (30.38)	18 (25.35)	42 (28.00)
Unkown	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Diabetes mellitus at screening - n (%)			
Yes	41 (51.90)	27 (38.03)	68 (45.33)
No	38 (48.10)	44 (61.97)	82 (54.67)
Time from diagnosis of chronic heart failure at screening (days)			
n	79	71	150
Mean (SD)	2342.05 (2221.036)	1887.48 (2010.789)	2126.89 (2129.262)
Median (Min, Max)	1417.00 (34.00, 8667.00)	1264.00 (34.00, 11653.00)	1319.50 (34.00, 11653.00)
Primary heart failure etiology at screening - n (%)			
Ischemic	39 (49.37)	32 (45.07)	71 (47.33)
Non-ischemic	40 (50.63)	39 (54.93)	79 (52.67)
Prior heart failure hospitalization at screening – n (%)			
Yes	57 (72.15)	54 (76.06)	111 (74.00)
No	22 (27.85)	17 (23.94)	39 (26.00)
Atrial Fibrillation at screening - n (%)			
Yes	23 (29.11)	25 (35.21)	48 (32.00)
No	56 (70.89)	46 (64.79)	102 (68.00)
CRT-P at screening - n (%)			
Yes	0	2 (2.82)	2 (1.33)
No	79 (100.00)	69 (97.18)	148 (98.67)
CRT-D at screening - n (%)			
Yes	5 (6.33)	9 (12.68)	14 (9.33)
No	74 (93.67)	62 (87.32)	136 (90.67)
CRT/ICD at screening - n (%)			
Yes	10 (12.66)	16 (22.54)	26 (17.33)
No	69 (87.34)	55 (77.46)	124 (82.67)
ICD only at screening - n (%)			
Yes	5 (6.33)	5 (7.04)	10 (6.67)
No	74 (93.67)	66 (92.96)	140 (93.33)

Source：Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2

OLE baseline：非盲検継続投与期ベースライン（Visit 301）

a) ランダム化時に割り付けられた投与群

有効性の結果

1）NYHA 心機能分類の非盲検継続投与期ベースラインからの変化

非盲検継続投与期 4 ヵ月時に，NYHA 心機能分類のベースラインからの改善がみられた被験者は，LCZ-LCZ 群で 3 名（3.95%），ENA-LCZ 群で 7 名（10.14%）であった（Table 4-20）。

Table 4-20　NYHA 心機能分類の非盲検継続投与期ベースラインからの変化（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

Visit	Category	LCZ696 [a)] N = 79 n (%)	ENA [a)] N = 71 n (%)	Total N = 150 n (%)
Visit 301 (OLE baseline)	# of patients with data	79	71	150
Visit 302	# of patients with data	78	70	148
(Week 2-4)	Improved	3 (3.85)	3 (4.29)	6 (4.05)
	Unchanged	72 (92.31)	65 (92.86)	137 (92.57)
	Worsened	3 (3.85)	2 (2.86)	5 (3.38)
Visit 303	# of patients with data	78	68	146
(Week 8)	Improved	2 (2.56)	5 (7.35)	7 (4.79)
	Unchanged	73 (93.59)	62 (91.18)	135 (92.47)
	Worsened	3 (3.85)	1 (1.47)	4 (2.74)
Visit 304	# of patients with data	76	69	145
(Month 4)	Improved	3 (3.95)	7 (10.14)	10 (6.90)
	Unchanged	71 (93.42)	61 (88.41)	132 (91.03)
	Worsened	2 (2.63)	1 (1.45)	3 (2.07)

Source：Table 14.2-1.1.M4

a) ランダム化時に割り付けられた投与群

2）バイオマーカーの非盲検継続投与期ベースラインからの変化

BNP

非盲検継続投与期ベースライン時の BNP の中央値は，LCZ-LCZ 群で 291.0 pg/mL，ENA-LCZ 群で 247.5 pg/mL であった。ENA-LCZ 群では，BNP の変化率（各評価時点の幾何平均とベースライン時の幾何平均の比）（95% CI）は 2～4 週時が 18.4%（4.7%，33.8%），8 週時が 30.0%（15.8%，45.9%），4 ヵ月時が 31.5%（15.3%，50.0%）であり，いずれの評価時点でもベースラインに比べて有意に増加した。一方 LCZ-LCZ 群では，いずれの評価時点でもベースラインからの大きな変化はなかった（Table 4-21）。

Table 4-21 BNP の非盲検継続投与期ベースラインからの変化量（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

		LCZ696 [a)] N = 79			ENA [a)] N = 71		
Visit	Statistics	Base	Post	Change	Base	Post	Change
Visit 301	n	79	—	—	70	—	—
(OLE baseline)	Mean (SD)	572.3544 (754.1195)	—	—	362.0286 (431.4014)	—	—
	Median (Min, Max)	291.0 (5, 4360)	—	—	247.5 (11, 2711)	—	—
	Geometric Mean	289.7866	—	—	228.5891	—	—
	Low 95% CI GM	218.1581	—	—	180.9046	—	—
	High 95% CI GM	384.9329	—	—	288.8427	—	—
Visit 302	n	78	78	78	69	69	69
(Week 2-4)	Mean (SD)	574.5385 (758.7491)	492.7564 (535.5694)	−81.7821 (402.7543)	360.3913 (434.3427)	451.3768 (555.9018)	90.9855 (339.0542)
	Median (Min, Max)	289.5 (5, 4360)	283.5 (13, 2956)	−12.5 (−2065, 874)	245.0 (11, 2711)	281.0 (11, 3097)	46.0 (−753, 2094)
	Geometric Mean	288.5731	269.3716	0.9335 [b)]	226.1789	267.7009	1.1836 [b)]
	Low 95% CI GM	216.4763	204.8693	0.8322	178.5542	208.2688	1.0474
	High 95% CI GM	384.6816	354.1821	1.0471	286.5063	344.0927	1.3375
Visit 303	n	78	78	78	67	67	67
(Week 8)	Mean (SD)	574.5385 (758.7491)	539.6795 (684.8139)	-34.8590 (509.8931)	360.8507 (439.9965)	534.1940 (743.0502)	173.3433 (495.9989)
	Median (Min, Max)	289.5 (5, 4360)	264.5 (7, 3689)	3.5 (−3102, 1389)	245.0 (11, 2711)	309.0 (14, 4616)	80.0 (−253, 3613)
	Geometric Mean	288.5731	283.1912	0.9813 [b)]	224.1435	291.3078	1.2996 [b)]
	Low 95% CI GM	216.4763	216.5329	0.8473	175.9091	222.9359	1.1577
	High 95% CI GM	384.6816	370.3699	1.1366	285.6038	380.6485	1.4591
Visit 304	n	76	76	76	68	68	68
(Month 4)	Mean (SD)	533.0526 (696.3411)	545.9079 (669.0809)	12.8553 (515.3511)	362.9559 (437.0455)	566.6912 (852.0484)	203.7353 (676.6433)
	Median (Min, Max)	279.0 (5, 4360)	293.5 (7, 3839)	−3.5 (−1662, 1867)	247.5 (11, 2711)	326.0 (23, 4845)	61.0 (−1691, 3842)
	Geometric Mean	275.0501	283.2230	1.0297 [b)]	226.8304	298.3225	1.3152 [b)]
	Low 95% CI GM	206.5820	212.6596	0.8826	178.4545	228.3622	1.1533
	High 95% CI GM	366.2107	377.2003	1.2013	288.3201	389.7157	1.4997

Source：Table 14.2-2.1.M4

非盲検継続投与期のベースライン値（Visit 301）及び各評価時点両方の測定値がある被験者を，各評価時点の評価対象とした。

a) ランダム化時に割り付けられた投与群

b) ベースラインからの変化率（各評価時点の幾何平均とベースライン時の幾何平均の比）

NT-proBNP

非盲検継続投与期ベースライン時の NT-proBNP の中央値は，LCZ-LCZ 群で 860.0 pg/mL，ENA-LCZ 群で 1057.0 pg/mL であった。ENA-LCZ 群では，NT-proBNP の変化率（各評価時点の幾何平均とベースライン時の幾何平均の比）（95% CI）は 2～4 週時が−24.8%（−32.5%，−16.3%），8 週時が−25.7%（−33.4%，−17.0%），4 ヵ月時が−25.7%（−34.6%，−15.6%）であり，いずれの

評価時点でもベースラインに比べて有意に低下した。一方 LCZ-LCZ 群では，いずれの評価時点でもベースラインからの大きな変化はなかった（Table 4-22）。

Table 4-22 NT-proBNP の非盲検継続投与期ベースラインからの変化量（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

		LCZ696 [a] N = 79			ENA [a] N = 71		
Visit	Statistics	Base	Post	Change	Base	Post	Change
Visit 301	n	77	—	—	70	—	—
(OLE baseline)	Mean (SD)	1450.8442 (2258.8712)	—	—	1529.2714 (1545.1844)	—	—
	Median (Min, Max)	860.0 (61, 17708)	—	—	1057.0 (46, 7684)	—	—
	Geometric Mean	828.6519	—	—	1010.9413	—	—
	Low 95% CI GM	655.2286	—	—	806.2796	—	—
	High 95% CI GM	1047.9760	—	—	1267.5534	—	—
Visit 302	n	76	76	76	69	69	69
(Week 2-4)	Mean (SD)	1448.4342 (2273.7809)	1205.6316 (1204.5751)	−242.8026 (1663.6714)	1444.7681 (1384.0155)	1106.5362 (1113.3015)	−338.2319 (834.6569)
	Median (Min, Max)	807.5 (61, 17708)	793.5 (45, 6162)	−34.5 (−13734, 1878)	1050.0 (46, 7684)	730.0 (31, 5130)	−259.0 (−5097, 2288)
	Geometric Mean	821.2816	772.0817	0.9401 [b]	982.2703	738.5858	0.7519 [b]
	Low 95% CI GM	647.8132	613.5365	0.8593	786.5082	593.2104	0.6755
	High 95% CI GM	1041.2006	971.5969	1.0285	1226.7576	919.5877	0.8370
Visit 303	n	76	76	76	67	67	67
(Week 8)	Mean (SD)	1448.4342 (2273.7809)	1222.7500 (1315.3011)	−225.6842 (1900.6129)	1444.8507 (1399.1640)	1161.1493 (1258.4174)	−283.7015 (811.7936)
	Median (Min, Max)	807.5 (61, 17708)	800.5 (30, 7125)	−24.5 (−15301, 3470)	1050.0 (46, 7684)	729.0 (32, 5995)	−195.0 (−4514, 2078)
	Geometric Mean	821.2816	768.7642	0.9361 [b]	975.2965	724.7805	0.7431 [b]
	Low 95% CI GM	647.8132	609.6193	0.8356	776.7950	569.5419	0.6657
	High 95% CI GM	1041.2006	969.4549	1.0486	1224.5228	922.3320	0.8296
Visit 304	n	73	73	73	68	68	68
(Month 4)	Mean (SD)	1236.6712 (1279.3220)	1150.4110 (1060.3496)	−86.2603 (814.7543)	1455.4559 (1391.4342)	1170.9853 (1377.3019)	−284.4706 (936.6890)
	Median (Min, Max)	755.0 (69, 6718)	846.0 (39, 5171)	29.0 (−2269, 2699)	1057.0 (46, 7684)	812.0 (80, 6818)	−275.5 (−6088, 2386)
	Geometric Mean	805.9206	780.3466	0.9683 [b]	986.8078	733.4477	0.7433 [b]
	Low 95% CI GM	646.4800	627.8786	0.8542	787.6905	581.9044	0.6545
	High 95% CI GM	1004.6840	969.8386	1.0976	1236.2591	924.4569	0.8441

Source：Table 14.2-2.1.M4

非盲検継続投与期のベースライン値（Visit 301）及び各評価時点両方の測定値がある被験者を，各評価時点の評価対象とした。

a) ランダム化時に割り付けられた投与群

b) ベースラインからの変化率（各評価時点の幾何平均とベースライン時の幾何平均の比）

尿中 cGMP

非盲検継続投与期ベースライン時の尿中 cGMP の中央値は，LCZ-LCZ 群で 734.0 nmol/L，ENA-LCZ 群で 605.0 nmol/L であった。ENA-LCZ 群では，尿中 cGMP の変化率（各評価時点の幾

何平均とベースライン時の幾何平均の比）（95% CI）は 2～4 週時が 56.8%（24.1%，98.0%），8 週時が 54.9%（22.5%，95.8%），4 ヵ月時が 79.1%（45.7%，120.3%）であり，いずれの評価時点でもベースラインに比べて有意に増加した。一方 LCZ-LCZ 群では，各評価時点でのベースラインからの変化に一定の傾向はみられなかった（Table 4-23）。

Table 4-23　尿中 cGMP の非盲検継続投与期ベースラインからの変化量（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

		LCZ696 [a] N = 79			ENA [a] N = 71		
Visit	Statistics	Base	Post	Change	Base	Post	Change
Visit 301	n	79	—	—	71	—	—
(OLE baseline)	Mean (SD)	1228.8608 (1563.6325)	—	—	806.4366 (729.3818)	—	—
	Median (Min, Max)	734.0 (122, 10343)	—	—	605.0 (81, 3944)	—	—
	Geometric Mean	715.2522	—	—	555.0517	—	—
	Low 95% CI GM	568.7233	—	—	449.9433	—	—
	High 95% CI GM	899.5336	—	—	684.7139	—	—
Visit 302	n	77	77	77	69	69	69
(Week 2-4)	Mean (SD)	1153.8312 (1419.4286)	1273.6623 (1235.3552)	119.8312 (1141.4819)	815.2174 (738.1487)	1226.3768 (970.1351)	411.1594 (956.3546)
	Median (Min, Max)	716.0 (122, 10343)	1084.0 (43, 7946)	63.0 (−3415, 4851)	626.0 (81, 3944)	891.0 (66, 4408)	284.0 (−1771, 4261)
	Geometric Mean	691.7211	833.4763	1.2049 [b]	556.6264	872.5275	1.5675 [b]
	Low 95% CI GM	551.0535	664.7276	0.9544	448.4799	706.1084	1.2407
	High 95% CI GM	868.2969	1045.0638	1.5213	690.8514	1078.1690	1.9804
Visit 303	n	78	78	78	68	68	68
(Week 8)	Mean (SD)	1150.8205 (1410.4320)	1293.4103 (1631.7513)	142.5897 (1005.7182)	814.8235 (741.3425)	1171.2353 (882.4210)	356.4118 (885.8537)
	Median (Min, Max)	725.0 (122, 10343)	1003.0 (84, 13369)	−24.5 (−3034, 3026)	615.5 (81, 3944)	1012.0 (110, 4929)	316.0 (−1826, 3216)
	Geometric Mean	694.2452	810.5426	1.1675 [b]	555.8673	860.7977	1.5486 [b]
	Low 95% CI GM	554.6263	647.1282	0.9467	447.1467	701.6862	1.2250
	High 95% CI GM	869.0111	1015.2230	1.4398	691.0227	1055.9887	1.9576
Visit 304	n	76	76	76	68	68	68
(Month 4)	Mean (SD)	1148.2368 (1426.1032)	1324.7368 (1520.8788)	176.5000 (1023.5247)	811.8088 (743.0896)	1392.2059 (1109.3116)	580.3971 (1021.5419)
	Median (Min, Max)	725.0 (122, 10343)	943.5 (49, 11293)	138.5 (−3266, 2925)	615.5 (81, 3944)	981.0 (136, 4210)	315.0 (−1770, 3358)
	Geometric Mean	685.6120	831.3995	1.2126 [b]	551.4787	987.8489	1.7913 [b]
	Low 95% CI GM	545.2225	660.2465	0.9848	443.2582	802.1352	1.4565
	High 95% CI GM	862.1503	1046.9197	1.4931	686.1210	1216.5597	2.2030

Source：Table 14.2-2.1.M4

非盲検継続投与期のベースライン値（Visit 301）及び各評価時点両方の測定値がある被験者を，各評価時点の評価対象とした。

a) ランダム化時に割り付けられた投与群

b) ベースラインからの変化率（各評価時点の幾何平均とベースライン時の幾何平均の比）

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

非盲検継続投与期の初回投与から 4 ヵ月時までの 1 日平均投与量（標準偏差）は，306.15（94.771）mg［LCZ-LCZ 群 293.34（104.308） mg，ENA-LCZ 群 320.41（81.258） mg，以下同順］であった（Table 14.3-1.3.M4）。

非盲検継続投与期開始時（Visit 301）の投与量レベルは，約 9 割（83.54%，95.77%）の被験者で dose level 2（100 mg bid）であり，2～4 週時には約 7 割（64.10%，71.01%）の被験者が dose level 3 に達した（Table 14.3-1.4.M4）。8 週時には約 7 割（67.09%，76.06%）の被験者が dose level 3 に達し，その大部分（53 名中 51 名，54 名中 52 名）が 4 ヵ月時でも dose level 3 を維持していた（Table 4-24）。

Table 4-24　LCZ696 の用量が非盲検継続投与期 8 週時に目標の 200 mg bid に達し，4 ヵ月時まで用量が維持された被験者の割合（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

	LCZ696 a) N = 79 n (%)	ENA a) N = 71 n (%)	Total N = 150 n (%)
Patients reaching target dose level (200 mg) at Week 8	53 (67.09)	54 (76.06)	107 (71.33)
Patients with dose level 0 mg at month 4	1 (1.27)	0	1 (0.67)
Patients with dose level 50 mg at month 4	0	0	0
Patients with dose level 100 mg at month 4	0	2 (2.82)	2 (1.33)
Patients with dose level 200 mg at month 4	51 (64.56)	52 (73.24)	103 (68.67)
Patients discontinued study before month 4	1 (1.27)	0	1 (0.67)

Source：Table 14.3-1.1.M4
a) ランダム化時に割り付けられた投与群

（2）有害事象

非盲検継続投与期の初回投与から 4 ヵ月時までの有害事象，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を Table 4-25 に示す。

Table 4-25　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（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

	LCZ696 a) N = 79 n (%)	ENA a) N = 71 n (%)	Total N = 150 n (%)
Patients with at least one AE	44 (55.70)	44 (61.97)	88 (58.67)
Patients with at least one serious AE	12 (15.19)	6 (8.45)	18 (12.00)
Patients who died	0	0	0
Patients who discontinued study drug due to AEs	2 (2.53)	0	2 (1.33)

Source：Table 14.3.1-1.M4，Table 14.3.1-5.M4，Listing 14.3.2-1.1.M4，Table 14.3.1-7.M4
a) ランダム化時に割り付けられた投与群

1）有害事象

非盲検継続投与期 4 ヵ月時の有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-37 に示す。

有害事象発現率は，全体で 58.67%（88/150 名），ENA-LCZ 群で 61.97%（44/71 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，全体では上咽頭炎（10.67%，16/150 名）であり，次いで心不全（10.00%，15/150 名），低血圧（6.67%，10/150 名），高カリウム血症（4.67%，7/150 名），心室性頻脈，糖尿病，腎機能障害（各 3.33%，5/150 名）であった。ENA-LCZ 群で発現率が最も高かった事象は，全体と同様に上咽頭炎（11.27%，8/71 名）であり，次いで心不全，低血圧（各 7.04%，5/71 名），高カリウム血症（5.63%，4/71 名），腎機能障害（4.23%，3/71 名）であった。

2）副作用

非盲検継続投与期 4 ヵ月時の副作用の発現被験者数・発現率を Table 4-38 に示す。

副作用発現率は，全体で 10.67%（16/150 名），ENA-LCZ 群で 9.86%（7/71 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった副作用は，全体では低血圧（6.00%，9/150 名）であり，次いで腎機能障害（2.67%，4/150 名），心不全，高カリウム血症（各 1.33%，2/150 名）であった。ENA-LCZ 群で発現率が最も高かった事象は，全体と同様に低血圧（5.63%，4/71 名）であり，次いで腎機能障害（4.23%，3/71 名）であった。

3）重症度別の有害事象

非盲検継続投与期 4 ヵ月時の有害事象の重症度は，ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，全体で 2.00%（3/150 名）であり，その内訳は ENA-LCZ 群で 2 名（脳梗塞，高カリウム血症，各 1 名），LCZ-LCZ 群で 1 名（心不全）であった（Table 14.3.1-2.M4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

非盲検継続投与期 4 ヵ月時までに，死亡の報告はなかった（Table 4-39）。

2）重篤な有害事象

非盲検継続投与期 4 ヵ月時の重篤な有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-26 に示す。

重篤な有害事象発現率は，全体で 12.00%（18/150 名），ENA-LCZ 群で 8.45%（6/71 名）であった。全体で SOC 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は「心臓障害」［全体：8.67%（13/150 名），ENA-LCZ 群：4.23%（3/71 名），以下同順］であり，次いで「代謝および栄養障害」，「神経系障害」［各 2.00%（3/150 名），1.41%（1/71 名）］であった。全体で PT 別で 2

名以上に発現した重篤な有害事象は心不全［7.33%（11/150 名），4.23%（3/71 名）］，糖尿病［1.33%（2/150 名），0%］であり，その多くが最終評価時までに消失していた（Table 4-40）。

重篤な副作用は，ENA-LCZ 群で高カリウム血症，LCZ-LCZ 群で心不全が各 1 名で報告された（Table 14.3.1-6.M4）。

Table 4-26　重篤な有害事象発現率（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

SOC	LCZ696 [a)] N = 79		ENA [a)] N = 71		Total N = 150	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	12	(15.19)	6	(8.45)	18	(12.00)
心臓障害	10	(12.66)	3	(4.23)	13	(8.67)
心不全	8	(10.13)	3	(4.23)	11	(7.33)
狭心症	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)
心室性頻脈	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)
感染症および寄生虫症	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)
直腸周囲膿瘍	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)
代謝および栄養障害	2	(2.53)	1	(1.41)	3	(2.00)
糖尿病	2	(2.53)	0	(0.00)	2	(1.33)
高カリウム血症	0	(0.00)	1	(1.41)	1	(0.67)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.00)	1	(1.41)	1	(0.67)
結腸癌	0	(0.00)	1	(1.41)	1	(0.67)
神経系障害	2	(2.53)	1	(1.41)	3	(2.00)
小脳梗塞	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)
塞栓性脳卒中	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)
脳梗塞	0	(0.00)	1	(1.41)	1	(0.67)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)
肺高血圧症	1	(1.27)	0	(0.00)	1	(0.67)

Source：Table 14.3.1-5.M4

PT は LCZ-LCZ 群の発現率の降順に提示

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント

a) ランダム化時に割り付けられた投与群

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

非盲検継続投与期 4 ヵ月時までに，投与中止に至った有害事象は全体で 2 名（いずれも LCZ-LCZ 群）に報告され，その内訳は心不全及び小脳梗塞が 1 名，腎機能障害及び低血圧が 1 名であった。小脳梗塞は治験薬との関連が否定され，その他の事象は治験薬との関連ありと判定された。いずれの事象も最終評価時に継続中であった。ENA-LCZ 群では投与中止に至った有害事象の報告はなかった（Table 14.3.1-7.M4，Table 4-41）。

2）その他の重要な有害事象

非盲検継続投与期 4 ヵ月時までに，血管浮腫の報告はなかった（Table 4-37）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの血液学的検査項目も，非盲検継続投与期ベースラインから 4 ヵ月時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3-2.1.H.M4）。

臨床的に注目すべき異常について，全体で 2 名以上が該当した項目は，白血球数 50%超増加［LCZ-LCZ 群 2.67%（2/75 名），ENA-LCZ 群 1.45%（1/69 名），以下同順］，及び血小板数 75%超増加［2.67%（2/75 名），0%］であり，いずれも非盲検継続投与期 4 ヵ月時にみられた（Table 14.3-2.5.M4）。

2）血液生化学的検査

いずれの血液生化学的検査項目も，非盲検継続投与期ベースラインから 4 ヵ月時までの平均変化量に臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3-2.1.B.M4）。

臨床的に注目すべき異常について，該当被験者が LCZ-LCZ 群と比べて ENA-LCZ 群で 2 名以上多かった項目は，カリウム 5.5 mmol/L 以上（2～4 週時）のみであり，ENA-LCZ 群の 2 名で報告され，LCZ-LCZ 群ではみられなかった。その他の項目に該当した被験者の割合は，いずれも投与群間で同程度，若しくは ENA-LCZ 群で低かった（Table 14.3-2.5.M4）。4 ヵ月時に LCZ-LCZ 群で 16.00%（12/75 名），ENA-LCZ 群で 13.43%（9/67 名）の被験者がクレアチニン 136.8 µmol/L 超に該当したが，クレアチニン 50%超増加に該当した被験者は各群 1 名と少なかった（Table 4-27）。

3）重要な臨床検査値

臨床的に注目すべき異常について，非盲検継続投与期 4 ヵ月時にカリウム，クレアチニンの基準に該当した被験者数及びその割合を Table 4-27 に示す。それぞれの項目に該当した被験者の割合は投与群間で同程度，若しくは ENA-LCZ 群で低かった。4 ヵ月時までのいずれかの評価時点で「eGFR が 25%以上減少」に該当した被験者は，LCZ-LCZ 群で 10.13%（8/79 名），ENA-LCZ 群で 7.04%（5/71 名）であったが，「eGFR が 40%以上減少」に該当した被験者は各群 1 名と少なく，「eGFR が 50%以上減少」に該当した被験者はなかった（Table 14.3-2.6.M4）。

Table 4-27 非盲検継続投与期 4 ヵ月時のカリウム，クレアチニンの臨床的に注目すべきベースラインからの変動並びに異常値に該当した被験者数及びその割合（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

Parameter	Notably abnormal criteria	LCZ696 [a)] N = 79 n/m (%)	ENA [a)] N = 71 n/m (%)	Total N = 150 n/m (%)
Potassium	> 20% increase	3/75 (4.00)	0/67 (0.00)	3/142 (2.11)
	> 20% decrease	4/75 (5.33)	2/67 (2.99)	6/142 (4.23)
	≥ 6.0 mmol/L	1/75 (1.33)	0/67 (0.00)	1/142 (0.70)
	≥ 5.5 mmol/L	1/75 (1.33)	1/67 (1.49)	2/142 (1.41)
	< 3.5 mmol/L	2/75 (2.67)	1/67 (1.49)	3/142 (2.11)
Creatinine	> 50% increase	1/75 (1.33)	1/67 (1.49)	2/142 (1.41)
	> 136.8 µmol/L	12/75 (16.00)	9/67 (13.43)	21/142 (14.79)

Source：Table 14.3-2.5.M4

n = 非盲検継続投与期ベースライン後に新たに異常の基準に該当した被験者

m = 非盲検継続投与期ベースラインとベースライン後の測定値が得られた被験者

a) ランダム化時に割り付けられた投与群

（6）その他の安全性評価項目

非盲検継続投与期 4 ヵ月時に，臨床的に注目すべき SBP の低下（90 mmHg 未満かつベースラインから 20 mmHg 超低下）に該当した被験者の割合は低く，全体で 4.05%（6/148 名），ENA-LCZ 群で 5.71%（4/70 名）であった。臨床的に注目すべき DBP の低下（50 mmHg 未満かつベースラインから 15 mmHg 超低下）に該当した被験者の割合は，全体で 2.70%（4/148 名），ENA-LCZ 群で 2.86%（2/70 名）であり，また LCZ-LCZ 群の 1 名が臨床的に注目すべき DBP の上昇（105 mmHg 超かつベースラインから 15 mmHg 超上昇）に該当した。各群 1 名が臨床的に注目すべき脈拍数の低下（50 bpm 未満かつベースラインから 15 bpm 超低下）に該当した（Table 14.3-4.3.M4）。

4.1.1.1 B1301 試験（PARALLEL-HF）（付録）

Table 4-28 有害事象発現被験者数・発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

Source：Table 14.3.1-01.1.Sa

CLCZ696B1301

Table 14.3.1-01.1.Sa
Adverse events during randomized treatment epoch, regardless of study treatment relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment
Safety set

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Number of patients with at least one AE	109 (98.20)	108 (96.43)	217 (97.31)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	15 (13.51)	18 (16.07)	33 (14.80)
Anaemia / 貧血	11 (9.91)	12 (10.71)	23 (10.31)
Disseminated intravascular coagulation / 播種性血管内凝固	3 (2.70)	2 (1.79)	5 (2.24)
Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Nephrogenic anaemia / 腎性貧血	2 (1.80)	3 (2.68)	5 (2.24)
Febrile neutropenia / 発熱性好中球減少症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Thrombotic microangiopathy / 血栓性微小血管症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Anaemia of malignant disease / 悪性疾患下の貧血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Polycythaemia / 赤血球増加症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Thrombocytopenia / 血小板減少症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Cardiac disorders / 心臓障害	64 (57.66)	57 (50.89)	121 (54.26)
Cardiac failure / 心不全	35 (31.53)	36 (32.14)	71 (31.84)
Atrial fibrillation / 心房細動	10 (9.01)	10 (8.93)	20 (8.97)
Ventricular tachycardia / 心室性頻脈	8 (7.21)	10 (8.93)	18 (8.07)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Cardiac failure chronic / 慢性心不全	7 (6.31)	4 (3.57)	11 (4.93)
Cardiac failure acute / 急性心不全	6 (5.41)	2 (1.79)	8 (3.59)
Angina pectoris / 狭心症	5 (4.50)	5 (4.46)	10 (4.48)
Cardiogenic shock / 心原性ショック	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (1.35)
Ventricular fibrillation / 心室細動	3 (2.70)	5 (4.46)	8 (3.59)
Atrial flutter / 心房粗動	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Bradycardia / 徐脈	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Myocardial ischaemia / 心筋虚血	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮	2 (1.80)	4 (3.57)	6 (2.69)
Acute cardiac event / 急性心イベント	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Arrhythmia / 不整脈	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Bundle branch block left / 左脚ブロック	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cardiac sarcoidosis / 心サルコイドーシス	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Myocardial infarction / 心筋梗塞	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Pericarditis / 心膜炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Sinus tachycardia / 洞性頻脈	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Supraventricular tachycardia / 上室性頻脈	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Tachycardia / 頻脈	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Angina unstable / 不安定狭心症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Cardiac failure congestive / うっ血性心不全	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Cardiac tamponade / 心タンポナーデ	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Cardiomyopathy / 心筋症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Palpitations / 動悸	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Rathke's cleft cyst / ラトケ嚢胞	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害	4 (3.60)	6 (5.36)	10 (4.48)
Vertigo / 回転性めまい	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Eustachian tube patulous / 耳管開放	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Tinnitus / 耳鳴	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Deafness neurosensory / 感音性難聴	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Hypoacusis / 聴力低下	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Tympanic membrane perforation / 鼓膜穿孔	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Vertigo positional / 頭位性回転性めまい	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Endocrine disorders / 内分泌障害	2 (1.80)	4 (3.57)	6 (2.69)
Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Adrenal insufficiency / 副腎機能不全	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Goitre / 甲状腺腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Thyroid mass / 甲状腺腫瘤	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Eye disorders / 眼障害	20 (18.02)	22 (19.64)	42 (18.83)
Cataract / 白内障	11 (9.91)	11 (9.82)	22 (9.87)
Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎	3 (2.70)	4 (3.57)	7 (3.14)
Diabetic retinopathy / 糖尿病網膜症	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Dry eye / ドライアイ	2 (1.80)	3 (2.68)	5 (2.24)
Retinal vein occlusion / 網膜静脈閉塞	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Conjunctival haemorrhage / 結膜出血	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Eye discharge / 眼脂	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Eyelid oedema / 眼瞼浮腫	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hyalosis asteroid / 星状硝子体症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Macular oedema / 黄斑浮腫	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Maculopathy / 黄斑症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Mydriasis / 散瞳	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Posterior capsule opacification / 後嚢部混濁	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Retinal haemorrhage / 網膜出血	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Visual impairment / 視力障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Blepharochalasis / 眼瞼弛緩症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Diabetic retinal oedema / 糖尿病性網膜浮腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Erythema of eyelid / 眼瞼紅斑	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Macular fibrosis / 黄斑線維症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Orbital myositis / 眼窩筋炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Rhegmatogenous retinal detachment / 裂孔原性網膜剥離	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Vitreous haemorrhage / 硝子体出血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	56 (50.45)	51 (45.54)	107 (47.98)
Diarrhoea / 下痢	19 (17.12)	17 (15.18)	36 (16.14)
Constipation / 便秘	14 (12.61)	18 (16.07)	32 (14.35)
Large intestine polyp / 大腸ポリープ	11 (9.91)	5 (4.46)	16 (7.17)
Nausea / 悪心	5 (4.50)	5 (4.46)	10 (4.48)
Abdominal pain upper / 上腹部痛	4 (3.60)	2 (1.79)	6 (2.69)
Chronic gastritis / 慢性胃炎	4 (3.60)	1 (0.89)	5 (2.24)
Stomatitis / 口内炎	4 (3.60)	3 (2.68)	7 (3.14)
Abdominal discomfort / 腹部不快感	3 (2.70)	5 (4.46)	8 (3.59)
Enterocolitis / 腸炎	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Gastritis / 胃炎	3 (2.70)	2 (1.79)	5 (2.24)
Gastritis erosive / びらん性胃炎	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (1.35)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Vomiting / 嘔吐	3 (2.70)	4 (3.57)	7 (3.14)
Abdominal pain / 腹痛	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Dental caries / 齲歯	2 (1.80)	7 (6.25)	9 (4.04)
Diverticulum intestinal / 腸憩室	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Toothache / 歯痛	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Abdominal distension / 腹部膨満	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Aphthous ulcer / アフタ性潰瘍	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Barrett's oesophagus / バレット食道	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Dental cyst / 歯嚢胞	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Dyspepsia / 消化不良	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Gastric polyps / 胃ポリープ	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Gastroduodenal ulcer / 胃十二指腸潰瘍	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Gastrointestinal angiectasia / 胃腸血管拡張症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Gastrointestinal hypomotility / 消化管運動低下	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Haematochezia / 血便排泄	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Ileus / イレウス	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Intestinal mass / 腸管腫瘤	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Melaena / メレナ	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Parotid gland enlargement / 耳下腺腫大	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Periodontal disease / 歯周病	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Proctalgia / 肛門周囲痛	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Small intestinal haemorrhage / 小腸出血	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Stomach mass / 胃腫瘤	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Swollen tongue / 舌腫脹	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Umbilical hernia / 臍ヘルニア	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Varices oesophageal / 食道静脈瘤	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Abdominal hernia / 腹部ヘルニア	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Abdominal wall haematoma / 腹壁血腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Colitis ischaemic / 虚血性大腸炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Enteritis / 小腸炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Eructation / おくび	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Faeces hard / 硬便	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Gastric ulcer / 胃潰瘍	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Gingival swelling / 歯肉腫脹	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Ileus paralytic / 麻痺性イレウス	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Oesophageal varices haemorrhage / 食道静脈瘤出血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Proctitis / 直腸炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Tongue haemorrhage / 舌出血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Tongue ulceration / 舌潰瘍	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	22 (19.82)	24 (21.43)	46 (20.63)
Pyrexia / 発熱	8 (7.21)	8 (7.14)	16 (7.17)
Oedema peripheral / 末梢性浮腫	5 (4.50)	3 (2.68)	8 (3.59)
Malaise / 倦怠感	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Multiple organ dysfunction syndrome / 多臓器機能不全症候群	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Death / 死亡	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Thirst / 口渇	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Catheter site erythema / カテーテル留置部位紅斑	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Chest discomfort / 胸部不快感	1 (0.90)	3 (2.68)	4 (1.79)
Disuse syndrome / 廃用症候群	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Fatigue / 疲労	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Pneumatosis / 気腫	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Vascular stent stenosis / 血管ステント狭窄	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Asthenia / 無力症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Catheter site haemorrhage / カテーテル留置部位出血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Catheter site phlebitis / カテーテル留置部位静脈炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Chills / 悪寒	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Complication associated with device / 医療機器関連合併症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Face oedema / 顔面浮腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Inflammation / 炎症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Infusion site extravasation / 注入部位血管外漏出	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Peripheral swelling / 末梢腫脹	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Puncture site pain / 穿刺部位疼痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Sudden cardiac death / 心突然死	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Sudden death / 突然死	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Surgical failure / 外科手術不成功	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	11 (9.91)	16 (14.29)	27 (12.11)
Hepatic function abnormal / 肝機能異常	7 (6.31)	8 (7.14)	15 (6.73)
Cholelithiasis / 胆石症	3 (2.70)	4 (3.57)	7 (3.14)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Bile duct stone / 胆管結石	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Drug-induced liver injury / 薬物性肝障害	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Cholangitis / 胆管炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cholecystitis / 胆嚢炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cholecystocholangitis / 胆嚢胆管炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hepatic congestion / 肝臓うっ血	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Jaundice cholestatic / 胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hepatic steatosis / 脂肪肝	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Immune system disorders / 免疫系障害	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Drug hypersensitivity / 薬物過敏症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Food allergy / 食物アレルギー	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Graft versus host disease / 移植片対宿主病	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Seasonal allergy / 季節性アレルギー	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	78 (70.27)	80 (71.43)	158 (70.85)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	53 (47.75)	53 (47.32)	106 (47.53)
Influenza / インフルエンザ	9 (8.11)	8 (7.14)	17 (7.62)
Pneumonia / 肺炎	9 (8.11)	11 (9.82)	20 (8.97)
Tinea pedis / 足部白癬	7 (6.31)	0 (0.00)	7 (3.14)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Herpes zoster / 帯状疱疹	6 (5.41)	4 (3.57)	10 (4.48)
Urinary tract infection / 尿路感染	5 (4.50)	3 (2.68)	8 (3.59)
Bronchitis / 気管支炎	4 (3.60)	8 (7.14)	12 (5.38)
Periodontitis / 歯周炎	4 (3.60)	5 (4.46)	9 (4.04)
Pharyngitis / 咽頭炎	4 (3.60)	2 (1.79)	6 (2.69)
Sepsis / 敗血症	4 (3.60)	2 (1.79)	6 (2.69)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	4 (3.60)	5 (4.46)	9 (4.04)
Gastroenteritis / 胃腸炎	3 (2.70)	9 (8.04)	12 (5.38)
Sinusitis / 副鼻腔炎	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Cellulitis / 蜂巣炎	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Cystitis / 膀胱炎	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Helicobacter infection / ヘリコバクター感染	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Hordeolum / 麦粒腫	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Vulvovaginal candidiasis / 外陰部腟カンジダ症	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Abscess neck / 頚部膿瘍	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Campylobacter gastroenteritis / カンピロバクター胃腸炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Conjunctivitis bacterial / 細菌性結膜炎	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Enteritis infectious / 感染性腸炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Erysipelas / 丹毒	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Gastroenteritis clostridial / クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Gingivitis / 歯肉炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Helicobacter gastritis / ヘリコバクター性胃炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Herpes virus infection / ヘルペスウイルス感染	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Infected dermal cyst / 感染性皮膚嚢腫	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Meningitis bacterial / 細菌性髄膜炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Oesophageal candidiasis / 食道カンジダ症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Otitis externa / 外耳炎	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Paronychia / 爪囲炎	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Peritonsillar abscess / 扁桃周囲膿瘍	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Pulmonary tuberculosis / 肺結核	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Pyelonephritis / 腎盂腎炎	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Septic shock / 敗血症性ショック	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Skin candida / 皮膚カンジダ	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Toxic shock syndrome / 中毒性ショック症候群	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Vulval abscess / 外陰部膿瘍	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Abscess jaw / 顎膿瘍	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Bacterial infection / 細菌感染	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Conjunctivitis / 結膜炎	0 (0.00)	4 (3.57)	4 (1.79)
Device related infection / 医療機器関連感染	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Diverticulitis / 憩室炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Empyema / 蓄膿	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Endocarditis / 心内膜炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Enterocolitis viral / ウイルス性腸炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Gastroenteritis norovirus / ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Intervertebral discitis / 椎間板炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Oral herpes / 口腔ヘルペス	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Parotitis / 耳下腺炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Pneumonia bacterial / 細菌性肺炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Post procedural infection / 処置後感染	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Postoperative wound infection / 術後創感染	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Rhinitis / 鼻炎	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Systemic mycosis / 全身性真菌症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Tinea infection / 白癬感染	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Tonsillitis / 扁桃炎	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Wound infection / 創傷感染	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	28 (25.23)	39 (34.82)	67 (30.04)
Fall / 転倒	7 (6.31)	1 (0.89)	8 (3.59)
Contusion / 挫傷	6 (5.41)	11 (9.82)	17 (7.62)
Skin laceration / 皮膚裂傷	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (1.35)
Chillblains / 凍瘡	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Skin abrasion / 皮膚擦過傷	2 (1.80)	5 (4.46)	7 (3.14)
Tendon rupture / 腱断裂	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Alcohol poisoning / アルコール中毒	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Animal bite / 動物咬傷	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Bone contusion / 骨挫傷	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Dental restoration failure / 歯科修復不成功	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Femur fracture / 大腿骨骨折	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Foot fracture / 足骨折	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Heat illness / 熱中症	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Hyphaema / 前房出血	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Limb injury / 四肢損傷	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Nasal injury / 鼻部損傷	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Peripheral artery restenosis / 末梢動脈再狭窄	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Procedural pain / 処置による疼痛	1 (0.90)	3 (2.68)	4 (1.79)
Road traffic accident / 交通事故	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Skull fracture / 頭蓋骨骨折	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Thoracic vertebral fracture / 胸椎骨折	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Traumatic intracranial haemorrhage / 外傷性頭蓋内出血	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Traumatic lung injury / 外傷性肺損傷	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Wound / 創傷	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Wound dehiscence / 創離開	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Anastomotic leak / 吻合部漏出	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Arterial injury / 動脈損傷	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Chest injury / 胸部損傷	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Compression fracture / 圧迫骨折	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Face injury / 顔面損傷	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Fibula fracture / 腓骨骨折	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Foreign body in eye / 眼内異物	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Fractured coccyx / 尾骨骨折	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Head injury / 頭部損傷	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Ligament sprain / 靭帯捻挫	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Lower limb fracture / 下肢骨折	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Rib fracture / 肋骨骨折	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Subdural haematoma / 硬膜下血腫	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Thermal burn / 熱傷	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Tooth fracture / 歯牙破折	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Urethral injury / 尿道損傷	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Vascular pseudoaneurysm / 血管偽動脈瘤	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Wound complication / 創合併症	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Investigations / 臨床検査	37 (33.33)	23 (20.54)	60 (26.91)
Blood pressure decreased / 血圧低下	10 (9.01)	3 (2.68)	13 (5.83)
Weight decreased / 体重減少	5 (4.50)	0 (0.00)	5 (2.24)
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	4 (3.60)	2 (1.79)	6 (2.69)
Weight increased / 体重増加	4 (3.60)	4 (3.57)	8 (3.59)
Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (1.35)
Blood potassium decreased / 血中カリウム減少	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Blood potassium increased / 血中カリウム増加	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Blood urine present / 尿中血陽性	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (1.35)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Blood urea increased / 血中尿素増加	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
White blood cell count increased / 白血球数増加	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Blood thyroid stimulating hormone decreased / 血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Blood uric acid decreased / 血中尿酸減少	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Electrocardiogram QRS complex prolonged / 心電図ＱＲＳ群延長	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Helicobacter test positive / ヘリコバクター検査陽性	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
High density lipoprotein decreased / 高比重リポ蛋白減少	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Platelet count decreased / 血小板数減少	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Tri-iodothyronine free decreased / 遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Blood sodium increased / 血中ナトリウム増加	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Electrocardiogram QT prolonged / 心電図ＱＴ延長	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
International normalised ratio increased / 国際標準比増加	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Lipids abnormal / 脂質異常	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Liver function test abnormal / 肝機能検査異常	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Occult blood / 便潜血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Prothrombin time abnormal / プロトロンビン時間異常	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Prothrombin time prolonged / プロトロンビン時間延長	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Renal function test abnormal / 腎機能検査異常	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Urine output decreased / 尿量減少	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
White blood cell count decreased / 白血球数減少	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	54 (48.65)	52 (46.43)	106 (47.53)
Dehydration / 脱水	17 (15.32)	8 (7.14)	25 (11.21)
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	13 (11.71)	17 (15.18)	30 (13.45)
Hypokalaemia / 低カリウム血症	11 (9.91)	9 (8.04)	20 (8.97)
Hyperuricaemia / 高尿酸血症	10 (9.01)	6 (5.36)	16 (7.17)
Diabetes mellitus / 糖尿病	8 (7.21)	13 (11.61)	21 (9.42)
Dyslipidaemia / 脂質異常症	4 (3.60)	3 (2.68)	7 (3.14)
Gout / 痛風	4 (3.60)	3 (2.68)	7 (3.14)
Hyperglycaemia / 高血糖	4 (3.60)	0 (0.00)	4 (1.79)
Decreased appetite / 食欲減退	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Hypoalbuminaemia / 低アルブミン血症	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Hypoglycaemia / 低血糖	2 (1.80)	5 (4.46)	7 (3.14)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Hyponatraemia / 低ナトリウム血症	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Fluid retention / 体液貯留	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Hyperlipidaemia / 高脂血症	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hypochloraemia / 低クロール血症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hypophosphataemia / 低リン酸血症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hypovitaminosis / ビタミン欠乏症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Malnutrition / 栄養障害	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Acidosis / アシドーシス	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Electrolyte imbalance / 電解質失調	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Glucose tolerance impaired / 耐糖能障害	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Hypernatraemia / 高ナトリウム血症	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Hypocalcaemia / 低カルシウム血症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Increased appetite / 食欲亢進	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Marasmus / マラスムス	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	28 (25.23)	39 (34.82)	67 (30.04)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Back pain / 背部痛	11 (9.91)	18 (16.07)	29 (13.00)
Osteoarthritis / 変形性関節症	4 (3.60)	1 (0.89)	5 (2.24)
Pain in extremity / 四肢痛	4 (3.60)	2 (1.79)	6 (2.69)
Arthralgia / 関節痛	3 (2.70)	7 (6.25)	10 (4.48)
Periarthritis / 関節周囲炎	3 (2.70)	2 (1.79)	5 (2.24)
Arthritis / 関節炎	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Myalgia / 筋肉痛	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Tenosynovitis / 腱鞘炎	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Bursitis / 滑液包炎	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Jaw disorder / 顎障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Muscular weakness / 筋力低下	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	1 (0.90)	3 (2.68)	4 (1.79)
Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Bone pain / 骨痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Chondrocalcinosis pyrophosphate / ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Lumbar spinal stenosis / 腰部脊柱管狭窄症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Muscle spasms / 筋痙縮	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Neck pain / 頚部痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Nodal osteoarthritis / 結節性変形性関節症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Osteoporosis / 骨粗鬆症	0 (0.00)	4 (3.57)	4 (1.79)
Rheumatoid arthritis / 関節リウマチ	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Spinal column stenosis / 脊柱管狭窄症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Tendon pain / 腱痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Trigger finger / 弾発指	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (9.91)	15 (13.39)	26 (11.66)
Acute myeloid leukaemia / 急性骨髄性白血病	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Bladder cancer / 膀胱癌	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Bone neoplasm / 骨新生物	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Breast cancer / 乳癌	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cancer pain / 癌疼痛	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Cholangiocarcinoma / 胆管細胞癌	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Colon adenoma / 大腸腺腫	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Hepatocellular carcinoma / 肝細胞癌	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Skin papilloma / 皮膚乳頭腫	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Squamous cell carcinoma / 扁平上皮癌	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Thyroid cancer / 甲状腺癌	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Adenocarcinoma of colon / 結腸腺癌	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Adrenal neoplasm / 副腎新生物	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Colon cancer / 結腸癌	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Gastric cancer / 胃癌	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Pancreatic carcinoma / 膵癌	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Rectal cancer / 直腸癌	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Nervous system disorders / 神経系障害	26 (23.42)	29 (25.89)	55 (24.66)
Dizziness / 浮動性めまい	9 (8.11)	7 (6.25)	16 (7.17)
Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Cerebral infarction / 脳梗塞	2 (1.80)	6 (5.36)	8 (3.59)
Dysgeusia / 味覚異常	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Headache / 頭痛	2 (1.80)	7 (6.25)	9 (4.04)
Somnolence / 傾眠	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Altered state of consciousness / 意識変容状態	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cerebral artery occlusion / 大脳動脈閉塞	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cerebral disorder / 大脳障害	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cognitive disorder / 認知障害	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Dementia Alzheimer's type / アルツハイマー型認知症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Dystonia / ジストニア	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Embolic stroke / 塞栓性脳卒中	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Parkinsonism / パーキンソニズム	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Postresuscitation encephalopathy / 蘇生後脳症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Presyncope / 失神寸前の状態	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Spondylitic myelopathy / 脊椎炎性脊髄症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Brain oedema / 脳浮腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Cervical radiculopathy / 頚髄神経根障害	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Dementia / 認知症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Dizziness postural / 体位性めまい	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Head discomfort / 頭部不快感	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Monoplegia / 単麻痺	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Myelopathy / 脊髄症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Neuralgia / 神経痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Parosmia / 嗅覚錯誤	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Sciatica / 坐骨神経痛	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Syncope / 失神	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Tension headache / 緊張性頭痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Product issues / 製品の問題	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Device occlusion / 医療機器閉塞	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Psychiatric disorders / 精神障害	14 (12.61)	17 (15.18)	31 (13.90)
Insomnia / 不眠症	10 (9.01)	10 (8.93)	20 (8.97)
Anxiety disorder / 不安障害	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Delirium / 譫妄	2 (1.80)	3 (2.68)	5 (2.24)
Anxiety / 不安	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Gambling disorder / ギャンブル障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Restlessness / 落ち着きのなさ	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Confusional state / 錯乱状態	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Eating disorder / 摂食障害	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	29 (26.13)	29 (25.89)	58 (26.01)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Renal impairment / 腎機能障害	19 (17.12)	23 (20.54)	42 (18.83)
Acute kidney injury / 急性腎障害	3 (2.70)	3 (2.68)	6 (2.69)
Haematuria / 血尿	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Nephropathy / 腎症	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Ureterolithiasis / 尿管結石症	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Chronic kidney disease / 慢性腎臓病	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Proteinuria / 蛋白尿	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Renal disorder / 腎障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Renal failure / 腎不全	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Bladder spasm / 膀胱痙縮	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Dysuria / 排尿困難	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Hypertonic bladder / 緊張性膀胱	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Prerenal failure / 腎前性腎不全	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Renal cyst / 腎嚢胞	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	6 (5.41)	6 (5.36)	12 (5.38)
Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症	3 (2.70)	2 (1.79)	5 (2.24)
Genital erosion / 性器びらん	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Gynaecomastia / 女性化乳房	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Prostatitis / 前立腺炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Metrorrhagia / 不正子宮出血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Scrotal oedema / 陰嚢浮腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (38.74)	33 (29.46)	76 (34.08)
Cough / 咳嗽	8 (7.21)	11 (9.82)	19 (8.52)
Epistaxis / 鼻出血	8 (7.21)	4 (3.57)	12 (5.38)
Upper respiratory tract inflammation / 上気道の炎症	6 (5.41)	6 (5.36)	12 (5.38)
Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎	5 (4.50)	3 (2.68)	8 (3.59)
Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎	3 (2.70)	5 (4.46)	8 (3.59)
Interstitial lung disease / 間質性肺疾患	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Pleural effusion / 胸水	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Acute respiratory distress syndrome / 急性呼吸窮迫症候群	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Bronchitis chronic / 慢性気管支炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Dysphonia / 発声障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Emphysema / 肺気腫	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Haemoptysis / 喀血	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Laryngeal discomfort / 喉頭不快感	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Pleurisy / 胸膜炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Pneumonitis / 肺臓炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Productive cough / 湿性咳嗽	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Pulmonary alveolar haemorrhage / 肺胞出血	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Pulmonary haemorrhage / 肺出血	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Pulmonary hypertension / 肺高血圧症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Respiratory failure / 呼吸不全	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Sputum increased / 喀痰増加	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Acute respiratory failure / 急性呼吸不全	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Asthma / 喘息	0 (0.00)	4 (3.57)	4 (1.79)
Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Dyspnoea / 呼吸困難	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Dyspnoea at rest / 安静時呼吸困難	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Hiccups / しゃっくり	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Hypercapnia / 高炭酸ガス血症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Nasal inflammation / 鼻の炎症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Pneumothorax / 気胸	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Pulmonary oedema / 肺水腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Restrictive pulmonary disease / 拘束性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Rhinorrhoea / 鼻漏	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Sputum retention / 痰貯留	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Throat irritation / 咽喉刺激感	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Vocal cord inflammation / 声帯の炎症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	33 (29.73)	32 (28.57)	65 (29.15)
Eczema asteatotic / 皮脂欠乏性湿疹	7 (6.31)	1 (0.89)	8 (3.59)
Pruritus / そう痒症	7 (6.31)	5 (4.46)	12 (5.38)
Dermatitis contact / 接触皮膚炎	4 (3.60)	0 (0.00)	4 (1.79)
Eczema / 湿疹	4 (3.60)	5 (4.46)	9 (4.04)
Rash / 発疹	4 (3.60)	3 (2.68)	7 (3.14)
Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Dermatitis / 皮膚炎	3 (2.70)	1 (0.89)	4 (1.79)
Urticaria / 蕁麻疹	2 (1.80)	3 (2.68)	5 (2.24)
Urticaria chronic / 慢性蕁麻疹	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Acne / ざ瘡	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Alopecia / 脱毛症	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Asteatosis / 皮脂欠乏症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cholestatic pruritus / 胆汁うっ滞性そう痒症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Chronic pigmented purpura / 慢性色素性紫斑	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Dry skin / 皮膚乾燥	1 (0.90)	4 (3.57)	5 (2.24)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Eczema nummular / 貨幣状湿疹	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Erythema / 紅斑	1 (0.90)	3 (2.68)	4 (1.79)
Ingrowing nail / 嵌入爪	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Ischaemic skin ulcer / 虚血性皮膚潰瘍	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Onychoclasis / 爪破損	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Penile ulceration / 陰茎潰瘍形成	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Rash generalised / 全身性皮疹	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Seborrhoeic dermatitis / 脂漏性皮膚炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Skin disorder / 皮膚障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Skin ulcer / 皮膚潰瘍	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Toxic skin eruption / 中毒性皮疹	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Epidermal necrosis / 表皮壊死	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Haemorrhage subcutaneous / 皮下出血	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Keloid scar / ケロイド瘢痕	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Milia / 稗粒腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Miliaria / 汗疹	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Senile pruritus / 老人性そう痒症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Skin erosion / 皮膚びらん	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Skin exfoliation / 皮膚剥脱	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Skin fissures / 皮膚亀裂	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Vascular disorders / 血管障害	38 (34.23)	23 (20.54)	61 (27.35)
Hypotension / 低血圧	27 (24.32)	10 (8.93)	37 (16.59)
Hypertension / 高血圧	4 (3.60)	8 (7.14)	12 (5.38)
Aortic aneurysm / 大動脈瘤	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Orthostatic hypotension / 起立性低血圧	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Arterial stenosis / 動脈狭窄	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Peripheral artery occlusion / 末梢動脈閉塞	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Varicose vein / 静脈瘤	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Circulatory collapse / 循環虚脱	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Internal haemorrhage / 内出血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Peripheral ischaemia / 末梢性虚血	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency as reported in LCZ696 column.
- MedDRA Version 21.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 4-29　有害事象発現被験者数・発現率（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）

Source：Table 14.3.1-01.1.E

CLCZ696B1301

Table 14.3.1-01.1.E
Adverse events during treatment run-in epoch, regardless of study treatment relationship, by primary system organ class and preferred term
Enrolled set

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 50 mg Run-in N=236 n (%)
Number of patients with at least one AE	53 (22.46)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	1 (0.42)
Anaemia / 貧血	1 (0.42)
Cardiac disorders / 心臓障害	7 (2.97)
Cardiac failure / 心不全	3 (1.27)
Atrial fibrillation / 心房細動	1 (0.42)
Bradycardia / 徐脈	1 (0.42)
Bundle branch block left / 左脚ブロック	1 (0.42)
Cardiogenic shock / 心原性ショック	1 (0.42)
Eye disorders / 眼障害	1 (0.42)
Visual impairment / 視力障害	1 (0.42)
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	3 (1.27)
Dental caries / 齲歯	1 (0.42)
Large intestine polyp / 大腸ポリープ	1 (0.42)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 50 mg Run-in N=236 n (%)
Toothache / 歯痛	1 (0.42)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.69)
Chest discomfort / 胸部不快感	1 (0.42)
Fatigue / 疲労	1 (0.42)
Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛	1 (0.42)
Pyrexia / 発熱	1 (0.42)
Thirst / 口渇	1 (0.42)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	17 (7.20)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	12 (5.08)
Pneumonia / 肺炎	2 (0.85)
Bronchitis / 気管支炎	1 (0.42)
Herpes zoster / 帯状疱疹	1 (0.42)
Influenza / インフルエンザ	1 (0.42)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	2 (0.85)
Peripheral artery restenosis / 末梢動脈再狭窄	1 (0.42)
Subdural haematoma / 硬膜下血腫	1 (0.42)
Investigations / 臨床検査	6 (2.54)
Blood potassium decreased / 血中カリウム減少	2 (0.85)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 50 mg Run-in N=236 n (%)
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	1 (0.42)
Blood potassium increased / 血中カリウム増加	1 (0.42)
Blood pressure decreased / 血圧低下	1 (0.42)
Blood uric acid increased / 血中尿酸増加	1 (0.42)
Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少	1 (0.42)
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	4 (1.69)
Dehydration / 脱水	1 (0.42)
Dyslipidaemia / 脂質異常症	1 (0.42)
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	1 (0.42)
Hypoglycaemia / 低血糖	1 (0.42)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	2 (0.85)
Back pain / 背部痛	1 (0.42)
Pain in extremity / 四肢痛	1 (0.42)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.42)
Thyroid cancer / 甲状腺癌	1 (0.42)
Nervous system disorders / 神経系障害	6 (2.54)
Dizziness / 浮動性めまい	2 (0.85)
Head discomfort / 頭部不快感	1 (0.42)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 50 mg Run-in N=236 n (%)
Headache / 頭痛	1 (0.42)
Loss of consciousness / 意識消失	1 (0.42)
Syncope / 失神	1 (0.42)
Psychiatric disorders / 精神障害	1 (0.42)
Insomnia / 不眠症	1 (0.42)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	3 (1.27)
Renal impairment / 腎機能障害	2 (0.85)
Ureterolithiasis / 尿管結石症	1 (0.42)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.27)
Rhinorrhoea / 鼻漏	1 (0.42)
Sputum retention / 痰貯留	1 (0.42)
Upper respiratory tract inflammation / 上気道の炎症	1 (0.42)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	5 (2.12)
Eczema / 湿疹	2 (0.85)
Pruritus / そう痒症	2 (0.85)
Alopecia / 脱毛症	1 (0.42)
Vascular disorders / 血管障害	2 (0.85)
Hypotension / 低血圧	2 (0.85)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency as reported in LCZ696 column.
- MedDRA Version 21.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 4-30　　副作用発現被験者数・発現率（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，SAF）

Source：Table 14.3.1-04.Sa

CLCZ696B1301

Table 14.3.1-04.Sa
Suspected drug related adverse events during randomized treatment epoch, by primary system organ class, preferred term and treatment
Safety set

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Number of patients with at least one AE	57 (51.35)	35 (31.25)	92 (41.26)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Anaemia / 貧血	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Cardiac disorders / 心臓障害	10 (9.01)	9 (8.04)	19 (8.52)
Cardiac failure / 心不全	3 (2.70)	3 (2.68)	6 (2.69)
Ventricular tachycardia / 心室性頻脈	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (1.35)
Cardiac failure chronic / 慢性心不全	2 (1.80)	2 (1.79)	4 (1.79)
Ventricular fibrillation / 心室細動	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Arrhythmia / 不整脈	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cardiogenic shock / 心原性ショック	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Atrial fibrillation / 心房細動	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Cardiac failure acute / 急性心不全	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Eye disorders / 眼障害	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Cataract / 白内障	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Eyelid oedema / 眼瞼浮腫	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	3 (2.70)	3 (2.68)	6 (2.69)
Abdominal distension / 腹部膨満	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Diarrhoea / 下痢	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Enterocolitis / 腸炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Abdominal discomfort / 腹部不快感	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.60)	1 (0.89)	5 (2.24)
Death / 死亡	2 (1.80)	1 (0.89)	3 (1.35)
Fatigue / 疲労	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Malaise / 倦怠感	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Oedema peripheral / 末梢性浮腫	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hepatic function abnormal / 肝機能異常	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Pneumonia / 肺炎	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Septic shock / 敗血症性ショック	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Thermal burn / 熱傷	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Investigations / 臨床検査	10 (9.01)	2 (1.79)	12 (5.38)
Blood pressure decreased / 血圧低下	6 (5.41)	1 (0.89)	7 (3.14)
Blood potassium decreased / 血中カリウム減少	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Blood potassium increased / 血中カリウム増加	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Weight increased / 体重増加	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	11 (9.91)	10 (8.93)	21 (9.42)
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	8 (7.21)	8 (7.14)	16 (7.17)
Hypokalaemia / 低カリウム血症	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Hyperuricaemia / 高尿酸血症	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Increased appetite / 食欲亢進	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)
Back pain / 背部痛	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Pain in extremity / 四肢痛	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	3 (2.68)	3 (1.35)
Cancer pain / 癌疼痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Colon adenoma / 大腸腺腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Nervous system disorders / 神経系障害	6 (5.41)	3 (2.68)	9 (4.04)
Dizziness / 浮動性めまい	5 (4.50)	0 (0.00)	5 (2.24)
Dystonia / ジストニア	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Cerebral infarction / 脳梗塞	0 (0.00)	2 (1.79)	2 (0.90)
Neuralgia / 神経痛	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	10 (9.01)	9 (8.04)	19 (8.52)
Renal impairment / 腎機能障害	7 (6.31)	8 (7.14)	15 (6.73)
Chronic kidney disease / 慢性腎臓病	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Nephropathy / 腎症	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Renal failure / 腎不全	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Hypertonic bladder / 緊張性膀胱	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	1 (0.90)	2 (1.79)	3 (1.35)
Gynaecomastia / 女性化乳房	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Scrotal oedema / 陰嚢浮腫	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.60)	5 (4.46)	9 (4.04)
Cough / 咳嗽	3 (2.70)	5 (4.46)	8 (3.59)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=111 n (%)	Enalapril N=112 n (%)	Total N=223 n (%)
Interstitial lung disease / 間質性肺疾患	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	1 (0.90)	1 (0.89)	2 (0.90)
Dermatitis / 皮膚炎	1 (0.90)	0 (0.00)	1 (0.45)
Rash / 発疹	0 (0.00)	1 (0.89)	1 (0.45)
Vascular disorders / 血管障害	21 (18.92)	5 (4.46)	26 (11.66)
Hypotension / 低血圧	19 (17.12)	5 (4.46)	24 (10.76)
Orthostatic hypotension / 起立性低血圧	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (0.90)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency as reported in LCZ696 column.
- MedDRA Version 21.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 4-31　副作用発現被験者数・発現率（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）

Source：Table 14.3.1-04.E

CLCZ696B1301

Table 14.3.1-04.E
Suspected drug related adverse events during treatment run-in epoch, by primary system organ class and preferred term
Enrolled set

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 50 mg Run-in N=236 n (%)
Number of patients with at least one AE	9 (3.81)
Cardiac disorders / 心臓障害	1 (0.42)
Cardiogenic shock / 心原性ショック	1 (0.42)
Investigations / 臨床検査	3 (1.27)
Blood potassium decreased / 血中カリウム減少	2 (0.85)
Blood pressure decreased / 血圧低下	1 (0.42)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	1 (0.42)
Pain in extremity / 四肢痛	1 (0.42)
Nervous system disorders / 神経系障害	2 (0.85)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 50 mg Run-in N=236 n (%)
Dizziness / 浮動性めまい	2 (0.85)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	2 (0.85)
Renal impairment / 腎機能障害	2 (0.85)
Vascular disorders / 血管障害	1 (0.42)
Hypotension / 低血圧	1 (0.42)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency as reported in LCZ696 column.
- MedDRA Version 21.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 4-32　　死亡例一覧（PARALLEL-HF，二重盲検治療期，RAN）

Source：Listing 14.3.2-1.1.R

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.1.R
Deaths reported and adjudicated during randomized treatment epoch
Randomized set

Treatment group: LCZ696

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Start Date of study treatment	Last date on study treatment	Death Date/ Day	Adjudicated/ Reported	Death — Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term
JPN/1002003	65/M/AS	2015-10-20	2015-11-16	2016-06-23/ 248	Reported	UNKNOWN/ UNKNOWN/ Death (死亡)
				2016-06-27/ 252	Adjudicated	CV/ PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/ Cardiac death (心臓死)
JPN/1003001	81/M/AS	2015-12-15	2018-09-23	2018-09-24/ 1015	Adjudicated	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
					Reported	NON-CV/ INFECTION/ Infection (感染)
JPN/1003004	72/M/AS	2016-07-15	2016-11-24	2017-05-23/ 313	Adjudicated	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)

Treatment group: LCZ696

						Death
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
					Reported	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
JPN/1005003	73/M/AS	2015-10-08	2018-08-10	2018-08-10/ 1038	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/ Sudden death (突然死)
					Reported	CV/ Acute cardiac Event/ Acute cardiac event (急性心イベント)
JPN/1006001	66/M/AS	2016-01-23	2018-06-05	2018-06-05/ 865	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/ Sudden death (突然死)
					Reported	CV/ PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/ Cardiac death (心臓死)
JPN/1006004	67/M/AS	2016-11-25	2017-07-06	2017-07-15/ 233	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/ Sudden death (突然死)

Treatment group: LCZ696

				Death		
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
					Reported	CV/ PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/ Cardiac death (心臓死)
JPN/1012001	67/F/AS	2015-10-29	2016-12-01	2018-09-04/ 1042	Adjudicated	CV/ PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/ Cardiac death (心臓死)
					Reported	NON-CV/ PULMONARY FAILURE/ Respiratory failure (呼吸不全)
JPN/1012010	79/M/AS	2016-12-23	2018-10-15	2018-12-31/ 739	Reported	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
JPN/1014010	69/M/AS	2017-01-05	2017-01-24	2017-08-14/ 222	Adjudicated	CV/ long term sequelae of arrest without recovery/ Cardiac arrest (心停止)
					Reported	NON-CV/ PULMONARY FAILURE/ Respiratory failure (呼吸不全)

Treatment group: LCZ696

				Death		
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
JPN/1015003	73/M/AS	2015-10-14	2018-01-10	2018-01-13/ 823	Adjudicated	CV/ MYOCARDIAL INFARCTION/ Myocardial infarction (心筋梗塞)
					Reported	CV/ MYOCARDIAL INFARCTION/ Myocardial infarction (心筋梗塞)
JPN/1018005	77/M/AS	2015-11-03	2018-01-08	2018-01-15/ 805	Adjudicated	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
					Reported	NON-CV/ sepsis/ Sepsis (敗血症)
JPN/1022003	77/M/AS	2015-09-17	2018-07-11	2018-11-13/ 1154	Adjudicated	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
					Reported	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
JPN/1024007	82/M/AS	2016-12-01	2018-10-10	2018-10-31/ 700	Adjudicated	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)

Treatment group: LCZ696

					Death	
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
					Reported	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
JPN/1028003	72/M/AS	2016-01-08	2018-10-30	2018-11-15/ 1043	Adjudicated	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
					Reported	NON-CV/ multiple organ failure/ Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)
JPN/1032004	72/M/AS	2015-12-02	2016-12-10	2016-12-27/ 392	Adjudicated	NON-CV/ INFECTION/ Infection (感染)
					Reported	NON-CV/ INFECTION/ Infection (感染)
JPN/1040004	81/M/AS	2016-08-03	2017-09-14	2018-03-24/ 599	Adjudicated	NON-CV/ INFECTION/ Infection (感染)

Treatment group: LCZ696

						Death
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
					Reported	NON-CV/ multiple organ failure/ Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)
JPN/1041005	77/F/AS	2015-10-09	2015-10-21	2017-07/ 646	Adjudicated	CV/ PRESUMED SUDDEN DEATH/ Sudden death (突然死)
					Reported	UNKNOWN/ UNKNOWN/ Death (死亡)
JPN/1041009	67/M/AS	2016-01-08	2016-02-04	2018-06-23/ 898	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - LAST SEEN ALIVE GREATER THAN OR EQUAL 1 HR BUT LESS THAN 24 HRS/ Sudden death (突然死)
					Reported	CV/ SUDDEN DEATH - LAST SEEN ALIVE GREATER THAN OR EQUAL 1 HR BUT LESS THAN 24 HRS/ Sudden death (突然死)
JPN/1045006	60/M/AS	2016-07-12	2018-01-29	2018-06-17/ 706	Adjudicated	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)

Treatment group: LCZ696

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Start Date of study treatment	Last date on study treatment	Death Date/ Day	Adjudicated/ Reported	Death — Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term
					Reported	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
JPN/1053003	75/M/AS	2017-01-05	2017-09-29	2018-04-13/ 464	Adjudicated	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
					Reported	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)

- Day is relative to the first day of double-blind study medication. Study day from missing dates are based on imputed dates.
- Missing dates are not imputed in listings.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific islander, Un=Unknown, Ot=Other. - Sex: M=Male, F=Female.

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.1.R
Deaths reported and adjudicated during randomized treatment epoch
Randomized set

Treatment group: Enalapril

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Start Date of study treatment	Last date on study treatment	Death Date/ Day	Adjudicated/ Reported	Death — Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term
JPN/1001001	76/M/AS	2015-11-17	2015-12-27	2016-01-11/ 56	Adjudicated	CV/ Critical limb ischemia/ peripheral artery disease/ Peripheral ischaemia (末梢性虚血)
					Reported	NON-CV/ INFECTION/ Infection (感染)
JPN/1004004	66/M/AS	2015-11-12	2017-06-06	2018-04-03/ 874	Adjudicated	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
					Reported	CV/ PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/ Cardiac death (心臓死)

Treatment group: Enalapril

				Death		
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
JPN/1005005	70/M/AS	2015-10-29	2018-07-09	2018-07-13/ 989	Adjudicated	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
					Reported	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
JPN/1011003	69/M/AS	2015-10-22	2016-08-19	2016-08-20/ 304	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/ Sudden death (突然死)
					Reported	CV/ Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)
JPN/1012002	69/M/AS	2015-12-01	2016-01-16	2016-01-17/ 48	Adjudicated	CV/ MYOCARDIAL INFARCTION/ Myocardial infarction (心筋梗塞)
					Reported	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)

Treatment group: Enalapril

				Death		
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
JPN/1014002	65/M/AS	2015-09-25	2018-02-08	2018-03-30/ 918	Adjudicated	CV/ PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/ Cardiac death (心臓死)
					Reported	CV/ ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)
JPN/1019003	53/M/AS	2015-12-15	2015-12-23	2015-12-23/ 9	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - LAST SEEN ALIVE GREATER THAN OR EQUAL 1 HR BUT LESS THAN 24 HRS/ Sudden death (突然死)
					Reported	UNKNOWN/ UNKNOWN/ Death (死亡)
JPN/1025008	78/M/AS	2016-02-20	2016-03-18	2016-10-30/ 254	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - LAST SEEN ALIVE GREATER THAN OR EQUAL 1 HR BUT LESS THAN 24 HRS/ Sudden death (突然死)
					Reported	UNKNOWN/ UNKNOWN/ Death (死亡)

Treatment group: Enalapril

				Death		
Country/ Subject identifier	**Age/ Sex/ Race**	**Start Date of study treatment**	**Last date on study treatment**	**Death Date/ Day**	**Adjudicated/ Reported**	**Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term**
JPN/1027003	79/M/AS	2016-02-16	2018-08-20	2019-01-11/ 1061	Reported	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
JPN/1028001	81/M/AS	2015-09-27	2018-09-04	2018-09-10/ 1080	Adjudicated	NON-CV/ INFECTION/ Infection (感染)
					Reported	NON-CV/ sepsis/ Sepsis (敗血症)
JPN/1028007	68/M/AS	2016-09-02	2017-07-28	2018-12-23/ 843	Adjudicated	CV/ PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/ Cardiac death (心臓死)
					Reported	CV/ PRESUMED SUDDEN DEATH/ Sudden death (突然死)
JPN/1033002	69/M/AS	2016-01-22	2018-04-28	2018-04-30/ 830	Adjudicated	CV/ ISCHEMIC STROKE WITH HEMORRHAGIC TRANSFORMATION/ Haemorrhagic transformation stroke (卒中の出血性変化)

Treatment group: Enalapril

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Start Date of study treatment	Last date on study treatment	Death Date/ Day	Death: Adjudicated/ Reported	Death: Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term
					Reported	CV/ ISCHEMIC STROKE WITH HEMORRHAGIC TRANSFORMATION/ Haemorrhagic transformation stroke (卒中の出血性変化)
JPN/1033004	74/M/AS	2016-04-13	2017-07-25	2017-11-22/ 589	Adjudicated	UNKNOWN/ UNKNOWN/ Death (死亡)
					Reported	NON-CV/ Geromarasmus/ Marasmus (マラスムス)
JPN/1044003	87/M/AS	2015-08-18	2018-06-25	2018-08-30/ 1109	Adjudicated	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
					Reported	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
JPN/1047004	67/F/AS	2016-05-13	2016-06-08	2018-01-14/ 612	Adjudicated	NON-CV/ PULMONARY FAILURE/ Respiratory failure (呼吸不全)

Treatment group: Enalapril

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Start Date of study treatment	Last date on study treatment	Death Date/ Day	Adjudicated/ Reported	Death Primary cause of death/ Specific cause/ Preferred term
					Reported	CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全)
JPN/1047005	65/M/AS	2016-10-26	2018-05-27	2018-06-09/ 592	Adjudicated	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
					Reported	NON-CV/ NEOPLASM MALIGNANT/ Neoplasm malignant (悪性新生物)
JPN/1052003	33/F/AS	2017-01-05	2018-07-11	2018-07-11/ 553	Adjudicated	CV/ SUDDEN DEATH - WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/ Sudden death (突然死)
					Reported	CV/ SUDDEN DEATH - WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/ Sudden death (突然死)

- Day is relative to the first day of double-blind study medication. Study day from missing dates are based on imputed dates.
- Missing dates are not imputed in listings.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific islander,

Un=Unknown, Ot=Other. - Sex: M=Male, F=Female.

Table 4-33　　死亡例の一覧（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）

Source：Listing 14.3.2-1.1.E

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.1.E
Deaths reported and adjudicated during treatment run-in epoch for non-randomized patients
Enrolled set

There are NO observations for this output

- Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: LCZ_RI=LCZ696 run-in.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific islander, Un=Unknown, Ot=Other. - Sex: M=Male, F=Female.

Table 4-34　　重篤な有害事象の一覧（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期又は二重盲検治療期，SAF）

Source：Listing 14.3.2-1.2.Sa

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.2.Sa
Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch
Safety set

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1002002	50/F/AS	R21610827651	DB	Breast cancer/ Breast cancer (乳癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-07-01/234/ -/ -	MOD/ 1/ 4/ 10/ 1
		R42144329051	DB	worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-14/612/ 2018-11-06/1092/ 481	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1002003	65/M/AS	R13522204351	DB	Worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-06/200/ 2016-06-23/248/ 49	MOD/ 2/ 2/ 10/ 5
JPN/1003001	81/M/AS	R43114343951	DB	Acute excerbation of chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-09/969/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ 1
		R43122604351	DB	Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-14/974/ 2018-09-24/1015/ 42	MOD/ 1/ 2/ 10/ 5
JPN/1003004	72/M/AS	R33154710751	DB	Acute exacerbation of chronic heart failire/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-15/63/ 2016-10-06/84/ 22	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41609612951	DB	Squamous cell carcinoma/ Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-02-08/209/ 2017-05-23/313/ 105	MOD/ 1/ 5/ 10/ 5
JPN/1005003	73/M/AS	R42534796351	DB	worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-10/826/ 2018-02-02/849/ 24	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42996815251	DB	Acute Cardiac Event/ Acute cardiac event (急性心イベント)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-10/1038/ 2018-08-10/1038/ 1	SEV/ 1/ 2/ 1/ 5

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1005012	62/M/AS	R41870863251	DB	Left Peritonsillar abscess/ Peritonsillar abscess (扁桃周囲膿瘍)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-16/389/ 2017-04-25/398/ 10	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42285691551	DB	rupture of Achilles tendon/ Tendon rupture (腱断裂)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-07/533/ 2017-12-07/624/ 92	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R43118091451		Ureterolithiasis/ Ureterolithiasis (尿管結石症)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-02-24/-29/ 2018-10-24/945/ 974	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43142182151	DB	Enterocolitis/ Enterocolitis (腸炎)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-25/946/ 2018-11-14/966/ 21	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43239221551	DB	Achilles tender rupture/ Tendon rupture (腱断裂)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-11/993/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 1
JPN/1005020	56/M/AS	R42508421751	DB	Suspected pleursy/ Pleurisy (胸膜炎)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-05/398/ 2017-12-25/418/ 21	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42508424951	DB	Suspected pericarditis/ Pericarditis (心膜炎)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-05/398/ 2017-12-25/418/ 21	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42612796751	DB	worsening of abdominal aortic aneurysm/ Aortic aneurysm (大動脈瘤)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-04/336/ 2017-11-22/385/ 50	SEV/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1005021	63/M/AS	R42882737951	DB	Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-03/566/ 2018-06-12/575/ 10	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1006001	66/M/AS	R31047092051	DB	Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-23/122/ 2016-05-26/125/ 4	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R31047097151	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-07-04/164/ 2016-07-24/184/ 21	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2
		R31047102651	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-05/196/ 2016-08-19/210/ 15	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41718011251	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-10-19/271/ 2016-11-26/309/ 39	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2
		R41880439151	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-17/451/ 2017-04-30/464/ 14	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2
		R42232660151	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-09/504/ 2017-07-28/553/ 50	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2
		R42565544851	DB	Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-08-27/583/ 2017-09-08/595/ 13	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42909510451	DB	Lethal arrhythmia/ Arrhythmia (不整脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-05/865/ 2018-06-05/865/ 1	SEV/ 2/ 999/ 10/ 5
		R9112044651	DB	Worsening Heart Failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-04-08/77/ 2016-04-24/93/ 17	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1006003	68/F/AS	R42909516351	LCZ_RI	Colon polyp/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-05/-4/ 2017-05-26/260/ 264	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42909525851	DB	Wosening Diabetes mellitus/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-20/530/ 2018-03-12/550/ 21	MILD/ 1/ 2/ 1/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43319691651	DB	Wosening Diabetes mellitus/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-04/756/ 2018-11-02/785/ 30	MILD/ 1/ 2/ 1/ 2
JPN/1006004	67/M/AS	R42130308751	DB	ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-06/224/ 2017-07-15/233/ 10	SEV/ 2/ 4/ 10/ 5
JPN/1011004	86/M/AS	R41992053151	DB	Pneumoniae/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-15/556/ 2017-10-03/697/ 142	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1012001	67/F/AS	R41343175251	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-01/400/ 2016-12-18/417/ 18	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41728123751	DB	Large intestine polyp/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-08/407/ 2017-03-30/519/ 113	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R42857421651	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-17/963/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 3
		R42857422551	DB	Sepsis/ Sepsis (敗血症)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-18/964/ 2018-07-20/996/ 33	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R42882717151	DB	Acute renal failure/ Acute kidney injury (急性腎障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-17/963/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 3

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43286339451	DB	Pneumonia aspiration/ Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-04/1042/ 2018-09-04/1042/ 1	SEV/ 1/ 999/ -/ 5
JPN/1012010	79/M/AS	R43103479251	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-10/657/ 2018-12-31/739/ 83	MOD/ 1/ 2/ 10/ 5
JPN/1014010	69/M/AS	R41606603251	DB	Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-24/20/ 2017-07-28/205/ 186	SEV/ 2/ 5/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42241668151	DB	Aspiration pneumonia/ Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-02/118/ 2017-08-14/222/ 105	MOD/ 1/ 999/ 10/ 5
JPN/1015001	73/M/AS	R42695869751	DB	Bladder cancer/ Bladder cancer (膀胱癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-16/907/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ 1
JPN/1015002	64/M/AS	R42835592651	DB	Atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-09/692/ 2018-08-29/924/ 233	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1015003	73/M/AS	R42531609751	DB	Myocardial infarction/ Myocardial infarction (心筋梗塞)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-10/820/ 2018-01-13/823/ 4	MOD/ 1/ 4/ 10/ 5
		R42906599051		Thyroid cancer/ Thyroid cancer (甲状腺癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED		MILD/ 1/ 999/ 1/ 1
JPN/1016005	89/M/AS	R11786803051	DB	Infectious enteritis/ Enteritis infectious (感染性腸炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-04-23/58/ 2016-05-05/70/ 13	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1016006	74/M/AS	R41939397651	DB	Heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-03-28/364/ 2017-05-02/399/ 36	MOD/ 1/ 5/ 10/ 2
JPN/1017001	76/M/AS	R42055870251	DB	Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-14/642/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ 1
JPN/1018005	77/M/AS	R42579434251	DB	influenza/ Influenza (インフルエンザ)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-08/798/ 2018-01-15/805/ 8	SEV/ 1/ 5/ 10/ 5
		R42607746251	DB	Influenza with pneumonia/ Pneumonia influenzal (インフルエンザ性肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-08/798/ 2018-01-15/805/ 8	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42607771851	DB	Septic shock/ Septic shock (敗血症性ショック)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-08/798/ 2018-01-15/805/ 8	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
JPN/1018006	79/M/AS	R41545084651	DB	worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-06/431/ 2017-01-18/443/ 13	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42198452051	DB	worsening chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-24/630/ 2017-08-03/640/ 11	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42912236551	DB	worsening chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-09/980/ 2018-07-20/991/ 12	MOD/ 2/ 4/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1018007	77/M/AS	R41357149651	DB	cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-18/316/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 1
		R41357152951	DB	right ulnar artery occlusion/ Peripheral artery occlusion (末梢動脈閉塞)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-19/317/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 1
		R41609646351	DB	pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-06/334/ 2016-12-28/356/ 23	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1019008	75/F/AS	R42451481751	DB	Peripheral Arterial Disease Aggravated/ Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-11/364/ 2018-07-28/684/ 321	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1020001	78/M/AS	R41621477451	DB	Colon polyp/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-03-04/123/ 2016-07-01/242/ 120	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42729022651	DB	aggravation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-04-02/882/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ 3
		R43325303351	DB	vasovagal reflex/ Presyncope (失神寸前の状態)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-05/1068/ 2018-10-06/1069/ 2	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1020002	49/M/AS	R36329699851	DB	Heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-29/129/ 2016-10-18/148/ 20	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1021003	76/F/AS	R42509173251	DB	Urinary tract infection/ Urinary tract infection (尿路感染)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-12/771/ 2017-12-18/777/ 7	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
JPN/1022002	77/M/AS	R35320321851	DB	Cataract/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-15/385/ 2016-09-24/394/ 10	MOD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R37754357251	DB	Right maculopathy/ Maculopathy (黄斑症)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-15/385/ 2016-09-24/394/ 10	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R37754361251	DB	Left hyalosis asteroid/ Hyalosis asteroid (星状硝子体症)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-15/385/ 2016-09-24/394/ 10	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1022003	77/M/AS	R42830786651	DB	worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-17/854/ 2018-06-07/995/ 142	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42911979351	DB	Cholecystocholangitis/ Cholecystocholangitis (胆嚢胆管炎)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-11/1029/ 2018-07-28/1046/ 18	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
		R42935116551	DB	Intrahepatic bile duct carcinoma/ Cholangiocarcinoma (胆管細胞癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-11/1029/ 2018-11-13/1154/ 126	MOD/ 1/ 5/ 10/ 5

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43087750951	DB	Obstructive jaundice/ Jaundice cholestatic (胆汁うっ滞性黄疸)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-03/1113/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 1
		R43112247351	DB	Cholangitis/ Cholangitis (胆管炎)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-17/1127/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 1
JPN/1022005	75/M/AS	R41606341551	DB	Suspected coronary artery stenosis/ Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-24/378/ 2017-02-08/454/ 77	MILD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R42574729751	DB	Recurrent atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-07/756/ 2018-02-02/813/ 58	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1022006	68/M/AS	R32243109851	DB	Dehydration/ Dehydration (脱水)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-19/116/ 2016-09-24/121/ 6	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41545482951	DB	Dehydration/ Dehydration (脱水)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-15/234/ 2017-01-20/239/ 6	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41685035251	DB	Cholecystitis/ Cholecystitis (胆嚢炎)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-02-14/264/ 2017-02-27/277/ 14	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42713935751	DB	Duodenal ulcer/ Duodenal ulcer (十二指腸潰瘍)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-28/671/ 2018-04-23/697/ 27	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42801395251	DB	Pulmonary tuberculosis/ Pulmonary tuberculosis (肺結核)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-15/719/ 2018-09-20/847/ 129	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
JPN/1023003	68/M/AS	R22162240751	DB	Multiple skull bone fracture/ Skull fracture (頭蓋骨骨折)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-15/265/ 2017-09-28/552/ 288	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41417417051	DB	Traumatic multiple cerebral haemorrhage/ Traumatic intracranial haemorrhage (外傷性頭蓋内出血)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-15/265/ 2017-02-16/328/ 64	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1024007	82/M/AS	R42461345451	DB	Fever/ Pyrexia (発熱)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-11-30/365/ 2017-12-05/370/ 6	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42783902751	DB	Left femoral neck fracture/ Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-04-20/506/ 2018-07-20/597/ 92	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42943999451	DB	Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-20/597/ 2018-08-03/611/ 15	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42943999751	DB	Worsening choledocholitthiasis/ Bile duct stone (胆管結石)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-20/597/ 2018-08-03/611/ 15	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43105721051	DB	worsening chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-10/679/ 2018-10-31/700/ 22	SEV/ 1/ 4/ 10/ 5
		R43170516751	DB	Sepsis/ Sepsis (敗血症)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-23/692/ 2018-10-30/699/ 8	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
JPN/1025002	81/M/AS	R42509086351	DB	Internal thoracic artery stenosis/ Arterial stenosis (動脈狭窄)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-18/839/ 2017-12-27/848/ 10	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1028003	72/M/AS	R17212359651	DB	recurrence of in stent restenosis/ Vascular stent stenosis (血管ステント狭窄)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-06-23/168/ 2016-07-07/182/ 15	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41417501651	DB	worsening of diabetes/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-06/334/ 2017-08-01/572/ 239	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41556008851	DB	worsening of parkinsonism/ Parkinsonism (パーキンソニズム)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-20/348/ 2017-02-14/404/ 57	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42656807751	DB	recurrence of in-stent restenosis/ Vascular stent stenosis (血管ステント狭窄)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-27/782/ 2018-04-06/820/ 39	MOD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R42902733151	DB	renal function degeneracy/ Renal impairment (腎機能障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-05/910/ 2018-07-12/917/ 8	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
		R43147217351	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-30/1027/ -/ -	MOD/ 1/ 4/ 10/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43168344651	DB	Multiple organ failure/ Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-15/1043/ 2018-11-15/1043/ 1	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
		R9045417351	DB	Worsening Chronic Heart Failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-04-06/90/ 2016-05-14/128/ 39	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
JPN/1028009	78/M/AS	R42338304051	DB	cellulitis/ Cellulitis (蜂巣炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-28/349/ 2017-10-10/361/ 13	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42677007751	DB	varicose vein/ Varicose vein (静脈瘤)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-11-13/395/ 2018-03-17/519/ 125	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1028010	58/M/AS	R41701834051	DB	cervical spondylotic myelopathy/ Spondylitic myelopathy (脊椎炎性脊髄症)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-17/66/ 2018-01-12/426/ 361	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43155094251	DB	silent myocardinal ischemia/ Myocardial ischaemia (心筋虚血)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-03/690/ 2018-11-14/732/ 43	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1029001	74/M/AS	R43203292651	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-29/1085/ 2018-12-25/1111/ 27	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1029002	61/F/AS	R42836384151	DB	Bacterial meningitis/ Meningitis bacterial (細菌性髄膜炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-05/806/ 2018-06-08/840/ 35	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43279675151	DB	sepsis due to pyelonephritis/ Pyelonephritis (腎盂腎炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-04/440/ 2017-05-12/448/ 9	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1032002	57/M/AS	R35992970351	DB	dehydration/ Dehydration (脱水)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-26/335/ 2016-10-11/350/ 16	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41448830851	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-29/399/ 2017-04-28/549/ 151	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41606384651	DB	worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-17/203/ 2016-06-08/225/ 23	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41623960951	DB	paroxysmal atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-27/427/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ 1
		R42140334451	DB	Motor cycling accident/ Road traffic accident (交通事故)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-17/629/ 2017-09-19/693/ 65	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42362280751	DB	Worsening of hyperkalemia/ Hyperkalaemia (高カリウム血症)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-16/720/ -/ -	MOD/ 2/ 4/ 10/ 3
JPN/1032004	72/M/AS	R41501485351	DB	Sepsis/ Sepsis (敗血症)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-10/375/ 2016-12-27/392/ 18	SEV/ 1/ 4/ 10/ 5
JPN/1032005	69/M/AS	R3096777251	DB	acute exacerbation of heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-29/1/ 2016-01-14/17/ 17	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42378614051	DB	worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-15/657/ 2017-10-24/666/ 10	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1036007	81/M/AS	R41367380551	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-15/19/ 2016-11-29/33/ 15	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
		R41367392651	DB	Hepatocellular carcinoma/ Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-15/19/ -/ -	SEV/ 1/ 5/ 10/ 1
JPN/1037002	71/M/AS	R13520884251	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-04-11/220/ 2016-04-26/235/ 16	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R18456168051	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-06-22/292/ 2016-07-29/329/ 38	SEV/ 1/ 999/ 10/ 2
		R2597536551	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-10-10/36/ 2015-10-16/42/ 7	SEV/ 2/ 5/ 10/ 2
		R2973529151	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-20/107/ 2015-12-28/115/ 9	SEV/ 1/ 999/ 10/ 2
		R34659290651	DB	cardiac sarcoidosis suspected/ Cardiac sarcoidosis (心サルコイドーシス)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-24/355/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 1/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41378273251	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-12/374/ 2016-11-09/432/ 59	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R42130258851	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-01/575/ 2017-07-14/679/ 105	SEV/ 1/ 999/ 10/ 2
		R42723752151	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-06/886/ 2018-03-09/917/ 32	SEV/ 1/ 999/ 10/ 2
JPN/1037004	73/M/AS	R41324368651	DB	worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-27/362/ 2016-12-09/374/ 13	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1038002	70/M/AS	R2973774651	LCZ_RI	Loss of consciousness/ Loss of consciousness (意識消失)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-12/-13/ 2015-12-13/-12/ 2	MILD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R3147134151		Restenosis of the right femoro-popliteal artery/ Peripheral artery restenosis (末梢動脈再狭窄)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-03/-22/ 2016-01-19/26/ 48	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R3147137151	DB	Ischemic ulceration/ Ischaemic skin ulcer (虚血性皮膚潰瘍)/ Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-01-10/17/ 2016-02-18/56/ 40	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1040002	76/M/AS	R42757471851	DB	worsening of HF/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-04-21/904/ 2018-05-11/924/ 21	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R43173177851	DB	worsening of HF/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-12/1109/ 2018-12-13/1140/ 32	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R43191565151	DB	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-23/1120/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 3
JPN/1040004	81/M/AS	R42255891151	DB	Worsening of HF/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-08-25/388/ 2018-03-11/586/ 199	MOD/ 1/ 2/ 10/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42378417151	DB	Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-21/445/ 2017-10-23/447/ 3	MILD/ 1/ 999/ 10/ 1
		R42476559351	DB	MRSA infection/ Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-11-30/485/ 2017-12-14/499/ 15	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R42495433651	DB	worsening of Renal disease:other/ Nephropathy (腎症)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-14/499/ 2018-01-25/541/ 43	MOD/ 1/ 999/ 1/ 2
		R42537651651	DB	lumbar compression fracture/ Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-18/503/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 3

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42672463651	DB	MRSA infection/ Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-11/586/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 1
		R42672468851	DB	worsening of ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-11/586/ -/ -	SEV/ 1/ 999/ 10/ 1
		R42672477151	DB	cardiogenic shock/ Cardiogenic shock (心原性ショック)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-12/587/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 1
		R42674507551	DB	Drug-induced liver injury/ Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-16/591/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42703229651	DB	disseminated intravascular coagulation/ Disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固)/ Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-22/597/ -/ -	SEV/ 1/ 999/ 10/ 1
		R42703241451	DB	multiple organ failure/ Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-24/599/ 2018-03-24/599/ 1	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
		R42703249151	DB	worsening of HF/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-12/587/ -/ -	SEV/ 1/ 999/ 10/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42816481051	DB	Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-24/448/ 2017-11-06/461/ 14	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
JPN/1041005	77/F/AS	R42276939551	DB	DEATH(cause unknown)/ Death (死亡)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07/646/ 2017-07/646/ 1	SEV/ 2/ 999/ 1/ 5
JPN/1041009	67/M/AS	R42926459651	DB	Death unexplained/ Death (死亡)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-23/898/ 2018-06-23/898/ 1	SEV/ 2/ 999/ 10/ 5

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1042002	47/M/AS	R43225124751	DB	Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-02/1076/ 2018-12-11/1085/ 10	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43225169351	DB	Worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-02/1076/ 2018-12-27/1101/ 26	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1042008	46/M/AS	R42390418651	DB	Mandible tumor/ Bone neoplasm (骨新生物)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-09/247/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 1/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1043001	72/M/AS	R41545046251	DB	Jejunal haemorrhage/ Small intestinal haemorrhage (小腸出血)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-19/462/ 2017-01-16/490/ 29	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
		R41752836151	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-03-06/539/ 2017-04-03/567/ 29	MOD/ 1/ 1/ 10/ 2
JPN/1043002	67/M/AS	R2981915251	DB	Atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-25/91/ 2015-12-29/95/ 5	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42899883851	DB	Atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-25/973/ 2018-08-04/1044/ 72	MOD/ 1/ 2/ 10/ 4

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1043004	67/M/AS	R42609722251	DB	Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-05/671/ 2017-12-12/678/ 8	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1044001	63/M/AS	R43268252851	DB	Coronary artery stenosis/ Coronary artery stenosis (冠動脈狭窄)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-19/526/ 2017-01-20/527/ 2	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1044002	81/F/AS	R42510973951	DB	Angina of effort/ Angina pectoris (狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-18/860/ 2017-12-29/871/ 12	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42640326851	DB	Cataract/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-19/800/ 2018-02-27/931/ 132	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42695824251	DB	Cataract(right)/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-25/957/ 2018-03-27/959/ 3	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1045006	60/M/AS	R41280025451	DB	Acute myeloid leukaemia/ Acute myeloid leukaemia (急性骨髄性白血病)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-08/28/ 2018-06-17/706/ 679	SEV/ 1/ 4/ 10/ 5
		R42850136651	DB	Respiratory failure/ Respiratory failure (呼吸不全)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-01/690/ -/ -	SEV/ 1/ 999/ 10/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42850144851	DB	Renal function aggravated/ Renal impairment (腎機能障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-22/680/ -/ -	SEV/ 1/ 999/ 10/ 1
		R42850152451	DB	Hypotension/ Hypotension (低血圧)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-27/685/ -/ -	SEV/ 1/ 999/ 10/ 1
JPN/1048003	74/M/AS	R42040389451	DB	Colon polyps/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-29/248/ 2017-09-07/349/ 102	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43125234751	DB	Cataract of left eye/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-10-17/754/ 2018-11-09/777/ 24	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1050003	81/M/AS	R18055890551	DB	Right ring finger extensor digiti minimi huscle tendon rupture/ Tendon rupture (腱断裂)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-19/160/ 2017-06-05/542/ 383	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43048248851	DB	Cataract of left/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-05/815/ 2018-09-11/1005/ 191	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1050007	68/M/AS	R34736649051	DB	colonic polyp/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-26/163/ 2016-10-07/205/ 43	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41602197151	DB	hematochezia/ Haematochezia (血便排泄)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-10-05/203/ 2016-10-05/203/ 1	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41602202451	DB	umbilical hernia/ Umbilical hernia (臍ヘルニア)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-18/155/ 2016-10-19/217/ 63	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42405695851	DB	acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-27/590/ 2017-11-04/598/ 9	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42405718451	DB	Bronchitis/ Bronchitis (気管支炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-26/589/ 2017-11-04/598/ 10	MILD/ 1/ 2/ 1/ 2
JPN/1053002	88/M/AS	R42640450551	DB	Cataracta/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-11/379/ 2018-06-23/542/ 164	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43087227451	DB	right femoral trochanteric fracture/ Femur fracture (大腿骨骨折)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-11/622/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 3
JPN/1053003	75/M/AS	R42445639851	DB	Lung Cancer/ Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-13/252/ 2018-04-13/464/ 213	SEV/ 1/ 5/ 10/ 5

- Study day is relative to the first day of double-blind study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: LCZ_RI=LCZ696 run-in, DB=Double-blind.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment

(causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.2.Sa
Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch
Safety set

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1001001	76/M/AS	R2984351651	DB	Cerebral infarction doubt/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-28/42/ -/ -	MILD/ 2/ 4/ 10/ 3
		R2984375951	DB	Worsening of chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-28/42/ 2016-01-11/56/ 15	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
		R3182741451	DB	Acute Limb Ischemia/ Peripheral ischaemia (末梢性虚血)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-28/42/ 2016-01-11/56/ 15	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R3182745551	DB	Aspiration pneumonia/ Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-29/43/ 2016-01-11/56/ 14	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
		R3183180051	DB	Kidney failure/ Renal failure (腎不全)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-29/43/ 2016-01-11/56/ 14	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
		R3183185751	DB	Disseminated Intravascular Coagulation/ Disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固)/ Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-30/44/ 2016-01-11/56/ 13	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R3183186751	DB	Sepsis/ Sepsis (敗血症)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-30/44/ 2016-01-11/56/ 13	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
JPN/1004004	66/M/AS	R41528694451	DB	Worsening of Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-28/413/ 2017-01-27/443/ 31	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41549900951	DB	Worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-18/434/ 2017-01-27/443/ 10	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41657013551	DB	Sustained ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-02-07/454/ 2017-02-21/468/ 15	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41713248451	DB	Worsening of Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-03-06/481/ 2017-03-31/506/ 26	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42099482151	DB	Worsening of Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-01/568/ 2017-08-31/659/ 92	SEV/ 1/ 4/ 10/ 2
		R42359418851	DB	Worening of Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-05/694/ 2018-02-07/819/ 126	SEV/ 1/ 999/ 1/ 2
		R42787662051	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-25/865/ 2018-04-03/874/ 10	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1005001	62/M/AS	R34570487251	DB	worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-10-03/420/ 2017-08-15/736/ 317	SEV/ 1/ 5/ 10/ 2
JPN/1005005	70/M/AS	R42907282651	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-21/967/ 2018-07-13/989/ 23	SEV/ 1/ 4/ 10/ 5
JPN/1005008	77/F/AS	R41488944551	DB	Large intestine polyp/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-10-19/313/ 2017-01-10/396/ 84	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41488949151	DB	Adenocarcinoma of colon/ Adenocarcinoma of colon (結腸腺癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-10-19/313/ 2017-02-08/425/ 113	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42607594351	DB	Exacerbation of cataract/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-22/559/ 2017-06-28/565/ 7	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1005013	72/M/AS	R42574381351	DB	Protoracted hypoglycaemia/ Hypoglycaemia (低血糖)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-27/640/ 2018-02-24/668/ 29	SEV/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42574398451	DB	Renal failure acute on choronic/ Acute kidney injury (急性腎障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-27/640/ 2018-02-24/668/ 29	SEV/ 1/ 4/ 10/ 2
		R42909445451	DB	Protoracted hypoglycaemis/ Hypoglycaemia (低血糖)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-09/803/ 2018-07-22/816/ 14	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
		R42914933451	DB	Renal failure acute on choronic/ Acute kidney injury (急性腎障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-09/803/ 2018-07-22/816/ 14	SEV/ 1/ 2/ 1/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43031177451	DB	Renal failure acute on chronic/ Acute kidney injury (急性腎障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-23/848/ 2018-08-31/856/ 9	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1005016	67/F/AS	R43271549651	DB	Pyelonephritis/ Pyelonephritis (腎盂腎炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-01-06/879/ -/ -	MOD/ 1/ 4/ 10/ 1
JPN/1005024	78/M/AS	R41679690451	DB	Suspected Anginal Pain/ Angina pectoris (狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-22/39/ 2017-01-23/40/ 2	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42737645351	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-04-07/479/ 2018-04-21/493/ 15	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1007003	59/M/AS	R42909828551	DB	Worsening Heart Failue/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-19/574/ 2018-07-06/591/ 18	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1008005	74/M/AS	R42574473151	DB	cataract(right)/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-29/439/ 2018-05-16/546/ 108	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1008006	70/M/AS	R42801458051	DB	Worsening of Atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-14/357/ 2018-12-20/728/ 372	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2
JPN/1009002	65/M/AS	R42061596951	DB	bacteria pneumonia/ Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-15/493/ 2017-06-29/507/ 15	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42061603951	DB	worse of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-19/497/ 2017-07-07/515/ 19	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
JPN/1010003	67/F/AS	R42534823351	DB	aggravation of difficulty in hearing/ Hypoacusis (聴力低下)/ Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-12/776/ 2018-01-19/814/ 39	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1011003	69/M/AS	R26013543251	DB	Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-19/303/ 2016-08-20/304/ 2	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
JPN/1012002	69/M/AS	R2872339751	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-06/6/ 2015-12-16/16/ 11	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R3147544451	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-01-17/48/ 2016-01-17/48/ 1	SEV/ 2/ 999/ 10/ 5
JPN/1014002	65/M/AS	R42579257151	DB	Gastric carcinoma/ Gastric cancer (胃癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-13/811/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 1
		R42628193051	DB	Cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-08/868/ -/ -	SEV/ 1/ 4/ 10/ 1
		R42721506251	DB	Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-03-29/917/ 2018-03-30/918/ 2	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1014006	74/M/AS	R42591118151	DB	Fainting with unconsciousness/ Syncope (失神)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-09/594/ 2019-01-08/958/ 365	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1014008	75/M/AS	R43016474351	DB	Worseing heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-23/757/ 2018-09-08/773/ 17	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R43071078751	DB	RCA in stent restenosis/ Vascular stent stenosis (血管ステント狭窄)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-06/771/ 2018-09-19/784/ 14	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1015006	75/M/AS	R42023588151	DB	Rectal cancer/ Rectal cancer (直腸癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-03-17/235/ 2017-10-27/459/ 225	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42316395651	DB	Post operative suture failure/ Complication associated with device (医療機器関連合併症)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-25/335/ -/ -	MOD/ 1/ 4/ 10/ 1
JPN/1016003	79/M/AS	R12827295751	DB	Lumbar compression fracture/ Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-12/395/ 2017-04-05/539/ 145	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R2981129551	DB	heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-22/69/ 2015-12-27/74/ 6	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R3430183251	DB	heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-02-03/112/ 2016-02-13/122/ 11	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42584578151	DB	Leg ischemia/ Peripheral ischaemia (末梢性虚血)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-14/792/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 3
		R43237752251	DB	Left femoral neck fracture/ Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-19/1132/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 1

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43286764051	DB	Cardiogenic cerebral embolism/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-27/1140/ -/ -	MOD/ 1/ 5/ 10/ 3
		R8062497551	DB	Heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-03-30/168/ 2016-04-11/180/ 13	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1016007	66/M/AS	R42273215351	DB	Bradycardia atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-12/336/ 2017-05-26/350/ 15	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43251540151	DB	Heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-26/929/ 2019-01-15/949/ 21	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43314104551	DB	Pyogenic intervertebral discitis/ Intervertebral discitis (椎間板炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-28/931/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ 1
JPN/1019003	53/M/AS	R3102188751	DB	Sudden Death/ Sudden death (突然死)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-23/9/ 2015-12-23/9/ 1	SEV/ -/ 999/ 1/ 5
JPN/1020003	67/M/AS	R42339415851	DB	Diabetes mellitus worsening/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-01/427/ 2017-11-09/496/ 70	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1021002	73/M/AS	R16301943251	DB	worsening chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-10/264/ -/ -	SEV/ 2/ 5/ 10/ 1

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R2869944551	DB	early gastric cancer/ Gastric cancer (胃癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-11-21/93/ 2016-01-28/161/ 69	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1022001	75/M/AS	R21273481051	DB	Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-07-13/335/ 2016-07-24/346/ 12	MOD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R2621307251	DB	Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-09-30/48/ 2015-11-04/83/ 36	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2
		R26357237351	DB	Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-12/365/ 2016-08-20/373/ 9	MOD/ 1/ 2/ 1/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R29484810151	DB	Malaise/ Malaise (倦怠感)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-21/374/ 2016-09-13/397/ 24	MOD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R29484822251	DB	Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-22/375/ 2016-09-13/397/ 23	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R3420154651	DB	Progression of cataract/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-02-04/175/ 2017-01-13/519/ 345	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R41477982351	DB	suspected lung cancer/ Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-11/456/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 1/ 1
		R8794591851	DB	Hyponatraemia/ Hyponatraemia (低ナトリウム血症)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-03-10/210/ 2018-11-29/1204/ 995	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1022007	67/M/AS	R42935083351	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-23/661/ 2018-07-27/665/ 5	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1024001	77/M/AS	R3451506051	DB	Worsening Chronic Heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-07-31/338/ 2016-09-30/399/ 62	MOD/ 2/ 4/ 10/ 2
		R42255970751	DB	worsening chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-08-22/725/ 2017-11-10/805/ 81	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42844306751	DB	worsening chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-02/1009/ 2018-06-26/1033/ 25	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2
		R43039302251	DB	Fever/ Pyrexia (発熱)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-31/1099/ 2018-09-18/1117/ 19	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1025003	77/M/AS	R2980464351	DB	Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-12-12/87/ 2015-12-19/94/ 8	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
JPN/1025004	59/M/AS	R19973676951	DB	Vitreous hemorrhage/ Vitreous haemorrhage (硝子体出血)/ Eye disorders (眼障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-02/234/ 2016-05-27/259/ 26	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1025008	78/M/AS	R33818334751	DB	Suspect cancer of head of pancreas/ Pancreatic carcinoma (膵癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-08/202/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 1/ 1

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R39847855551	DB	Death(CAUSE UNKNOWN)/ Death (死亡)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-10-30/254/ 2016-10-30/254/ 1	SEV/ 2/ 997/ 1/ 5
JPN/1027003	79/M/AS	R42045470251	DB	Cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-07/478/ 2017-08-23/555/ 78	SEV/ 2/ 2/ 10/ 2
		R43078606551	DB	Worsening Chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-19/916/ 2019-01-11/1061/ 146	SEV/ 1/ 2/ 10/ 5
JPN/1028001	81/M/AS	R12569938351	DB	cholelithiasis/ Cholelithiasis (胆石症)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-03-30/186/ 2016-04-16/203/ 18	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R3096768551	DB	choledocholithiasis/ Bile duct stone (胆管結石)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-01-07/103/ 2016-01-26/122/ 20	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
		R43039277951	DB	Sepsis/ Sepsis (敗血症)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-04/1074/ 2018-09-10/1080/ 7	MOD/ 1/ 4/ 10/ 5
JPN/1028004	73/M/AS	R41555706251	DB	Worsening of Knee Osteroarthritis/ Osteoarthritis (変形性関節症)/ Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-06/354/ 2017-02-02/381/ 28	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42677035751	DB	Worsening of left knee osteoporosis/ Osteoporosis (骨粗鬆症)/ Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-09/753/ 2018-03-14/786/ 34	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42677038851	DB	Periprosthetic joint infection/ Device related infection (医療機器関連感染)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-24/768/ 2018-03-14/786/ 19	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1028007	68/M/AS	R42277569351	DB	Cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-27/329/ -/ -	SEV/ 1/ 5/ 10/ 1

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43293080051	DB	Sudden cardiac death/ Sudden cardiac death (心突然死)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-23/843/ 2018-12-23/843/ 1	SEV/ 1/ 999/ 1/ 5
JPN/1029004	69/M/AS	R43160090851	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-14/824/ 2018-11-28/838/ 15	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1029007	59/M/AS	R42185688251	DB	Worsening of Ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-13/189/ 2017-08-12/219/ 31	SEV/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42185689451	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-14/190/ 2017-07-28/204/ 15	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42185692451	DB	Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-14/190/ 2017-07-28/204/ 15	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1030001	35/M/AS	R43314709651	DB	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-01/501/ 2017-11-16/700/ 200	SEV/ 1/ 4/ 10/ 2
JPN/1030002	39/M/AS	R42313580051	DB	Worsening of Lumbago/ Back pain (背部痛)/ Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-18/461/ 2017-10-18/553/ 93	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1033002	69/M/AS	R14193801651	DB	chronic subdural haematoma (right)/ Subdural haematoma (硬膜下血腫)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-01/101/ 2016-05-31/131/ 31	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42273470151	DB	Angina pectoris aggravated/ Angina pectoris (狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-23/519/ 2017-06-26/522/ 4	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42273487351	DB	Pneumonia aspiration/ Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-08-26/583/ 2017-09-07/595/ 13	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42782690151	DB	Acute penumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-04-19/819/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ 1
		R42782694851	DB	Cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-04-28/828/ 2018-04-30/830/ 3	SEV/ 1/ 4/ 10/ 5
		R6449327851	DB	Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-03-10/49/ 2016-04-28/98/ 50	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1033003	70/M/AS	R34736668151	DB	Sciatica/ Sciatica (坐骨神経痛)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-01/130/ 2016-12-02/253/ 124	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43203602951	DB	Subdural haematoma/ Subdural haematoma (硬膜下血腫)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-09/960/ 2018-11-30/981/ 22	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1033004	74/M/AS	R41404880551	DB	Worsening Heart Failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-09/241/ 2017-01-11/274/ 34	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42162995951	DB	Heat illness/ Heat illness (熱中症)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-25/469/ 2017-08-18/493/ 25	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
		R42313486151	DB	Geromarasmus/ Marasmus (マラスムス)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-08-18/493/ 2017-11-22/589/ 97	SEV/ 1/ 5/ 1/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1034004	47/M/AS	R42057547951	DB	Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-17/494/ 2017-06-20/497/ 4	MILD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R42386075051	DB	nonsustained ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-03-07/392/ 2017-03-15/400/ 9	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1035007	74/M/AS	R41596395351	DB	Diabetes Mellitus aggravated/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-21/420/ 2017-01-16/476/ 57	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1035009	76/M/AS	R41382776351	DB	Cancer of pylorus vestibule/ Gastric cancer (胃癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-08/145/ 2018-03-01/623/ 479	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42444352451	DB	Aggravated diabetes mellitus/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-11-09/511/ 2018-03-01/623/ 113	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42567492151	DB	multiple dental caries/ Dental caries (齲歯)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-11-22/524/ 2018-04-26/679/ 156	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1036010	54/M/AS	R43154587151	DB	atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-07/672/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 1
JPN/1041008	69/M/AS	R14193979051	DB	Peripheral neuropathy/ Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-17/131/ 2016-06-02/147/ 17	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1041010	65/F/AS	R43237057151	DB	InfluenzaA virus infection/ Influenza (インフルエンザ)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-26/839/ 2019-01-01/845/ 7	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1042001	78/M/AS	R42485181551	DB	Urinary bladder cancer/ Bladder cancer (膀胱癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-15/780/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 3
JPN/1042006	76/M/AS	R13520948151	DB	Worsenig Heart Failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-10/49/ 2016-05-18/57/ 9	SEV/ 1/ 2/ 1/ 2
		R41886268651	DB	Paroxysmal Atrial Flutter/ Atrial flutter (心房粗動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-22/396/ 2017-04-25/399/ 4	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43073423051	DB	Acute myeloid leukemia/ Acute myeloid leukaemia (急性骨髄性白血病)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-22/914/ -/ -	SEV/ 1/ 5/ 10/ 1
		R43225374251	DB	Worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-26/979/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ 1
JPN/1043003	48/F/AS	R2852160251	DB	Worsening of Cardiac failure congestive/ Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-11-11/12/ 2015-12-15/46/ 35	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42303688451	DB	Acute gastroenteritis/ Gastroenteritis (胃腸炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-07/525/ 2017-04-08/526/ 2	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R42359011351	DB	Acute gastroenteritis/ Gastroenteritis (胃腸炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-01/549/ 2017-05-16/564/ 16	SEV/ 1/ 999/ 10/ 2
		R43090408151	DB	Worsening of congestive heart failure/ Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-03-08/130/ 2016-03-30/152/ 23	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R43090433751	DB	Worsening of congestive heart failure/ Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-07-01/245/ 2016-07-14/258/ 14	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R43090438751	DB	Worsening of congestive heart failure/ Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-02/550/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 1
		R43302696951	DB	Anemia/ Anaemia (貧血)/ Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-09/1106/ 2018-11-14/1111/ 6	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2
		R43305880951	DB	Pacemaker wound infection/ Wound infection (創傷感染)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-21/1148/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 10/ 3

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1044003	87/M/AS	R41695419851	DB	Squamous cell carcinoma of lung/ Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-02-20/553/ 2018-06-24/1042/ 490	MILD/ 2/ 2/ 10/ 1
		R42885782451	DB	Squamous cell carcinoma of lung/ Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-25/1043/ 2018-08-30/1109/ 67	SEV/ 1/ 5/ 10/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1045001	71/M/AS	R41538691251	DB	Worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-15/503/ 2017-01-28/516/ 14	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42410775151	DB	Unstable angina/ Angina unstable (不安定狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-11-06/798/ 2017-11-27/819/ 22	MOD/ 1/ 2/ 1/ 2
		R43221507251	DB	Acute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-16/1203/ 2018-12-26/1213/ 11	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1045009	61/M/AS	R41478094751	DB	Worsening Heart Failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-05/14/ 2016-12-20/29/ 16	MOD/ 2/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1046008	68/M/AS	R42909521451	DB	Ventral hernia aggravation/ Abdominal hernia (腹部ヘルニア)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-29/958/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 1/ 997
		R42909525451	DB	Cholelothiasis/ Cholelithiasis (胆石症)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-29/958/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 1/ 997
		R42909528051	DB	Replacement of asending aorta with artifical draft Anastomotic pseudoaneurysm/ Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-29/958/ 2018-09-25/1077/ 120	MOD/ 1/ 5/ 1/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1047004	67/F/AS	R41571294251	DB	exacerbation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-10/243/ 2017-08-05/450/ 208	MILD/ 1/ 999/ 10/ 1
		R42764048651	DB	exacerbation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-08-06/451/ 2018-01-14/612/ 162	SEV/ 1/ 999/ 10/ 5
JPN/1047005	65/M/AS	R42817830751	DB	lung cancer/ Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-18/570/ 2018-06-09/592/ 23	SEV/ 1/ 4/ 1/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1047006	81/M/AS	R42659311351	DB	exacerbation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-01/385/ 2018-02-28/412/ 28	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43065603951	DB	Head bruise/ Contusion (挫傷)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-22/618/ 2018-10-17/643/ 26	MOD/ 1/ 2/ 1/ 2
JPN/1049005	81/M/AS	R34570276751	LCZ_RI	Acute subdural heamatoma/ Subdural haematoma (硬膜下血腫)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-20/-8/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ 1
		R41968665651	DB	Worsening of Angina pectoris/ Angina pectoris (狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-06/191/ 2017-07-11/287/ 97	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42287569651	DB	Scrotal oedema/ Scrotal oedema (陰嚢浮腫)/ Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	ANGIOEDEMA, ADJUDICATE	2017-08/308/ 2018-02-16/507/ 200	MILD/ 2/ 4/ 10/ 2
JPN/1050005	68/M/AS	R42040671951	DB	Infective gastroenteritis/ Gastroenteritis (胃腸炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-16/429/ 2017-04-24/437/ 9	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42040695751	DB	Gallbladder Stone/ Cholelithiasis (胆石症)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-05-21/464/ -/ -	MOD/ 1/ 999/ 1/ 1
		R42240067751	DB	worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-07/481/ 2017-08-10/545/ 65	MOD/ 1/ 999/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1052003	33/F/AS	R42912060451	DB	fatal arrhythmia/ Arrhythmia (不整脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-11/553/ 2018-07-11/553/ 1	SEV/ 1/ 2/ 10/ 5
JPN/1052004	46/M/AS	R41531411051	DB	Cellulitis/ Cellulitis (蜂巣炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-13/9/ 2017-02-01/28/ 20	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41657018351	DB	Cellulitis/ Cellulitis (蜂巣炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-02-19/46/ 2017-02-28/55/ 10	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R41977795151	DB	Paroxysmal atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-12/98/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ 1

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42757314051	DB	colon polyp/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-16/377/ 2018-04-28/479/ 103	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R42976111951	DB	Cellulitis/ Cellulitis (蜂巣炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-03/576/ 2018-08-22/595/ 20	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2

- Study day is relative to the first day of double-blind study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: LCZ_RI=LCZ696 run-in, DB=Double-blind.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.

Table 4-35 重篤な有害事象の一覧（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期（ランダム化されなかった被験者のみ），ENR）

Source：Listing 14.3.2-1.2.E

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.2.E
Serious adverse events during treatment run-in epoch for non-randomized patients
Enrolled set

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/1017003/65/M/AS

Event ID	Study phase	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ End date / Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
R25925502551	LCZ_RI	Cardiogenic shock/ Cardiogenic shock (心原性ショック)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-12/ -/ -	SEV/ 2/ 5/ 10/ 1

- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: LCZ_RI=LCZ696 run-in.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.

Table 4-36　投与中止に至った有害事象の一覧（PARALLEL-HF，単盲検実薬投与観察期又は二重盲検治療期，ENR）

Source：Listing 14.3.2-1.3.E

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.3.E
Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in or randomized treatment epoch by treatment group
Enrolled set

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1003004	72/M/AS	R41609612951	DB	Yes	Squamous cell carcinoma/ Squamous cell carcinoma (扁平上皮癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-02-08/209/ 2017-05-23/313/ 105	MOD/ 1/ 5/ 10/ 5

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1005012	62/M/AS	R41266071151	DB	No	Hypotension/ Hypotension (低血圧)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-14/236/ 2017-05-22/425/ 190	MILD/ 2/ 5/ 1/ 2
JPN/1014010	69/M/AS	R41606603251	DB	Yes	Ventricular fibrillation/ Ventricular fibrillation (心室細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-01-24/20/ 2017-07-28/205/ 186	SEV/ 2/ 5/ 10/ 2
JPN/1016006	74/M/AS	R41939397651	DB	Yes	Heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-03-28/364/ 2017-05-02/399/ 36	MOD/ 1/ 5/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1018005	77/M/AS	R42579434251	DB	Yes	influenza/ Influenza (インフルエンザ)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-01-08/798/ 2018-01-15/805/ 8	SEV/ 1/ 5/ 10/ 5
JPN/1021003	76/F/AS	R34904301451	DB	No	Cough/ Cough (咳嗽)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-20/292/ 2016-11-07/371/ 80	MOD/ 2/ 5/ 1/ 2
		R42097628951	DB	No	Renal failure aggravated/ Renal failure (腎不全)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-11-16/14/ -/ -	MOD/ 2/ 5/ 1/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1022003	77/M/AS	R42935116551	DB	Yes	Intrahepatic bile duct carcinoma/ Cholangiocarcinoma (胆管細胞癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-07-11/1029/ 2018-11-13/1154/ 126	MOD/ 1/ 5/ 10/ 5
JPN/1036007	81/M/AS	R41367392651	DB	Yes	Hepatocellular carcinoma/ Hepatocellular carcinoma (肝細胞癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-15/19/ -/ -	SEV/ 1/ 5/ 10/ 1

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1037002	71/M/AS	R2597536551	DB	Yes	ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2015-10-10/36/ 2015-10-16/42/ 7	SEV/ 2/ 5/ 10/ 2
JPN/1040002	76/M/AS	R3116193351	DB	No	Eyelid oedema(both side)/ Eyelid oedema (眼瞼浮腫)/ Eye disorders (眼障害)	NOT ANGIOEDEMA, ADJUDICATE	2015-12-30/61/ 2016-01-19/81/ 21	MILD/ 2/ 5/ 10/ 2
JPN/1053003	75/M/AS	R42445639851	DB	Yes	Lung Cancer/ Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-13/252/ 2018-04-13/464/ 213	SEV/ 1/ 5/ 10/ 5

Treatment group: LCZ696

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
		R42461444151	DB	No	reduction of systolic blood pressure/ Blood pressure systolic decreased (収縮期血圧低下)/ Investigations (臨床検査)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-30/269/ -/ -	MOD/ 2/ 5/ 10/ 997

- Study day is relative to the first day of double-blind study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: LCZ_RI=LCZ696 run-in, DB=Double-blind.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.3.E
Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in or randomized treatment epoch by treatment group
Enrolled set

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1004004	66/M/AS	R42355909351	DB	No	Sustained Decrease of blood pressure/ Blood pressure decreased (血圧低下)/ Investigations (臨床検査)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-04/693/ -/ -	MOD/ 1/ 5/ 1/ 1
JPN/1005001	62/M/AS	R34570487251	DB	Yes	worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-10-03/420/ 2017-08-15/736/ 317	SEV/ 1/ 5/ 10/ 2

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1005013	72/M/AS	R43048210251	DB	No	Dementia/ Dementia (認知症)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-08-01/826/ -/ -	MOD/ 1/ 5/ 1/ 1
JPN/1014008	75/M/AS	R37676948151	DB	No	Cough/ Cough (咳嗽)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-09-21/56/ 2017-01-25/182/ 127	MOD/ 2/ 5/ 1/ 2
JPN/1016003	79/M/AS	R43286764051	DB	Yes	Cardiogenic cerebral embolism/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-11-27/1140/ -/ -	MOD/ 1/ 5/ 10/ 3

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1021002	73/M/AS	R16301943251	DB	Yes	worsening chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-05-10/264/ -/ -	SEV/ 2/ 5/ 10/ 1
JPN/1022007	67/M/AS	R41474752151	DB	No	cough/ Cough (咳嗽)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-13/74/ 2017-02-17/140/ 67	MOD/ 2/ 5/ 10/ 2
JPN/1028007	68/M/AS	R42277569351	DB	Yes	Cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-07-27/329/ -/ -	SEV/ 1/ 5/ 10/ 1

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1033004	74/M/AS	R42313486151	DB	Yes	Geromarasmus/ Marasmus (マラスムス)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-08-18/493/ 2017-11-22/589/ 97	SEV/ 1/ 5/ 1/ 5
JPN/1042006	76/M/AS	R43073423051	DB	Yes	Acute myeloid leukemia/ Acute myeloid leukaemia (急性骨髄性白血病)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-22/914/ -/ -	SEV/ 1/ 5/ 10/ 1

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1044003	87/M/AS	R42885782451	DB	Yes	Squamous cell carcinoma of lung/ Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-06-25/1043/ 2018-08-30/1109/ 67	SEV/ 1/ 5/ 10/ 5

Treatment group: Enalapril

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1046008	68/M/AS	R42909528051	DB	Yes	Replacement of asending aorta with artifical draft Anastomotic pseudoaneurysm/ Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-05-29/958/ 2018-09-25/1077/ 120	MOD/ 1/ 5/ 1/ 2
JPN/1050005	68/M/AS	R42040683451	DB	No	Hypotension/ Hypotension (低血圧)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-16/429/ -/ -	MOD/ 2/ 5/ 1/ 1

- Study day is relative to the first day of double-blind study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: LCZ_RI=LCZ696 run-in, DB=Double-blind.

- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.

CLCZ696B1301

Listing 14.3.2-1.3.E
Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in or randomized treatment epoch by treatment group
Enrolled set

Treatment group: Non-randomized patients

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1012005	76/F/AS	R3705063051	LCZ_RI	No	Blood pressure decreased/ Blood pressure decreased (血圧低下)/ Investigations (臨床検査)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-02-11// -/ -	MOD/ 2/ 5/ 10/ 1
JPN/1017003	65/M/AS	R25925502551	LCZ_RI	Yes	Cardiogenic shock/ Cardiogenic shock (心原性ショック)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-12// -/ -	SEV/ 2/ 5/ 10/ 1

Treatment group: Non-randomized patients

Country/Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Study phase	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/ Study day/ End date / Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/ Outcome
JPN/1020004	74/M/AS	R43133094651	LCZ_RI	No	reduction of eGFR value/ Glomerular filtration rate decreased (糸球体濾過率減少)/ Investigations (臨床検査)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-07-04// 2016-07-04// 1	MILD/ 1/ 5/ 1/ 2
		R43133096551	LCZ_RI	No	Increase in serum potassiym/ Blood potassium increased (血中カリウム増加)/ Investigations (臨床検査)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-07-04// 2016-07-04// 1	MILD/ 1/ 5/ 1/ 2

- Study day is relative to the first day of double-blind study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: LCZ_RI=LCZ696 run-in, DB=Double-blind.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment

(causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.

Table 4-37　有害事象発現被験者数・発現率（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

Source：Table 14.3.1-1.M4

CLCZ696B1301OLE

Table 14.3.1-1.M4
Treatment-emergent adverse events occurred up to Month 4 during OLE epoch, regardless of study treatment relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment
FAS-Ext set

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Number of patients with at least one AE	44 (55.70)	44 (61.97)	88 (58.67)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Anaemia / 貧血	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Cardiac disorders / 心臓障害	15 (18.99)	6 (8.45)	21 (14.00)
Cardiac failure / 心不全	10 (12.66)	5 (7.04)	15 (10.00)
Ventricular tachycardia / 心室性頻脈	4 (5.06)	1 (1.41)	5 (3.33)
Angina pectoris / 狭心症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Atrial fibrillation / 心房細動	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Atrial flutter / 心房粗動	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Endocrine disorders / 内分泌障害	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Thyroiditis / 甲状腺炎	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Eye disorders / 眼障害	2 (2.53)	1 (1.41)	3 (2.00)
Diabetic retinopathy / 糖尿病網膜症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Erythema of eyelid / 眼瞼紅斑	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Eye pain / 眼痛	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	7 (8.86)	7 (9.86)	14 (9.33)
Constipation / 便秘	2 (2.53)	2 (2.82)	4 (2.67)
Dental caries / 齲歯	2 (2.53)	2 (2.82)	4 (2.67)
Chronic gastritis / 慢性胃炎	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Diarrhoea / 下痢	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Large intestine polyp / 大腸ポリープ	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Reflux gastritis / 逆流性胃炎	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Abdominal hernia / 腹部ヘルニア	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Periodontal disease / 歯周病	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.53)	1 (1.41)	3 (2.00)
Oedema peripheral / 末梢性浮腫	2 (2.53)	1 (1.41)	3 (2.00)
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	2 (2.53)	2 (2.82)	4 (2.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Hepatic function abnormal / 肝機能異常	2 (2.53)	1 (1.41)	3 (2.00)
Liver disorder / 肝障害	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	13 (16.46)	16 (22.54)	29 (19.33)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	8 (10.13)	8 (11.27)	16 (10.67)
Bronchitis / 気管支炎	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Empyema / 蓄膿	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Helicobacter infection / ヘリコバクター感染	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Perirectal abscess / 直腸周囲膿瘍	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Rhinitis / 鼻炎	1 (1.27)	2 (2.82)	3 (2.00)
Sinusitis / 副鼻腔炎	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Conjunctivitis / 結膜炎	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Cystitis / 膀胱炎	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Genital herpes zoster / 陰部帯状疱疹	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Influenza / インフルエンザ	0 (0.00)	2 (2.82)	2 (1.33)
Peritonitis / 腹膜炎	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Pharyngitis / 咽頭炎	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Urinary tract infection / 尿路感染	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	1 (1.27)	4 (5.63)	5 (3.33)
Fall / 転倒	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Animal bite / 動物咬傷	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Contusion / 挫傷	0 (0.00)	2 (2.82)	2 (1.33)
Limb injury / 四肢損傷	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Rib fracture / 肋骨骨折	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Investigations / 臨床検査	3 (3.80)	1 (1.41)	4 (2.67)
Blood pressure decreased / 血圧低下	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Blood pressure increased / 血圧上昇	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Weight increased / 体重増加	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Helicobacter test positive / ヘリコバクター検査陽性	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	10 (12.66)	6 (8.45)	16 (10.67)
Diabetes mellitus / 糖尿病	5 (6.33)	0 (0.00)	5 (3.33)
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	3 (3.80)	4 (5.63)	7 (4.67)
Dehydration / 脱水	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Dyslipidaemia / 脂質異常症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Gout / 痛風	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Hyperuricaemia / 高尿酸血症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Hypokalaemia / 低カリウム血症	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Hypochloraemia / 低クロール血症	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Hyponatraemia / 低ナトリウム血症	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	7 (8.86)	5 (7.04)	12 (8.00)
Pain in extremity / 四肢痛	2 (2.53)	0 (0.00)	2 (1.33)
Arthralgia / 関節痛	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Arthritis / 関節炎	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Back pain / 背部痛	1 (1.27)	2 (2.82)	3 (2.00)
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Osteoarthritis / 変形性関節症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Muscle contracture / 筋拘縮	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Muscle fatigue / 筋肉疲労	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Colon cancer / 結腸癌	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Nervous system disorders / 神経系障害	4 (5.06)	3 (4.23)	7 (4.67)
Cerebellar infarction / 小脳梗塞	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Dizziness / 浮動性めまい	1 (1.27)	2 (2.82)	3 (2.00)
Embolic stroke / 塞栓性脳卒中	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Headache / 頭痛	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Cerebral infarction / 脳梗塞	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Psychiatric disorders / 精神障害	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Adjustment disorder / 適応障害	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Insomnia / 不眠症	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	3 (3.80)	4 (5.63)	7 (4.67)
Renal impairment / 腎機能障害	2 (2.53)	3 (4.23)	5 (3.33)
Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Cystitis noninfective / 非感染性膀胱炎	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	0 (0.00)	2 (2.82)	2 (1.33)
Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症	0 (0.00)	2 (2.82)	2 (1.33)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (11.39)	3 (4.23)	12 (8.00)
Cough / 咳嗽	3 (3.80)	0 (0.00)	3 (2.00)
Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎	2 (2.53)	2 (2.82)	4 (2.67)
Dyspnoea / 呼吸困難	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Epistaxis / 鼻出血	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Laryngeal discomfort / 喉頭不快感	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Organising pneumonia / 器質化肺炎	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Pulmonary hypertension / 肺高血圧症	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Pleural effusion / 胸水	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	2 (2.53)	3 (4.23)	5 (3.33)
Dry skin / 皮膚乾燥	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Night sweats / 寝汗	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Eczema / 湿疹	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Pruritus / そう痒症	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Seborrhoeic dermatitis / 脂漏性皮膚炎	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Vascular disorders / 血管障害	6 (7.59)	5 (7.04)	11 (7.33)
Hypotension / 低血圧	5 (6.33)	5 (7.04)	10 (6.67)
Hypertension / 高血圧	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)

***: Treatment arm in the double-blind treatment epoch in core part of the study.**
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency as reported in LCZ696* column.
- MedDRA Version <22.0> has been used for the reporting of adverse events.
- Data up to month 4 analysis cut-off date(07/Jun/2019) in OLE epoch are included.

Table 4-38　副作用発現被験者数・発現率（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

Source：Table 14.3.1-3.M4

CLCZ696B1301OLE

Table 14.3.1-3.M4
Suspected drug related Treatment-emergent adverse events occurred up to Month 4 during OLE epoch, by primary system organ class, preferred term
FAS-Ext set

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Number of patients with at least one AE	9 (11.39)	7 (9.86)	16 (10.67)
Cardiac disorders / 心臓障害	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Cardiac failure / 心不全	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	2 (2.53)	1 (1.41)	3 (2.00)
Diabetes mellitus / 糖尿病	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	1 (1.27)	1 (1.41)	2 (1.33)
Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス	0 (0.00)	1 (1.41)	1 (0.67)
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	1 (1.27)	3 (4.23)	4 (2.67)
Renal impairment / 腎機能障害	1 (1.27)	3 (4.23)	4 (2.67)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696* N=79 n (%)	Enalapril* N=71 n (%)	Total N=150 n (%)
Cough / 咳嗽	1 (1.27)	0 (0.00)	1 (0.67)
Vascular disorders / 血管障害	5 (6.33)	4 (5.63)	9 (6.00)
Hypotension / 低血圧	5 (6.33)	4 (5.63)	9 (6.00)

***: Treatment arm in the double-blind treatment epoch in core part of the study.**
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency as reported in LCZ696* column.
- MedDRA Version <22.0> has been used for the reporting of adverse events.
- Data up to month 4 analysis cut-off date(07/Jun/2019) in OLE epoch are included.

Table 4-39　　死亡例の一覧（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

Source：Listing 14.3.2-1.1.M4

CLCZ696B1301OLE

Listing 14.3.2-1.1.M4 (Page 1 of 1)
Investigator reported deaths up to Month 4 during OLE epoch
FAS-Ext set

*** There are no observations for this report *****

*: Treatment arm in the double-blind treatment epoch in core part of the study.
- Day is relative to the first day of OLE study medication. Study day from missing dates are based on imputed dates.
- Missing dates are not imputed in listings.
- Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific islander, Un=Unknown, Ot=Other.
- Sex: M=Male, F=Female.
- Data up to month 4 analysis cut-off date(07/Jun/2019) in OLE epoch are included.

Table 4-40　　重篤な有害事象の一覧（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

Source：Listing 14.3.2-1.2.M4

CLCZ696B1301OLE

Listing 14.3.2-1.2.M4
Serious adverse events up to Month 4 during OLE epoch
FAS-Ext set

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1005018	50/ M/ AS	R43519940551	Yes	Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-05-07/102/ 2019-05-19/114/ 13	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1005021	65/ M/ AS	R43461630451	Yes	Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-08/89/ 2019-04-14/95/ 7	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1006003	70/ F/ AS	R43564189851	Yes	Worsening of Deabetes Mellitus/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-05-22/119/ 2019-06-04/132/ 14	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1011004	89/ M/ AS	R43406013751	Yes	Suspected exacerbation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-01-17/9/ 2019-01-25/17/ 9	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43406016451	Yes	Perirectal abscess/ Perirectal abscess (直腸周囲膿瘍)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-01-18/10/ 2019-01-30/22/ 13	MILD/ 1/ 2/ 10/ 2
		R43406017651	Yes	Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-02-09/32/ 2019-05-30/142/ 111	MILD/ 1/ 4/ -/ 2

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1015001	76/ M/ AS	R43507381951	No	Bladder cancer/ Bladder cancer (膀胱癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-02-16/-344/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ -
JPN/1017001	79/ M/ AS	R43286671551	No	Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-14/-583/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ 1
		R43481677851	Yes	Right Cerebellar infarction/ Cerebellar infarction (小脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-16/89/ -/ -	MOD/ 1/ 5/ 10/ 1

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
		R43481682051	Yes	Worsening of heart failures/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-17/90/ -/ -	SEV/ 2/ 5/ 10/ 3
JPN/1018007	80/ M/ AS	R43269076951	No	cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-18/-784/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ -
		R43269086451	No	right ulnar artery occlusion/ Peripheral artery occlusion (末梢動脈閉塞)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-11-19/-783/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ -
JPN/1020001	81/ M/ AS	R43542594151	No	aggravation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-04-02/-281/ 2019-05-13/126/ 407	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1028011	70/ M/ AS	R43526644051	Yes	Angina pectoris/ Angina pectoris (狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-05-20/129/ 2019-05-28/137/ 9	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1029001	77/ M/ AS	R43559583151	Yes	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-01-31/21/ 2019-02-19/40/ 20	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1029002	64/ F/ AS	R43559727051	Yes	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-05-10/121/ 2019-05-28/139/ 19	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1032002	60/ M/ AS	R43426368551	No	paroxysmal atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-12-27/-763/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ -
		R43482536051	No	worsening of hyperkalemia/ Hyperkalaemia (高カリウム血症)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-10-16/-470/ -/ -	MOD/ 2/ 4/ 10/ -

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1032003	70/ M/ AS	R43531155251	Yes	Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-05-21/112/ 2019-05-24/115/ 4	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1038002	73/ M/ AS	R43573511751	Yes	Worsening of Pulmonary hypertension/ Pulmonary hypertension (肺高血圧症)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-02-07/29/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ -
		R43573524151	Yes	Nonsustained ventricular tachycardia/ Ventricular tachycardia (心室性頻脈)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-07/88/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ -
JPN/1042002	50/ M/ AS	R43520577551	Yes	Worsening heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-05-07/106/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ -

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1042008	48/ M/ AS	R43462270751	No	Mandible tumor/ Bone neoplasm (骨新生物)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-09-09/-517/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 1/ -
		R43505062251	Yes	Worsening diabetes mellitus/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-17/69/ 2019-05-21/103/ 35	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1053002	90/ M/ AS	R43328191351	No	right femoral trochanteric fracture/ Femur fracture (大腿骨骨折)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-09-11/-149/ 2019-02-27/21/ 170	SEV/ 1/ 2/ 10/ 2

***: Treatment arm in the double-blind treatment epoch in core part of the study. Study Day is relative to the first day of OLE study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Race is considered as**

predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/ resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Data up to month 4 analysis cut-off date(07/Jun/2019) in OLE epoch are included.
/vob/CLCZ696B/CLCZ696B1301OLE/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/2 15OCT19:10:37
Final

CLCZ696B1301OLE

Listing 14.3.2-1.2.M4
Serious adverse events up to Month 4 during OLE epoch
FAS-Ext set

Treatment group: Enalapril*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1005016	69/ F/ AS	R43277997151	No	Pyelonephritis/ Pyelonephritis (腎盂腎炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-01-06/-16/ 2019-01-29/8/ 24	MOD/ 1/ 4/ 10/ 2
JPN/1005026	59/ M/ AS	R43540503051	Yes	Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-03-27/63/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ -
JPN/1015006	77/ M/ AS	R43507385551	No	Post operative suture failure/ Complication associated with device (医療機器関連合併症)/ General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-06-25/-573/ -/ -	MOD/ 1/ 4/ 10/ -

Treatment group: Enalapril*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1016007	69/ M/ AS	R43507687451	No	Pyogenic intervertebral discitis/ Intervertebral discitis (椎間板炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2018-12-28/-43/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ -
		R43533284251	Yes	Hyperkalemia/ Hyperkalaemia (高カリウム血症)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-03-25/45/ 2019-04-04/55/ 11	SEV/ 2/ 4/ 10/ 2
JPN/1018001	77/ F/ AS	R43483776551	Yes	heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-13/72/ 2019-04-23/82/ 11	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1023001	56/ M/ AS	R43565917151	Yes	cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-05-29/118/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ -

Treatment group: Enalapril*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1024001	80/ M/ AS	R43550683751	Yes	worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-03-13/47/ 2019-03-29/63/ 17	MOD/ 1/ 2/ 10/ 2
JPN/1035007	77/ M/ AS	R43578010151	Yes	Colon cancer/ Colon cancer (結腸癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-01-31/24/ -/ -	MOD/ 1/ 2/ 10/ -
JPN/1042001	81/ M/ AS	R43461922551	No	Urinary bladder cancer/ Bladder cancer (膀胱癌)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-12-15/-392/ -/ -	SEV/ 1/ 2/ 10/ -

Treatment group: Enalapril*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1052004	48/ M/ AS	R43437272951	No	paroxysmal atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2017-04-12/-638/ -/ -	MILD/ 1/ 2/ 10/ -

***: Treatment arm in the double-blind treatment epoch in core part of the study. Study Day is relative to the first day of OLE study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/ resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.**
- Data up to month 4 analysis cut-off date(07/Jun/2019) in OLE epoch are included.
/vob/CLCZ696B/CLCZ696B1301OLE/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/2 15OCT19:10:37
Final

Table 4-41　投与中止に至った有害事象の一覧（PARALLEL-HF，非盲検継続投与期，FAS-Ext）

Source：Listing 14.3.2-1.3.M4

CLCZ696B1301OLE

Listing 14.3.2-1.3.M4
Adverse events causing study drug discontinuation up to Month 4 during OLE epoch
FAS-Ext set

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1017001	79/ M/ AS	R43481677851	Yes	Yes	Right Cerebellar infarction/ Cerebellar infarction (小脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-16/89/ -/ -	MOD/ 1/ 5/ 10/ 1
		R43481682051	Yes	Yes	Worsening of heart failures/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-17/90/ -/ -	SEV/ 2/ 5/ 10/ 3

Treatment group: LCZ696*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1018006	82/ M/ AS	R43489169451	Yes	No	low blood pressure/ Hypotension (低血圧)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-18/98/ -/ -	MOD/ 2/ 5/ 1/ 1
		R43489174651	Yes	No	renal dysfunction/ Renal impairment (腎機能障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2019-04-18/98/ -/ -	MOD/ 2/ 5/ 1/ 1

***: Treatment arm in the double-blind treatment epoch in core part of the study. Study Day is relative to the first day of OLE study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or**

non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Data up to month 4 analysis cut-off date(07/Jun/2019) in OLE epoch are included.
/vob/CLCZ696B/CLCZ696B1301OLE/csr_1/pgm/saf/lsae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:10:37
Final

CLCZ696B1301OLE

Listing 14.3.2-1.3.M4
Adverse events causing study drug discontinuation up to Month 4 during OLE epoch
FAS-Ext set

Treatment group: Enalapril*

Country/ Subject identifier	Age/ Sex/ Race	Event ID	Treatment emergent event	Serious event	Reported term/ Preferred term/ System organ class	AE Classification	Start date/Study day/ End date /Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality/ Action taken with med./ Med. Therapies taken/Outcome
JPN/1050006	69/ M/ AS	R43333940151	No	No	Hypotension/ Hypotension (低血圧)/ Vascular disorders (血管障害)	NO ADJUDICATION REQUIRED	2016-08-24/-885/ -/ -	MILD/ 2/ 5/ 1/ 1

***: Treatment arm in the double-blind treatment epoch in core part of the study. Study Day is relative to the first day of OLE study medication. Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Race is considered as predominant race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Na=Native American, Pa=Pacific Islander, Ot=Other. Sex: M=Male, F=Female. Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes. Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or**

non-drug therapy. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Data up to month 4 analysis cut-off date(07/Jun/2019) in OLE epoch are included.
/vob/CLCZ696B/CLCZ696B1301OLE/csr_1/pgm/saf/lsae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:10:37
Final

4.1.2 B2314 試験（PARADIGM-HF）（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-B2314 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction

治験実施医療機関

計 984 医療機関（イギリス，米国，カナダ　他，計 47 ヵ国）

試験期間

2009 年 12 月 8 日（最初の被験者の登録日）
2014 年 3 月 31 日（有効性による早期終了日）
2014 年 5 月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

本試験は，事前に計画していた第 3 回目（最終）の中間解析（2014 年 3 月 28 日）で，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性が検証できる可能性が示されたため，独立した外部のデータモニタリング委員会（data monitoring committee，DMC）は試験の早期終了を勧告した。DMC の勧告は 2014 年 3 月 31 日に医療機関に伝達され，この日を有効性の主要及び副次評価項目に対する解析データのカットオフ日とした。

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association，NYHA）心機能分類 II～IV 度で，左室駆出率（left ventricular ejection fraction，LVEF）の低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）患者（試験開始時：LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1：LVEF ≤ 35%）を対象に，心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間を指標として，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検証する。

副次目的

- LCZ696 がエナラプリルに比べて全死亡発現までの時間を遅らせるかどうかを検証する。
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）により評価した clinical summary score を用い，8 ヵ月時の心不全症状及び身体的制限に対する LCZ696 の効果がエナラプリルに比べて優れることを検証する。
- LCZ696 がエナラプリルに比べて心房細動の新規発症までの時間を遅らせるかどうかを検証する。
- LCZ696 がエナラプリルに比べて，以下のいずれかが最初に発現するまでの時間を遅らせるかどうかを検証する：1) 推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）がベースラインから 50%低下，2) eGFR がベースラインから 30 mL/min/1.73 m^2 超低下し，かつ到達した eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満，3) 末期腎不全（end stage renal disease，ESRD）への移行。

探索目的

- LCZ696 とエナラプリルの効果を，以下に定義される複合エンドポイントの初回発現までの時間を遅らせるかを指標に比較する：心血管死，心不全による入院，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は心停止からの蘇生。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，入院患者数及び入院回数（すべて及び原因別）の減少を指標に比較する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，12 ヵ月時の院外生存日数の増加を指標に比較する。
- LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を，eGFR 低下速度（eGFR の傾き）を緩やかにするかを指標に検証する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，以下に定義される治療失敗までの時間を遅らせるかを指標に比較する：心不全の悪化に対する心不全治療薬の新規追加，静脈内投与を要する治療，1 ヵ月を超えて持続する利尿薬の増量投与（増量有無は治験担当医師判断に基づく）。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，8 ヵ月時の clinical composite score*の改善を指標に比較する。
  * NYHA 心機能分類及び被験者による global assessment（被験者が自身の現在の状態を 7 段階のスケールで評価）の 2 項目からなる。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，糖尿病の新規発症までの時間を遅らせるかを指標に比較する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，健康関連の生活の質改善を指標に比較する［KCCQ の合計スコア及びサブドメインの個々のスコア，並びに健康状態に関する EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire©（EQ-5D）の合計スコアで評価］。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，冠動脈血行再建術の減少を指標に比較する。

- LCZ696 とエナラプリルの効果を，事前に定義したバイオマーカー（血管，腎，コラーゲン，代謝，及び炎症マーカー）の，規定評価時のベースラインからの変化を指標に比較する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，医療資源消費量（集中治療室での滞在日数及び収容回数，再入院回数，心不全による救急外来訪問回数等）の減少を指標に比較する。
- LCZ696 を投与した被験者を対象に，定常状態でのサクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタンの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を，母集団薬物動態解析又はノンコンパートメント解析を用いて評価する。

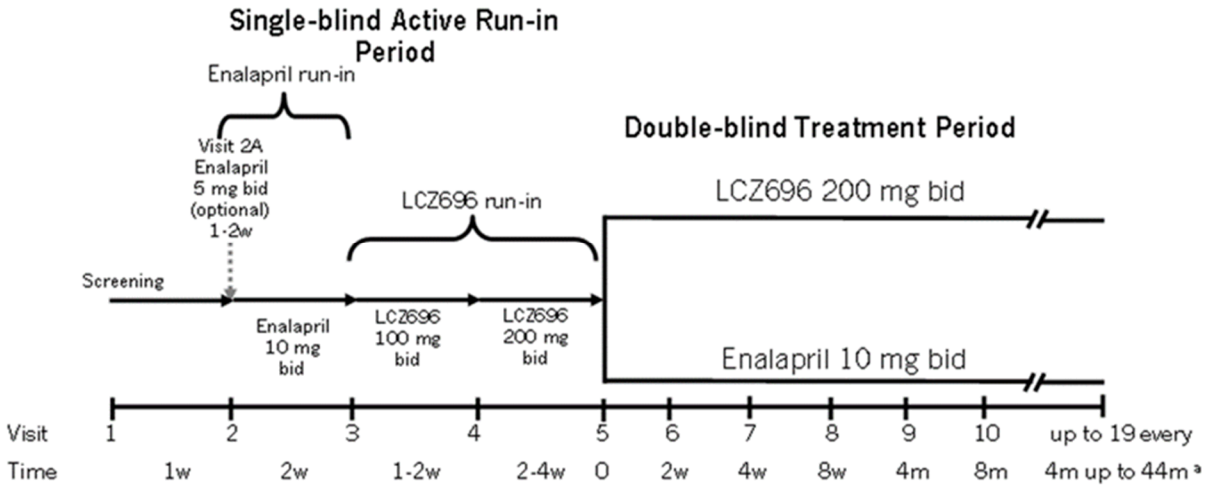
試験方法

本試験は，HFrEF 患者（治験開始時：LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1：LVEF ≤ 35%）を対象に，LCZ696 200 mg 1 日 2 回（bis in die，bid）投与のエナラプリル 10 mg bid 投与に対する優越性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間，実薬対照比較試験である。本試験はスクリーニング期（1 週間），単盲検実薬投与観察期（計 5～10 週間），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された（Figure 4-1）。なお，本試験の投与期間は event-driven とした（「投与（観察）期間」の項参照）。

本試験登録時（Visit 1）に，被験者はアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme，ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker，ARB）を使用していた場合はこれらを中止し，これら以外の心不全の治療薬は継続した。単盲検実薬投与観察期では，適格性が確認された被験者に対し，最初にエナラプリル 10 mg bid を投与し（Visit 2），その後 LCZ696 100 mg bid（Visit 3），最終的に LCZ696 200 mg bid を投与した（Visit 4）。二重盲検治療期に対しては，単盲検実薬投与観察期で各薬剤の目標用量（エナラプリル 10 mg bid 又は LCZ696 200 mg bid）による最低 2 週間の投与に対して忍容であった被験者を，LCZ696 群（LCZ696 200 mg bid）又はエナラプリル群（エナラプリル 10 mg bid）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（Visit 5）。

本試験では，血管浮腫の発現リスクを最小化するため，2 回のウォッシュアウト期間を設定した。1 回目は，単盲検実薬投与観察期のエナラプリル 10 mg bid 投与終了後から LCZ696 100 mg bid 投与開始までの約 36 時間，2 回目は，単盲検実薬投与観察期の LCZ696 200 mg bid 投与終了後から二重盲検治療期開始前の約 36 時間とした。また，本試験では，有効性及び安全性の早期確認を目的に，事前に計画された中間解析を，それぞれ 3 回及び年 2 回実施する計画とした。

Figure 4-1　　試験デザイン（PARADIGM-HF）



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

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：7980 名（3990 名／投与群）

被験者数設定の根拠

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

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

対象疾患及び主要な組入れ基準

1. 本試験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られる患者。
2. 外来患者で 18 歳以上の男女。
3. NYHA 心機能分類が II～IV 度の HFrEF 患者。以下の両方の基準を満たす。
   - Visit 1 の LVEF が 40%以下（治験実施計画書改訂 1：≤35%）［過去 6 ヵ月以内に医療機関で実施した心エコー，マルチゲートスキャン，コンピュータ断層撮影，磁気共鳴映像法，又は心室血管造影の測定結果は利用可能。ただし，その測定以後に 40%（35%）を超えていないこと］。
   - Visit 1 の脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide，BNP）が 150 pg/mL 以上［あるいはヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）が 600 pg/mL 以上］，又は Visit 1 の BNP が 100 pg/mL 以上（あるいは NT-proBNP が 400 pg/mL 以上）で，かつ直近 12 ヵ月以内に心不全による入院の既往がある。
4. Visit 1 前 4 週間以上にわたり，一定の用量で ACE 阻害薬 1 剤又は ARB 1 剤の投与を受けている患者（Visit 1 前 4 週間以上にわたり，エナラプリル 10 mg/日相当又はそれ以上の用量の ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けている必要がある）。
5. Visit 1 前 4 週間以上にわたり，一定の用量でβ遮断薬の投与を受けている患者。ただし，禁忌又は忍容性が不良な場合を除く。
6. アルドステロン拮抗薬は，腎機能，血清カリウム値，及び忍容性を考慮の上，すべての患者で投与を検討する。投与する場合は，ガイドラインの推奨用量及び忍容性に応じた最適な用量を，Visit 1 前 4 週間以上にわたり一定の用量で投与する。エビデンスに基づく他の心不全治療も実施を検討する［ガイドラインで一部の患者に推奨されている，心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy，CRT）や植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator，ICD）等］。

ランダム化時の主な除外基準を以下に示す。

- 症候性低血圧を有する，又は収縮期血圧（systolic blood pressure，SBP）が Visit 1 で 100 mmHg 未満あるいは Visit 3 又は Visit 5 で 95 mmHg 未満の患者。
- Visit 1，Visit 3，Visit 5 のいずれかで eGFR（MDRD による簡易式）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満又は eGFR の低下率（Visit 1 から Visit 3 まで，又は Visit 1 から Visit 5 まで）が 25%（治験実施計画書改訂 1：35%）を超える患者。
- 血清カリウムが Visit 1 で 5.2 mmol/L を超える患者，若しくは Visit 3 又は Visit 5 で 5.4 mmol/L を超える患者。

用量及び投与方法

LCZ696 は 50 mg，100 mg，及び 200 mg 錠，エナラプリルは 2.5 mg，5 mg，及び 10 mg 錠が提供された。治験薬はいずれも経口投与とした。

ランダム化（Visit 5）は双方向電話自動応答システム（interactive voice response system，IVRS）によって実施した。治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師），若しくは治験協力者は，観察期終了後（Visit 5）に，被験者の適格性を確認後，登録に必要な情報を IVRS（又はウェブベースのシステム）に登録した後，投与する薬剤の治験薬番号（投与群と用量レベルに対応）を入手した。ランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて，IVRS 設置者が作成した。

単盲検実薬投与観察期：

Visit 1 の選択基準を満たした被験者に，Visit 2 からエナラプリル 10 mg bid を 2 週間投与した。続いて Visit 3 の翌日から LCZ696 100 mg bid を 1～2 週間投与した後，Visit 4（当日）に LCZ696 200 mg bid に増量し，2～4 週間投与した。なお，以下のいずれかに該当する場合は，エナラプリル 5 mg bid（1～2 週間投与）から開始してもよいこととしたが（Visit 2A），単盲検実薬投与観察期は計 10 週間を超えないこととした。

- 登録時点で ARB による治療を受けている場合（ACE 阻害薬の投与経験がない）。
- ACE 阻害薬の本治験実施計画書で規定する最低用量（選択基準 4 参照）で治療中の被験者で，エナラプリル 10 mg bid 投与に直接切り替えることが忍容でないと治験担当医師が判断した場合。

なお，本試験登録時に ACE 阻害薬又は ARB を使用していた場合，単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了後から LCZ696 投与開始まで，及び単盲検実薬投与観察期の投与終了後から二重盲検治療期の投与開始までは，各 36 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

二重盲検治療期：

Visit 5（ランダム化時）で，LCZ696 群に割り付けられた被験者には LCZ696 200 mg を，エナラプリル群に割り付けられた被験者にはエナラプリル 10 mg を，いずれも 1 日 2 回投与した。治験薬の投与は Visit 5 の翌日に開始し，目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）に対して忍容でない場合は，まず併用薬（例：カルシウム拮抗薬，利尿薬，硝酸薬，α 遮断薬）を減量又は中止することとし，それでも状態が改善されない場合は，治験薬の用量調節（一段階低い用量レベルに減量）又は一時中断を可とした。被験者の状態が安定した後，治験実施計画書で規定した手順に従い，治験薬を再増量又は再投与し，治験薬の目標用量へ徐々に戻すことを試みることとした。

二重盲検治療期では，被験者，治験担当医師，治験協力者，評価担当者，及びデータ解析担当者に対し，ランダム化からデータベース固定時まで盲検性が維持された。薬物動態分析者は薬物動態分析の結果をデータベース固定時まで厳密に保管した。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：1 週間
- 単盲検実薬投与観察期：5～10 週間
- 二重盲検治療期：event-driven
  被験者が治験薬の投与を継続しているか否かによらず，主要評価項目に該当するイベントを発現した被験者が予定の数（2410 名）に到達するまで，又は試験が早期終了するまで（事前に設定した有効性又は無益性の基準に達するまで）観察及びデータ収集を継続することとした。

評価項目

有効性

Time to event の評価項目の起点及び副次評価項目のベースラインは，いずれもランダム化時（0 週時）とした。有効性・安全性の項目について二重盲検治療期の最初の 4 ヵ月間は 2～8 週ごと，その後は 4 ヵ月ごとに評価した。

（1）主要評価項目

- 心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間

（2）副次評価項目

- 全死亡までの時間
- ランダム化後 8 ヵ月（以下，8 ヵ月）時の clinical summary score のベースラインからの変化量。clinical summary score は KCCQ（ランダム化時，4 ヵ月時，及び 8 ヵ月時に実施）を用いた心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインのスコアに基づく。
- 心房細動の新規発症までの時間
- 以下の腎複合エンドポイントのいずれかが最初に起こるまでの時間：1) eGFR がベースラインから 50%低下，2) eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満で，かつベースラインからの低下量が 30 mL/min/1.73 m^2 超，3) ESRD への移行

上記の評価項目のうち，全死亡，心不全による入院，心房細動の新規発症，及び腎複合エンドポイントは，治験責任医師による評価とは別にエンドポイント判定委員会（Clinical Endpoint Adjudication Committee，CEC）で評価した。CEC は全死亡の死因を特定し，またイベントを非致死性と判定する場合，それが事前に規定したエンドポイントの基準に合致するかどうかを決定した。主要及び副次評価項目の解析には，データカットオフ日（2014 年 3 月 31 日）までに発現し，CEC による確認が終了した全データを用いた。

（3）重要な探索的評価項目

- 初回入院（すべて及び原因別）までの時間
- 心不全の悪化に対する治療の強化*までの時間
  * 心不全症状及び徴候の悪化に対する治療薬の新規追加，静脈内投与を要する治療，又は 1 ヵ月を超えて継続する利尿薬の増量投与（増量有無は治験担当医師判断に基づく）と定義，いずれも初回のイベントを評価
- 血漿中 NT-proBNP のベースライン（Visit 2 / 2A）からの変化（対ベースライン比）

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン

本試験では，血管浮腫が疑われる事象（血管浮腫様の事象）は血管浮腫判定委員会で評価された。

PK

バイオマーカーサブスタディに参加した被験者を対象に，血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの濃度を測定した。

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化されたすべての被験者。ただし，ランダム化の基準を満たしていないが，誤って本試験にランダム化された被験者は，治験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外することとした。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析することとした。
- Per-protocol 集団（per protocol set，PPS）：二重盲検治療期中に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱は，解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。

主要評価項目：

心血管死及び心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間に対し，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を帰無仮説（H_{10}：$\lambda_2/\lambda_1 \geq 1$）及び対立仮説（$H_{1a}$：$\lambda_2/\lambda_1 < 1$）を設定して検証した。ここで，$\lambda_1$, λ_2 はそれぞれエナラプリル群，LCZ696 群のハザードを示す。

主要解析（FAS での CEC 判定に基づく主要評価項目）では，治療群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，治療効果（エナラプリル群に対する LCZ696 群）のハザード比及びその両側信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。また，Kaplan-Meier 法を用いて生存関数を投与群別に推定し，Kaplan-Meier 曲線を示した。複合エンドポイントの各コンポーネントについても主要評価項目と同様に，投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

主要な帰無仮説の有意水準は，中間解析での消費分を考慮し，試験全体の片側有意水準を 0.025 に維持するよう調整した。

主要評価項目について，中間解析を含む各解析の時点までにイベント（心血管死又は心不全による入院）の発現がなく，「同意の撤回」，「追跡不能」，「心血管以外を原因とする死亡」の少なくとも一つ以上に該当する被験者は打ち切り扱いとし，打ち切り日は上記のいずれか最も早い発現日とした。ただし，追跡不能の場合の打ち切り日は，データカットオフ日以前の最終来院日とした。

副次有効性評価項目：

4 つの副次評価項目について，LCZ696 とエナラプリルの有効性に差はないという帰無仮説に対し，LCZ696 の有効性はエナラプリルより優るという対立仮説を設定した。これらの仮説検定は，主要有効性評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施する計画とし，逐次棄却型多重比較法を用いて，試験全体の検定の有意水準が保持されるよう調整した。

8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score の変化量の群間比較は，共分散行列に無構造を仮定した反復測定共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて行った。モデルには，投与群，地域，visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果，ベースラインの測定値を共変量に含めた。FAS に対する解析は，8 ヵ月時までのすべてのデータを対象とし，欠測値は「ランダムに欠測する」（missing at random）と仮定して補填した。なお，死亡例では死亡後のデータはスコア 0（最悪値）とした。その他の副次評価項目については，主要評価項目の解析と同様に，投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

重要な探索的評価項目：

探索的評価項目については，多重性の調整は行わなかった。統計手法は，第 5 部に添付した総括報告書に示した。

中間解析:

本試験では有効性による早期終了の必要性を確認するため 3 回の中間解析を計画した。すなわち，主要有効性評価項目の複合エンドポイント（心血管死及び心不全による入院）の予定のイベント数（2410 名）の約 1/3（804 名），1/2（1205 名），2/3（1607 名）に到達した時点で中間解析を実施する計画とした。各中間解析では，主要評価項目の複合エンドポイントに加えて，心血管死についても単独で評価することとした。有効性の中間解析の有意水準（片側）は，Haybittle-Peto 法に従い，第 1 回は 0.0001，第 2 回及び第 3 回はいずれも 0.001 とした。各中間解析は，データカットオフ日までにランダム化されたすべての被験者のデータを対象とし，複合エンドポイントと心血管死のいずれの p 値も片側有意水準を下回った場合は，エナラプリルに対する LCZ696 の優越性が検証されたと結論し，本試験は早期に終了する計画とした。

第 3 回中間解析（データカットオフ）：

第 3 回の中間解析にて，複合エンドポイント及び心血管死の p 値がいずれも事前に定めた有意水準を下回ったため，Executive Committee（外部の実行委員会組織）は 2014 年 3 月 31 日を主要及び副次有効性解析のデータカットオフ日と定め，本試験は早期に終了した。2014 年 4 月 1 日より，治験責任医師は試験継続中の被験者に，直ちに最終 visit の来院を指示し，同年 5 月 [redacted] 日に最後の被験者の最終 visit が完了した。

解析対象データとして，主要及び副次評価項目についてはデータカットオフ日までに発現し，CEC が認定した全データを用いた。探索的な有効性評価項目についても，データカットオフ日までに発現したイベントを用いることとした。なお，安全性の解析には各被験者の最終 visit までの全データを用いることとした。

主要及び副次評価項目の最終解析の検定の有意水準は，治験実施計画書の規定に従い，第 3 回目の中間解析に割り当てられた有意水準（片側 $\alpha = 0.001$）とした。

(3) 安全性

二重盲検治療期での安全性評価は安全性解析対象集団（SAF）を対象に実施した。

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，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 17.0 を使用した。

有害事象は発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，基本語（preferred term，PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

臨床検査は，ベースライン（Visit 5）及び最終評価時までの測定値，ベースラインから 12 ヵ月時及び最終評価時までの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。また，ベースライン後のいずれかの時点で，臨床検査値の注目すべき変動の基準に該当した被験者の割合を投与群別に要約した。さらに，肝機能障害関連及び腎機能障害関連の臨床検査データ，血清カリウムに関しては，

別途臨床的に注目すべき異常の基準を事前に設定し，これに該当した被験者の割合を投与群別に要約した。

（4）PK

サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの定常状態での血漿中濃度推移を図示した。母集団薬物動態解析モデルは，本試験及び他試験の被験者から得られたサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの血漿中濃度を用いて構築し，PK に影響を及ぼす有意な共変量を検討した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

スクリーニングされた 18071 名のうち，10521 名が単盲検実薬投与観察期に組み入れられた。8437 名が観察期を完了し，2084 名（19.8%）が観察期で中止した（エナラプリル投与の観察期中止：1102 名，LCZ696 投与の観察期中止：982 名）。いずれの観察期も，有害事象による中止が最も多く，その割合は 2 つの実薬投与観察期で同程度であった（Table 14.1-1.3.a）。

二重盲検治療期に対しては，観察期を完了した 8437 名のうち，結果的にランダム化されなかった 1 名（理由不明）を除く 8436 名に，観察期未完了にもかかわらず誤ってランダム化された 6 名を加えた 8442 名が，LCZ696 又はエナラプリルのいずれかにランダムに割り付けられた（LCZ696 群 4209 名，エナラプリル群 4233 名，以下同順）。そのうち 10 名（誤ってランダム化された 6 名を含む）は治験薬が投与されなかった（Table 14.1-1.3）。

二重盲検治療期に 2535 名が治験薬の投与を中止し，試験終了時点で治験薬投与完了の有無が欠測の 8 名を除く 5899 名が治験薬の投与を完了した。治験薬投与中止の割合は LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低かった（28.1%，32.0%）。治験薬投与中止の理由は有害事象（10.4%，12.1%），死亡（10.2%，12.1%）が多かったが，いずれも発現頻度は LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低かった。

Table 4-1 被験者の内訳（PARADIGM-HF）

	LCZ696 n (%)	Enalapril n (%)	Total n (%)
Screen set [a)]	-	-	18071 (100)
Screen failure [b)]	-	-	7534 (41.69)
Run-in set [c)]	-	-	10521 (100)
Enalapril run-in	-	-	10513 (99.92)
Failed in enalapril run-in	-	-	1102 (10.47)
Dead	-	-	55 (0.52)
LCZ696 run-in	-	-	9419 (89.53)
Failed in LCZ696 run-in	-	-	982 (9.33)
Dead	-	-	63 (0.60)
Run-in failure	-	-	2084 (19.81)
Randomized	-	-	6 (0.06)
Run-in complete	-	-	8437 (80.19)
Not randomized	-	-	1 (0.01)
Randomized set for double-blind period	4209 (100)	4233 (100)	8442 (100)
Mis-randomized [d)]	4 (0.10)	2 (0.05)	6 (0.07)
GCP violations	18 (0.43)	19 (0.45)	37 (0.44)
Patients who permanently discontinued study treatment during double-blind period	1182 (28.08)	1353 (31.96)	2535 (30.03)
Primary reason for EOS treatment			
AE(s)	437 (10.38)	510 (12.05)	947 (11.22)
Abnormal laboratory value(s)	7 (0.17)	6 (0.14)	13 (0.15)
Unsatisfactory therapeutic effect	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Patient's condition no longer requires study drug	3 (0.07)	4 (0.09)	7 (0.08)
Lost to follow-up	8 (0.19)	8 (0.19)	16 (0.19)
Administrative problems	12 (0.29)	9 (0.21)	21 (0.25)
Death	430 (10.22)	512 (12.10)	942 (11.16)
Protocol deviation	5 (0.12)	3 (0.07)	8 (0.09)
Patient's request	208 (4.94)	219 (5.17)	427 (5.06)
Other	72 (1.71)	81 (1.91)	153 (1.81)
Missing end of treatment	5 (0.12)	3 (0.07)	8 (0.09)
Patients completed study treatment [e)]	3022 (71.80)	2877 (67.97)	5899 (69.88)

Source：Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.3
AE = adverse event，EOS = end of study
a) 同一被験者であっても再スクリーニング時に初回スクリーニング時と異なる被験者番号が付与された場合は，異なる被験者として集計した。
b) この他に，単盲検実薬投与観察期に来院したが治験薬を投与されなかった 16 名が run-in-set から除外された。
c) 単盲検実薬投与観察期に組み入れられた被験者のうち 8 名は，エナラプリル投与を受けずに LCZ696 投与を受けた。
d) いずれの被験者も治験薬を投与されなかった。
e) 本試験終了時点で治験薬投与を継続していた被験者。

解析したデータセット

治験実施計画書からの逸脱の定義及びそれらのデータの解析上の取扱いは，開鍵前に解析計画書で規定した。二重盲検治療期でランダム化された 8442 名のうち，治験実施計画書からの逸脱に該当した被験者は 1005 名（11.9%）で，その割合は投与群間で同程度であった（LCZ696 群 12.0%，エナラプリル群 11.8%）。そのうち，「GCP 違反」（37 名）及び「誤ってランダム化」（6 名）の計 43 名（0.51%）を FAS から除外し，それ以外の治験実施計画書からの重大な逸脱を含めた計 89 名（1.1%）を PPS から除外した。FAS，PPS から除外された被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 4-2）。FAS のうち，二重盲検治療期に中止した被験者は 1603 名（19.0%）であった。このうち，中止後の生存状況が不明の被験者は 20 名であった（Table 14.1-1.1）。

ランダム化された被験者のうち，治験薬が投与されなかった 10 名を除く 8432 名を SAF とした。

Table 4-2　　解析対象集団（PARADIGM-HF）

	LCZ696 n (%)	Enalapril n (%)	Total n (%)
ランダム化集団（RAN）	4209 (100)	4233 (100)	8442 (100)
最大の解析対象集団（FAS）	4187 (99.48)	4212 (99.50)	8399 (99.49)
Per-protocol 集団（PPS）	4166 (98.98)	4187 (98.91)	8353 (98.95)
安全性解析対象集団（SAF）	4203 (99.86)	4229 (99.91)	8432 (99.88)

Source：Table 14.1-1.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-3 に示す。

本試験の実施地域は広範囲で，ランダム化された被験者の人種はさまざまであったが，いずれの投与群も白人が全体の約 2/3 を占めた。

被験者のベースラインの背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。全体の平均 LVEF は 29.5%で，LVEF ≤ 35%の被験者は全体の約 9 割（88.6%）であった。ランダム化時点（二重盲検治療期のベースライン）での NYHA 心機能分類はほとんどが II 度又は III 度で（それぞれ 70.3%，24.1%），IV 度の被験者はわずか（0.71%）であった。ベースライン時の平均 SBP は 121.4 mmHg，NT-proBNP の中央値は 190.3 pmol/L（1609.8 pg/mL）であった。年齢の平均値は 63.8 歳，65 歳以上の被験者は全体の約半数（49.1%），75 歳以上は約 2 割（18.6%）であった。

年齢別（< 65 歳 / ≥ 65 歳，< 75 歳 / ≥ 75 歳），性別，地域別，NYHA 心機能分類（I / II 度，III / IV 度）別，ベースラインの LVEF（≤ 35% / > 35%）別の分布も投与群間で不均衡はみられなかった。

ほとんどの被験者が推奨される心不全の治療薬を投与されており，β 遮断薬，利尿薬，ACE 阻害薬の使用頻度が高かった。ICD（CRT-D を含む）及び CRT（CRT-P 及び CRT-D）の使用率はそれぞれ約 15%及び約 7%であった（Table 14.1-3.2.8）。

Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，RAN）

	LCZ696 N = 4209	Enalapril N = 4233	Total N = 8442
Age (years)			
n	4209	4233	8442
Mean	63.78	63.82	63.80
Age category - n (%)			
< 65 years	2122 (50.42)	2177 (51.43)	4299 (50.92)
≥ 65 years	2087 (49.58)	2056 (48.57)	4143 (49.08)
< 75 years	3423 (81.33)	3450 (81.50)	6873 (81.41)
≥ 75 years	786 (18.67)	783 (18.50)	1569 (18.59)
Gender - n (%)			
Male	3321 (78.90)	3274 (77.34)	6595 (78.12)
Female	888 (21.10)	959 (22.66)	1847 (21.88)
Predominant race - n (%)			
Caucasian	2780 (66.05)	2799 (66.12)	5579 (66.09)
Black	213 (5.06)	215 (5.08)	428 (5.07)
Asian	760 (18.06)	750 (17.72)	1510 (17.89)
Native American	84 (2.00)	88 (2.08)	172 (2.04)
Other	372 (8.84)	380 (8.98)	752 (8.91)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic / Latino	777 (18.46)	778 (18.38)	1555 (18.42)
Chinese	242 (5.75)	251 (5.93)	493 (5.84)
Indian	335 (7.96)	333 (7.87)	668 (7.91)
Japanese	2 (0.05)	0 (0.00)	2 (0.02)
Mixed ethnicity	32 (0.76)	39 (0.92)	71 (0.84)
Other	2821 (67.02)	2832 (66.90)	5653 (66.96)
Baseline LVEF - (%)			
n	4209	4232	8441
Mean	29.55	29.41	29.48
Baseline LVEF group - n (%)			
≤ 35%	3736 (88.76)	3742 (88.40)	7478 (88.58)
> 35%	473 (11.24)	490 (11.58)	963 (11.41)
NYHA class at randomization - n (%)			
Class I	183 (4.35)	213 (5.03)	396 (4.69)
Class II	3007 (71.44)	2930 (69.22)	5937 (70.33)
Class III	979 (23.26)	1056 (24.95)	2035 (24.11)
Class IV	33 (0.78)	27 (0.64)	60 (0.71)

	LCZ696 N = 4209	Enalapril N = 4233	Total N = 8442
BMI (kg/m^2)			
n	4203	4229	8432
Mean	28.14	28.20	28.17
Baseline SBP (mmHg)			
n	4209	4233	8442
Mean	121.53	121.22	121.38
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
n	4209	4233	8442
Mean	67.60	67.73	67.66
Baseline eGFR group - n (%)			
< 60 (mL/min/1.73 m^2)	1552 (36.87)	1530 (36.14)	3082 (36.51)
≥ 60 (mL/min/1.73 m^2)	2657 (63.13)	2703 (63.86)	5360 (63.49)
Baseline NT-proBNP (pmol/L) [a)]			
n	4204	4224	8428
Median	192.52	188.33	190.28
Baseline BNP (pmol/L) [a)]			
n	4183	4199	8382
Median	73.55	72.31	73.03
Hypertension at baseline - n (%)			
Yes	2980 (70.80)	2990 (70.64)	5970 (70.72)
No	1229 (29.20)	1243 (29.36)	2472 (29.28)
Diabetic at baseline - n (%)			
Yes	1462 (34.74)	1465 (34.61)	2927 (34.67)
No	2747 (65.26)	2768 (65.39)	5515 (65.33)
Treated with ACEi - n (%)			
No	930 (22.10)	952 (22.49)	1882 (22.29)
Yes	3279 (77.90)	3281 (77.51)	6560 (77.71)
Treated with ARB - n (%)			
No	3271 (77.71)	3264 (77.11)	6535 (77.41)
Yes	938 (22.29)	969 (22.89)	1907 (22.59)
Treated with beta-blocker - n (%)			
No	234 (5.56)	249 (5.88)	483 (5.72)
Yes	3975 (94.44)	3984 (94.12)	7959 (94.28)
Treated with diuretic- n (%)			
No	714 (16.96)	757 (17.88)	1471 (17.42)
Yes	3495 (83.04)	3476 (82.12)	6971 (82.58)
Treated with an aldosterone antagonist - n (%)			
No	1805 (42.88)	1706 (40.30)	3511 (41.59)
Yes	2404 (57.12)	2527 (59.70)	4931 (58.41)

Source：Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2
a) pg/mL への換算は，NT-proBNP は pmol/L × 8.46，BNP は pmol/L × 3.47

有効性の結果

RAN（N = 8442）での二重盲検治療期の追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 2.27（0～4.25）年，エナラプリル群 2.25（0～4.26）年で，投与群間で同程度であった（Table 14.1-2.1）。

（1）主要評価項目

主要複合エンドポイント，心血管死，及び心不全による入院の群間比較を Table 4-4 に，主要複合エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-2 に示す。

FAS（N = 8399）での，データカットオフ日（2014 年 3 月 31 日）時点の CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントは，LCZ696 群の 914 名（21.8%），エナラプリル群の 1117 名（26.5%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.80（0.73～0.87）で，LCZ696 は主要複合エンドポイントの発現リスクを 20%減少させ，投与群間に有意な差が認められた（片側 $p < 0.0001$）。主要複合エンドポイントの発現率の投与群間差は治験薬投与開始後早期より明らかで，その差は試験期間を通して維持された。

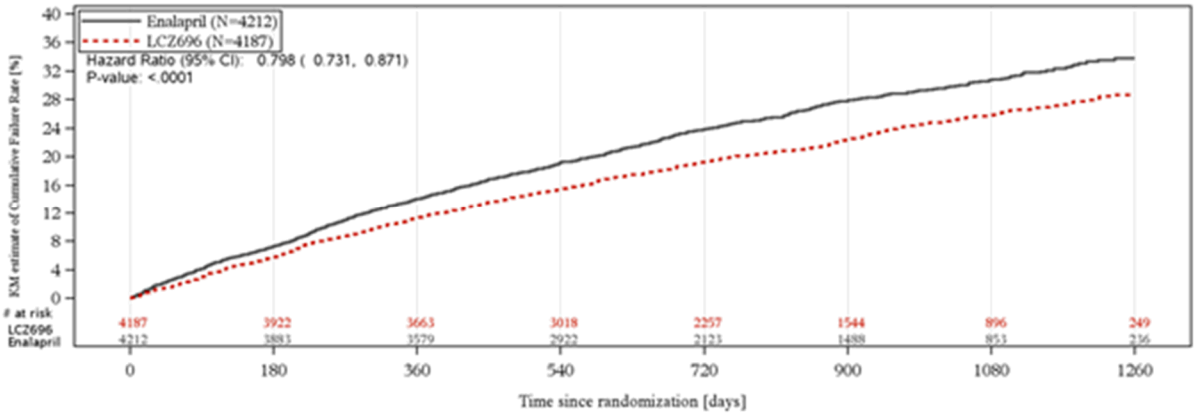
主要複合エンドポイントを構成する各コンポーネントである心血管死及び心不全による初回入院についても，LCZ696 はエナラプリルに比べて発現リスクをそれぞれ 20%（ハザード比 0.80，95% CI 0.71～0.89，片側 $p < 0.0001$）及び 21%（ハザード比 0.79，95% CI 0.71～0.89，片側 $p < 0.0001$）減少させた。

Table 4-4　主要複合エンドポイント，心血管死，及び心不全による入院の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

			LCZ696 vs Enalapril	
	LCZ696 n/N (%)	Enalapril n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	One-sided p-value
Primary Composite	914/4187 (21.83)	1117/4212 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	p < 0.0001
CV death	558/4187 (13.33)	693/4212 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	p < 0.0001
1st HF Hospitalization	537/4187 (12.83)	658/4212 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	p < 0.0001

Source：Table 14.2-1.1
CV = cardiovascular，HF = heart failure
ハザード比及びその 95% CI，片側 p 値は，治療群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。

Figure 4-2　主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全による入院）の Kaplan-Meier 曲線（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）



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

（2）副次評価項目

1）全死亡

FAS（N＝8399）での，データカットオフ日（2014 年 3 月 31 日）時点で，全死亡は LCZ696 群の 711 名（16.98%），エナラプリル群の 835 名（19.82%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.84（0.76～0.93）で，LCZ696 はエナラプリルに比べて全死亡の発現リスクを 16%低下させ，第 3 回の中間解析に割り当てられた片側 α＝0.001 に対し逐次棄却型多重比較法により調整された有意水準（p＜0.0008 で有意と判定）のもとで，投与群間に有意な差が認められた（片側 p＝0.0005）（Table 4-5）。全死亡の発現に対する LCZ696 の治療効果は試験期間を通して維持された（Figure 14.2-2.3，Table 14.2-2.16）。

Table 4-5　全死亡の群間比較（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，FAS）

			LCZ696 vs Enalapril	
	LCZ696 n/N (%)	Enalapril n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	One-sided p-value
All-cause death	711/4187 (16.98)	835/4212 (19.82)	0.8445 (0.7642, 0.9334)	0.0005

Source：Table 14.2-2.1
ハザード比及びその 95% CI，片側 p 値は，治療群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで推定した。

2）KCCQ に基づく clinical summary score の変化量

8 ヵ月時の，KCCQ の心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインに基づく clinical summary score（スコアの範囲：0～100，スコアが高いほど心不全に伴う症状と身体的制限が少ないことを示す）のベースラインからの変化量（モデルにより求めた最小二乗平均）は，LCZ696 群で−2.99，エナラプリル群で−4.63 であり，clinical summary score は両群で低下（悪化）した。しかし，

LCZ696 群の変化量はエナラプリル群に比べて小さく，LCZ696 群では心不全症状や身体的制限の悪化の程度がより小さいことが示された。スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群－エナラプリル群）は 1.64（95% CI 0.63～2.65）で，第 3 回の中間解析に割り当てられた片側 $\alpha = 0.001$ に対し逐次棄却型多重比較法により調整を行った有意水準（$p \leq 0.0002$ で有意と判定）では，投与群間に有意な差は認められなかった（反復測定 ANCOVA モデル，片側 $p = 0.0007$）（Table 14.2-2.4）。

8 ヵ月時の，KCCQ の各サブドメインのスコアのベースラインからの変化量（低下）は，すべてのサブドメインに対して LCZ696 群はエナラプリル群に比べて小さかった（反復測定 ANCOVA モデル，調整なし，両側 $p < 0.05$）（Table 14.2-2.4）。

3）心房細動の新規発症

新規の心房細動の発現率は，LCZ696 群（3.2%）とエナラプリル群（3.2%）で，投与群間に有意な差は認められなかった（Cox 比例ハザードモデル，ハザード比 0.97，95% CI 0.72～1.31，片側 $p = 0.418$）（Table 14.2-2.1）。

4）腎複合エンドポイント発現

腎複合エンドポイント（eGFR がベースラインから 50%低下，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満で，かつベースラインからの低下量が 30 mL/min/1.73 m^2 超，ESRD への移行から成る）の発現率に対する群間比較の結果，投与群間に有意な差は認められなかった（Cox 比例ハザードモデル，ハザード比 0.86，95% CI 0.65～1.13，片側 $p = 0.1424$）（Table 14.2-2.1）。しかし，標準的な腎複合エンドポイント（eGFR の 50%低下又は ESRD への移行）に対する事後解析の結果，両側 $\alpha = 0.05$ のもとで投与群間に有意な差が認められた（Cox 比例ハザードモデル，ハザード比 0.629，95% CI 0.417～0.950，両側 $p = 0.0276$）（Table 14.2-2.1.post.01，Figure 14.2-2.7.post.01）。

（3）重要な探索的評価項目

探索的評価項目は検定の第一種の過誤確率に対する調整が行われていないため，p 値の解釈には留意が必要である。

1）入院（すべて及び原因別）

データカットオフ日（2014 年 3 月 31 日）時点までに報告された何らかの原因による入院は LCZ696 群の 1660 名（39.65%），エナラプリル群の 1827 名（43.38%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.88（0.82～0.94）で，LCZ696 はエナラプリルに比べてあらゆる入院の発現リスクを 12%減少させた（両側 $p = 0.0001$）。入院の原因を心血管事象及びそれ以外に分けた場合でも，LCZ696 はエナラプリルに比べて入院の発現リスクをそれぞれ 12%（ハザード比 0.88，95% CI 0.81～0.95，両側

p＝0.0008），13%（ハザード比 0.87，95% CI 0.80～0.96，両側 p＝0.0047）減少させた（Table 14.2-3.2）。

2）心不全の悪化に対する治療の強化

心不全の悪化に対する治療の強化を要した被験者は，LCZ696 群の 520 名（12.42%），エナラプリル群の 604 名（14.34%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.84（0.74～0.94）で，LCZ696 はエナラプリルに比べて心不全の悪化に対する治療強化までの時間を遅延させた（両側 p＝0.0029）（Table 14.2-3.15）。

3）血漿中 NT-proBNP のベースライン（単盲検実薬投与観察期の開始時）からの変化（対ベースライン比）

血漿中 NT-proBNP はいずれの投与群でも低下したが，対ベースライン比はエナラプリル群に比べて LCZ696 群で小さかった。対ベースライン比の幾何平均の投与群間比（LCZ696 群/エナラプリル群）は，4 週時が 0.74，8 ヵ月時が 0.75 であり，いずれの時点でもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で約 25%小さかった（ANCOVA，いずれも両側 p＜0.0001）（Table 14.2-3.29.post.01）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

二重盲検治療期の治験薬投与期間（SAF）は投与群間で同程度であった［中央値（範囲）LCZ696 群 24.4（0.03～50.96）ヵ月，エナラプリル群 23.5（0.03～51.02）ヵ月］（Table 14.3-1.1）。いずれの投与群も，ほとんどの被験者が治療期間を通して目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）の投与を受けたが，最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は LCZ696 群（69.6%）がエナラプリル群（67.5%）に比べて高かった（Table 14.3-1.8）。最終来院時に治験薬投与を受けていた被験者での平均 1 日投与量（標準偏差）は，LCZ696 群 374.8（72.05） mg，エナラプリル群 18.9（3.40） mg であった（Table 14.3-1.9）。

（2）有害事象

二重盲検治療期の有害事象，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を投与群別に Table 4-6 に示す。

Table 4-6　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（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203 n (%)	Enalapril N = 4229 n (%)	Total N = 8432 n (%)
Patients with at least one AE	3419 (81.3)	3503 (82.8)	6922 (82.1)
Patients with at least one serious AE	1937 (46.1)	2142 (50.7)	4079 (48.4)
Patients who died	729 (17.3)	848 (20.1)	1577 (18.7)
Patients who discontinued study drug due to AEs [a)]	450 (10.7)	516 (12.2)	966 (11.5)
Discontinued study drug due to SAEs [a)]	345 (8.2)	399 (9.4)	744 (8.8)
Discontinued study drug due to non-serious AEs [a)]	117 (2.8)	134 (3.2)	251 (3.0)

Source：Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-1.13，Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3
SAE = serious adverse event
a) 投与中止時に重篤又は非重篤な有害事象を両方発現している場合は各項目で 1 名ずつカウントした。

1）有害事象

二重盲検治療期（SAF）の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-10 に示す。

二重盲検治療期（SAF）に報告された有害事象の全発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 81.4%（3419/4203 名），エナラプリル群 82.8%（3503/4229 名），以下同順］。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は，低血圧（17.61%，11.97%），心不全（17.37%，19.67%），高カリウム血症（11.61%，14.00%），腎機能障害（10.14%，11.52%），咳嗽（8.78%，12.60%），浮動性めまい（6.33%，4.87%），心房細動（5.97%，5.58%），肺炎（5.40%，5.60%），末梢性浮腫（5.12%，5.04%），呼吸困難（5.07%，7.24%），及び気管支炎（4.35%，5.30%）であった。そのうち，低血圧及び浮動性めまいの発現率はエナラプリル群に比べて LCZ696 群が高く，心不全，高カリウム血症，腎機能障害，咳嗽，及び呼吸困難は LCZ696 群が低かった。

2）副作用

二重盲検治療期（SAF）の投与群別の副作用の発現被験者数・発現率を Table 4-11 に示す。

副作用の全発現率は LCZ696 群（21.65%，910/4203 名）がエナラプリル群（23.08%，976/4229 名）に比べて低かった。主な副作用（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，低血圧（10.23%，6.93%），高カリウム血症（4.59%，5.60%），腎機能障害（2.78%，4.23%），及び咳嗽（1.52%，3.81%）であった。そのうち，低血圧の発現率はエナラプリル群に比べて LCZ696 群が高く，高カリウム血症，腎機能障害，及び咳嗽は LCZ696 群が低かった。

3）重症度別の有害事象

二重盲検治療期（SAF）にみられた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の全発現率はエナラプリル群（36.65%，1550/4229 名）に比べて LCZ696 群

（33.00%，1387/4203 名）が低かったが，低血圧，高カリウム血症，腎機能障害，及び血管浮腫に関しては，いずれも高度の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.6）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

二重盲検治療期（SAF）での死亡率は LCZ696 群 17.3%（729/4203 名），エナラプリル群 20.1%（848/4229 名）で，エナラプリル群に比べて LCZ696 群が低かった（Table 4-6）。

RAN での死亡被験者数・死亡率を Table 4-7 に示す。CEC 判定に基づく死因別の内訳は（%は各投与群の全死亡に対する割合），心血管系（心血管死）がほとんどで（LCZ696 群 78.43%，エナラプリル群 82.92%，以下同順），特に突然死（35.15%，37.16%）及びポンプ機能不全（20.59%，22.10%）による死亡が多かった。これらの心血管死の発現率は，LCZ696 群がエナラプリル群に比べて低かった。

Table 4-7 死亡被験者数・死亡率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，RAN）

	LCZ696 N = 4209 n (%)	Enalapril N = 4233 n (%)	Total N = 8442 n (%)
Number of patients who died	714 (100)	837 (100)	1551 (100)
CV death	560 (78.43)	694 (82.92)	1254 (80.85)
Fatal MI	25 (3.50)	33 (3.94)	58 (3.74)
Pump failure	147 (20.59)	185 (22.10)	332 (21.41)
Sudden death	251 (35.15)	311 (37.16)	562 (36.23)
-Witnessed or last seen alive < 1 h	168 (23.53)	213 (25.45)	381 (24.56)
-Last seen alive ≥ 1 h and < 24 h	83 (11.62)	98 (11.71)	181 (11.67)
Presumed sudden death	26 (3.64)	23 (2.75)	49 (3.16)
Presumed CV death	67 (9.38)	95 (11.35)	162 (10.44)
Fatal stroke	30 (4.20)	34 (4.06)	64 (4.13)
-Ischemic	20 (2.80)	22 (2.63)	42 (2.71)
-Ischemic with hemorrhagic conversion	2 (0.28)	2 (0.24)	4 (0.26)
-Primary intracranial hemorrhage	5 (0.70)	9 (1.08)	14 (0.90)
-Unknown	3 (0.42)	1 (0.12)	4 (0.26)
Fatal pulmonary embolism	4 (0.56)	3 (0.36)	7 (0.45)
CV procedural	3 (0.42)	4 (0.48)	7 (0.45)
-CABG	0	2 (0.24)	2 (0.13)
-PCI / stenting	1 (0.14)	0	1 (0.06)
-Valvular	1 (0.14)	0	1 (0.06)
-Other	1 (0.14)	2 (0.24)	3 (0.19)
Other CV death	7 (0.98)	6 (0.72)	13 (0.84)
Non-CV death	120 (16.81)	110 (13.14)	230 (14.83)
Infection	36 (5.04)	34 (4.06)	70 (4.51)
Malignancy	41 (5.74)	41 (4.90)	82 (5.29)
Renal	1 (0.14)	1 (0.12)	2 (0.13)
Accidental	13 (1.82)	6 (0.72)	19 (1.23)
Pulmonary	7 (0.98)	13 (1.55)	20 (1.29)
Suicide	4 (0.56)	1 (0.12)	5 (0.32)
GI	16 (2.24)	10 (1.19)	26 (1.68)
Other non-CV	2 (0.28)	4 (0.48)	6 (0.39)
Unknown	34 (4.76)	33 (3.94)	67 (4.32)

Source：Table 14.3.1-1.10

CABG = coronary artery bypass graft，GI = gastrointestinal，MI = myocardial infarction，PCI = percutaneous coronary intervention

Fatal MI は心血管死の原因となった最後の心筋梗塞と定義した。

Fatal stroke は心血管死の原因となった最後の非出血性脳卒中，頭蓋内出血，又は非頭蓋内出血と定義した。

死亡率（%）は死亡被験者数に基づき算出した。

2）重篤な有害事象

二重盲検治療期（SAF）での重篤な有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で 1%以上）を Table 4-8 に，すべての重篤な有害事象発現被験者数・発現率を Table 4-12 に示す。

重篤な有害事象の発現率は LCZ696 群 46.09%（1937/4203 名），エナラプリル群 50.65%（2142/4229 名）で，エナラプリル群に比べて LCZ696 群が低かった。重篤な有害事象の約 30%は心臓障害によるもので，SOC 別では最も多くみられたが，発現率はエナラプリル群（31.45%）に比べて LCZ696 群（27.91%）が低かった。PT 別で最もよくみられた重篤な有害事象は心不全（13.99%，15.35%）で，それ以外の重篤な有害事象の発現率はいずれも 5%未満と低く，いずれも発現率は投与群間で同程度であった。

重篤な有害事象のほとんどは治験薬との関連を否定された。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象の発現率は，エナラプリル群（4.11%）に比べて LCZ696 群（2.64%）が低かった（Table 14.3.1-1.22）。

Table 4-8　重篤な有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で 1%以上）（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

PT	LCZ696 N = 4203 n (%)	Enalapril N = 4229 n (%)	Total N = 8432 n (%)
合計	1937 (46.09)	2142 (50.65)	4079 (48.38)
心不全	588 (13.99)	649 (15.35)	1237 (14.67)
肺炎	155 (3.69)	181 (4.28)	336 (3.98)
慢性心不全	112 (2.66)	135 (3.19)	247 (2.93)
うっ血性心不全	112 (2.66)	140 (3.31)	252 (2.99)
心房細動	108 (2.57)	113 (2.67)	221 (2.62)
心臓死	85 (2.02)	114 (2.70)	199 (2.36)
急性腎不全 a)	74 (1.76)	79 (1.87)	153 (1.81)
脳血管発作	71 (1.69)	72 (1.70)	143 (1.70)
急性心筋梗塞	69 (1.64)	68 (1.61)	137 (1.62)
急性心不全	67 (1.59)	93 (2.20)	160 (1.90)
心突然死	67 (1.59)	69 (1.63)	136 (1.61)
突然死	66 (1.57)	78 (1.84)	144 (1.71)
心室性頻脈	66 (1.57)	85 (2.01)	151 (1.79)
心筋梗塞	65 (1.55)	72 (1.70)	137 (1.62)
低血圧 b)	59 (1.40)	68 (1.61)	127 (1.51)
死亡	56 (1.33)	78 (1.84)	134 (1.59)
狭心症	55 (1.31)	62 (1.47)	117 (1.39)
不安定狭心症	53 (1.26)	51 (1.21)	104 (1.23)
呼吸困難	51 (1.21)	57 (1.35)	108 (1.28)
腎機能障害	46 (1.09)	57 (1.35)	103 (1.22)
腎不全	43 (1.02)	54 (1.28)	97 (1.15)

PT	LCZ696 N = 4203 n (%)	Enalapril N = 4229 n (%)	Total N = 8432 n (%)
失神 c)	43 (1.02)	68 (1.61)	111 (1.32)
慢性閉塞性肺疾患	40 (0.95)	46 (1.09)	86 (1.02)
貧血	31 (0.74)	47 (1.11)	78 (0.93)
心停止	30 (0.71)	56 (1.32)	86 (1.02)

Source：Table 14.3.1-1.12
同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウント
PT は LCZ696 群での発現率の高い順に提示した。
a) データベース固定後の追加報告（各群 1 名）を含めた発現被験者数（%）は LCZ699 群 75 名（1.78%），エナラプリル群 80 名（1.89%）
b) データベース固定後の追加報告（LCZ699 群 1 名）を含めた発現被験者数（%）は LCZ699 群 60 名（1.42%）
c) データベース固定後の追加報告（LCZ699 群 1 名）を含めた発現被験者数（%）は LCZ699 群 44 名（1.04%）

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

二重盲検治療期（SAF）の投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数・発現率を Table 4-13 に示す。

二重盲検治療期（SAF）で投与中止に至った有害事象の発現率は LCZ696 群 10.71%（450/4203 名），エナラプリル群 12.20%（516/4229 名）で，エナラプリル群に比べて LCZ696 群が低かった。投与中止に至った有害事象のうち最も多くみられたものは心不全であった（LCZ696 群 1.50%，エナラプリル群 1.54%）。それ以外の投与中止に至った有害事象の発現率はいずれも 1%未満と低く，心不全，低血圧，高カリウム血症，咳嗽等を含め，投与中止に至った有害事象の発現率に投与群間で大きな違いはみられなかった。

2）その他の重要な有害事象

血管浮腫判定委員会で確認された血管浮腫の発現率はエナラプリル群（0.24%）に比べて LCZ696 群（0.45%）で高かったが，いずれの投与群も発現率は 0.5%未満と低く，重篤と判断されたものや投与中止に至った血管浮腫の有害事象はほとんどなく，また，気道障害を有する又は気道確保を必要とする（grade IIIb 又は IV）ものもなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査のほとんどの項目で，ベースラインから 12 ヵ月時及び最終評価時までの平均変化量は投与群間で同程度又は LCZ696 群がエナラプリル群に比べて小さかった（Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.7）。ベースラインでは正常であったヘモグロビンが投与後に一度でも正常範囲を超えた被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.12）。

2）血液生化学的検査

一部の項目以外，血液生化学検査のベースラインから 12 ヵ月時及び最終評価時までの平均変化量はいずれの投与群も小さかった。アルカリフォスファターゼの最終評価時までの平均変化量は LCZ696 群−0.22 U/L，エナラプリル群 4.40 U/L，尿酸の変化量はそれぞれ 3.70 µmol/L，20.19 µmol/L で，いずれも LCZ696 群に比べてエナラプリル群が大きかった（Table 14.3-2.2）。

血液生化学検査の臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.6）。

3）重要な臨床検査値

二重盲検治療期の eGFR，血清クレアチニン，及び血清カリウムの各項目について，臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-9 に示す。

いずれかの評価時点で eGFR がいずれかのリスク区分（ベースラインに比べて 25%，40%，50%超の減少）に該当した被験者の割合はエナラプリル群に比べて LCZ696 群がわずかに低かった。12 ヵ月時の eGFR のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，エナラプリル群（−2.17）に比べて LCZ696 群（−1.58）で小さかった。eGFR のベースラインからの変化量の投与群間差（LCZ696 群−エナラプリル群）は 0.589（95% CI：0.02，1.16）であった（Table 14.3-2.9）。

「血清カリウムが 5.5 mmol/L 超」の被験者の割合は，LCZ696 群 16.13%，エナラプリル群 17.24%，「血清カリウムが 6 mmol/L 超」の割合はそれぞれ 4.31%，5.58%で，いずれも LCZ696 群の方が低かった（Table 14.3.1-1.8）。

Table 4-9 eGFR，血清クレアチニン，及び血清カリウムの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

	Notably abnormal criteria	LCZ696 N = 4203 n/m (%)	Enalapril N = 4229 n/m (%)	Total N = 8432 n/m (%)
eGFR decline by	> 25%	1372/4180 (32.82)	1477/4203 (35.14)	2849/8383 (33.99)
	> 40%	476/4180 (11.39)	563/4203 (13.40)	1039/8383 (12.39)
	> 50%	228/4180 (5.45)	269/4203 (6.40)	497/8383 (5.93)
	> 30 mL/min/1.73 m^2	426/4180 (10.19)	448/4203 (10.66)	874/8383 (10.43)
Serum creatinine increase by	> 50%	572/4180 (13.68)	667/4203 (15.87)	1239/8383 (14.78)
Serum creatinine level	> 44.2 µmol/L	4180/4180 (100.00)	4203/4203 (100.00)	8383/8383 (100.00)
	> 176.8 µmol/L	453/4180 (10.84)	491/4203 (11.68)	944/8383 (11.26)
	> 221 µmol/L	134/4180 (3.21)	184/4203 (4.38)	318/8383 (3.79)
	> 265.2 µmol/L	63/4180 (1.51)	84/4203 (2.00)	147/8383 (1.75)
Potassium	> 20% increase	976/4181 (23.34)	1102/4203 (26.22)	2078/8384 (24.79)
	> 20% decrease	556/4181 (13.30)	478/4203 (11.37)	1034/8384 (12.33)
	< 3.5 mmol/L	312/4181 (7.46)	240/4203 (5.71)	552/8384 (6.58)
	> 5.5 mmol/L	647/4181 (15.47)	694/4203 (16.51)	1341/8384 (15.99)
	≥ 6.0 mmol/L	232/4181(5.55)	282/4203 (6.71)	514/8384 (6.13)

Source：Table 14.3-2.6，Table 14.3-3.4
n = ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数
m = ベースラインとベースライン後の測定値が得られた被験者数

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

LCZ696 群の平均 SBP 及び平均拡張期血圧（diastolic blood pressure，DBP）は，いずれも二重盲検治療期のすべての時点でエナラプリル群に比べて低かった。平均脈拍数は，二重盲検治療期のいずれの時点も投与群間で違いはみられなかった（Table 14.3-3.1）。臨床的に注目すべき血圧値の低下（SBP：< 90 mmHg かつベースラインから > 20 mmHg 減少；DBP：< 50 mmHg かつベースラインから > 15 mmHg 減少）に該当した被験者の割合は，SBP 及び DBP のいずれもエナラプリル群に比べて LCZ696 群が高かった（SBP：LCZ696 群 4.8%，エナラプリル群 2.7%；DBP：3.1%，1.6%）。臨床的に注目すべき脈拍数の低下（脈拍数：< 50 bpm かつベースラインから > 15 bpm 減少）に該当した被験者の割合は，投与群間で同様であった（LCZ696 群 3.06%，エナラプリル群 2.74%）（Table 14.3-3.2）。

PK の結果

PK の結果は，LCZ696 HFref PPK Modeling Report に示す（5.3.3.5-3）。

4.1.2.1 B2314 試験（PARADIGM-HF）（付録）

Table 4-10 有害事象発現被験者数・発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）

Source：Table 14.3.1-1.4

CLCZ696B2314

Table 14.3.1-1.4 Adverse events during double-blind period, regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment group (SAF)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Number of patients with at least one AE	3419 (81.35)	3503 (82.83)	6922 (82.09)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	272 (6.47)	288 (6.81)	560 (6.64)
Anaemia / 貧血	168 (4.00)	201 (4.75)	369 (4.38)
Thrombocytopenia / 血小板減少症	32 (0.76)	35 (0.83)	67 (0.79)
Eosinophilia / 好酸球増加症	16 (0.38)	14 (0.33)	30 (0.36)
Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血	14 (0.33)	12 (0.28)	26 (0.31)
Pancytopenia / 汎血球減少症	10 (0.24)	4 (0.09)	14 (0.17)
Coagulopathy / 凝血異常	9 (0.21)	5 (0.12)	14 (0.17)
Leukopenia / 白血球減少症	8 (0.19)	7 (0.17)	15 (0.18)
Normochromic normocytic anaemia / 正色素性正球性貧血	7 (0.17)	3 (0.07)	10 (0.12)
Haemorrhagic anaemia / 出血性貧血	4 (0.10)	5 (0.12)	9 (0.11)
Hypochromic anaemia / 低色素性貧血	4 (0.10)	0	4 (0.05)
Leukocytosis / 白血球増加症	4 (0.10)	7 (0.17)	11 (0.13)
Anaemia macrocytic / 大球性貧血	3 (0.07)	1 (0.02)	4 (0.05)
Lymphadenopathy / リンパ節症	3 (0.07)	2 (0.05)	5 (0.06)
Microcytic anaemia / 小球性貧血	3 (0.07)	0	3 (0.04)
Nephrogenic anaemia / 腎性貧血	3 (0.07)	1 (0.02)	4 (0.05)
Neutropenia / 好中球減少症	3 (0.07)	2 (0.05)	5 (0.06)
Polycythaemia / 赤血球増加症	3 (0.07)	1 (0.02)	4 (0.05)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Splenomegaly / 脾腫	3 (0.07)	2 (0.05)	5 (0.06)
Hypercoagulation / 凝固亢進	2 (0.05)	2 (0.05)	4 (0.05)
Immune thrombocytopenic purpura / 免疫性血小板減少性紫斑病	2 (0.05)	1 (0.02)	3 (0.04)
Lymphocytosis / リンパ球増加症	2 (0.05)	2 (0.05)	4 (0.05)
Agranulocytosis / 無顆粒球症	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Anaemia of malignant disease / 悪性疾患下の貧血	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Autoimmune haemolytic anaemia / 自己免疫性溶血性貧血	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Bicytopenia / 二血球減少症	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Deficiency anaemia / 欠乏性貧血	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Lymphadenitis / リンパ節炎	1 (0.02)	2 (0.05)	3 (0.04)
Macrocytosis / 大赤血球症	1 (0.02)	3 (0.07)	4 (0.05)
Thrombocytopenic purpura / 血小板減少性紫斑病	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Anisocytosis / 赤血球大小不同症	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Disseminated intravascular coagulation / 播種性血管内凝固	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Haemorrhagic disorder / 出血性障害	0	2 (0.05)	2 (0.02)
Hypocoagulable state / 凝固低下状態	0	2 (0.05)	2 (0.02)
Leukaemoid reaction / 類白血病反応	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Lymph node calcification / リンパ節石灰化	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Lymphadenopathy mediastinal / 縦隔リンパ節腫脹	0	3 (0.07)	3 (0.04)
Lymphopenia / リンパ球減少症	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Neutrophilia / 好中球増加症	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Pernicious anaemia / 悪性貧血	0	1 (0.02)	1 (0.01)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Poikilocytosis / 変形赤血球症	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Polychromasia / 多染性	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Splenic cyst / 脾嚢胞	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Spontaneous haematoma / 特発性血腫	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Thrombocytosis / 血小板増加症	0	2 (0.05)	2 (0.02)
Cardiac disorders / 心臓障害	1609 (38.28)	1777 (42.02)	3386 (40.16)
Cardiac failure / 心不全	730 (17.37)	832 (19.67)	1562 (18.52)
Atrial fibrillation / 心房細動	251 (5.97)	236 (5.58)	487 (5.78)
Angina pectoris / 狭心症	172 (4.09)	170 (4.02)	342 (4.06)
Cardiac failure chronic / 慢性心不全	135 (3.21)	155 (3.67)	290 (3.44)
Cardiac failure congestive / うっ血性心不全	133 (3.16)	167 (3.95)	300 (3.56)
Ventricular tachycardia / 心室性頻脈	108 (2.57)	137 (3.24)	245 (2.91)
Cardiac failure acute / 急性心不全	72 (1.71)	100 (2.36)	172 (2.04)
Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞	69 (1.64)	70 (1.66)	139 (1.65)
Myocardial infarction / 心筋梗塞	68 (1.62)	75 (1.77)	143 (1.70)
Angina unstable / 不安定狭心症	60 (1.43)	57 (1.35)	117 (1.39)
Bradycardia / 徐脈	56 (1.33)	56 (1.32)	112 (1.33)
Palpitations / 動悸	48 (1.14)	59 (1.40)	107 (1.27)
Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮	43 (1.02)	46 (1.09)	89 (1.06)
Coronary artery disease / 冠動脈疾患	41 (0.98)	45 (1.06)	86 (1.02)
Arrhythmia / 不整脈	38 (0.90)	30 (0.71)	68 (0.81)
Tachycardia / 頻脈	38 (0.90)	51 (1.21)	89 (1.06)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Cardiac arrest / 心停止	32 (0.76)	56 (1.32)	88 (1.04)
Ventricular fibrillation / 心室細動	30 (0.71)	34 (0.80)	64 (0.76)
Atrial flutter / 心房粗動	27 (0.64)	31 (0.73)	58 (0.69)
Cardio-respiratory arrest / 心肺停止	25 (0.59)	27 (0.64)	52 (0.62)
Myocardial ischaemia / 心筋虚血	24 (0.57)	33 (0.78)	57 (0.68)
Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群	19 (0.45)	18 (0.43)	37 (0.44)
Cardiogenic shock / 心原性ショック	19 (0.45)	41 (0.97)	60 (0.71)
Supraventricular tachycardia / 上室性頻脈	17 (0.40)	15 (0.35)	32 (0.38)
Congestive cardiomyopathy / うっ血性心筋症	16 (0.38)	33 (0.78)	49 (0.58)
Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症	16 (0.38)	25 (0.59)	41 (0.49)
Sinus bradycardia / 洞性徐脈	16 (0.38)	17 (0.40)	33 (0.39)
Atrioventricular block complete / 完全房室ブロック	14 (0.33)	10 (0.24)	24 (0.28)
Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック	14 (0.33)	11 (0.26)	25 (0.30)
Sick sinus syndrome / 洞不全症候群	13 (0.31)	9 (0.21)	22 (0.26)
Sinus tachycardia / 洞性頻脈	13 (0.31)	12 (0.28)	25 (0.30)
Ventricular arrhythmia / 心室性不整脈	13 (0.31)	21 (0.50)	34 (0.40)
Atrial tachycardia / 心房頻脈	12 (0.29)	2 (0.05)	14 (0.17)
Cardiac discomfort / 心不快感	11 (0.26)	9 (0.21)	20 (0.24)
Atrioventricular block second degree / 第二度房室ブロック	10 (0.24)	11 (0.26)	21 (0.25)
Bundle branch block left / 左脚ブロック	10 (0.24)	16 (0.38)	26 (0.31)
Left ventricular failure / 左室不全	10 (0.24)	2 (0.05)	12 (0.14)
Bradyarrhythmia / 徐脈性不整脈	8 (0.19)	5 (0.12)	13 (0.15)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Cardiomyopathy / 心筋症	8 (0.19)	11 (0.26)	19 (0.23)
Bundle branch block right / 右脚ブロック	7 (0.17)	9 (0.21)	16 (0.19)
Cardiopulmonary failure / 心肺不全	7 (0.17)	13 (0.31)	20 (0.24)
Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄	7 (0.17)	9 (0.21)	16 (0.19)
Left ventricular dysfunction / 左室機能不全	7 (0.17)	8 (0.19)	15 (0.18)
Supraventricular extrasystoles / 上室性期外収縮	7 (0.17)	5 (0.12)	12 (0.14)
Cardiomegaly / 心拡大	6 (0.14)	7 (0.17)	13 (0.15)
Cardiac ventricular thrombosis / 心室血栓症	5 (0.12)	8 (0.19)	13 (0.15)
Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症	5 (0.12)	17 (0.40)	22 (0.26)
Acute left ventricular failure / 急性左室不全	4 (0.10)	5 (0.12)	9 (0.11)
Arteriosclerosis coronary artery / 冠動脈硬化症	4 (0.10)	5 (0.12)	9 (0.11)
Atrioventricular block / 房室ブロック	4 (0.10)	6 (0.14)	10 (0.12)
Cardiorenal syndrome / 心腎症候群	4 (0.10)	5 (0.12)	9 (0.11)
Pericardial effusion / 心嚢液貯留	4 (0.10)	4 (0.09)	8 (0.09)
Tachyarrhythmia / 頻脈性不整脈	4 (0.10)	5 (0.12)	9 (0.11)
Aortic valve incompetence / 大動脈弁閉鎖不全症	3 (0.07)	5 (0.12)	8 (0.09)
Cardiac aneurysm / 心臓瘤	3 (0.07)	5 (0.12)	8 (0.09)
Defect conduction intraventricular / 心室内伝導障害	3 (0.07)	0	3 (0.04)
Dilatation ventricular / 心室拡張	3 (0.07)	1 (0.02)	4 (0.05)
Low cardiac output syndrome / 低心拍出量症候群	3 (0.07)	2 (0.05)	5 (0.06)
Nodal arrhythmia / 結節性不整脈	3 (0.07)	2 (0.05)	5 (0.06)
Tricuspid valve incompetence / 三尖弁閉鎖不全症	3 (0.07)	8 (0.19)	11 (0.13)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Atrial thrombosis / 心房血栓症	2 (0.05)	1 (0.02)	3 (0.04)
Cardiac asthma / 心臓性喘息	2 (0.05)	4 (0.09)	6 (0.07)
Coronary artery occlusion / 冠動脈閉塞	2 (0.05)	2 (0.05)	4 (0.05)
Extrasystoles / 期外収縮	2 (0.05)	5 (0.12)	7 (0.08)
Paroxysmal arrhythmia / 発作性不整脈	2 (0.05)	0	2 (0.02)
Adams-Stokes syndrome / アダムス・ストークス症候群	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Aortic valve disease / 大動脈弁疾患	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Aortic valve sclerosis / 大動脈弁硬化症	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Aortic valve stenosis / 大動脈弁狭窄	1 (0.02)	4 (0.09)	5 (0.06)
Arrhythmia supraventricular / 上室性不整脈	1 (0.02)	3 (0.07)	4 (0.05)
Atrioventricular dissociation / 房室解離	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Cardiac disorder / 心障害	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Cardiac hypertrophy / 心肥大	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Cardiac perforation / 心穿孔	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Cardiovascular disorder / 心血管障害	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Cardiovascular insufficiency / 心血管不全	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Cor pulmonale / 肺性心	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Coronary artery thrombosis / 冠動脈血栓症	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Hypertensive cardiomyopathy / 高血圧性心筋症	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Hypertensive heart disease / 高血圧性心疾患	1 (0.02)	2 (0.05)	3 (0.04)
Mitral valve disease / 僧帽弁疾患	1 (0.02)	2 (0.05)	3 (0.04)
Mitral valve sclerosis / 僧帽弁硬化症	1 (0.02)	0	1 (0.01)

Primary system organ class Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Pulmonary valve incompetence / 肺動脈弁閉鎖不全症	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Pulseless electrical activity / 無脈性電気活動	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Right ventricular dysfunction / 右室機能不全	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Silent myocardial infarction / 無症候性心筋梗塞	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Sinoatrial block / 洞房ブロック	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Sinus arrest / 洞停止	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Supraventricular tachyarrhythmia / 上室性頻脈性不整脈	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Tachycardia paroxysmal / 発作性頻脈	1 (0.02)	1 (0.02)	2 (0.02)
Ventricular dyssynchrony / 心室同期不全	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Ventricular tachyarrhythmia / 心室性頻脈性不整脈	1 (0.02)	0	1 (0.01)
Arteriospasm coronary / 冠動脈攣縮	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Bundle branch block / 脚ブロック	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Cardiac fibrillation / 心細動	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Cardiac tamponade / 心タンポナーデ	0	2 (0.05)	2 (0.02)
Cardiac valve disease / 心臓弁膜疾患	0	2 (0.05)	2 (0.02)
Chordae tendinae rupture / 腱索断裂	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Cyanosis / チアノーゼ	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Diastolic dysfunction / 拡張機能障害	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Dilatation atrial / 心房拡張	0	2 (0.05)	2 (0.02)
Gastrocardiac syndrome / 胃心臓症候群	0	1 (0.02)	1 (0.01)
Intracardiac thrombus / 心臓内血栓	0	3 (0.07)	3 (0.04)
Left ventricular hypertrophy / 左室肥大	0	1 (0.02)	1 (0.01)