| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Long QT syndrome / ＱＴ延長症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mitral valve disease mixed / 混合性僧帽弁疾患 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mitral valve stenosis / 僧帽弁狭窄症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myocarditis / 心筋炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nodal rhythm / 結節性調律 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Right ventricular failure / 右室不全 | 0 | 5 (0.12) | 5 (0.06) |
| Sinus arrhythmia / 洞性不整脈 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Systolic dysfunction / 収縮機能障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Torsade de pointes / トルサード　ド　ポアント | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Trifascicular block / 三束ブロック | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ventricular dysfunction / 心室機能不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ventricular flutter / 心室粗動 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ventricular hypokinesia / 心室壁運動低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害 | 5 (0.12) | 17 (0.40) | 22 (0.26) |
| Hydrocele / 陰嚢水瘤 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Phimosis / 包茎 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Cryptorchism / 停留精巣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Atrial septal defect / 心房中隔欠損症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dolichocolon / 過長結腸 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Exomphalos / 臍帯ヘルニア | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Gastrointestinal arteriovenous malformation / 胃腸管動静脈奇形 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gitelman's syndrome / ギテルマン症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Homocystinaemia / ホモシスチン血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypertrophic cardiomyopathy / 肥大型心筋症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Polycystic liver disease / 多嚢胞性肝疾患 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Sickle cell anaemia with crisis / 鎌状赤血球貧血クリーゼ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Type V hyperlipidaemia / ５型高脂血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 110 (2.62) | 99 (2.34) | 209 (2.48) |
| Vertigo / 回転性めまい | 61 (1.45) | 59 (1.40) | 120 (1.42) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 11 (0.26) | 5 (0.12) | 16 (0.19) |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 7 (0.17) | 5 (0.12) | 12 (0.14) |
| Ear haemorrhage / 耳出血 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Ear pain / 耳痛 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Tympanic membrane perforation / 鼓膜穿孔 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Cerumen impaction / 耳垢栓塞 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Deafness unilateral / 片耳難聴 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Acute vestibular syndrome / 急性前庭症候群 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Deafness / 難聴 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Deafness neurosensory / 感音性難聴 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hypoacusis / 聴力低下 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Meniere's disease / メニエール病 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Otorrhoea / 耳漏 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Ear discomfort / 耳不快感 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Ear pruritus / 耳そう痒症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Haematotympanum / 鼓室内出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mastoid disorder / 乳突部障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Middle ear effusion / 中耳滲出液 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vestibular disorder / 前庭障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cupulolithiasis / クプラ結石症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Deafness bilateral / 両耳難聴 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eustachian tube dysfunction / 耳管機能障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hearing impaired / 聴覚障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Motion sickness / 乗物酔い | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Presbyacusis / 老人性難聴 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Sudden hearing loss / 突発難聴 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 71 (1.69) | 75 (1.77) | 146 (1.73) |
| Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症 | 37 (0.88) | 46 (1.09) | 83 (0.98) |
| Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症 | 21 (0.50) | 18 (0.43) | 39 (0.46) |
| Goitre / 甲状腺腫 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Autoimmune thyroiditis / 自己免疫性甲状腺炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Cushingoid / クッシング様症状 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Hyperparathyroidism secondary / 続発性副甲状腺機能亢進症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Diabetes insipidus / 尿崩症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hyperparathyroidism primary / 原発性副甲状腺機能亢進症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypogonadism / 性腺機能低下 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Thyroiditis / 甲状腺炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Adrenal insufficiency / 副腎機能不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperparathyroidism / 副甲状腺機能亢進症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hyperprolactinaemia / 高プロラクチン血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypoaldosteronism / 低アルドステロン症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thyroiditis subacute / 亜急性甲状腺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eye disorders / 眼障害 | 178 (4.24) | 161 (3.81) | 339 (4.02) |
| Cataract / 白内障 | 73 (1.74) | 69 (1.63) | 142 (1.68) |
| Vision blurred / 霧視 | 14 (0.33) | 14 (0.33) | 28 (0.33) |
| Diabetic retinopathy / 糖尿病網膜症 | 9 (0.21) | 6 (0.14) | 15 (0.18) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 7 (0.17) | 10 (0.24) | 17 (0.20) |
| Visual acuity reduced / 視力低下 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |
| Visual impairment / 視力障害 | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Eye haemorrhage / 眼出血 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Glaucoma / 緑内障 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Dry eye / 眼乾燥 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Eye pruritus / 眼そう痒症 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Eye pain / 眼痛 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Lacrimation increased / 流涙増加 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Open angle glaucoma / 開放隅角緑内障 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Photopsia / 光視症 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vitreous detachment / 硝子体剥離 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Amaurosis fugax / 一過性黒内障 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Arteriosclerotic retinopathy / 動脈硬化性網膜症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Blepharitis / 眼瞼炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Blepharospasm / 眼瞼痙攣 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Blindness transient / 一過性失明 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Blindness unilateral / 片側失明 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Corneal deposits / 角膜沈着物 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Eyelid oedema / 眼瞼浮腫 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Keratitis / 角膜炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Photophobia / 羞明 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Retinal haemorrhage / 網膜出血 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Angle closure glaucoma / 閉塞隅角緑内障 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Astigmatism / 乱視 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cataract nuclear / 核性白内障 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chalazion / 霰粒腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Conjunctival oedema / 結膜浮腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Conjunctivochalasis / 結膜弛緩症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diplopia / 複視 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Entropion / 眼瞼内反 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Episcleritis / 上強膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Eye swelling / 眼部腫脹 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Macular degeneration / 黄斑変性 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Ocular discomfort / 眼部不快感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ocular hypertension / 高眼圧症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Posterior capsule opacification / 後嚢部混濁 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Refraction disorder / 屈折障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retinal aneurysm / 網膜血管瘤 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retinal detachment / 網膜剥離 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Retinal dystrophy / 網膜ジストロフィー | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retinal neovascularisation / 網膜血管新生 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retinal vein occlusion / 網膜静脈閉塞 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Vitreous opacities / 硝子体混濁 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Age-related macular degeneration / 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Amaurosis / 黒内障 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Asthenopia / 眼精疲労 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blindness / 失明 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cataract diabetic / 糖尿病性白内障 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Corneal oedema / 角膜浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Corneal opacity / 角膜混濁 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dacryostenosis acquired / 後天性涙道狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Endocrine ophthalmopathy / 内分泌性眼症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Erythropsia / 赤視症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Exophthalmos / 眼球突出症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eye irritation / 眼刺激 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eyelid irritation / 眼瞼刺激 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Foreign body sensation in eyes / 眼の異物感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypermetropia / 遠視 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Intraocular haematoma / 眼内血腫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Iritis / 虹彩炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lacrimation decreased / 涙液分泌低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Macular fibrosis / 黄斑線維症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Myopia / 近視 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ocular icterus / 黄疸眼 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ocular ischaemic syndrome / 眼虚血症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Periorbital oedema / 眼窩周囲浮腫 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Pingueculitis / 瞼裂斑炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Retinal artery embolism / 網膜動脈塞栓症 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Retinal ischaemia / 網膜虚血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Retinal tear / 網膜裂孔 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Retinopathy proliferative / 増殖性網膜症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Trichiasis / 睫毛乱生 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Ulcerative keratitis / 潰瘍性角膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 809 (19.25) | 843 (19.93) | 1652 (19.59) |
| Diarrhoea / 下痢 | 194 (4.62) | 189 (4.47) | 383 (4.54) |
| Nausea / 悪心 | 88 (2.09) | 100 (2.36) | 188 (2.23) |
| Constipation / 便秘 | 86 (2.05) | 124 (2.93) | 210 (2.49) |
| Vomiting / 嘔吐 | 71 (1.69) | 85 (2.01) | 156 (1.85) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 67 (1.59) | 83 (1.96) | 150 (1.78) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 62 (1.48) | 55 (1.30) | 117 (1.39) |
| Gastritis / 胃炎 | 62 (1.48) | 70 (1.66) | 132 (1.57) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 59 (1.40) | 61 (1.44) | 120 (1.42) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 33 (0.79) | 29 (0.69) | 62 (0.74) |
| Haemorrhoids / 痔核 | 30 (0.71) | 16 (0.38) | 46 (0.55) |
| Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア | 29 (0.69) | 32 (0.76) | 61 (0.72) |
| Rectal haemorrhage / 直腸出血 | 26 (0.62) | 9 (0.21) | 35 (0.42) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 24 (0.57) | 40 (0.95) | 64 (0.76) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 23 (0.55) | 23 (0.54) | 46 (0.55) |
| Toothache / 歯痛 | 22 (0.52) | 17 (0.40) | 39 (0.46) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 21 (0.50) | 11 (0.26) | 32 (0.38) |
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 18 (0.43) | 14 (0.33) | 32 (0.38) |
| Large intestine polyp / 大腸ポリープ | 17 (0.40) | 19 (0.45) | 36 (0.43) |
| Ascites / 腹水 | 15 (0.36) | 22 (0.52) | 37 (0.44) |
| Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア | 15 (0.36) | 17 (0.40) | 32 (0.38) |
| Diverticulum / 憩室 | 13 (0.31) | 7 (0.17) | 20 (0.24) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dental caries / 齲歯 | 12 (0.29) | 6 (0.14) | 18 (0.21) |
| Gastritis erosive / びらん性胃炎 | 10 (0.24) | 11 (0.26) | 21 (0.25) |
| Haemorrhoidal haemorrhage / 痔出血 | 10 (0.24) | 3 (0.07) | 13 (0.15) |
| Melaena / メレナ | 10 (0.24) | 18 (0.43) | 28 (0.33) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 10 (0.24) | 10 (0.24) | 20 (0.24) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 9 (0.21) | 18 (0.43) | 27 (0.32) |
| Oesophagitis / 食道炎 | 9 (0.21) | 8 (0.19) | 17 (0.20) |
| Diverticulum intestinal / 腸憩室 | 8 (0.19) | 8 (0.19) | 16 (0.19) |
| Pancreatitis acute / 急性膵炎 | 8 (0.19) | 4 (0.09) | 12 (0.14) |
| Duodenitis / 十二指腸炎 | 7 (0.17) | 0 | 7 (0.08) |
| Anal fissure / 裂肛 | 6 (0.14) | 2 (0.05) | 8 (0.09) |
| Colitis / 大腸炎 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 6 (0.14) | 13 (0.31) | 19 (0.23) |
| Enteritis / 小腸炎 | 6 (0.14) | 7 (0.17) | 13 (0.15) |
| Haematochezia / 血便排泄 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Ileus / イレウス | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Intestinal ischaemia / 腸管虚血 | 6 (0.14) | 1 (0.02) | 7 (0.08) |
| Peptic ulcer / 消化性潰瘍 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |
| Dry mouth / 口内乾燥 | 5 (0.12) | 9 (0.21) | 14 (0.17) |
| Flatulence / 放屁 | 5 (0.12) | 3 (0.07) | 8 (0.09) |
| Haematemesis / 吐血 | 5 (0.12) | 10 (0.24) | 15 (0.18) |
| Hyperchlorhydria / 胃酸過多 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intestinal haemorrhage / 腸出血 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Intestinal obstruction / 腸閉塞 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Abdominal pain lower / 下腹部痛 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Anal fistula / 痔瘻 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Faecal incontinence / 便失禁 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Gastric polyps / 胃ポリープ | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Rectal polyp / 直腸ポリープ | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Umbilical hernia / 臍ヘルニア | 4 (0.10) | 11 (0.26) | 15 (0.18) |
| Epigastric discomfort / 心窩部不快感 | 3 (0.07) | 8 (0.19) | 11 (0.13) |
| Erosive oesophagitis / びらん性食道炎 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Eructation / おくび | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Gastritis atrophic / 萎縮性胃炎 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Impaired gastric emptying / 胃排出不全 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Lip swelling / 口唇腫脹 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Odynophagia / 嚥下痛 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Pancreatitis chronic / 慢性膵炎 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Small intestinal obstruction / 小腸閉塞 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Varices oesophageal / 食道静脈瘤 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Abdominal hernia / 腹部ヘルニア | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Anal haemorrhage / 肛門出血 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Barrett's oesophagus / バレット食道 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Colitis ulcerative / 潰瘍性大腸炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diaphragmatic hernia / 横隔膜ヘルニア | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Duodenogastric reflux / 十二指腸胃逆流 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Faecaloma / 糞塊 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Faeces discoloured / 変色便 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Femoral hernia / 大腿ヘルニア | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Food poisoning / 食中毒 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Gastritis haemorrhagic / 出血性胃炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Gingival bleeding / 歯肉出血 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Haemorrhoids thrombosed / 血栓性痔核 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Inguinal hernia, obstructive / 閉塞性鼠径ヘルニア | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Intestinal polyp / 腸管ポリープ | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Lip oedema / 口唇浮腫 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Mouth haemorrhage / 口腔内出血 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Pancreatitis / 膵炎 | 2 (0.05) | 8 (0.19) | 10 (0.12) |
| Proctalgia / 肛門周囲痛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Umbilical hernia, obstructive / 閉塞性臍ヘルニア | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Abdominal adhesions / 腹部癒着 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abdominal tenderness / 腹部圧痛 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Abnormal faeces / 異常便 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Acute abdomen / 急性腹症 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Aerophagia / 空気嚥下 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Anal prolapse / 肛門脱 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Anal pruritus / 肛門そう痒症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Anal sphincter hypertonia / 肛門括約筋過緊張 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Anorectal discomfort / 肛門直腸不快感 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Change of bowel habit / 便習慣変化 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Coeliac disease / セリアック病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Colitis ischaemic / 虚血性大腸炎 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Crohn's disease / クローン病 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Defaecation urgency / 便意切迫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dental necrosis / 歯組織の壊死 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diarrhoea haemorrhagic / 血性下痢 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Duodenal stenosis / 十二指腸狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Duodenal ulcer haemorrhage / 出血性十二指腸潰瘍 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Duodenal ulcer perforation / 穿孔性十二指腸潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dysbacteriosis / 細菌叢異常症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Enterocolitis / 腸炎 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Erosive duodenitis / びらん性十二指腸炎 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Faeces hard / 硬便 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Frequent bowel movements / 排便回数増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastric haemorrhage / 胃出血 | 1 (0.02) | 6 (0.14) | 7 (0.08) |
| Gastric mucosa erythema / 胃粘膜紅斑 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastric perforation / 胃穿孔 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastric ulcer haemorrhage / 出血性胃潰瘍 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Gastroduodenal haemorrhage / 胃十二指腸出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal angiodysplasia / 胃腸管血管異形成 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal disorder / 胃腸障害 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Gastrointestinal necrosis / 消化管壊死 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Gastrointestinal sounds abnormal / 胃腸音異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal ulcer / 胃腸潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gingival pain / 歯肉痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Haemorrhagic erosive gastritis / 出血性びらん性胃炎 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hypoaesthesia oral / 口の感覚鈍麻 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Inguinal hernia strangulated / 絞扼性鼠径ヘルニア | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Intestinal mass / 腸管腫瘤 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Intestinal perforation / 腸管穿孔 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Large intestine perforation / 大腸穿孔 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Obstruction gastric / 胃閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oesophageal achalasia / 食道アカラシア | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oesophageal ulcer / 食道潰瘍 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Oral mucosal blistering / 口腔粘膜水疱形成 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pancreatic steatosis / 膵脂肪変性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Peptic ulcer perforation / 穿孔性消化性潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Perianal erythema / 肛門周囲紅斑 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rectal prolapse / 直腸脱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retroperitoneal haematoma / 後腹膜血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retroperitoneal haemorrhage / 後腹膜出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Salivary gland calculus / 唾液腺結石 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tongue ulceration / 舌潰瘍 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Abdominal compartment syndrome / 腹部コンパートメント症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Abdominal mass / 腹部腫瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Abdominal wall haematoma / 腹壁血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Anorectal varices / 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Aphthous stomatitis / アフタ性口内炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Breath odour / 呼気臭 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cheilosis / 口唇症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Diabetic enteropathy / 糖尿病性腸障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Diabetic gastropathy / 糖尿病性胃障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Enlarged uvula / 口蓋垂腫大 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Enterovesical fistula / 腸膀胱瘻 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastric disorder / 胃障害 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Gastric hypomotility / 胃運動低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastric mucosal hypertrophy / 胃粘膜肥厚 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastroduodenal ulcer / 胃十二指腸潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastroduodenitis / 胃十二指腸炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal inflammation / 胃腸の炎症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal mucosal disorder / 胃腸粘膜障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal obstruction / 胃腸管閉塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal pain / 消化器痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrooesophageal sphincter insufficiency / 胃食道括約筋機能不全 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Glossitis / 舌炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ileus paralytic / 麻痺性イレウス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Intra-abdominal haemorrhage / 腹腔内出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Large intestinal haemorrhage / 大腸出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Loose tooth / 弛緩歯 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lower gastrointestinal haemorrhage / 下部消化管出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lumbar hernia / 腰ヘルニア | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mallory-Weiss syndrome / マロリー・ワイス症候群 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Mucous stools / 粘液便 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oesophageal haemorrhage / 食道出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oesophageal stenosis / 食道狭窄 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Oesophageal ulcer haemorrhage / 食道潰瘍出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pancreatic atrophy / 膵萎縮 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Parotid duct obstruction / 耳下腺管閉塞 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Parotid gland enlargement / 耳下腺腫大 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Periodontal disease / 歯周病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Periodontal inflammation / 歯周の炎症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Portal hypertensive gastropathy / 門脈圧亢進性胃障害 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Presbyoesophagus / 老人性食道 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pyloric sphincter insufficiency / 幽門括約筋機能不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rectal fissure / 直腸裂 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rectal stenosis / 直腸狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Regurgitation / 吐き戻し | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Salivary hypersecretion / 流涎過多 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Stomatitis / 口内炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Subileus / 亜イレウス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tooth loss / 歯の脱落 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tooth socket haemorrhage / 歯槽出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 900 (21.41) | 984 (23.27) | 1884 (22.34) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 215 (5.12) | 213 (5.04) | 428 (5.08) |
| Fatigue / 疲労 | 125 (2.97) | 129 (3.05) | 254 (3.01) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 106 (2.52) | 122 (2.88) | 228 (2.70) |
| Asthenia / 無力症 | 88 (2.09) | 78 (1.84) | 166 (1.97) |
| Cardiac death / 心臓死 | 86 (2.05) | 114 (2.70) | 200 (2.37) |
| Pyrexia / 発熱 | 78 (1.86) | 85 (2.01) | 163 (1.93) |
| Sudden death / 突然死 | 69 (1.64) | 79 (1.87) | 148 (1.76) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 67 (1.59) | 69 (1.63) | 136 (1.61) |
| Death / 死亡 | 56 (1.33) | 78 (1.84) | 134 (1.59) |
| Device malfunction / 医療機器機能不良 | 23 (0.55) | 16 (0.38) | 39 (0.46) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 22 (0.52) | 25 (0.59) | 47 (0.56) |
| Local swelling / 局所腫脹 | 20 (0.48) | 38 (0.90) | 58 (0.69) |
| Malaise / 倦怠感 | 18 (0.43) | 10 (0.24) | 28 (0.33) |
| Device battery issue / 医療機器バッテリー問題 | 15 (0.36) | 12 (0.28) | 27 (0.32) |
| Influenza like illness / インフルエンザ様疾患 | 14 (0.33) | 9 (0.21) | 23 (0.27) |
| Multi-organ failure / 多臓器不全 | 14 (0.33) | 15 (0.35) | 29 (0.34) |
| Pain / 疼痛 | 10 (0.24) | 19 (0.45) | 29 (0.34) |
| Chest pain / 胸痛 | 8 (0.19) | 13 (0.31) | 21 (0.25) |
| Generalised oedema / 全身性浮腫 | 7 (0.17) | 7 (0.17) | 14 (0.17) |
| Inflammation / 炎症 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Medical device complication / 医療機器合併症 | 7 (0.17) | 4 (0.09) | 11 (0.13) |
| Device failure / 医療機器不具合 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Gait disturbance / 歩行障害 | 6 (0.14) | 9 (0.21) | 15 (0.18) |
| Chills / 悪寒 | 5 (0.12) | 4 (0.09) | 9 (0.11) |
| General physical health deterioration / 全身健康状態低下 | 4 (0.10) | 7 (0.17) | 11 (0.13) |
| Device dislocation / 医療機器位置異常 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Exercise tolerance decreased / 運動耐性低下 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Face oedema / 顔面浮腫 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Oedema / 浮腫 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Accidental death / 偶発的死亡 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Cardiac complication associated with device / 医療機器関連心臓合併症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cyst / 嚢胞 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Device lead damage / 医療機器リード損傷 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Disease progression / 疾患進行 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Feeling cold / 冷感 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hernia / ヘルニア | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Hyperthermia / 高熱 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Mass / 腫瘤 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Temperature intolerance / 温度変化不耐症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Catheter site haematoma / カテーテル留置部位血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Catheter site phlebitis / カテーテル留置部位静脈炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Concomitant disease aggravated / 随伴疾患悪化 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Decreased activity / 活動性低下 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Device breakage / 医療機器破損 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Device issue / 医療機器の問題 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Device occlusion / 医療機器閉塞 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Discomfort / 不快感 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Drug intolerance / 薬物不耐性 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Euthanasia / 安楽死 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Extravasation / 溢出 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Feeling jittery / びくびく感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Granuloma / 肉芽腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Impaired healing / 治癒不良 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Implant site inflammation / 埋込み部位炎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Implant site pain / 埋込み部位疼痛 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Implant site reaction / 埋込み部位反応 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Implant site ulcer / 埋込み部位潰瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Inflammatory pain / 炎症性疼痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Injection site atrophy / 注射部位萎縮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Localised oedema / 限局性浮腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Medical device pain / 医療機器による疼痛 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Multi-organ disorder / 多臓器障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Necrosis / 壊死 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Oedema due to cardiac disease / 心疾患による浮腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pseudocyst / 仮性嚢胞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Secretion discharge / 分泌物分泌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Thirst / 口渇 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Vessel puncture site haematoma / 血管穿刺部位血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Xerosis / 乾燥症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abasia / 歩行不能 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Accidental device ingestion / 偶発的医療機器誤飲 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Axillary pain / 腋窩痛 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Chronic fatigue syndrome / 慢性疲労症候群 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Device alarm issue / 医療機器の警報問題 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Device lead issue / 医療機器リード不具合 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Device leakage / 医療機器リーク | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Device stimulation issue / 医療機器による刺激問題 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Drowning / 溺死 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Feeling abnormal / 異常感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Feeling hot / 熱感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hernia obstructive / 閉塞性ヘルニア | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hunger / 空腹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypothermia / 低体温 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Implant site bruising / 埋込み部位内出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Implant site erythema / 埋込み部位紅斑 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Implant site fibrosis / 埋込み部位線維症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Implant site haematoma / 埋込み部位血腫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Implant site oedema / 埋込み部位浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infusion site phlebitis / 注入部位静脈炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Injection site bruising / 注射部位内出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Injection site haemorrhage / 注射部位出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Injury associated with device / 医療機器関連損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Medical device site reaction / 医療機器使用部位反応 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Metaplasia / 化生 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nodule / 小結節 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pacemaker generated arrhythmia / ペースメーカー原性不整脈 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Perforated ulcer / 穿孔性潰瘍 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Temperature regulation disorder / 体温調節障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vessel puncture site haemorrhage / 血管穿刺部位出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 132 (3.14) | 162 (3.83) | 294 (3.49) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 29 (0.69) | 43 (1.02) | 72 (0.85) |
| Hepatic steatosis / 脂肪肝 | 18 (0.43) | 21 (0.50) | 39 (0.46) |
| Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎 | 16 (0.38) | 12 (0.28) | 28 (0.33) |
| Bile duct stone / 胆管結石 | 10 (0.24) | 4 (0.09) | 14 (0.17) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 9 (0.21) | 11 (0.26) | 20 (0.24) |
| Hepatic function abnormal / 肝機能異常 | 9 (0.21) | 14 (0.33) | 23 (0.27) |
| Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症 | 9 (0.21) | 13 (0.31) | 22 (0.26) |
| Cholecystitis chronic / 慢性胆嚢炎 | 8 (0.19) | 5 (0.12) | 13 (0.15) |
| Liver disorder / 肝障害 | 8 (0.19) | 6 (0.14) | 14 (0.17) |
| Jaundice / 黄疸 | 7 (0.17) | 8 (0.19) | 15 (0.18) |
| Hepatic failure / 肝不全 | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Hepatic congestion / 肝臓うっ血 | 5 (0.12) | 10 (0.24) | 15 (0.18) |
| Hepatomegaly / 肝腫大 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Cholangitis acute / 急性胆管炎 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Hepatic cirrhosis / 肝硬変 | 4 (0.10) | 13 (0.31) | 17 (0.20) |
| Hepatitis / 肝炎 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Acute hepatic failure / 急性肝不全 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Biliary dilatation / 胆管拡張 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cardiac cirrhosis / 心臓性肝硬変 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Cholangitis / 胆管炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Drug-induced liver injury / 薬物性肝障害 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Hepatic cyst / 肝嚢胞 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Hepatotoxicity / 肝毒性 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Alcoholic liver disease / アルコール性肝疾患 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Dilatation intrahepatic duct acquired / 後天性肝内胆管拡張症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Gallbladder perforation / 胆嚢穿孔 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hepatic ischaemia / 肝虚血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatic pain / 肝臓痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatitis acute / 急性肝炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hydrocholecystis / 水腫性胆嚢炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hypertransaminasaemia / 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Jaundice cholestatic / 胆汁うっ滞性黄疸 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Liver injury / 肝損傷 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Portal hypertension / 門脈圧亢進症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Portal vein thrombosis / 門脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Biliary colic / 胆道仙痛 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Biliary fibrosis / 胆管線維症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Biloma / 胆汁性嚢胞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Chronic hepatitis / 慢性肝炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gallbladder polyp / 胆嚢ポリープ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatic lesion / 肝病変 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatitis toxic / 中毒性肝炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatocellular injury / 肝細胞損傷 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hepatorenal syndrome / 肝腎症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatosplenomegaly / 肝脾腫大 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ischaemic hepatitis / 虚血性肝炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Non-alcoholic steatohepatitis / 非アルコール性脂肪性肝炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 30 (0.71) | 38 (0.90) | 68 (0.81) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 10 (0.24) | 11 (0.26) | 21 (0.25) |
| Hypersensitivity / 過敏症 | 7 (0.17) | 8 (0.19) | 15 (0.18) |
| Seasonal allergy / 季節性アレルギー | 5 (0.12) | 10 (0.24) | 15 (0.18) |
| Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Food allergy / 食物アレルギー | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Sarcoidosis / サルコイドーシス | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Allergy to arthropod bite / 節足動物咬傷アレルギー | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Allergy to arthropod sting / 節足動物刺傷アレルギー | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Anaphylactic shock / アナフィラキシーショック | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Allergy to chemicals / 化学物質アレルギー | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Allergy to vaccine / ワクチンアレルギー | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Smoke sensitivity / 煙過敏症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Transplant rejection / 移植拒絶反応 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 1366 (32.50) | 1400 (33.10) | 2766 (32.80) |
| Pneumonia / 肺炎 | 227 (5.40) | 237 (5.60) | 464 (5.50) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 | 204 (4.85) | 175 (4.14) | 379 (4.49) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 203 (4.83) | 201 (4.75) | 404 (4.79) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 199 (4.73) | 195 (4.61) | 394 (4.67) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 183 (4.35) | 224 (5.30) | 407 (4.83) |
| Influenza / インフルエンザ | 159 (3.78) | 132 (3.12) | 291 (3.45) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 67 (1.59) | 63 (1.49) | 130 (1.54) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 56 (1.33) | 58 (1.37) | 114 (1.35) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 51 (1.21) | 49 (1.16) | 100 (1.19) |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 50 (1.19) | 44 (1.04) | 94 (1.11) |
| Bronchopneumonia / 気管支肺炎 | 29 (0.69) | 21 (0.50) | 50 (0.59) |
| Sepsis / 敗血症 | 27 (0.64) | 42 (0.99) | 69 (0.82) |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 26 (0.62) | 24 (0.57) | 50 (0.59) |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 24 (0.57) | 29 (0.69) | 53 (0.63) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 24 (0.57) | 25 (0.59) | 49 (0.58) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 23 (0.55) | 37 (0.87) | 60 (0.71) |
| Erysipelas / 丹毒 | 20 (0.48) | 29 (0.69) | 49 (0.58) |
| Septic shock / 敗血症性ショック | 18 (0.43) | 25 (0.59) | 43 (0.51) |
| Viral infection / ウイルス感染 | 18 (0.43) | 22 (0.52) | 40 (0.47) |
| Localised infection / 限局性感染 | 16 (0.38) | 13 (0.31) | 29 (0.34) |
| Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染 | 16 (0.38) | 19 (0.45) | 35 (0.42) |
| Tracheobronchitis / 気管気管支炎 | 13 (0.31) | 10 (0.24) | 23 (0.27) |
| Gangrene / 壊疽 | 12 (0.29) | 12 (0.28) | 24 (0.28) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Conjunctivitis / 結膜炎 | 11 (0.26) | 12 (0.28) | 23 (0.27) |
| Device related infection / 医療機器関連感染 | 11 (0.26) | 13 (0.31) | 24 (0.28) |
| Onychomycosis / 爪真菌症 | 11 (0.26) | 2 (0.05) | 13 (0.15) |
| Tinea pedis / 足部白癬 | 11 (0.26) | 6 (0.14) | 17 (0.20) |
| Tooth infection / 歯感染 | 11 (0.26) | 6 (0.14) | 17 (0.20) |
| Lung infection / 肺感染 | 10 (0.24) | 21 (0.50) | 31 (0.37) |
| Rhinitis / 鼻炎 | 10 (0.24) | 19 (0.45) | 29 (0.34) |
| Tooth abscess / 歯膿瘍 | 10 (0.24) | 8 (0.19) | 18 (0.21) |
| Urosepsis / 尿路性敗血症 | 10 (0.24) | 14 (0.33) | 24 (0.28) |
| Diverticulitis / 憩室炎 | 9 (0.21) | 6 (0.14) | 15 (0.18) |
| Oral candidiasis / 口腔カンジダ症 | 9 (0.21) | 7 (0.17) | 16 (0.19) |
| Abscess limb / 四肢膿瘍 | 8 (0.19) | 2 (0.05) | 10 (0.12) |
| Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎 | 8 (0.19) | 4 (0.09) | 12 (0.14) |
| Lobar pneumonia / 大葉性肺炎 | 8 (0.19) | 10 (0.24) | 18 (0.21) |
| Otitis media / 中耳炎 | 8 (0.19) | 3 (0.07) | 11 (0.13) |
| Eye infection / 眼感染 | 7 (0.17) | 1 (0.02) | 8 (0.09) |
| Fungal skin infection / 皮膚真菌感染 | 7 (0.17) | 4 (0.09) | 11 (0.13) |
| Furuncle / せつ | 7 (0.17) | 4 (0.09) | 11 (0.13) |
| Osteomyelitis / 骨髄炎 | 7 (0.17) | 5 (0.12) | 12 (0.14) |
| Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染 | 7 (0.17) | 11 (0.26) | 18 (0.21) |
| Helicobacter infection / ヘリコバクター感染 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |
| Peritonitis / 腹膜炎 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pulmonary tuberculosis / 肺結核 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Pyelonephritis chronic / 慢性腎盂腎炎 | 6 (0.14) | 7 (0.17) | 13 (0.15) |
| Upper respiratory tract infection bacterial / 細菌性上気道感染 | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Appendicitis / 虫垂炎 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Clostridium difficile colitis / クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Gastroenteritis norovirus / ノロウイルス性胃腸炎 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Gastrointestinal infection / 消化管感染 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 5 (0.12) | 4 (0.09) | 9 (0.11) |
| Skin infection / 皮膚感染 | 5 (0.12) | 3 (0.07) | 8 (0.09) |
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Wound infection / 創傷感染 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Anal abscess / 肛門膿瘍 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Endocarditis / 心内膜炎 | 4 (0.10) | 8 (0.19) | 12 (0.14) |
| Gingivitis / 歯肉炎 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Infected dermal cyst / 感染性皮膚嚢腫 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Labyrinthitis / 迷路炎 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Otitis externa / 外耳炎 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Pulpitis dental / 歯髄炎 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Pyelonephritis / 腎盂腎炎 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Subcutaneous abscess / 皮下組織膿瘍 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Tracheitis / 気管炎 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Urinary tract infection bacterial / 細菌性尿路感染 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Wound infection bacterial / 細菌性創感染 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Arthritis infective / 感染性関節炎 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Asymptomatic bacteriuria / 無症候性細菌尿 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Atypical pneumonia / 異型肺炎 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Bacteraemia / 菌血症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Bronchiolitis / 細気管支炎 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Bronchitis viral / ウイルス性気管支炎 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Folliculitis / 毛包炎 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Fungal infection / 真菌感染 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Gastrointestinal viral infection / ウイルス性消化管感染 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Implant site infection / 埋込み部位感染 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Infection / 感染 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Laryngitis / 喉頭炎 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Lower respiratory tract infection bacterial / 細菌性下気道感染 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Mastitis / 乳腺炎 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Necrotising fasciitis / 壊死性筋膜炎 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Oral herpes / 口腔ヘルペス | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Periodontitis / 歯周炎 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |
| Pneumonia bacterial / 細菌性肺炎 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Post procedural infection / 処置後感染 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Tonsillitis / 扁桃炎 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vulvovaginal candidiasis / 外陰部腟カンジダ症 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Vulvovaginal mycotic infection / 外陰腟真菌感染 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Abscess neck / 頚部膿瘍 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Acarodermatitis / ダニ皮膚炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Acute endocarditis / 急性心内膜炎 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Acute sinusitis / 急性副鼻腔炎 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Acute tonsillitis / 急性扁桃炎 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Appendicitis perforated / 穿孔性虫垂炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Bacterial disease carrier / 細菌性疾患キャリアー | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Bacterial infection / 細菌感染 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Bacteriuria / 細菌尿 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Biliary sepsis / 胆道性敗血症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Bronchitis bacterial / 細菌性気管支炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Candida infection / カンジダ感染 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Cholecystitis infective / 感染性胆嚢炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Cystitis escherichia / 大腸菌性膀胱炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Dengue fever / デング熱 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Diabetic gangrene / 糖尿病性壊疽 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Diarrhoea infectious / 感染性下痢 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Ear infection / 耳感染 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Ear infection viral / ウイルス性耳感染 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Enterococcal infection / 腸球菌感染 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Epididymitis / 精巣上体炎 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Escherichia urinary tract infection / 大腸菌性尿路感染 | 2 (0.05) | 7 (0.17) | 9 (0.11) |
| Gastroenteritis clostridial / クロストリジウム菌性胃腸炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Groin abscess / 鼠径部膿瘍 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Hepatitis A / Ａ型肝炎 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Infected skin ulcer / 感染性皮膚潰瘍 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Intervertebral discitis / 椎間板炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Kidney infection / 腎感染 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Oral fungal infection / 口腔真菌感染 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Orchitis / 精巣炎 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Parasitic gastroenteritis / 寄生虫性胃腸炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Paronychia / 爪囲炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Perirectal abscess / 直腸周囲膿瘍 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pharyngitis bacterial / 細菌性咽頭炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pharyngotonsillitis / 咽頭扁桃炎 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Postoperative wound infection / 術後創感染 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Pyelonephritis acute / 急性腎盂腎炎 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Pyoderma / 膿皮症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Rectal abscess / 直腸膿瘍 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Scrotal abscess / 陰嚢膿瘍 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Sialoadenitis / 唾液腺炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Skin bacterial infection / 皮膚細菌感染 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Soft tissue infection / 軟部組織感染 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Sputum purulent / 膿性痰 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Urinary tract infection fungal / 真菌性尿路感染 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Abdominal abscess / 腹部膿瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Abdominal infection / 腹部感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abdominal wall infection / 腹壁感染 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Abscess / 膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abscess oral / 口腔膿瘍 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Acute hepatitis B / 急性Ｂ型肝炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Alveolar osteitis / 歯槽骨炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Amoebic dysentery / アメーバ赤痢 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Arthritis bacterial / 細菌性関節炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Bacterial sepsis / 細菌性敗血症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Bacterial vaginosis / 細菌性膣症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bladder diverticulitis / 膀胱憩室炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Borrelia infection / ボレリア感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast cellulitis / 乳房蜂巣炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchitis fungal / 真菌性気管支炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Campylobacter gastroenteritis / カンピロバクター胃腸炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Carbuncle / 癰 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Chronic tonsillitis / 慢性扁桃炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dermatitis infected / 感染性皮膚炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Disseminated tuberculosis / 播種性結核 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dysentery / 赤痢 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Ear infection fungal / 真菌性耳感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Eczema infected / 感染性湿疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Encephalitis viral / ウイルス性脳炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Endocarditis bacterial / 細菌性心内膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Erythema migrans / 遊走性紅斑 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Escherichia sepsis / 大腸菌性敗血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Eye infection bacterial / 細菌性眼感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal bacterial infection / 細菌性消化管感染 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Gastrointestinal candidiasis / 消化器カンジダ症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Genital herpes / 陰部ヘルペス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Genital herpes zoster / 陰部帯状疱疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Genital infection fungal / 真菌性性器感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Giardiasis / ジアルジア症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| HIV infection / ＨＩＶ感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haematoma infection / 血腫感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haemorrhagic fever / 出血熱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Helicobacter gastritis / ヘリコバクター性胃炎 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Hepatitis B / Ｂ型肝炎 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Herpes dermatitis / ヘルペス性皮膚炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Herpes simplex / 単純ヘルペス | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hookworm infection / 鉤虫感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hordeolum / 麦粒腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Impetigo / 膿痂疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Infected bites / 咬傷感染 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Infected varicose vein / 感染性静脈瘤 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Infectious pleural effusion / 感染性胸水 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Intertrigo candida / カンジダ性間擦疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Joint abscess / 関節膿瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Liver abscess / 肝膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lower respiratory tract infection viral / ウイルス性下気道感染 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Lymphangitis / リンパ管炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malaria / マラリア | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mastoiditis / 乳様突起炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nematodiasis / 線虫症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Neurocysticercosis / 神経嚢虫症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nipple infection / 乳頭感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oesophageal candidiasis / 食道カンジダ症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Ophthalmic herpes simplex / 眼部単純ヘルペス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Otitis media chronic / 慢性中耳炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Perineal abscess / 会陰膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Peritoneal abscess / 腹膜膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pertussis / 百日咳 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pneumonia haemophilus / ヘモフィルス性肺炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pneumonia staphylococcal / ブドウ球菌性肺炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pneumonia viral / ウイルス性肺炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pseudomembranous colitis / 偽膜性大腸炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pulmonary sepsis / 肺敗血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pyelocystitis / 腎盂膀胱炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Rabies / 狂犬病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rash pustular / 膿疱性皮疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory syncytial virus infection / ＲＳウイルス感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rhinovirus infection / ライノウイルス感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Salmonellosis / サルモネラ症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Scrotal infection / 陰嚢感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sexually transmitted disease / 性行為感染症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sinusitis bacterial / 細菌性副鼻腔炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Staphylococcal bacteraemia / ブドウ球菌性菌血症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Streptococcal bacteraemia / レンサ球菌性菌血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Subacute endocarditis / 亜急性心内膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tonsillitis bacterial / 細菌性扁桃炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tuberculous pleurisy / 結核性胸膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Typhoid fever / 腸チフス熱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Urethritis / 尿道炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urinary tract infection staphylococcal / ブドウ球菌性尿路感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urinary tract infection viral / ウイルス性尿路感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vestibular neuronitis / 前庭神経炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Viraemia / ウイルス血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Viral pharyngitis / ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Vulvitis / 外陰部炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vulvovaginitis / 外陰部腟炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Wound abscess / 創部膿瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Wound sepsis / 膿創 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abdominal wall abscess / 腹壁膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Acinetobacter bacteraemia / アシネトバクター性菌血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Acinetobacter infection / アシネトバクター感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| American trypanosomiasis / アメリカ・トリパノソーマ症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial diarrhoea / 細菌性下痢 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial prostatitis / 細菌性前立腺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial pyelonephritis / 細菌性腎盂腎炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial rhinitis / 細菌性鼻炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial tracheitis / 細菌性気管炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Balanitis candida / カンジダ性亀頭炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Beta haemolytic streptococcal infection / β溶血性レンサ球菌感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Body tinea / 体部白癬 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Breast abscess / 乳房膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Catheter site infection / カテーテル留置部位感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cellulitis of male external genital organ / 男性外性器蜂巣炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cellulitis staphylococcal / ブドウ球菌性蜂巣炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cervicitis / 子宮頚管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Chikungunya virus infection / チクングニヤウイルス感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Chronic hepatitis B / 慢性Ｂ型肝炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Chronic sinusitis / 慢性副鼻腔炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Clostridial infection / クロストリジウム感染 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Clostridium colitis / クロストリジウム性大腸炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Clostridium difficile infection / クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 6 (0.14) | 6 (0.07) |
| Community acquired infection / 市中感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Conjunctivitis bacterial / 細菌性結膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cystitis bacterial / 細菌性膀胱炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cytomegalovirus infection / サイトメガロウイルス感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dacryocanaliculitis / 涙小管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dermatophytosis / 皮膚糸状菌症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dermo-hypodermitis / 皮膚皮下組織炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Device related sepsis / 医療機器関連敗血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ear infection bacterial / 細菌性耳感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Empyema / 蓄膿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Encephalitis / 脳炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Escherichia bacteraemia / 大腸菌性菌血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Escherichia infection / 大腸菌感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| External ear cellulitis / 外耳蜂巣炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Febrile infection / 熱性感染症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gallbladder abscess / 胆嚢膿瘍 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| H1N1 influenza / Ｈ１Ｎ１インフルエンザ | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Herpes simplex meningoencephalitis / 単純ヘルペス性髄膜脳炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Incision site infection / 切開部位感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infected cyst / 感染性嚢腫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Infective exacerbation of bronchiectasis / 感染による気管支拡張症の増悪 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Infective iritis / 感染性虹彩炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infusion site infection / 注入部位感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Meningitis / 髄膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Morganella infection / モルガネラ感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myocarditis infectious / 感染性心筋炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ophthalmic herpes zoster / 眼帯状疱疹 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Oral bacterial infection / 口腔細菌感染 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Oral infection / 口腔感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oral viral infection / 口腔ウイルス感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oropharyngeal candidiasis / 中咽頭カンジダ症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Otitis media acute / 急性中耳炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Parotitis / 耳下腺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Perinephric abscess / 腎周囲膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Periorbital cellulitis / 眼窩周囲蜂巣炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Peritonitis bacterial / 細菌性腹膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pharyngitis streptococcal / レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Plasmodium vivax infection / 三日熱マラリア原虫感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumococcal sepsis / 肺炎球菌性敗血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia klebsiella / クレブシエラ菌性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia legionella / レジオネラ菌性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia pneumococcal / 肺炎球菌性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia streptococcal / レンサ球菌性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Post procedural pneumonia / 処置後肺炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Respiratory moniliasis / 呼吸器モニリア症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory tract infection bacterial / 細菌性気道感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Scrotal gangrene / 陰嚢壊疽 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin candida / 皮膚カンジダ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Staphylococcal abscess / ブドウ球菌性膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Staphylococcal skin infection / ブドウ球菌皮膚感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Stoma site infection / ストーマ部感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tinea cruris / 股部白癬 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Tropical ulcer / 熱帯性潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tuberculosis / 結核 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vaginal infection / 腟感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Varicella / 水痘 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Viral labyrinthitis / ウイルス性迷路炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Viral myocarditis / ウイルス性心筋炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vulval abscess / 外陰部膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Wound infection staphylococcal / ブドウ球菌性創感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 386 (9.18) | 374 (8.84) | 760 (9.01) |
| Fall / 転倒 | 80 (1.90) | 54 (1.28) | 134 (1.59) |
| Contusion / 挫傷 | 41 (0.98) | 42 (0.99) | 83 (0.98) |
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 23 (0.55) | 10 (0.24) | 33 (0.39) |
| Ligament sprain / 靭帯捻挫 | 20 (0.48) | 13 (0.31) | 33 (0.39) |
| Wound / 創傷 | 20 (0.48) | 28 (0.66) | 48 (0.57) |
| Joint injury / 関節損傷 | 19 (0.45) | 6 (0.14) | 25 (0.30) |
| Laceration / 裂傷 | 18 (0.43) | 10 (0.24) | 28 (0.33) |
| Procedural pain / 処置による疼痛 | 16 (0.38) | 8 (0.19) | 24 (0.28) |
| Toxicity to various agents / 各種物質毒性 | 15 (0.36) | 17 (0.40) | 32 (0.38) |
| Road traffic accident / 交通事故 | 14 (0.33) | 6 (0.14) | 20 (0.24) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 12 (0.29) | 5 (0.12) | 17 (0.20) |
| Excoriation / 擦過傷 | 10 (0.24) | 12 (0.28) | 22 (0.26) |
| Muscle strain / 肉離れ | 10 (0.24) | 2 (0.05) | 12 (0.14) |
| Overdose / 過量投与 | 10 (0.24) | 18 (0.43) | 28 (0.33) |
| Femur fracture / 大腿骨骨折 | 9 (0.21) | 8 (0.19) | 17 (0.20) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Head injury / 頭部損傷 | 9 (0.21) | 11 (0.26) | 20 (0.24) |
| Limb injury / 四肢損傷 | 8 (0.19) | 6 (0.14) | 14 (0.17) |
| Animal bite / 動物咬傷 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Chest injury / 胸部損傷 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Foot fracture / 足骨折 | 7 (0.17) | 4 (0.09) | 11 (0.13) |
| Radius fracture / 橈骨骨折 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Bone contusion / 骨挫傷 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |
| Clavicle fracture / 鎖骨骨折 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Hip fracture / 股関節部骨折 | 6 (0.14) | 13 (0.31) | 19 (0.23) |
| Post-traumatic pain / 外傷後疼痛 | 6 (0.14) | 0 | 6 (0.07) |
| Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折 | 6 (0.14) | 14 (0.33) | 20 (0.24) |
| Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折 | 5 (0.12) | 7 (0.17) | 12 (0.14) |
| Forearm fracture / 前腕骨折 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Post procedural complication / 処置後合併症 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Postoperative wound complication / 術後創合併症 | 5 (0.12) | 0 | 5 (0.06) |
| Thermal burn / 熱傷 | 5 (0.12) | 10 (0.24) | 15 (0.18) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Humerus fracture / 上腕骨骨折 | 4 (0.10) | 7 (0.17) | 11 (0.13) |
| Tendon rupture / 腱断裂 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Bone fissure / 骨亀裂 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Facial bones fracture / 顔面骨骨折 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Fibula fracture / 腓骨骨折 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Heat stroke / 熱射病 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Incisional hernia / 瘢痕ヘルニア | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Lower limb fracture / 下肢骨折 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Lumbar vertebral fracture / 腰椎骨折 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Muscle rupture / 筋断裂 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Procedural hypotension / 処置による低血圧 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Soft tissue injury / 軟部組織損傷 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Traumatic haematoma / 外傷性血腫 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Upper limb fracture / 上肢骨折 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Wrist fracture / 手首関節骨折 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Alcohol poisoning / アルコール中毒 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Anaemia postoperative / 術後貧血 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Concussion / 脳振盪 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Eschar / 焼痂 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Eye injury / 眼外傷 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Face injury / 顔面損傷 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Hand fracture / 手骨折 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Injury / 損傷 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Joint dislocation / 関節脱臼 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Meniscus injury / 半月板損傷 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Multiple injuries / 多発性外傷 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Periorbital haematoma / 眼窩周囲血腫 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Post procedural haematoma / 処置後血腫 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Post procedural haemorrhage / 処置後出血 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Post procedural swelling / 処置後腫脹 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pubis fracture / 恥骨骨折 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Radiation skin injury / 放射線皮膚損傷 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Skeletal injury / 骨格損傷 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Skin wound / 皮膚創傷 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Spinal column injury / 脊柱損傷 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Spinal fracture / 脊椎骨折 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Subcutaneous haematoma / 皮下血腫 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Tibia fracture / 脛骨骨折 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Traumatic ulcer / 外傷性潰瘍 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Vascular graft complication / 移植血管合併症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Vascular graft occlusion / 移植血管閉塞 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Abdominal injury / 腹部損傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Accidental overdose / 偶発的過量投与 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Arthropod bite / 節足動物咬傷 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Arthropod sting / 節足動物刺傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Back injury / 背部損傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Brain contusion / 脳挫傷 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Burns second degree / 第２度熱傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cardiac valve rupture / 心臓弁破裂 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cartilage injury / 軟骨損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chemical peritonitis / 化学性腹膜炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Chillblains / 凍瘡 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Corneal abrasion / 角膜擦過傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Coronary artery restenosis / 冠動脈再狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Cystitis radiation / 放射線性膀胱炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Eye contusion / 眼挫傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Eye penetration / 眼の貫通性外傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Foreign body / 体内異物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Heavy exposure to ultraviolet light / 過度の紫外線曝露 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ilium fracture / 腸骨骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Inflammation of wound / 創部炎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Injury corneal / 角膜損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Jaw fracture / 顎の骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Median nerve injury / 正中神経損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Multiple fractures / 多発骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Muscle injury / 筋損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Patella fracture / 膝蓋骨骨折 | 1 (0.02) | 6 (0.14) | 7 (0.08) |
| Pelvic fracture / 骨盤骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Post concussion syndrome / 脳振盪後症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Post procedural fistula / 処置後瘻孔 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Post procedural inflammation / 処置後炎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Post procedural myocardial infarction / 処置後心筋梗塞 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Post-traumatic neck syndrome / 外傷後頚部症候群 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Postoperative renal failure / 術後腎不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Postoperative thoracic procedure complication / 術後胸部処置合併症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Procedural headache / 処置による頭痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Procedural nausea / 処置による悪心 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Sacroiliac fracture / 仙腸関節骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Seroma / 漿液腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Snake bite / 蛇咬傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Spinal cord injury lumbar / 腰椎部脊髄損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sunburn / サンバーン | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tooth injury / 歯牙損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Transplant dysfunction / 移植片機能不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ulna fracture / 尺骨骨折 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Vascular graft thrombosis / 血管グラフト血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular procedure complication / 血管処置合併症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular pseudoaneurysm / 血管偽動脈瘤 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Vasoplegia syndrome / 血管麻痺症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Wound complication / 創合併症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Wound necrosis / 創壊死 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Accident / 事故 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Arterial restenosis / 動脈再狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac contusion / 心臓挫傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac function disturbance postoperative / 術後心機能障害 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Cardiac valve replacement complication / 心臓弁置換合併症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Compensatory sweating / 代償性発汗 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Compression fracture / 圧迫骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Electric shock / 感電 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Epicondylitis / 上顆炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Extradural haematoma / 硬膜外血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eye operation complication / 眼部手術合併症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eyeball rupture / 眼球破裂 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Fracture displacement / 転位骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Graft complication / 移植片合併症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Incision site hypoaesthesia / 切開部位知覚低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Incision site pain / 切開部位痛 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Ligament injury / 靭帯損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Limb traumatic amputation / 四肢外傷性切断 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Medication error / 投薬過誤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Post procedural discharge / 処置後分泌物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Post procedural discomfort / 処置後不快感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Post vaccination syndrome / ワクチン接種後症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Postoperative fever / 術後発熱 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Procedural complication / 処置合併症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Procedural haemorrhage / 処置による出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Radiation injury / 放射線損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Radiation proctitis / 放射線性直腸炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Scapula fracture / 肩甲骨骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Silicosis / 珪肺症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin injury / 皮膚損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skull fracture / 頭蓋骨骨折 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Sternal fracture / 胸骨骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subdural haemorrhage / 硬膜下出血 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Tendon injury / 腱損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thermal burns of eye / 眼部熱性熱傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thoracic vertebral fracture / 胸椎骨折 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Tooth fracture / 歯牙破折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Traumatic arthritis / 外傷性関節炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Traumatic fracture / 外傷性骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Urethral injury / 尿道損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Venom poisoning / 蛇昆虫の分泌毒液中毒 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Wound dehiscence / 創離開 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Wound haemorrhage / 創傷出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Investigations / 臨床検査 | 385 (9.16) | 396 (9.36) | 781 (9.26) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 58 (1.38) | 48 (1.14) | 106 (1.26) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Weight increased / 体重増加 | 53 (1.26) | 50 (1.18) | 103 (1.22) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 33 (0.79) | 34 (0.80) | 67 (0.79) |
| Weight decreased / 体重減少 | 30 (0.71) | 53 (1.25) | 83 (0.98) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 27 (0.64) | 13 (0.31) | 40 (0.47) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 22 (0.52) | 23 (0.54) | 45 (0.53) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 16 (0.38) | 16 (0.38) | 32 (0.38) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 14 (0.33) | 18 (0.43) | 32 (0.38) |
| Alanine aminotransferase increased /<br>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 13 (0.31) | 6 (0.14) | 19 (0.23) |
| Aspartate aminotransferase increased /<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 13 (0.31) | 2 (0.05) | 15 (0.18) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 12 (0.29) | 16 (0.38) | 28 (0.33) |
| Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 | 11 (0.26) | 11 (0.26) | 22 (0.26) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 11 (0.26) | 21 (0.50) | 32 (0.38) |
| Blood cholesterol increased / 血中コレステロール増加 | 10 (0.24) | 7 (0.17) | 17 (0.20) |
| Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加 | 9 (0.21) | 7 (0.17) | 16 (0.19) |
| Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加 | 8 (0.19) | 11 (0.26) | 19 (0.23) |
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 8 (0.19) | 11 (0.26) | 19 (0.23) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 7 (0.17) | 6 (0.14) | 13 (0.15) |
| Heart rate increased / 心拍数増加 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Urine output decreased / 尿量減少 | 7 (0.17) | 2 (0.05) | 9 (0.11) |
| Ejection fraction decreased / 駆出率減少 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Low density lipoprotein increased / 低比重リポ蛋白増加 | 6 (0.14) | 1 (0.02) | 7 (0.08) |
| Platelet count decreased / 血小板数減少 | 6 (0.14) | 8 (0.19) | 14 (0.17) |
| Blood potassium decreased / 血中カリウム減少 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Heart rate decreased / 心拍数減少 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Liver function test abnormal / 肝機能検査異常 | 4 (0.10) | 9 (0.21) | 13 (0.15) |
| Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Coagulation time prolonged / 凝固時間延長 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Glucose tolerance decreased / 耐糖能低下 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Heart sounds abnormal / 心音異常 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Helicobacter test positive / ヘリコバクター検査陽性 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| International normalised ratio abnormal / 国際標準比異常 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Neutrophil count decreased / 好中球数減少 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Prostatic specific antigen increased / 前立腺特異性抗原増加 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |
| Red blood cell count decreased / 赤血球数減少 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Troponin increased / トロポニン増加 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Bacterial test positive / 細菌検査陽性 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Blood creatine increased / 血中クレアチン増加 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Blood pressure diastolic increased / 拡張期血圧上昇 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Blood thyroid stimulating hormone increased / 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardioactive drug level increased / 強心剤濃度増加 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Chest X-ray abnormal / 胸部Ｘ線異常 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Electrocardiogram QRS complex prolonged / 心電図ＱＲＳ群延長 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Haematocrit decreased / ヘマトクリット減少 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Haemoglobin increased / ヘモグロビン増加 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hepatic enzyme abnormal / 肝酵素異常 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Peripheral pulse decreased / 末梢脈拍数減少 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Urine analysis abnormal / 尿検査異常 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Vitamin B12 decreased / ビタミンＢ１２減少 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Waist circumference increased / ウエスト周囲径増加 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| White blood cell count decreased / 白血球数減少 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| White blood cell count increased / 白血球数増加 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Amylase increased / アミラーゼ増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood alkaline phosphatase decreased / 血中アルカリホスファターゼ減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood calcium decreased / 血中カルシウム減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood calcium increased / 血中カルシウム増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood creatinine decreased / 血中クレアチニン減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood glucose decreased / 血中ブドウ糖減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood glucose fluctuation / 血中ブドウ糖変動 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Blood iron decreased / 血中鉄減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood magnesium decreased / 血中マグネシウム減少 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Blood phosphorus decreased / 血中リン減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood pressure decreased / 血圧低下 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Blood pressure orthostatic abnormal / 起立血圧異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Blood thyroid stimulating hormone decreased / 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Blood uric acid decreased / 血中尿酸減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood urine present / 尿中血陽性 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Brain natriuretic peptide increased / 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| C-reactive protein decreased / Ｃ－反応性蛋白減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Calcium ionised decreased / カルシウムイオン減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cardiac murmur / 心雑音 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Coagulation factor decreased / 凝固因子減少 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Coagulation factor increased / 凝固因子増加 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Crystal urine present / 尿中結晶陽性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Culture urine positive / 尿培養陽性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ejection fraction / 駆出率 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ejection fraction abnormal / 駆出率異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Electrocardiogram QT prolonged / 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Electrocardiogram change / 心電図変化 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Electrocardiogram repolarisation abnormality / 心電図再分極異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Eosinophil count increased / 好酸球数増加 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Epidermal growth factor receptor decreased / 上皮成長因子受容体減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Escherichia test positive / 大腸菌検査陽性 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Full blood count abnormal / 全血球数異常 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Grip strength decreased / 握力低下 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| HIV test positive / ＨＩＶ検査陽性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haematocrit increased / ヘマトクリット増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatitis B core antibody positive / Ｂ型肝炎コア抗体陽性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| High density lipoprotein decreased / 高比重リポ蛋白減少 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Laboratory test abnormal / 臨床検査異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lipase increased / リパーゼ増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lipids increased / 脂質増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Oxygen saturation decreased / 酸素飽和度低下 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Platelet count increased / 血小板数増加 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Protein total decreased / 総蛋白減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Protein total increased / 総蛋白増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Prothrombin time abnormal / プロトロンビン時間異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Prothrombin time prolonged / プロトロンビン時間延長 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Prothrombin time ratio decreased / プロトロンビン時間比減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| QRS axis abnormal / ＱＲＳ軸異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Renal function test abnormal / 腎機能検査異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory rate increased / 呼吸数増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Serum ferritin decreased / 血清フェリチン減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sinus rhythm / 洞調律 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Total cholesterol/HDL ratio decreased / 総コレステロール／ＨＤＬ比減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urine leukocyte esterase / 尿中白血球エステラーゼ | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vitamin D decreased / ビタミンＤ減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Acid base balance abnormal / 酸塩基平衡異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Arteriogram coronary / 冠血管造影 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood albumin decreased / 血中アルブミン減少 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Blood cholesterol decreased / 血中コレステロール減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood parathyroid hormone increased / 血中副甲状腺ホルモン増加 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Blood potassium abnormal / 血中カリウム異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood pressure systolic increased / 収縮期血圧上昇 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood testosterone decreased / 血中テストステロン減少 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased / 血中尿素窒素／クレアチニン比増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Body temperature increased / 体温上昇 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| CSF oligoclonal band present / ＣＳＦオリゴクローナルバンド陽性 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac function test abnormal / 心機能検査異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac output decreased / 心拍出量低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Carotid bruit / 頚動脈雑音 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Coagulation test abnormal / 凝固検査異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Coagulation time abnormal / 凝固時間異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Creatinine renal clearance decreased / 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Electrocardiogram QRS complex abnormal / 心電図異常ＱＲＳ群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Gastric pH decreased / 胃内ｐＨ低下 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Glomerular filtration rate abnormal / 糸球体濾過率異常 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Glomerular filtration rate increased / 糸球体濾過率増加 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Glycosylated haemoglobin / グリコヘモグロビン | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| International normalised ratio decreased / 国際標準比減少 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Lymphocyte count increased / リンパ球数増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Neutrophil count increased / 好中球数増加 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Occult blood / 便潜血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Occult blood positive / 便潜血陽性 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Quality of life decreased / ＱＯＬ低下 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Spirometry abnormal / 肺活量測定異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Staphylococcus test positive / ブドウ球菌検査陽性 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Transferrin decreased / トランスフェリン減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Urea renal clearance decreased / 腎尿素クリアランス減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Urobilinogen urine increased / 尿中ウロビリノーゲン増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Venous pressure increased / 静脈圧上昇 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Venous pressure jugular increased / 頚静脈圧上昇 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 1137 (27.05) | 1203 (28.45) | 2340 (27.75) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 488 (11.61) | 592 (14.00) | 1080 (12.81) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 139 (3.31) | 107 (2.53) | 246 (2.92) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 123 (2.93) | 134 (3.17) | 257 (3.05) |
| Gout / 痛風 | 121 (2.88) | 120 (2.84) | 241 (2.86) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 108 (2.57) | 151 (3.57) | 259 (3.07) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 60 (1.43) | 60 (1.42) | 120 (1.42) |
| Dehydration / 脱水 | 58 (1.38) | 63 (1.49) | 121 (1.44) |
| Hypoglycaemia / 低血糖症 | 57 (1.36) | 45 (1.06) | 102 (1.21) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 56 (1.33) | 53 (1.25) | 109 (1.29) |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 51 (1.21) | 59 (1.40) | 110 (1.30) |
| Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症 | 34 (0.81) | 30 (0.71) | 64 (0.76) |
| Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症 | 33 (0.79) | 28 (0.66) | 61 (0.72) |
| Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病 | 30 (0.71) | 25 (0.59) | 55 (0.65) |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 25 (0.59) | 31 (0.73) | 56 (0.66) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 23 (0.55) | 44 (1.04) | 67 (0.79) |
| Hyperlipidaemia / 高脂血症 | 19 (0.45) | 15 (0.35) | 34 (0.40) |
| Hypocalcaemia / 低カルシウム血症 | 13 (0.31) | 9 (0.21) | 22 (0.26) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 10 (0.24) | 9 (0.21) | 19 (0.23) |
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 10 (0.24) | 3 (0.07) | 13 (0.15) |
| Vitamin D deficiency / ビタミンＤ欠乏 | 10 (0.24) | 14 (0.33) | 24 (0.28) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Glucose tolerance impaired / 耐糖能障害 | 7 (0.17) | 12 (0.28) | 19 (0.23) |
| Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス | 7 (0.17) | 7 (0.17) | 14 (0.17) |
| Obesity / 肥満 | 7 (0.17) | 4 (0.09) | 11 (0.13) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cachexia / 悪液質 | 6 (0.14) | 2 (0.05) | 8 (0.09) |
| Hypernatraemia / 高ナトリウム血症 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 6 (0.14) | 9 (0.21) | 15 (0.18) |
| Iron deficiency / 鉄欠乏 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Vitamin B12 deficiency / ビタミンＢ１２欠乏 | 6 (0.14) | 1 (0.02) | 7 (0.08) |
| Hypercalcaemia / 高カルシウム血症 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Impaired fasting glucose / 空腹時血中ブドウ糖不良 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Increased appetite / 食欲亢進 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Folate deficiency / 葉酸欠乏 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Hypoproteinaemia / 低蛋白血症 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Malnutrition / 栄養障害 | 3 (0.07) | 8 (0.19) | 11 (0.13) |
| Acidosis / アシドーシス | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Carbohydrate intolerance / 炭水化物不耐症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Failure to thrive / 成長障害 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hypoalbuminaemia / 低アルブミン血症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Hypophosphataemia / 低リン酸血症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hypovitaminosis / ビタミン欠乏症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Lactose intolerance / ラクトース不耐性 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Metabolic disorder / 代謝障害 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Overweight / 過体重 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Underweight / 過少体重 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Abnormal weight gain / 異常体重増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Calciphylaxis / カルシフィラキシス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Electrolyte imbalance / 電解質失調 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Fluid intake reduced / 水分摂取量減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypercreatininaemia / 高クレアチニン血症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hyperphosphataemia / 高リン酸塩血症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hypochloraemia / 低クロール血症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hypophagia / 過小食 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Insulin resistance / インスリン抵抗性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lactic acidosis / 乳酸アシドーシス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metabolic alkalosis / 代謝性アルカローシス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metabolic syndrome / 代謝症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mineral deficiency / 無機質欠乏 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tetany / テタニー | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Calcium metabolism disorder / カルシウム代謝障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Diabetic ketoacidosis / 糖尿病性ケトアシドーシス | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome / 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperphagia / 過食 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypervolaemia / 血液量増加症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Iron overload / 鉄過剰 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Magnesium deficiency / マグネシウム欠乏 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Polydipsia / 多飲症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vitamin B complex deficiency / ビタミンＢ群欠乏 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 678 (16.13) | 672 (15.89) | 1350 (16.01) |
| Back pain / 背部痛 | 164 (3.90) | 138 (3.26) | 302 (3.58) |
| Arthralgia / 関節痛 | 126 (3.00) | 119 (2.81) | 245 (2.91) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 92 (2.19) | 100 (2.36) | 192 (2.28) |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 68 (1.62) | 63 (1.49) | 131 (1.55) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 52 (1.24) | 60 (1.42) | 112 (1.33) |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 49 (1.17) | 48 (1.14) | 97 (1.15) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 29 (0.69) | 38 (0.90) | 67 (0.79) |
| Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛 | 28 (0.67) | 22 (0.52) | 50 (0.59) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 21 (0.50) | 21 (0.50) | 42 (0.50) |
| Neck pain / 頚部痛 | 21 (0.50) | 18 (0.43) | 39 (0.46) |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 19 (0.45) | 11 (0.26) | 30 (0.36) |
| Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症 | 19 (0.45) | 12 (0.28) | 31 (0.37) |
| Arthritis / 関節炎 | 18 (0.43) | 19 (0.45) | 37 (0.44) |
| Spinal pain / 脊椎痛 | 17 (0.40) | 12 (0.28) | 29 (0.34) |
| Tendonitis / 腱炎 | 16 (0.38) | 9 (0.21) | 25 (0.30) |
| Osteoporosis / 骨粗鬆症 | 14 (0.33) | 15 (0.35) | 29 (0.34) |
| Bursitis / 滑液包炎 | 10 (0.24) | 9 (0.21) | 19 (0.23) |
| Gouty arthritis / 痛風性関節炎 | 8 (0.19) | 31 (0.73) | 39 (0.46) |
| Periarthritis / 関節周囲炎 | 8 (0.19) | 10 (0.24) | 18 (0.21) |
| Flank pain / 側腹部痛 | 7 (0.17) | 8 (0.19) | 15 (0.18) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Groin pain / 鼠径部痛 | 7 (0.17) | 4 (0.09) | 11 (0.13) |
| Rheumatoid arthritis / 関節リウマチ | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Trigger finger / 弾発指 | 7 (0.17) | 2 (0.05) | 9 (0.11) |
| Musculoskeletal discomfort / 筋骨格不快感 | 6 (0.14) | 2 (0.05) | 8 (0.09) |
| Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 | 6 (0.14) | 13 (0.31) | 19 (0.23) |
| Costochondritis / 肋軟骨炎 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Dupuytren's contracture / デュプイトラン拘縮 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Osteochondrosis / 骨端症 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Exostosis / 外骨腫 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出 | 4 (0.10) | 8 (0.19) | 12 (0.14) |
| Lumbar spinal stenosis / 腰部脊柱管狭窄症 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Osteochondritis / 骨軟骨炎 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Plantar fasciitis / 足底筋膜炎 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Rhabdomyolysis / 横紋筋融解症 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Tendon pain / 腱痛 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Intervertebral disc disorder / 椎間板障害 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Mobility decreased / 運動性低下 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Osteopenia / 骨減少症 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Bone pain / 骨痛 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Intervertebral disc degeneration / 椎間板変性症 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Joint crepitation / 関節摩擦音 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Joint effusion / 関節滲出液 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Joint stiffness / 関節硬直 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Muscle contracture / 筋拘縮 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Muscle haemorrhage / 筋肉内出血 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Muscle twitching / 筋攣縮 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Osteitis / 骨炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Osteoporotic fracture / 骨粗鬆症性骨折 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Pain in jaw / 顎痛 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Spinal column stenosis / 脊柱管狭窄症 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Spondylolisthesis / 脊椎すべり症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Synovial cyst / 滑液嚢腫 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Temporomandibular joint syndrome / 顎関節症候群 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Tenosynovitis / 腱鞘炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Arthropathy / 関節障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bone swelling / 骨腫脹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Compartment syndrome / コンパートメント症候群 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Facet joint syndrome / 椎間関節症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Fasciitis / 筋膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Foot deformity / 足変形 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Gouty tophus / 痛風結節 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Haemarthrosis / 出血性関節症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Inguinal mass / 鼠径部腫瘤 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intervertebral disc displacement / 椎間板偏位 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Joint hyperextension / 関節過伸展 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Joint laxity / 関節弛緩 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Kyphoscoliosis / 後側弯症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Muscle fatigue / 筋肉疲労 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Muscle swelling / 筋腫脹 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Muscle tightness / 筋緊張 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Myopathy / ミオパチー | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Myositis / 筋炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Nuchal rigidity / 項部硬直 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Osteolysis / 骨溶解 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pathological fracture / 病的骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Periostitis / 骨膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Polyarthritis / 多発性関節炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Psoriatic arthropathy / 乾癬性関節症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Renal osteodystrophy / 腎性骨異栄養症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rheumatic disorder / リウマチ性障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Sacroiliitis / 仙腸骨炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sarcopenia / 筋肉減少症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Scoliosis / 側弯症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sensation of heaviness / 重感 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Soft tissue necrosis / 軟部組織壊死 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Spondylitis / 脊椎炎 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Sympathetic posterior cervical syndrome / 交感神経性後頚部症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tenosynovitis stenosans / 狭窄性腱鞘炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bone cyst / 骨嚢腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cervical spinal stenosis / 頚部脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Chondritis / 軟骨炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Coccydynia / 尾骨痛 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Fibromyalgia / 線維筋痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Fistula / 瘻孔 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Intervertebral disc compression / 椎間板圧迫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Ligament calcification / 靭帯石灰化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ligamentitis / 靭帯炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Limb discomfort / 四肢不快感 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Muscle atrophy / 筋萎縮 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Muscle necrosis / 筋壊死 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myalgia intercostal / 肋間筋肉痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myofascitis / 筋筋膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myosclerosis / 筋硬化症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Osteonecrosis / 骨壊死 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Osteoporosis postmenopausal / 閉経後骨粗鬆症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Osteosclerosis / 骨硬化症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Polymyalgia rheumatica / リウマチ性多発筋痛 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Scleroderma / 強皮症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Synovitis / 滑膜炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Systemic lupus erythematosus / 全身性エリテマトーデス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tendon calcification / 腱石灰化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Torticollis / 斜頚 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Vertebral foraminal stenosis / 椎間孔狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 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） | 183 (4.35) | 210 (4.97) | 393 (4.66) |
| Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物 | 14 (0.33) | 14 (0.33) | 28 (0.33) |
| Bladder cancer / 膀胱癌 | 11 (0.26) | 6 (0.14) | 17 (0.20) |
| Prostate cancer / 前立腺癌 | 11 (0.26) | 18 (0.43) | 29 (0.34) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 8 (0.19) | 11 (0.26) | 19 (0.23) |
| Metastases to liver / 肝転移 | 8 (0.19) | 9 (0.21) | 17 (0.20) |
| Prostatic adenoma / 前立腺腺腫 | 8 (0.19) | 7 (0.17) | 15 (0.18) |
| Basal cell carcinoma / 基底細胞癌 | 6 (0.14) | 18 (0.43) | 24 (0.28) |
| Breast cancer / 乳癌 | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Squamous cell carcinoma / 扁平上皮癌 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Colon adenoma / 大腸腺腫 | 5 (0.12) | 4 (0.09) | 9 (0.11) |
| Lung adenocarcinoma / 肺腺癌 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Lipoma / 脂肪腫 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Malignant melanoma / 悪性黒色腫 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Metastases to lung / 肺転移 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pancreatic carcinoma / 膵癌 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Rectal adenocarcinoma / 直腸腺癌 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Adenocarcinoma of colon / 結腸腺癌 | 3 (0.07) | 8 (0.19) | 11 (0.13) |
| Metastases to bone / 骨転移 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Metastases to central nervous system / 中枢神経系転移 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Metastases to lymph nodes / リンパ節転移 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Non-small cell lung cancer / 非小細胞肺癌 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Renal cancer / 腎癌 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Renal cell carcinoma / 腎細胞癌 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Skin papilloma / 皮膚乳頭腫 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Acrochordon / アクロコルドン | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Adenocarcinoma gastric / 胃腺癌 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Bladder transitional cell carcinoma / 膀胱移行上皮癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Bronchial carcinoma / 気管支癌 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Colon cancer metastatic / 遠隔転移を伴う結腸癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Colon neoplasm / 結腸新生物 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Colorectal cancer / 結腸直腸癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Gastric cancer / 胃癌 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Hepatic cancer / 肝癌 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Lung cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肺癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Meningioma benign / 良性髄膜腫 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Myelodysplastic syndrome / 骨髄異形成症候群 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Parathyroid tumour benign / 良性副甲状腺腫瘍 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pituitary tumour benign / 下垂体の良性腫瘍 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Transitional cell carcinoma / 移行上皮癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Uterine cancer / 子宮癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Acute myeloid leukaemia / 急性骨髄性白血病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Adrenal adenoma / 副腎腺腫 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Angiomyolipoma / 血管筋脂肪腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Benign biliary neoplasm / 胆道の良性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Benign neoplasm / 良性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Benign neoplasm of bladder / 膀胱の良性新生物 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Benign neoplasm of skin / 皮膚良性新生物 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Benign neoplasm of thyroid gland / 甲状腺の良性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Benign pancreatic neoplasm / 膵臓の良性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Benign salivary gland neoplasm / 唾液腺の良性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Biliary neoplasm / 胆道新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bladder cancer recurrent / 再発膀胱癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Breast cancer male / 男性乳癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast cancer recurrent / 再発乳癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast neoplasm / 乳房新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebral haemangioma / 脳血管腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cholangiocarcinoma / 肝内胆管癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chronic lymphocytic leukaemia / 慢性リンパ性白血病 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Chronic myeloid leukaemia / 慢性骨髄性白血病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chronic myelomonocytic leukaemia / 慢性骨髄単球性白血病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Colorectal adenocarcinoma / 結腸直腸腺癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diffuse large B-cell lymphoma / びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Essential thrombocythaemia / 本態性血小板血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal carcinoma / 消化器癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal stromal tumour / 消化管間質性腫瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Glioblastoma / 神経膠芽細胞腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Glioblastoma multiforme / 多形性神経膠芽細胞腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Haemangioma of liver / 肝臓血管腫 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Hepatic cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肝癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hepatobiliary cancer / 肝胆道系癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hodgkin's disease / ホジキン病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Inflammatory carcinoma of the breast / 炎症性乳癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Intestinal adenocarcinoma / 腸管腺癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Large intestine benign neoplasm / 大腸の良性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Lymphoma / リンパ腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malignant mediastinal neoplasm / 縦隔の悪性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malignant neoplasm of pleura / 胸膜の悪性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malignant neoplasm progression / 悪性新生物進行 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Melanocytic naevus / メラノサイト性母斑 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Metastases to spine / 脊椎転移 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Metastases to spleen / 脾臓転移 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metastatic malignant melanoma / 遠隔転移を伴う悪性黒色腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metastatic neoplasm / 遠隔転移を伴う新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nasal neoplasm benign / 鼻の良性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Nasopharyngeal cancer / 上咽頭癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Neoplasm malignant / 悪性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Neoplasm prostate / 前立腺新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Neuroma / 神経腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pancreatic neoplasm / 膵新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Paraproteinaemia / パラプロテイン血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Peritoneal mesothelioma malignant / 腹膜悪性中皮腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Plasma cell myeloma / 形質細胞性骨髄腫 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Prostate cancer metastatic / 遠隔転移を伴う前立腺癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Rectal cancer / 直腸癌 | 1 (0.02) | 6 (0.14) | 7 (0.08) |
| Renal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う腎癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Renal cancer stage III / 腎癌第３期 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory papilloma / 呼吸器乳頭腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retro-orbital neoplasm / 後眼窩新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Salivary gland adenoma / 唾液腺腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Small cell lung cancer / 小細胞肺癌 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Small intestine carcinoma / 小腸癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Squamous cell carcinoma of the tongue / 舌扁平上皮癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Thyroid cancer / 甲状腺癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Thyroid neoplasm / 甲状腺新生物 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Adenosquamous cell lung cancer / 肺腺扁平上皮癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Adrenal neoplasm / 副腎新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| B-cell lymphoma / Ｂ細胞性リンパ腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Benign breast neoplasm / 乳房の良性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Benign ear neoplasm / 耳の良性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Benign lung neoplasm / 肺の良性新生物 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Benign neoplasm of adrenal gland / 副腎の良性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bladder adenocarcinoma stage unspecified / 膀胱腺癌、病期不明 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bone cancer / 骨癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bowen's disease / ボーエン病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Brain neoplasm / 脳新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Brain neoplasm malignant / 脳の悪性新生物 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Bronchioloalveolar carcinoma / 細気管支肺胞上皮癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Carcinoid tumour / カルチノイド腫瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cervix carcinoma / 子宮頚部癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Clear cell renal cell carcinoma / 腎明細胞癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Fibrous histiocytoma / 線維性組織球腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う消化器癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemangioma / 血管腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemangioma of skin / 皮膚血管腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal / 良性単クローン性高γグロブリン血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypopharyngeal neoplasm benign / 下咽頭の良性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Invasive ductal breast carcinoma / 浸潤性乳管癌 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Keratoacanthoma / ケラトアカントーマ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngeal cancer / 喉頭癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngeal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う喉頭癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngeal neoplasm / 喉頭新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Leukaemia / 白血病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Light chain disease / Ｌ鎖病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lip and/or oral cavity cancer / 口唇および口腔内癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lip neoplasm benign / 口唇の良性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lipofibroma / 脂肪線維腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Liposarcoma / 脂肪肉腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Liposarcoma recurrent / 再発脂肪肉腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lung carcinoma cell type unspecified stage IV / 肺癌第４期、細胞タイプ不明 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Lung neoplasm / 肺新生物 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Malignant neoplasm of eye / 眼の悪性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Meningioma / 髄膜腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Neurilemmoma benign / 良性神経鞘腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Neuroendocrine tumour / 神経内分泌腫瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oesophageal adenocarcinoma / 食道腺癌 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Oesophageal carcinoma / 食道癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ovarian cancer / 卵巣癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Prolactinoma / プロラクチン産生腫瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Prostate cancer recurrent / 再発前立腺癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pyogenic granuloma / 化膿性肉芽腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rectosigmoid cancer / 直腸Ｓ状結腸癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Refractory cytopenia with unilineage dysplasia / 単系統の異形成を伴う不応性血球減少症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal neoplasm / 腎新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal oncocytoma / 腎膨大細胞腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin cancer / 皮膚癌 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Soft tissue cancer / 軟部組織癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Spermatocytic seminoma / 精母細胞性セミノーマ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Squamous cell carcinoma of head and neck / 頭頚部扁平上皮癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tonsil cancer / 扁桃癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tumour ulceration / 腫瘍の潰瘍形成 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 770 (18.32) | 758 (17.92) | 1528 (18.12) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 266 (6.33) | 206 (4.87) | 472 (5.60) |
| Headache / 頭痛 | 103 (2.45) | 106 (2.51) | 209 (2.48) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Syncope / 失神 | 94 (2.24) | 114 (2.70) | 208 (2.47) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 72 (1.71) | 77 (1.82) | 149 (1.77) |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 41 (0.98) | 37 (0.87) | 78 (0.93) |
| Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 | 34 (0.81) | 16 (0.38) | 50 (0.59) |
| Paraesthesia / 錯感覚 | 30 (0.71) | 21 (0.50) | 51 (0.60) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 24 (0.57) | 12 (0.28) | 36 (0.43) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 22 (0.52) | 33 (0.78) | 55 (0.65) |
| Tremor / 振戦 | 19 (0.45) | 5 (0.12) | 24 (0.28) |
| Diabetic neuropathy / 糖尿病性ニューロパチー | 17 (0.40) | 17 (0.40) | 34 (0.40) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 15 (0.36) | 21 (0.50) | 36 (0.43) |
| Sciatica / 坐骨神経痛 | 14 (0.33) | 23 (0.54) | 37 (0.44) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 11 (0.26) | 10 (0.24) | 21 (0.25) |
| Somnolence / 傾眠 | 11 (0.26) | 9 (0.21) | 20 (0.24) |
| Amnesia / 健忘 | 10 (0.24) | 7 (0.17) | 17 (0.20) |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 9 (0.21) | 6 (0.14) | 15 (0.18) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 9 (0.21) | 14 (0.33) | 23 (0.27) |
| Dysarthria / 構語障害 | 8 (0.19) | 5 (0.12) | 13 (0.15) |
| Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄 | 7 (0.17) | 12 (0.28) | 19 (0.23) |
| Dysgeusia / 味覚異常 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Vertebrobasilar insufficiency / 椎骨脳底動脈不全 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Convulsion / 痙攣 | 6 (0.14) | 9 (0.21) | 15 (0.18) |
| Dementia / 認知症 | 6 (0.14) | 10 (0.24) | 16 (0.19) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hemiparesis / 不全片麻痺 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Memory impairment / 記憶障害 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |
| Parkinson's disease / パーキンソン病 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Aphasia / 失語症 | 5 (0.12) | 4 (0.09) | 9 (0.11) |
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 5 (0.12) | 7 (0.17) | 12 (0.14) |
| Haemorrhagic stroke / 出血性卒中 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 5 (0.12) | 10 (0.24) | 15 (0.18) |
| Balance disorder / 平衡障害 | 4 (0.10) | 7 (0.17) | 11 (0.13) |
| Burning sensation / 灼熱感 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Carotid arteriosclerosis / 頚動脈硬化症 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Cerebral atrophy / 大脳萎縮 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Cognitive disorder / 認知障害 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Haemorrhage intracranial / 頭蓋内出血 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Head discomfort / 頭部不快感 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Lethargy / 嗜眠 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Neuralgia / 神経痛 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Restless legs syndrome / 下肢静止不能症候群 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Ataxia / 運動失調 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Carotid artery disease / 頚動脈疾患 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Embolic stroke / 塞栓性脳卒中 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Epilepsy / てんかん | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Hemiplegia / 片麻痺 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Migraine / 片頭痛 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Subarachnoid haemorrhage / くも膜下出血 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Brain injury / 脳損傷 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Carotid artery occlusion / 頚動脈閉塞 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cerebellar infarction / 小脳梗塞 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cerebrovascular disorder / 脳血管障害 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Cerebrovascular insufficiency / 脳血管不全 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Dementia Alzheimer's type / アルツハイマー型認知症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Diabetic coma / 糖尿病性昏睡 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Hypersomnia / 過眠症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Intercostal neuralgia / 肋間神経痛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Metabolic encephalopathy / 代謝性脳症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Neuritis / 神経炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Radicular syndrome / 根症候群 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Radiculopathy / 神経根障害 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Sinus headache / 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Tension headache / 緊張性頭痛 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| VIIth nerve paralysis / 第７脳神経麻痺 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Vascular dementia / 血管性認知症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Visual field defect / 視野欠損 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ageusia / 味覚消失 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Amnestic disorder / 健忘障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Amputation stump pain / 断端痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Basal ganglia infarction / 大脳基底核梗塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Brachial plexopathy / 腕神経叢障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Brain hypoxia / 脳低酸素症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Brain oedema / 脳浮腫 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Brain stem infarction / 脳幹梗塞 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Carotid sinus syndrome / 頚動脈洞症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebellar atrophy / 小脳萎縮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebral arteriosclerosis / 脳動脈硬化症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Cerebral circulatory failure / 脳循環不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebral ischaemia / 脳虚血 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Cerebral thrombosis / 脳血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebral venous thrombosis / 大脳静脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cervical radiculopathy / 頚髄神経根障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cervicogenic headache / 頚原性頭痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Convulsions local / 局在性痙攣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Demyelinating polyneuropathy / 脱髄性多発ニューロパチー | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dysaesthesia / 異常感覚 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Dyskinesia / ジスキネジア | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Guillain-Barre syndrome / ギラン・バレー症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Head titubation / 頭部動揺 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hemianopia / 半盲 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatic encephalopathy / 肝性脳症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hippocampal sclerosis / 海馬硬化症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hydrocephalus / 水頭症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hyperreflexia / 反射亢進 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypertensive encephalopathy / 高血圧性脳症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypoglycaemic coma / 低血糖昏睡 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hyposmia / 嗅覚減退 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypoxic-ischaemic encephalopathy / 低酸素性虚血性脳症 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Intracranial aneurysm / 頭蓋内動脈瘤 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lacunar infarction / ラクナ梗塞 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Mental retardation / 精神遅滞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Motor dysfunction / 運動機能障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Multiple system atrophy / 多系統萎縮症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Muscle contractions involuntary / 不随意性筋収縮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Myasthenia gravis / 重症筋無力症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Myoclonus / ミオクローヌス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nerve compression / 神経圧迫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Neuromuscular pain / 神経筋痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Paraplegia / 対麻痺 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Parkinsonism / パーキンソニズム | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Phantom pain / 幻痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Poor quality sleep / 睡眠の質低下 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Post herpetic neuralgia / ヘルペス後神経痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Presenile dementia / 初老期認知症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Psychomotor hyperactivity / 精神運動亢進 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Radicular pain / 神経根痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Radiculitis / 神経根炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Resting tremor / 安静時振戦 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Reversible ischaemic neurological deficit / 回復性虚血性神経脱落症候 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sensory disturbance / 感覚障害 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Sensory loss / 感覚消失 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Toxic encephalopathy / 中毒性脳症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Unresponsive to stimuli / 刺激無反応 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| VIth nerve paralysis / 第６脳神経麻痺 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular encephalopathy / 血管性脳症 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Vertebral artery occlusion / 椎骨動脈閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vertebral artery stenosis / 椎骨動脈狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vocal cord paralysis / 声帯麻痺 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Basilar artery thrombosis / 脳底動脈血栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Brain mass / 脳腫瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Central pain syndrome / 中枢痛症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cerebral haematoma / 脳血腫 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cerebral microangiopathy / 脳微小血管症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Coma / 昏睡 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Coordination abnormal / 協調運動異常 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Depressed level of consciousness / 意識レベルの低下 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Dizziness exertional / 労作性めまい | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Encephalomalacia / 脳軟化 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Essential tremor / 本態性振戦 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Facial paresis / 顔面不全麻痺 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Grand mal convulsion / 大発作痙攣 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemorrhagic transformation stroke / 卒中の出血性変化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hemianopia homonymous / 同名性半盲 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hemisensory neglect / 半側無視 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperaesthesia / 知覚過敏 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypercapnic coma / 高炭酸ガス血性昏睡 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypoglycaemic seizure / 低血糖性痙攣 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypokinesia / 運動低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ischaemic neuropathy / 虚血性ニューロパチー | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Lumbar radiculopathy / 腰髄神経根障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Mental impairment / 精神的機能障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Meralgia paraesthetica / 感覚異常性大腿神経痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Migraine with aura / 前兆を伴う片頭痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Monoparesis / 不全単麻痺 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Movement disorder / 運動障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Paraparesis / 不全対麻痺 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Paresis / 不全麻痺 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Partial seizures / 部分発作 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Peripheral sensory neuropathy / 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Senile dementia / 老年認知症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Spinal cord compression / 脊髄圧迫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Stupor / 昏迷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Uraemic encephalopathy / 尿毒症性脳症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vasculitis cerebral / 脳血管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| White matter lesion / 白質病変 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions / 妊娠、産褥および周産期の状態 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Pregnancy / 妊娠 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Abortion spontaneous / 自然流産 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 251 (5.97) | 256 (6.05) | 507 (6.01) |
| Insomnia / 不眠症 | 92 (2.19) | 92 (2.18) | 184 (2.18) |
| Depression / うつ病 | 72 (1.71) | 74 (1.75) | 146 (1.73) |
| Anxiety / 不安 | 41 (0.98) | 31 (0.73) | 72 (0.85) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 12 (0.29) | 18 (0.43) | 30 (0.36) |
| Delirium / 譫妄 | 10 (0.24) | 8 (0.19) | 18 (0.21) |
| Agitation / 激越 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Sleep disorder / 睡眠障害 | 6 (0.14) | 9 (0.21) | 15 (0.18) |
| Disorientation / 失見当識 | 5 (0.12) | 4 (0.09) | 9 (0.11) |
| Mental status changes / 精神状態変化 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Major depression / 大うつ病 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Depressed mood / 抑うつ気分 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Emotional distress / 感情的苦悩 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Hallucination / 幻覚 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Mental disorder / 精神障害 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Nightmare / 悪夢 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Panic disorder / パニック障害 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Restlessness / 落ち着きのなさ | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Alcoholism / アルコール症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Completed suicide / 自殺既遂 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Initial insomnia / 初期不眠症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Neurosis / 神経症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Panic attack / パニック発作 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Abnormal dreams / 異常な夢 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Adjustment disorder with depressed mood / 抑うつ気分を伴う適応障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Alcohol withdrawal syndrome / アルコール離脱症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Anger / 怒り | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Drug dependence / 薬物依存 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Food aversion / 食物嫌悪 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Generalised anxiety disorder / 全般性不安障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Libido increased / リビドー亢進 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Psychotic disorder / 精神病性障害 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Psychotic disorder due to a general medical condition / 身体疾患による精神病性障害 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Somatisation disorder / 身体化障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Stress / ストレス | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Suicide attempt / 自殺企図 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Tension / 緊張 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Affect lability / 感情不安定 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Alcohol abuse / アルコール乱用 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Anxiety disorder / 不安障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bulimia nervosa / 神経性過食症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Compulsive hoarding / 強迫的ためこみ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Delirium tremens / 振戦譫妄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Depressive symptom / 抑うつ症状 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Drug abuse / 薬物乱用 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dysthymic disorder / 気分変調性障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Feelings of worthlessness / 自己否定気分 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypochondriasis / 心気症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Irritability / 易刺激性 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Libido decreased / リビドー減退 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Listless / 気力低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mental disorder due to a general medical condition / 身体疾患による精神障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mood altered / 気分変化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mood disorder due to a general medical condition / 身体疾患による気分障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nervousness / 神経過敏 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Psychiatric symptom / 精神症状 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Schizophrenia / 統合失調症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Somatoform disorder cardiovascular / 身体表現性心血管系障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Somatoform disorder gastrointestinal / 身体表現性消化管系障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Substance abuse / 物質乱用 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Suicidal ideation / 自殺念慮 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tearfulness / 涙ぐむ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 757 (18.01) | 822 (19.44) | 1579 (18.73) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 426 (10.14) | 487 (11.52) | 913 (10.83) |
| Renal failure / 腎不全 | 112 (2.66) | 144 (3.41) | 256 (3.04) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 95 (2.26) | 93 (2.20) | 188 (2.23) |
| Haematuria / 血尿 | 59 (1.40) | 50 (1.18) | 109 (1.29) |
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 36 (0.86) | 38 (0.90) | 74 (0.88) |
| Urinary retention / 尿閉 | 26 (0.62) | 22 (0.52) | 48 (0.57) |
| Dysuria / 排尿困難 | 23 (0.55) | 25 (0.59) | 48 (0.57) |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 20 (0.48) | 21 (0.50) | 41 (0.49) |
| Nephrolithiasis / 腎結石症 | 14 (0.33) | 20 (0.47) | 34 (0.40) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Nocturia / 夜間頻尿 | 10 (0.24) | 11 (0.26) | 21 (0.25) |
| Pollakiuria / 頻尿 | 10 (0.24) | 5 (0.12) | 15 (0.18) |
| Urinary incontinence / 尿失禁 | 9 (0.21) | 16 (0.38) | 25 (0.30) |
| Azotaemia / 高窒素血症 | 8 (0.19) | 6 (0.14) | 14 (0.17) |
| Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症 | 8 (0.19) | 6 (0.14) | 14 (0.17) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 5 (0.12) | 3 (0.07) | 8 (0.09) |
| Renal colic / 腎仙痛 | 5 (0.12) | 7 (0.17) | 12 (0.14) |
| Acute prerenal failure / 急性腎前性腎不全 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Bladder spasm / 膀胱痙縮 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Nephrosclerosis / 腎硬化症 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Urethral stenosis / 尿道狭窄 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Albuminuria / アルブミン尿 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Bladder diverticulum / 膀胱憩室 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Nephropathy / 腎症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Calculus ureteric / 尿管結石 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Calculus urinary / 尿路結石 | 2 (0.05) | 7 (0.17) | 9 (0.11) |
| Cystitis noninfective / 非感染性膀胱炎 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Hydronephrosis / 水腎症 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Incontinence / 失禁 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Lower urinary tract symptoms / 下部尿路症状 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Microalbuminuria / ミクロアルブミン尿 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Micturition urgency / 尿意切迫 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Oliguria / 乏尿 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Polyuria / 多尿 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Prerenal failure / 腎前性腎不全 | 2 (0.05) | 8 (0.19) | 10 (0.12) |
| Pyuria / 膿尿 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Renal injury / 腎損傷 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Bladder trabeculation / 膀胱肉柱形成 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Crush syndrome / 圧挫症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cystitis haemorrhagic / 出血性膀胱炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cystitis interstitial / 間質性膀胱炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Glomerulonephritis chronic / 慢性糸球体腎炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypertensive nephropathy / 高血圧性腎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ischaemic nephropathy / 虚血性腎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Leukocyturia / 白血球尿 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Micturition frequency decreased / 排尿回数減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nephroangiosclerosis / 腎血管硬化症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nephropathy toxic / 中毒性ネフロパシー | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Nephroptosis / 腎下垂症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Orthostatic proteinuria / 起立性蛋白尿症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pelvi-ureteric obstruction / 骨盤部尿管閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Renal hypertension / 腎性高血圧 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Renal tubular necrosis / 腎尿細管壊死 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Stag horn calculus / 鹿角状結石 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Stress urinary incontinence / 腹圧性尿失禁 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ureteric obstruction / 尿管閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urethral haemorrhage / 尿道出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urge incontinence / 切迫性尿失禁 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urinary tract obstruction / 尿路閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Anuria / 無尿 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Bladder disorder / 膀胱障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bladder mass / 膀胱腫瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Chromaturia / 着色尿 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Cystitis erosive / びらん性膀胱炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Enuresis / 遺尿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypertonic bladder / 緊張性膀胱 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Ketonuria / ケトン尿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Kidney fibrosis / 腎線維症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Obstructive uropathy / 閉塞性尿路疾患 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Pyelocaliectasis / 腎盂腎杯拡張症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal aneurysm / 腎動脈瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal artery arteriosclerosis / 腎動脈の動脈硬化症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal artery occlusion / 腎動脈閉塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal artery stenosis / 腎動脈狭窄症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal atrophy / 腎萎縮 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Renal mass / 腎腫瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal pain / 腎臓痛 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Renal tubular acidosis / 腎尿細管性アシドーシス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tubulointerstitial nephritis / 尿細管間質性腎炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Urethral discharge / 尿道分泌物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Urine flow decreased / 尿流量減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 180 (4.28) | 153 (3.62) | 333 (3.95) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 64 (1.52) | 44 (1.04) | 108 (1.28) |
| Gynaecomastia / 女性化乳房 | 50 (1.19) | 24 (0.57) | 74 (0.88) |
| Erectile dysfunction / 勃起不全 | 16 (0.38) | 16 (0.38) | 32 (0.38) |
| Prostatitis / 前立腺炎 | 8 (0.19) | 12 (0.28) | 20 (0.24) |
| Breast pain / 乳房痛 | 6 (0.14) | 12 (0.28) | 18 (0.21) |
| Prostatomegaly / 前立腺腫大 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |
| Nipple pain / 乳頭痛 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Sexual dysfunction / 性機能不全 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Breast tenderness / 乳房圧痛 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Atrophic vulvovaginitis / 萎縮性外陰腟炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Endometrial hyperplasia / 子宮内膜増殖症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Prostatic obstruction / 前立腺閉塞 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Prostatism / 前立腺症 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Testicular oedema / 精巣浮腫 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Uterine haemorrhage / 子宮出血 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Adnexa uteri cyst / 子宮付属器嚢胞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Amenorrhoea / 無月経 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast calcifications / 乳房石灰化 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast enlargement / 乳房腫大 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast hyperplasia / 乳房過形成 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast inflammation / 乳房炎症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Breast swelling / 乳房腫脹 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Cervical polyp / 子宮頚管ポリープ | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Haematospermia / 血精液症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Menopausal symptoms / 閉経期症状 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Metrorrhagia / 不正子宮出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Perineal pain / 会陰痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Rectocele / 直腸瘤 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Scrotal swelling / 陰嚢腫脹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Testicular pain / 精巣痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Uterine polyp / 子宮ポリープ | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Vulvovaginal pruritus / 外陰腟そう痒症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Acquired phimosis / 後天性包茎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Balanoposthitis / 亀頭包皮炎 | 0 | 5 (0.12) | 5 (0.06) |
| Breast cyst / 乳房嚢胞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Breast mass / 乳房腫瘤 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dyspareunia / 性交困難 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Epididymal cyst / 精巣上体嚢胞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Fibrocystic breast disease / 線維嚢胞性乳腺疾患 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Menorrhagia / 月経過多 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ovarian cyst / 卵巣嚢胞 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Pelvic pain / 骨盤痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Peyronie's disease / ペイロニー病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Prostatic disorder / 前立腺障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Scrotal oedema / 陰嚢浮腫 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Scrotal varicose veins / 陰嚢静脈瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Testicular hypertrophy / 精巣肥大 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Uterine cervical squamous metaplasia / 子宮頚部扁平上皮化生 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vaginal discharge / 腟分泌物 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Vaginal haemorrhage / 腟出血 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Vaginal prolapse / 腟脱 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vaginal relaxation / 腟弛緩 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 885 (21.06) | 1142 (27.00) | 2027 (24.04) |
| Cough / 咳嗽 | 369 (8.78) | 533 (12.60) | 902 (10.70) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 213 (5.07) | 306 (7.24) | 519 (6.16) |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 93 (2.21) | 106 (2.51) | 199 (2.36) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 50 (1.19) | 54 (1.28) | 104 (1.23) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 48 (1.14) | 54 (1.28) | 102 (1.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Epistaxis / 鼻出血 | 44 (1.05) | 66 (1.56) | 110 (1.30) |
| Pleural effusion / 胸水 | 41 (0.98) | 50 (1.18) | 91 (1.08) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 31 (0.74) | 29 (0.69) | 60 (0.71) |
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 27 (0.64) | 32 (0.76) | 59 (0.70) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 26 (0.62) | 17 (0.40) | 43 (0.51) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 24 (0.57) | 25 (0.59) | 49 (0.58) |
| Acute pulmonary oedema / 急性肺水腫 | 21 (0.50) | 19 (0.45) | 40 (0.47) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 21 (0.50) | 18 (0.43) | 39 (0.46) |
| Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛 | 18 (0.43) | 22 (0.52) | 40 (0.47) |
| Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 | 17 (0.40) | 22 (0.52) | 39 (0.46) |
| Haemoptysis / 喀血 | 14 (0.33) | 24 (0.57) | 38 (0.45) |
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 13 (0.31) | 12 (0.28) | 25 (0.30) |
| Asthma / 喘息 | 13 (0.31) | 23 (0.54) | 36 (0.43) |
| Bronchitis chronic / 慢性気管支炎 | 12 (0.29) | 23 (0.54) | 35 (0.42) |
| Bronchospasm / 気管支痙攣 | 12 (0.29) | 17 (0.40) | 29 (0.34) |
| Nasal congestion / 鼻閉 | 12 (0.29) | 7 (0.17) | 19 (0.23) |
| Rales / ラ音 | 11 (0.26) | 14 (0.33) | 25 (0.30) |
| Wheezing / 喘鳴 | 11 (0.26) | 15 (0.35) | 26 (0.31) |
| Pulmonary congestion / 肺うっ血 | 10 (0.24) | 11 (0.26) | 21 (0.25) |
| Pulmonary hypertension / 肺高血圧症 | 10 (0.24) | 13 (0.31) | 23 (0.27) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 8 (0.19) | 13 (0.31) | 21 (0.25) |
| Pneumothorax / 気胸 | 8 (0.19) | 5 (0.12) | 13 (0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎 | 8 (0.19) | 12 (0.28) | 20 (0.24) |
| Respiratory distress / 呼吸窮迫 | 7 (0.17) | 1 (0.02) | 8 (0.09) |
| Emphysema / 肺気腫 | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Pleurisy / 胸膜炎 | 6 (0.14) | 1 (0.02) | 7 (0.08) |
| Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎 | 6 (0.14) | 10 (0.24) | 16 (0.19) |
| Dysphonia / 発声障害 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Hydrothorax / 胸水症 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Hypoxia / 低酸素症 | 5 (0.12) | 11 (0.26) | 16 (0.19) |
| Pulmonary mass / 肺腫瘤 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Throat irritation / 咽喉刺激感 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Bronchiectasis / 気管支拡張症 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Nocturnal dyspnoea / 夜間呼吸困難 | 4 (0.10) | 11 (0.26) | 15 (0.18) |
| Obstructive airways disorder / 閉塞性気道障害 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Allergic cough / アレルギー性咳嗽 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Allergic sinusitis / アレルギー性副鼻腔炎 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Atelectasis / 無気肺 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Dyspnoea at rest / 安静時呼吸困難 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Hiccups / しゃっくり | 3 (0.07) | 7 (0.17) | 10 (0.12) |
| Lung infiltration / 肺浸潤 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Respiratory fatigue / 呼吸筋疲労 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Respiratory tract congestion / 気道うっ血 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Upper-airway cough syndrome / 上気道咳症候群 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vasomotor rhinitis / 血管運動性鼻炎 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Bronchial hyperreactivity / 気管支反応性亢進 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Chronic respiratory failure / 慢性呼吸不全 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Haemothorax / 血胸 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Pleural calcification / 胸膜石灰化 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Respiratory arrest / 呼吸停止 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Rhonchi / 低音性連続性ラ音 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Sneezing / くしゃみ | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Sputum discoloured / 変色痰 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Allergic bronchitis / アレルギー性気管支炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Alveolitis allergic / アレルギー性胞隔炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Apnoea / 無呼吸 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Asphyxia / 窒息 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aspiration / 誤嚥 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Bronchial obstruction / 気管支閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchial secretion retention / 気管支分泌物貯留 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cheyne-Stokes respiration / チェーン・ストークス呼吸 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Dry throat / 咽喉乾燥 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Hypercapnia / 高炭酸ガス血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hyperventilation / 過換気 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Idiopathic pulmonary fibrosis / 特発性肺線維症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Increased upper airway secretion / 上気道分泌増加 | 1 (0.02) | 6 (0.14) | 7 (0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Interstitial lung disease / 間質性肺疾患 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Laryngospasm / 喉頭痙攣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mediastinal haematoma / 縦隔血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nasal discomfort / 鼻部不快感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nasal obstruction / 鼻閉塞 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Nasal polyps / 鼻茸 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Nasal septum perforation / 鼻中隔穿孔 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pleural fibrosis / 胸膜線維症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pleuritic pain / 胸膜痛 | 1 (0.02) | 7 (0.17) | 8 (0.09) |
| Pneumonitis / 肺臓炎 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Pulmonary fibrosis / 肺線維症 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Pulmonary haemorrhage / 肺出血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Respiratory acidosis / 呼吸性アシドーシス | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Respiratory alkalosis / 呼吸性アルカローシス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory tract irritation / 気道刺激症状 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sinus congestion / 副鼻腔うっ血 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Throat tightness / 咽喉絞扼感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tracheal stenosis / 気管狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Upper respiratory tract congestion / 上気道うっ血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Vocal cord thickening / 声帯肥厚 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Acute respiratory distress syndrome / 急性呼吸窮迫症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Adenoidal hypertrophy / アデノイド肥大 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Allergic respiratory disease / アレルギー性呼吸器疾患 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Choking sensation / 息詰まり感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Increased bronchial secretion / 気管支分泌増加 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Laryngeal oedema / 喉頭浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lung disorder / 肺障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Nasal disorder / 鼻部障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nasal septum deviation / 鼻中隔彎曲 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Nasal ulcer / 鼻潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pickwickian syndrome / ピックウィック症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pleural adhesion / 胸膜癒着 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pleural rub / 胸膜摩擦音 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumothorax spontaneous / 自然気胸 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pulmonary granuloma / 肺肉芽腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pulmonary infarction / 肺梗塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pulmonary microemboli / 肺微小塞栓 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory tract inflammation / 気道の炎症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rhinalgia / 鼻痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Sputum increased / 喀痰増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Sputum retention / 痰貯留 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tachypnoea / 頻呼吸 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Tonsillar hypertrophy / 扁桃肥大 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vocal cord leukoplakia / 声帯白斑症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 290 (6.90) | 303 (7.16) | 593 (7.03) |
| Pruritus / そう痒症 | 36 (0.86) | 25 (0.59) | 61 (0.72) |
| Rash / 発疹 | 34 (0.81) | 41 (0.97) | 75 (0.89) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 32 (0.76) | 37 (0.87) | 69 (0.82) |
| Eczema / 湿疹 | 22 (0.52) | 14 (0.33) | 36 (0.43) |
| Pruritus generalised / 全身性そう痒症 | 20 (0.48) | 13 (0.31) | 33 (0.39) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 17 (0.40) | 15 (0.35) | 32 (0.38) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 13 (0.31) | 16 (0.38) | 29 (0.34) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 11 (0.26) | 10 (0.24) | 21 (0.25) |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 11 (0.26) | 9 (0.21) | 20 (0.24) |
| Swelling face / 顔面腫脹 | 11 (0.26) | 6 (0.14) | 17 (0.20) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 9 (0.21) | 10 (0.24) | 19 (0.23) |
| Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍 | 8 (0.19) | 10 (0.24) | 18 (0.21) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 8 (0.19) | 12 (0.28) | 20 (0.24) |
| Dermatitis contact / 接触性皮膚炎 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Dry skin / 皮膚乾燥 | 6 (0.14) | 11 (0.26) | 17 (0.20) |
| Ecchymosis / 斑状出血 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Psoriasis / 乾癬 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Erythema / 紅斑 | 5 (0.12) | 11 (0.26) | 16 (0.19) |
| Actinic keratosis / 日光性角化症 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Alopecia / 脱毛症 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Skin irritation / 皮膚刺激 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Blister / 水疱 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Dermal cyst / 皮膚嚢腫 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Hyperkeratosis / 過角化 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Petechiae / 点状出血 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Photosensitivity reaction / 光線過敏性反応 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Rash generalised / 全身性皮疹 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Rash pruritic / そう痒性皮疹 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Cold sweat / 冷汗 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Erythema multiforme / 多形紅斑 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Ingrowing nail / 嵌入爪 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Neurodermatitis / 神経皮膚炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Night sweats / 寝汗 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pemphigoid / 類天疱瘡 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Prurigo / 痒疹 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Rash erythematous / 紅斑性皮疹 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Rash maculo-papular / 斑状丘疹状皮疹 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Skin lesion / 皮膚病変 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Skin necrosis / 皮膚壊死 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Stasis dermatitis / うっ滞性皮膚炎 | 2 (0.05) | 7 (0.17) | 9 (0.11) |
| Androgenetic alopecia / アンドロゲン性脱毛症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood blister / 血性水疱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dermatitis diaper / おむつ皮膚炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Dry gangrene / 乾性壊疽 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dyshidrotic eczema / 異汗性湿疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Eczema asteatotic / 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Eczema nummular / 貨幣状湿疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Generalised erythema / 全身紅斑 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Intertrigo / 間擦疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Keratolysis exfoliativa acquired / 後天性剥脱性角質剥離 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Lichen planus / 扁平苔癬 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Lichen sclerosus / 硬化性苔癬 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lipohypertrophy / 脂肪肥大症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Palmoplantar keratoderma / 掌蹠角皮症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Penile ulceration / 陰茎潰瘍形成 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pigmentation disorder / 色素沈着障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pruritus allergic / アレルギー性そう痒症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Purpura / 紫斑 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Scab / 痂皮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Senile pruritus / 老人性そう痒症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin burning sensation / 皮膚灼熱感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin erosion / 皮膚びらん | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Skin exfoliation / 皮膚剥脱 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Skin hyperpigmentation / 皮膚色素過剰 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin hypopigmentation / 皮膚色素減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin mass / 皮膚腫瘤 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Skin ulcer haemorrhage / 出血性皮膚潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vitiligo / 尋常性白斑 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Acne / ざ瘡 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Actinic prurigo / 光線痒疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Angiokeratoma / 被角血管腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cutaneous vasculitis / 皮膚血管炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Dermatitis bullous / 水疱性皮膚炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Diabetic ulcer / 糖尿病性潰瘍 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Drug eruption / 薬疹 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Erythrosis / 紅色症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypersensitivity vasculitis / 過敏性血管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nail discolouration / 爪変色 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pain of skin / 皮膚疼痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Panniculitis / 脂肪織炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pemphigus / 天疱瘡 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Photodermatosis / 光線性皮膚症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Polymorphic light eruption / 多形日光疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rash papular / 丘疹性皮疹 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Rosacea / 酒さ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Skin discolouration / 皮膚変色 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Skin disorder / 皮膚障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin fissures / 皮膚亀裂 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Skin reaction / 皮膚反応 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Solar dermatitis / 日光皮膚炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Telangiectasia / 毛細血管拡張症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Toxic skin eruption / 中毒性皮疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Transient acantholytic dermatosis / 一過性棘融解性皮膚症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vasculitic rash / 血管炎性皮疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Social circumstances / 社会環境 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Family stress / 家庭内ストレス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hearing disability / 聴覚障害者 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Surgical and medical procedures / 外科および内科処置 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Coronary revascularisation / 冠動脈血行再建 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Implantable defibrillator insertion / 植込み型除細動器挿入 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Resuscitation / 蘇生法 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Surgery / 外科手術 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cardiac pacemaker insertion / 心臓ペースメーカー挿入 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Endotracheal intubation / 気管内挿管 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lymphadenectomy / リンパ節切除 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thyroidectomy / 甲状腺摘除 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 1039 (24.72) | 865 (20.45) | 1904 (22.58) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypotension / 低血圧 | 740 (17.61) | 506 (11.97) | 1246 (14.78) |
| Hypertension / 高血圧 | 126 (3.00) | 193 (4.56) | 319 (3.78) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 64 (1.52) | 34 (0.80) | 98 (1.16) |
| Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患 | 36 (0.86) | 18 (0.43) | 54 (0.64) |
| Intermittent claudication / 間欠性跛行 | 23 (0.55) | 14 (0.33) | 37 (0.44) |
| Peripheral ischaemia / 末梢性虚血 | 23 (0.55) | 15 (0.35) | 38 (0.45) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 15 (0.36) | 21 (0.50) | 36 (0.43) |
| Haematoma / 血腫 | 14 (0.33) | 6 (0.14) | 20 (0.24) |
| Peripheral vascular disorder / 末梢血管障害 | 13 (0.31) | 9 (0.21) | 22 (0.26) |
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 12 (0.29) | 19 (0.45) | 31 (0.37) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 10 (0.24) | 8 (0.19) | 18 (0.21) |
| Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎 | 10 (0.24) | 8 (0.19) | 18 (0.21) |
| Varicose vein / 静脈瘤 | 10 (0.24) | 13 (0.31) | 23 (0.27) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 9 (0.21) | 7 (0.17) | 16 (0.19) |
| Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄 | 8 (0.19) | 3 (0.07) | 11 (0.13) |
| Venous insufficiency / 静脈不全 | 8 (0.19) | 11 (0.26) | 19 (0.23) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 7 (0.17) | 10 (0.24) | 17 (0.20) |
| Hypovolaemic shock / 血液量減少性ショック | 6 (0.14) | 2 (0.05) | 8 (0.09) |
| Jugular vein distension / 頚静脈拡張 | 6 (0.14) | 2 (0.05) | 8 (0.09) |
| Peripheral coldness / 末梢冷感 | 6 (0.14) | 8 (0.19) | 14 (0.17) |
| Aortic arteriosclerosis / 大動脈硬化症 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Arteriosclerosis / 動脈硬化症 | 5 (0.12) | 3 (0.07) | 8 (0.09) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Peripheral artery thrombosis / 末梢動脈血栓症 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Peripheral embolism / 末梢血管塞栓症 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Phlebitis / 静脈炎 | 4 (0.10) | 8 (0.19) | 12 (0.14) |
| Raynaud's phenomenon / レイノー現象 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Shock / ショック | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Femoral artery occlusion / 大腿動脈閉塞 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |
| Flushing / 潮紅 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Lymphoedema / リンパ浮腫 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Peripheral artery aneurysm / 末梢動脈瘤 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Thrombosis / 血栓症 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Varicose ulceration / 静脈瘤性潰瘍 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Venous thrombosis limb / 四肢静脈血栓症 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Arterial occlusive disease / 動脈閉塞性疾患 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Extremity necrosis / 四肢壊死 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Hot flush / ほてり | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Shock haemorrhagic / 出血性ショック | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Vasculitis / 血管炎 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Venous thrombosis / 静脈血栓症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Accelerated hypertension / 進行性高血圧 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Angiopathy / 血管障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aortic dilatation / 大動脈拡張 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aortic occlusion / 大動脈閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Arteriovenous fistula / 動静脈瘻 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Blood pressure inadequately controlled / コントロール不良の血圧 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Diabetic vascular disorder / 糖尿病性血管障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haemorrhage / 出血 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Iliac artery occlusion / 腸骨動脈閉塞 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Jugular vein thrombosis / 頚静脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lymphocele / リンパ嚢腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Peripheral circulatory failure / 末梢循環不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Periphlebitis / 静脈周囲炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Subclavian vein thrombosis / 鎖骨下静脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Varicophlebitis / 静脈瘤性静脈炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular calcification / 血管石灰化 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Vascular compression / 血管圧迫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular stenosis / 血管狭窄 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Vasodilatation / 血管拡張 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vein collapse / 静脈虚脱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Venous occlusion / 静脈閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aneurysm / 動脈瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Angiodysplasia / 血管異形成 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Aortic thrombosis / 大動脈血栓症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Arterial spasm / 動脈攣縮 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Arterial thrombosis / 動脈血栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bleeding varicose vein / 出血性静脈瘤 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Embolism arterial / 動脈塞栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Essential hypertension / 本態性高血圧症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Femoral artery embolism / 大腿動脈塞栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemodynamic instability / 血行動態不安定 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperaemia / 充血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypertensive emergency / 高血圧緊急症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hypoperfusion / 低潅流 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Intra-abdominal haematoma / 腹腔内血腫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Ischaemia / 虚血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lymphatic fistula / リンパ瘻 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lymphostasis / リンパうっ滞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Orthostatic hypertension / 起立性高血圧 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Polyarteritis nodosa / 結節性多発動脈炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Poor peripheral circulation / 末梢循環不良 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Spider vein / くも状静脈 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subclavian artery stenosis / 鎖骨下動脈狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subgaleal haematoma / 帽状腱膜下血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Superior vena cava syndrome / 上大静脈症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Systolic hypertension / 収縮期高血圧 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Thrombophlebitis superficial / 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Varicose vein ruptured / 静脈瘤破裂 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Venous haemorrhage / 静脈出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for That treatment.
- Primary system organ classes are presented in alphabetic order.
- Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending order of frequency as reported In LCZ696 column.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the Primary system organ class row.

**Table 4-11　　副作用発現被験者数・発現率（PARADIGM-HF，二重盲検治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.21

**CLCZ696B2314**

**Table 14.3.1-1.21 Drug related adverse events during double-blind period, by primary system organ class, preferred term and treatment group (SAF)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 910 (21.65) | 976 (23.08) | 1886 (22.37) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 6 (0.14) | 9 (0.21) | 15 (0.18) |
| Eosinophilia / 好酸球増加症 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Anaemia / 貧血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hypochromic anaemia / 低色素性貧血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Leukaemoid reaction / 類白血病反応 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Leukopenia / 白血球減少症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lymphadenopathy / リンパ節症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 60 (1.43) | 78 (1.84) | 138 (1.64) |
| Cardiac failure / 心不全 | 29 (0.69) | 33 (0.78) | 62 (0.74) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 10 (0.24) | 3 (0.07) | 13 (0.15) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 5 (0.12) | 9 (0.21) | 14 (0.17) |
| Bradycardia / 徐脈 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 3 (0.07) | 13 (0.31) | 16 (0.19) |
| Palpitations / 動悸 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Angina pectoris / 狭心症 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Arrhythmia supraventricular / 上室性不整脈 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Atrioventricular block complete / 完全房室ブロック | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Left ventricular failure / 左室不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sinus tachycardia / 洞性頻脈 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Ventricular tachycardia / 心室性頻脈 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Acute left ventricular failure / 急性左室不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Angina unstable / 不安定狭心症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac ventricular thrombosis / 心室血栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiorenal syndrome / 心腎症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Coronary artery occlusion / 冠動脈閉塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Sinus bradycardia / 洞性徐脈 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Ventricular fibrillation / 心室細動 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypertrophic cardiomyopathy / 肥大型心筋症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 10 (0.24) | 9 (0.21) | 19 (0.23) |
| Vertigo / 回転性めまい | 8 (0.19) | 7 (0.17) | 15 (0.18) |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Deafness / 難聴 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Autoimmune thyroiditis / 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Goitre / 甲状腺腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eye disorders / 眼障害 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Eye pruritus / 眼そう痒症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lacrimation increased / 流涙増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vision blurred / 霧視 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Erythropsia / 赤視症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Keratitis / 角膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Photopsia / 光視症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Visual impairment / 視力障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 37 (0.88) | 31 (0.73) | 68 (0.81) |
| Diarrhoea / 下痢 | 11 (0.26) | 6 (0.14) | 17 (0.20) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 6 (0.14) | 1 (0.02) | 7 (0.08) |
| Gastritis / 胃炎 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Nausea / 悪心 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Constipation / 便秘 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Defaecation urgency / 便意切迫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Flatulence / 放屁 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastritis erosive / びらん性胃炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lip swelling / 口唇腫脹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oral mucosal blistering / 口腔粘膜水疱形成 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abnormal faeces / 異常便 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Aphthous stomatitis / アフタ性口内炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemorrhagic erosive gastritis / 出血性びらん性胃炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Lip oedema / 口唇浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Melaena / メレナ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pancreatitis acute / 急性膵炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Peptic ulcer / 消化性潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rectal haemorrhage / 直腸出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vomiting / 嘔吐 | 0 | 5 (0.12) | 5 (0.06) |
| General disorders and administration site conditions / | 25 (0.59) | 35 (0.83) | 60 (0.71) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Fatigue / 疲労 | 10 (0.24) | 11 (0.26) | 21 (0.25) |
| Asthenia / 無力症 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 3 (0.07) | 8 (0.19) | 11 (0.13) |
| Death / 死亡 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Sudden death / 突然死 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cardiac death / 心臓死 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Inflammatory pain / 炎症性疼痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Disease progression / 疾患進行 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Feeling cold / 冷感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Malaise / 倦怠感 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Pyrexia / 発熱 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Temperature regulation disorder / 体温調節障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Hepatotoxicity / 肝毒性 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Acute hepatic failure / 急性肝不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bile duct stone / 胆管結石 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatic congestion / 肝臓うっ血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Portal hypertension / 門脈圧亢進症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatic function abnormal / 肝機能異常 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Jaundice / 黄疸 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Hypersensitivity / 過敏症 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 9 (0.21) | 13 (0.31) | 22 (0.26) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Conjunctivitis / 結膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Influenza / インフルエンザ | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Laryngitis / 喉頭炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Perirectal abscess / 直腸周囲膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tracheitis / 気管炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Abscess oral / 口腔膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Pneumonia / 肺炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Sepsis / 敗血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Wound infection bacterial / 細菌性創感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 9 (0.21) | 9 (0.21) | 18 (0.21) |
| Fall / 転倒 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Accidental overdose / 偶発的過量投与 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Contusion / 挫傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Overdose / 過量投与 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Procedural nausea / 処置による悪心 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Radius fracture / 橈骨骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subcutaneous haematoma / 皮下血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Investigations / 臨床検査 | 41 (0.98) | 50 (1.18) | 91 (1.08) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 18 (0.43) | 18 (0.43) | 36 (0.43) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 10 (0.24) | 15 (0.35) | 25 (0.30) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 7 (0.17) | 2 (0.05) | 9 (0.11) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood creatinine decreased / 血中クレアチニン減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood potassium decreased / 血中カリウム減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chest X-ray abnormal / 胸部Ｘ線異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ejection fraction decreased / 駆出率減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Epidermal growth factor receptor decreased / 上皮成長因子受容体減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urine output decreased / 尿量減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Weight decreased / 体重減少 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Weight increased / 体重増加 | 1 (0.02) | 6 (0.14) | 7 (0.08) |
| Blood albumin decreased / 血中アルブミン減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood potassium abnormal / 血中カリウム異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Glomerular filtration rate abnormal / 糸球体濾過率異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatic enzyme abnormal / 肝酵素異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Liver function test abnormal / 肝機能検査異常 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Platelet count decreased / 血小板数減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Quality of life decreased / ＱＯＬ低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| White blood cell count decreased / 白血球数減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 213 (5.07) | 268 (6.34) | 481 (5.70) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 193 (4.59) | 237 (5.60) | 430 (5.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 3 (0.07) | 10 (0.24) | 13 (0.15) |
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Dehydration / 脱水 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gout / 痛風 | 1 (0.02) | 6 (0.14) | 7 (0.08) |
| Hypercalcaemia / 高カルシウム血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Hypercreatininaemia / 高クレアチニン血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hyperlipidaemia / 高脂血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Impaired fasting glucose / 空腹時血中ブドウ糖不良 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Increased appetite / 食欲亢進 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Electrolyte imbalance / 電解質失調 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 0 | 5 (0.12) | 5 (0.06) |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metabolic disorder / 代謝障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 8 (0.19) | 10 (0.24) | 18 (0.21) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Arthralgia / 関節痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Arthritis / 関節炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Back pain / 背部痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Flank pain / 側腹部痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Groin pain / 鼠径部痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Limb discomfort / 四肢不快感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rhabdomyolysis / 横紋筋融解症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 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 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malignant mediastinal neoplasm / 縦隔の悪性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 84 (2.00) | 62 (1.47) | 146 (1.73) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 58 (1.38) | 29 (0.69) | 87 (1.03) |
| Syncope / 失神 | 9 (0.21) | 13 (0.31) | 22 (0.26) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dizziness postural / 体位性めまい | 8 (0.19) | 3 (0.07) | 11 (0.13) |
| Headache / 頭痛 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Somnolence / 傾眠 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Ageusia / 味覚消失 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Burning sensation / 灼熱感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Dysgeusia / 味覚異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Amnesia / 健忘 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Peripheral sensory neuropathy / 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tremor / 振戦 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 6 (0.14) | 8 (0.19) | 14 (0.17) |
| Depression / うつ病 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Insomnia / 不眠症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Anxiety / 不安 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Disorientation / 失見当識 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Mood altered / 気分変化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Psychotic disorder due to a general medical condition / | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 身体疾患による精神病性障害 | | | |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 176 (4.19) | 233 (5.51) | 409 (4.85) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 117 (2.78) | 179 (4.23) | 296 (3.51) |
| Renal failure / 腎不全 | 33 (0.79) | 43 (1.02) | 76 (0.90) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 17 (0.40) | 14 (0.33) | 31 (0.37) |
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 10 (0.24) | 7 (0.17) | 17 (0.20) |
| Azotaemia / 高窒素血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haematuria / 血尿 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Nephrosclerosis / 腎硬化症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Renal injury / 腎損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Acute prerenal failure / 急性腎前性腎不全 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oliguria / 乏尿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Erectile dysfunction / 勃起不全 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Gynaecomastia / 女性化乳房 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sexual dysfunction / 性機能不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 81 (1.93) | 189 (4.47) | 270 (3.20) |
| Cough / 咳嗽 | 64 (1.52) | 161 (3.81) | 225 (2.67) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 7 (0.17) | 16 (0.38) | 23 (0.27) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Bronchospasm / 気管支痙攣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dysphonia / 発声障害 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Idiopathic pulmonary fibrosis / 特発性肺線維症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pulmonary congestion / 肺うっ血 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Respiratory distress / 呼吸窮迫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Throat irritation / 咽喉刺激感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Wheezing / 喘鳴 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchitis chronic / 慢性気管支炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dry throat / 咽喉乾燥 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hydrothorax / 胸水症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pleural effusion / 胸水 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory acidosis / 呼吸性アシドーシス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 27 (0.64) | 26 (0.61) | 53 (0.63) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 8 (0.19) | 6 (0.14) | 14 (0.17) |
| Pruritus / そう痒症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Swelling face / 顔面腫脹 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Rash / 発疹 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pruritus generalised / 全身性そう痒症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Rash generalised / 全身性皮疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin irritation / 皮膚刺激 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cutaneous vasculitis / 皮膚血管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Drug eruption / 薬疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eczema / 湿疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Erythema multiforme / 多形紅斑 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypersensitivity vasculitis / 過敏性血管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Keratolysis exfoliativa acquired / 後天性剥脱性角質剥離 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lichen planus / 扁平苔癬 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pain of skin / 皮膚疼痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Psoriasis / 乾癬 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rash papular / 丘疹性皮疹 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Rash pruritic / そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Toxic skin eruption / 中毒性皮疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 453 (10.78) | 319 (7.54) | 772 (9.16) |
| Hypotension / 低血圧 | 430 (10.23) | 293 (6.93) | 723 (8.57) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 29 (0.69) | 17 (0.40) | 46 (0.55) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Flushing / 潮紅 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypertension / 高血圧 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Hypovolaemic shock / 血液量減少性ショック | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Shock / ショック | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular compression / 血管圧迫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular stenosis / 血管狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood pressure inadequately controlled / コントロール不良の血圧 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hot flush / ほてり | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Orthostatic hypertension / 起立性高血圧 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Phlebitis / 静脈炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thrombosis / 血栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vasculitis / 血管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for That treatment.
- Primary system organ classes are presented in alphabetic order.
- Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending order of frequency as reported In LCZ696 column.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the Primary system organ class row.

**Table 4-12　重篤な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 14.3.1-1.11

**CLCZ696B2314**

**Table 14.3.1-1.11 Serious 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<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 1937 (46.09) | 2142 (50.65) | 4079 (48.38) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 50 (1.19) | 65 (1.54) | 115 (1.36) |
| Anaemia / 貧血 | 31 (0.74) | 47 (1.11) | 78 (0.93) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 4 (0.10) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Coagulopathy / 凝血異常 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Haemorrhagic anaemia / 出血性貧血 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Normochromic normocytic anaemia / 正色素性正球性貧血 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Anaemia macrocytic / 大球性貧血 | 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) |
| Hypochromic anaemia / 低色素性貧血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Leukocytosis / 白血球増加症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Leukopenia / 白血球減少症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Lymphadenopathy / リンパ節症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Microcytic anaemia / 小球性貧血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nephrogenic anaemia / 腎性貧血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pancytopenia / 汎血球減少症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| 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 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Immune thrombocytopenic purpura / 免疫性血小板減少性紫斑病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Neutropenia / 好中球減少症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pernicious anaemia / 悪性貧血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Spontaneous haematoma / 特発性血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 1173 (27.91) | 1330 (31.45) | 2503 (29.68) |
| Cardiac failure / 心不全 | 588 (13.99) | 649 (15.35) | 1237 (14.67) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 112 (2.66) | 135 (3.19) | 247 (2.93) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 112 (2.66) | 140 (3.31) | 252 (2.99) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 108 (2.57) | 113 (2.67) | 221 (2.62) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 69 (1.64) | 68 (1.61) | 137 (1.62) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 67 (1.59) | 93 (2.20) | 160 (1.90) |
| Ventricular tachycardia / 心室性頻脈 | 66 (1.57) | 85 (2.01) | 151 (1.79) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 65 (1.55) | 72 (1.70) | 137 (1.62) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 55 (1.31) | 62 (1.47) | 117 (1.39) |
| Angina unstable / 不安定狭心症 | 53 (1.26) | 51 (1.21) | 104 (1.23) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 35 (0.83) | 38 (0.90) | 73 (0.87) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 30 (0.71) | 56 (1.32) | 86 (1.02) |
| Cardio-respiratory arrest / 心肺停止 | 25 (0.59) | 27 (0.64) | 52 (0.62) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 23 (0.55) | 21 (0.50) | 44 (0.52) |
| Ventricular fibrillation / 心室細動 | 22 (0.52) | 28 (0.66) | 50 (0.59) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 20 (0.48) | 29 (0.69) | 49 (0.58) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 19 (0.45) | 38 (0.90) | 57 (0.68) |
| Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群 | 18 (0.43) | 18 (0.43) | 36 (0.43) |
| Atrioventricular block complete / 完全房室ブロック | 13 (0.31) | 10 (0.24) | 23 (0.27) |
| Congestive cardiomyopathy / うっ血性心筋症 | 13 (0.31) | 29 (0.69) | 42 (0.50) |
| Atrial flutter / 心房粗動 | 11 (0.26) | 18 (0.43) | 29 (0.34) |
| Bradycardia / 徐脈 | 11 (0.26) | 13 (0.31) | 24 (0.28) |
| Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症 | 10 (0.24) | 13 (0.31) | 23 (0.27) |
| Sick sinus syndrome / 洞不全症候群 | 10 (0.24) | 9 (0.21) | 19 (0.23) |
| Left ventricular failure / 左室不全 | 9 (0.21) | 2 (0.05) | 11 (0.13) |
| Supraventricular tachycardia / 上室性頻脈 | 9 (0.21) | 9 (0.21) | 18 (0.21) |
| Atrial tachycardia / 心房頻脈 | 7 (0.17) | 1 (0.02) | 8 (0.09) |
| Cardiopulmonary failure / 心肺不全 | 7 (0.17) | 13 (0.31) | 20 (0.24) |
| Atrioventricular block second degree / 第二度房室ブロック | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Cardiomyopathy / 心筋症 | 6 (0.14) | 10 (0.24) | 16 (0.19) |
| Left ventricular dysfunction / 左室機能不全 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |
| Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮 | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 5 (0.12) | 7 (0.17) | 12 (0.14) |
| Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症 | 5 (0.12) | 14 (0.33) | 19 (0.23) |
| Ventricular arrhythmia / 心室性不整脈 | 5 (0.12) | 11 (0.26) | 16 (0.19) |
| 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) | 4 (0.09) | 8 (0.09) |
| Aortic valve incompetence / 大動脈弁閉鎖不全症 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bradyarrhythmia / 徐脈性不整脈 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Cardiac ventricular thrombosis / 心室血栓症 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Palpitations / 動悸 | 3 (0.07) | 8 (0.19) | 11 (0.13) |
| Atrioventricular block / 房室ブロック | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Bundle branch block left / 左脚ブロック | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Cardiac asthma / 心臓性喘息 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Cardiomegaly / 心拡大 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Cardiorenal syndrome / 心腎症候群 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Coronary artery occlusion / 冠動脈閉塞 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Low cardiac output syndrome / 低心拍出量症候群 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Sinus bradycardia / 洞性徐脈 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Sinus tachycardia / 洞性頻脈 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Tachycardia / 頻脈 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Adams-Stokes syndrome / アダムス・ストークス症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Atrioventricular dissociation / 房室解離 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cardiac aneurysm / 心臓瘤 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Cardiac discomfort / 心不快感 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| 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) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiovascular insufficiency / 心血管不全 | 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) |
| Defect conduction intraventricular / 心室内伝導障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dilatation ventricular / 心室拡張 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| 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) |
| Nodal arrhythmia / 結節性不整脈 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pericardial effusion / 心嚢液貯留 | 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) |
| 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) |
| Aortic valve stenosis / 大動脈弁狭窄 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Arrhythmia supraventricular / 上室性不整脈 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Arteriospasm coronary / 冠動脈攣縮 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bundle branch block right / 右脚ブロック | 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) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cor pulmonale / 肺性心 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dilatation atrial / 心房拡張 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrocardiac syndrome / 胃心臓症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mitral valve disease mixed / 混合性僧帽弁疾患 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myocarditis / 心筋炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nodal rhythm / 結節性調律 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Right ventricular failure / 右室不全 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Systolic dysfunction / 収縮機能障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tachyarrhythmia / 頻脈性不整脈 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Torsade de pointes / トルサード　ド　ポアント | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tricuspid valve incompetence / 三尖弁閉鎖不全症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Trifascicular block / 三束ブロック | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ventricular dysfunction / 心室機能不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ventricular flutter / 心室粗動 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ventricular hypokinesia / 心室壁運動低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Hydrocele / 陰嚢水瘤 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Cryptorchism / 停留精巣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Exomphalos / 臍帯ヘルニア | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal arteriovenous malformation / 胃腸管動静脈奇形 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Homocystinaemia / ホモシスチン血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypertrophic cardiomyopathy / 肥大型心筋症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Sickle cell anaemia with crisis / 鎌状赤血球貧血クリーゼ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 11 (0.26) | 11 (0.26) | 22 (0.26) |
| Vertigo / 回転性めまい | 5 (0.12) | 9 (0.21) | 14 (0.17) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Acute vestibular syndrome / 急性前庭症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Deafness neurosensory / 感音性難聴 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ear haemorrhage / 耳出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mastoid disorder / 乳突部障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Deafness unilateral / 片耳難聴 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 5 (0.12) | 9 (0.21) | 14 (0.17) |
| Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Autoimmune thyroiditis / 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Goitre / 甲状腺腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thyroiditis subacute / 亜急性甲状腺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eye disorders / 眼障害 | 19 (0.45) | 19 (0.45) | 38 (0.45) |
| Cataract / 白内障 | 12 (0.29) | 8 (0.19) | 20 (0.24) |
| Diabetic retinopathy / 糖尿病網膜症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Vision blurred / 霧視 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Amaurosis fugax / 一過性黒内障 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Glaucoma / 緑内障 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Retinal haemorrhage / 網膜出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blindness unilateral / 片側失明 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cataract diabetic / 糖尿病性白内障 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Diplopia / 複視 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Retinal artery embolism / 網膜動脈塞栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Retinal detachment / 網膜剥離 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Trichiasis / 睫毛乱生 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 185 (4.40) | 226 (5.34) | 411 (4.87) |
| Diarrhoea / 下痢 | 22 (0.52) | 15 (0.35) | 37 (0.44) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 22 (0.52) | 22 (0.52) | 44 (0.52) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 15 (0.36) | 23 (0.54) | 38 (0.45) |
| Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア | 11 (0.26) | 17 (0.40) | 28 (0.33) |
| Vomiting / 嘔吐 | 10 (0.24) | 14 (0.33) | 24 (0.28) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 9 (0.21) | 6 (0.14) | 15 (0.18) |
| Rectal haemorrhage / 直腸出血 | 8 (0.19) | 3 (0.07) | 11 (0.13) |
| Gastritis / 胃炎 | 7 (0.17) | 10 (0.24) | 17 (0.20) |
| Pancreatitis acute / 急性膵炎 | 7 (0.17) | 4 (0.09) | 11 (0.13) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 6 (0.14) | 7 (0.17) | 13 (0.15) |
| Nausea / 悪心 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ascites / 腹水 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Ileus / イレウス | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Intestinal ischaemia / 腸管虚血 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Large intestine polyp / 大腸ポリープ | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Haemorrhoids / 痔核 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Intestinal obstruction / 腸閉塞 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Constipation / 便秘 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Diverticulum / 憩室 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Enteritis / 小腸炎 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Gastritis erosive / びらん性胃炎 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Melaena / メレナ | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Small intestinal obstruction / 小腸閉塞 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Anal fissure / 裂肛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Anal fistula / 痔瘻 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 2 (0.05) | 9 (0.21) | 11 (0.13) |
| Faecaloma / 糞塊 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Haematemesis / 吐血 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Haemorrhoidal haemorrhage / 痔出血 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Inguinal hernia, obstructive / 閉塞性鼠径ヘルニア | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Pancreatitis / 膵炎 | 2 (0.05) | 8 (0.19) | 10 (0.12) |
| Peptic ulcer / 消化性潰瘍 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Rectal polyp / 直腸ポリープ | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Toothache / 歯痛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Umbilical hernia, obstructive / 閉塞性臍ヘルニア | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Abdominal adhesions / 腹部癒着 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abdominal hernia / 腹部ヘルニア | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Acute abdomen / 急性腹症 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Colitis ischaemic / 虚血性大腸炎 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Colitis ulcerative / 潰瘍性大腸炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Crohn's disease / クローン病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diverticulum intestinal / 腸憩室 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Duodenal stenosis / 十二指腸狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Duodenal ulcer haemorrhage / 出血性十二指腸潰瘍 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Duodenal ulcer perforation / 穿孔性十二指腸潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Duodenitis / 十二指腸炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Erosive duodenitis / びらん性十二指腸炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Femoral hernia / 大腿ヘルニア | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastric perforation / 胃穿孔 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Gastritis haemorrhagic / 出血性胃炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Gastroduodenal haemorrhage / 胃十二指腸出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal disorder / 胃腸障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Gastrointestinal ulcer / 胃腸潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haematochezia / 血便排泄 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Haemorrhagic erosive gastritis / 出血性びらん性胃炎 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hyperchlorhydria / 胃酸過多 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Impaired gastric emptying / 胃排出不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Inguinal hernia strangulated / 絞扼性鼠径ヘルニア | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Intestinal haemorrhage / 腸出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Intestinal perforation / 腸管穿孔 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Large intestine perforation / 大腸穿孔 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mouth haemorrhage / 口腔内出血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Obstruction gastric / 胃閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oesophageal achalasia / 食道アカラシア | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Oesophagitis / 食道炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pancreatitis chronic / 慢性膵炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Peptic ulcer perforation / 穿孔性消化性潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Proctalgia / 肛門周囲痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rectal prolapse / 直腸脱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Retroperitoneal haematoma / 後腹膜血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Retroperitoneal haemorrhage / 後腹膜出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Varices oesophageal / 食道静脈瘤 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Abdominal compartment syndrome / 腹部コンパートメント症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Abdominal wall haematoma / 腹壁血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Anal haemorrhage / 肛門出血 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Anorectal discomfort / 肛門直腸不快感 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Colitis / 大腸炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Dental caries / 齲歯 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Enterovesical fistula / 腸膀胱瘻 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Erosive oesophagitis / びらん性食道炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Faecal incontinence / 便失禁 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastric haemorrhage / 胃出血 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Gastric hypomotility / 胃運動低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastric polyps / 胃ポリープ | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Gastric ulcer haemorrhage / 出血性胃潰瘍 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Gastroduodenitis / 胃十二指腸炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal necrosis / 消化管壊死 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal obstruction / 胃腸管閉塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ileus paralytic / 麻痺性イレウス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Intestinal polyp / 腸管ポリープ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Intra-abdominal haemorrhage / 腹腔内出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Large intestinal haemorrhage / 大腸出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Lip oedema / 口唇浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lower gastrointestinal haemorrhage / 下部消化管出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mallory-Weiss syndrome / マロリー・ワイス症候群 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Oesophageal ulcer / 食道潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oesophageal ulcer haemorrhage / 食道潰瘍出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Parotid duct obstruction / 耳下腺管閉塞 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Parotid gland enlargement / 耳下腺腫大 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Portal hypertensive gastropathy / 門脈圧亢進性胃障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Rectal stenosis / 直腸狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Stomatitis / 口内炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subileus / 亜イレウス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Umbilical hernia / 臍ヘルニア | 0 | 6 (0.14) | 6 (0.07) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 401 (9.54) | 473 (11.18) | 874 (10.37) |
| Cardiac death / 心臓死 | 85 (2.02) | 114 (2.70) | 199 (2.36) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 67 (1.59) | 69 (1.63) | 136 (1.61) |
| Sudden death / 突然死 | 66 (1.57) | 78 (1.84) | 144 (1.71) |
| Death / 死亡 | 56 (1.33) | 78 (1.84) | 134 (1.59) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 33 (0.79) | 36 (0.85) | 69 (0.82) |
| Device malfunction / 医療機器機能不良 | 15 (0.36) | 11 (0.26) | 26 (0.31) |
| Multi-organ failure / 多臓器不全 | 14 (0.33) | 15 (0.35) | 29 (0.34) |
| Device battery issue / 医療機器バッテリー問題 | 11 (0.26) | 8 (0.19) | 19 (0.23) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 10 (0.24) | 15 (0.35) | 25 (0.30) |
| Asthenia / 無力症 | 9 (0.21) | 9 (0.21) | 18 (0.21) |
| Pyrexia / 発熱 | 9 (0.21) | 12 (0.28) | 21 (0.25) |
| Device failure / 医療機器不具合 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Medical device complication / 医療機器合併症 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Malaise / 倦怠感 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Chest pain / 胸痛 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Device dislocation / 医療機器位置異常 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Accidental death / 偶発的死亡 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Device lead damage / 医療機器リード損傷 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| General physical health deterioration / 全身健康状態低下 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Cardiac complication associated with device / 医療機器関連心臓合併症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Concomitant disease aggravated / 随伴疾患悪化 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Device breakage / 医療機器破損 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Device issue / 医療機器の問題 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Device occlusion / 医療機器閉塞 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Disease progression / 疾患進行 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Euthanasia / 安楽死 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Exercise tolerance decreased / 運動耐性低下 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Fatigue / 疲労 | 1 (0.02) | 10 (0.24) | 11 (0.13) |
| Hernia / ヘルニア | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyperthermia / 高熱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Impaired healing / 治癒不良 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Implant site inflammation / 埋込み部位炎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Implant site reaction / 埋込み部位反応 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Implant site ulcer / 埋込み部位潰瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Inflammation / 炎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Multi-organ disorder / 多臓器障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Necrosis / 壊死 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Oedema due to cardiac disease / 心疾患による浮腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vessel puncture site haematoma / 血管穿刺部位血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chills / 悪寒 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Device leakage / 医療機器リーク | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Device stimulation issue / 医療機器による刺激問題 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Drowning / 溺死 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gait disturbance / 歩行障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Generalised oedema / 全身性浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hernia obstructive / 閉塞性ヘルニア | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Implant site haematoma / 埋込み部位血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Local swelling / 局所腫脹 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Medical device pain / 医療機器による疼痛 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Medical device site reaction / 医療機器使用部位反応 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oedema / 浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pacemaker generated arrhythmia / ペースメーカー原性不整脈 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Perforated ulcer / 穿孔性潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Temperature regulation disorder / 体温調節障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vessel puncture site haemorrhage / 血管穿刺部位出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 55 (1.31) | 66 (1.56) | 121 (1.44) |
| Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎 | 12 (0.29) | 12 (0.28) | 24 (0.28) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 10 (0.24) | 17 (0.40) | 27 (0.32) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Hepatic failure / 肝不全 | 5 (0.12) | 4 (0.09) | 9 (0.11) |
| Jaundice / 黄疸 | 5 (0.12) | 0 | 5 (0.06) |
| Bile duct stone / 胆管結石 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Cholangitis acute / 急性胆管炎 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Cholecystitis chronic / 慢性胆嚢炎 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Hepatic cirrhosis / 肝硬変 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Hepatic function abnormal / 肝機能異常 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Hepatic steatosis / 脂肪肝 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Biliary dilatation / 胆管拡張 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Cholangitis / 胆管炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hepatitis / 肝炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Acute hepatic failure / 急性肝不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cardiac cirrhosis / 心臓性肝硬変 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hepatic ischaemia / 肝虚血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatitis acute / 急性肝炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatotoxicity / 肝毒性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hydrocholecystis / 水腫性胆嚢炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Jaundice cholestatic / 胆汁うっ滞性黄疸 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Liver injury / 肝損傷 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Portal vein thrombosis / 門脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Biliary colic / 胆道仙痛 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Gallbladder perforation / 胆嚢穿孔 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatic congestion / 肝臓うっ血 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Hepatitis toxic / 中毒性肝炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatocellular injury / 肝細胞損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatomegaly / 肝腫大 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hepatorenal syndrome / 肝腎症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Ischaemic hepatitis / 虚血性肝炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Liver disorder / 肝障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Portal hypertension / 門脈圧亢進症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 9 (0.21) | 6 (0.14) | 15 (0.18) |
| Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Hypersensitivity / 過敏症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Sarcoidosis / サルコイドーシス | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Allergy to arthropod sting / 節足動物刺傷アレルギー | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Anaphylactic shock / アナフィラキシーショック | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 403 (9.59) | 477 (11.28) | 880 (10.44) |
| Pneumonia / 肺炎 | 155 (3.69) | 181 (4.28) | 336 (3.98) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 41 (0.98) | 34 (0.80) | 75 (0.89) |
| Sepsis / 敗血症 | 24 (0.57) | 37 (0.87) | 61 (0.72) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 22 (0.52) | 22 (0.52) | 44 (0.52) |
| Bronchopneumonia / 気管支肺炎 | 21 (0.50) | 14 (0.33) | 35 (0.42) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 20 (0.48) | 26 (0.61) | 46 (0.55) |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 19 (0.45) | 23 (0.54) | 42 (0.50) |
| Septic shock / 敗血症性ショック | 17 (0.40) | 23 (0.54) | 40 (0.47) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 15 (0.36) | 8 (0.19) | 23 (0.27) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 13 (0.31) | 21 (0.50) | 34 (0.40) |
| Device related infection / 医療機器関連感染 | 10 (0.24) | 11 (0.26) | 21 (0.25) |
| Erysipelas / 丹毒 | 10 (0.24) | 11 (0.26) | 21 (0.25) |
| Gangrene / 壊疽 | 8 (0.19) | 12 (0.28) | 20 (0.24) |
| Urosepsis / 尿路性敗血症 | 8 (0.19) | 9 (0.21) | 17 (0.20) |
| Osteomyelitis / 骨髄炎 | 7 (0.17) | 2 (0.05) | 9 (0.11) |
| Lung infection / 肺感染 | 6 (0.14) | 12 (0.28) | 18 (0.21) |
| Peritonitis / 腹膜炎 | 6 (0.14) | 2 (0.05) | 8 (0.09) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 6 (0.14) | 11 (0.26) | 17 (0.20) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Appendicitis / 虫垂炎 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 5 (0.12) | 3 (0.07) | 8 (0.09) |
| Influenza / インフルエンザ | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Lobar pneumonia / 大葉性肺炎 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Pulmonary tuberculosis / 肺結核 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Endocarditis / 心内膜炎 | 4 (0.10) | 8 (0.19) | 12 (0.14) |
| Localised infection / 限局性感染 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Clostridium difficile colitis / クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Implant site infection / 埋込み部位感染 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Necrotising fasciitis / 壊死性筋膜炎 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Pneumonia bacterial / 細菌性肺炎 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Pyelonephritis / 腎盂腎炎 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Acute endocarditis / 急性心内膜炎 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Appendicitis perforated / 穿孔性虫垂炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Atypical pneumonia / 異型肺炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Bacteraemia / 菌血症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Biliary sepsis / 胆道性敗血症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cholecystitis infective / 感染性胆嚢炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Diabetic gangrene / 糖尿病性壊疽 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diverticulitis / 憩室炎 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Gastroenteritis clostridial / クロストリジウム菌性胃腸炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Groin abscess / 鼠径部膿瘍 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Intervertebral discitis / 椎間板炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Post procedural infection / 処置後感染 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pyelonephritis chronic / 慢性腎盂腎炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Tracheobronchitis / 気管気管支炎 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Urinary tract infection bacterial / 細菌性尿路感染 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Abdominal wall infection / 腹壁感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abscess limb / 四肢膿瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Abscess neck / 頚部膿瘍 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Anal abscess / 肛門膿瘍 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Arthritis bacterial / 細菌性関節炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Arthritis infective / 感染性関節炎 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Breast cellulitis / 乳房蜂巣炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchiolitis / 細気管支炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchitis bacterial / 細菌性気管支炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Bronchitis fungal / 真菌性気管支炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchitis viral / ウイルス性気管支炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Campylobacter gastroenteritis / カンピロバクター胃腸炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |
| Diarrhoea infectious / 感染性下痢 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Disseminated tuberculosis / 播種性結核 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Encephalitis viral / ウイルス性脳炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Endocarditis bacterial / 細菌性心内膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Epididymitis / 精巣上体炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Escherichia sepsis / 大腸菌性敗血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastroenteritis norovirus / ノロウイルス性胃腸炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Gastrointestinal infection / 消化管感染 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Gastrointestinal viral infection / ウイルス性消化管感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haematoma infection / 血腫感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haemorrhagic fever / 出血熱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatitis B / Ｂ型肝炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Infected dermal cyst / 感染性皮膚嚢腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Infected skin ulcer / 感染性皮膚潰瘍 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Infectious pleural effusion / 感染性胸水 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Liver abscess / 肝膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Orchitis / 精巣炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Perineal abscess / 会陰膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Peritoneal abscess / 腹膜膿瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pneumonia haemophilus / ヘモフィルス性肺炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pneumonia staphylococcal / ブドウ球菌性肺炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pneumonia viral / ウイルス性肺炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Postoperative wound infection / 術後創感染 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Pseudomembranous colitis / 偽膜性大腸炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pulmonary sepsis / 肺敗血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pyelonephritis acute / 急性腎盂腎炎 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Rabies / 狂犬病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rectal abscess / 直腸膿瘍 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Respiratory syncytial virus infection / ＲＳウイルス感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Salmonellosis / サルモネラ症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Scrotal infection / 陰嚢感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin bacterial infection / 皮膚細菌感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Staphylococcal bacteraemia / ブドウ球菌性菌血症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Streptococcal bacteraemia / レンサ球菌性菌血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Subcutaneous abscess / 皮下組織膿瘍 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Tooth abscess / 歯膿瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Tuberculous pleurisy / 結核性胸膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vestibular neuronitis / 前庭神経炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Viraemia / ウイルス血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Viral infection / ウイルス感染 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Wound abscess / 創部膿瘍 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Wound sepsis / 膿創 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Abdominal abscess / 腹部膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Abdominal wall abscess / 腹壁膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Abscess oral / 口腔膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Acinetobacter bacteraemia / アシネトバクター性菌血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Acinetobacter infection / アシネトバクター感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Acute tonsillitis / 急性扁桃炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| American trypanosomiasis / アメリカ・トリパノソーマ症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial diarrhoea / 細菌性下痢 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial infection / 細菌感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial prostatitis / 細菌性前立腺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial sepsis / 細菌性敗血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacterial tracheitis / 細菌性気管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bacteriuria / 細菌尿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Carbuncle / 癰 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cellulitis staphylococcal / ブドウ球菌性蜂巣炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Chronic hepatitis B / 慢性Ｂ型肝炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Clostridial infection / クロストリジウム感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Clostridium difficile infection / クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Cytomegalovirus infection / サイトメガロウイルス感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dacryocanaliculitis / 涙小管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dermatophytosis / 皮膚糸状菌症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Device related sepsis / 医療機器関連敗血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Empyema / 蓄膿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Encephalitis / 脳炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Escherichia urinary tract infection / 大腸菌性尿路感染 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Gallbladder abscess / 胆嚢膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal bacterial infection / 細菌性消化管感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| H1N1 influenza / Ｈ１Ｎ１インフルエンザ | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hepatitis A / Ａ型肝炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Herpes simplex meningoencephalitis / 単純ヘルペス性髄膜脳炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infected cyst / 感染性嚢腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infective exacerbation of bronchiectasis / 感染による気管支拡張症の増悪 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Joint abscess / 関節膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Kidney infection / 腎感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Labyrinthitis / 迷路炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngitis / 喉頭炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lower respiratory tract infection bacterial / 細菌性下気道感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lower respiratory tract infection viral / ウイルス性下気道感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Meningitis / 髄膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Morganella infection / モルガネラ感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myocarditis infectious / 感染性心筋炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Otitis media / 中耳炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Parotitis / 耳下腺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pneumococcal sepsis / 肺炎球菌性敗血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia klebsiella / クレブシエラ菌性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia legionella / レジオネラ菌性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumonia pneumococcal / 肺炎球菌性肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Post procedural pneumonia / 処置後肺炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory tract infection bacterial / 細菌性気道感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Scrotal gangrene / 陰嚢壊疽 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Soft tissue infection / 軟部組織感染 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Staphylococcal abscess / ブドウ球菌性膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Stoma site infection / ストーマ部感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tooth infection / 歯感染 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tuberculosis / 結核 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Viral myocarditis / ウイルス性心筋炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 116 (2.76) | 129 (3.05) | 245 (2.91) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 11 (0.26) | 5 (0.12) | 16 (0.19) |
| Toxicity to various agents / 各種物質毒性 | 8 (0.19) | 9 (0.21) | 17 (0.20) |
| Road traffic accident / 交通事故 | 7 (0.17) | 3 (0.07) | 10 (0.12) |
| Fall / 転倒 | 6 (0.14) | 10 (0.24) | 16 (0.19) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Femur fracture / 大腿骨骨折 | 6 (0.14) | 7 (0.17) | 13 (0.15) |
| Head injury / 頭部損傷 | 6 (0.14) | 5 (0.12) | 11 (0.13) |
| Hip fracture / 股関節部骨折 | 6 (0.14) | 12 (0.28) | 18 (0.21) |
| Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折 | 5 (0.12) | 7 (0.17) | 12 (0.14) |
| Laceration / 裂傷 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Joint injury / 関節損傷 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Incisional hernia / 瘢痕ヘルニア | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Overdose / 過量投与 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Tendon rupture / 腱断裂 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Chest injury / 胸部損傷 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Clavicle fracture / 鎖骨骨折 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Contusion / 挫傷 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Facial bones fracture / 顔面骨骨折 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Fibula fracture / 腓骨骨折 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Lower limb fracture / 下肢骨折 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Lumbar vertebral fracture / 腰椎骨折 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Post procedural complication / 処置後合併症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Spinal fracture / 脊椎骨折 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Tibia fracture / 脛骨骨折 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Vascular graft complication / 移植血管合併症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vascular graft occlusion / 移植血管閉塞 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Abdominal injury / 腹部損傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Alcohol poisoning / アルコール中毒 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Animal bite / 動物咬傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Brain contusion / 脳挫傷 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Cardiac valve rupture / 心臓弁破裂 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Chemical peritonitis / 化学性腹膜炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Concussion / 脳振盪 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Coronary artery restenosis / 冠動脈再狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cystitis radiation / 放射線性膀胱炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Excoriation / 擦過傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Forearm fracture / 前腕骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Foreign body / 体内異物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hand fracture / 手骨折 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Humerus fracture / 上腕骨骨折 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Jaw fracture / 顎の骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Median nerve injury / 正中神経損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Meniscus injury / 半月板損傷 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Multiple fractures / 多発骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Multiple injuries / 多発性外傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Patella fracture / 膝蓋骨骨折 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Pelvic fracture / 骨盤骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Post concussion syndrome / 脳振盪後症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Post procedural fistula / 処置後瘻孔 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Post procedural haemorrhage / 処置後出血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Post procedural myocardial infarction / 処置後心筋梗塞 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Postoperative renal failure / 術後腎不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Postoperative thoracic procedure complication / 術後胸部処置合併症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Postoperative wound complication / 術後創合併症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pubis fracture / 恥骨骨折 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Sacroiliac fracture / 仙腸関節骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Seroma / 漿液腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Spinal cord injury lumbar / 腰椎部脊髄損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Thermal burn / 熱傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Ulna fracture / 尺骨骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Upper limb fracture / 上肢骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular graft thrombosis / 血管グラフト血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular procedure complication / 血管処置合併症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular pseudoaneurysm / 血管偽動脈瘤 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Wound / 創傷 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Wound necrosis / 創壊死 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Accident / 事故 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Arterial restenosis / 動脈再狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bone contusion / 骨挫傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac contusion / 心臓挫傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac function disturbance postoperative / 術後心機能障害 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Cardiac valve replacement complication / 心臓弁置換合併症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Compression fracture / 圧迫骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Extradural haematoma / 硬膜外血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Eyeball rupture / 眼球破裂 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Face injury / 顔面損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Foot fracture / 足骨折 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Graft complication / 移植片合併症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Joint dislocation / 関節脱臼 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Limb traumatic amputation / 四肢外傷性切断 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Medication error / 投薬過誤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Muscle rupture / 筋断裂 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Post procedural discharge / 処置後分泌物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Post procedural haematoma / 処置後血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Procedural complication / 処置合併症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Procedural haemorrhage / 処置による出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Radiation proctitis / 放射線性直腸炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Scapula fracture / 肩甲骨骨折 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skull fracture / 頭蓋骨骨折 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Soft tissue injury / 軟部組織損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subcutaneous haematoma / 皮下血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subdural haemorrhage / 硬膜下出血 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Thoracic vertebral fracture / 胸椎骨折 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Traumatic haematoma / 外傷性血腫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Wound dehiscence / 創離開 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Investigations / 臨床検査 | 30 (0.71) | 37 (0.87) | 67 (0.79) |
| Weight decreased / 体重減少 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Ejection fraction decreased / 駆出率減少 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood pressure decreased / 血圧低下 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Coagulation time prolonged / 凝固時間延長 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ejection fraction / 駆出率 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Heart rate decreased / 心拍数減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 1 (0.02) | 8 (0.19) | 9 (0.11) |
| Liver function test abnormal / 肝機能検査異常 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Oxygen saturation decreased / 酸素飽和度低下 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Prothrombin time abnormal / プロトロンビン時間異常 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory rate increased / 呼吸数増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urine output decreased / 尿量減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Weight increased / 体重増加 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Acid base balance abnormal / 酸塩基平衡異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood albumin decreased / 血中アルブミン減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood potassium decreased / 血中カリウム減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac function test abnormal / 心機能検査異常 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Coagulation factor increased / 凝固因子増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Creatinine renal clearance decreased / 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Electrocardiogram QRS complex abnormal / 心電図異常ＱＲＳ群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Escherichia test positive / 大腸菌検査陽性 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastric pH decreased / 胃内ｐＨ低下 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| International normalised ratio abnormal / 国際標準比異常 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Prothrombin time prolonged / プロトロンビン時間延長 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Troponin increased / トロポニン増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Venous pressure jugular increased / 頚静脈圧上昇 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 123 (2.93) | 162 (3.83) | 285 (3.38) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 24 (0.57) | 23 (0.54) | 47 (0.56) |
| Dehydration / 脱水 | 22 (0.52) | 29 (0.69) | 51 (0.60) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 17 (0.40) | 42 (0.99) | 59 (0.70) |
| Hypoglycaemia / 低血糖症 | 15 (0.36) | 14 (0.33) | 29 (0.34) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 12 (0.29) | 9 (0.21) | 21 (0.25) |
| Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病 | 7 (0.17) | 8 (0.19) | 15 (0.18) |
| Gout / 痛風 | 7 (0.17) | 10 (0.24) | 17 (0.20) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 6 (0.14) | 4 (0.09) | 10 (0.12) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 6 (0.14) | 12 (0.28) | 18 (0.21) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Cachexia / 悪液質 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Failure to thrive / 成長障害 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Malnutrition / 栄養障害 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 2 (0.05) | 7 (0.17) | 9 (0.11) |
| Electrolyte imbalance / 電解質失調 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hypocalcaemia / 低カルシウム血症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Insulin resistance / インスリン抵抗性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Iron deficiency / 鉄欠乏 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Metabolic disorder / 代謝障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Mineral deficiency / 無機質欠乏 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diabetic ketoacidosis / 糖尿病性ケトアシドーシス | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome / 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hypervolaemia / 血液量増加症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypochloraemia / 低クロール血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hypoproteinaemia / 低蛋白血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Iron overload / 鉄過剰 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 66 (1.57) | 63 (1.49) | 129 (1.53) |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 16 (0.38) | 15 (0.35) | 31 (0.37) |
| Back pain / 背部痛 | 7 (0.17) | 1 (0.02) | 8 (0.09) |
| Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Rhabdomyolysis / 横紋筋融解症 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Arthralgia / 関節痛 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Costochondritis / 肋軟骨炎 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Lumbar spinal stenosis / 腰部脊柱管狭窄症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Spinal pain / 脊椎痛 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Compartment syndrome / コンパートメント症候群 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Dupuytren's contracture / デュプイトラン拘縮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Flank pain / 側腹部痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gouty arthritis / 痛風性関節炎 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Haemarthrosis / 出血性関節症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Intervertebral disc degeneration / 椎間板変性症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Intervertebral disc disorder / 椎間板障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Intervertebral disc displacement / 椎間板偏位 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Joint laxity / 関節弛緩 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mobility decreased / 運動性低下 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Muscle fatigue / 筋肉疲労 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Osteitis / 骨炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Osteoporotic fracture / 骨粗鬆症性骨折 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pathological fracture / 病的骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rheumatoid arthritis / 関節リウマチ | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tendonitis / 腱炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Arthritis / 関節炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Foot deformity / 足変形 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Joint effusion / 関節滲出液 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Muscle necrosis / 筋壊死 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Muscle swelling / 筋腫脹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Myalgia intercostal / 肋間筋肉痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Osteochondrosis / 骨端症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Osteonecrosis / 骨壊死 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Periarthritis / 関節周囲炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Spinal column stenosis / 脊柱管狭窄症 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Synovial cyst / 滑液嚢腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Synovitis / 滑膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Trigger finger / 弾発指 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 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） | 126 (3.00) | 150 (3.55) | 276 (3.27) |
| Bladder cancer / 膀胱癌 | 11 (0.26) | 5 (0.12) | 16 (0.19) |
| Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物 | 11 (0.26) | 13 (0.31) | 24 (0.28) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 8 (0.19) | 11 (0.26) | 19 (0.23) |
| Prostate cancer / 前立腺癌 | 8 (0.19) | 14 (0.33) | 22 (0.26) |
| Breast cancer / 乳癌 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Metastases to liver / 肝転移 | 6 (0.14) | 6 (0.14) | 12 (0.14) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Lung adenocarcinoma / 肺腺癌 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |
| Metastases to lung / 肺転移 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |
| Pancreatic carcinoma / 膵癌 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Adenocarcinoma of colon / 結腸腺癌 | 3 (0.07) | 8 (0.19) | 11 (0.13) |
| Metastases to bone / 骨転移 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Metastases to central nervous system / 中枢神経系転移 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Metastases to lymph nodes / リンパ節転移 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Non-small cell lung cancer / 非小細胞肺癌 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Rectal adenocarcinoma / 直腸腺癌 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Renal cancer / 腎癌 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Renal cell carcinoma / 腎細胞癌 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Squamous cell carcinoma / 扁平上皮癌 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Adenocarcinoma gastric / 胃腺癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Basal cell carcinoma / 基底細胞癌 | 2 (0.05) | 7 (0.17) | 9 (0.11) |
| Bladder transitional cell carcinoma / 膀胱移行上皮癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Bronchial carcinoma / 気管支癌 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Colon cancer metastatic / 遠隔転移を伴う結腸癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Colon neoplasm / 結腸新生物 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Colorectal cancer / 結腸直腸癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Gastric cancer / 胃癌 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Hepatic cancer / 肝癌 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Lung cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肺癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Malignant melanoma / 悪性黒色腫 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Transitional cell carcinoma / 移行上皮癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Uterine cancer / 子宮癌 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Benign neoplasm / 良性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Benign salivary gland neoplasm / 唾液腺の良性新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Biliary neoplasm / 胆道新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bladder cancer recurrent / 再発膀胱癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Breast cancer recurrent / 再発乳癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Breast neoplasm / 乳房新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebral haemangioma / 脳血管腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cholangiocarcinoma / 肝内胆管癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chronic lymphocytic leukaemia / 慢性リンパ性白血病 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Chronic myeloid leukaemia / 慢性骨髄性白血病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chronic myelomonocytic leukaemia / 慢性骨髄単球性白血病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Colon adenoma / 大腸腺腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Colorectal adenocarcinoma / 結腸直腸腺癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diffuse large B-cell lymphoma / びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Gastrointestinal carcinoma / 消化器癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Glioblastoma / 神経膠芽細胞腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Glioblastoma multiforme / 多形性神経膠芽細胞腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hepatic cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肝癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hodgkin's disease / ホジキン病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Inflammatory carcinoma of the breast / 炎症性乳癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Intestinal adenocarcinoma / 腸管腺癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Large intestine benign neoplasm / 大腸の良性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lymphoma / リンパ腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malignant mediastinal neoplasm / 縦隔の悪性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malignant neoplasm of pleura / 胸膜の悪性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Malignant neoplasm progression / 悪性新生物進行 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Meningioma benign / 良性髄膜腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metastases to spine / 脊椎転移 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Metastases to spleen / 脾臓転移 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metastatic malignant melanoma / 遠隔転移を伴う悪性黒色腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metastatic neoplasm / 遠隔転移を伴う新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Myelodysplastic syndrome / 骨髄異形成症候群 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Nasal neoplasm benign / 鼻の良性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nasopharyngeal cancer / 上咽頭癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Neoplasm malignant / 悪性新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Neuroma / 神経腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pancreatic neoplasm / 膵新生物 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Parathyroid tumour benign / 良性副甲状腺腫瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Plasma cell myeloma / 形質細胞性骨髄腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Prostate cancer metastatic / 遠隔転移を伴う前立腺癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Prostatic adenoma / 前立腺腺腫 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Rectal cancer / 直腸癌 | 1 (0.02) | 6 (0.14) | 7 (0.08) |
| Renal cancer stage III / 腎癌第３期 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Small cell lung cancer / 小細胞肺癌 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Small intestine carcinoma / 小腸癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Squamous cell carcinoma of the tongue / 舌扁平上皮癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Thyroid cancer / 甲状腺癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Adenosquamous cell lung cancer / 肺腺扁平上皮癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| B-cell lymphoma / Ｂ細胞性リンパ腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Benign lung neoplasm / 肺の良性新生物 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Benign neoplasm of adrenal gland / 副腎の良性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Benign neoplasm of bladder / 膀胱の良性新生物 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Bladder adenocarcinoma stage unspecified / 膀胱腺癌、病期不明 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bone cancer / 骨癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Brain neoplasm / 脳新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Brain neoplasm malignant / 脳の悪性新生物 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Bronchioloalveolar carcinoma / 細気管支肺胞上皮癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cervix carcinoma / 子宮頚部癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Clear cell renal cell carcinoma / 腎明細胞癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う消化器癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal /<br>良性単クローン性高γグロブリン血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypopharyngeal neoplasm benign / 下咽頭の良性新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Invasive ductal breast carcinoma / 浸潤性乳管癌 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Laryngeal cancer / 喉頭癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngeal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う喉頭癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngeal neoplasm / 喉頭新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Leukaemia / 白血病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lip and/or oral cavity cancer / 口唇および口腔内癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lipoma / 脂肪腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Liposarcoma / 脂肪肉腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Liposarcoma recurrent / 再発脂肪肉腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lung carcinoma cell type unspecified stage IV / 肺癌第４期、細胞タイプ不明 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Lung neoplasm / 肺新生物 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Meningioma / 髄膜腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Neurilemmoma benign / 良性神経鞘腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Neuroendocrine tumour / 神経内分泌腫瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oesophageal adenocarcinoma / 食道腺癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oesophageal carcinoma / 食道癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ovarian cancer / 卵巣癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rectosigmoid cancer / 直腸Ｓ状結腸癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Refractory cytopenia with unilineage dysplasia / 単系統の異形成を伴う不応性血球減少症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal neoplasm / 腎新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Salivary gland adenoma / 唾液腺腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin cancer / 皮膚癌 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Soft tissue cancer / 軟部組織癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Spermatocytic seminoma / 精母細胞性セミノーマ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tonsil cancer / 扁桃癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tumour ulceration / 腫瘍の潰瘍形成 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 246 (5.85) | 280 (6.62) | 526 (6.24) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 71 (1.69) | 72 (1.70) | 143 (1.70) |
| Syncope / 失神 | 43 (1.02) | 68 (1.61) | 111 (1.32) |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 40 (0.95) | 37 (0.87) | 77 (0.91) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 18 (0.43) | 22 (0.52) | 40 (0.47) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 10 (0.24) | 5 (0.12) | 15 (0.18) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 8 (0.19) | 13 (0.31) | 21 (0.25) |
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 5 (0.12) | 6 (0.14) | 11 (0.13) |
| Convulsion / 痙攣 | 5 (0.12) | 7 (0.17) | 12 (0.14) |
| Haemorrhagic stroke / 出血性卒中 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 5 (0.12) | 7 (0.17) | 12 (0.14) |
| Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Haemorrhage intracranial / 頭蓋内出血 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Vertebrobasilar insufficiency / 椎骨脳底動脈不全 | 4 (0.10) | 1 (0.02) | 5 (0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Embolic stroke / 塞栓性脳卒中 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |
| Epilepsy / てんかん | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Headache / 頭痛 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Hemiparesis / 不全片麻痺 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Subarachnoid haemorrhage / くも膜下出血 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Aphasia / 失語症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Brain injury / 脳損傷 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cerebellar infarction / 小脳梗塞 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Cerebrovascular insufficiency / 脳血管不全 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Dementia / 認知症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Diabetic coma / 糖尿病性昏睡 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Diabetic neuropathy / 糖尿病性ニューロパチー | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Dysarthria / 構語障害 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Radiculopathy / 神経根障害 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Ataxia / 運動失調 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Brain hypoxia / 脳低酸素症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Brain oedema / 脳浮腫 | 1 (0.02) | 4 (0.09) | 5 (0.06) |
| Brain stem infarction / 脳幹梗塞 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Carotid artery disease / 頚動脈疾患 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Cerebellar atrophy / 小脳萎縮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cerebral atrophy / 大脳萎縮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebral ischaemia / 脳虚血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Cerebral venous thrombosis / 大脳静脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebrovascular disorder / 脳血管障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Convulsions local / 局在性痙攣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dementia Alzheimer's type / アルツハイマー型認知症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Guillain-Barre syndrome / ギラン・バレー症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hemiplegia / 片麻痺 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Hydrocephalus / 水頭症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypoglycaemic coma / 低血糖昏睡 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hypoxic-ischaemic encephalopathy / 低酸素性虚血性脳症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Lacunar infarction / ラクナ梗塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lethargy / 嗜眠 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Mental retardation / 精神遅滞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Motor dysfunction / 運動機能障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Multiple system atrophy / 多系統萎縮症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Parkinson's disease / パーキンソン病 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Presenile dementia / 初老期認知症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Reversible ischaemic neurological deficit / 回復性虚血性神経脱落症候 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Sciatica / 坐骨神経痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Tension headache / 緊張性頭痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vertebral artery stenosis / 椎骨動脈狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Amnesia / 健忘 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Basilar artery thrombosis / 脳底動脈血栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Brain mass / 脳腫瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cerebral haematoma / 脳血腫 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Coma / 昏睡 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Depressed level of consciousness / 意識レベルの低下 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Encephalomalacia / 脳軟化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemorrhagic transformation stroke / 卒中の出血性変化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hemisensory neglect / 半側無視 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatic encephalopathy / 肝性脳症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperaesthesia / 知覚過敏 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypercapnic coma / 高炭酸ガス血性昏睡 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hypoglycaemic seizure / 低血糖性痙攣 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Intercostal neuralgia / 肋間神経痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ischaemic neuropathy / 虚血性ニューロパチー | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Metabolic encephalopathy / 代謝性脳症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Movement disorder / 運動障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Neuralgia / 神経痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Paraparesis / 不全対麻痺 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Partial seizures / 部分発作 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Peripheral sensory neuropathy / 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Toxic encephalopathy / 中毒性脳症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| VIIth nerve paralysis / 第７脳神経麻痺 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Vocal cord paralysis / 声帯麻痺 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions / 妊娠、産褥および周産期の状態 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pregnancy / 妊娠 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 29 (0.69) | 36 (0.85) | 65 (0.77) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 6 (0.14) | 8 (0.19) | 14 (0.17) |
| Depression / うつ病 | 5 (0.12) | 0 | 5 (0.06) |
| Mental status changes / 精神状態変化 | 4 (0.10) | 0 | 4 (0.05) |
| Anxiety / 不安 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Completed suicide / 自殺既遂 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Delirium / 譫妄 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Mental disorder / 精神障害 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Alcohol withdrawal syndrome / アルコール離脱症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Alcoholism / アルコール症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Generalised anxiety disorder / 全般性不安障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Panic disorder / パニック障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Somatisation disorder / 身体化障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Suicide attempt / 自殺企図 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Alcohol abuse / アルコール乱用 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Delirium tremens / 振戦譫妄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Disorientation / 失見当識 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Emotional distress / 感情的苦悩 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hallucination / 幻覚 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hypochondriasis / 心気症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Insomnia / 不眠症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Major depression / 大うつ病 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mental disorder due to a general medical condition / 身体疾患による精神障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mood disorder due to a general medical condition / 身体疾患による気分障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Psychiatric symptom / 精神症状 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Psychotic disorder / 精神病性障害 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Psychotic disorder due to a general medical condition / 身体疾患による精神病性障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Schizophrenia / 統合失調症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Somatoform disorder cardiovascular / 身体表現性心血管系障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Somatoform disorder gastrointestinal / 身体表現性消化管系障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 190 (4.52) | 221 (5.23) | 411 (4.87) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 74 (1.76) | 79 (1.87) | 153 (1.81) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 46 (1.09) | 57 (1.35) | 103 (1.22) |
| Renal failure / 腎不全 | 43 (1.02) | 54 (1.28) | 97 (1.15) |
| Haematuria / 血尿 | 14 (0.33) | 10 (0.24) | 24 (0.28) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Urinary retention / 尿閉 | 10 (0.24) | 8 (0.19) | 18 (0.21) |
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 9 (0.21) | 13 (0.31) | 22 (0.26) |
| Calculus ureteric / 尿管結石 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Nephrolithiasis / 腎結石症 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Nephrosclerosis / 腎硬化症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Renal colic / 腎仙痛 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Renal injury / 腎損傷 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Urethral stenosis / 尿道狭窄 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Azotaemia / 高窒素血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bladder diverticulum / 膀胱憩室 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Crush syndrome / 圧挫症候群 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cystitis haemorrhagic / 出血性膀胱炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lower urinary tract symptoms / 下部尿路症状 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nephropathy / 腎症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Pelvi-ureteric obstruction / 骨盤部尿管閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Prerenal failure / 腎前性腎不全 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Renal tubular necrosis / 腎尿細管壊死 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Acute prerenal failure / 急性腎前性腎不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cystitis erosive / びらん性膀胱炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cystitis noninfective / 非感染性膀胱炎 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Dysuria / 排尿困難 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hydronephrosis / 水腎症 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Incontinence / 失禁 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Kidney fibrosis / 腎線維症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nephropathy toxic / 中毒性ネフロパシー | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Oliguria / 乏尿 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal aneurysm / 腎動脈瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal tubular acidosis / 腎尿細管性アシドーシス | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tubulointerstitial nephritis / 尿細管間質性腎炎 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Urinary incontinence / 尿失禁 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Urine flow decreased / 尿流量減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 15 (0.36) | 20 (0.47) | 35 (0.42) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 8 (0.19) | 9 (0.21) | 17 (0.20) |
| Prostatitis / 前立腺炎 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Breast pain / 乳房痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cervical polyp / 子宮頚管ポリープ | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Endometrial hyperplasia / 子宮内膜増殖症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Perineal pain / 会陰痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Prostatic obstruction / 前立腺閉塞 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Uterine haemorrhage / 子宮出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Uterine polyp / 子宮ポリープ | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Acquired phimosis / 後天性包茎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Erectile dysfunction / 勃起不全 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Menorrhagia / 月経過多 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ovarian cyst / 卵巣嚢胞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vaginal haemorrhage / 腟出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vaginal relaxation / 腟弛緩 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 237 (5.64) | 271 (6.41) | 508 (6.02) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 51 (1.21) | 57 (1.35) | 108 (1.28) |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 40 (0.95) | 46 (1.09) | 86 (1.02) |
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 25 (0.59) | 26 (0.61) | 51 (0.60) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 22 (0.52) | 23 (0.54) | 45 (0.53) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 21 (0.50) | 21 (0.50) | 42 (0.50) |
| Acute pulmonary oedema / 急性肺水腫 | 20 (0.48) | 19 (0.45) | 39 (0.46) |
| Pleural effusion / 胸水 | 16 (0.38) | 19 (0.45) | 35 (0.42) |
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 11 (0.26) | 11 (0.26) | 22 (0.26) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 7 (0.17) | 7 (0.17) | 14 (0.17) |
| Pneumothorax / 気胸 | 6 (0.14) | 3 (0.07) | 9 (0.11) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 5 (0.12) | 4 (0.09) | 9 (0.11) |
| Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Respiratory distress / 呼吸窮迫 | 5 (0.12) | 1 (0.02) | 6 (0.07) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Asthma / 喘息 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Haemoptysis / 喀血 | 4 (0.10) | 11 (0.26) | 15 (0.18) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Bronchiectasis / 気管支拡張症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Bronchitis chronic / 慢性気管支炎 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |
| Cough / 咳嗽 | 3 (0.07) | 9 (0.21) | 12 (0.14) |
| Hydrothorax / 胸水症 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Pulmonary hypertension / 肺高血圧症 | 3 (0.07) | 5 (0.12) | 8 (0.09) |
| Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 | 3 (0.07) | 2 (0.05) | 5 (0.06) |
| Chronic respiratory failure / 慢性呼吸不全 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Haemothorax / 血胸 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Obstructive airways disorder / 閉塞性気道障害 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Pleurisy / 胸膜炎 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Pulmonary congestion / 肺うっ血 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Respiratory arrest / 呼吸停止 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Asphyxia / 窒息 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchospasm / 気管支痙攣 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Dysphonia / 発声障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hiccups / しゃっくり | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hypoxia / 低酸素症 | 1 (0.02) | 7 (0.17) | 8 (0.09) |
| Interstitial lung disease / 間質性肺疾患 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Laryngospasm / 喉頭痙攣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nasal polyps / 鼻茸 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nocturnal dyspnoea / 夜間呼吸困難 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pneumonitis / 肺臓炎 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Pulmonary haemorrhage / 肺出血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Respiratory acidosis / 呼吸性アシドーシス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory fatigue / 呼吸筋疲労 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tracheal stenosis / 気管狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Acute respiratory distress syndrome / 急性呼吸窮迫症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Atelectasis / 無気肺 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Emphysema / 肺気腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngeal oedema / 喉頭浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lung infiltration / 肺浸潤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pneumothorax spontaneous / 自然気胸 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pulmonary fibrosis / 肺線維症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Pulmonary infarction / 肺梗塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pulmonary mass / 肺腫瘤 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Pulmonary microemboli / 肺微小塞栓 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rales / ラ音 | 0 | 4 (0.09) | 4 (0.05) |
| Tachypnoea / 頻呼吸 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vocal cord leukoplakia / 声帯白斑症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 23 (0.55) | 28 (0.66) | 51 (0.60) |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 7 (0.17) | 7 (0.17) | 14 (0.17) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Dermatitis contact / 接触性皮膚炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pemphigoid / 類天疱瘡 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Penile ulceration / 陰茎潰瘍形成 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Psoriasis / 乾癬 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rash / 発疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin burning sensation / 皮膚灼熱感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin necrosis / 皮膚壊死 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Skin ulcer haemorrhage / 出血性皮膚潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Angiokeratoma / 被角血管腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cutaneous vasculitis / 皮膚血管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hypersensitivity vasculitis / 過敏性血管炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lichen planus / 扁平苔癬 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pemphigus / 天疱瘡 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin erosion / 皮膚びらん | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Stasis dermatitis / うっ滞性皮膚炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Surgical and medical procedures / 外科および内科処置 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |
| Implantable defibrillator insertion / 植込み型除細動器挿入 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Resuscitation / 蘇生法 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Cardiac pacemaker insertion / 心臓ペースメーカー挿入 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Endotracheal intubation / 気管内挿管 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lymphadenectomy / リンパ節切除 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thyroidectomy / 甲状腺摘除 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 187 (4.45) | 170 (4.02) | 357 (4.23) |
| Hypotension / 低血圧 | 59 (1.40) | 68 (1.61) | 127 (1.51) |
| Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患 | 22 (0.52) | 13 (0.31) | 35 (0.42) |
| Peripheral ischaemia / 末梢性虚血 | 18 (0.43) | 8 (0.19) | 26 (0.31) |
| Hypertension / 高血圧 | 13 (0.31) | 12 (0.28) | 25 (0.30) |
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 8 (0.19) | 11 (0.26) | 19 (0.23) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 7 (0.17) | 2 (0.05) | 9 (0.11) |
| Peripheral vascular disorder / 末梢血管障害 | 7 (0.17) | 5 (0.12) | 12 (0.14) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 6 (0.14) | 2 (0.05) | 8 (0.09) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 5 (0.12) | 8 (0.19) | 13 (0.15) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Hypovolaemic shock / 血液量減少性ショック | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 5 (0.12) | 3 (0.07) | 8 (0.09) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Peripheral artery thrombosis / 末梢動脈血栓症 | 4 (0.10) | 3 (0.07) | 7 (0.08) |
| Peripheral embolism / 末梢血管塞栓症 | 4 (0.10) | 2 (0.05) | 6 (0.07) |
| Shock / ショック | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Arteriosclerosis / 動脈硬化症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Femoral artery occlusion / 大腿動脈閉塞 | 3 (0.07) | 6 (0.14) | 9 (0.11) |
| Peripheral artery aneurysm / 末梢動脈瘤 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Extremity necrosis / 四肢壊死 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Haematoma / 血腫 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Intermittent claudication / 間欠性跛行 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Phlebitis / 静脈炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Vasculitis / 血管炎 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Aortic dilatation / 大動脈拡張 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aortic occlusion / 大動脈閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Arterial occlusive disease / 動脈閉塞性疾患 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Arteriovenous fistula / 動静脈瘻 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diabetic vascular disorder / 糖尿病性血管障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haemorrhage / 出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Jugular vein thrombosis / 頚静脈血栓症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Lymphocele / リンパ嚢腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Peripheral circulatory failure / 末梢循環不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Thrombosis / 血栓症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Vascular compression / 血管圧迫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vein collapse / 静脈虚脱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Venous thrombosis limb / 四肢静脈血栓症 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Accelerated hypertension / 進行性高血圧 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Aneurysm / 動脈瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Angiodysplasia / 血管異形成 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Arterial thrombosis / 動脈血栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bleeding varicose vein / 出血性静脈瘤 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Blood pressure inadequately controlled / コントロール不良の血圧 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Femoral artery embolism / 大腿動脈塞栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypertensive emergency / 高血圧緊急症 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Hypoperfusion / 低潅流 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Iliac artery occlusion / 腸骨動脈閉塞 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Ischaemia / 虚血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lymphatic fistula / リンパ瘻 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lymphoedema / リンパ浮腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Polyarteritis nodosa / 結節性多発動脈炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Shock haemorrhagic / 出血性ショック | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Subgaleal haematoma / 帽状腱膜下血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Superior vena cava syndrome / 上大静脈症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Thrombophlebitis superficial / 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Varicose vein / 静脈瘤 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Venous haemorrhage / 静脈出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Venous insufficiency / 静脈不全 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Venous thrombosis / 静脈血栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for That treatment.
- Primary system organ classes are presented in alphabetic order.
- Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending order of frequency as reported In LCZ696 column.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the Primary system organ class row.

**Table 4-13　投与中止に至った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 14.3.1-1.13

**CLCZ696B2314**

**Table 14.3.1-1.13 Adverse events during double-blind period causing permanent discontinuation of study drug regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment group (SAF)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 450 (10.71) | 516 (12.20) | 966 (11.46) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Anaemia / 貧血 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 153 (3.64) | 179 (4.23) | 332 (3.94) |
| Cardiac failure / 心不全 | 63 (1.50) | 65 (1.54) | 128 (1.52) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 14 (0.33) | 13 (0.31) | 27 (0.32) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 12 (0.29) | 11 (0.26) | 23 (0.27) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 12 (0.29) | 14 (0.33) | 26 (0.31) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 10 (0.24) | 8 (0.19) | 18 (0.21) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 9 (0.21) | 16 (0.38) | 25 (0.30) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 4 (0.10) | 5 (0.12) | 9 (0.11) |
| Cardio-respiratory arrest / 心肺停止 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 3 (0.07) | 12 (0.28) | 15 (0.18) |
| Cardiopulmonary failure / 心肺不全 | 3 (0.07) | 4 (0.09) | 7 (0.08) |
| Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Ventricular tachycardia / 心室性頻脈 | 3 (0.07) | 3 (0.07) | 6 (0.07) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 2 (0.05) | 5 (0.12) | 7 (0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Ventricular fibrillation / 心室細動 | 2 (0.05) | 6 (0.14) | 8 (0.09) |
| Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Angina unstable / 不安定狭心症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Atrioventricular block second degree / 第二度房室ブロック | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cardiac disorder / 心障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Congestive cardiomyopathy / うっ血性心筋症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hypertensive heart disease / 高血圧性心疾患 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Left ventricular dysfunction / 左室機能不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aortic valve stenosis / 大動脈弁狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Atrial flutter / 心房粗動 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Bradycardia / 徐脈 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac aneurysm / 心臓瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiac tamponade / 心タンポナーデ | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cardiomyopathy / 心筋症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Tachyarrhythmia / 頻脈性不整脈 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Ventricular arrhythmia / 心室性不整脈 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Vertigo / 回転性めまい | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Eye disorders / 眼障害 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Lacrimation increased / 流涙増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Photopsia / 光視症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 20 (0.48) | 17 (0.40) | 37 (0.44) |
| Diarrhoea / 下痢 | 7 (0.17) | 2 (0.05) | 9 (0.11) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Lip swelling / 口唇腫脹 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Duodenal stenosis / 十二指腸狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Ileus / イレウス | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Impaired gastric emptying / 胃排出不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Nausea / 悪心 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Obstruction gastric / 胃閉塞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastric haemorrhage / 胃出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Gastric ulcer haemorrhage / 出血性胃潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Haematemesis / 吐血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Intestinal obstruction / 腸閉塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pancreatitis / 膵炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Peptic ulcer / 消化性潰瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 90 (2.14) | 100 (2.36) | 190 (2.25) |
| Cardiac death / 心臓死 | 28 (0.67) | 32 (0.76) | 60 (0.71) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 25 (0.59) | 22 (0.52) | 47 (0.56) |
| Sudden death / 突然死 | 15 (0.36) | 21 (0.50) | 36 (0.43) |
| Death / 死亡 | 13 (0.31) | 18 (0.43) | 31 (0.37) |
| Asthenia / 無力症 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Device failure / 医療機器不具合 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Multi-organ failure / 多臓器不全 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Fatigue / 疲労 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Pyrexia / 発熱 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| General physical health deterioration / 全身健康状態低下 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hernia / ヘルニア | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 5 (0.12) | 3 (0.07) | 8 (0.09) |
| Acute hepatic failure / 急性肝不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bile duct stone / 胆管結石 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cholangitis / 胆管炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hepatotoxicity / 肝毒性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Jaundice / 黄疸 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Portal hypertension / 門脈圧亢進症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Liver injury / 肝損傷 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 22 (0.52) | 19 (0.45) | 41 (0.49) |
| Sepsis / 敗血症 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Pneumonia / 肺炎 | 4 (0.10) | 6 (0.14) | 10 (0.12) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Acute endocarditis / 急性心内膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Biliary sepsis / 胆道性敗血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Clostridium difficile colitis / クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Endocarditis bacterial / 細菌性心内膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| HIV infection / ＨＩＶ感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Septic shock / 敗血症性ショック | 1 (0.02) | 5 (0.12) | 6 (0.07) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Tuberculous pleurisy / 結核性胸膜炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urosepsis / 尿路性敗血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gangrene / 壊疽 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Infective exacerbation of bronchiectasis / 感染による気管支拡張症の増悪 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Meningitis / 髄膜炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Staphylococcal abscess / ブドウ球菌性膿瘍 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (0.12) | 2 (0.05) | 7 (0.08) |
| Cardiac valve rupture / 心臓弁破裂 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chest injury / 胸部損傷 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cystitis radiation / 放射線性膀胱炎 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Subcutaneous haematoma / 皮下血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Toxicity to various agents / 各種物質毒性 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Investigations / 臨床検査 | 8 (0.19) | 10 (0.24) | 18 (0.21) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Ejection fraction / 駆出率 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| HIV test positive / ＨＩＶ検査陽性 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Liver function test abnormal / 肝機能検査異常 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Weight decreased / 体重減少 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Blood albumin decreased / 血中アルブミン減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Creatinine renal clearance decreased / 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Weight increased / 体重増加 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 15 (0.36) | 20 (0.47) | 35 (0.42) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 11 (0.26) | 15 (0.35) | 26 (0.31) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Hypercalcaemia / 高カルシウム血症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metabolic disorder / 代謝障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dehydration / 脱水 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /<br>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） | 22 (0.52) | 20 (0.47) | 42 (0.50) |
| Pancreatic carcinoma / 膵癌 | 3 (0.07) | 0 | 3 (0.04) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Gastric cancer / 胃癌 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物 | 2 (0.05) | 3 (0.07) | 5 (0.06) |
| Bladder cancer / 膀胱癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Breast cancer / 乳癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Breast cancer male / 男性乳癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Diffuse large B-cell lymphoma / びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Gastrointestinal stromal tumour / 消化管間質性腫瘍 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Glioblastoma multiforme / 多形性神経膠芽細胞腫 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metastases to central nervous system / 中枢神経系転移 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Metastases to liver / 肝転移 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pancreatic neoplasm / 膵新生物 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Prostate cancer / 前立腺癌 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Renal cancer stage III / 腎癌第３期 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Squamous cell carcinoma of the tongue / 舌扁平上皮癌 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Bronchial carcinoma / 気管支癌 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Glioblastoma / 神経膠芽細胞腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hepatic cancer / 肝癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatic cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肝癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Laryngeal cancer / 喉頭癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Liposarcoma recurrent / 再発脂肪肉腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lung adenocarcinoma / 肺腺癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Lung neoplasm / 肺新生物 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Malignant neoplasm progression / 悪性新生物進行 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rectal cancer / 直腸癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal cancer / 腎癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Small cell lung cancer / 小細胞肺癌 | 0 | 2 (0.05) | 2 (0.02) |
| Soft tissue cancer / 軟部組織癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Transitional cell carcinoma / 移行上皮癌 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 48 (1.14) | 39 (0.92) | 87 (1.03) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 14 (0.33) | 12 (0.28) | 26 (0.31) |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 8 (0.19) | 8 (0.19) | 16 (0.19) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 7 (0.17) | 2 (0.05) | 9 (0.11) |
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Dementia / 認知症 | 2 (0.05) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| Haemorrhagic stroke / 出血性卒中 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Syncope / 失神 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Aphasia / 失語症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Brain hypoxia / 脳低酸素症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cognitive disorder / 認知障害 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Convulsion / 痙攣 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Embolic stroke / 塞栓性脳卒中 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Mental retardation / 精神遅滞 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Presenile dementia / 初老期認知症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Subarachnoid haemorrhage / くも膜下出血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Tension headache / 緊張性頭痛 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Amnesia / 健忘 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Brain mass / 脳腫瘤 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Cerebral haematoma / 脳血腫 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Coma / 昏睡 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemorrhagic transformation stroke / 卒中の出血性変化 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hemiplegia / 片麻痺 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Peripheral sensory neuropathy / 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pregnancy, puerperium and perinatal conditions / 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pregnancy / 妊娠 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 4 (0.10) | 8 (0.19) | 12 (0.14) |
| Completed suicide / 自殺既遂 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Delirium / 譫妄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Depression / うつ病 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Disorientation / 失見当識 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Hallucination / 幻覚 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 0 | 3 (0.07) | 3 (0.04) |
| Schizophrenia / 統合失調症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Somatoform disorder cardiovascular / 身体表現性心血管系障害 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 30 (0.71) | 56 (1.32) | 86 (1.02) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 18 (0.43) | 33 (0.78) | 51 (0.60) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 5 (0.12) | 10 (0.24) | 15 (0.18) |
| Renal failure / 腎不全 | 4 (0.10) | 11 (0.26) | 15 (0.18) |
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 2 (0.05) | 4 (0.09) | 6 (0.07) |
| Dysuria / 排尿困難 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Haematuria / 血尿 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urinary retention / 尿閉 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 25 (0.59) | 46 (1.09) | 71 (0.84) |
| Cough / 咳嗽 | 8 (0.19) | 30 (0.71) | 38 (0.45) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 3 (0.07) | 7 (0.17) | 10 (0.12) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 3 (0.07) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 2 (0.05) | 2 (0.05) | 4 (0.05) |
| Acute pulmonary oedema / 急性肺水腫 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Chronic respiratory failure / 慢性呼吸不全 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dysphonia / 発声障害 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Idiopathic pulmonary fibrosis / 特発性肺線維症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pulmonary hypertension / 肺高血圧症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory arrest / 呼吸停止 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 1 (0.02) | 3 (0.07) | 4 (0.05) |
| Throat irritation / 咽喉刺激感 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Wheezing / 喘鳴 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Haemoptysis / 喀血 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 11 (0.26) | 8 (0.19) | 19 (0.23) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 5 (0.12) | 5 (0.12) | 10 (0.12) |
| Swelling face / 顔面腫脹 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Pruritus / そう痒症 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Rash generalised / 全身性皮疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Erythema multiforme / 多形紅斑 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Pain of skin / 皮膚疼痛 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Rash papular / 丘疹性皮疹 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Surgical and medical procedures / 外科および内科処置 | 2 (0.05) | 0 | 2 (0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=4203<br>n (%) | Enalapril<br>N=4229<br>n (%) | Total<br>N=8432<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Implantable defibrillator insertion / 植込み型除細動器挿入 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Resuscitation / 蘇生法 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 33 (0.79) | 34 (0.80) | 67 (0.79) |
| Hypotension / 低血圧 | 26 (0.62) | 23 (0.54) | 49 (0.58) |
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 1 (0.02) | 2 (0.05) | 3 (0.04) |
| Flushing / 潮紅 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Hypertension / 高血圧 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Peripheral artery thrombosis / 末梢動脈血栓症 | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 2 (0.02) |
| Peripheral ischaemia / 末梢性虚血 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Vascular stenosis / 血管狭窄 | 1 (0.02) | 0 | 1 (0.01) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Femoral artery embolism / 大腿動脈塞栓症 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Femoral artery occlusion / 大腿動脈閉塞 | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Hot flush / ほてり | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| Shock haemorrhagic / 出血性ショック | 0 | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for That treatment.
- Primary system organ classes are presented in alphabetic order.
- Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending order of frequency as reported In LCZ696 column.
- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the Primary system organ class row.

## 4.1.3 B2228 試験（TITRATION）（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-3-B2228 試験

**試験の標題**

A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens

**治験実施医療機関**

計 107 医療機関（ブルガリア，フィンランド，ドイツ，ハンガリー，イタリア，スロバキア共和国，スペイン，トルコ，イギリス，米国）

**試験期間**

2013 年 11 月 15 日（最初の被験者の登録日）
2014 年 8 月 5 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**

左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象に，LCZ696 を 2 種類の漸増投与法（3 週間又は 6 週間での漸増）で 12 週間投与したときの安全性及び忍容性を，有害事象及び臨床検査値に基づき評価する。

**副次目的**

- 2 種類の漸増投与法で増量成功［LCZ696 200 mg 1 日 2 回（bid）投与への 12 週間にわたる増量及び用量維持を減量又は中断することなく完了した場合と定義］した被験者の割合を評価する。
- 減量又は中断の有無にかかわらず，2 週間以上の LCZ696 200 mg bid 投与に忍容で，試験を完了した被験者の割合を評価する。

**探索目的**

- LCZ696 を 2 種類の漸増投与法で目標用量（200 mg bid）まで漸増したときの影響を，以下を指標として評価する。
  - 収縮期血圧（SBP）が 95 mmHg 未満の被験者の割合
  - 血清クレアチニンが 3.0 mg/dL（267 µmol/L）超の被験者の割合
  - 血清クレアチニンが 2 倍に上昇した被験者の割合
  - 血清カリウムが 5.5 mmol/L 超の被験者及び 6.0 mmol/L 以上の被験者の割合
  - LCZ696 200 mg bid への増量から上記イベントの初回発現までの時間

- New York Heart Association（NYHA）心機能分類の変化

**試験方法**

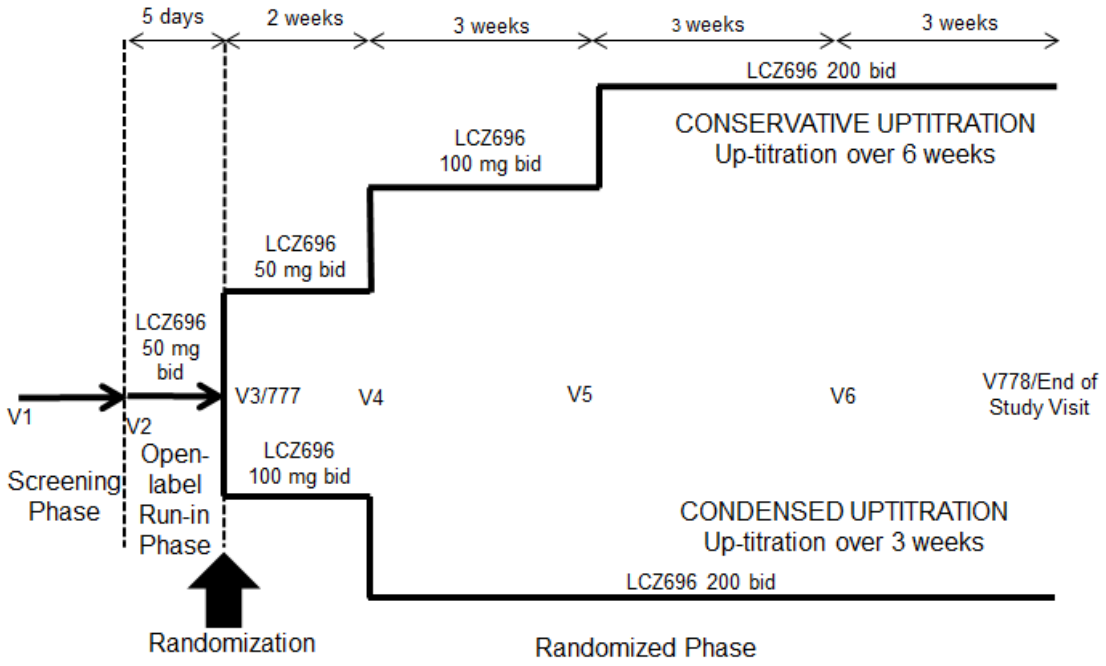
本試験は，HFrEF 患者（LVEF≤35%）を対象に，LCZ696 を 2 種類の漸増投与法で投与したときの安全性及び忍容性を評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。本試験はスクリーニング期（1 週間），非盲検実薬投与観察期（5 日間），及びランダム化治療期（11 週間）の 3 期で構成された（Figure 4-1）。

本試験登録時（Visit 1）に，被験者がアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を使用していた場合は，36 時間のウォッシュアウト期間に移行して当該薬剤を中止し，これ以外の心不全の治療薬は継続した。非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 5 日間投与した（Visit 2，Day 1）。Visit 2 以降は，ACE 阻害薬及び ARB の治験薬との併用を禁止した。ランダム化治療期では，非盲検実薬投与観察期終了時に安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たし，忍容性が確認された被験者を適格とし，Condensed 群（以下，3 週間漸増群）又は Conservative 群（以下，6 週間漸増群）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（Visit 3，Day 6）。ランダム化では，スクリーニング時のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）阻害薬の用量レベル（高用量，低用量）を層別因子とした。

- RAAS 阻害薬の高用量層：スクリーニング時に，バルサルタン 160 mg/日超，エナラプリル 10 mg/日超，若しくはそれらに相当する用量の ARB 又は ACE 阻害薬を投与されている者
- RAAS 阻害薬の低用量層：スクリーニング時に，バルサルタン 160 mg/日以下，エナラプリル 10 mg/日以下，若しくはそれらに相当する用量の ARB 又は ACE 阻害薬を投与されている者，並びにスクリーニング前 4 週間に ARB 又は ACE 阻害薬を投与されていない（無治療の）者

ランダム化治療期は，3 週間漸増群では LCZ696 100 mg bid を 2 週間投与した後，200 mg bid に増量して 9 週間投与した。6 週間漸増群では LCZ696 50 mg bid を 2 週間継続した後，100 mg bid に増量して 3 週間投与し，続いて 200 mg bid に増量して 6 週間投与した。増量及び投与継続は，安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たした被験者でのみ実施した。ランダム化治療期の初めの 5 週間は二重盲検下，それ以降は単盲検下で LCZ696 を投与した。LCZ696 の減量又は中断が必要となった場合は増量失敗とみなし，非盲検下での任意用量での LCZ696 投与に切り替えて試験を継続した。

**Figure 4-1　　試験デザイン（TITRATION）**




Source：Figure 9-1
V = visit
ランダム化治療期：5 週目までは二重盲検投与，それ以降は単盲検投与

**Table 4-1　　安全性モニタリング基準（TITRATION）**

| パラメータ | 基準 |
|---|---|
| 血清カリウム値 | K ≤ 5.4 mmol/L |
| 腎機能 | eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 $m^2$ |
| | スクリーニング時と比較した eGFR の低下率 ≤ 35% |
| 血圧 | 症候性低血圧がみられず，SBP が 95 mmHg 以上であること |
| 有害事象又は状態 | 試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと |

Source：Table 9-2
eGFR = 推算糸球体濾過量
Visit 3～6 に満たす必要がある基準を示す。

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：480 名（240 名／投与群）

- 3 週間漸増群（Condensed）：LCZ696 50 mg bid 投与から 200 mg bid 投与に 3 週間かけて漸増する投与群
- 6 週間漸増群（Conservative）：LCZ696 50 mg bid 投与から 200 mg bid 投与に 6 週間かけて漸増する投与群

**被験者数設定の根拠**

スクリーニング時の RAAS 阻害薬が高用量の層と低用量の層の被験者数の比を 1：1 と想定した場合，各層の各投与群が 120 名（両層の両投与群で合計 480 名）となる。安全性を評価した過去の試験結果より，120 名は，層及び投与群ごとに有害事象の発現率を推定するには十分であると考えられた。本試験計画時に実施中の B2314 試験（PARADIGM-HF）のデータより，低血圧，高カリウム血症，腎機能障害，及び血管浮腫の発現率をそれぞれ 1.7%，1.2%，1.6%，及び 0.1%と想定した。この場合，120 名での発現率の精度［95%信頼区間（CI）の幅］はそれぞれ 0.045，0.038，0.044，及び 0.011 となる。

**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. 18 歳以上の男性又は女性の入院又は外来患者。
3. NYHA 心機能分類が II～IV 度の慢性心不全患者。
4. スクリーニング時の LVEF が 35%以下の患者（過去 12 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 35%を超えていないこと）。
5. 以下のいずれかの基準を満たす。
   - ACE 阻害薬／ARB 無治療患者（スクリーニング前 4 週間に ACE 阻害薬又は ARB を投与されていないこと）。
   - ACE 阻害薬又は ARB で治療中の外来患者（スクリーニング前 2 週間は用量が一定であること）。
   - スクリーニング時に ACE 阻害薬又は ARB を投与されていないか，若しくは忍容可能な用量で ACE 阻害薬又は ARB を投与されている入院患者。
6. 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。
7. 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，若しくはスクリーニング時の SBP が 100 mmHg 未満又は 180 mmHg 超の患者。
- スクリーニング時の eGFR（MDRD による簡易式）が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者。
- スクリーニング時の血清カリウムが 5.2 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。

ランダム化は双方向自動応答システム（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，ランダム化治療期開始時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。

**非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 5 日間投与した。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。観察期中の LCZ696 投与に対して忍容でない場合は試験を中止した。

なお，本試験登録時に ACE 阻害薬を使用していた場合，スクリーニング終了後から非盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与開始まで，36 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

**ランダム化治療期：**

非盲検実薬投与観察期終了時に安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たした被験者をランダム化した。3 週間漸増群では LCZ696 100 mg bid を 2 週間投与した後，目標用量（200 mg bid）に増量して 9 週間投与した。6 週間漸増群では LCZ696 50 mg bid を 2 週間継続した後，100 mg bid に増量して 3 週間投与し，続いて目標用量に増量して 6 週間投与した。増量及び投与継続は，安全性モニタリング基準を満たした被験者でのみ実施した。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を減量又は中止することとした。併用する疾患修飾薬が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ず，LCZ696 の減量又は中断が必要となった場合は，増量失敗とみなし，非盲検下での LCZ696 投与に切り替えた。切替え後の LCZ696 の用量は治験担当医師が決定し，目標用量へ徐々に戻すことを試験終了時まで試みることとした。

増量失敗と判定されない限り，ランダム化治療期の初めの 5 週間は二重盲検下，それ以降は単盲検下で LCZ696 を投与した。

**投与（観察）期間**

- スクリーニング期：1 週間
- 非盲検実薬投与観察期：5 日間
- ランダム化治療期：11 週間

**評価項目**

有効性・安全性の項目について，非盲検実薬投与観察期の開始日（Day 1），ランダム化時（Day 6），及び Day 22，その後は 3 週ごとに評価した。

**有効性**

**（1）主要評価項目**

「安全性」の項を参照のこと。

**（2）副次評価項目**

- 増量成功率：LCZ696 200 mg bid 投与への 12 週間にわたる増量及び用量維持を減量又は中断することなく完了した被験者の割合。
- 忍容率：減量又は中断の有無にかかわらず，2 週間以上の LCZ696 200 mg bid 投与に忍容で，試験を完了した被験者の割合。増量失敗を含む。

**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

本試験の主要目的は 3 週間漸増群と 6 週間漸増群の安全性及び忍容性の評価であることから，主要評価項目は，有害事象及び臨床検査値等に基づく安全性とした。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で評価された。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（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（PPS）：FAS のうち，二重盲検期間中に治験薬投与を 1 回以上受け，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，最終データベース固定前に規定した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化された被験者のうち，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。
- 非盲検実薬投与観察期安全性解析対象集団（RSAF）：非盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

**（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。

**副次有効性評価項目：**

増量成功率及び忍容率を，投与群，RAAS 阻害薬の用量レベル，及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いて解析し，オッズ比及びその 95% CI を算出した。有意水準は両側 0.05 とした。また，ランダム化の層（RAAS 阻害薬の用量レベル）ごとに，投与群及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いた解析も実施した。安全性及び忍容性以外の理由により治験薬の投与を中止した被験者は，試験完了まで追跡しなかったため，増量成功率及び忍容率の解析から除外した。

RSAF についても増量成功率及び忍容率を算出した。

**（3）安全性**

**主要解析：**

12 週時の 4 種の有害事象（低血圧，高カリウム血症，腎機能障害，血管浮腫）及び 4 種の検査値異常［SBP 95 mmHg 未満，血清カリウム 5.5 mmol/L 超及び 6.0 mmol/L 以上，血清クレアチニン 3.0 mg/dL（267 μmol/L）超，血清クレアチニンのベースライン（Visit 1）からの 2 倍の上昇］の発現被験者数，発現率，及び 1 年あたりの発現率を，投与群別及び RAAS 阻害薬の用量レベル別に算出した。Visit 別（前回の Visit から当該 Visit までの発現率）についても同様に算出した。

各有害事象の定義を以下に示す。

- 低血圧：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）として低血圧，起立性低血圧，又は血圧低下
- 高カリウム血症：PT として高カリウム血症又は血中カリウム増加
- 腎機能障害：PT として血中クレアチニン増加，糸球体濾過率減少，腎不全，急性腎不全，慢性腎不全，又は腎機能障害
- 血管浮腫：血管浮腫判定委員会で血管浮腫と確認された事象

ランダム化治療期での安全性評価は SAF を対象に実施した。有害事象名の標準化に際し 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/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，RAAS 阻害薬の用量レベル別，器官別大分類（SOC）別，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（Visit 1）から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。さらに，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。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

スクリーニングされた 681 名のうち，540 名が非盲検実薬投与観察期に組み入れられ，このうち 538 名［RAAS 阻害薬の高用量層 274 名，低用量層 264 名（ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者を含む）］が LCZ696 の投与を開始した。538 名のうち 40 名（7.4%）が非盲検実薬投与観察期を中止し，498 名が完了した。中止理由は有害事象が最も多く，その割合は全体の 5.6%（30/538 名）であった。RAAS 阻害薬の用量レベル別の有害事象による中止被験者数は，高用量層が 21 名（7.7%），低用量層が 9 名（3.4%）（ACE 阻害薬／ARB 無治療 2 名を含む）であった（Listing 14.3.2-2.7）。

ランダム化治療期では，非盲検実薬投与観察期を完了した 498 名全員が 3 週間漸増群［247 名：高用量層 120 名，低用量層 127 名（ACE 阻害薬／ARB 無治療 17 名を含む）］又は 6 週間漸増群［251 名：高用量層 127 名，低用量層 124 名（ACE 阻害薬／ARB 無治療 16 名を含む）］にランダムに割り付けられ（Table 14.1-3.1），このうち 429 名が治験薬の投与を完了し，69 名（13.9%）が中止した。治験薬投与中止の割合は 3 週間漸増群（15.8%）と 6 週間漸増群（12.0%）で同程度であり，いずれの投与群も有害事象による中止が最も多かった（3 週間漸増群 7.3%，6 週間漸増群 5.2%）。

**Table 4-2　　被験者の内訳（TITRATION）**

| Disposition Reason | LCZ696 Condensed n (%) | LCZ696 Conservative n (%) | Total n (%) |
|---|---|---|---|
| Screened set | - | - | 681 (100) |
| Did not enter into run-in period | - | - | 141 (20.7) |
| Entered into run-in period | - | - | 540 (79.3) |
| High RAAS | - | - | 274 (40.2) |
| Low RAAS | - | - | 266 (39.1) |
| Run-in safety set | - | - | 538 (100) |
| Discontinued during the run-in period | - | - | 40 (7.4) |
| Completed the run-in period | - | - | 498 (92.6) |
| subject continue into double blind period: Yes | - | - | 498 (92.6) |
| subject continue into double blind period: No | - | - | 0 (0.0) |
| Primary reason for discontinuing run-in period | - | - | 40 (7.4) |
| Adverse event(s) | - | - | 30 (5.6) |
| Subject withdrew consent | - | - | 1 (0.2) |
| Administrative problems | - | - | 1 (0.2) |
| Protocol deviation | - | - | 5 (0.9) |
| Physician's decision | - | - | 3 (0.6) |

| Disposition Reason | LCZ696 Condensed n (%) | LCZ696 Conservative n (%) | Total n (%) |
|---|---|---|---|
| Randomized set | 247 | 251 | 498 (100) |
| Completed | 208 (84.2) | 221 (88.0) | 429 (86.1) |
| Discontinued from the study | 39 (15.8) | 30 (12.0) | 69 (13.9) |
| Primary reason for discontinuation in post-randomization period | | | |
| Adverse event(s) | 18 (7.3) | 13 (5.2) | 31 (6.2) |
| Protocol deviation | 10 (4.0) | 7 (2.8) | 17 (3.4) |
| Subject withdrew consent | 3 (1.2) | 4 (1.6) | 7 (1.4) |
| Administrative problems | 4 (1.6) | 1 (0.4) | 5 (1.0) |
| Physician's decision | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 5 (1.0) |
| Death | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

Source：Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.5

### 解析したデータセット

ランダム化された 498 名全員を FAS に含めた（Table 4-3）。FAS のうち，ランダム化後に同意を撤回し，二重盲検下の治験薬投与を受けなかった 1 名を除く 497 名が SAF に含まれ，432 名が PPS に含まれた。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 4-3　　解析対象集団（TITRATION）**

| Analysis set | LCZ696 Condensed n (%) | LCZ696 Conservative n (%) | Total n (%) |
|---|---|---|---|
| 非盲検実薬投与観察期安全性解析対象集団（RSAF） | - | - | 538 |
| ランダム化集団（RAN） | 247 (100) | 251 (100) | 498 (100) |
| 最大の解析対象集団（FAS） | 247 (100) | 251 (100) | 498 (100) |
| 安全性解析対象集団（SAF） | 246 (99.6) | 251 (100) | 497 (99.8) |
| Per-protocol 集団（PPS） | 215 (87.0) | 217 (86.5) | 432 (86.7) |

Source：Table 14.1-2.1，Listing 16.2.2-1.1

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-4 に示す。

FAS の背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。全体で，年齢の平均値は 64.0 歳で，75 歳以上の被験者が約 2 割（19.7%）であった。被験者のほとんどが男性で（78.7%），ほとんどが白人（92.8%）であった。被験者のほとんどで NYHA 心機能分類が II 度又は III 度（それぞれ 70.9%，28.9%）であった。全体の平均 LVEF は 29.7%で，LVEF＜30%の被験者は全体の約 3 割（33.5%）であった。平均 SBP は 130.8 mmHg，平均拡張期血圧（DBP）は 77.4 mmHg であった。RAAS 阻害薬の低用量層は全体の 50.4%（被験者の 6.6%が ACE 阻害薬／

ARB 無治療），高用量層は 49.6%であった。被験者の 11.2%が入院患者，88.8%が外来患者であった。

高用量層よりも低用量層の方が，LVEF < 30%の被験者，NYHA 心機能分類が III 度の被験者，eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の被験者，及び入院被験者が多く，平均 SBP が低かった。その他の背景因子に RAAS 阻害薬の用量レベル間で不均衡はみられなかった（Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.1.2）。

**Table 4-4　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（TITRATION，FAS）**

| | LCZ696 Condensed N = 247 | LCZ696 Conservative N = 251 | Total N = 498 |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| n | 247 | 251 | 498 |
| Mean (SD) | 64.2 (11.86) | 63.8 (10.94) | 64.0 (11.39) |
| Age category - n (%) | | | |
| < 65 years | 117 (47.4) | 133 (53.0) | 250 (50.2) |
| ≥ 65 years | 130 (52.6) | 118 (47.0) | 248 (49.8) |
| < 75 years | 191 (77.3) | 209 (83.3) | 400 (80.3) |
| ≥ 75 years | 56 (22.7) | 42 (16.7) | 98 (19.7) |
| Gender - n (%) | | | |
| Male | 191 (77.3) | 201 (80.1) | 392 (78.7) |
| Female | 56 (22.7) | 50 (19.9) | 106 (21.3) |
| Predominant race - n (%) | | | |
| Caucasian | 228 (92.3) | 234 (93.2) | 462 (92.8) |
| Black | 12 (4.9) | 11 (4.4) | 23 (4.6) |
| Asian | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Other | 7 (2.8) | 5 (2.0) | 12 (2.4) |
| Ethnicity - n (%) | | | |
| Hispanic / Latino | 27 (10.9) | 28 (11.2) | 55 (11.0) |
| Indian (Indian subcontinent) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| Mixed Ethnicity | 4 (1.6) | 6 (2.4) | 10 (2.0) |
| Other | 215 (87.0) | 217 (86.5) | 432 (86.7) |
| Patients composition - n (%) | | | |
| Inpatient | 25 (10.1) | 31 (12.4) | 56 (11.2) |
| Outpatient | 222 (89.9) | 220 (87.6) | 442 (88.8) |
| High RAAS | 120 (48.6) | 127 (50.6) | 247 (49.6) |
| Low RAAS | 127 (51.4) | 124 (49.4) | 251 (50.4) |
| Low RAAS – Treated with ARB or ACEi | 110 (44.5) | 108 (43.0) | 218 (43.8) |
| Low RAAS- naïve | 17 (6.9) | 16 (6.4) | 33 (6.6) |
| Baseline LVEF at Visit 1 (%) | | | |
| n | 247 | 250 | 497 |
| Mean (SD) | 29.8 (5.15) | 29.6 (5.36) | 29.7 (5.25) |
| Missing | 0 | 1 | 1 |

| | LCZ696 Condensed N = 247 | LCZ696 Conservative N = 251 | Total N = 498 |
|---|---|---|---|
| Baseline LVEF group - n (%) | | | |
| < 30% | 84 (34.0) | 83 (33.1) | 167 (33.5) |
| ≥ 30% to ≤ 35% | 163 (66.0) | 167 (66.5) | 330 (66.3) |
| Missing | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| NYHA class at Visit 1 - n (%) | | | |
| II | 175 (70.9) | 178 (70.9) | 353 (70.9) |
| III | 72 (29.1) | 72 (28.7) | 144 (28.9) |
| IV | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| BMI ($kg/m^2$) at Visit 1 | | | |
| n | 246 | 248 | 494 |
| Mean (SD) | 30.9 (5.88) | 30.6 (6.03) | 30.8 (5.95) |
| SBP (mmHg) at Visit 2 | | | |
| n | 247 | 251 | 498 |
| Mean (SD) | 130.8 (16.64) | 130.8 (15.98) | 130.8 (16.30) |
| DBP (mmHg) at Visit 2 | | | |
| n | 247 | 251 | 498 |
| Mean (SD) | 77.2 (9.99) | 77.6 (9.26) | 77.4 (9.62) |
| Baseline eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$) at Visit 1 | | | |
| n | 246 | 249 | 495 |
| Mean (SD) | 69.6 (21.63) | 70.6 (25.16) | 70.1 (23.45) |
| Baseline eGFR group at Visit 1- n (%) | | | |
| < 60 ($mL/min/1.73\ m^2$) | 83 (33.6) | 85 (33.9) | 168 (33.7) |
| ≥ 60 ($mL/min/1.73\ m^2$) | 163 (66.0) | 164 (65.3) | 327 (65.7) |
| Missing | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Treated with ACEi - n (%) | 170 (68.8) | 161 (64.1) | 331 (66.5) |
| Treated with ARB - n (%) | 60 (24.3) | 74 (29.5) | 134 (26.9) |
| Treated with beta-blocker - n (%) | 235 (95.1) | 238 (94.8) | 473 (95.0) |
| Treated with an aldosterone antagonist - n (%) | 147 (59.5) | 152 (60.6) | 299 (60.0) |

Source：Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2
ACEi = アンジオテンシン変換酵素阻害薬，SD = 標準偏差

## 主要解析の結果

### （1）12 週間投与の安全性及び忍容性

#### 1）全体

ランダム化治療期（FAS）での低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率を Table 4-5 に，臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-6 に示す。

低血圧の発現率（3 週間漸増群 9.7%，6 週間漸増群 8.4%，以下同順）及び腎機能障害の発現率（7.3%，7.6%）は投与群間で同程度であり，高カリウム血症の発現率（7.7%，4.4%）は 3 週間漸増群の方が高かった。これらの有害事象の発現率は，いずれの投与群でも RAAS 阻害薬の低用

量層の方が高用量層よりも高かった。血管浮腫の報告は 6 週間漸増群の 2 名（このうち 1 名の血管浮腫はデータベース固定後に血管浮腫判定委員会により否定された）のみで，いずれも非重篤で気道障害に対する措置は不要であった（Listing 14.3.2-2.3，Table 14.3.1-1.11）。

臨床検査値及びバイタルサインでは，SBP の異常低値（95 mmHg 未満）の発現率（8.9%，5.2%），血清カリウム 5.5 mmol/L 超の異常高値の発現率（7.3%，4.0%）ともに，3 週間漸増群の方が 6 週間漸増群よりも高かった。血清カリウム 6.0 mmol/L 以上の異常高値，血清クレアチニンの異常高値［3.0 mg/dL（267 μmol/L）超］及び異常変動［ベースライン（Visit 1）からの 2 倍の上昇］の発現率は各投与群で 0%～1.2%と低かった。

**2）RAAS 阻害薬の用量レベル別**

有害事象の発現率は，RAAS 阻害薬の低用量層では，低血圧，腎機能障害，及び高カリウム血症のいずれも 3 週間漸増群の方が 6 週間漸増群よりも高かった（低用量層の 3 週間漸増群の低血圧及び腎機能障害の発現率は，高用量層のいずれの投与群よりも高かった）。低用量層のうち ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者は少なかったが（各群 16～17 名），無治療被験者での低血圧，腎機能障害，及び高カリウム血症の発現率は，他の低用量被験者と概ね同程度であった（Table 14.2-1.11）。高用量層では，低血圧及び腎機能障害の発現率はいずれも投与群間で同程度であった。高カリウム血症の発現率は，3 週間漸増群の方が 6 週間漸増群よりも高かった。

臨床検査値及びバイタルサインの異常値の発現率は，低用量層では，SBP の異常低値，血清カリウムの異常高値（5.5 mmol/L 超）ともに，3 週間漸増群の方が 6 週間漸増群よりも高かった（低用量層の 3 週間漸増群の SBP の異常低値の発現率は，高用量層のいずれの投与群よりも高かった）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，SBP の異常低値の発現率に投与群間で大きな差はなかった（Table 14.2-1.12）。高用量層では，血清カリウムの異常高値（5.5 mmol/L 超）の発現率は 3 週間漸増群の方が 6 週間漸増群よりも高かった。

**Table 4-5　低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，FAS）**

| Response variable | Stratum | LCZ696 Condensed n/N (%) | LCZ696 Conservative n/N (%) |
|---|---|---|---|
| Hypotension | High RAAS | 5/120 (4.2) | 7/127 (5.5) |
| | Low RAAS | 19/127 (15.0) | 14/124 (11.3) |
| | All | 24/247 (9.7) | 21/251 (8.4) |
| Renal dysfunction | High RAAS | 5/120 (4.2) | 9/127 (7.1) |
| | Low RAAS | 13/127 (10.2) | 10/124 (8.1) |
| | All | 18/247 (7.3) | 19/251 (7.6) |
| Hyperkalemia | High RAAS | 8/120 (6.7) | 5/127 (3.9) |
| | Low RAAS | 11/127 (8.7) | 6/124 (4.8) |
| | All | 19/247 (7.7) | 11/251 (4.4) |

| Response variable | Stratum | LCZ696 Condensed n/N (%) | LCZ696 Conservative n/N (%) |
|---|---|---|---|
| Angioedema | High RAAS | 0/120 (0.0) | 1/127 (0.8) |
| | Low RAAS | 0/127 (0.0) | 1/124 (0.8) |
| | All | 0/247 (0.0) | 2/251 (0.8) |

Source：Table 14.2-1.1
High RAAS = RAAS 阻害薬の高用量層，Low RAAS = RAAS 阻害薬の低用量層
n = 当該有害事象を発現した被験者数
N = 解析対象集団に含まれる全被験者数

**Table 4-6　臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，FAS）**

| Response variable | Stratum | LCZ696 Condensed n/N (%) | LCZ696 Conservative n/N (%) |
|---|---|---|---|
| SBP < 95 mmHg | High RAAS | 4/120 (3.3) | 7/126 (5.6) |
| | Low RAAS | 18/126 (14.3) | 6/123 (4.9) |
| | All | 22/246 (8.9) | 13/249 (5.2) |
| Serum potassium > 5.5 mmol/L | High RAAS | 9/119 (7.6) | 6/125 (4.8) |
| | Low RAAS | 9/126 (7.1) | 4/122 (3.3) |
| | All | 18/245 (7.3) | 10/247 (4.0) |
| Serum potassium ≥ 6.0 mmol/L | High RAAS | 2/119 (1.7) | 0/125 (0.0) |
| | Low RAAS | 1/126 (0.8) | 1/122 (0.8) |
| | All | 3/245 (1.2) | 1/247 (0.4) |
| Serum creatinine > 3.0 mg/dL (267 µmol/L) | High RAAS | 0/119 (0.0) | 0/125 (0.0) |
| | Low RAAS | 1/126 (0.8) | 0/123 (0.0) |
| | All | 1/245 (0.4) | 0/248 (0.0) |
| Doubling of serum creatinine 200% of the baseline | High RAAS | 0/119 (0.0) | 0/125 (0.0) |
| | Low RAAS | 2/126 (1.6) | 1/123 (0.8) |
| | All | 2/245 (0.8) | 1/248 (0.4) |

Source：Table 14.2-1.2
n = 当該検査値異常を発現した被験者数
N = 解析対象集団に含まれる全被験者数

### （2）副次有効性評価項目：増量成功率及び忍容率

#### 1）FAS

FAS の増量成功率及び忍容率の群間比較を Table 4-7 に示す。

#### a）全体

FAS のうち有害事象又は死亡以外の理由により治験薬の投与を中止した被験者を除く 466 名では，増量成功率は 81.1%，忍容率は 85.2%であった。

RAAS 阻害薬の用量レベル間の比較では，全体で，低用量層よりも高用量層の方が，増量成功率，忍容率ともに高い傾向であった。これと同様の傾向は，スクリーニング時にバルサルタン 160 mg/日又はエナラプリル 10 mg/日（又はそれらの相当量）を投与されている被験者を高用量層に含めて解析した場合にも認められた（Table 14.2-2.4）。

**b）RAAS 阻害薬の用量レベル別**

増量成功率は，低用量層では，3 週間漸増群（73.6%）よりも 6 週間漸増群（84.9%）の方が高かった。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，増量成功率に投与群間で大きな違いはなかった（Table 14.2-2.3）。高用量層では，3 週間漸増群（82.6%）と 6 週間漸増群（83.8%）で同程度であった。

忍容率は，低用量層では，3 週間漸増群（80.2%）よりも 6 週間漸増群（86.6%）の方が高かった。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，忍容率に投与群間で大きな違いはなかった（Table 14.2-2.3）。高用量層では，3 週間漸増群（86.2%）と 6 週間漸増群（88.0%）で同程度であり，いずれも高かった。

**Table 4-7　　増量成功率及び忍容率の群間比較（TITRATION，FAS）**

| Secondary variables | Stratum | Total n/N (%) | LCZ696 Condensed n/N (%) | LCZ696 Conservative n/N (%) | Odds ratio (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment success | High RAAS | 188/226 (83.2) | 90/109 (82.6) | 98/117 (83.8) | 0.91 (0.45, 1.83) | 0.7827 |
| | Low RAAS | 190/240 (79.2) | 89/121 (73.6) | 101/119 (84.9) | 0.50 (0.26, 0.94) | 0.0302 |
| | All | 378/466 (81.1) | 179/230 (77.8) | 199/236 (84.3) | 0.65 (0.41, 1.05) | 0.0781 |
| Tolerability | High RAAS | 197/226 (87.2) | 94/109 (86.2) | 103/117 (88.0) | 0.84 (0.38, 1.84) | 0.6569 |
| | Low RAAS | 200/240 (83.3) | 97/121 (80.2) | 103/119 (86.6) | 0.63 (0.32, 1.26) | 0.1894 |
| | All | 397/466 (85.2) | 191/230 (83.0) | 206/236 (87.3) | 0.72 (0.43, 1.20) | 0.2072 |

Source：Table 14.2-2.1
n = 増量成功又は忍容に該当した被験者数
N = 解析対象集団に含まれる全被験者数（有害事象又は死亡以外の理由により治験薬の投与を中止した被験者を除く）
RAAS 阻害薬の用量レベル別の解析では投与群及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデル，全体の解析では投与群，用量レベル，及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用い，オッズ比，95% CI，及び p 値を算出した。p 値は尤度比検定により算出した。
1 名（被験者 B2228-702-00026）は有害事象を発現しなかったにもかかわらず誤って盲検下投与が中止されたが，非盲検下で LCZ696 200 mg bid 投与を継続し，増量成功と判定された。

**2）RSAF**

RSAF の増量成功率及び忍容率を Table 4-8 に示す。

増量成功率は，RSAF 538 名では 70.3%，RSAF のうち有害事象又は死亡以外の理由により治験薬の投与を中止した被験者を除く 496 名では 76.2%であった。忍容率は，RSAF では 73.8%，上記 496 名では 80.0%であった。

**Table 4-8　　全投与期間の増量成功率及び忍容率（TITRATION，RSAF）**

| | High RAAS n/N (%) | Low RAAS n/N (%) | Total n/N (%) |
|---|---|---|---|
| Treatment success | | | |
| Run-in + Randomized : excluding non AE-related discontinuations (N = 496) | 188/247 (76.1) | 190/249 (76.3) | 378/496 (76.2) |
| Run-in + Randomized (N = 538) | 188/274 (68.6) | 190/264 (72.0) | 378/538 (70.3) |
| Tolerability | | | |
| Run-in + Randomized : excluding non AE-related discontinuations (N = 496) | 197/247 (79.8) | 200/249 (80.3) | 397/496 (80.0) |
| Run-in + Randomized (N = 538) | 197/274 (71.9) | 200/264 (75.8) | 397/538 (73.8) |

Source：Table 14.2-2.8

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

非盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与期間（RSAF）の中央値は 7.0 日であった（Table 14.3-1.2）。

ランダム化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）：3 週間漸増群 76.0（1.0～85.0）日，6 週間漸増群 77.0（3.0～88.0）日］。いずれの投与群も，ほとんどの被験者が各時期の規定の用量で治験薬を投与された（Table 14.3-1.1）。LCZ696 の目標用量（200 mg bid）への漸増期間の中央値は，3 週間漸増群が 15.0 日，6 週間漸増群が 36.0 日であった（Table 14.3-1.11）。目標用量での投与期間の中央値は，3 週間漸増群が 62.0 日，6 週間漸増群が 42.0 日であった（Table 14.3-1.12）。

### （2）有害事象

ランダム化治療期の有害事象，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 4-9 に示す。

**Table 4-9　　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（TITRATION，ランダム化治療期，SAF）**

| | LCZ696 Condensed N = 246 n (%) | LCZ696 Conservative N = 251 n (%) | Total N = 497 n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 127 (51.6) | 106 (42.2) | 233 (46.9) |
| Patients with at least one serious AE | 21 (8.5) | 14 (5.6) | 35 (7.0) |
| Patients who died | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Patients who discontinued study drug due to AEs | 20 (8.1) | 14 (5.6) | 34 (6.8) |

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5
AE = adverse event

**1）有害事象**

ランダム化治療期（SAF）の投与群別の有害事象発現被験者数・発現率を Table 4-13 に示す。

ランダム化治療期（SAF）に報告された有害事象の発現率は 3 週間漸増群が 51.6%（127/246 名），6 週間漸増群が 42.2%（106/251 名）であり，6 週間漸増群に比べて 3 週間漸増群が高かった。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，低血圧（3 週間漸増群 9.8%，6 週間漸増群 8.4%，以下同順），高カリウム血症（6.5%，4.4%），浮動性めまい（3.7%，2.4%），腎機能障害（4.1%，1.6%），心不全（3.7%，1.2%），腎不全（0.8%，3.2%），回転性めまい（2.8%，1.2%），鼻咽頭炎（2.4%，1.2%），咳嗽（0.8%，2.4%），低カリウム血症（2.4%，0.8%），背部痛（2.0%，0.8%），及び糸球体濾過率減少（0.8%，2.0%）であった。そのうち，高カリウム血症，腎機能障害，心不全，回転性めまい，及び低カリウム血症の発現率は 6 週間漸増群に比べて 3 週間漸増群が 1.5%以上高く，腎不全及び咳嗽の発現率は 3 週間漸増群に比べて 6 週間漸増群が 1.5%以上高かった。

RAAS 阻害薬の用量レベル間の比較では，有害事象の発現率は低用量層（52.6%）の方が高用量層（41.1%）よりも高かった（Table 14.3.1-1.1.3，Table 14.3.1-1.1.4）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者での有害事象の発現状況は他の低用量被験者と同様であった（Listing 14.3.2-2.3）。

**2）副作用**

ランダム化治療期（SAF）の投与群別の副作用発現被験者数・発現率を Table 4-14 に示す。

副作用の発現率は 3 週間漸増群が 17.1%（42/246 名），6 週間漸増群が 13.1%（33/251 名）であった。主な副作用（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，低血圧（3 週間漸増群 7.3%，6 週間漸増群 6.4%，以下同順），高カリウム血症（4.5%，2.4%），及び腎不全（0.4%，2.0%）であった。そのうち，高カリウム血症の発現率は 6 週間漸増群に比べて 3 週間漸増群が 1.5%以上高く，腎不全の発現率は 3 週間漸増群に比べて 6 週間漸増群が 1.5%以上高かった。

**3）重症度別の有害事象**

ランダム化治療期（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。高度の有害事象の発現率は 3 週間漸増群（6.1%，15/246 名）が 6 週間漸増群（3.6%，9/251 名）に比べて高かった。この差の主な原因は，SOC 別で高度の心臓障害が 3 週間漸増群（10 名）で 6 週間漸増群（3 名）よりも多かったためであった。なお，心臓障害の発現率は，重症度を問わない全体の集計でも，3 週間漸増群の方が高かった（Table 14.3.1-1.2）。

### （3）死亡及び重篤な有害事象

#### 1）死亡

ランダム化治療期（SAF）での死亡に至った有害事象一覧を Table 4-10 に示す。

ランダム化治療期に 3 週間漸増群の 2 名（0.8%）及び 6 週間漸増群の 1 名（0.4%）が死亡した（Table 14.3.1-1.3）。死亡に至った有害事象は，3 週間漸増群の 2 名が心臓死及び心原性ショック（各 1 名），6 週間漸増群の 1 名がうっ血性心不全であった。うっ血性心不全を除き，治験薬との関連が否定された。

**Table 4-10　死亡に至った有害事象一覧（TITRATION，ランダム化治療期，SAF）**

| Treatment | Country/ Center/ Subject | Age/ Sex/ Race | Stratum | Date of last dose | Day of last dose [a] | Date of death | Study day [a] | Principal cause Reported [b] / PT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 Condensed | BGR/0005/00002 | 52/M/Ca | Low RAAS | 15APR2014 | 71 | 15APR2014 | 71 | Death／心臓死 |
| | ESP/0707/00005 | 78/F/Ca | Low RAAS | 28MAR2014 | 26 | 01APR2014 | 30 | Death／心原性ショック |
| LCZ696 Conservative | USA/1101/00002 | 78/M/Ca | Low RAAS | 30MAR2014 | 49 | 30APR2014 | 80 | Death／うっ血性心不全 |

Source：Listing 14.3.2-2.1
実施国：BGR＝ブルガリア，ESP＝スペイン，USA＝米国
性別：F＝女性，M＝男性
人種：Ca＝白人
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 医師報告名

#### 2）重篤な有害事象

ランダム化治療期（SAF）での重篤な有害事象発現被験者数・発現率を Table 4-11 に示す。

重篤な有害事象の発現率は 3 週間漸増群が 8.5%（21/246 名），6 週間漸増群が 5.6%（14/251 名）であり，6 週間漸増群に比べて 3 週間漸増群が高かった。重篤な有害事象のほとんどが各群 1 名での発現であった。重篤な有害事象のうち，心原性ショック（3 週間漸増群 3 名，6 週間漸増群 0 名，以下同順）及び急性腎不全（2 名，0 名）は，3 週間漸増群で 6 週間漸増群よりも 2 名以上多く認められた。

重篤な有害事象のうち，3 週間漸増群の急性腎不全（2 名），慢性腎不全，及び心原性ショック（各 1 名），6 週間漸増群の低血圧及び失神（各 1 名）は治験薬との関連が否定されなかった。これらの事象はいずれも試験終了時までに消失した（Listing 14.3.2-2.2）。

RAAS 阻害薬の用量レベル間の比較では，重篤な有害事象の発現率は低用量層（9.2%）の方が高用量層（4.9%）よりも高かった（Table 14.3.1-1.4.1，Table 14.3.1-1.4.2）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，重篤な有害事象の発現率は 6.1%（2/33 名）であった（Table 14.3.1-1.4.3）。

**Table 4-11　重篤な有害事象発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，SAF）**

| PT | LCZ696 Condensed N = 246 n (%) | LCZ696 Conservative N = 251 n (%) | Total N = 497 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 21 (8.5) | 14 (5.6) | 35 (7.0) |
| 心不全 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 5 (1.0) |
| 急性心筋梗塞 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| 心房細動 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| 心原性ショック | 3 (1.2) | 0 (0.0) | 3 (0.6) |
| 心室性頻脈 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| うっ血性心不全 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 急性腎不全 | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 2 (0.4) |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 足関節部骨折 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 膀胱新生物 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 心臓死 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 急性心不全 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 慢性心不全 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 心室血栓症 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 脳血管発作 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 冠動脈狭窄 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 浮動性めまい | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 胃炎 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 胃腸出血 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 消化管感染 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 肝嚢胞 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 低血圧 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 感染性皮膚潰瘍 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 国際標準比増加 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 肺炎 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 閉経後出血 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 処置合併症 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 肺塞栓症 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 肺水腫 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 腎不全 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 慢性腎不全 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| ブドウ球菌性敗血症 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

| PT | LCZ696 Condensed N = 246 n (%) | LCZ696 Conservative N = 251 n (%) | Total N = 497 n (%) |
|---|---|---|---|
| 失神 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 頻脈 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 心室細動 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |

Source：Table 14.3.1-1.4
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 は全体での発現率の高い順に提示した。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

ランダム化治療期（SAF）の投与中止に至った有害事象発現被験者数・発現率を投与群別に Table 4-15 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は 3 週間漸増群が 8.1%（20/246 名），6 週間漸増群が 5.6%（14/251 名）であり，6 週間漸増群に比べて 3 週間漸増群が高かった。投与中止に至った有害事象のうち，全体で発現率が最も高かった事象は低血圧であり［3 週間漸増群 2.0%（5/246 名），6 週間漸増群 1.2%（3/251 名），以下同順］，次いで高カリウム血症が高かった［1.2%（3/246 名），0.4%（1/251 名）］。それ以外の事象の発現率はいずれも 1%未満と低かった。投与中止に至ったいずれの有害事象も，発現率に投与群間で大きな違いはみられなかった。

投与中止に至った有害事象のうち，3 週間漸増群の低血圧（5 名），高カリウム血症（3 名），急性腎不全（2 名），腎不全，慢性腎不全，腎機能障害，失神，咳嗽，下痢，紅斑，心原性ショック，及び頭痛（各 1 名），6 週間漸増群の低血圧（3 名），高カリウム血症，腎不全，上腹部痛，血管浮腫，そう痒症，及び紅斑（各 1 名）は治験薬との関連が否定されなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

RAAS 阻害薬の用量レベル間の比較では，投与中止に至った有害事象の発現率は低用量層（8.4%）の方が高用量層（5.3%）よりも高かった（Table 14.3.1-1.5.3，Table 14.3.1-1.5.4）。ACE 阻害薬／ARB 無治療被験者では，投与中止に至った有害事象の発現率は 15.2%（5/33 名）であった（Table 14.3.1-1.5.5）。

#### 2）減量又は中断に至った有害事象

ランダム化治療期に減量又は中断（増量失敗）に至った有害事象発現被験者数・発現率（SAF）を投与群別に Table 4-15 に示す。

増量失敗に至った有害事象の発現率は 3 週間漸増群が 20.7%（51/246 名），6 週間漸増群が 14.7%（37/251 名）であり，6 週間漸増群に比べて 3 週間漸増群が高かった。増量失敗に至った有害事象のうち，全体で発現率が最も高かった事象は低血圧であり（3 週間漸増群 7.3%，6 週間漸

増群 4.4%，以下同順），次いで高カリウム血症（4.9%，3.2%）及び腎機能障害（2.8%，0.8%）が高かった。いずれも発現率は 3 週間漸増群の方が高かった。

RAAS 阻害薬の用量レベル間の比較では，増量失敗に至った有害事象の発現率は低用量層（19.9%）の方が高用量層（15.4%）よりも高かった。この差の主な原因は，増量失敗に至った低血圧の発現率が低用量層（7.2%）で高用量層（4.5%）よりも高かったためであった。高カリウム血症及び腎機能障害関連の有害事象では RAAS 阻害薬の用量レベル間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3.1-1.5.3，Table 14.3.1-1.5.4）。

**3）その他の重要な有害事象**

血管浮腫判定員会で確認された**血管浮腫**は，ランダム化治療期では 6 週間漸増群の 2 名のみに報告された。いずれも重篤とは判断されず，また，気道障害を伴わなかった（Table 14.3.1-1.11）。この 2 名のうち 1 名の血管浮腫はデータベース固定後に血管浮腫判定委員会により否定された。

**（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，最終評価時のベースラインからの変化量に，投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（Table 14.3-2.1.1）。

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，いずれの投与群でも 3%未満と低く，投与群間で同程度であった。最も多かった異常変動は「白血球数の 50%超の増加」（3 週間漸増群，6 週間漸増群ともに 2.6%）であった。ただし，ほとんどの被験者で基準範囲内の変動であり，基準値上限を超えた被験者は各群 1～2 名であった（Table 14.3-2.2）。

**2）血液生化学的検査**

最終評価時の血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量は，ほとんどの項目がいずれの投与群でも小さく，投与群間で大きな違いはなかった。いずれの投与群でも，クレアチニンはやや増加し（ベースラインからの平均変化量：3 週間漸増群 5.35 µmol/L，6 週間漸増群 5.38 µmol/L，以下同順），eGFR は減少し（−4.33 mL/min/1.73 $m^2$，−3.05 mL/min/1.73 $m^2$），尿酸は減少した（−13.64 µmol/L，−11.46 µmol/L）。血清カリウムに大きな変動はなかった（Table 14.3-2.1.2）。

血液生化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 14.3-2.2）。

**3）重要な臨床検査値**

ランダム化治療期の注目すべき血清カリウム及びクレアチニン異常に該当する被験者の割合を Table 4-12 に示す。

「血清カリウムが 5.5 mmol/L 超」の被験者の割合は，3 週間漸増群及び 6 週間漸増群でそれぞれ 7.7%及び 6.0%，「血清カリウムが 6 mmol/L 以上」はそれぞれ 1.2%及び 0.8%といずれの投与群でも低く，投与群間で大きな差はなかった。

「血清クレアチニンが 136.8 µmol/L 超」の被験者の割合は，3 週間漸増群及び 6 週間漸増群でそれぞれ 19.1%及び 19.7%，「血清クレアチニンが 176.8 µmol/L 超」はそれぞれ 5.3%及び 3.6%，「血清クレアチニンが 221 µmol/L 超」はそれぞれ 1.6%及び 0.8%と，投与群間で大きな差はなかった。

**Table 4-12　血清カリウム及びクレアチニンの臨床的に注目すべき異常（TITRATION，ランダム化治療期，SAF）**

| Laboratory test/ Parameter | Notable Criterion | LCZ696 Condensed N = 246 n/M (%) | LCZ696 Conservative N = 251 n/M (%) |
|---|---|---|---|
| Potassium (mmol/L) | > 20% increase | 36/246 (14.6) | 48/249 (19.3) |
| | > 20% decrease | 11/246 (4.5) | 7/249 (2.8) |
| | ≥ 6.0 mmol/L | 3/246 (1.2) | 2/249 (0.8) |
| | > 5.5 mmol/L | 19/246 (7.7) | 15/249 (6.0) |
| | < 3.5 mmol/L | 11/246 (4.5) | 6/249 (2.4) |
| Creatinine (µmol/L) | > 50% increase | 14/246 (5.7) | 10/249 (4.0) |
| | > 136.8 µmol/L | 47/246 (19.1) | 49/249 (19.7) |
| | > 176.8 µmol/L | 13/246 (5.3) | 9/249 (3.6) |
| | > 221 µmol/L | 4/246 (1.6) | 2/249 (0.8) |

Source：Table 14.3-2.2
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

ランダム化治療期の SBP，DBP ともに，いずれの投与群でも，ベースライン（Visit 2）から低下した。ベースラインからの平均変化量は，最終評価時及びその他のほとんどの時点で，投与群間で同程度であった。平均脈拍数は，いずれの時点もベースラインからの大きな変化はなかった（Table 14.3-3.1）。

## 4.1.3.1 B2228 試験（TITRATION）（付録）

### Table 4-13 有害事象発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，SAF）

Source：Table 14.3.1-1.1

**CLCZ696B2228**

**Table 14.3.1-1.1 Incidence of adverse events during the post-randomization treatment phase, regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment group (SAF)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Any primary system organ class | 127 (51.6) | 106 (42.2) | 233 (46.9) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 4 (0.8) |
| Anaemia / 貧血 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Leukocytosis / 白血球増加症 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 30 (12.2) | 18 (7.2) | 48 (9.7) |
| Cardiac failure / 心不全 | 9 (3.7) | 3 (1.2) | 12 (2.4) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 4 (1.6) | 4 (1.6) | 8 (1.6) |
| Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 5 (1.0) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 4 (0.8) |
| Ventricular tachycardia / 心室性頻脈 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 4 (0.8) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Atrial flutter / 心房粗動 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 3 (1.2) | 0 | 3 (0.6) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Tachycardia / 頻脈 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bundle branch block left / 左脚ブロック | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Cardiac ventricular thrombosis / 心室血栓症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Defect conduction intraventricular / 心室内伝導障害 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Left ventricular hypertrophy / 左室肥大 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Palpitations / 動悸 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Ventricular fibrillation / 心室細動 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 9 (3.7) | 3 (1.2) | 12 (2.4) |
| Vertigo / 回転性めまい | 7 (2.8) | 3 (1.2) | 10 (2.0) |
| Motion sickness / 乗物酔い | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Eye disorders / 眼障害 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Eye haemorrhage / 眼出血 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Eyelid oedema / 眼瞼浮腫 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 10 (4.1) | 14 (5.6) | 24 (4.8) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 0 | 4 (1.6) | 4 (0.8) |
| Diarrhoea / 下痢 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 4 (0.8) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dyspepsia / 消化不良 | 0 | 4 (1.6) | 4 (0.8) |
| Toothache / 歯痛 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Nausea / 悪心 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Anal skin tags / 肛門皮膚垂 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Faeces soft / 軟便 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Gastritis / 胃炎 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Lip dry / 口唇乾燥 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Vomiting / 嘔吐 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (3.3) | 14 (5.6) | 22 (4.4) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 6 (1.2) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 4 (0.8) |
| Fatigue / 疲労 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Local swelling / 局所腫脹 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Asthenia / 無力症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Cardiac death / 心臓死 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Feeling abnormal / 異常感 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Feeling hot / 熱感 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Gait disturbance / 歩行障害 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Pain / 疼痛 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Pyrexia / 発熱 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Sensation of foreign body / 異物感 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Hepatic cyst / 肝嚢胞 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Hepatomegaly / 肝腫大 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 22 (8.9) | 10 (4.0) | 32 (6.4) |
| Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 | 6 (2.4) | 3 (1.2) | 9 (1.8) |
| Influenza / インフルエンザ | 3 (1.2) | 0 | 3 (0.6) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Abscess / 膿瘍 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal infection / 消化管感染 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Infected skin ulcer / 感染性皮膚潰瘍 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Localised infection / 限局性感染 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Pneumonia / 肺炎 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Pyelonephritis / 腎盂腎炎 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Tonsillitis / 扁桃炎 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (2.0) | 4 (1.6) | 9 (1.8) |
| Accidental overdose / 偶発的過量投与 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Bone contusion / 骨挫傷 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Fall / 転倒 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Foot fracture / 足骨折 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Incision site pain / 切開部位痛 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Ligament sprain / 靭帯捻挫 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Lower limb fracture / 下肢骨折 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Procedural complication / 処置合併症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Investigations / 臨床検査 | 18 (7.3) | 13 (5.2) | 31 (6.2) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 2 (0.8) | 5 (2.0) | 7 (1.4) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 1 (0.4) | 4 (1.6) | 5 (1.0) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 4 (0.8) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Blood calcium increased / 血中カルシウム増加 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Cardiac murmur / 心雑音 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Electrocardiogram ST segment depression / 心電図ＳＴ部分下降 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Electrocardiogram ST-T segment abnormal / 心電図ＳＴ－Ｔ部分異常 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Heart rate irregular / 心拍数不整 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| QRS axis abnormal / ＱＲＳ軸異常 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Weight increased / 体重増加 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 26 (10.6) | 20 (8.0) | 46 (9.3) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 16 (6.5) | 11 (4.4) | 27 (5.4) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 6 (2.4) | 2 (0.8) | 8 (1.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 4 (0.8) |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Dehydration / 脱水 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Gout / 痛風 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Hyperlipidaemia / 高脂血症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Hypoglycaemia / 低血糖症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Vitamin D deficiency / ビタミンＤ欠乏 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 12 (4.9) | 10 (4.0) | 22 (4.4) |
| Back pain / 背部痛 | 5 (2.0) | 2 (0.8) | 7 (1.4) |
| Arthralgia / 関節痛 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 4 (0.8) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Osteoporosis / 骨粗鬆症 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Neck pain / 頚部痛 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 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） | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Bladder neoplasm / 膀胱新生物 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Breast fibroma / 乳腺線維腫 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 20 (8.1) | 15 (6.0) | 35 (7.0) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 9 (3.7) | 6 (2.4) | 15 (3.0) |
| Headache / 頭痛 | 4 (1.6) | 2 (0.8) | 6 (1.2) |
| Syncope / 失神 | 4 (1.6) | 1 (0.4) | 5 (1.0) |
| Dysaesthesia / 異常感覚 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Amnesia / 健忘 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Hypotonia / 筋緊張低下 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Migraine with aura / 前兆を伴う片頭痛 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Paraesthesia / 錯感覚 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Post herpetic neuralgia / ヘルペス後神経痛 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Sensory disturbance / 感覚障害 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Insomnia / 不眠症 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Nightmare / 悪夢 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 16 (6.5) | 15 (6.0) | 31 (6.2) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 10 (4.1) | 4 (1.6) | 14 (2.8) |
| Renal failure / 腎不全 | 2 (0.8) | 8 (3.2) | 10 (2.0) |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Pollakiuria / 頻尿 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Prerenal failure / 腎前性腎不全 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Renal pain / 腎臓痛 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 6 (1.2) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Erectile dysfunction / 勃起不全 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Breast enlargement / 乳房腫大 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (1.6) | 14 (5.6) | 18 (3.6) |
| Cough / 咳嗽 | 2 (0.8) | 6 (2.4) | 8 (1.6) |
| Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛 | 0 | 3 (1.2) | 3 (0.6) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dysphonia / 発声障害 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Laryngeal oedema / 喉頭浮腫 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Sneezing / くしゃみ | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 9 (3.7) | 9 (3.6) | 18 (3.6) |
| Pruritus / そう痒症 | 4 (1.6) | 4 (1.6) | 8 (1.6) |
| Erythema / 紅斑 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Rash / 発疹 | 0 | 3 (1.2) | 3 (0.6) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Chronic spontaneous urticaria / 慢性特発性蕁麻疹 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Hangnail / 逆むけ | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Night sweats / 寝汗 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Skin lesion / 皮膚病変 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 30 (12.2) | 26 (10.4) | 56 (11.3) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypotension / 低血圧 | 24 (9.8) | 21 (8.4) | 45 (9.1) |
| Hypertension / 高血圧 | 4 (1.6) | 1 (0.4) | 5 (1.0) |
| Hot flush / ほてり | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Haematoma / 血腫 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |

Primary system organ classes (SOC) are presented alphabetically; preferred terms are sorted within
Primary system organ class (SOC) by descending frequency as reported in the total column.
A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that treatment.
A patient with multiple adverse events within a primary system organ class (SOC) is counted only once in the total row.

**Table 4-14　　副作用発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.6

**CLCZ696B2228**

**Table 14.3.1-1.6 Incidence of adverse events suspected to be related to study drug during post-randomization treatment phase, by primary system organ class, preferred term and treatment group (SAF)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Any primary system organ class | 42 (17.1) | 33 (13.1) | 75 (15.1) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Vertigo / 回転性めまい | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Diarrhoea / 下痢 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Nausea / 悪心 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Vomiting / 嘔吐 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Asthenia / 無力症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Feeling abnormal / 異常感 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Local swelling / 局所腫脹 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Investigations / 臨床検査 | 6 (2.4) | 5 (2.0) | 11 (2.2) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 3 (1.2) | 0 | 3 (0.6) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 3 (0.6) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 11 (4.5) | 7 (2.8) | 18 (3.6) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 11 (4.5) | 6 (2.4) | 17 (3.4) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 6 (2.4) | 5 (2.0) | 11 (2.2) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 5 (1.0) |
| Syncope / 失神 | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 4 (0.8) |
| Amnesia / 健忘 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Headache / 頭痛 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Hypotonia / 筋緊張低下 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 8 (3.3) | 6 (2.4) | 14 (2.8) |
| Renal failure / 腎不全 | 1 (0.4) | 5 (2.0) | 6 (1.2) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 4 (1.6) | 1 (0.4) | 5 (1.0) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.4) |
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed<br>N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative<br>N=251<br>n (%) | Total<br>N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Cough / 咳嗽 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.6) |
| Erythema / 紅斑 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Pruritus / そう痒症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 19 (7.7) | 16 (6.4) | 35 (7.0) |
| Hypotension / 低血圧 | 18 (7.3) | 16 (6.4) | 34 (6.8) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |

Primary system organ classes (SOC) are presented alphabetically; preferred terms are sorted within
Primary system organ class (SOC) by descending frequency as reported in the total column.
A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that treatment.
A patient with multiple adverse events within a primary system organ class (SOC) is counted only once in the total row.

**Table 4-15　投与中止に至った有害事象，及び減量又は中断（増量失敗）に至った有害事象発現被験者数・発現率（TITRATION，ランダム化治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.5

**CLCZ696B2228**

**Table 14.3.1-1.5**
**Number (%) of patients with AEs leading to study drug discontinuation and treatment failure during post-randomization period, by preferred term and treatment group**
**Safety set**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative N=251<br>n (%) | Total N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Total no. of patients with AE leading to study drug discontinuation | 20 ( 8.1) | 14 ( 5.6) | 34 ( 6.8) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 4 ( 1.6) | 1 ( 0.4) | 5 ( 1.0) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 2 ( 0.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Vertigo / 回転性めまい | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.8) | 3 ( 0.6) |
| Diarrhoea / 下痢 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative N=251<br>n (%) | Total N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiac death / 心臓死 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.8) | 2 ( 0.4) |
| Gastrointestinal infection / 消化管感染 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Investigations / 臨床検査 | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.8) | 2 ( 0.4) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.8) | 2 ( 0.4) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 3 ( 1.2) | 1 ( 0.4) | 4 ( 0.8) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 3 ( 1.2) | 1 ( 0.4) | 4 ( 0.8) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 2 ( 0.8) | 1 ( 0.4) | 3 ( 0.6) |
| Headache / 頭痛 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Syncope / 失神 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 6 ( 2.4) | 1 ( 0.4) | 7 ( 1.4) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 2 ( 0.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 2 ( 0.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Renal failure / 腎不全 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative N=251<br>n (%) | Total N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.8) | 3 ( 0.6) |
| Cough / 咳嗽 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |
| Erythema / 紅斑 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Pruritus / そう痒症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 5 ( 2.0) | 4 ( 1.6) | 9 ( 1.8) |
| Hypotension / 低血圧 | 5 ( 2.0) | 3 ( 1.2) | 8 ( 1.6) |
| Hot flush / ほてり | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |

**Primary system organ classes (SOC) are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class (SOC) by descending frequency as reported in the total column.**
**A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that treatment.**
**A patient with multiple adverse events within a primary system organ class (SOC) is counted only once in the total row.**

**CLCZ696B2228**

**Table 14.3.1-1.5**
**Number (%) of patients with AEs leading to study drug discontinuation and treatment failure during post-randomization period, by preferred term and treatment group**
**Safety set**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative N=251<br>n (%) | Total N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Total no. of patients with AE causing treatment failure | 51 (20.7) | 37 (14.7) | 88 (17.7) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 4 ( 1.6) | 1 ( 0.4) | 5 ( 1.0) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 2 ( 0.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |
| Vertigo / 回転性めまい | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 3 ( 1.2) | 2 ( 0.8) | 5 ( 1.0) |
| Diarrhoea / 下痢 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Gastritis / 胃炎 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Nausea / 悪心 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative N=251<br>n (%) | Total N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vomiting / 嘔吐 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Cardiac death / 心臓死 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.8) | 3 ( 0.6) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Gastrointestinal infection / 消化管感染 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Investigations / 臨床検査 | 5 ( 2.0) | 5 ( 2.0) | 10 ( 2.0) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 2 ( 0.8) | 1 ( 0.4) | 3 ( 0.6) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 2 ( 0.8) | 3 ( 1.2) | 5 ( 1.0) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 13 ( 5.3) | 8 ( 3.2) | 21 ( 4.2) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 12 ( 4.9) | 8 ( 3.2) | 20 ( 4.0) |
| Dehydration / 脱水 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative N=251<br>n (%) | Total N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 3 ( 1.2) | 4 ( 1.6) | 7 ( 1.4) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 1 ( 0.4) | 3 ( 1.2) | 4 ( 0.8) |
| Headache / 頭痛 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Syncope / 失神 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Hypotonia / 筋緊張低下 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 12 ( 4.9) | 7 ( 2.8) | 19 ( 3.8) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 7 ( 2.8) | 2 ( 0.8) | 9 ( 1.8) |
| Renal failure / 腎不全 | 2 ( 0.8) | 5 ( 2.0) | 7 ( 1.4) |
| Renal failure acute / 急性腎不全 | 2 ( 0.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Renal failure chronic / 慢性腎不全 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.8) | 3 ( 0.6) |
| Cough / 咳嗽 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |
| Erythema / 紅斑 | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696 Condensed N=246<br>n (%) | LCZ696 Conservative N=251<br>n (%) | Total N=497<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Angioedema / 血管浮腫 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Pruritus / そう痒症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 19 ( 7.7) | 12 ( 4.8) | 31 ( 6.2) |
| Hypotension / 低血圧 | 18 ( 7.3) | 11 ( 4.4) | 29 ( 5.8) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 1 ( 0.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Hot flush / ほてり | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.2) |

**Primary system organ classes (SOC) are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class (SOC) by descending frequency as reported in the total column.**
**A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that treatment.**
**A patient with multiple adverse events within a primary system organ class (SOC) is counted only once in the total row.**

## 4.1.4 BUS01 試験（PIONEER-HF）（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-BUS01 試験

**試験の標題**

A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, active-controlled 8-week study to evaluate the effect of sacubitril/valsartan (LCZ696) versus enalapril on changes in NT-proBNP and safety and tolerability of in-hospital initiation of sacubitril/valsartan compared to enalapril in HFrEF patients who have been stabilized following hospitalization for acute decompensated heart failure (ADHF)

**治験実施医療機関**

計 133 医療機関（米国）

**試験期間**

2016 年 4 月 28 日（最初の被験者の登録日）

2018 年 7 月 24 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IIIb／IV 相

**目的**

**主要目的**

急性非代償性心不全により入院し，症状が安定した左室駆出率（LVEF）の低下した（≤40%）心不全（HFrEF）患者を対象に，入院中に投与を開始したときの LCZ696 とエナラプリルの効果を，ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインからの変化を指標に比較する。4 週時及び 8 週時を主要評価時点とした（時間平均の対ベースライン比）。

**副次目的**

LCZ696 とエナラプリルの効果を，以下を指標に比較する。

- 8 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化
- 8 週間の二重盲検治療期中の症候性低血圧の発現率
- 8 週間の二重盲検治療期中の高カリウム血症（血清カリウムが 5.5 mEq/L 超）の発現率
- 8 週間の二重盲検治療期中の血管浮腫の発現率
- バイオマーカー：高感度トロポニン T（hsTnT），尿中環状グアノシン一リン酸（cGMP），及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）／NT-proBNP 比のベースラインからの変化（4 週時及び 8 週時）

**探索目的**

- LCZ696 とエナラプリルの効果を，以下 7 つのコンポーネントからなる複合エンドポイントの初回発現までの時間を指標に比較する：1) 死亡，2) 心不全による再入院，3) 左心補助装置の植込み，4) 心移植待機リストへの登録，5) 利尿薬の静脈内投与を要する心不全急性増悪による規定外来院，6) 心不全治療薬の新規追加，7) 利尿薬の 50%超の増量。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，1 週時及び 2 週時の NT-proBNP 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，以下 3 つのコンポーネントからなる心不全再入院・来院複合エンドポイントの発現を指標に比較する：1) 心不全による再入院，2) 心不全による救急室利用，3) 心不全による緊急又は予定外来院。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，Day 30 までの再入院率を指標に比較する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，より進行した心不全に対する治療（強心薬の静脈内投与，左心補助装置，心移植等）の必要性を指標に比較する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，4 週時及び 8 週時の Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）及び patient global assessment を含む被験者による評価を指標に比較する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，心筋線維症／リモデリング，心筋ストレス，炎症，組織かん流／傷害，及び腎機能［推算糸球体濾過量（eGFR）を含む］に関連するバイオマーカーを指標に比較する。
- エナラプリル群での 4 週間の非盲検治療期中の NT-proBNP の変化量
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，医療資源消費量を指標に比較する。
- LCZ696 とエナラプリルの効果を，8 週間の二重盲検治療期中の腎機能悪化（血清クレアチニンの上昇が 0.5 mg/dL 超）の発現率を指標に比較する。

**試験方法**

本試験は，急性非代償性心不全により入院し，症状が安定した HFrEF 患者を対象に，入院中に LCZ696 又はエナラプリルの投与を開始したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，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（1～10 日間），二重盲検治療期（8 週間），及び非盲検治療期（4 週間）の 3 期で構成された（Figure 4-1）。

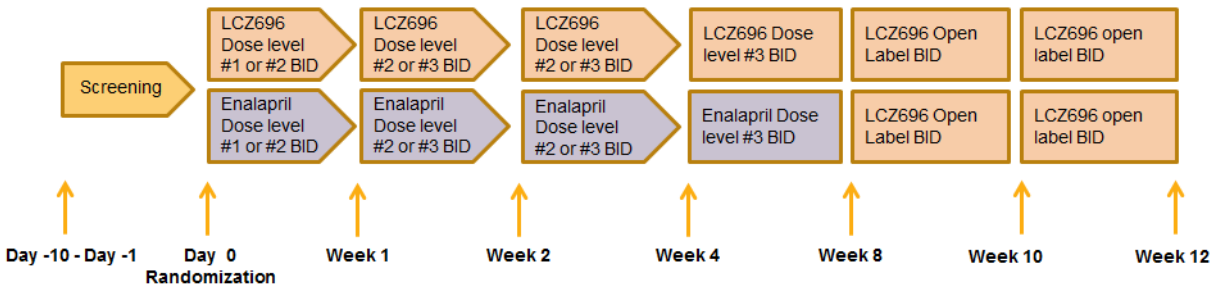
LCZ696 投与開始前に，被験者は ACE 阻害薬又は ARB を使用していた場合，これらを中止した。ACE 阻害薬又は ARB 以外の心不全治療薬の継続は可とした。ACE 阻害薬との併用による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，ACE 阻害薬中止後から LCZ696 投与開始まで 36 時間のウォッシュアウト期間を必要とした。

二重盲検治療期では，スクリーニング期（Visit 1）の評価で適格と判断された被験者を，入院から 24 時間以上経過後から 10 日以内（入院期間中）に LCZ696 群又はエナラプリル群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（Visit 2，Day 0）。LCZ696 群に割り付けられた被験者に，初回（前治療の ACE 阻害薬最終投与から 12 時間後かつランダム化時）及び 2 回目（ランダム化の 12 時間後）はプラセボを投与し，3 回目（ランダム化の 24 時間後）から LCZ696 を投与した。割り付けられた投与群にかかわらず，すべての被験者で 3 回目の治験薬投与の少なくとも 6 時間後まで入院を継続した。

開始用量は，ランダム化時の収縮期血圧（SBP）に基づき決定した。各来院時の SBP に基づき，治験薬の目標用量［LCZ696 200 mg 1 日 2 回（bid）又はエナラプリル 10 mg bid］まで増量した（Table 4-2）。治験実施計画書で事前に規定した安全性及び忍容性の基準に該当した，又は治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が必要と判断した場合のみ，用量調節を可とした。

盲検性を確保するため，8 週間の二重盲検治療期終了から非盲検下の LCZ696 の投与開始まで，割り付けられた投与群にかかわらず，すべての被験者に対して 36 時間のウォッシュアウト期間を設定した。非盲検治療期の開始用量は，二重盲検治療期終了時と同じ用量レベルとしたが，治験担当医師の判断に基づき用量調節（用量レベルの一段階変更）を可とした。非盲検治療期では，臨床上必要な場合又は治験担当医師の判断に基づき，目標用量（LCZ696 200 mg bid）まで増量することとした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（PIONEER-HF）**




Source：Figure 9-1
治験薬の用量は，各来院時の SBP に基づき決定し，安全性又は忍容性に問題がある場合は，用量調節を可とした。

**Table 4-1　　治験薬の用量レベル（PIONEER-HF，二重盲検治療期）**

| 用量レベル | LCZ696 | エナラプリル |
|---|---|---|
| 1 | 50 mg bid | 2.5 mg bid |
| 2 | 100 mg bid | 5.0 mg bid |
| 3 | 200 mg bid | 10 mg bid |

**Table 4-2　　SBP に基づく増量スケジュール（PIONEER-HF，二重盲検治療期）**

| Visit | 前回の用量レベル | SBP（mmHg）[a)] | 開始/維持/増量の用量レベル |
|---|---|---|---|
| ベースライン(Visit 2) | N/A | ≥ 100 | 1 |
| | N/A | ≥ 120 | 2 |
| 1 週時 (Visit 3) [a)] | 1 | < 110 | 1 |
| | 1 | ≥ 110 | 2 |
| | 2 | < 110 | 2 |
| | 2 | ≥ 110 | 3 |
| 2 週時 (Visit 4) | 1 | < 100 | 1 |
| | 1 | ≥ 100 | 2 |
| | 2 | < 100 | 2 |
| | 2 | ≥ 100 | 3 |
| 4 週時 (Visit 5) | 1 | < 100 | 1 |
| | 1 | ≥ 100 | 2 |
| | 2 | < 100 | 2 |
| | 2 | ≥ 100 | 3 |
| 6 週時 (Visit 6) | 1 | < 100 | 1 |
| | 1 | ≥ 100 | 2 |
| | 2 | < 100 | 2 |
| | 2 | ≥ 100 | 3 |

N/A：該当なし
a) 用量レベル 1 で投与を開始した被験者のうち，前治療で高用量の RAAS 阻害薬（エナラプリル 10 mg/日超，バルサルタン 160 mg/日超，若しくは同等の用量のその他の ACE 阻害薬又は ARB）を投与されていた場合には，1 週時の来院前に増量を可とした。

### 目標被験者数

目標被験者数：882 名

### 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た患者。
2. 18 歳以上の男女。
3. 急性非代償性心不全により入院している患者。入院時に急性心不全と診断され，体液貯留の症状及び徴候（頸静脈怒張，浮腫，ラ音，又は肺うっ血）が認められる患者。
4. 入院期間中，以下に定義する状態の安定が認められた患者。
   - ランダム化前 6 時間以内の SBP が 100 mmHg 以上，かつ症候性低血圧がみられない
   - ランダム化前 6 時間以内に利尿薬（静脈内投与）を増量していない
   - ランダム化前 24 時間以内に強心薬の静脈内投与を受けていない
   - ランダム化前 6 時間以内に硝酸薬を含む血管拡張薬の静脈内投与を受けていない

適格と判断された被験者を入院から 24 時間以上経過後から 10 日以内にランダム化することとした。

5. 過去 6 ヵ月以内（入院期間中を含む）の LVEF が 40%以下［心エコー，マルチゲートスキャン（MUGA），コンピュータ断層撮影（CT），磁気共鳴映像法（MRI），又は心室血管造影の測定結果］で，その後駆出率 40%超の記録がない患者。
6. 入院中の NT-proBNP が 1600 pg/mL 以上，又は BNP が 400 pg/mL 以上の患者。

主な除外基準を以下に示す。

- 前治療薬の ACE 阻害薬又は ARB との関連を否定できない血管浮腫の既往歴を有する患者。
- スクリーニング時に eGFR（MDRD による簡易式）が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者。
- ランダム化時の血清カリウムが 5.2 mEq/L を超える患者。

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 50 mg，100 mg，200 mg 錠，エナラプリルは 2.5 mg，5 mg，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 2）は，入院から 24 時間以上経過後から 10 日以内に双方向ウェブ自動応答システム（IWRS）によって実施した。治験担当医師又は治験協力者は，被験者の適格性を確認後，登録に必要な情報を IWRS に登録した後，初日に投与する薬剤の治験薬番号を入手した。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，IWRS 設置者が作成した。

**二重盲検治療期：**

ACE 阻害薬と LCZ696 の併用による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，ACE 阻害薬中止後から LCZ696 投与開始まで 36 時間のウォッシュアウト期間を必要とした。そのため，LCZ696 群に割り付けられた被験者に，初回（前治療の ACE 阻害薬最終投与から 12 時間後かつランダム化時）及び 2 回目（ランダム化の 12 時間後）はプラセボを投与し，3 回目（ランダム化の 24 時間後）から LCZ696 の実薬を投与した。LCZ696 実薬の初回投与（3 回目の治験薬投与）を院内で実施し，かつ盲検性を確保するため，割り付けられた投与群にかかわらず，すべての被験者で 3 回目の治験薬投与後少なくとも 6 時間までは入院を継続することとした。

開始用量は，以下のとおりランダム化時の SBP に基づき決定した。以降，各来院時の SBP に基づき，治験薬の目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）まで増量した（Table 4-2）。

- ランダム化時の SBP が 100 mmHg 以上 120 mmHg 未満の被験者は，開始用量を用量レベル 1（LCZ696 50 mg bid 又はエナラプリル 2.5 mg bid）とした。

- ランダム化時の SBP が 120 mmHg 以上の被験者は，開始用量を用量レベル 2（LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid）とした。
- 1 週時及び 2 週時（Visit 3 及び 4）にそれぞれ一段階高い用量レベルに増量し，2 週時までに目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）まで増量することとした。
- ただし，1 週時に SBP が 110 mmHg 未満の被験者，及び 2 週時以降に SBP が 100 mmHg 未満の被験者は当該週での増量を行わないこととした。

治験薬の減量（血圧コントロール又は忍容性の観点から臨床上必要な場合のみ）及び増量（臨床上必要な場合又は治験担当医師の判断に基づく）は，規定来院，規定外来院を問わずいつでも可とした。

二重盲検治療期では，被験者，治験責任医師，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。

**非盲検治療期：**

LCZ696 50 mg，100 mg，200 mg 錠が提供された。

8 週間の二重盲検治療期終了から非盲検下の LCZ696 の投与開始まで 36 時間のウォッシュアウト期間を設定した。ウォッシュアウトを円滑に行うため，8 週時の朝に二重盲検下での治験薬を最終投与し，8 週時来院の翌日の夜（36 時間後）から非盲検下で LCZ696 の投与を開始することとした。二重盲検治療期終了時と同じ用量レベルの LCZ696 を投与することとしたが，治験担当医師の判断に基づき用量調節（用量レベルの一段階変更）を可とした。非盲検治療期では，臨床上必要な場合又は治験担当医師の判断に基づき，目標用量（200 mg bid）まで増量することとした。

**投与（観察）期間**

- スクリーニング期：1～10 日間
- 二重盲検治療期：8 週間
- 非盲検治療期：4 週間

**評価項目**

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。

主要評価項目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。被験者は 1，2，4，6，及び 8 週時に来院し，有効性・安全性の項目について評価された。

**（1）主要評価項目**

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

**（2）副次評価項目**

- 8 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）
- バイオマーカー：4 週時及び 8 週時の hsTnT，尿中 cGMP，及び BNP / NT-proBNP 比のベースラインからの変化（対ベースライン比）

**（3）重要な探索的評価項目**

- 以下 7 つのコンポーネントからなる複合エンドポイントの初回発現までの時間：1) 死亡，2) 心不全による再入院，3) 左心補助装置の植込み，4) 心移植待機リストへの登録，5) 利尿薬の静脈内投与を要する心不全急性増悪による規定外来院，6) 心不全治療薬の新規追加，7) 利尿薬の 50%超の増量
  さらに，重篤な複合エンドポイント（死亡，心不全による再入院，左心補助装置の植込み，心移植待機リストへの登録）の初回発現までの時間も評価した。
- 1 週時及び 2 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）
- 以下 3 つのコンポーネントからなる心不全再入院・来院複合エンドポイントの初回発現までの時間：1) 心不全による再入院，2) 心不全による救急室利用，3) 心不全による緊急又は予定外来院

**安全性**

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査
- 低血圧（症候性低血圧），血管浮腫，高カリウム血症（血清カリウムが 5.5 mEq/L 超），腎機能障害（腎機能の悪化）の発現率

腎機能の悪化は，血清クレアチニンの上昇が 0.5 mg/dL 以上，かつ eGFR の低下率が 25%以上と定義した。

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。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（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（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（SAF）：ランダム化された被験者のうち，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。ベースラインはランダム化時（0 週時）とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目である NT-proBNP（4 週時と 8 週時の時間平均 / ベースライン）の幾何平均の比に対し，帰無仮説（$H_0$：LCZ696 群＝エナラプリル群）及び対立仮説（$H_a$：LCZ696 群≠エナラプリル群）を設定して解析した。対数変換した NT-proBNP のベースラインからの変化（4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比）に対し，投与群を固定効果，対数変換したベースラインの測定値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。ANCOVA モデルから求めた最小二乗平均に基づき，治療効果の幾何平均の比（LCZ696 群/エナラプリル群）を推定し，その両側 95%信頼区間（CI）を算出した。対数変換した NT-proBNP のベースラインからの変化量は，log（投与後の測定値の平均値）－log（ベースラインの測定値）より算出した。幾何平均（対ベースライン比）は，ANCOVA モデルから求めた最小二乗平均を逆変換して算出した。

**副次評価項目：**

対数変換した 8 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）に対し，主要評価項目と同様に解析した。8 週時の測定値が欠測の場合，4 週時の測定値を用いた。

BNP / NT-proBNP 比，hsTnT，及び尿中 cGMP を含むバイオマーカーのベースラインからの変化（4 週時及び 8 週時の時間平均対ベースライン比），並びに 1，2，4，及び 8 週時の BNP/NT-proBNP 比及び尿中 cGMP のベースラインからの変化（対ベースライン比）についても同様に解析した。

**重要な探索的評価項目：**

7 つのコンポーネントからなる複合エンドポイントの初回発現までの時間（日）は，初回発現日（Day 56 までに複合エンドポイントが最初に発現した日）－ランダム化日＋1 日とした。3 つのコンポーネントからなる心不全再入院・来院複合エンドポイントの初回発現までの時間（日）は，心不全による初回再入院日－急性非代償性心不全による入院後の退院日＋1 日とした。Kaplan-Meier 法を用いて，複合エンドポイントの初回発現までの時間の分布を推定し，第一四分位数，

中央値，及び第三四分位数とその 95% CI を示した。複合エンドポイントを発現しなかった被験者は，被験者からの最終連絡日又は Day 56 のいずれか早い日に打ち切りとした。log-rank 検定で投与群間の比較を行い，p 値を示した。複合エンドポイントの各コンポーネントについても発現数及び発現率を示した。複合エンドポイントの初回発現までの時間は，Kaplan-Meier 法に加え，投与群を要因とした Cox 比例ハザードモデルを用いて，ハザード比とその 95% CI を示した。

**（3）安全性**

安全性評価は SAF を対象に実施した。副次評価項目である症候性低血圧，高カリウム血症，及び血管浮腫の発現率，及び探索的評価項目である腎機能悪化の発現率の評価は FAS 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（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/J）version 21.0 を使用した。

有害事象は発現被験者数及び発現率を器官別大分類（SOC）別，基本語（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，ベースラインからの変化のシフトテーブルを示し，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。

症候性低血圧，高カリウム血症，及び血管浮腫の発現率とともに，エナラプリル群に対する LCZ696 群の相対リスクとその 95% CI を算出した。腎機能悪化についても同様に相対リスクとその 95% CI を算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

スクリーニングされた 964 名のうち，887 名がランダム化された（LCZ696 群 443 名，エナラプリル群 444 名，以下同順）。887 名のうち，875 名（439 名，436 名）が治験薬を投与された。187 名［91 名（20.5%），96 名（21.6%）］が二重盲検治療期で治験薬の投与を中止した。中止理由で多かったのは，有害事象［51 名（11.5%），45 名（10.1%）］，被験者又は代諾者の希望［16 名（3.6%），21 名（4.7%）］であった。52 名［32 名（7.2%），20 名（4.5%）］が非盲検治療期で治験薬の投与を中止した。中止理由で最も多かったのは有害事象［14 名（3.2%），16 名（3.6%）］であった。

試験期間（平均値 ± 標準偏差）は，LCZ696 群が 2.734 ± 0.652 ヵ月，エナラプリル群が 2.756 ± 0.920 ヵ月で，投与群間で同程度であった。試験期間（月）は，（被験者からの最終連絡日／死亡日 − ランダム化日 + 1 日）／30.3475 とした（Table 14.1-1.1）。

**Table 4-3　　被験者の内訳（PIONEER-HF）**

| Parameter | LCZ696 | Enalapril | All Patients |
|---|---|---|---|
| Number of Patients | | | |
| Screened | | | 964 |
| Randomized | 443 (100.0) | 444 (100.0) | 887 (100.0) |
| Treated | 439 (99.1) | 436 (98.2) | 875 (98.6) |
| Prematurely discontinued study treatment during double-blind phase | 91 (20.5) | 96 (21.6) | 187 (21.1) |
| Adverse event | 51 (11.5) | 45 (10.1) | 96 (10.8) |
| Death | 4 (0.9) | 6 (1.4) | 10 (1.1) |
| Protocol deviation | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| Investigator decision | 3 (0.7) | 4 (0.9) | 7 (0.8) |
| Subject/Guardian decision | 16 (3.6) | 21 (4.7) | 37 (4.2) |
| Lost to follow-up | 5 (1.1) | 7 (1.6) | 12 (1.4) |
| Technical problems | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| Pregnancy | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal of consent | 6 (1.4) | 5 (1.1) | 11 (1.2) |
| Noncompliance with study treatment | 5 (1.1) | 6 (1.4) | 11 (1.2) |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |
| Prematurely discontinued study treatment during open-label phase | 32 (7.2) | 20 (4.5) | 52 (5.9) |
| Adverse event | 14 (3.2) | 16 (3.6) | 30 (3.4) |
| Death | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| Protocol deviation | 0 | 0 | 0 |
| Investigator decision | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| Subject/Guardian decision | 9 (2.0) | 2 (0.5) | 11 (1.2) |
| Lost to follow-up | 6 (1.4) | 1 (0.2) | 7 (0.8) |
| Technical problems | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| Pregnancy | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal of consent | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| Noncompliance with study treatment | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 |

Source：Table 14.1-1.1

**解析したデータセット**

ランダム化された 887 名（LCZ696 群 443 名，エナラプリル群 444 名，以下同順）のうち，誤ってランダム化され，治験薬を投与されなかった 6 名（各投与群 3 名）を除く 881 名（440 名，441 名）を FAS に含めた。ランダム化された被験者のうち，治験薬が投与された 875 名（439 名，436 名）を SAF に含めた。各解析対象集団でほとんどの被験者（FAS：832/881 名，SAF：828/875 名）が非盲検治療期に移行した（Table 14.1-1.4）。

**人口統計学的データ及び他の基準値の特性**

二重盲検治療期（FAS）の人口統計学的特性及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。

年齢の平均値は LCZ696 群が 60.5 歳，エナラプリル群が 61.8 歳であった。65 歳以上（LCZ696 群 42.5%，エナラプリル群 47.4%，以下同順）及び 75 歳以上（15.9%，17.7%）の被験者が占める割合は，投与群間で同程度であった。性別はいずれの群も男性が多く（74.3%，69.8%），人種は約 6 割が白人（59.3%，57.6%），約 4 割が黒人（35.9%，35.8%）であった。BMI の平均値は LCZ696 群が 32.18 $kg/m^2$，エナラプリル群が 31.97 $kg/m^2$ であった。NT-proBNP の中央値は LCZ696 群が 2883.0 pg/mL，エナラプリル群が 2536.0 pg/mL で，投与群間で同程度であった。BNP の中央値も投与群間で同程度であった（547.0 pg/mL，486.0 pg/mL）（Table 14.1-2.1）。

急性非代償性心不全による入院時，約半数の被験者が ACE 阻害薬及び ARB 無治療で（52.7%，51.5%），約 1/3 の被験者が新規発症の HFrEF 患者であった（32.0%，36.7%）。急性非代償性心不全による入院 30 日前の NYHA 心機能分類は，II 度（13.0%，12.5%）及び III 度（35.0%，32.4%）が多く，IV 度の被験者の割合は投与群間で均等であった（各 6.1%）。駆出率の平均値は各投与群 24.0%であった（Table 14.1-2.2）。多くの被験者（87.3%，83.7%）が高血圧を合併していた（Table 14.1-2.3）。併用した主な心不全治療薬は，β 遮断薬（92.5%，92.2%），スタチン系薬剤（64.2%，68.1%），及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（30.8%，31.7%）であった。非盲検治療期でも，併用した心不全治療薬は同様であった（Table 14.3-1.9）。

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

NT-proBNP の 4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 0.5333，エナラプリル群で 0.7466 であった。LCZ696 群 / エナラプリル群比（95% CI）は 0.7143（0.6315～0.8080）であり，投与群間で有意な差がみられた（$p < 0.0001$，ANCOVA）（Table 4-4）。

**Table 4-4　NT-proBNP の 4 週時と 8 週時の時間平均対ベースライン比（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| | | LCZ696 (N = 440) | | | Enalapril (N = 441) | | | LCZ696 vs. Enalapril | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time point | Biomarker | n[a)] | Ratio: E/B Geometric Mean[b)] | 95% CI | n [a)] | Ratio: E/B Geometric Mean[b)] | 95% CI | Ratio: LCZ696 vs. Enalapril Geometric Mean[b)] | 95% CI | P-Value[c)] |
| Week 4/ Week 8 | Plasma NT-proBNP (pg/mL) | 379 | 0.5333 | [0.4890, 0.5816] | 374 | 0.7466 | [0.6842, 0.8147] | 0.7143 | [0.6315, 0.8080] | < .0001 |

Source：Table 14.2-1.1.1
a) ベースラインと 4 週時又は 8 週時の両方の値を有する被験者数
b) 幾何平均は ANCOVA モデルから求めた最小二乗平均を逆変換
c) 対数変換した NT-proBNP のベースラインからの変化（4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比）に対し，投与群を固定効果，対数変換したベースラインの測定値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて p 値を求め，投与群間の比較を行った。
比：E/B = 4 週時と 8 週時の時間平均/ベースライン

### （2）副次評価項目

#### 1）8 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化

8 週時の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均（8 週時の測定値が欠測の場合，4 週時の測定値を採用）は LCZ696 群で 0.4596，エナラプリル群で 0.6443 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95% CI）は 0.7133（0.6171～0.8245）であり，投与群間で有意な差がみられ（p < 0.0001，ANCOVA）（Table 14.2-2.2.4），主要評価項目の結果と同様であった。

#### 2）hsTnT

hsTnT の 4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 0.6345，エナラプリル群で 0.7477 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95% CI）は 0.8487（0.7694～0.9361）で，エナラプリル群に比べて LCZ696 群でベースラインから減少し，有意な差がみられた（p = 0.0011，ANCOVA）。評価時点ごとの結果では 4 週時から投与群間で有意な差がみられた（Table 14.2-2.2.3）。

#### 3）尿中 cGMP

尿中 cGMP の 4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 1.5895，エナラプリル群で 0.9641 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95% CI）は 1.6487（1.4559～1.8669）で，エナラプリル群に比べて LCZ696 群でベースラインから増加し，有意な差がみられた（p < 0.0001，ANCOVA）。評価時点ごとの結果では 1 週時から投与群間で有意な差がみられた（Table 14.2-2.2.2）。

**4）BNP / NT-proBNP 比**

BNP / NT-proBNP 比の 4 週時と 8 週時の時間平均の対ベースライン比の幾何平均は，LCZ696 群で 1.3527，エナラプリル群で 0.9174 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95% CI）は 1.4745（1.3752～1.5810）で，投与群間で有意な差がみられた（$p < 0.0001$，ANCOVA）。NT-proBNP/BNP 比でも投与群間で有意な差がみられた（Table 14.2-2.2.1）。

**（3）重要な探索的評価項目**

**1）7 つのコンポーネントからなる複合エンドポイントの初回発現までの時間**

二重盲検治療期に複合エンドポイントのコンポーネントのいずれか（死亡，心不全による再入院，左心補助装置の植込み，心移植待機リストへの登録，利尿薬の静脈内投与を要する心不全急性増悪による規定外来院，心不全治療薬の新規追加，又は利尿薬の 50%超の増量）が発現した被験者の割合（初回発現のみをカウント）は，投与群間で同程度であった（LCZ696 群 56.6%，エナラプリル群 59.9%）。Kaplan-Meier 法による解析で複合エンドポイントの初回発現までの時間に投与群間で有意な差はみられなかった（Table 14.2-3.1.1.1）。Cox 比例ハザードモデルにより推定したエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比は 0.93（95% CI 0.78～1.10，$p = 0.3827$）であった（Table 14.2-3.1.2）。

治験実施計画書には規定しなかったが，上記 7 つのコンポーネントのうち 4 つ（死亡，心不全による再入院，左心補助装置の植込み，心移植待機リストへの登録）からなる重篤複合エンドポイントをデータベース固定前に解析計画書に定義し，初回発現までの時間について探索的な解析を行った。二重盲検治療期に重篤複合エンドポイントのコンポーネントのいずれかを発現した被験者の割合（初回発現のみをカウント）は，エナラプリル群（16.8%）に比べて LCZ696 群（9.3%）で低かった。Kaplan-Meier 法による解析で，重篤複合エンドポイントの初回発現までの時間に投与群間で有意な差がみられた（$p = 0.0012$，log-rank 検定）。重篤複合エンドポイントの発現率の群間差は，主に心不全による再入院によるものであった（Table 14.2-3.1.1.9）。

**2）1 週時及び 2 週時の NT-proBNP のベースラインからの変化**

1 週時の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均は LCZ696 群で 0.5766，エナラプリル群で 0.7566 であった。2 週時の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均は LCZ696 群で 0.5966，エナラプリル群で 0.7981 であった。LCZ696 群/エナラプリル群比（95% CI）は 1 週時で 0.7621（0.6858～0.8469），2 週時で 0.7476（0.6651～0.8403）であり，いずれも投与群間で有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$，ANCOVA）（Table 14.2-1.2）。

**3）心不全再入院・来院複合エンドポイントの初回発現までの時間**

3 つのコンポーネント（心不全による再入院，心不全による救急室利用，心不全による緊急又は予定外来院）からなる心不全再入院・来院複合エンドポイントを定義し，FAS のうち急性非代

償性心不全による入院後に退院し生存している被験者での，心不全による再入院又は来院の初回発現までの時間を評価した。二重盲検治療期に，心不全により再入院又は来院した被験者の割合（初回発現のみをカウント）は，エナラプリル群（15.0%，65/433 名）に比べて LCZ696 群（10.3%，45/437 名）で低かった。Kaplan-Meier 法による解析では，心不全再入院・来院複合エンドポイントの初回発現までの時間に投与群間で有意な差がみられた（p = 0.0414，log-rank 検定）（Table 14.2-3.2.1.1）。コンポーネントである心不全による救急室利用，心不全による緊急又は予定外来院の初回発現までの時間では，投与群間で有意な差はみられなかった（Table 14.2-3.2.1.2，Table 14.2-3.2.1.3）。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

二重盲検治療期での治験薬投与期間の平均値（± 標準偏差）は，LCZ696 群で 50.4 ± 18.7 日，エナラプリル群で 50.7 ± 17.9 日であった。非盲検治療期での LCZ696 の投与期間の平均値（± 標準偏差）は，27.8 ± 7.3 日であった（Table 14.3-1.1）。6 週時（二重盲検治療期終了前の最終用量設定来院）に目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）を投与された被験者の割合は，LCZ696 群が 56.9%，エナラプリル群が 63.1%であった。二重盲検治療期のいずれかの時点（ランダム化時，1，2，4，又は 6 週時）で目標用量に到達した被験者の割合は LCZ696 群で 55.4%，エナラプリル群で 61.5%，非盲検治療期に目標用量を投与された被験者の割合は 56.8%であった（Table 14.3-1.2）。

### （2）有害事象

二重盲検治療期及び非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 Table 4-5 に示す。

**Table 4-5　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（PIONEER-HF，二重盲検治療期及び非盲検治療期，SAF）**

| | Double-blind Phase [a] | | Open-Label Phase [b] |
|---|---|---|---|
| | LCZ696 (N = 439) n (%) | Enalapril (N = 436) n (%) | LCZ696 (N = 828) n (%) |
| Patients with at least one AE | 323 (73.6) | 334 (76.6) | 287 (34.7) |
| Patients with at least one serious AE | 117 (26.7) | 132 (30.3) | 104 (12.6) |
| Patients who died | 10 (2.3) | 15 (3.4) | 6 (0.7) |
| Patients who discontinued study drug due to AEs | 54 (12.3) | 52 (11.9) | 22 (2.7) |

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.8，Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-1.12
AE = adverse event
a) 治験薬投与開始日から二重盲検治療期の最終日までに発現した有害事象
b) 非盲検治療期開始後に発現した有害事象

**1）有害事象**

二重盲検治療期及び非盲検治療期の有害事象の発現被験者数・発現率（二重盲検治療期のいずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 4-6 に示す。

二重盲検治療期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 73.6%（323/439 名），エナラプリル群 76.6%（334/436 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（18.0%，18.1%），高カリウム血症（12.5%，9.2%），浮動性めまい（8.9%，7.6%），急性腎障害（8.2%，8.5%），血中クレアチニン増加（7.1%，4.4%），及びうっ血性心不全（5.0%，7.3%）であった。エナラプリル群に比べ LCZ696 群で発現率が 1.5%以上高かった有害事象は，高カリウム血症，血中クレアチニン増加，頭痛（4.3%，2.3%），関節痛（3.0%，1.1%），及び起立性低血圧（2.5%，0.9%）であった。うっ血性心不全，心不全（3.0%，4.8%），下痢（3.0%，4.6%），及び腎機能障害（1.8%，3.4%）の発現率はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で 1.5%以上低かった。

**Table 4-6　有害事象発現被験者数・発現率（二重盲検治療期のいずれかの投与群で発現率 2%以上）（PIONEER-HF，二重盲検治療期及び非盲検治療期，SAF）**

| | Double-blind Phase [a] | | Open-Label Phase [b] |
|---|---|---|---|
| PT | LCZ696 (N = 439) n (%) | Enalapril (N = 436) n (%) | LCZ696 (N = 828) n (%) |
| 合計 | 323 (73.6) | 334 (76.6) | 287 (34.7) |
| 低血圧 | 79 (18.0) | 79 (18.1) | 44 (5.3) |
| 高カリウム血症 | 55 (12.5) | 40 (9.2) | 15 (1.8) |
| 浮動性めまい | 39 (8.9) | 33 (7.6) | 21 (2.5) |
| 急性腎障害 | 36 (8.2) | 37 (8.5) | 8 (1.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 31 (7.1) | 19 (4.4) | 7 (0.8) |
| うっ血性心不全 | 22 (5.0) | 32 (7.3) | 16 (1.9) |
| 呼吸困難 | 19 (4.3) | 20 (4.6) | 19 (2.3) |
| 頭痛 | 19 (4.3) | 10 (2.3) | 6 (0.7) |
| 悪心 | 18 (4.1) | 21 (4.8) | 15 (1.8) |
| 咳嗽 | 17 (3.9) | 19 (4.4) | 10 (1.2) |
| 心房細動 | 15 (3.4) | 11 (2.5) | 9 (1.1) |
| 心不全 | 13 (3.0) | 21 (4.8) | 15 (1.8) |
| 下痢 | 13 (3.0) | 20 (4.6) | 16 (1.9) |
| 低カリウム血症 | 13 (3.0) | 9 (2.1) | 4 (0.5) |
| 関節痛 | 13 (3.0) | 5 (1.1) | 7 (0.8) |
| 起立性低血圧 | 11 (2.5) | 4 (0.9) | 0 |
| 急性心不全 | 10 (2.3) | 11 (2.5) | 10 (1.2) |
| 腎不全 | 10 (2.3) | 10 (2.3) | 5 (0.6) |
| 慢性腎臓病 | 10 (2.3) | 8 (1.8) | 7 (0.8) |
| 転倒 | 10 (2.3) | 7 (1.6) | 9 (1.1) |
| 発疹 | 10 (2.3) | 6 (1.4) | 4 (0.5) |

| PT | Double-blind Phase [a)] LCZ696 (N = 439) n (%) | Double-blind Phase [a)] Enalapril (N = 436) n (%) | Open-Label Phase [b)] LCZ696 (N = 828) n (%) |
|---|---|---|---|
| 不眠症 | 9 (2.1) | 8 (1.8) | 5 (0.6) |
| 尿路感染 | 9 (2.1) | 8 (1.8) | 4 (0.5) |
| 無力症 | 9 (2.1) | 7 (1.6) | 5 (0.6) |
| 糸球体濾過率減少 | 9 (2.1) | 6 (1.4) | 3 (0.4) |
| 便秘 | 9 (2.1) | 5 (1.1) | 2 (0.2) |
| 腎機能障害 | 8 (1.8) | 15 (3.4) | 10 (1.2) |
| 心室性頻脈 | 8 (1.8) | 13 (3.0) | 7 (0.8) |
| 非心臓性胸痛 | 8 (1.8) | 13 (3.0) | 6 (0.7) |
| 疲労 | 8 (1.8) | 12 (2.8) | 4 (0.5) |
| 末梢性浮腫 | 8 (1.8) | 11 (2.5) | 9 (1.1) |
| 痛風 | 8 (1.8) | 10 (2.3) | 2 (0.2) |
| 低ナトリウム血症 | 8 (1.8) | 9 (2.1) | 7 (0.8) |
| 肺炎 | 8 (1.8) | 9 (2.1) | 2 (0.2) |
| 高血糖 | 5 (1.1) | 9 (2.1) | 4 (0.5) |

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2
a) 治験薬投与開始日から二重盲検治療期の最終日までに発現した有害事象
b) 非盲検治療期開始後に発現した有害事象
PT は二重盲検治療期の LCZ696 群での発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

**2）副作用**

二重盲検治療期の副作用の全発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 32.3%（142/439 名），エナラプリル群 30.5%（133/436 名），以下同順］。両投与群で発現率が最も高かった副作用は低血圧（12.5%，11.7%）であった。エナラプリル群に比べて LCZ696 群で発現率が 1.5%以上高かった副作用は，高カリウム血症（8.2%，5.5%）であった（Table 14.3.1-1.3）。

**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ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 11.6%（51/439 名），エナラプリル群 12.8%（56/436 名），以下同順］（Table 14.3.1-1.1）。主な高度の有害事象（いずれかの投与群で発現率が 1%以上）はうっ血性心不全（1.4%，0.7%），心不全（0.5%，1.6%），急性腎障害（0.9%，1.4%），及び低血圧（1.1%，0.9%）であった。

### （3）死亡及び重篤な有害事象

#### 1）死亡

二重盲検治療期で死亡に至った有害事象の発現率は LCZ696 群が 2.3%（10/439 名），エナラプリル群が 3.4%（15/436 名），非盲検治療期で死亡に至った有害事象の発現率は 0.7%（6/828 名）であった（Table 14.3.1-1.11）。死亡に至った有害事象で最も多くみられた SOC は心臓障害であった［LCZ696 群 4 名，エナラプリル群 10 名，以下同順，及び非盲検治療期 2 名］。

二重盲検治療期及び非盲検治療期（FAS）での死亡様式と死亡被験者数・死亡率を Table 4-7 に示す。二重盲検治療期（FAS）の死亡率は，死因が心血管系（1.1%，1.8%），非心血管系（0.5%，1.1%）のいずれもエナラプリル群に比べて LCZ696 群が低かった。心血管死はいずれの投与群も心突然死及び心不全／心原性ショックがほとんどを占めた（3/5 例，6/8 例）。

**Table 4-7　死亡様式と死亡被験者数・死亡率（PIONEER-HF，二重盲検治療期及び非盲検治療期，FAS）**

| | Double-blind Phase [a] | | Open-Label Phase [b] |
|---|---|---|---|
| | LCZ696 (N = 440) n (%) | Enalapril (N = 441) n (%) | LCZ696 (N = 832) n (%) |
| All Deaths | 10 (2.3) | 15 (3.4) | 7 (0.8) |
| Primary cause of death | | | |
| Cardiovascular | 5 (1.1) | 8 (1.8) | 4 (0.5) |
| Non-Cardiovascular | 2 (0.5) | 5 (1.1) | 1 (0.1) |
| Unknown | 3 (0.7) | 2 (0.5) | 2 (0.2) |
| Type of cardiovascular death | | | |
| Sudden cardiac death | 0 | 4 (0.9) | 1 (0.1) |
| Acute MI | 0 | 0 | 0 |
| Heart Failure/Cardiogenic shock | 3 (0.7) | 2 (0.5) | 2 (0.2) |
| Stroke (ischemic or hemorrhagic) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| Complication of cardiovascular procedure including bleeding | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Arrhythmia (non-sudden death) | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| Other cardiovascular | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Type of non-cardiovascular death | | | |
| Pulmonary failure | 0 | 3 (0.7) | 0 |
| Renal failure | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal cause | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Hepatic failure | 0 | 0 | 0 |
| Infection (including sepsis) | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| Non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) | 0 | 0 | 0 |
| Malignancy (i.e., new malignancy, worsening of prior malignancy) | 0 | 0 | 0 |
| Hemorrhage (excluding hemorrhagic stroke or related to a CV procedure) | 0 | 0 | 0 |
| Accidental/Trauma | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Suicide | 0 | 0 | 0 |
| Complication of non-cardiovascular procedure | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |

Source：Table 14.3-6.1
a) 治験薬投与開始日から二重盲検治療期の最終日までに発現した死亡
b) 非盲検治療期開始後に発現した死亡
誤ってランダム化され，治験薬を投与されなかった 1 名（FAS から除外）の死亡は含めず。

**2）重篤な有害事象**

二重盲検治療期及び非盲検治療期の重篤な有害事象発現被験者数・発現率（二重盲検治療期のいずれかの投与群で 0.5%以上）を Table 4-8 に示す。

二重盲検治療期の重篤な有害事象の全発現率は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 26.7%（117/439 名），エナラプリル群 30.3%（132/436 名），以下同順］。非盲検治療期の重篤な有害事象の全発現率は 12.6%（104/828 名）であった。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）は，うっ血性心不全（3.6%，6.7%），急性腎障害（3.6%，3.4%），低血圧（2.5%，3.9%），高カリウム血症（2.3%，0.5%），急性心不全（1.8%，2.5%），及び心不全（1.6%，3.4%）であった。高カリウム血症の発現率は，エナラプリル群に比べ LCZ696 群で 1.5%以上高かった。その他の重篤な有害事象の発現率は，投与群間で同程度又はエナラプリル群に比べ LCZ696 群で低かった。非盲検治療期にみられた主な重篤な有害事象は，心不全（1.7%）及びうっ血性心不全（1.6%）であった。

**Table 4-8　重篤な有害事象発現被験者数・発現率（二重盲検治療期のいずれかの投与群で 0.5%以上）（PIONEER-HF，二重盲検治療期及び非盲検治療期，SAF）**

| | Double-blind Phase [a] | | Open-Label Phase [b] |
|---|---|---|---|
| PT | LCZ696 (N = 439) n (%) | Enalapril (N = 436) n (%) | LCZ696 (N = 828) n (%) |
| 合計 | 117 (26.7) | 132 (30.3) | 104 (12.6) |
| うっ血性心不全 | 16 (3.6) | 29 (6.7) | 13 (1.6) |
| 急性腎障害 | 16 (3.6) | 15 (3.4) | 5 (0.6) |
| 低血圧 | 11 (2.5) | 17 (3.9) | 12 (1.4) |
| 高カリウム血症 | 10 (2.3) | 2 (0.5) | 4 (0.5) |
| 急性心不全 | 8 (1.8) | 11 (2.5) | 10 (1.2) |
| 心不全 | 7 (1.6) | 15 (3.4) | 14 (1.7) |
| 心室性頻脈 | 5 (1.1) | 7 (1.6) | 6 (0.7) |
| 失神 | 5 (1.1) | 2 (0.5) | 4 (0.5) |
| 肺炎 | 4 (0.9) | 8 (1.8) | 1 (0.1) |
| 急性左室不全 | 4 (0.9) | 4 (0.9) | 2 (0.2) |
| 心房細動 | 4 (0.9) | 3 (0.7) | 5 (0.6) |
| 脳血管発作 | 4 (0.9) | 3 (0.7) | 1 (0.1) |
| 呼吸困難 | 4 (0.9) | 2 (0.5) | 8 (1.0) |
| 慢性腎臓病 | 4 (0.9) | 0 | 1 (0.1) |
| 左室不全 | 3 (0.7) | 8 (1.8) | 3 (0.4) |
| 心原性ショック | 3 (0.7) | 3 (0.7) | 2 (0.2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 3 (0.7) | 3 (0.7) | 2 (0.2) |
| 非心臓性胸痛 | 3 (0.7) | 3 (0.7) | 2 (0.2) |
| 敗血症 | 3 (0.7) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 脱水 | 3 (0.7) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |

| PT | Double-blind Phase [a)] LCZ696 (N = 439) n (%) | Double-blind Phase [a)] Enalapril (N = 436) n (%) | Open-Label Phase [b)] LCZ696 (N = 828) n (%) |
|---|---|---|---|
| 肺塞栓症 | 3 (0.7) | 1 (0.2) | 0 |
| 死亡 | 3 (0.7) | 0 | 2 (0.2) |
| 腎機能障害 | 3 (0.7) | 0 | 2 (0.2) |
| 尿路感染 | 3 (0.7) | 0 | 1 (0.1) |
| 虚血性脳卒中 | 3 (0.7) | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 3 (0.7) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.5) | 3 (0.7) | 2 (0.2) |
| 狭心症 | 1 (0.2) | 3 (0.7) | 4 (0.5) |
| 呼吸不全 | 1 (0.2) | 3 (0.7) | 3 (0.4) |
| 血管浮腫 | 0 | 5 (1.1) | 0 |
| 心停止 | 0 | 4 (0.9) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 3 (0.7) | 2 (0.2) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 3 (0.7) | 0 |

Source ：Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.6
a) 治験薬投与開始日から二重盲検治療期の最終日までに発現した重篤な有害事象
b) 非盲検治療期開始後に発現した重篤な有害事象
PT は二重盲検治療期の LCZ696 群での発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

二重盲検治療期で投与中止に至っ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 12.3%（54/439 名），エナラプリル群 11.9%（52/436 名），以下同順］。投与中止に至った主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 1%以上）は，低血圧（2.5%，2.8%），急性腎障害（0.7%，1.6%），高カリウム血症（0.5%，1.1%），及び血管浮腫（0%，1.4%）であった（Table 14.3.1-1.8）。

#### 2）その他の重要な有害事象

本試験では，対象疾患及び LCZ696 の薬理学的メカニズムに基づいて，低血圧（症候性低血圧），血管浮腫又は血管浮腫様の事象，高カリウム血症，腎機能障害（腎機能の悪化）を注目すべき重要な有害事象と定義し，FAS を対象に当該事象を評価した。

二重盲検治療期（FAS）の低血圧（症候性低血圧），血管浮腫，高カリウム血症の有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-9 に示す。

**症候性低血圧**の有害事象の発現率（LCZ696 群 15.0%，エナラプリル群 12.7%，以下同順）及び**高カリウム血症**の有害事象の発現率（11.6%，9.3%）は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群が高かったが，相対リスク（LCZ696 群 / エナラプリル群）の 95% CI は 1 を含んだ。**血管浮腫又**

**は血管浮腫様**の事象の全発現率（0.2%，2.5%）及び血管浮腫判定委員会で確認された**血管浮腫**の有害事象の発現率（0.2%，1.4%）は，いずれもエナラプリル群に比べて LCZ696 群で低かった。

二重盲検治療期（FAS）の腎機能の悪化（血清クレアチニンの上昇が 0.5 mg/dL 以上），腎機能異常（血清クレアチニンの上昇が 0.5 mg/dL 以上かつ eGFR の低下率が 25%以上），及び腎機能障害の有害事象の発現率は，いずれも投与群間で同程度であった（Table 14.2-2.1.1，Table 14.2-2.1.10）。

**Table 4-9　症候性低血圧，高カリウム血症，及び血管浮腫の発現被験者数・発現率（PIONEER-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| | LCZ696 (N = 440) | Enalapril (N = 441) |
|---|---|---|
| Symptomatic hypotension during 8 weeks of treatment, n (%) | 66 (15.0) | 56 (12.7) |
| Relative risk [95% CI] a) | 1.18 [0.85, 1.64] | |
| Hyperkalemia during 8 weeks of treatment, n (%) | 51 (11.6) | 41 (9.3) |
| Relative risk [95% CI] a) | 1.25 [0.84, 1.84] | |
| All angioedema during 8 weeks of treatment, n (%) | 1 (0.2) | 11 (2.5) |
| Relative risk [95% CI] a) | 0.09 [0.01, 0.70] | |
| Positively adjudicated angioedema during 8 weeks of treatment, n (%) | 1 (0.2) | 6 (1.4) |
| Relative risk [95% CI] a) | 0.17 [0.02, 1.38] | |

Source：Table 14.2-2.1.1
a) 相対リスク（LCZ696 群/エナラプリル群）は，二重盲検治療期で重要な有害事象が少なくとも 1 件発現した被験者数に基づき算出した。

### （5）臨床検査

#### 1）血液学的検査

二重盲検治療期で多くみられた血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動は，「ヘマトクリットの 20%超の減少」（LCZ696 群 6.6%，エナラプリル群 3.1%，以下同順）及び「白血球数の 50%超の増加」（4.2%，3.4%）であった（Table 14.3-2.7.1）。

8 週時までの血液学的検査の値のベースラインからの平均変化量は，投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.3）。

#### 2）血液生化学的検査

二重盲検治療期で多くみられた血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動は，「血清カリウムの 20%超の増加」（LCZ696 群 34.2%，エナラプリル群 32.8%，以下同順），「血中尿素窒素の 50%超の増加」（30.2%，31.7%），及び「血清カルシウムの 10%超の増加」（27.0%，26.7%）であった（Table 14.3-2.7.2）。

8 週時までの血液生化学的検査の値のベースラインからの平均変化量は，投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.4）。

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

二重盲検治療期で臨床的に注目すべき SBP 値の低下（90 mmHg 未満かつベースラインから 20 mmHg 超減少）に該当した被験者の割合は，エナラプリル群（7.4%）に比べて LCZ696 群（12.7%）で高かった。臨床的に注目すべき拡張期血圧（DBP）値の低下（50 mmHg 未満かつベースラインから 15 mmHg 超減少）及び脈拍数の減少（50 bpm 未満かつベースラインから 15 bpm 超減少）に該当した被験者の割合もエナラプリル群に比べて LCZ696 群で高かった（Table 14.3-3.1.2）。

8 週時までの SBP 値が 100 mmHg 未満の被験者の割合は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で高かった（Table 14.3-3.1.4）。

8 週時までの SBP 値のベースラインからの平均減少量は，エナラプリル群（0.3 mmHg）に比べて LCZ696 群（3.9 mmHg）が大きく，DBP 値及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった（Table 14.3-3.1.1）。

## 4.1.5 B2214 試験（PARAMOUNT）（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-5-B2214 試験

**試験の標題**

A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction

**治験実施医療機関**

計 80 医療機関（アルゼンチン，ブラジル，カナダ，ドイツ連邦共和国，インド，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，ロシア，シンガポール，スペイン，米国，ベネズエラ）

**試験期間**

2009 年 11 月 3 日（最初の被験者の最初の来院日）

2011 年 12 月 22 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

左室駆出率（LVEF）の保たれた心不全（HFpEF）患者を対象に LCZ696 を 12 週間投与したときの有効性について，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）のベースラインからの変化を指標としてバルサルタンに対する優越性を検証する。

副次目的

- 血漿中 NT-proBNP，生活の質（QOL），ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類，腎機能障害，及び心エコー検査を指標として LCZ696 の有効性をバルサルタンと比較する。
- 36 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化を指標として LCZ696 の有効性をバルサルタンと比較する。
- 血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），血漿中 mid-region pro-心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），及び血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）への LCZ696 の影響をバルサルタンと比較する。
- 心エコー検査の心拡張機能パラメータへの LCZ696 の影響をバルサルタンと比較する。
- 心不全の所見及び症状の改善，QOL（The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire の総スコア及び項目ごとのスコア）の変化，並びに臨床複合評価の変化をバルサルタンと比較する。
- 主要な心血管系の有害事象に対する LCZ696 の影響を評価する。

- 推算糸球体濾過量（eGFR），血清クレアチニン，及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）を指標とした腎機能への LCZ696 の影響をバルサルタンと比較する。
- 動脈壁硬化度への LCZ696 の影響をバルサルタンと比較する。
- 坐位平均血圧及び脈圧の変化量を指標として LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- LCZ696 の安全性及び忍容性をバルサルタンと比較する。

**探索目的**

- あらかじめ特定されたバイオマーカー（炎症，腎，コラーゲン，代謝，及び血管に関するバイオマーカー）への LCZ696 の影響をバルサルタンと比較する。
- 在宅生存期間への LCZ696 の影響をバルサルタンと比較する。

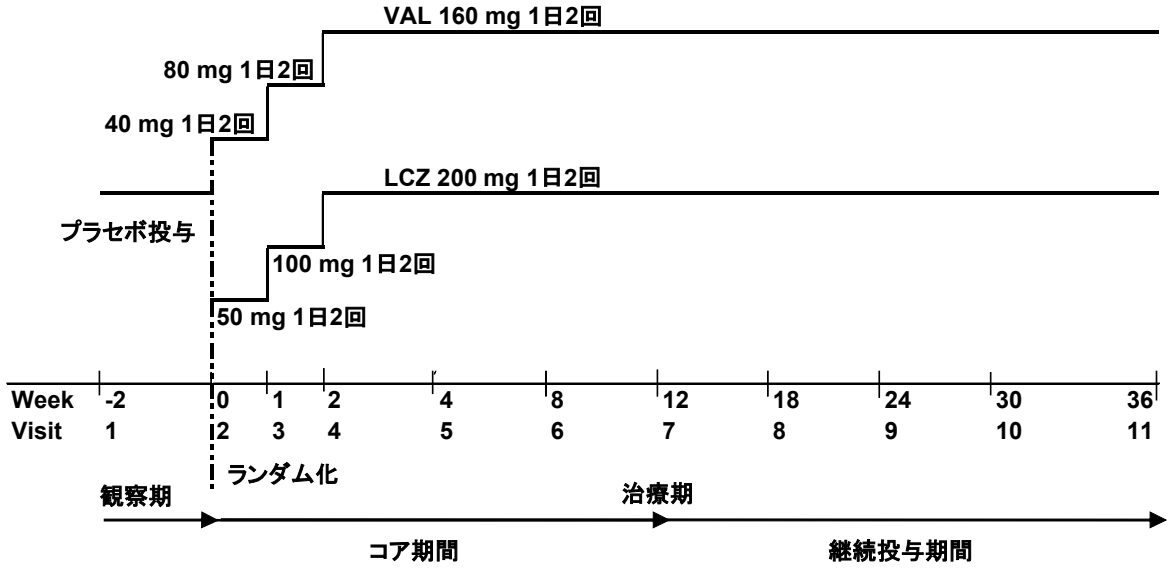
## 試験方法

本試験は，HFpEF 患者（LVEF ≥ 45%）を対象に LCZ696 又はバルサルタンを 36 週間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした，ランダム化，二重盲検，多施設共同，実薬対照，並行群間比較試験である。本試験は，単盲検プラセボ投与観察期及び二重盲検治療期の 2 期で構成された（Figure 4-1）。

単盲検プラセボ投与観察期は，Visit 1 にすべての組入れ基準を満たした全被験者にプラセボを単盲検で 1 週間又は 2 週間投与した。単盲検プラセボ投与観察期中にアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を投与している場合は，ランダム化（Visit 2）の 24 時間前までに投与を中止した。

二重盲検治療期は，単盲検プラセボ投与観察期を完了後，二重盲検治療期開始時（Visit 2，0 週時，Day 1）にすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向電話自動応答システム（IVRS）により LCZ696 群又はバルサルタン群に 1 : 1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 2 回 36 週間投与した。ランダム化は，ベースライン（Visit 1）時点での ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無に従い，層別化して行った。なお，二重盲検治療期は主要評価項目の評価時点（12 週時）までをコア期間（0～12 週時），その後の試験終了時（36 週時）までを継続投与期間（12～36 週時）とした。

**Figure 4-1　　試験のデザイン（PARAMOUNT）**




Source：Figure 9-1
LCZ = LCZ696，VAL = バルサルタン

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：290 名（145 名／投与群）
目標完了被験者数：264 名（132 名／投与群）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者。
- 40 歳以上の男性又は女性の外来患者。
- 症状が安定した心不全患者（NYHA 分類で II～IV 度）。
  - 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，又は心室血管造影で測定した LVEF が 45%以上の患者（なお，駆出率はランダム化前 6 ヵ月以内又は心筋梗塞／駆出率に影響する疾患発現後の測定値であること）。
  - Visit 1 で血漿中 NT-proBNP が 400 pg/mL を超えた患者。
  - 症状が安定した慢性心不全患者（NYHA 分類で II～IV 度）。
  - ACE 阻害薬，ARB，又はβ遮断薬が投与されている場合，Visit 1 の 1 ヵ月前から用量の変更がない患者。
  - Visit 1 以前に利尿薬による治療を受けた患者（用量変更の有無は問わない）。
  - 収縮期血圧がコントロールされている患者（治療目標が 140 mmHg 未満）。二重盲検治療期開始時（Visit 2）に 3 種類以上の降圧薬の治療を受けていて収縮期血圧が 160 mmHg 以下の患者を含む。

- Visit 1 で，労作性呼吸困難，起坐呼吸，発作性夜間呼吸困難，又は末梢性浮腫の症状のうち少なくとも 1 つを伴う患者。
- Visit 1 で eGFR（MDRD 簡易式）が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 以上の患者。
- Visit 1 でカリウムが 5.2 mmol/L 以下の患者。

以下の患者は除外した。

- LVEF が 45%未満になったことがある患者。
- 降圧治療に ACE 阻害薬と ARB の両方が必要な患者。
- 肺疾患による右心不全を併発する患者。
- 肺疾患，貧血，高度の肥満等，心疾患以外を原因とする呼吸困難／浮腫を併発する患者。
- 血行動態的に重要な僧帽弁又は大動脈弁の疾患を併発する患者。
- 大動脈狭窄を含む血行動態的に重要な左室流出路の閉塞性障害を併発する患者。
- 閉塞性肥大型心筋症，拘束型心筋症・浸潤性心筋症（たとえばアミロイド心筋症）等の二次性心筋症，臓器移植を受けた患者又は移植リストに記載されている（本試験登録時に平均余命が 6 ヵ月未満）患者。
- 平均坐位収縮期血圧（msSBP）が 100 mmHg 以下の患者。
- 試験期間中に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が必要となる冠動脈疾患を併発する患者。
- Visit 1 前 3 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，脳卒中，又は一過性脳虚血発作の既往歴がある患者。

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 50 mg，100 mg，及び 200 mg 錠，バルサルタンは 40 mg，80 mg，及び 160 mg 錠が提供された。治験薬はいずれも経口投与とした。

**単盲検プラセボ投与観察期：**

Visit 1 にプラセボを単盲検下で 1 週間又は 2 週間投与した。

**二重盲検治療期：**

Visit 2（0 週時，Day 1）に組入れ基準を満たした被験者を LCZ696 群又はバルサルタン群に 1：1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 2 回 36 週間投与した。いずれの投与群も，治験薬の用量はレベル 1（LCZ696 50 mg，バルサルタン 40 mg）で開始し，Visit 3 でレベル 2（LCZ696 100 mg，バルサルタン 80 mg），Visit 4 でレベル 3（LCZ696 200 mg，バルサルタン 160 mg）に強制増量した。レベル 1 及びレベル 2 の投与期間は各 1 週間とし，いずれのレベルも治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断により 1 週間の延長を可能とした。Visit 4 には全被験者の用量をレベル 3 とし，投与終了時まで同用量を維持することとした。ただし，レベル 3 で忍容性が認められない場合は治験担当医師の判断でレベル 2 に減

量し，被験者の状態が改善されればレベル 3 に再増量することとした。なお，レベル 2 で，被験者に忍容性が認められない場合は投与を中止することとした。

**投与（観察）期間**

- 単盲検プラセボ投与観察期：1～2 週間
- 二重盲検治療期：36 週間（コア期間：12 週間，継続投与期間：24 週間）

**評価項目**

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 12 週時の血漿中 NT-proBNP のベースライン（Visit 2，0 週時）からの変化（対ベースライン比）

**（2）副次評価項目**

- 36 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）
- 36 週時の心エコーパラメータのベースラインからの変化量
- 36 週時の NYHA 分類のベースラインからの変化
- 12 週時及び 36 週時の msSBP 及び平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

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。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち二重盲検治療期に治験薬を投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。
- 最大の解析対象集団（FAS）：RAN のうちベースライン値を有し，かつ二重盲検治療期に 1 回以上，投与後の有効性評価が行われたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。

- 継続投与期間解析対象集団（EES）：RAN のうちベースライン値を有し，かつ継続投与期間に 1 回以上，有効性評価が行われたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち，コア期間に重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，コア期間を完了したすべての被験者。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，12 週時の血漿中 NT-proBNP のベースライン（Visit 2，0 週時）からの変化（ベースライン測定値に対する 12 週時の測定値の比）とした。12 週時の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，ランダム化以降 12 週時以前の最後の測定値で補完することとした。

LCZ696 のバルサルタンに対する優越性を以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_0$: $\mu_1 = \mu_2$

$H_a$: $\mu_1 \neq \mu_2$

$\mu_1$ 及び $\mu_2$ はそれぞれ LCZ696 群及びバルサルタン群の対数変換した血漿中 NT-proBNP の 12 週時のベースラインからの変化量をあらわす。

ベースライン測定値に対する 12 週時の測定値の比の対数変換値を，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬／ARB による治療の有無），及び地域を要因とし，対数変換した血漿中 NT-proBNP のベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。検定は両側有意水準 0.05 とし，対ベースライン比の幾何平均及びエフェクトサイズの推定値と 95%信頼区間（CI）を算出した。

**副次評価項目：**

- 36 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）：36 週時の測定値を用い，LOCF 法は適用しなかった。解析は主要評価項目と同様に行った。
- 36 週時の心エコーパラメータのベースラインからの変化量：Day 252 から 30 日以内の 36 週時の測定値を用い，LOCF 法は適用しなかった。変化量（36 週時 – ベースライン）を，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬／ARB による治療の有無），及び地域を要因とし，それぞれのパラメータのベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用い解析した。
- 36 週時の NYHA 分類のベースラインからの変化：36 週時の評価を用い，36 週時が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，8 週時又はそれ以降の最後の評価で補完した。解析は，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬／ARB による治療の有無），地域，ベースラインの NYHA 分類を層別因子に含む Cochran-Mantel-Haenszel 法を用い，modified ridit スコアの

平均値を基に p 値を算出した。ベースラインに対する評価時のシフトテーブルを作成した。

- 12 週時及び 36 週時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量：変化量（評価時 – ベースライン）を心エコーパラメータと同様のモデルを用いて解析した。

**（3）安全性**

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 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，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 14.1 を使用した。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（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 2）及び 36 週時の測定値，並びにベースラインから 36 週時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。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ベースラインからの変動」の基準，「臨床検査値の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- バイタルサインは，ベースライン（Visit 2）及び 36 週時の測定値，並びにベースラインから 36 週時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「バイタルサインの注目すべき測定値」の基準，「バイタルサインの注目すべきベースラインからの変動」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。二重盲検治療期の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。体位変換による血圧変化の基準は，坐位から立位への体位変換時に収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合と定義した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

本試験に登録された被験者のうち，308 名がランダム化され，二重盲検治療期に組み入れられた。このうち 1 実施医療機関で重大な GCP 違反があり，二重盲検治療期に組み入れられた当該医療機関の 7 名（LCZ696 群 3 名，バルサルタン群 4 名，以下同順）が RAN から除外され，RAN は 301 名であった（149 名，152 名）。二重盲検治療期のコア期間を完了した被験者は全体で 261 名（86.7%）であり，コア期間に試験を中止した被験者は 40 名（13.3%）であった。主な中止理由は，有害事象及び同意撤回であった。コア期間を完了した被験者のうち 9 名を除く 252 名が，継続投与期間に組み入れられ，EES は全体で 252 名であった（127 名，125 名）。継続投与期間を完了した被験者は全体で 241 名（95.6%）であり，継続投与期間に試験を中止した被験者は 11 名（4.4%）であった。主な中止理由は，有害事象であった。

RAN 及び EES ともに完了被験者数，中止被験者数，及び中止理由はいずれも投与群間で同程度であった。

**Table 4-1　　被験者の内訳（PARAMOUNT，RAN 及び EES）**

| 12 週時：コア期間<br>RAN | | LCZ696<br>N = 149<br>n (%) | Valsartan<br>N = 152<br>n (%) | 合計<br>N = 301<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| | 完了例数 | 130 (87.2) | 131 (86.2) | 261 (86.7) |
| | 中止例数 | 19 (12.8) | 21 (13.8) | 40 (13.3) |
| | 中止理由 | | | |
| | 有害事象 | 9 (6.0) | 11 (7.2) | 20 (6.6) |
| | 同意撤回 | 6 (4.0) | 8 (5.3) | 14 (4.7) |
| | 追跡不能 | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 4 (1.3) |
| | 死亡 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.7) |
| 36 週時：継続投与期間<br>EES | | LCZ696<br>N = 127<br>n (%) | Valsartan<br>N = 125<br>n (%) | 合計<br>N = 252<br>n (%) |
| | 完了例数 | 121 (95.3) | 120 (96.0) | 241 (95.6) |
| | 中止例数 | 6 (4.7) | 5 (4.0) | 11 (4.4) |
| | 中止理由 | | | |
| | 有害事象 | 4 (3.1) | 4 (3.2) | 8 (3.2) |
| | 追跡不能 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.4) |
| | 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.4) |
| | 死亡 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.4) |

Source：Table 14.1-1.5 core，Table 14.1-1.2 ext.
RAN での割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数（ただし，重大な GCP 違反 7 名を除く）を分母とし，EES での割合（%）は各投与群の EES 総被験者数を分母として算出した。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

RAN の全被験者 301 名のうち，294 名（97.7%）が FAS，301 名（100%）が SAF，246 名（81.7%）が PPS，252 名（83.7%）が EES に含まれた。

**Table 4-2　　解析対象集団（PARAMOUNT）**

| 解析対象集団 | LCZ696<br>n (%) | Valsartan<br>n (%) | 合計<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| RAN | 149 (100.0) | 152 (100.0) | 301 (100.0) |
| FAS | 148 ( 99.3) | 146 ( 96.1) | 294 ( 97.7) |
| SAF | 149 (100.0) | 152 (100.0) | 301 (100.0) |
| PPS | 124 ( 83.2) | 122 ( 80.3) | 246 ( 81.7) |
| EES | 127 ( 85.2) | 125 ( 82.2) | 252 ( 83.7) |

Source：Table 14.1-2.1 core，Table 14.1-2.1ext.
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数（ただし，重大な GCP 違反 7 名を除く）を分母として算出した。

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

RAN 全体で，性別は男性が 43.5%を占めた。人種は白人が多く（73.1%），アジア人は 14.6%であった。年齢の平均値は 71.0 歳であり，65 歳以上の割合は 77.4%であった。BMI の平均値は 29.97 kg/$m^2$ であった。血漿中 NT-proBNP の平均値は 1228.21 pg/mL，msSBP の平均値は 135.03 mmHg，msDBP の平均値は 77.25 mmHg であった。LVEF の平均値は 58.1%であり，50%未満は 12.3%，50%以上は 79.1%であった。NYHA 分類は II 度が 79.4%，III 度が 19.9%であった。eGFR の平均値は 65.39 mL/min/1.73 $m^2$ であり，60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満は 41.5%であった。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（Table 14.1-3.1 core）。

また，RAN 全体での心不全，心血管疾患，及びそれに関連する疾患の既往歴又は合併症を有する被験者の割合は，高血圧が 93.7%，虚血性心疾患が 7.5%，糖尿病が 37.8%であった。心房細動の既往歴又は合併症は 41.6%にみられ，Visit 1 の心電図検査で心房細動がみられた被験者は 28.2%であった。LCZ696 群及びバルサルタン群の心不全による入院経験の割合はそれぞれ 39.6%及び 44.7%，慢性心不全の罹病期間が 1 年以下の割合はそれぞれ 44.3%及び 34.3%，慢性閉塞性肺疾患罹患率はそれぞれ 10.1%及び 16.4%であった（Table 14.1-3.3 core，Table 14.1-3.4 core）。

EES での心エコーパラメータについては，投与群間で不均衡はなかった（Table 14.1-3.7 ext.）。

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

12 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）をTable 4-3に示す。

血漿中 NT-proBNP の 12 週時／ベースライン比の幾何平均（95% CI）は，LCZ696 群で 0.83（0.68，1.01），バルサルタン群で 1.08（0.89，1.32）であった。LCZ696 群の対ベースライン比はバルサルタン群に比べて 23%小さく（LCZ696 群／バルサルタン群比が 0.77），投与群間に有意な差がみられた（p = 0.0050）。

**Table 4-3　12 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）（PARAMOUNT，FAS）**

| | LCZ696 N = 148 | | Valsartan N = 146 | | 群間比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | 評価時／ベースライン比 幾何平均（95% CI） | n | 評価時／ベースライン比 幾何平均（95% CI） | LCZ696／バルサルタン比（95% CI） | p 値 |
| 血漿中 NT-proBNP | 134 | 0.83（0.68，1.01） | 132 | 1.08（0.89，1.32） | 0.77（0.64，0.92） | 0.0050* |

Source：Table 14.2-1.1 core
LCZ696／バルサルタン比及び p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬／ARB 治療の有無），及び地域を要因とし，対数変換した血漿中 NT-proBNP のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
評価時：12 週時の測定値を用い，12 週時の測定値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，ランダム化以降 12 週時以前の最後の測定値で補完した。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

**（2）副次評価項目**

**1）36 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）**

36 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）をTable 4-4に示す。

血漿中 NT-proBNP の 36 週時／ベースライン比の幾何平均（95% CI）は，LCZ696 群で 0.78（0.59，1.02），バルサルタン群で 0.92（0.70，1.21）であった。LCZ696 群の対ベースライン比はバルサルタン群に比べて 15%小さかった（LCZ696 群／バルサルタン群比が 0.85）。

**Table 4-4　36 週時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）（PARAMOUNT，EES）**

| | LCZ696 N = 127 | | Valsartan N = 125 | | 群間比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | 評価時／ベースライン比 幾何平均（95% CI） | n | 評価時／ベースライン比 幾何平均（95% CI） | LCZ696／バルサルタン比（95% CI） | p 値 |
| 血漿中 NT-proBNP | 115 | 0.78（0.59，1.02） | 116 | 0.92（0.70，1.21） | 0.85（0.65，1.09） | 0.2023 |

Source：Table 14.2-1.1 ext.
LCZ696／バルサルタン比及び p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬／ARB 治療の有無），及び地域を要因とし，対数変換した血漿中 NT-proBNP のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
幾何平均とその 95% CI：ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換した。
評価時：36 週時の測定値を用い，LOCF 法は適用しなかった。

**2）36 週時の心エコーパラメータの変化量**

36 週時の心エコーパラメータのベースラインからの変化量をTable 4-5に示す。

左房サイズのパラメータである左房径，左房容積，及び左房容積係数は，いずれの投与群でも 36 週時にベースラインから減少がみられ，その変化量（最小二乗平均）の群間差は，それぞれ−0.08 cm，−5.70 mL，及び−3.14 mL/m$^2$ であった。いずれのパラメータも LCZ696 群の変化量はバルサルタン群と比べ有意に大きく（いずれも $p < 0.05$），LCZ696 による明らかな左房縮小が示された。

あらかじめ定義した心拡張機能［僧帽弁輪移動速度（e'波）側壁側及び E/e'比］には，LCZ696 群でバルサルタン群に対し有意な変化はみられなかった。また，LVEF 及び左室心筋重量係数にも投与群間に有意な差はみられなかった。

**Table 4-5　36 週時の心エコーパラメータのベースラインからの変化量（PARAMOUNT，EES）**

| | LCZ696 N = 127 | | Valsartan N = 125 | | 群間比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | ベースラインからの変化量 LSmean（SE） | n | ベースラインからの変化量 LSmean（SE） | 群間差 LSmean（95% CI） | p 値 |
| 左室拡張末期径（cm） | 98 | −0.23 (0.051) | 107 | −0.19 (0.051) | −0.04 (−0.14, 0.05) | 0.3684 |
| 左室収縮末期径（cm） | 98 | −0.12 (0.044) | 107 | −0.11 (0.044) | 0.00 (−0.09, 0.08) | 0.9179 |
| 左室拡張末期容積（mL） | 94 | −12.66 (2.094) | 111 | −14.31 (2.027) | 1.65 (−2.10, 5.40) | 0.3870 |
| 左室収縮末期容積（mL） | 95 | −8.49 (1.251) | 111 | −9.64 (1.215) | 1.15 (−1.09, 3.38) | 0.3137 |
| 左室駆出率（%） | 94 | 2.62 (0.778) | 111 | 2.90 (0.755) | −0.28 (−1.66, 1.11) | 0.6934 |
| 一回拍出量（mL） | 94 | −4.34 (1.448) | 111 | −4.63 (1.400) | 0.29 (−2.30, 2.88) | 0.8260 |
| 拡張末期心室中隔壁厚（cm） | 98 | 0.01 (0.020) | 106 | 0.01 (0.020) | 0.00 (−0.04, 0.04) | 0.9757 |
| 拡張末期左室後壁厚（cm） | 99 | 0.00 (0.015) | 107 | 0.01 (0.015) | −0.01 (−0.04, 0.02) | 0.5350 |
| 相対壁厚 | 98 | 0.02 (0.008) | 107 | 0.02 (0.008) | 0.00 (−0.01, 0.02) | 0.9617 |
| 左室心筋重量（g） | 97 | −11.26 (4.145) | 106 | −8.00 (4.106) | −3.25 (−10.92, 4.41) | 0.4034 |
| 左室心筋重量係数（g/m$^2$） | 91 | −3.95 (2.249) | 100 | −1.94 (2.283) | −2.01 (−6.21, 2.20) | 0.3484 |
| 左房径（cm） | 99 | −0.21 (0.043) | 108 | −0.12 (0.042) | −0.08 (−0.16,−0.01) | 0.0337* |
| 左房容積（mL） | 96 | −8.08 (2.133) | 112 | −2.38 (2.057) | −5.70 (−9.49,−1.91) | 0.0034* |
| 左房容積係数（mL/m$^2$） | 90 | −4.02 (1.260) | 106 | −0.88 (1.237) | −3.14 (−5.41,−0.88) | 0.0069* |
| 左室流入血流速度（E 波）（cm/s） | 100 | −0.60 (2.947) | 112 | 4.12 (2.897) | −4.72 (−10.06, 0.62) | 0.0831 |
| 心房収縮期血流速度（A 波）（cm/s） | 60 | −0.39 (4.199) | 68 | 0.59 (4.265) | −0.98 (−8.33, 6.37) | 0.7927 |
| E/A 比 | 60 | 0.01 (0.080) | 68 | 0.07 (0.081) | −0.06 (−0.20, 0.08) | 0.4258 |
| 僧帽弁輪移動速度（e'波）中隔側（cm/s） | 79 | 1.00 (0.266) | 98 | 0.98 (0.260) | 0.02 (−0.48, 0.53) | 0.9263 |
| 僧帽弁輪移動速度（e'波）側壁側（cm/s） | 84 | 0.71 (0.307) | 96 | 0.95 (0.296) | −0.24 (−0.82, 0.33) | 0.4033 |
| E/e'比 | 83 | −1.18 (0.561) | 95 | −0.75 (0.543) | −0.43 (−1.48, 0.62) | 0.4187 |
| 等容弛緩時間（ms） | 35 | 0.01 (0.002) | 42 | 0.01 (0.002) | 0.00 (0.00, 0.01) | 0.4537 |
| 三尖弁逆流速度（m/s） | 35 | −0.05 (0.081) | 42 | 0.00 (0.079) | −0.06 (−0.19, 0.07) | 0.3780 |

Source：Table 14.2-4.1c ext.
投与群間差及び p 値は，投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬／ARB 治療の有無），及び地域を要因とし，それぞれのパラメータのベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
ベースラインからの変化量：36 週時 − ベースライン
LSmean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差

評価時：Day 252 から 30 日以内の 36 週時の測定値を用い，LOCF 法は適用しなかった。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

### 3）NYHA 分類のベースラインからの変化

36 週時の NYHA 分類のベースラインからの変化のシフトテーブルをTable 4-6に示す。

NYHA 分類が II 度（ベースライン）から，I 度（36 週時）に改善した被験者の割合は，LCZ696 群で 12.6%，バルサルタン群で 7.2%であり，III 度から II 度に改善した被験者の割合は，それぞれ 10.2%，6.4%であった。NYHA 分類で改善がみられた被験者の割合の合計は，LCZ696 群で 22.8%，バルサルタン群で 13.6%であり，LCZ696 群はバルサルタン群と比べて有意な改善を示した（p = 0.0488）。

**Table 4-6　36 週時の NYHA 分類のベースラインからの変化のシフトテーブル（PARAMOUNT，EES）**

| 投与群 | ベースライン | 36 週時 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | p 値 |
| LCZ696 | I 度 | 1 (0.8) | 0 | 1 ( 0.8) | 0 | 0 | 0.0488* |
| | II 度 | 100 (78.7) | 16 (12.6) | 80 (63.0) | 4 ( 3.1) | 0 | |
| | III 度 | 26 (20.5) | 0 | 13 (10.2) | 13 (10.2) | 0 | |
| | IV 度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 合計 | 127 (100.0) | 16 (12.6) | 94 (74.0) | 17 (13.4) | 0 | |
| Valsartan | I 度 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | |
| | II 度 | 102 (81.6) | 9 (7.2) | 89 (71.2) | 4 (3.2) | 0 | |
| | III 度 | 22 (17.6) | 0 | 8 (6.4) | 14 (11.2) | 0 | |
| | IV 度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 合計 | 125 (100.0) | 9 (7.2) | 98 (78.4) | 18 (14.4) | 0 | |

Source：Table 14.2-5.1a ext.
p 値は，modified ridit スコアの平均値を基に算出した。
評価時：36 週時の測定値を用い，36 週時の測定値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，8 週時又はそれ以降の最後の測定値で補完した。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

### 4）msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量

FAS での 12 週時の msSBP 及び msDBP は，いずれの投与群でもベースラインから低下した。12 週時の msSBP のベースラインからの変化量は，LCZ696 群及びバルサルタン群でそれぞれ−7.17 mmHg 及び−1.42 mmHg であった（p = 0.0012，ANCOVA）。また，12 週時の msDBP のベースラインからの変化量は，LCZ696 群及びバルサルタン群でそれぞれ−4.50 mmHg 及び−2.60 mmHg であった（p = 0.0875，ANCOVA）（Table 14.2-12.1 core）。

EES での 36 週時の msSBP 及び msDBP は，いずれの投与群でもベースラインから低下した。36 週時の msSBP のベースラインからの変化量は，LCZ696 群及びバルサルタン群でそれぞれ

−7.47 mmHg 及び−2.18 mmHg であった（p = 0.0045，ANCOVA）。また，36 週時の msDBP のベースラインからの変化量は，LCZ696 群及びバルサルタン群でそれぞれ−5.28 mmHg 及び−1.39 mmHg であった（p = 0.0008，ANCOVA）（Table 14.2-12.1 ext.）。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬の投与期間の平均値は，LCZ696 群で 218.9 日，バルサルタン群で 215.6 日であり，中央値はいずれの投与群も 252 日であった（Table 14.3-1.1 ext.）。

### （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 4-7に示す。

**Table 4-7　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（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696<br>N = 149<br>n (%) | Valsartan<br>N = 152<br>n (%) | 合計<br>N = 301<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 有害事象 | 96 (64.4) | 111 (73.0) | 207 (68.8) |
| 副作用 | 28 (18.8) | 34 (22.4) | 62 (20.6) |
| 死亡 | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 3 (1.0) |
| 重篤な有害事象 | 22 (14.8) | 30 (19.7) | 52 (17.3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 15 (10.1) | 17 (11.2) | 32 (10.6) |

Source：Table 14.3.1-1.1 ext.，Table 14.3.1-1.6 ext.，Table 14.3.1-1.3 ext.，Table 14.3.1-1.4 ext.，Table 14.3.1-1.5 ext.

#### 1）有害事象

二重盲検治療期（SAF）の有害事象発現被験者数・発現率を投与群別にTable 4-8に示す。

二重盲検治療期（SAF）に報告された有害事象発現率は，LCZ696 群で 64.4%（96/149 名），バルサルタン群で 73.0%（111/152 名）であり，LCZ696 群はバルサルタン群と比べて低かった。

全体で，低血圧（12.0%）の発現率が最も高く，次いで高カリウム血症（7.0%），呼吸困難（6.6%），無力症（6.3%），浮動性めまい，咳嗽，尿路感染（各 5.6%）の順であった。

バルサルタン群と比較して LCZ696 群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，低血圧（LCZ696 群 14.1%，バルサルタン群 9.9%，以下同順），高カリウム血症（8.1%，5.9%），下痢（6.7%，2.6%），浮動性めまい（6.7%，4.6%），気管支炎（4.0%，2.0%），回転性めまい（4.0%，0.7%），関節痛（3.4%，1.3%），胃腸炎（3.4%，0.7%），四肢痛（3.4%，1.3%），非心臓性胸痛（2.7%，0.7%），脂質異常症（2.0%，0.0%）であった。一方，LCZ696 群と比較してバルサルタン群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，呼吸困難（4.0%，9.2%），尿路感染

（4.0%，7.2%），末梢性浮腫（3.4%，5.9%），心房細動（2.0%，5.3%），便秘，起立性低血圧，及びそう痒症（各 1.3%，3.3%），腎機能障害（0.7%，3.3%），痛風（0.0%，2.6%），不安，帯状疱疹，倦怠感，筋骨格痛，腎不全，及び呼吸不全（各 0.0%，2.0%）であった。

**Table 4-8　有害事象発現被験者数・発現率（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF）**

| PT | LCZ696<br>N = 149<br>n (%) | Valsartan<br>N = 152<br>n (%) | 合計<br>N = 301<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 96 (64.4) | 111 (73.0) | 207 (68.8) |
| 低血圧 | 21 (14.1) | 15 (9.9) | 36 (12.0) |
| 高カリウム血症 | 12 (8.1) | 9 (5.9) | 21 (7.0) |
| 下痢 | 10 (6.7) | 4 (2.6) | 14 (4.7) |
| 浮動性めまい | 10 (6.7) | 7 (4.6) | 17 (5.6) |
| 無力症 | 9 (6.0) | 10 (6.6) | 19 (6.3) |
| 咳嗽 | 9 (6.0) | 8 (5.3) | 17 (5.6) |
| 気管支炎 | 6 (4.0) | 3 (2.0) | 9 (3.0) |
| 心不全 | 6 (4.0) | 6 (3.9) | 12 (4.0) |
| 呼吸困難 | 6 (4.0) | 14 (9.2) | 20 (6.6) |
| 動悸 | 6 (4.0) | 5 (3.3) | 11 (3.7) |
| 尿路感染 | 6 (4.0) | 11 (7.2) | 17 (5.6) |
| 回転性めまい | 6 (4.0) | 1 (0.7) | 7 (2.3) |
| 狭心症 | 5 (3.4) | 3 (2.0) | 8 (2.7) |
| 関節痛 | 5 (3.4) | 2 (1.3) | 7 (2.3) |
| 背部痛 | 5 (3.4) | 5 (3.3) | 10 (3.3) |
| 胃腸炎 | 5 (3.4) | 1 (0.7) | 6 (2.0) |
| 末梢性浮腫 | 5 (3.4) | 9 (5.9) | 14 (4.7) |
| 四肢痛 | 5 (3.4) | 2 (1.3) | 7 (2.3) |
| 貧血 | 4 (2.7) | 6 (3.9) | 10 (3.3) |
| 消化不良 | 4 (2.7) | 2 (1.3) | 6 (2.0) |
| インフルエンザ | 4 (2.7) | 5 (3.3) | 9 (3.0) |
| 非心臓性胸痛 | 4 (2.7) | 1 (0.7) | 5 (1.7) |
| 発熱 | 4 (2.7) | 2 (1.3) | 6 (2.0) |
| 腹痛 | 3 (2.0) | 3 (2.0) | 6 (2.0) |
| 不安定狭心症 | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 4 (1.3) |
| 心房細動 | 3 (2.0) | 8 (5.3) | 11 (3.7) |
| 白内障 | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 4 (1.3) |
| 脂質異常症 | 3 (2.0) | 0 (0.0) | 3 (1.0) |
| 疲労 | 3 (2.0) | 6 (3.9) | 9 (3.0) |
| 頭痛 | 3 (2.0) | 4 (2.6) | 7 (2.3) |
| 高血圧 | 3 (2.0) | 6 (3.9) | 9 (3.0) |
| 低カリウム血症 | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 4 (1.3) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (2.0) | 5 (3.3) | 8 (2.7) |
| 悪心 | 3 (2.0) | 4 (2.6) | 7 (2.3) |

| PT | LCZ696<br>N = 149<br>n (%) | Valsartan<br>N = 152<br>n (%) | 合計<br>N = 301<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 上気道感染 | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 4 (1.3) |
| 便秘 | 2 (1.3) | 5 (3.3) | 7 (2.3) |
| 起立性低血圧 | 2 (1.3) | 5 (3.3) | 7 (2.3) |
| 湿性咳嗽 | 2 (1.3) | 4 (2.6) | 6 (2.0) |
| そう痒症 | 2 (1.3) | 5 (3.3) | 7 (2.3) |
| 徐脈 | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 5 (1.7) |
| 慢性心不全 | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 5 (1.7) |
| 不眠症 | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 5 (1.7) |
| 腎機能障害 | 1 (0.7) | 5 (3.3) | 6 (2.0) |
| 気道感染 | 1 (0.7) | 4 (2.6) | 5 (1.7) |
| 急性心不全 | 1 (0.7) | 3 (2.0) | 4 (1.3) |
| 不安 | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (1.0) |
| 痛風 | 0 (0.0) | 4 (2.6) | 4 (1.3) |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (1.0) |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (1.0) |
| 筋骨格痛 | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (1.0) |
| 腎不全 | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (1.0) |
| 呼吸不全 | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 3 (1.0) |

Source：Table 14.3.1-1.1 ext.
PT は LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

**2）副作用**

二重盲検治療期の副作用の発現率は，LCZ696 群で 18.8%（28/149 名），バルサルタン群で 22.4%（34/152 名）であった。全体で，低血圧（8.0%）の発現率が最も高く，次いで高カリウム血症（2.7%），呼吸困難（2.0%），浮動性めまい，起立性低血圧（各 1.7%）の順に高かった。バルサルタン群と比較して LCZ696 群で 2%以上発現率が高かった副作用は，低血圧（LCZ696 群 9.4%，バルサルタン群 6.6%，以下同順）のみであった。LCZ696 群と比較してバルサルタン群で 2%以上発現率が高かった副作用は，呼吸困難（0.7%，3.3%）及び腎機能障害（0.0%，2.0%）であった（Table 14.3.1-1.6 ext.）。

**3）重症度別の有害事象**

二重盲検治療期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度な有害事象が発現した被験者の割合は LCZ696 群で 9.4%（14/149 名），バルサルタン群で 12.5%（19/152 名）であった。

### （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に至った有害事象一覧をTable 4-9に示す。

二重盲検治療期に LCZ696 群の 1 名及びバルサルタン群の 2 名が死亡した（Table 4-7）。死亡に至った有害事象は，LCZ696 群の 1 名が腹腔ドレナージ，バルサルタン群の 2 名が心肺停止及び心不全（各 1 名）であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

**Table 4-9　死亡に至った有害事象一覧（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF）**

| 投与群 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 最終投与日 | 最終投与日(日) [a)] | 死亡日 | 死亡日(日) [a)] | 有害事象(SOC / PT) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 | CAN/0041/00003 | 70/M/Ca | 20MAY2010 | 13 | 27MAY2010 | 20 | 外科および内科処置／腹腔ドレナージ |
| Valsartan | IND/0088/00017 | 67/M/As | 27DEC2010 | 196 | 28DEC2010 | 197 | 心臓障害／心肺停止 |
| | IND/0090/00001 | 70/M/As | 27JAN2010 | 6 | 27JAN2010 | 6 | 心臓障害／心不全 |

Source：Listing 14.3.2-1.1 ext.
実施国：CAN＝カナダ，IND＝インド
性別：M＝男性
人種：Ca＝白人，As＝アジア人
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。

#### 2）重篤な有害事象

二重盲検治療期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 2 名以上）をTable 4-10に示す。

重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群で 14.8%（22/149 名），バルサルタン群で 19.7%（30/152 名）であった。

重篤な有害事象のうち，治験薬との関連を否定されなかった事象は，LCZ696 群で 5 名に 6 件（血管浮腫及び末梢性浮腫が 1 名，無力症，高カリウム血症，低血圧，及び急性腎不全が各 1 名），バルサルタン群で 2 名に 2 件（呼吸困難及び低血圧が各 1 名）であった（Listing 14.3.2-1.2 ext.）。

**Table 4-10　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 2 名以上）（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF）**

| PT | LCZ696 N = 149 n (%) | Valsartan N = 152 n (%) | 合計 N = 301 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 22 (14.8) | 30 (19.7) | 52 (17.3) |
| 不安定狭心症 | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 4 (1.3) |
| 心不全 | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 5 (1.7) |
| 貧血 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 3 (1.0) |
| 無力症 | 2 (1.3) | 0 | 2 (0.7) |
| 呼吸困難 | 2 (1.3) | 4 (2.6) | 6 (2.0) |

| PT | LCZ696 N = 149 n (%) | Valsartan N = 152 n (%) | 合計 N = 301 n (%) |
|---|---|---|---|
| 高カリウム血症 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 3 (1.0) |
| 低血圧 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 3 (1.0) |
| 急性腎不全 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 3 (1.0) |
| 狭心症 | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 3 (1.0) |
| 心房細動 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 2 (0.7) |
| 急性心不全 | 1 (0.7) | 3 (2.0) | 4 (1.3) |
| 胃出血 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 湿性咳嗽 | 0 | 3 (2.0) | 3 (1.0) |
| 発熱 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 呼吸不全 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 尿路感染 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.7) |

Source：Table 14.3.1-1.4 ext.
PT は LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

二重盲検治療期の投与中止に至った有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で 2 名以上）を投与群別にTable 4-11に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ696 群で 10.1%（15/149 名），バルサルタン群 11.2%（17/152 名）であった（Table 14.3.1-1.5）。治験薬との関連を否定された事象は，LCZ696 群の高カリウム血症（3 名），急性心筋梗塞，下痢，心筋梗塞（各 1 名），バルサルタン群の高カリウム血症，低血圧，急性腎不全，心原性ショック，呼吸困難，帯状疱疹，下肢骨折，肺炎（各 1 名）で，これら以外の事象は治験薬との関連を否定されなかった（Listing 14.3.2-1.3 ext.）。

**Table 4-11　投与中止に至った有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で 2 名以上）（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF）**

| PT | LCZ696 N = 149 n (%) | Valsartan N = 152 n (%) | 合計 N = 301 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 15 (10.1) | 17 (11.2) | 32 (10.6) |
| 高カリウム血症 | 5 (3.4) | 3 (2.0) | 8 (2.7) |
| 低血圧 | 2 (1.3) | 4 (2.6) | 6 (2.0) |
| 末梢性浮腫 | 2 (1.3) | 0 | 2 (0.7) |
| 呼吸困難 | 0 | 3 (2.0) | 3 (1.0) |

Source：Table 14.3.1-1.5 ext.
PT は LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

**2）その他の重要な有害事象**

血管浮腫が疑われる事象として，二重盲検治療期に LCZ696 群で血管浮腫，眼窩周囲浮腫が各 1 名に，バルサルタン群で咽喉絞扼感が 1 名に報告された。血管浮腫判定委員会による判定の結果，LCZ696 群で報告された眼窩周囲浮腫のみ血管浮腫と判定された（Listing 16.2.7-1.2 ext.）。眼窩周囲浮腫は軽度で非重篤であり，治験薬との関連は否定されなかった。被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。本事象は最終報告時点で継続していた（Listing 16.2.7-1.1）。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

すべての血液学的検査項目で，ベースラインから 36 週時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（Table 14.3-2.1.1 ext.，Table 14.3-2.1.2 ext.）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，「ヘマトクリット 37%以下（男性），32%以下（女性）」の発現率は，LCZ696 群及びバルサルタン群でそれぞれ 8.1%及び 14.0%と最も発現率が高かった。その他，「ヘモグロビン 115 g/L 以下（男性），95 g/L 以下（女性）」，「白血球数 2.8 × $10^9$/L 以下」，「白血球数 16.0 × $10^9$/L 以上」，「血小板数 75 × $10^9$/L 以下」，「血小板数 700 × $10^9$/L 以上」が認められたが，発現率は低く，投与群間に大きな違いは認められなかった（Table 14.3-2.6 ext.）。

**2）血液生化学的検査**

36 週時の尿酸値のベースラインからの平均変化量は，LCZ696 群で−17 µmol/L，バルサルタン群で 27 µmol/L であり，投与群間でわずかに違いが認められた。尿酸以外の血液生化学的検査項目は，ベースラインから 36 週時までの平均変化量に投与群間で大きな違いは認められなかった（Table 14.3-2.2.1 ext.）。

二重盲検治療期の血清クレアチニン，カリウム，及び eGFR の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別にTable 4-12に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で，「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，LCZ696 群で 16.2%，バルサルタン群で 11.2%であり，バルサルタン群より LCZ696 群で高かったが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」はそれぞれ 3.4%，4.2%で，投与群間で違いは認められなかった。

腎機能に関連する血清クレアチニン及び eGFR のそれぞれの基準に該当した被験者の割合は，投与群間で大きな違いは認められなかった。

**Table 4-12　血清クレアチニン，カリウム，及び eGFR の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合（PARAMOUNT，二重盲検治療期，SAF）**

| 臨床検査項目 | 基準 | LCZ696 N = 149 n (%) | Valsartan N = 152 n (%) | 合計 N = 301 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 血清クレアチニン (μmol/L) | 合計 | 148 (100.0) | 143 (100.0) | 291 (100.0) |
| | > 176.8 | 12 ( 8.1) | 7 ( 4.9) | 19 ( 6.5) |
| | > 265.2 | 1 ( 0.7) | 0 | 1 ( 0.3) |
| | ≥ 50% ベースラインから増加 | 17 ( 11.5) | 19 ( 13.3) | 36 ( 12.4) |
| | > 44.2 μmol/L ベースラインから増加 | 18 ( 12.2) | 14 ( 9.8) | 32 ( 11.0) |
| カリウム (mmol/L) | 合計 | 148 (100.0) | 143 (100.0) | 291 (100.0) |
| | < 3.5 | 9 ( 6.1) | 10 ( 7.0) | 19 ( 6.5) |
| | > 5.5 | 24 ( 16.2) | 16 ( 11.2) | 40 ( 13.7) |
| | ≥ 6.0 | 5 ( 3.4) | 6 ( 4.2) | 11 ( 3.8) |
| eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) | 合計 | 147 (100.0) | 141 (100.0) | 288 (100.0) |
| | < 30 | 14 ( 9.5) | 10 ( 7.1) | 24 ( 8.3) |
| | < 60 | 93 ( 63.3) | 99 ( 70.2) | 192 ( 66.7) |
| | ≥ 25% ベースラインから減少 | 41 ( 27.9) | 43 ( 30.5) | 84 ( 29.2) |
| | ≥ 40% ベースラインから減少 | 14 ( 9.5) | 15 ( 10.6) | 29 ( 10.1) |
| | ≥ 50% ベースラインから減少 | 5 ( 3.4) | 4 ( 2.8) | 9 ( 3.1) |
| | ≥ 30 mL/min/1.73 $m^2$ ベースラインから減少 | 11 ( 7.5) | 12 ( 8.5) | 23 ( 8.0) |

Source：Table 14.3-2.8 ext.

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重，坐位及び立位の脈拍数について，ベースラインから 36 週時までの変化量はいずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（Table 14.3-3.1 ext.）。

なお，「msSBP がベースラインから 30 mmHg 以上低下」（LCZ696 群 25.0%，バルサルタン群 15.2%，以下同順）に該当した被験者の割合は LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高かった。一方，「坐位脈拍数が 50 bpm 以下及びベースラインから 15 bpm 以上低下」（2.0%，6.2%）及び「msDBP が 105 mmHg 以上でベースラインから 10 mmHg 以上上昇」（0.0%，2.8%）に該当した被験者の割合は，バルサルタン群で LCZ696 群と比べて高かった（Table 14.3-3.3 ext.）。

## 4.1.6 D2301 試験（PARAGON-HF）（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-6-D2301 試験，5.3.5.3-11-PARAGON Appendix-Japan（日本人及び東アジア人部分集団の解析帳票）

**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 valsartan, on morbidity and mortality in heart failure patients (NYHA Class II-IV) with preserved ejection fraction

**治験実施医療機関**

計 755 医療機関（日本，米国，カナダ　他，計 43 ヵ国）

**試験期間**

2014 年 7 月 18 日（最初の被験者の登録日）
2019 年 6 月 7 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**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）の保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）患者（LVEF ≥ 45%）を対象に，心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイントの発現率を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。

**副次目的**

- 8 ヵ月時の心不全症状及び身体的制限に関する clinical summary score［Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）により評価］の変化量を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する（試験開始時：探索目的，治験実施計画書改訂 2：副次目的）。
- 8 ヵ月時の NYHA 心機能分類の改善を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 以下のコンポーネントからなる腎複合エンドポイントの初回発現までの時間を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する：1) 腎死，2) 末期腎不全（end stage renal disease，ESRD）への移行，3) 推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate，eGFR）がベースラインから 50%以上低下，4) 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（試験開始時：探索目的，治験実施計画書改訂 2：副次目的。4) は改訂 2 で削除）。

- 全死亡までの時間を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。

**探索目的**

- 心血管死，心不全によるすべての入院，すべての非致死性の脳卒中，及びすべての非致死性の心筋梗塞からなる複合エンドポイントの発現率を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。イベントには，初回及び再発イベントを含む（試験開始時：副次目的，治験実施計画書改訂 2：探索目的）。
- 8 ヵ月時の clinical composite assessment［NYHA 心機能分類，被験者による global assessment，及び重大なイベント（心血管死及び心不全による入院と定義）により評価］の変化を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 8 ヵ月時の被験者による global assessment を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 心房細動・心房粗動の新規発症までの時間を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する（試験開始時：副次目的，治験実施計画書改訂 2：探索目的）。
- 健康関連の生活の質の変化［単盲検実薬投与観察期（以下，実薬投与観察期）のベースラインからの変化及び二重盲検治療期のベースラインからの変化］を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する［KCCQ の合計スコア，clinical summary score，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］。
- 心血管死及びすべての心不全悪化の発現率を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。以下のいずれかのイベントを，心血管死又は心不全悪化と定義する：1) 心血管死，2) 心不全による入院，3) 静脈内うっ血除去療法（利尿薬，nesiritide 等のナトリウム利尿ペプチド，強心薬，又はニトログリセリンの静脈内投与）を受け，その状況（救急室，診察室，外来治療施設等）にかかわらず，正式な入院に至らなかった場合。
- 入院（すべて及び原因別）を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 12 ヵ月時までの院外生存日数を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- eGFR 変化率を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 糖尿病の新規発症までの時間を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 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）の減少を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 心不全による入院からの退院後 30 日以内の心不全による再入院の回数及び再入院率を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 心不全による入院から再入院までの時間を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。

- サブスタディに参加した被験者を対象に，事前に定義したバイオマーカー（心臓，血管，腎，コラーゲン，代謝，及び炎症マーカー等）の，規定評価時のベースラインからの変化を指標として，バイオマーカーのプロファイルについて LCZ696 をバルサルタンと比較する。
- サブスタディに参加した被験者を対象に，定常状態での LCZ696 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。
- アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme，ACE）阻害薬に対する忍容性が不良な患者を対象に，主要評価項目，副次評価項目，及び主要な探索的評価項目を指標として，LCZ696 の効果をバルサルタンと比較する。
- 2 年時の認知機能（Mini-Mental State Examination により評価）の変化を指標として，LCZ696 の認知機能への影響をバルサルタンと比較する（治験実施計画書改訂 2 で追加）。

**試験方法**

本試験は，HFpEF 患者（LVEF ≥ 45%）を対象に，LCZ696 200 mg 1 日 2 回（bis in die，bid）投与とバルサルタン 160 mg bid 投与の効果を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。本試験はスクリーニング期（2 週間），実薬投与観察期（3～8 週間），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された（Figure 4-1）。本試験の投与期間は 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，実薬投与観察期に移行した。実薬投与観察期では，ACE 阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker，ARB），又はレニン阻害薬の治験薬との併用を禁止した。実薬投与観察期では，最初にバルサルタン 80 mg bid（Visit 102）を 1～2 週間投与した後，忍容性が確認された被験者に LCZ696 100 mg bid を 2～4 週間投与した（Visit 103）。ただし，日本人被験者，組入れ時の ACE 阻害薬又は ARB の 1 日用量が規定未満であった被験者，及び治験担当医師が本投与を判断した被験者に対しては，40 mg bid（Visit 101）を 1～2 週間投与した後，80 mg bid に増量することとした。LCZ696 への切替えは，安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たした被験者でのみ実施した。

本試験に日本が参加するにあたり日本の規制当局からの要請に伴い，日本人被験者に対して，実薬投与観察期に以下の規定を追加した（治験実施計画書改訂 4）。

- 実薬投与観察期を Visit 101 から開始する。
- スクリーニング前 30 日間に ACE 阻害薬又は ARB を使用していない被験者では，Visit 101 の約 1 週間後に来院（Visit 101J）を追加し，その約 1 週間後に Visit 102 を実施する。
- Visit 101J 及び Visit 102 で安全性評価のための臨床検査を実施する。

実薬投与観察期中の治験薬の減量又は中断は不可とし，治験薬投与に対する忍容性不良，血管浮腫，又は安全性モニタリング基準への不適合がみられた被験者は試験を中止した。

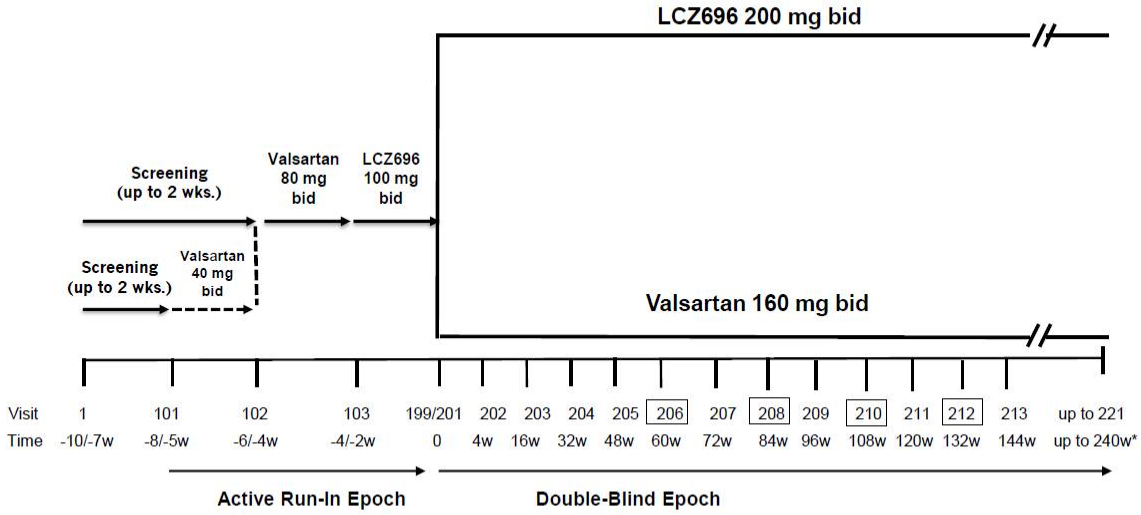
実薬投与観察期終了時（Visit 199）に安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たし，2 週間以上の LCZ696 100 mg bid 投与に対する忍容性が確認された被験者を，二重盲検治療期に LCZ696 群（LCZ696 200 mg bid）又はバルサルタン群（バルサルタン 160 mg bid）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した（Visit 201）。二重盲検治療期の治験薬投与開始日は，実薬投与観察期の LCZ696 の投与を禁止した。二重盲検治療期に目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はバルサルタン 160 mg bid）に対して忍容でない場合は減量又は中断を可とした。被験者は，ランダム化来院（Visit 201）から 4 週，16 週，32 週，48 週時に来院し，その後は来院と電話連絡による確認を 12 週ごとに交互に実施することとした。

二重盲検治療期では，日本人被験者に以下の規定を追加した（治験実施計画書改訂 4）。

- ランダム化来院（Visit 201）から約 1 週間（Visit 201J1），8 週間（Visit 202J8），及び 12 週間（Visit 202J12）後に来院を追加する。
- 48 週時（Visit 205）の後も，電話連絡による確認ではなく来院する。

本試験では，有効性の中間解析を 1 回，安全性の中間解析を 6 ヵ月ごとに実施する計画とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（PARAGON-HF）**




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

**Table 4-1 安全性モニタリング基準（PARAGON-HF）**

| パラメータ | スクリーニング時（Visit 1） | 実薬投与観察期（Visit 103）<br>実薬投与観察期終了/ランダム化時（Visit 199/201） |
|---|---|---|
| カリウム値 | K ≤ 5.2 mmol/L (mEq/L) | K ≤ 5.4 mmol/L (mEq/L) |
| 腎機能 | eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 $m^2$ | eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 $m^2$<br>Visit 1 と比較した eGFR の低下率 < 35% |
| 血圧 | SBP ≥ 110 mmHg | 治験担当医師の判断で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 |
| 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病態がみられないこと | 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：Table 9-2
eGFR = 推算糸球体濾過量
スクリーニング時（Visit 1），実薬投与観察期の LCZ696 投与開始時（Visit 103）及び実薬投与観察期終了/ランダム化時（Visit 199/201）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：4300 名（2150 名／投与群）［治験実施計画書改訂 3：4600 名（2300 名／投与群）］

### 被験者数設定の根拠

被験者数は，比例率モデルのシミュレーションに基づき算出した。過去の臨床試験（CHARM-Preserved，カンデサルタンとプラセボの比較），より高リスクの心不全患者集団を反映していると考えられる過去の試験，及び公表文献の結果に基づき，主要評価項目に該当するイベントの年間発現率を 9%，心血管死の年間発現率を 4%と推定した。目標とする発現率比の減少率を 22%とし，組入れ期間を 29 ヵ月，追跡調査期間を 26 ヵ月と仮定した場合に，セミパラメトリック比例率モデル（LWYY モデル）を用いた群間比較で，検出力 90%超を得るために必要なイベント数は 1721 件，被験者数は 4300 名と見積もった。

治験実施計画書改訂 3 で，B2314 試験（PARADIGM-HF）の成績（心不全による再入院がエナラプリルと比較して LCZ696 で約 25%減少）を踏まえ，心不全による再入院の 25%の減少を検出するための検出力を 81%から 85%に増加させることを目的として，目標被験者数を 4600 名（イベント数 1847 件）に変更した。

なお，被験者数の再推定を，有効性に関する中間解析を実施する時期付近に，盲検下で検討することとした。

## 対象疾患及び主要な組入れ基準

- 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。
- 55 歳以上（治験実施計画書改訂 2：50 歳以上）の男女。

- スクリーニング期中又は Visit 1 前 6 ヵ月以内に医療機関で実施された心エコーによる測定結果に基づく LVEF が 45%以上。
- Visit 1 前 30 日間以上にわたり，利尿薬による治療を要する心不全症状がある患者。
- Visit 1 に心不全症状（NYHA 心機能分類 II～IV 度）がある患者。
- 心エコー（スクリーニング期中又は Visit 1 前 6 ヵ月以内に医療機関で実施）による以下の測定結果のうち 1 種類以上に該当する構造的心疾患がある患者：
  a. 以下に定義される左房拡大：左房径 3.8 cm 以上，左房長 5.0 cm 以上，左房面積 20 $cm^2$ 以上，左房容積 55 mL 以上，又は左房容積係数 29 $mL/m^2$ 以上
  b. 以下に定義される左室肥大：中隔壁厚又は後壁厚が 1.1 cm 以上
- 以下のいずれかに該当する患者：
  a. Visit 1 前 9 ヵ月以内に心不全により入院し（心不全が入院の主な理由となった場合），かつ 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）が 200 pg/mL 超（Visit 1 の心電図で心房細動・心房粗動がみられない患者）又は 600 pg/mL 超（Visit 1 の心電図で心房細動・心房粗動がみられる患者）（治験実施計画書改訂 2 で NT-proBNP の規定を追加）
  b. NT-proBNP が 300 pg/mL 超（Visit 1 の心電図で心房細動・心房粗動がみられない患者）又は 900 pg/mL 超（Visit 1 の心電図で心房細動・心房粗動がみられる患者）

主な除外基準を以下に示す。

- 以下のいずれかに該当する患者：
  a. Visit 1 の収縮期血圧が 180 mmHg 以上
  b. 降圧薬を 3 種類以上使用していない患者で，Visit 1 の収縮期血圧が 150 mmHg 超 180 mmHg 未満。降圧薬には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：サイアザイド等の利尿薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬，ACE 阻害薬，ARB，β 遮断薬，カルシウム拮抗薬
  c. Visit 1 の収縮期血圧が 110 mmHg 未満
  d. 実薬投与観察期の LCZ696 投与開始前又は終了時の収縮期血圧が 100 mmHg 未満，若しくは症候性低血圧を有すると治験担当医師が判断した場合
- 以下のいずれかに該当する患者：
  a. Visit 1 の eGFR（MDRD による簡易式）が 30 $mL/min/1.73\ m^2$ 未満
  b. 実薬投与観察期の LCZ696 投与開始前又は終了時の eGFR が 25 $mL/min/1.73\ m^2$ 未満
  c. eGFR の低下率（Visit 1 から実薬投与観察期の LCZ696 投与開始前まで又は終了時まで）が 35%超
- 以下のいずれかに該当する患者：
  a. Visit 1 のカリウム値が 5.2 mmol/L 超

b. 実薬投与観察期の LCZ696 投与開始前又は終了時のカリウム値が 5.4 mmol/L 超

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 50 mg，100 mg，及び 200 mg 錠，バルサルタンは 40 mg，80 mg，及び 160 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。治験担当医師又は治験協力者は，二重盲検治療期開始時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，投与する薬剤の治験薬番号（投与群に対応）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。

**実薬投与観察期：**

適格性が確認された被験者にバルサルタン 40 mg bid を 1～2 週間（日本人被験者，組入れ時の ACE 阻害薬又は ARB の 1 日用量が規定未満であった被験者，及び治験担当医師が本投与を判断した被験者のみ），バルサルタン 80 mg bid を 1～2 週間，及び LCZ696 100 mg bid を 2～4 週間の順に投与した。LCZ696 への切替えは，安全性モニタリング基準（Table 4-1）を満たした被験者でのみ実施した。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。治験薬投与に対して忍容でない場合は，まず併用薬（例：利尿薬，降圧薬，硝酸薬）を減量又は中止することとした。それでも状態が改善されない場合や，血管浮腫が認められた場合，又は安全性モニタリング基準へ不適合の場合は試験を中止した。

**二重盲検治療期：**

LCZ696 群では LCZ696 200 mg bid を，バルサルタン群ではバルサルタン 160 mg bid を投与した。治験薬の目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はバルサルタン 160 mg bid）に対して忍容でない場合は，まず併用薬を減量又は中止することとした。低血圧又は浮動性めまいが認められた場合は，降圧薬及び血圧低下作用を有する薬剤の減量又は中止，若しくは利尿薬の減量を検討した。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。治験薬の用量レベルを以下に示す。

- dose level 3 = LCZ696 群：200 mg bid，バルサルタン群：160 mg bid（目標用量）
- dose level 2 = LCZ696 群：100 mg bid，バルサルタン群：80 mg bid
- dose level 1 = LCZ696 群：50 mg bid，バルサルタン群：40 mg bid

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。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。

**用法・用量の設定根拠**

LCZ696 の目標用量・用法である 200 mg bid は，1) 外国のガイドラインでの心不全患者に対する推奨用量である Diovan® 160 mg bid と同程度のバルサルタンの曝露量が得られること，2) cGMP の用量依存的な上昇からほぼ最大の NEP 阻害作用が期待されること，3) 心不全患者では NEP 阻害が心保護効果に重要な意味を持つと考えられ，bid 投与を選択することで 24 時間にわたる NEP 阻害効果をより確実に得られ，また低血圧のリスクを最小化できること，の主に 3 つの理由により設定した。

**対照薬選択の根拠**

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

HFpEF 患者でよくみられる合併症は RAAS 阻害を必要とするため，本試験のような長期の試験でプラセボを対照とするのは適切ではない。一方，ACE 阻害薬と LCZ696 の併用で血管浮腫のリスクが増大する可能性があること，また LCZ696 は $AT_1$ 受容体阻害作用を有し RAAS 阻害薬と併用できないため，本試験では RAAS 阻害薬を基礎治療とせず，対照薬とした。対照薬としてバルサルタンを選択した理由は，高頻度に処方される ARB であること，また，目標用量の LCZ696 を投与すると目標用量のバルサルタンを投与した場合と同様の全身曝露量が得られるためである。

**投与（観察）期間**

- スクリーニング期：2 週間
- 実薬投与観察期：3～8 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数が予定の数（試験開始時：1721 件，治験実施計画書改訂 3：1847 件）に到達するまで観察及びデータ収集を継続することとした。

**評価項目**

イベント発現までの時間の起点及び副次・探索的評価項目のベースラインは，いずれもランダム化時（Day 1）とした。被験者の来院又は電話連絡による確認は，0 及び 4 週時，4～12 ヵ月時（16～48 週時）に 4 ヵ月ごと，並びに 15 ヵ月時（60 週時）以降に 3 ヵ月ごとに実施し，有効性・安全性の項目について評価した。日本人被験者は，すべての評価を来院で実施することとし，また 1，8，及び 12 週時にも来院した。

**有効性**

**（1）主要評価項目**

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

**（2）副次評価項目**

- 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（16 週時），及び 8 ヵ月時（32 週時）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。
- 8 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
- 腎複合エンドポイントの初回発現までの時間
- 全死亡までの時間

**（3）重要な探索的評価項目**

- 8 ヵ月時の clinical composite assessment のベースラインからの変化
- EQ-5D VAS スケールのベースラインからの変化量
- 心血管死及びすべての心不全悪化（心不全による入院，うっ血除去のための経静脈治療施行の初回及び再発）の発現回数・率
- 退院後 30 日以内の心不全による再入院ありの被験者の割合
- 12 ヵ月時までの院外生存日数
- 血漿中 NT-proBNP のベースライン（実薬投与観察期の開始時）からの変化（対ベースライン比）
- 2 年時の MMSE のベースライン（ランダム化時）からの変化量

本試験では，エンドポイント判定委員会（Clinical Endpoint Adjudication Committee，CEC）が，主要，副次，又はその他のエンドポイントの基準を満たす可能性があるすべてのイベントを評価した。CEC はすべての死亡事象を分類し（心血管死 vs. 心血管死以外），非致死性の事象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。

有効性の解析には，データカットオフ日（主要評価項目に該当するイベントの発現件数及び発現被験者数が予定数に到達したと判断された日。2019 年 4 月 30 日）までに発現し，CEC が認定

した全データを用いた。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。

**主要評価項目の設定根拠**

HFpEF 治療の主な目標は，心不全による重大な致死性及び非致死性の転帰，すなわち心不全悪化による入院及び心血管死を軽減することである。心不全悪化は，HFpEF 患者で最も頻度の高い入院原因である。心不全による入院は患者の予後を規定する臨床的に重要な因子であり，心不全症候群の進行を反映するとともに，その後の再入院と死亡の両方のリスクが高いことを示す。

これまで，アウトカム試験ではイベントの初回発現までの時間に関する解析を用いて複合エンドポイントが評価されてきたが，この方法には限界があるとする認識が高まっている。イベントの初回発現までの時間では，最初に発現したイベントのみに焦点が当てられ，その後のイベントが考慮されないため，膨大な情報が失われることとなる。これは，心不全による再入院が高頻度にみられることを特徴とする HFpEF では特に問題となる。心不全試験におけるイベントの初回発現までの時間に関する解析では，すべての心血管死及び心不全による入院の約 40%が無視されることが報告されている。すべてのイベントを考慮する方法を心不全のような進行性疾患に適用することは，患者の臨床経過をより正確に把握するのに有益であり，患者及び医療制度に対する疾患の真の負担をより反映させることができる。心不全及びその治療に関するこのような理解から，心血管死及び心不全によるすべての入院からなる疾患特異的な複合アウトカムを本治験の主要評価項目として選択した。

**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

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（Angioedema Adjudication Committee，AAC）で評価した。

**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，サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタンの血漿中濃度を測定した。

**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
- 登録された対象集団（enrolled population，ENR）：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。
- 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。

- 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。
- 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，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すべての入院（初回及び再入院）からなる複合エンドポイントの発現までの時間に対し，LWYY モデルを用いて，投与群間の差を定量化した。

ランダム化からの経過時間を t，地域 j の被験者 i における投与群を $x_{ij}$（LCZ696 群の被験者は $x_{ij} = 1$，バルサルタン群の被験者は $x_{ij} = 0$）とし，時点 t で心血管の原因により死亡していない場合の主要複合エンドポイントの発現率を $\lambda_{ij}(t, x_{ij})$とした。比例率モデルの下での心血管死及び心不全によるすべての入院からなる複合エンドポイントに関する各被験者の率関数を $\lambda_{ij}(t, x_{ij}) = Y_{ij}(t)\lambda_{0j}(t)\exp(\beta_0 x_{ij})$と仮定した。

検定する主要仮説は，帰無仮説が「$H_{10}$：$\beta_0 \geq 0$」，対立仮説が「$H_{1a}$：$\beta_0 < 0$」である。ここで，$\exp(\beta_0)$は，時点 t の被験者が心血管の原因により死亡していない場合のバルサルタン群と比較した LCZ696 群の心不全によるすべての入院及び心血管死の相対リスク又は発現率比を表し，相対リスクは全地域で時間によらず一定であると仮定した。この主要仮説は以下のように書き表すこともできる。

$H_{10}$：発現率比（LCZ696 群/バルサルタン群）≥ 1　vs.　$H_{1a}$：発現率比（LCZ696 群/バルサルタン群）< 1

1 未満の発現率比は，LCZ696 の方が効果が大きいことを表す。

主要仮説は，中間解析での消費分を考慮し，0.024 の片側有意水準で検定した。部分尤度スコア関数の最大化を通して，上記の比例率モデルから発現率比及びその 95%信頼区間を推定した。また，主要解析の一部として，複合エンドポイントを構成する 2 つのコンポーネント（心不全によるすべての入院及び心血管死）を個別に解析することにより，投与の影響を個別に定量し，複合エンドポイントと各コンポーネントとの一致性を確認した。心不全によるすべての入院については joint frailty モデル，心血管死については Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

主要評価項目について，中間解析を含む各解析の時点までにイベント（心血管死又は心不全による入院）の発現がなく，「同意の撤回」，「追跡不能」，「心血管以外を原因とする死亡」の少なくとも一つ以上に該当する被験者は打ち切り扱いとし，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。

感度分析として，治験担当医師判定に基づく主要複合エンドポイントについても主要解析と同じモデルを用いて解析した。

**副次評価項目：**

4 つの副次評価項目について，LCZ696 とバルサルタンの有効性に差はないという帰無仮説に対し，LCZ696 の有効性はバルサルタン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た。4 つの副次評価項目のうち，KCCQ に基づく clinical summary score，NYHA 心機能分類，腎複合エンドポイントの検定では，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（32 週時）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（32 週時）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，MAR）を仮定した。なお，死亡例では死亡後のデータはスコア 0（最悪値）とした。

8 ヵ月時（32 週時）の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化（改善，不変，又は悪化）の群間比較は，反復測定比例累積オッズモデルを用いて行った。モデルには，被験者を変量効果，ベースラインの NYHA 心機能分類，地域，投与群，visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果に含めた。FAS に対する解析は，8 ヵ月時（32 週時）までのすべてのデータを対象とし，欠測値は MAR を仮定した。なお，死亡例では死亡後のデータは悪化に分類した。

腎複合エンドポイントの初回発現までの時間及び全死亡までの時間は，投与群を固定効果，地域を層とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

**探索的評価項目：**

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，治験総括報告書に示した。

**中間解析：**

本試験では有効性の中間解析を 1 回計画した。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すべての入院）について，CEC に認定されたイベント数が予定数（1847 件）の約 2/3（1231 件）に到達した時点で中間解析を実施する計画とした。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。主要評価項目の群間比較の有意水準（片側）は 0.001 とした。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，バルサルタンに対する 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。

計画とおり，CEC に認定されたイベント数が予定数の約 2/3 に到達した時点で中間解析を実施した。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，中間解析時の残りの有意水準（片側 $\alpha = 0.024$）とした。

**（3）安全性**

安全性評価項目は実薬投与観察期と二重盲検治療期のそれぞれで集計し，実薬投与観察期は ENR，二重盲検治療期は SAF を対象に解析した。

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 22.0 を使用した。

有害事象は，試験治療下で発現した有害事象の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。有害事象の集計では，実薬投与観察期の有害事象で，バルサルタン投与時に発現し，LCZ696 投与時に重症度が悪化した場合は，LCZ696 投与時の集計にも含めた。また，実薬投与観察期に発現し，二重盲検治療期に重症度が悪化した有害事象は，二重盲検治療期の集計にも含めた。

最新のグローバル医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan，RMP）version 1.4 及び LCZ696 の企業中核データシート（core data sheet，CDS）に基づき，MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries，SMQ）等で定義した重要なリスク（低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫，肝毒性，認知機能障害，スタチンとの薬物間相互作用，過敏症）を集計し，投与群別に要約した。投与群別の集計では，二重盲検治療期に発現したリスクに関連する有害事象（イベント）について，「イベント発現又は打切りまでの期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数（以下，EAIR）」及びその 95%信頼区間（CI）を算出し，EAIR に基づく LCZ696 群のバルサルタン群に対する相対リスク（RR）及びその 95% CI を算出した。また，重要なリスクのうち RMP に規定された重要な特定されたリスク（低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫）については，関連する有害事象の初回発現をイベントとし，Kaplan-Meier 法を用いて初回発現時期を推定した。

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。臨床検査の臨床的に注目すべき異常値又は変動の基準は第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

**（4）PK**

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

### 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

10359 名がスクリーニングされ，5747 名が実薬投与観察期に組み入れられた。そのうち 4822 名（83.90%）が実薬投与観察期を完了し，925 名（16.10%）が実薬投与観察期に試験を中止した［バルサルタン投与中の中止：541 名（9.41%），LCZ696 投与中の中止：384 名（6.68%）］。中止理由は有害事象が最も多く，その割合はバルサルタン投与中と LCZ696 投与中で同程度であった（バルサルタン投与中：5.92%，LCZ696 投与中：5.03%，以下同順）。実薬投与観察期の中止に至った有害事象は，バルサルタン投与中，LCZ696 投与中ともに低血圧が最も多かった（2.07%，1.48%）（Table 4-3）。

二重盲検治療期には，実薬投与観察期を完了した 4822 名がランダム化された（LCZ696 群 2419 名，バルサルタン群 2403 名，以下同順）。このうち，バルサルタン群の 1 名は治験薬が投与されなかった。ランダム化された 4822 名のうち，重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反の 26 名（12 名，14 名）を除く 4796 名（2407 名，2389 名）が FAS の対象となった。FAS の 4796 名中 711 名（352 名，359 名）が二重盲検治療期中に試験を中止した。試験中止の理由はいずれの投与群も大部分（347/352 名，355/359 名）が死亡であった（Table 4-2）。

RAN で，二重盲検治療期に 3207 名［1633 名（67.51%），1574 名（65.50%）］が治験薬の投与を完了し，1615 名［786 名（32.49%），829 名（34.50%）］が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の理由は有害事象（15.34%，16.19%）が最も多く，次いで被験者/代諾者の判断（8.60%，8.57%），死亡（6.78%，7.37%）であり，その割合はいずれも投与群間で同程度であった。投与中止の理由である有害事象の内訳は，腎機能障害（2.81%，3.58%）が最も多く，次いで低血圧（2.40%，2.29%）であり，その割合はいずれも投与群間で同程度であった（Table 4-4）。

## Table 4-2 被験者の内訳（PARAGON-HF，SCR）

| Disposition Reason | LCZ696 n (%) | Valsartan n (%) | Total n (%) |
|---|---|---|---|
| Screened set (SCR) | | | 10359 (100.00) |
| Discontinued prior to screening epoch completion | | | 4606 (44.46) |
| Completed Screening epoch but did not enter the Enrolled set | | | 6 ( 0.06) |
| Enrolled set (ENR) | | | 5747 (100.00) |
| Valsartan run-in | | | 5746 (99.98) |
| Valsartan run-in complete | | | 5205 (90.57) |
| Entered LCZ696 run-in | | | 5204 (90.55) |
| Did not enter LCZ696 run-in but randomized directly | | | 1 ( 0.02) |
| Valsartan run-in failure | | | 541 ( 9.41) |
| Death | | | 6 ( 0.10) |
| Not in Val run-in but entered LCZ run-in directly | | | 1 ( 0.02) |
| LCZ696 run-in | | | 5205 (90.57) |
| LCZ696 run-in complete | | | 4821 (83.89) |
| LCZ696 run-in failure | | | 384 ( 6.68) |
| Death | | | 7 ( 0.12) |
| Run-in complete | | | 4822 (83.90) |
| Run-in failure | | | 925 (16.10) |
| Randomized set (RAN) | 2419 (100.00) | 2403 (100.00) | 4822 (100.00) |
| Completed randomized treatment epoch | 2055 (84.95) | 2030 (84.48) | 4085 (84.72) |
| Discontinued from randomized treatment epoch other than GCP issues | 352 (14.55) | 359 (14.94) | 711 (14.74) |
| Lost to follow-up | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Subject/guardian decision | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Death | 347 (14.34) | 355 (14.77) | 702 (14.56) |
| Patients from sites closed due to GCP issues | 12 ( 0.50) | 14 ( 0.58) | 26 ( 0.54) |
| Lost to follow-up | 12 ( 0.50) | 13 ( 0.54) | 25 ( 0.52) |
| Death | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Full analysis set (FAS) | 2407 (99.50) | 2389 (99.42) | 4796 (99.46) |
| Completed randomized treatment epoch | 2055 (84.95) | 2030 (84.48) | 4085 (84.72) |
| Discontinued randomized treatment epoch | 352 (14.55) | 359 (14.94) | 711 (14.74) |
| Death | 347 (14.34) | 355 (14.77) | 702 (14.56) |
| Lost to follow-up | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Subject/guardian decision | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Vital status unknown at close-out | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Safety set (SAF) | 2419 (100.00) | 2402 (99.96) | 4821 (99.98) |
| Per-protocol set (PPS) | 2387 (98.68) | 2375 (98.83) | 4762 (98.76) |

Source：Table 14.1-1.2
%は RAN を分母として算出した。

## Table 4-3 単盲検実薬投与観察期に試験を中止した被験者の主な中止理由（PARAGON-HF，ENR）

| Disposition Reason | Valsartan run-in N = 5746 n (%) | LCZ696 run-in N = 5205 n (%) |
|---|---|---|
| Completed | 5205 ( 90.58) | 4821 ( 92.62) |
| Discontinued treatment run-in epoch | 541 ( 9.42) | 384 ( 7.38) |
| Primary reason for discontinuing treatment run-in epoch | | |
| Adverse event | 340 ( 5.92) | 262 ( 5.03) |
| Hypotension | 119 ( 2.07) | 77 ( 1.48) |
| Hyperkalaemia | 64 ( 1.11) | 62 ( 1.19) |
| Angioedema [a)] | 6 ( 0.10) | 6 ( 0.12) |
| Renal impairment (Broad SMQ) | 86 ( 1.50) | 67 ( 1.29) |
| Others | 166 ( 2.89) | 117 ( 2.25) |
| Death | 6 ( 0.10) | 7 ( 0.13) |
| Non-compliance with study treatment | 24 ( 0.42) | 25 ( 0.48) |
| Protocol deviation | 62 ( 1.08) | 49 ( 0.94) |
| Technical problems | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Lost to follow-up | 5 ( 0.09) | 0 ( 0.00) |
| Physician decision | 4 ( 0.07) | 4 ( 0.08) |
| Subject/guardian decision | 98 ( 1.71) | 37 ( 0.71) |

Source：Table 14.1-1.3.a
a) 狭義の血管浮腫に加え，血管浮腫様の事象を示す可能性のある臨床的に関連する用語を含む。

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

| Disposition Reason | LCZ696 N = 2419 n (%) | Valsartan N = 2403 n (%) | Total N = 4822 n (%) |
|---|---|---|---|
| Completed | 1633 ( 67.51) | 1574 ( 65.50) | 3207 ( 66.51) |
| Discontinued Study Treatment | 786 ( 32.49) | 829 ( 34.50) | 1615 ( 33.49) |
| Primary reason for discontinuation of study treatment | | | |
| Adverse Event | 371 ( 15.34) | 389 ( 16.19) | 760 ( 15.76) |
| Hypotension | 58 ( 2.40) | 55 ( 2.29) | 113 ( 2.34) |
| Hyperkalaemia | 25 ( 1.03) | 36 ( 1.50) | 61 ( 1.27) |
| Angioedema [a)] | 10 ( 0.41) | 5 ( 0.21) | 15 ( 0.31) |
| Renal Impairment (Broad SMQ) | 68 ( 2.81) | 86 ( 3.58) | 154 ( 3.19) |
| Others | 288 ( 11.91) | 304 ( 12.65) | 592 ( 12.28) |
| Death | 164 ( 6.78) | 177 ( 7.37) | 341 ( 7.07) |
| Technical Problems | 10 ( 0.41) | 12 ( 0.50) | 22 ( 0.46) |
| Lost To Follow-Up | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Physician Decision | 33 ( 1.36) | 44 ( 1.83) | 77 ( 1.60) |
| Subject/Guardian Decision | 208 ( 8.60) | 206 ( 8.57) | 414 ( 8.59) |

Source：Table 14.1-1.3
a) 狭義の血管浮腫に加え，血管浮腫様の事象を示す可能性のある臨床的に関連する用語を含む。

### 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。実薬投与観察期に組み入れられた 5747 名を ENR とした。二重盲検治療期にランダム化された 4822 名（LCZ696 群 2419 名，バルサルタン群 2403 名，以下同順）を RAN とし，そのうち重大な「GCP 違反」により除外となった施設から登録された 26 名（12 名，14 名）を除く 4796 名（2407 名，2389 名）を FAS とした。FAS から，治験実施計画書からの重大な逸脱があった 60 名（32 名，28 名）を除外した 4762 名（2387 名，2375 名）を PPS とした。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。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バルサルタン群の 1 名を除く 4821 名（2419 名，2402 名）を SAF とした（Table 4-2，Table 4-5）。

**Table 4-5　　解析対象集団（PARAGON-HF）**

| | LCZ696<br>n (%) | Valsartan<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 登録された対象集団 (ENR) | | | 5747 (100.00) |
| ランダム化集団 (RAN) | 2419 (100.00) | 2403 (100.00) | 4822 (100.00) |
| 最大の解析対象集団 (FAS) | 2407 (99.50) | 2389 (99.42) | 4796 (99.46) |
| Per-protocol set (PPS) | 2387 (98.68) | 2375 (98.83) | 4762 (98.76) |
| 安全性解析対象集団 (SAF) | 2419 (100.00) | 2402 (99.96) | 4821 (99.98) |

Source：Table 14.1-1.2

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の主な人口統計学的特性及び疾患特性を Table 4-6 に示す。

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。

スクリーニング時の FAS の平均年齢は 72.74 歳であり，65 歳以上は全体の約 8 割（82.80%），75 歳以上は約半数（45.85%）であった。性別は男性が約半数（48.31%），人種は白人が約 8 割（81.46%），アジア人が約 1 割（12.66%），BMI の平均値は 30.22 kg/m$^2$ であった。SBP の平均値は 130.55 mmHg，DBP の平均値は 74.32 mmHg，eGFR（MDRD 簡易式に基づく）の平均値は 62.58 mL/min/1.73 m$^2$ であった。スクリーニング時の LVEF の平均値は 57.53%であり，60%超の被験者の割合は約 3 割（29.71%）であった。

ランダム化時の NYHA 心機能分類は，約 8 割（77.27%）の被験者で II 度，約 2 割（19.43%）で III 度であった。約半数（52.56%）の被験者に心房細動の既往があり，スクリーニング時の心電図で約 3 割（32.36%）の被験者で心房細動又は心房粗動がみられた。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約 4 割（35.93%），心不全による入院歴ありは約半数（48.08%）であった。スクリーニング時に大部分の被験者（95.58%）が高血圧を合併し，約 4 割（42.99%）が糖尿病を合併していた。約 2 割（22.58%）の被験者に心筋梗塞の既往があった。スクリーニング時の NT-

proBNP の中央値は 911.00 pg/mL であり，そのうちスクリーニング時の心電図で心房細動又は心房粗動がみられた被験者では 1588.50 pg/mL，みられなかった被験者では 599.00 pg/mL であった。

前治療の ACE 阻害薬の使用率は，LCZ696 群で 41.71%，バルサルタン群で 39.64%であり，ARB 使用率は，LCZ696 群で 44.70%，バルサルタン群で 47.34%であった。ほぼすべての被験者で利尿薬が投与されていた（LCZ696 群：99.17%，バルサルタン群：99.33%）（Table 14.3-1.16）。

年齢別（< 65 歳 / ≥ 65 歳，< 75 歳 / ≥ 75 歳），性別，人種別，地域別，スクリーニング時の LVEF（≤ 中央値 / > 中央値）別の人口統計学的特性及び疾患特性も投与群間で不均衡はみられなかった（Table 14.1-3.1.1～Table 14.1-3.1.6，Table 14.1-3.2.1～Table 14.1-3.2.6）。

**Table 4-6　主な人口統計学的及び疾患特性（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| Characteristic | LCZ696 N = 2407 | Valsartan N = 2389 | Total N = 4796 |
|---|---|---|---|
| Age (years) [a] | | | |
| n | 2407 | 2389 | 4796 |
| Mean (SD) | 72.72 (8.334) | 72.77 (8.539) | 72.74 (8.436) |
| Age group - n (%) | | | |
| < 65 years | 412 ( 17.12) | 413 ( 17.29) | 825 ( 17.20) |
| ≥ 65 years | 1995 ( 82.88) | 1976 ( 82.71) | 3971 ( 82.80) |
| < 75 years | 1307 ( 54.30) | 1290 ( 54.00) | 2597 ( 54.15) |
| ≥ 75 years | 1100 ( 45.70) | 1099 ( 46.00) | 2199 ( 45.85) |
| Gender - n (%) | | | |
| Male | 1166 ( 48.44) | 1151 ( 48.18) | 2317 ( 48.31) |
| Female | 1241 ( 51.56) | 1238 ( 51.82) | 2479 ( 51.69) |
| Race - n (%) | | | |
| Caucasian | 1963 ( 81.55) | 1944 ( 81.37) | 3907 ( 81.46) |
| Black | 52 ( 2.16) | 50 ( 2.09) | 102 ( 2.13) |
| Asian | 297 ( 12.34) | 310 ( 12.98) | 607 ( 12.66) |
| Native American | 28 ( 1.16) | 23 ( 0.96) | 51 ( 1.06) |
| Pacific Islander | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Other | 67 ( 2.78) | 61 ( 2.55) | 128 ( 2.67) |
| BMI (kg/m$^2$) at screening | | | |
| n | 2406 | 2389 | 4795 |
| Mean (SD) | 30.18 (4.918) | 30.26 (5.089) | 30.22 (5.003) |
| Baseline SBP (mmHg) at randomization | | | |
| n | 2407 | 2388 | 4795 |
| Mean (SD) | 130.50 (15.559) | 130.61 (15.348) | 130.55 (15.453) |
| Baseline DBP (mmHg) at randomization | | | |
| n | 2407 | 2388 | 4795 |
| Mean (SD) | 74.29 (10.640) | 74.34 (10.418) | 74.32 (10.529) |
| Baseline pulse (bpm) at randomization | | | |
| n | 2407 | 2388 | 4795 |
| Mean (SD) | 70.57 (12.315) | 70.30 (12.202) | 70.43 (12.258) |
| Baseline eGFR (mL/min/1.73 m$^2$) at randomization | | | |
| n | 2407 | 2388 | 4795 |
| Mean (SD) | 62.69 (18.939) | 62.46 (19.275) | 62.58 (19.105) |

| Characteristic | LCZ696 N = 2407 | Valsartan N = 2389 | Total N = 4796 |
|---|---|---|---|
| Baseline eGFR group - n (%) | | | |
| < 60 (mL/min/1.73 $m^2$) | 1164 ( 48.36) | 1177 ( 49.27) | 2341 ( 48.81) |
| ≥ 60 (mL/min/1.73 $m^2$) | 1243 ( 51.64) | 1211 ( 50.69) | 2454 ( 51.17) |
| Missing | 0 (0.00) | 1 (0.04) | 1 (0.02) |
| MMSE Total Score at randomization | | | |
| n | 1453 | 1442 | 2895 |
| Mean (SD) | 27.40 (2.962) | 27.45 (2.936) | 27.43 (2.949) |
| Diagnosis date of heart failure within | | | |
| > 0 to 3 months | 398 (16.54) | 375 (15.70) | 773 (16.12) |
| > 3 to 6 months | 294 (12.21) | 292 (12.22) | 586 (12.22) |
| > 6 to 12 months | 300 (12.46) | 316 (13.23) | 616 (12.84) |
| > 1 to 2 years | 359 (14.91) | 320 (13.39) | 679 (14.16) |
| > 2 to 5 years | 488 (20.27) | 505 (21.14) | 993 (20.70) |
| > 5 years | 559 (23.22) | 578 (24.19) | 1137 (23.71) |
| Missing | 9 (0.37) | 3 (0.13) | 12 (0.25) |
| Primary heart failure etiology | | | |
| Ischemic | 899 ( 37.35) | 824 ( 34.49) | 1723 ( 35.93) |
| Non-ischemic | 1507 ( 62.61) | 1565 ( 65.51) | 3072 ( 64.05) |
| Hypertensive | 1371 ( 56.96) | 1436 ( 60.11) | 2807 ( 58.53) |
| Diabetic | 248 ( 10.30) | 275 ( 11.51) | 523 ( 10.90) |
| Alcoholic | 8 ( 0.33) | 6 ( 0.25) | 14 ( 0.29) |
| Viral cardiomyopathy | 7 ( 0.29) | 2 ( 0.08) | 9 ( 0.19) |
| Infectious cardiomyopathy | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.13) | 6 ( 0.13) |
| Peripartum | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Drug induced | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.13) | 6 ( 0.13) |
| Other | 165 ( 6.86) | 178 ( 7.45) | 343 ( 7.15) |
| Missing | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prior heart failure hospitalization | | | |
| Yes | 1135 ( 47.15) | 1171 ( 49.02) | 2306 ( 48.08) |
| Within 9 months prior to screening | 904 ( 37.56) | 936 ( 39.18) | 1840 ( 38.37) |
| No | 1272 ( 52.85) | 1218 ( 50.98) | 2490 ( 51.92) |
| NYHA class at screening - n (%) | | | |
| Class I | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| Class II | 1741 (72.33) | 1707 (71.45) | 3448 (71.89) |
| Class III | 650 (27.00) | 667 (27.92) | 1317 (27.46) |
| Class IV | 16 (0.66) | 15 (0.63) | 31 (0.65) |
| NYHA class at randmization - n (%) | | | |
| Class I | 73 (3.03) | 64 (2.68) | 137 (2.86) |
| Class II | 1866 (77.52) | 1840 (77.02) | 3706 (77.27) |
| Class III | 458 (19.03) | 474 (19.84) | 932 (19.43) |
| Class IV | 8 (0.33) | 11 (0.46) | 19 (0.40) |
| Missing | 2 (0.08) | 0 (0.00) | 2 (0.04) |
| Baseline LVEF (%) at screening | | | |
| n | 2407 | 2389 | 4796 |
| Mean (SD) | 57.59 (7.786) | 57.47 (7.977) | 57.53 (7.881) |
| Baseline LVEF group - n (%) | | | |
| < 50% | 348 (14.46) | 381 (15.95) | 729 (15.20) |
| 50% - 55% | 752 (31.24) | 725 (30.35) | 1477 (30.80) |
| > 55% - ≤ 60% | 588 (24.43) | 577 (24.15) | 1165 (24.29) |

| Characteristic | LCZ696 N = 2407 | Valsartan N = 2389 | Total N = 4796 |
|---|---|---|---|
| > 60% | 719 (29.87) | 706 (29.55) | 1425 (29.71) |
| Baseline NT-proBNP (pg/mL) at screening | | | |
| n | 2388 | 2369 | 4757 |
| Median (Min, Max) | 903.50 (12.50, 19240.00) | 915.00 (12.50, 31522.00) | 911.00 (12.50, 31522.00) |
| Baseline NT-proBNP (pg/mL) for patients with atrial fibrillation/flutter at screening | | | |
| n | 768 | 768 | 1536 |
| Median (Min, Max) | 1535.50 (264.00, 9116.00) | 1633.00 (291.00, 14202.00) | 1588.50 (264.00, 14202.00) |
| Baseline NT-proBNP (pg/mL) for patients without atrial fibrillation/flutter at screening | | | |
| n | 1614 | 1591 | 3205 |
| Median (Min, Max) | 610.50 (12.50, 19240.00) | 583.00 (12.50, 31522.00) | 599.00 (12.50, 31522.00) |
| Atrial fibrillation/flutter based on ECG at screening - n (%) | | | |
| Yes | 775 ( 32.20) | 777 ( 32.52) | 1552 ( 32.36) |
| No | 1626 ( 67.55) | 1602 ( 67.06) | 3228 ( 67.31) |
| Missing | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.42) | 16 ( 0.33) |
| Atrial fibrillation based on history at randomization - n (%) | | | |
| Yes | 1246 ( 51.77) | 1275 ( 53.37) | 2521 ( 52.56) |
| No | 1161 ( 48.23) | 1114 ( 46.63) | 2275 ( 47.44) |
| Hypertension at baseline - n (%) | | | |
| Yes | 2304 ( 95.72) | 2280 ( 95.44) | 4584 ( 95.58) |
| No | 103 ( 4.28) | 109 ( 4.56) | 212 ( 4.42) |
| Diabetes mellitus at baseline - n (%) | | | |
| Yes | 1046 ( 43.46) | 1016 ( 42.53) | 2062 ( 42.99) |
| No | 1361 ( 56.54) | 1373 ( 57.47) | 2734 ( 57.01) |
| Prior myocardial infarction | | | |
| Yes | 561 ( 23.31) | 522 ( 21.85) | 1083 ( 22.58) |
| No | 1846 ( 76.69) | 1867 ( 78.15) | 3713 ( 77.42) |
| Prior stroke | | | |
| Yes | 266 ( 11.05) | 242 ( 10.13) | 508 ( 10.59) |
| Within 3 months prior to screening | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| No | 2137 ( 88.78) | 2141 ( 89.62) | 4278 ( 89.20) |
| Unknown | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Prior angina pectoris | | | |
| Yes | 714 ( 29.66) | 674 ( 28.21) | 1388 ( 28.94) |
| No | 1693 ( 70.34) | 1715 ( 71.79) | 3408 ( 71.06) |
| Prior PCIs | | | |
| Yes | 479 ( 19.90) | 498 ( 20.85) | 977 ( 20.37) |
| No | 1928 ( 80.10) | 1891 ( 79.15) | 3819 ( 79.63) |
| Prior CABGs | | | |
| Yes | 294 ( 12.21) | 276 ( 11.55) | 570 ( 11.88) |
| No | 2113 ( 87.79) | 2113 ( 88.45) | 4226 ( 88.12) |
| Pacemaker implanted | | | |
| Yes | 230 ( 9.56) | 229 ( 9.59) | 459 ( 9.57) |
| No | 2177 ( 90.44) | 2160 ( 90.41) | 4337 ( 90.43) |
| AICD implanted | | | |
| Yes | 12 ( 0.50) | 6 ( 0.25) | 18 ( 0.38) |
| No | 2395 ( 99.50) | 2383 ( 99.75) | 4778 ( 99.62) |

Source：Table 14.1-3.1, Table 14.1-3.2
a) 同意取得時の年齢

**有効性の結果**

FAS（N＝4796）での二重盲検治療期の追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 35.19（0.43～56.44）ヵ月，バルサルタン群 35.19（0.43～56.02）ヵ月であり，投与群間で同程度であった（Table 14.1-2.1）。

**（1）主要評価項目**

**1）主要複合エンドポイントの群間比較（主要解析）**

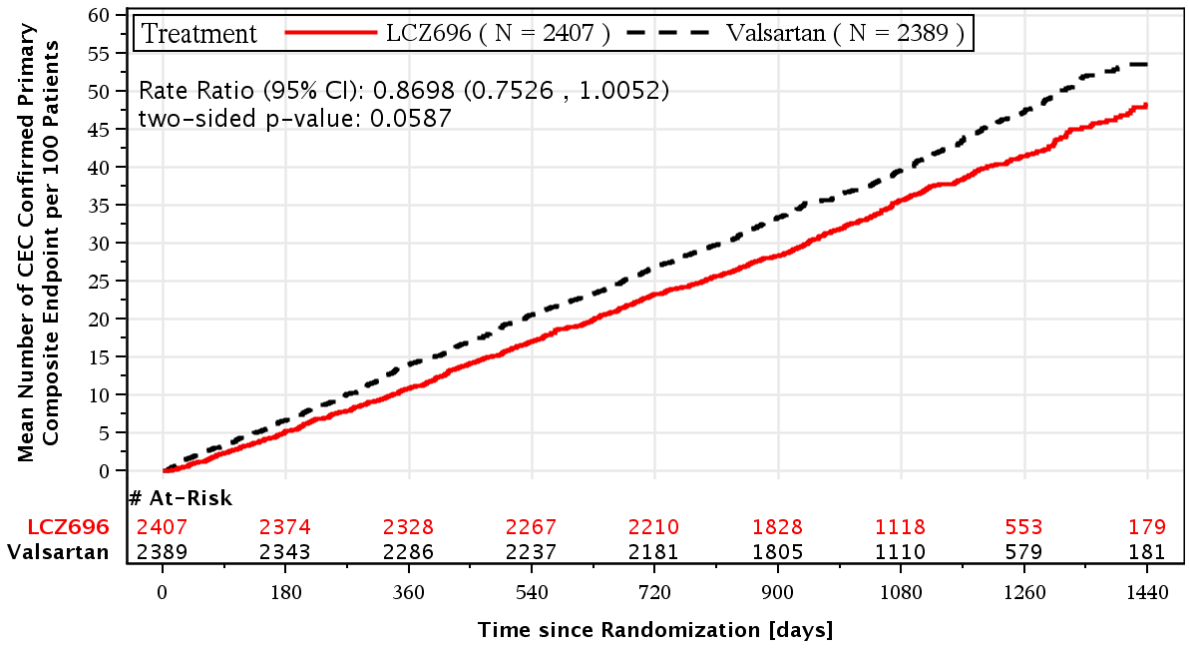
FAS（N＝4796）での，CEC 判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイント（以下，主要複合エンドポイント）の発現件数は，LCZ696 群で 894 件，バルサルタン群で 1009 件であった。LWYY モデルで推定した 100 人年あたりの発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8698（0.7526，1.0052）であり，LCZ696 は主要複合エンドポイントの発現リスクを 13%減少させたものの，投与群間に有意な差はみられなかった（片側 p＝0.0294，片側有意水準 0.024）（Table 4-7）。主要複合エンドポイントの平均累積関数の投与群間差はランダム化後早期よりみられ，その差は二重盲検治療期を通して維持された（Figure 4-2）。

**Table 4-7　CEC 判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

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

Source：Table 14.2-1.1
主要複合エンドポイントは，投与群を固定効果とし，地域で層別化し，robust (sandwich) variance estimate を用いた LWYY モデルで解析した。心不全によるすべての入院は，投与群と地域を固定効果とする joint frailty モデルで解析した。心血管死は，投与群を固定効果とし，地域で層別化した Cox 比例ハザードモデルで解析した。
N＝解析に含まれる全被験者数
EAIR＝n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 (100 人年)]

**Figure 4-2　CEC 判定に基づく主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全によるすべての入院）の平均累積関数（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**



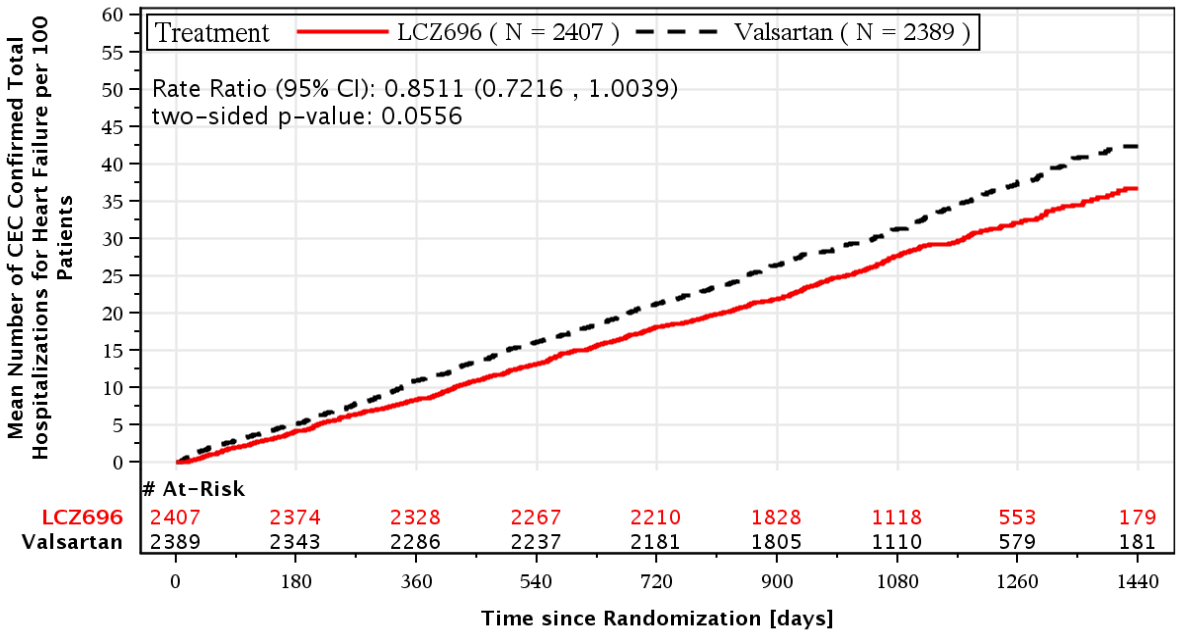

Source：Figure 14.2-1.3.3

**2）主要複合エンドポイントを構成する各コンポーネントの群間比較**

**心不全によるすべての入院**

Joint frailty モデルで推定した 100 人年あたりの発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8511（0.7216，1.0039）であり，LCZ696 は心不全によるすべての入院の発現リスクを 15%減少させたものの，投与群間に有意な差はみられなかった（Table 4-7）。心不全によるすべての入院の，平均累積関数の投与群間差はランダム化後早期よりみられ，その差は二重盲検治療期を通して維持された（Figure 4-3）。

**Figure 4-3 CEC 判定に基づく心不全によるすべての入院（初回及び再入院）の平均累積関数（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

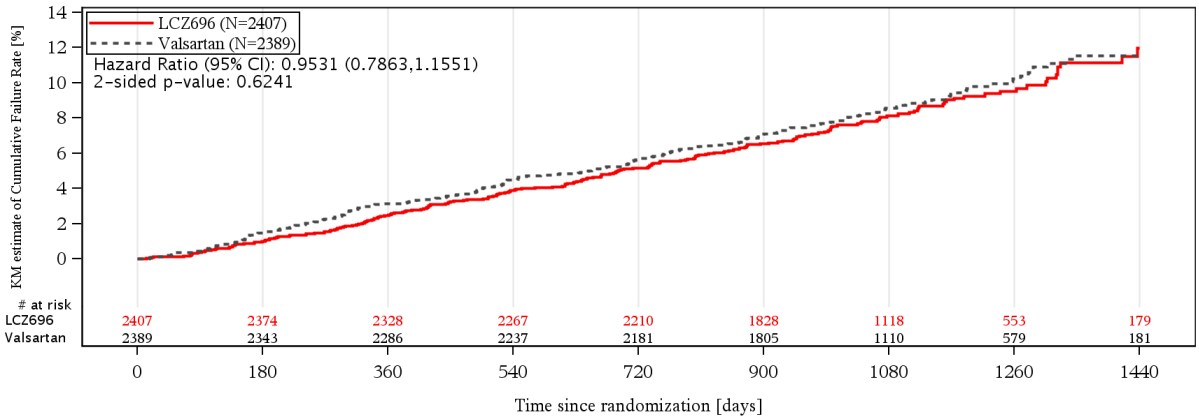



Source：Figure 14.2-1.3.4

### 心血管死

Cox 比例ハザードモデルで推定した 100 人年あたりの発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.9531（0.7863，1.1551）であり，LCZ696 は心血管死の発現リスクを 5%減少させたものの，投与群間に差はみられなかった（Table 4-7，Figure 4-4）。

**Figure 4-4 CEC 判定に基づく心血管死の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**




Source：Figure 14.2-1.4.2

### 3）治験担当医師判定に基づく主要複合エンドポイントの群間比較

治験担当医師判定に基づく主要複合エンドポイントの発現件数は，LCZ696 群で 1064 件，バルサルタン群で 1241 件であった。LWYY モデルで推定した 100 人年あたりの発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8429（0.7355，0.9660）であり，LCZ696 は主要複合エンドポイントの発現リスクを 16%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 p = 0.0070）。また，心不全によるすべての入院の発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8241（0.7109，0.9553）であり，LCZ696 は入院の発現リスクを 18%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 p = 0.0051）（Table 4-8）。

**Table 4-8　治験担当医師判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| | LCZ696 | | Valsartan | | | p-value | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Endpoint | n/N | n/T<br>EAIR<br>(95% CI) | n/N | n/T<br>EAIR<br>(95% CI) | Rate ratio/<br>Hazard ratio<br>(LCZ696 vs<br>Valsartan)<br>(95% CI) | 1-sided | 2-sided |
| Primary composite | 1064/2407 | 1064/69.65<br>15.275<br>(14.371, 16.222) | 1241/2389 | 1241/68.97<br>17.994<br>(17.006, 19.023) | 0.8429<br>(0.7355, 0.9660) | 0.0070 | 0.0140 |
| Total hospitalizations for heart failure | 916/2407 | 916/69.65<br>13.151<br>(12.313, 14.031) | 1087/2389 | 1087/68.97<br>15.761<br>(14.838, 16.726) | 0.8241<br>(0.7109, 0.9553) | 0.0051 | 0.0103 |
| Cardiovascular death | 148/2407 | 148/69.65<br>2.125<br>(1.796, 2.496) | 154/2389 | 154/68.97<br>2.233<br>(1.894, 2.615) | 0.9514<br>(0.7592, 1.1923) | 0.3327 | 0.6654 |

Source：Table 14.2-1.3
主要複合エンドポイントは，投与群を固定効果とし，地域で層別化し robust (sandwich) variance estimate を用いた LWYY モデルで解析した。
N = 解析に含まれる全被験者数
EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 (100 人年)]

### 4）部分集団における結果の比較

主要複合エンドポイント（主要評価項目）について，事前に計画した部分集団解析を実施した結果，ほとんどの部分集団で全体集団と概ね同様の傾向であり，LCZ696 投与によりバルサルタン投与と比べて発現リスクが減少した。しかし，性別，LVEF，及び地域により異なる傾向がみられた（Figure 4-6）。

FAS（N = 4796）での，CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの LWYY モデルで推定した 100 人年あたりの発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は，女性では 0.7253（0.5877，0.8952）であったが，男性では 1.0297（0.8461，1.2530）であり，交互作用の両側 p 値は 0.0169 であった。また，スクリーニング時の LVEF が 57%（中央値）以下の部分集団で

は，バルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.7802（0.6411，0.9494）であったが，LVEF が 57%超の部分集団では 0.9982（0.8077，1.2336）であり，交互作用の両側 p 値は 0.0937 であった。

**（2）副次評価項目**

主要評価項目の帰無仮説が棄却されなかったことから，以下に示す副次評価項目の両側 p 値は参考値として示す。

**1）8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量**

ベースライン時の 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 72.10（19.072），バルサルタン群で 72.54（18.988）であった（Table 14.2-3.3）。

8 ヵ月時の clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−1.5073，バルサルタン群で−2.5338 であり，clinical summary score は両群で低下（悪化）した。スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群 − バルサルタン群，以下同様）（95% CI）は 1.0264（−0.0047，2.0576）で，LCZ696 群の低下量はバルサルタン群に比べて小さく，LCZ696 群では心不全症状や身体的制限の悪化の程度がより小さいことが示された（Table 4-9）。

8 ヵ月時の，KCCQ のドメイン別スコアは両群で低下（悪化）したものの，ベースラインからの低下量はすべてのドメインでバルサルタン群に比べて LCZ696 群で小さく，LCZ696 群で悪化の程度がより小さいことが示された（Table 4-9）。

**Table 4-9　8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score 及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量の群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| | LCZ696 N = 2387 | | Valsartan N = 2369 | | LCZ696 vs. Valsartan | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KCCQ subdomain | n | LSM of CFB (SE) | n | LSM of CFB (SE) | LSM of difference (95% CI) | p-value 2-sided |
| Physical Limitation | 2197 | −1.5556 (0.4176) | 2183 | −2.3622 (0.4190) | 0.8066 (−0.3531, 1.9664) | 0.1728 |
| Symptom Stability | 2247 | −6.9312 (0.4719) | 2221 | −6.9561 (0.4747) | 0.0249 (−1.2874, 1.3372) | 0.9703 |
| Symptom Frequency | 2250 | −1.3440 (0.4313) | 2225 | −2.3347 (0.4336) | 0.9907 (−0.2082, 2.1896) | 0.1053 |
| Symptom Burden | 2249 | −1.8377 (0.4257) | 2225 | −2.8911 (0.4279) | 1.0534 (−0.1300, 2.2368) | 0.0810 |
| Total Symptom Score | 2250 | −1.5829 (0.4084) | 2225 | −2.6298 (0.4106) | 1.0469 (−0.0884, 2.1822) | 0.0707 |
| Self-Efficacy | 2248 | 0.8106 (0.4332) | 2224 | −0.0171 (0.4354) | 0.8277 (−0.3764, 2.0319) | 0.1778 |
| Quality of Life | 2245 | −0.5720 (0.4364) | 2213 | −1.1284 (0.4394) | 0.5564 (−0.6577, 1.7706) | 0.3690 |

| | LCZ696 N = 2387 | | Valsartan N = 2369 | | LCZ696 vs. Valsartan | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KCCQ subdomain | n | LSM of CFB (SE) | n | LSM of CFB (SE) | LSM of difference (95% CI) | p-value 2-sided |
| Social Limitation | 2081 | −1.8769 (0.4932) | 2046 | −2.6212 (0.4965) | 0.7443 (−0.6277, 2.1164) | 0.2876 |
| Overall Summary Score | 2250 | −1.3725 (0.3690) | 2226 | −2.2422 (0.3709) | 0.8697 (−0.1560, 1.8954) | 0.0965 |
| Clinical Summary Score | 2250 | −1.5073 (0.3709) | 2226 | −2.5338 (0.3729) | 1.0264 (−0.0047, 2.0576) | 0.0510 |

Source：Table 14.2-2.1
ベースラインから 8 ヵ月後における KCCQ の変化は，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とし，各投与群で Visit 間に共通の無構造の共分散構造を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析した。
LSM of CFB：ベースラインからの変化量の最小二乗平均
Clinical summary score：physical limitation と total symptom scores の平均
解析には KCCQ データがあるすべての被験者を含めた。
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。

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。

8 ヵ月時に 5 以上の増加（改善）を示した被験者の割合は，LCZ696 群で 33.02%（743/2250 名），バルサルタン群で 29.56%（658/2226 名）であり，バルサルタン群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 1.2955（1.0443，1.6072）であった（Table 14.2-2.1.4）。

8 ヵ月時に 5 以上の低下（悪化）を示した被験者の割合は，LCZ696 群で 33.51%（754/2250 名），バルサルタン群で 34.50%（768/2226 名）であり，バルサルタン群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 0.9270（0.7557，1.1372）であった。また，臨床的に意味のある悪化を示した被験者の割合は self-efficacy 以外のすべてのドメインでバルサルタン群と比べて LCZ696 群で低かった（Table 14.2-2.1.3）。

**2）8 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 8 ヵ月時にベースラインから改善した被験者の割合は LCZ696 群でバルサルタン群と比べて高く［LCZ696 群 14.98%（347/2316 名），バルサルタン群 12.55%（289/2302 名），以下同順］，悪化した被験者の割合は投与群間で同程度であった［8.72%（202/2316 名），9.60%（221/2302 名）］（Table 4-10）。

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，反復測定比例累積オッズモデルにより推定した（Table 4-10）。8 ヵ月時のバルサルタン群に対する LCZ696 群のオッズ比（95% CI）は 1.4475（1.1294，1.8552）であった。

**Table 4-10 NYHA 心機能分類のベースラインからの変化及び治療効果の群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| | | | | LCZ696 vs. Valsartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | Category | LCZ696 N = 2407 n (%) | Valsartan N = 2389 n (%) | Odds ratio | 95% CI | p-value 2-sided |
| Visit 202 (Week 4) | # of patients with data | 2379 | 2364 | 1.2662 | (0.9908, 1.6181) | 0.0592 |
| | Improved | 194 (8.15) | 162 (6.85) | | | |
| | Unchanged | 2091 (87.89) | 2097 (88.71) | | | |
| | Worsened | 94 (3.95) | 105 (4.44) | | | |
| Visit 203 (Week 16) | # of patients with data | 2346 | 2323 | 1.2100 | (0.9454, 1.5486) | 0.1300 |
| | Improved | 277 (11.81) | 251 (10.80) | | | |
| | Unchanged | 1912 (81.50) | 1907 (82.09) | | | |
| | Worsened | 157 (6.69) | 165 (7.10) | | | |
| Visit 204 (Week 32) | # of patients with data | 2316 | 2302 | 1.4475 | (1.1294, 1.8552) | 0.0035 |
| | Improved | 347 (14.98) | 289 (12.55) | | | |
| | Unchanged | 1767 (76.30) | 1792 (77.85) | | | |
| | Worsened | 202 (8.72) | 221 (9.60) | | | |

Source：Table 14.2-2.3
NYHA 心機能分類のベースラインからの変化を，被験者をランダム効果，二重盲検治療期ベースラインの NYHA 心機能分類，地域，投与群，visit，投与群と visit の交互作用項を固定効果とした反復測定比例累積オッズモデルを用いて解析した。解析は 8 ヵ月時までの利用可能なすべてのデータを用いて，死亡以外の欠測については，ランダムな欠測を仮定し，尤度に基づく方法により実施した。

### 3）腎複合エンドポイントの初回発現までの時間

CEC 判定に基づく腎複合エンドポイント（腎死，ESRD への移行，及び eGFR がベースライン時から 50%以上低下）の Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.5041（0.3312，0.7673）であり，LCZ696 は腎複合エンドポイントの発現リスクを 50%減少させた（Table 4-11）。

**Table 4-11　腎複合エンドポイント及び各コンポーネントの群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| Response variable | LCZ696 n/N (%) | Valsartan n/N (%) | LCZ696 n/T EAIR (95% CI) | Valsartan n/T EAIR (95% CI) | Hazard ratio (LCZ696 vs Valsartan) (95% CI) | p-value 2-sided |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Composite renal endpoint | 33/2407 (1.37) | 64/2389 (2.68) | 33/69.30 0.476 (0.328, 0.669) | 64/68.24 0.938 (0.722, 1.198) | 0.5041 (0.3312, 0.7673) | 0.0014 |
| Renal death | 1/2407 (0.04) | 1/2389 (0.04) | 1/69.65 0.014 (0.000, 0.080) | 1/68.97 0.014 (0.000, 0.081) | 0.9295 (0.0581, 14.861) | 0.9588 |
| Reaching ESRD | 7/2407 (0.29) | 12/2389 (0.50) | 7/69.58 0.101 (0.040, 0.207) | 12/68.84 0.174 (0.090, 0.304) | 0.5774 (0.2272, 1.4672) | 0.2484 |
| ≥ 50% decline in eGFR from baseline | 27/2407 (1.12) | 60/2389 (2.51) | 27/69.36 0.389 (0.257, 0.566) | 60/68.25 0.879 (0.671, 1.132) | 0.4407 (0.2798, 0.6942) | 0.0004 |

Source：Table 14.2-2.5
腎複合エンドポイントは，1) 腎死，2) ESRD への移行，3) eGFR がベースラインから 50%以上低下からなり，投与群を固定効果とし，地域で層別化した Cox 比例ハザードモデルで解析した。
N = 解析に含まれる全被験者数
EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 (100 人年)]

#### 4）全死亡までの時間

FAS での全死亡は LCZ696 群で 342 名（14.21%），バルサルタン群で 349 名（14.61%）に認められた。Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.9696（0.8352，1.1255）であり，発現リスクに投与群間で違いはみられなかった（Table 4-12）。

**Table 4-12　全死亡の群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| Response variable | LCZ696 n/N (%) | Valsartan n/N (%) | LCZ696 n/T EAIR (95% CI) | Valsartan n/T EAIR (95% CI) | Hazard ratio (LCZ696 vs Valsartan) (95% CI) | p-value 2-sided |
|---|---|---|---|---|---|---|
| All-cause mortality | 342/2407 (14.21) | 349/2389 (14.61) | 342/69.65 4.910 (4.403, 5.459) | 349/68.97 5.060 (4.543, 5.620) | 0.9696 (0.8352, 1.1255) | 0.6846 |

Source：Table 14.2-2.9
投与群を固定効果とし，地域で層別化した Cox 比例ハザードモデルで解析した。
N = 解析に含まれる全被験者数
EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 (100 人年)]

### （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）8ヵ月時の clinical composite assessment のベースラインからの変化**

8 ヵ月時の clinical composite assessment で改善を示した被験者の割合は LCZ696 群で 32.42%，バルサルタン群で 29.00%，悪化を示した被験者の割合はそれぞれ 14.41%，15.37%であり，いずれも投与群間で同程度であった。反復測定比例累積オッズモデルにより推定したオッズ比（95% CI）は 1.2276（1.0265，1.4682）であり，LCZ696 群でバルサルタン群と比べて 23%高い改善傾向がみられ，投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0246）。Clinical composite assessment は，いずれの投与群でも，改善を示した被験者の割合は経時的に減少し，悪化を示した被験者の割合は経時的に増加した。各評価時点での治療効果の投与群間差の反復測定比例累積オッズモデルによる推定では，改善傾向はバルサルタン群と比べて LCZ696 群で 14%～28%高かった（Table 14.2-3.41）。

**2）EQ-5D VAS スケールのベースラインからの変化量**

最終評価時の EQ-5D VAS スケールのベースラインからの変化量［最小二乗平均（標準誤差）］は，LCZ696 群で−0.4100（0.2254），バルサルタン群で−0.7116（0.2272）であり，いずれの群でも改善はみられなかった。投与群間差（LCZ696 群 − バルサルタン群）（95% CI）は 0.3016（−0.3260，0.9292）であり，投与群間で有意な差はみられなかった（両側 p = 0.3462）（Table 14.2-3.14）。

**3）心血管死及びすべての心不全悪化からなる複合エンドポイントの発現回数・率**

CEC 判定に基づく心血管死及びすべての心不全悪化（心不全による入院，うっ血除去のための経静脈治療施行）からなる複合エンドポイントの総発現件数は，LCZ696 群 934 件，バルサルタン群で 1064 件であった。LWYY モデルで推定した 100 人年あたりの発現率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8613（0.7467，0.9934）であり，LCZ696 は複合エンドポイントの発現リスクを 14%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（両側 p = 0.0403）（Table 14.2-1.1.post.08）。

**4）退院後 30 日以内の心不全による再入院ありの被験者の割合**

二重盲検治療期に心不全により 1 回以上入院（CEC 判定に基づく）した被験者のうち，心不全による入院からの退院後 30 日以内に心不全により再入院（CEC 判定に基づく）した被験者の割合は，LCZ696 群で 11.85%（48/405 名），バルサルタン群で 12.47%（54/433 名）であった。再入院率のバルサルタン群に対する LCZ696 群の比（95% CI）は 0.8687（0.5366，1.4063）であり，LCZ696 は発現リスクを 13%減少させたものの，投与群間に有意な差はみられなかった（両側 p = 0.5669）（Table 14.2-3.51）。

**5）12 ヵ月時までの院外生存日数**

12 ヵ月時までの院外生存日数［最小二乗平均（標準誤差）］は，LCZ696 群で 355.4773（0.8038）日，バルサルタン群で 353.7259（0.8069）日であった。投与群間差（LCZ696 群－バルサルタン群）（95% CI）は 1.7515（−0.4815，3.9845）日であり，投与群間に有意な差はみられなかった（両側 p = 0.1242）（Table 14.2-3.22）。

**6）血漿中 NT-proBNP のベースライン（実薬投与観察期の開始時）からの変化（対ベースライン比）**

LCZ696 群の対ベースライン比はバルサルタン群と比べて 16 週時に 19%低く［LCZ696 群/バルサルタン群比（95% CI）：0.8089（0.7668，0.8534），以下同様］，48 週時では 17%低く［0.8341（0.7847，0.8866）］，いずれの評価時点でも投与群間に有意な差がみられた（いずれも両側 p < 0.0001）（Table 14.2-3.19）。

**7）2 年時の MMSE のベースライン（ランダム化時）からの変化量**

ランダム化時の MMSE スコアの平均値（標準偏差）は LCZ696 群で 27.40（2.962），バルサルタン群で 27.45（2.936）であった（Table 14.2-3.33）。ランダム化時からの変化量［最小二乗平均（標準誤差）］は 48 週時に LCZ696 群で−0.0130（0.0624），バルサルタン群で 0.1000（0.0633）（以下同順），96 週時に−0.0167（0.0662），−0.0031（0.0668）であった。投与群間差（LCZ696 群－バルサルタン群）は 48 週時に−0.1130（−0.2873，0.0613），96 週時に−0.0136（−0.1980，0.1707）であり，いずれの時点でも投与群間に有意な差はみられなかった（それぞれ両側 p = 0.2039，p = 0.8846）（Table 14.2-3.28）。

**安全性の結果**

本項では，実薬投与観察期及び二重盲検治療期のそれぞれの結果を示す。

**（1）治験薬の曝露状況**

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期にバルサルタンを投与した被験者 5746 名のバルサルタンの投与期間の中央値（四分位範囲）は 14 日（12 日～21 日），LCZ696 を投与した被験者 5205 名の LCZ696 の投与期間の中央値（四分位範囲）は 19 日（14 日～23 日）であった（Table 14.3-1.1.a，Table 14.3-1.1.a.1）。

**二重盲検治療期**

SAF を対象とした二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，投与群間で同程度であった［LCZ696 群 32.82（0.07～56.41）ヵ月，バルサルタン群 32.67（0.10～56.02）ヵ月］（Table 14.3-1.1）。1 日平均投与量（標準偏差）は，LCZ696 群 362.54（73.538） mg，バルサル

タン群 295.95（50.589） mg であり，目標用量である投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid，バルサルタン 160 mg bid）に対し，1 日平均投与レベル（標準偏差）では，LCZ696 群で 2.77（0.457），バルサルタン群で 2.82（0.392）と，投与群間で同程度であった（Table 14.3-1.4）。いずれの投与群も，多くの被験者が治療期間を通して目標用量の投与を受けた（Table 14.3-1.5）。最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は投与群間で同程度であった（LCZ696 群 60.40%，バルサルタン群 60.66%）（Table 14.3-1.6）。

### （2）有害事象

実薬投与観察期及び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それぞれ Table 4-13 及び Table 4-14 に示す。

**Table 4-13　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（PARAGON-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）**

| | Valsartan run-in N = 5746 | LCZ696 run-in N = 5205 |
|---|---|---|
| Patients with at least one AE, n (%) | 1352 (23.53) | 986 (18.94) |
| Patients with at least one serious AE, n (%) | 151 (2.63) | 103 (1.98) |
| Patients who died, n | 6 | 8 |
| Patients who discontinued study drug due to AEs, n (%) | 379 (6.60) | 242 (4.65) |

Source：Table 14.3.1-1.1.a，Table 14.3.1-1.14.a，Table 14.3.1-1.10.a，Table 14.3.1-1.18.a

**Table 4-14　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（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 N = 2419 n (%) | Valsartan N = 2402 n (%) | Total N = 4821 n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 2301 (95.12) | 2294 (95.50) | 4595 (95.31) |
| Patients with at least one serious AE | 1424 (58.87) | 1416 (58.95) | 2840 (58.91) |
| Patients who died | 347 (14.34) | 357 (14.86) | 704 (14.60) |
| Patients who discontinued study drug due to AEs [a)] | 493 (20.38) | 520 (21.65) | 1013 (21.01) |
| Discontinued study drug due to SAEs [a)] | 326 (13.48) | 339 (14.11) | 665 (13.79) |
| Discontinued study drug due to non-serious AEs [a)] | 180 (7.44) | 201 (8.37) | 381 (7.90) |

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-1.10，Table 14.3.1-1.18

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

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期の有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-33 に示す。

実薬投与観察期にみられた有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 23.53%（1352/5746 名），LCZ696 投与中 18.94%（986/5205 名）であった。

PT 別で，バルサルタン投与中に発現率が最も高かった有害事象は，低血圧（2.75%）であり，次いで高カリウム血症（1.64%），浮動性めまい（1.31%），腎機能障害（1.20%）であった。LCZ696 投与中に発現率が最も高かった有害事象は，低血圧（2.17%）であり，次いで高カリウム血症（1.08%），浮動性めまい（0.83%）であった。

**二重盲検治療期**

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 4-34 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 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 95.12%（2301/2419 名），バルサルタン群 95.50%（2294/2402 名），以下同順］。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，低血圧（23.23%，16.99%）であり，次いで心不全（20.42%，23.31%），心房細動（15.05%，14.24%），腎機能障害（12.44%，14.82%）であった。LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，低血圧のみであった。また，バルサルタン群で LCZ696 群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，高血圧（9.80%，13.66%），高カリウム血症（10.42%，13.66%），心不全，腎機能障害であった。

**2）副作用**

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期の副作用の発現被験者数・発現率を Table 4-35 に示す。

実薬投与観察期にみられた副作用の発現率は，バルサルタン投与中 6.44%（370/5746 名），LCZ696 投与中 5.26%（274/5205 名）であった。

PT 別で，バルサルタン投与中に発現率が最も高かった副作用は，低血圧（1.97%）であり，次いで高カリウム血症（0.84%），腎機能障害（0.70%），浮動性めまい（0.52%）であった。LCZ696 投与中に発現率が最も高かった副作用は，低血圧（1.61%）であり，次いで高カリウム血症（0.54%）であった。

**二重盲検治療期**

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 4-36 に示す。

二重盲検治療期にみられた副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 31.75%（768/2419 名），バルサルタン群 30.18%（725/2402 名），以下同順］。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった副作用は，低血圧（15.38%，10.57%）であり，次いで腎機能障害（5.17%，6.41%），高カリウム血症（4.46%，6.29%），浮動性めまい（2.56%，1.96%），腎不全（1.41%，2.08%）であった。

LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が 2%以上高かった事象は，低血圧のみであり，バルサルタン群で LCZ696 群に比べて発現率が 2%以上高かった事象はなかった。

**3）重症度別の有害事象**

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期にみられた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。高度の有害事象発現率は，バルサルタン投与中 1.58%（91/5746 名），LCZ696 投与中 1.23%（64/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.4.a）。

**二重盲検治療期**

二重盲検治療期にみられた有害事象の重症度は，多くの事象が中等度又は高度であった。中等度の有害事象発現率は LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であり［LCZ696 群 37.25%（901/2419 名），バルサルタン群 35.97%（864/2402 名），以下同順］，高度の有害事象発現率も LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった（39.15%，39.84%）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が高かった高度の有害事象（発現率 2%以上）は，心不全（7.44%，8.03%），肺炎（3.51%，4.08%），心房細動（2.23%，2.04%），急性腎障害（2.19%，2.50%）であり，これらの発現率はいずれも LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった（Table 14.3.1-1.4）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

重要な有害事象の叙述は，すべて第 5 部の試験総括報告書に示した。

**1）死亡**

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期に死亡した被験者数（治験担当医師報告に基づく）は，バルサルタン投与中 6/5746 名，LCZ696 投与中 8/5205 名であった。バルサルタン投与中の死因の内訳は，心血管死が 3 名（推定心血管死，心不全，その他，各 1 名），心血管死以外が 2 名（消化管，その他，各 1 名），死因不明が 1 名であった。LCZ696 投与中の死因の内訳は，心血管死が 6 名（心筋梗塞 3 名，推定心血管死 2 名，突然死 1 名），心血管死以外が 1 名（肺不全），死因不明が 1 名であった（Table 14.3.1-1.10.a）。

**二重盲検治療期**

二重盲検治療期に死亡した被験者数，及び主な死因（治験担当医師報告に基づく）の内訳を Table 4-15 に示す。

二重盲検治療期に死亡した被験者数は，LCZ696 群（347/2419 名）とバルサルタン群（357/2402 名）で同程度であった。そのうち，心血管死により死亡した被験者の割合も，LCZ696 群（43.23%，150/347 名）とバルサルタン群（43.42%，155/357 名）で同程度であった。

死因の内訳は，心血管死では LCZ696 群で心不全（15.56%）が最も多く，次いで推定心血管死（7.20%）が多かった。バルサルタン群でも心不全（14.85%）が最も多く，次いで心筋梗塞（5.60%）が多かった。心血管死以外では，LCZ696 群，バルサルタン群ともに悪性疾患（LCZ696 群 7.49%，バルサルタン群 8.12%）が多くみられた。

なお，治験担当医師報告に基づく死亡では，CEC 判定の対象外としたデータカットオフ日以降に発現した死亡（LCZ696 群 5 名，バルサルタン群 8 名）が含まれる（Listing 14.3.2-1.1）。

**Table 4-15 治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 N = 2419 | | Valsartan N = 2402 | | Total N = 4821 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Number of patients with who died | 347 | (100) | 357 | (100) | 704 | (100) |
| Cardiovascular death（心血管死） | 150 | (43.23) | 155 | (43.42) | 305 | (43.32) |
| Heart failure（心不全） | 54 | (15.56) | 53 | (14.85) | 107 | (15.20) |
| Presumed cardiovascular death（推定心血管死） | 25 | (7.20) | 17 | (4.76) | 42 | (5.97) |
| Myocardial infarction（心筋梗塞） | 20 | (5.76) | 20 | (5.60) | 40 | (5.68) |
| Presumed sudden death（推定突然死） | 6 | (1.73) | 17 | (4.76) | 23 | (3.27) |
| Ischemic stroke（虚血性脳卒中） | 5 | (1.44) | 9 | (2.52) | 14 | (1.99) |
| 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） | 4 | (1.15) | 7 | (1.96) | 11 | (1.56) |
| 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） | 5 | (1.44) | 6 | (1.68) | 11 | (1.56) |
| Stroke (type unknown)（脳卒中 - タイプ不明） | 3 | (0.86) | 5 | (1.40) | 8 | (1.14) |
| Hemorrhagic stroke (non-traumatic)（出血性脳卒中 - 非外傷性） | 1 | (0.29) | 4 | (1.12) | 5 | (0.71) |
| Other CV procedures（その他の心血管系処置） | 3 | (0.86) | 0 | (0.00) | 3 | (0.43) |
| Pulmonary embolism（肺塞栓症） | 1 | (0.29) | 2 | (0.56) | 3 | (0.43) |
| Cardiovascular procedural valvular（心血管系処置 - 心臓弁） | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) |
| Coronary revascularization (CABG)（冠動脈バイパス術） | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) |
| Coronary revascularization (PCI)（経皮的冠動脈形成術） | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) |
| Ischemic stroke with hemorrhagic transformation（出血性変化を伴う虚血性脳卒中） | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) | 0 | (0.00) |
| Other（その他） | 23 | (6.63) | 15 | (4.20) | 38 | (5.40) |
| Non-Cardiovascular death（心血管死以外） | 138 | (39.77) | 146 | (40.90) | 284 | (40.34) |
| Malignancy（悪性疾患） | 26 | (7.49) | 29 | (8.12) | 55 | (7.81) |
| Infection（感染） | 21 | (6.05) | 19 | (5.32) | 40 | (5.68) |
| Pulmonary failure（肺不全） | 18 | (5.19) | 22 | (6.16) | 40 | (5.68) |
| Accidental/trauma（事故/外傷） | 3 | (0.86) | 7 | (1.96) | 10 | (1.42) |
| Gastrointestinal（消化管） | 3 | (0.86) | 7 | (1.96) | 10 | (1.42) |
| Renal failure（腎不全） | 6 | (1.73) | 4 | (1.12) | 10 | (1.42) |
| Suicide（自殺） | 2 | (0.58) | 2 | (0.56) | 4 | (0.57) |
| Other（その他） | 59 | (17.00) | 56 | (15.69) | 115 | (16.34) |
| Unknown death（不明） | 59 | (17.00) | 56 | (15.69) | 115 | (16.34) |

Source：Table 14.3.1-1.10

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**

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期にみられた重篤な有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 2.63%（151/5746 名），LCZ696 投与中 1.98%（103/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.14.a）。

バルサルタン投与中に，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」（1.20%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（0.45%）であった。PT 別で，発現率が高かった重篤な有害事象（発現率 0.2%以上）は，心不全（0.38%），次いで急性心不全（0.23%），急性腎障害（0.21%）であった。重篤な副作用の発現率は，0.37%（21/5746 名）であった。SOC 別で，発現率が最も高かった重篤な副作用は，「腎および尿路障害」0.17%（10 名）であり，次いで「血管障害」0.12%（7 名）であった。PT 別で，発現率が最も高かった重篤な副作用は，低血圧及び急性腎障害（0.12%，7 名）であり，次いで腎機能障害，高カリウム血症，及び徐脈（各 0.03%，2 名）であった。

LCZ696 投与中に，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」（0.75%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（0.31%）であった。PT 別で，発現率が高かった重篤な有害事象（発現率 0.2%以上）は，心房細動（0.23%）のみだった。重篤な副作用の発現率は，0.17%（9/5205 名）であった。SOC 別で，発現率が最も高かった重篤な副作用は，「血管障害」0.10%（5 名）であり，次いで「心臓障害」「神経系障害」各 0.04%（2 名）であった。PT 別で，発現率が最も高かった重篤な副作用は，低血圧（0.08%，4 名），次いで心停止（0.04%，2 名）であった（Table 14.3.1-1.17.a）。

**二重盲検治療期**

二重盲検治療期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 4-16 に，すべての重篤な有害事象発現被験者数・発現率を Table 4-37 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 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 58.87%（1424/2419 名），バルサルタン群 58.95%（1416/2402 名），以下同順］。

SOC 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は，「心臓障害」（32.33%，32.26%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（16.70%，18.40%），「神経系障害」（10.54%，11.20%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（8.35%，11.57%）であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」は LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が低かった。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，心不全（14.06%，15.82%）であり，次いで肺炎（6.70%，7.41%），心房細動（6.70%，6.04%），急性腎障害（3.72%，4.58%）であった。いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。

二重盲検治療期にみられた重篤な副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［5.00%（121/2419 名），5.66%（136/2402 名）］。

SOC 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった重篤な副作用は，「腎および尿路障害」（1.94%，2.54%）であり，次いで「血管障害」（1.07%，0.96%），「心臓障害」（0.99%，0.83%）であった。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった重篤な副作用は，急性腎障害（1.16%，1.67%）であり，次いで低血圧（0.95%，0.83%），失神（0.50%，0.33%），腎機能障害（0.41%，0.67%），腎不全（0.41%，0.17%）であった。いずれの事象も投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった（Table 14.3.1-1.17）。

**Table 4-16　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）（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 N = 2419 | | Valsartan N = 2402 | | Total N = 4821 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 1424 | (58.87) | 1416 | (58.95) | 2840 | (58.91) |
| 心不全 | 340 | (14.06) | 380 | (15.82) | 720 | (14.93) |
| 心房細動 | 162 | (6.70) | 145 | (6.04) | 307 | (6.37) |
| 肺炎 | 162 | (6.70) | 178 | (7.41) | 340 | (7.05) |
| 急性腎障害 | 90 | (3.72) | 110 | (4.58) | 200 | (4.15) |
| うっ血性心不全 | 86 | (3.56) | 83 | (3.46) | 169 | (3.51) |
| 急性心不全 | 85 | (3.51) | 77 | (3.21) | 162 | (3.36) |
| 貧血 | 68 | (2.81) | 67 | (2.79) | 135 | (2.80) |
| 急性心筋梗塞 | 60 | (2.48) | 54 | (2.25) | 114 | (2.36) |
| 尿路感染 | 54 | (2.23) | 68 | (2.83) | 122 | (2.53) |
| 低血圧 | 52 | (2.15) | 47 | (1.96) | 99 | (2.05) |
| 不安定狭心症 | 50 | (2.07) | 43 | (1.79) | 93 | (1.93) |
| 狭心症 | 42 | (1.74) | 50 | (2.08) | 92 | (1.91) |
| 非心臓性胸痛 | 42 | (1.74) | 37 | (1.54) | 79 | (1.64) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 42 | (1.74) | 67 | (2.79) | 109 | (2.26) |
| 呼吸困難 | 42 | (1.74) | 64 | (2.66) | 106 | (2.20) |
| 失神 | 41 | (1.69) | 57 | (2.37) | 98 | (2.03) |
| 脳血管発作 | 39 | (1.61) | 42 | (1.75) | 81 | (1.68) |
| 死亡 | 34 | (1.41) | 23 | (0.96) | 57 | (1.18) |
| 敗血症 | 34 | (1.41) | 37 | (1.54) | 71 | (1.47) |
| 一過性脳虚血発作 | 34 | (1.41) | 26 | (1.08) | 60 | (1.24) |
| 転倒 | 33 | (1.36) | 26 | (1.08) | 59 | (1.22) |
| 心筋梗塞 | 32 | (1.32) | 35 | (1.46) | 67 | (1.39) |
| 気管支炎 | 32 | (1.32) | 41 | (1.71) | 73 | (1.51) |
| 虚血性脳卒中 | 32 | (1.32) | 29 | (1.21) | 61 | (1.27) |
| 心房粗動 | 31 | (1.28) | 23 | (0.96) | 54 | (1.12) |
| 変形性関節症 | 31 | (1.28) | 28 | (1.17) | 59 | (1.22) |

| | LCZ696 N = 2419 | | Valsartan N = 2402 | | Total N = 4821 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腎不全 | 31 | (1.28) | 29 | (1.21) | 60 | (1.24) |
| 蜂巣炎 | 30 | (1.24) | 25 | (1.04) | 55 | (1.14) |
| 胃腸出血 | 29 | (1.20) | 32 | (1.33) | 61 | (1.27) |
| 呼吸不全 | 29 | (1.20) | 32 | (1.33) | 61 | (1.27) |
| 徐脈 | 27 | (1.12) | 24 | (1.00) | 51 | (1.06) |
| 慢性心不全 | 26 | (1.07) | 30 | (1.25) | 56 | (1.16) |
| 冠動脈疾患 | 24 | (0.99) | 27 | (1.12) | 51 | (1.06) |
| 腎機能障害 | 24 | (0.99) | 48 | (2.00) | 72 | (1.49) |
| 急性呼吸不全 | 20 | (0.83) | 24 | (1.00) | 44 | (0.91) |
| 高カリウム血症 | 19 | (0.79) | 42 | (1.75) | 61 | (1.27) |
| 脱水 | 18 | (0.74) | 26 | (1.08) | 44 | (0.91) |
| 心停止 | 17 | (0.70) | 30 | (1.25) | 47 | (0.97) |
| 高血圧 | 16 | (0.66) | 25 | (1.04) | 41 | (0.85) |

Source：Table 14.3.1-1.14
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 名とカウントした。
PT は LCZ696 群での発現率の降順に提示した。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期にみられた投与中止に至った有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 6.60%（379/5746 名），LCZ696 投与中 4.65%（242/5205 名）であった。バルサルタン投与中，LCZ696 投与中ともに，PT 別で発現率が最も高かった事象は低血圧（バルサルタン投与中 1.83%，LCZ696 投与中 1.21%，以下同順）であり，次いで高カリウム血症（0.99%，0.73%）であった（Table 14.3.1-1.18.a）。

**二重盲検治療期**

二重盲検治療期の投与中止に至った有害事象発現被験者数・発現率を Table 4-38 に示す。

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

**2）中断又は減量を要した有害事象**

**実薬投与観察期**

治験実施計画書では，実薬投与観察期での治験薬の中断又は減量を許容しなかった。

**二重盲検治療期**

本試験では，有害事象データの収集時に，有害事象に対する処置として「用量調節」が設定されているものの，治験薬の減量・増量を区別して収集していない。しかし，本試験はランダム化後，目標用量から投与を開始する試験デザインであり，有害事象の発現による用量調節は（少なくとも最初の 1 回については）減量と考えられる。一方，治験薬投与記録では，治験薬の中断，減量の理由が有害事象である場合，あらかじめ 5 つの有害事象（高カリウム血症，低血圧，腎機能不全，血管浮腫・血管浮腫様事象，咳嗽）及び「その他」を選択項目として設定しており，これら 5 つの有害事象による治験薬の中断又は減量を評価可能である。本項では，治験薬投与記録に基づく治験薬の中断又は減量の理由となった有害事象，及び，有害事象データに基づく同有害事象［用量調節を要した有害事象（増量）を含む］の双方の結果を示す。

治験薬投与記録に基づく集計では，二重盲検治療期に治験薬を中断又は減量した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，いずれの群も約 45%と同程度であった［LCZ696 群 43.82%（1060/2419 名），バルサルタン群 43.92%（1055/2402 名），以下同順］。有害事象に関連する中断又は減量の理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）は，いずれの群も低血圧（15.79%，10.91%）が最も多く，次いで腎機能不全（6.82%，9.99%），高カリウム血症（3.72%，5.20%）であった。低血圧が選択された被験者の割合が LCZ696 群でバルサルタン群に比べて高かった以外は，投与群間で大きな違いはなかった（Table 14.3-1.7）。二重盲検治療期に治験薬を中断した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であり，いずれも約 2 割であった［LCZ696 群 22.28%（539/2419 名），バルサルタン群 23.31%（560/2402 名）］。有害事象に関連する中断理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）は，いずれの群も低血圧，腎機能不全，高カリウム血症が 5%未満で，投与群間で大きな違いはなかった（Table 14.3-1.9）。

二重盲検治療期にみられた治験薬の中断又は減量を要した有害事象［用量調節を要した有害事象（増量）を含む］の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 35.39%（856/2419 名），バルサルタン群 35.22%（846/2402 名），以下同順］。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は低血圧（15.13%，9.99%）であり，LCZ696 群でバルサルタン群と比べて発現率が高かった。次いで発現率が高かった事象は，腎機能障害（4.46%，6.66%），高カリウム血症（3.51%，4.95%），心不全（2.85%，2.87%）であった（Table 14.3.1-1.19）。

**3）その他の重要な有害事象**

最新のグローバル RMP version 1.4 の及び CDS に基づき定義した重要な特定されたリスク（低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫），重要な潜在的リスク（肝毒性，認知機能障害，

スタチンとの薬物間相互作用）及び過敏症（発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む）を重要なリスクとして評価した（274-Table 1-6）。

二重盲検治療期の重要なリスクの要約を Table 4-17 に示す。

**Table 4-17　重要なリスクの要約（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| リスク名 [a] | LCZ696 n/N (%) | LCZ696 EAIR (95%CI) | Valsartan n/N (%) | Valsartan EAIR (95%CI) | Total n/N (%) | Total EAIR (95%CI) | LCZ696 vs Valsartan Relative Risk | LCZ696 vs Valsartan (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 低血圧に関連する事象 | 804/2419 (33.24) | 15.110 (14.083, 16.191) | 645/2402 (26.85) | 11.269 (10.416, 12.174) | 1449/4821 (30.06) | 13.120 (12.453, 13.813) | 1.1517 | (1.0566, 1.2554) |
| 腎機能障害に関連する事象 (Broad SMQ) | 612/2419 (25.30) | 10.146 (9.358, 10.983) | 684/2402 (28.48) | 11.705 (10.844, 12.616) | 1296/4821 (26.88) | 10.913 (10.327, 11.524) | 0.9297 | (0.8445, 1.0235) |
| 高カリウム血症に関連する事象 | 272/2419 (11.24) | 4.140 ( 3.662, 4.662) | 363/2402 (15.11) | 5.726 ( 5.152, 6.347) | 635/4821 (13.17) | 4.919 (4.544, 5.317) | 0.8416 | (0.7302, 0.9701) |
| 血管浮腫に関連する事象 [b] | 193/2419 (7.98) | 2.891 ( 2.498, 3.329) | 202/2402 (8.41) | 3.062 ( 2.655, 3.515) | 395/4821 (8.19) | 2.976 (2.690, 3.285) | 0.9714 | (0.8178, 1.1539) |
| 肝毒性に関連する事象 | 151/2419 (6.24) | 2.211 (1.872, 2.593) | 178/2402 (7.41) | 2.646 ( 2.272, 3.065) | 329/4821 (6.82) | 2.427 (2.172, 2.704) | 0.9110 | (0.7514, 1.1045) |
| 認知機能障害に関連する事象(Narrow SMQ) | 31/2419 (1.28) | 0.443 (0.301, 0.629) | 44/2402 (1.83) | 0.637 ( 0.463, 0.856) | 75/4821 (1.56) | 0.540 (0.425, 0.677) | 0.8212 | (0.5404, 1.2480) |
| スタチンとの薬物間相互作用に関連する事象 [c] | 53/1673 (3.17) | 1.108 (0.830, 1.449) | 71/1689 (4.20) | 1.475 (1.152, 1.861) | 124/3362 (3.69) | 1.292 (1.075, 1.541) | 0.8574 | (0.6216, 1.1827) |
| 過敏症に関連する事象 (Broad SMQ) | 380/2419 (15.71) | 5.939 (5.357, 6.567) | 385/2402 (16.03) | 6.065 (5.474, 6.702) | 765/4821 (15.87) | 6.002 (5.584, 6.442) | 0.9896 | (0.8750, 1.1191) |

Source：Table 14.3.1-1.21
EAIR = イベント発現又は打切りまでの期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数
a) 定義（Listing 14.3.3-1.2）に基づきグループ化した。
b) 狭義の血管浮腫に加え，血管浮腫様の事象を示す可能性のある臨床的に関連する用語を含む。
c) 事前に特定したスタチン（Listing 14.3.3-1.2）を各投与期に併用していた被験者数

### 3-1）低血圧に関連する事象

#### 実薬投与観察期

低血圧に関連する有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 4.49%（258/5746 名），LCZ696 投与中 3.29%（171/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

バルサルタン投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象は低血圧（2.75%）であり，次いで浮動性めまい（1.31%）であった。重症度別では，高度の低血圧 8 名（0.14%），浮動性めまい及び失神各 1 名（0.02%）を除き，すべて軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

LCZ696 投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象は低血圧（2.17%）であり，次いで浮動性めまい（0.83%）であった。重症度別では，高度の低血圧 5 名（0.10%）及び起立性低血圧 1 名（0.02%）を除き，すべて軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

#### 二重盲検治療期

低血圧に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 15.110，バルサルタン群で 11.269，各群の発現率はそれぞれ 33.24%（804/2419 名），26.85%（645/2402 名）と LCZ696 群で

高く，バルサルタン群に対する LCZ696 群の相対リスク（95% CI）は，1.1517（1.0566，1.2554）であった（Table 4-17）。

PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの群も低血圧（LCZ696 群 23.23%，バルサルタン群 16.99%，以下同順）であり，次いで浮動性めまい（9.96%，8.33%），失神（3.22%，4.75%），起立性低血圧（1.41%，1.29%）であった。その他の事象の発現率はすべて 1%未満と低かった。LCZ696 群での発現率がバルサルタン群に比べ 5%以上高かった事象は低血圧のみであった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率（2.15%，2.83%）は投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.20）。投与中止に至った事象（2.44%，2.33%）の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.23）。

二重盲検治療期のベースライン後のいずれかの評価時点で，「SBP が 100 mmHg 未満」，「SBP がベースライン時から 30 mmHg 以上低下」，「SBP が 100 mmHg 未満，かつベースライン時から 30 mmHg 以上低下」に該当した被験者の割合は，LCZ696 群でそれぞれ 15.71%，19.39%，6.66%，バルサルタン群で 10.70%，15.86%，4.79%であり，いずれの項目も LCZ696 群で高かった（Table 14.3-3.2）。

**Table 4-18 PT 別の低血圧に関連する有害事象発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | 有害事象 | | 重篤な有害事象 | | 投与中止に至った有害事象 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| リスク名<br>PT | LCZ696<br>N = 2419<br>n (%) | Valsartan<br>N = 2402<br>n (%) | LCZ696<br>N = 2419<br>n (%) | Valsartan<br>N = 2402<br>n (%) | LCZ696<br>N = 2419<br>n (%) | Valsartan<br>N = 2402<br>n (%) |
| 低血圧 | 562 (23.23) | 408 (16.99) | 52 ( 2.15) | 47 ( 1.96) | 51 ( 2.11) | 48 ( 2.00) |
| 浮動性めまい | 241 ( 9.96) | 200 ( 8.33) | 17 ( 0.70) | 11 ( 0.46) | 6 ( 0.25) | 1 ( 0.04) |
| 失神 | 78 ( 3.22) | 114 ( 4.75) | 41 ( 1.69) | 57 ( 2.37) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) |
| 起立性低血圧 | 34 ( 1.41) | 31 ( 1.29) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.37) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) |
| 失神寸前の状態 | 18 ( 0.74) | 20 ( 0.83) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 血圧低下 | 16 ( 0.66) | 7 ( 0.29) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 体位性めまい | 14 ( 0.58) | 7 ( 0.29) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) |
| コントロール不良の血圧 | 8 ( 0.33) | 7 ( 0.29) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 意識消失 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 意識変容状態 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 血圧変動 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 術後低血圧 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 起立血圧低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 収縮期血圧低下 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 意識レベルの低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 拡張期血圧低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 労作性めまい | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 不安定血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |

Source：Table 14.3.1-1.20，Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-1.18

PT はリスク定義（Listing 14.3.3-1.2）に基づき，LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。

**3-2）腎機能障害に関連する事象**

**実薬投与観察期**

腎機能障害に関連する有害事象（Broad SMQ）の発現率は，バルサルタン投与中 2.73%（157/5746 名），LCZ696 投与中 1.75%（91/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

バルサルタン投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象は，腎機能障害（1.20%）であり，その他の事象の発現率はすべて 1%未満と低かった。重症度別では，高度の急性腎障害 9 名（0.16%），糸球体濾過率減少，腎機能障害，腎不全，血中クレアチニン増加各 2 名（0.03%），腎尿細管壊死 1 名（0.02%）の他は，すべて軽度又は中等度であった。

LCZ696 投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象は，糸球体濾過率減少（0.56%）であった。重症度別では，高度の腎不全 3 名（0.06%），糸球体濾過率減少 2 名（0.04%），腎機能障害，

急性腎障害，血中クレアチニン増加各 1 名（0.02%）の他は，すべて軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

**二重盲検治療期**

腎機能障害に関連する有害事象（Broad SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 10.146，バルサルタン群で 11.705，各群の発現率はそれぞれ 25.30%（612/2419 名），28.48%（684/2402 名）であり，バルサルタン群で高かった（Table 4-17）。

PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの群も腎機能障害（LCZ696 群 12.44%，バルサルタン群 14.82%，以下同順）で，次いで急性腎障害（5.62%，6.62%），腎不全（4.55%，5.50%），糸球体濾過率減少（3.51%，4.00%），血中クレアチニン増加（2.65%，2.83%）であり，それぞれの発現率は投与群間で同程度，又は LCZ696 群で低かった。重症度別では，ほとんどの事象は軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率は LCZ696 群で 3.93%，バルサルタン群で 5.45%であった。投与中止に至った事象（2.94%，3.75%）の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.23）。

**Table 4-19 PT 別の腎機能障害に関連する有害事象発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | 有害事象 | | 重篤な有害事象 | | 投与中止に至った有害事象 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| リスク名<br>PT | LCZ696<br>N = 2419<br>n (%) | Valsartan<br>N = 2402<br>n (%) | LCZ696<br>N = 2419<br>n (%) | Valsartan<br>N = 2402<br>n (%) | LCZ696<br>N = 2419<br>n (%) | Valsartan<br>N = 2402<br>n (%) |
| 腎機能障害 | 301 (12.44) | 356 (14.82) | 24 ( 0.99) | 48 ( 2.00) | 42 ( 1.74) | 52 ( 2.16) |
| 急性腎障害 | 136 ( 5.62) | 159 ( 6.62) | 90 ( 3.72) | 110 ( 4.58) | 15 ( 0.62) | 21 ( 0.87) |
| 腎不全 | 110 ( 4.55) | 132 ( 5.50) | 31 ( 1.28) | 29 ( 1.21) | 9 ( 0.37) | 7 ( 0.29) |
| 糸球体濾過率減少 | 85 ( 3.51) | 96 ( 4.00) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.33) |
| 血中クレアチニン増加 | 64 ( 2.65) | 68 ( 2.83) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) |
| 血中尿素増加 | 19 ( 0.79) | 23 ( 0.96) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 蛋白尿 | 16 ( 0.66) | 16 ( 0.67) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 高窒素血症 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) |
| 腎前性腎不全 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 糸球体濾過率異常 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 乏尿 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 尿中蛋白陽性 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 無尿 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 高クレアチニン血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 腎炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 中毒性ネフロパシー | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 尿量減少 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| アルブミン尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 腎機能検査異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |
| 腎尿細管壊死 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 0 ( 0.00) |

Source：Table 14.3.1-1.20，Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-1.18

PT はリスク定義（Listing 14.3.3-1.2）に基づき，LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。

**3-3）高カリウム血症に関連する事象**

**実薬投与観察期**

高カリウム血症に関連する有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 2.02%（116/5746 名），LCZ696 投与中 1.44%（75/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

PT 別の内訳は，バルサルタン投与中，LCZ696 投与中ともに高カリウム血症（バルサルタン投与中 1.64%，LCZ696 投与中 1.08%，以下同順），血中カリウム増加（0.38%，0.37%）であった。重症度別では，バルサルタン投与中に高度の高カリウム血症及び血中カリウム増加（各 1 名）がみられたが，LCZ696 投与中には高度の事象はみられなかった（Table 14.3.1-1.20.a）。

**二重盲検治療期**

高カリウム血症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 4.140，バルサルタン群で 5.726，各群の発現率はそれぞれ 11.24%（272/2419 名），15.11%（363/2402 名）であり，LCZ696 群で低かった（Table 4-17）。

PT 別の内訳は，いずれの群も高カリウム血症［LCZ696 群 10.42%（252/2419 名），バルサルタン群 13.66%（328/2402 名），以下同順］，血中カリウム増加［1.32%（32/2419 名），1.79%（43/2402 名）］であった。重症度別では，高度の高カリウム血症が各群で約 1%にみられ［0.58%（14/2419 名），1.29%（31/2402 名）］，高度の血中カリウム増加がバルサルタン群の 1 名でみられた（Table 14.3.1-1.20）。投与中止に至った事象（1.07%，1.50%）の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.23）。

**3-4）血管浮腫に関連する事象**

**実薬投与観察期**

血管浮腫に関連する有害事象（AAC への報告対象事象のリストより広範囲の PT を含む）の発現率は，バルサルタン投与中 0.89%（51/5746 名），LCZ696 投与中 0.54%（28/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.20.a）。バルサルタン投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象は末梢性浮腫（0.77%）であり，次いで顔面浮腫（0.07%），血管浮腫（0.03%）であった。LCZ696 投与中に発現率が最も高かった事象は末梢性浮腫（0.42%）であり，次いで血管浮腫（0.06%），顔面腫脹（0.04%）であった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象は LCZ696 投与中の末梢性浮腫 1 名のみであった（Table 14.3.1-1.20.a）。

AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 0.19%（11/5746 名，12 件），LCZ696 投与中 0.17%（9/5205 名，9 件）であった（Table 14.3.1-1.28.a）。

AAC で血管浮腫と判定された事象の発現率は，バルサルタン投与中 0.10%（6/5746 名，6 件），LCZ696 投与中 0.06%（3/5205 名，3 件）であった。重症度は，バルサルタン投与中は grade I（無治療又は抗ヒスタミン薬治療のみ）が 5 名，grade II（カテコールアミン又はステロイド治療）が 1 名であり，LCZ696 投与中はすべて grade I であった。Grade IIIa（入院：気道障害を有さない），grade IIIb（入院：気道障害を有する），grade IV（気道確保を要する又は気道障害のため死亡）

に該当した被験者は，バルサルタン投与中，LCZ696 投与中ともにいなかった（Table 14.3.1-1.28.a）。

**二重盲検治療期**

血管浮腫に関連する有害事象（AAC への報告対象事象のリストより広範囲の PT を含む）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 2.891，バルサルタン群で 3.062，各群の発現率はそれぞれ 7.98%（193/2419 名），8.41%（202/2402 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 4-17）。PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの群も末梢性浮腫（LCZ696 群 7.11%，バルサルタン群 7.99%，以下同順）であり，次いで血管浮腫（0.33%，0.12%），顔面浮腫（0.21%，0.08%）であった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象は LCZ696 群で 0.45%，バルサルタン群で 0.37%にみられた（Table 14.3.1-1.20）。投与中止に至った事象（0.41%，0.21%）の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.23）。

AAC に提出された血管浮腫に関連する有害事象の発現率は，LCZ696 群で 1.36%（33/2419 名，37 件），バルサルタン群で 0.83%（20/2402 名，20 件）であった（Table 14.3.1-1.28）。

AAC で血管浮腫と判定された事象の発現率は，LCZ696 群 0.58%（14/2419 名，15 件），バルサルタン群 0.17%（4/2402 名，4 件）であり，その発現率は低かった。重症度は，LCZ696 群では grade I（無治療又は抗ヒスタミン薬治療のみ）が 5 名，grade II（カテコールアミン又はステロイド治療）が 5 名，grade IIIa（入院：気道障害を有さない）が 4 名であり，バルサルタン群では grade I が 2 名，grade II が 1 名，grade IIIa が 1 名であった。Grade IIIb（入院：気道障害を有する）や grade IV（気道確保を要する又は気道障害のため死亡）に該当した被験者は，いずれの群もいなかった（Table 14.3.1-1.28）。

**3-5）肝毒性に関連する事象**

**実薬投与観察期**

肝毒性に関連する有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 0.21%（12/5746 名），LCZ696 投与中 0.42%（22/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

バルサルタン投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象は，血中ビリルビン増加（0.07%）であり，次いで肝機能異常（0.03%）であった。重症度別では，多くが軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率は 0.05%であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

LCZ696 投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象は血中ビリルビン増加（0.12%）であり，次いで国際標準比増加（0.08%）であった。重症度別では，すべての事象が軽度又は中等度であった。

**二重盲検治療期**

肝毒性に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 2.211，バルサルタン群で 2.646，各群の発現率はそれぞれ 6.24%（151/2419 名），7.41%（178/2402 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 4-17）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，血中ビリルビン増加（LCZ696 群 0.99%，バルサルタン群 1.04，以下同順）であり，次いでアルカリホスファターゼ増加（0.66%，0.58%），国際標準比増加（0.54%，0.42%），肝酵素上昇（0.50%，0.54%）であった。PT 別の発現率は，いずれの事象も投与群間で同程度であり，各事象の発現率は 1%以下と低かった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象（0.70%，1.37%）の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.20）。投与中止に至った事象（0.37%，0.42%）の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.23）。

**3-6）認知機能障害に関連する事象**

**実薬投与観察期**

認知機能障害に関連する有害事象（Narrow SMQ）は，バルサルタン投与中にはみられず，LCZ696 投与中に軽度の認知症が 1 名みられた（Table 14.3.1-1.20.a）。

**二重盲検治療期**

認知機能障害に関連する有害事象（Narrow SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 0.443，バルサルタン群で 0.637，各群の発現率はそれぞれ 1.28%（31/2419 名），1.83%（44/2402 名）であり，バルサルタン群で高かった（Table 4-17）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，認知症（LCZ696 群 0.79%，バルサルタン群 0.87%，以下同順）であり，次いでアルツハイマー型認知症（0.17%，0.37%），血管性認知症（0.17%，0.29%）であった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率（0.08%，0.12%）は投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.20）。

**3-7）スタチンとの薬物間相互作用**

**実薬投与観察期**

スタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象の発現率は，バルサルタン投与中 0.28%（10/3620 名），LCZ696 投与中 0.15%（5/3300 名）であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

PT 別で発現率が最も高かった事象は，バルサルタン投与中，LCZ696 投与中ともに筋痙縮（バルサルタン投与中 0.14%，LCZ696 投与中 0.09%，以下同順）であり，次いで筋肉痛（0.14%，0.06%）であった。重症度別では，いずれも軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

**二重盲検治療期**

スタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 1.108，バルサルタン群で 1.475，各群の発現率はそれぞれ 3.17%（53/1673 名），4.20%（71/1689 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 4-17）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，筋痙縮（LCZ696 群 1.79%，バルサルタン群 1.84%，以下同順）であり，次いで筋肉痛（1.14%，1.72%），急性膵炎（0.12%，0.47%）で

あった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率（0.18%, 0.30%）は投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.20）。

**3-8）過敏症に関連する事象**

**実薬投与観察期**

過敏症に関連する有害事象（Broad SMQ）の発現率は，バルサルタン投与中 1.20%（69/5746 名），LCZ696 投与中 1.59%（83/5205 名）であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

バルサルタン投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象はそう痒症（0.24%）であり，次いで発疹（0.17%），湿疹（0.09%）であった。重症度別では，高度の呼吸不全（1 名）を除き，いずれの事象も軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

LCZ696 投与中に，PT 別で発現率が最も高かった事象はそう痒症（0.67%）であり，次いで発疹（0.15%），全身性そう痒症（0.10%）であった。重症度別では，ほとんどの事象は軽度又は中等度であり，高度の事象の発現率は 0.12%であった（Table 14.3.1-1.20.a）。

**二重盲検治療期**

過敏症に関連する有害事象（Broad SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 5.939，バルサルタン群で 6.065，各群の発現率はそれぞれ 15.71%（380/2419 名），16.03%（385/2402 名）であり，バルサルタン群で高かった（Table 4-17）。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，そう痒症（LCZ696 群 1.90%，バルサルタン群 2.12%，以下同順）であり，次いで喘息（1.65%，1.87%），呼吸不全（1.61%，1.87%）であり，それぞれの発現率は投与群間で同程度であった。重症度別では，高度の事象の発現率（2.60%，2.25%）は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.20）。

**（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，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.1）。

臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，「白血球数 50%超増加」（LCZ696 群 12.37%，バルサルタン群 15.74%，以下同順），「ヘマトクリット値 20%超減少」（6.42%，8.75%），「ヘモグロビン値 20%超減少」（6.97%，9.44%），「赤血球数 20%超減少」（5.74%，7.55%）で，バルサルタン群に比べ LCZ696 群で低かった。その他の項目は，いずれも投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.11.2）。

**2）血液生化学的検査**

いずれの血液生化学的検査項目も，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，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.2）。

臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの項目も投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.11.2）。

**3）重要な臨床検査値**

本項では重要な臨床検査値として，eGFR，血清クレアチニン，及びカリウムを評価した。

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期の eGFR，血清クレアチニンの臨床的に注目すべき異常の発現率は，バルサルタン投与中，LCZ696 投与中のいずれも低かった（Table 14.3-3.3.a）。

バルサルタン投与中に eGFR がリスク区分（ベースラインに比べて 25%超，40%超，50%超の減少）に該当した被験者の割合は，それぞれ，3.90%，0.84%，0.33%であり，いずれも低かった。血清クレアチニンがリスク区分（ベースラインに比べて 50%超の増加，0.5 mg/dL 超の増加，実測値が 2.0 mg/dL 超，2.5 mg/dL 超，3.0 mg/dL 超）に該当した被験者の割合は，それぞれ 1.11%，1.58%，2.07%，0.38%，0.09%であり，いずれも低かった。

LCZ696 投与中に eGFR がリスク区分（ベースラインに比べて 25%超，40%超，50%超の減少）に該当した被験者の割合は，それぞれ，3.67%，0.79%，0.31%であり，いずれも低かった。血清クレアチニンがリスク区分（ベースラインに比べて 50%超の増加，0.5 mg/dL 超の増加，実測値が 2.0 mg/dL 超，2.5 mg/dL 超，3.0 mg/dL 超）に該当した被験者の割合は，それぞれ 1.11%，1.25%，1.08%，0.27%，0.04%であり，いずれも低かった。

**二重盲検治療期**

二重盲検治療期の eGFR，血清クレアチニンの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-20，カリウムの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-21，eGFR の推移を Figure 4-5 に示す。

二重盲検治療期に eGFR がリスク区分（ベースラインに比べて 25%超，40%超，50%超の減少）に該当した被験者の割合は，バルサルタン群に比べて LCZ696 群で低かった。eGFR のベースラインからの変化量（平均値）は，16 週目以降，バルサルタン群に比べて LCZ696 群で小さかった。二重盲検治療期に血清クレアチニンがリスク区分（ベースラインに比べて 50%超の増加，0.5 mg/dL 超の増加，実測値が 2.0 mg/dL 超，2.5 mg/dL 超，3.0 mg/dL 超）に該当した被験者の割合もバルサルタン群に比べて LCZ696 群で低かった。二重盲検治療期にカリウムがリスク区分（5.5 mmol/L 以上，6.0 mmol/L 超，6.5 mmol/L 超）に該当した被験者の割合もバルサルタン群に比べて LCZ696 群で低かった。

**Table 4-20 eGFR，血清クレアチニンの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| Parameter | Risk criteria | LCZ696 n/N (%) (EAIR) (95% CI) | Valsartan n/N (%) (EAIR) (95% CI) | Total n/N (%) (EAIR) (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| eGFR decline from baseline [a)] by | > 25% | 950/2419 (39.27) | 1089/2402 (45.34) | 2039/4821 (42.29) |
| | | (17.389) | (21.097) | (19.190) |
| | | (16.300, 18.531) | (19.862, 22.388) | (18.366, 20.042) |
| | > 40% | 336/2419 (13.89) | 433/2402 (18.03) | 769/4821 (15.95) |
| | | ( 5.082) | ( 6.773) | ( 5.914) |
| | | ( 4.553, 5.656) | ( 6.150, 7.442) | ( 5.503, 6.347) |
| | > 50% | 131/2419 ( 5.42) | 203/2402 ( 8.45) | 334/4821 ( 6.93) |
| | | ( 1.904) | ( 3.012) | ( 2.452) |
| | | ( 1.592, 2.259) | ( 2.612, 3.456) | ( 2.196, 2.730) |
| | > 30 mL/min/1.73 $m^2$ | 231/2419 ( 9.55) | 294/2402 (12.24) | 525/4821 (10.89) |
| | | ( 3.436) | ( 4.486) | ( 3.954) |
| | | ( 3.007, 3.909) | ( 3.987, 5.029) | ( 3.623, 4.307) |
| Serum creatinine increase from baseline[a)] by | > 50% | 408/2419 (16.87) | 501/2402 (20.86) | 909/4821 (18.86) |
| | | ( 6.286) | ( 8.008) | ( 7.131) |
| | | ( 5.691, 6.927) | ( 7.322, 8.741) | ( 6.675, 7.610) |
| | > 0.5 mg/dL | 460/2419 (19.02) | 583/2402 (24.27) | 1043/4821 (21.63) |
| | | ( 7.225) | ( 9.526) | ( 8.353) |
| | | ( 6.580, 7.917) | ( 8.769, 10.332) | ( 7.854, 8.876) |
| Serum creatinine level | > 2.0 mg/dL | 264/2419 (10.91) | 332/2402 (13.82) | 596/4821 (12.36) |
| | | ( 3.997) | ( 5.138) | ( 4.561) |
| | | ( 3.529, 4.509) | ( 4.600, 5.721) | ( 4.202, 4.943) |
| | > 2.5 mg/dL | 93/2419 ( 3.84) | 106/2402 ( 4.41) | 199/4821 ( 4.13) |
| | | ( 1.344) | ( 1.551) | ( 1.447) |
| | | ( 1.084, 1.646) | ( 1.270, 1.876) | ( 1.253, 1.662) |
| | > 3.0 mg/dL | 38/2419 ( 1.57) | 40/2402 ( 1.67) | 78/4821 ( 1.62) |
| | | ( 0.543) | ( 0.578) | ( 0.560) |
| | | ( 0.384, 0.746) | ( 0.413, 0.787) | ( 0.443, 0.700) |

Source：Table 14.3-3.3

同一被験者に同一のリスクカテゴリを複数回発現した場合は，当該投与群で 1 名とカウントした。
n = 各リスクカテゴリに該当する被験者数
N = SAF の総被験者数
EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 (100 人年)]
a) ベースラインは，二重盲検治療期の初回投与日又はそれ以前に測定した数値（欠測値は除く）とした。

**Table 4-21　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（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

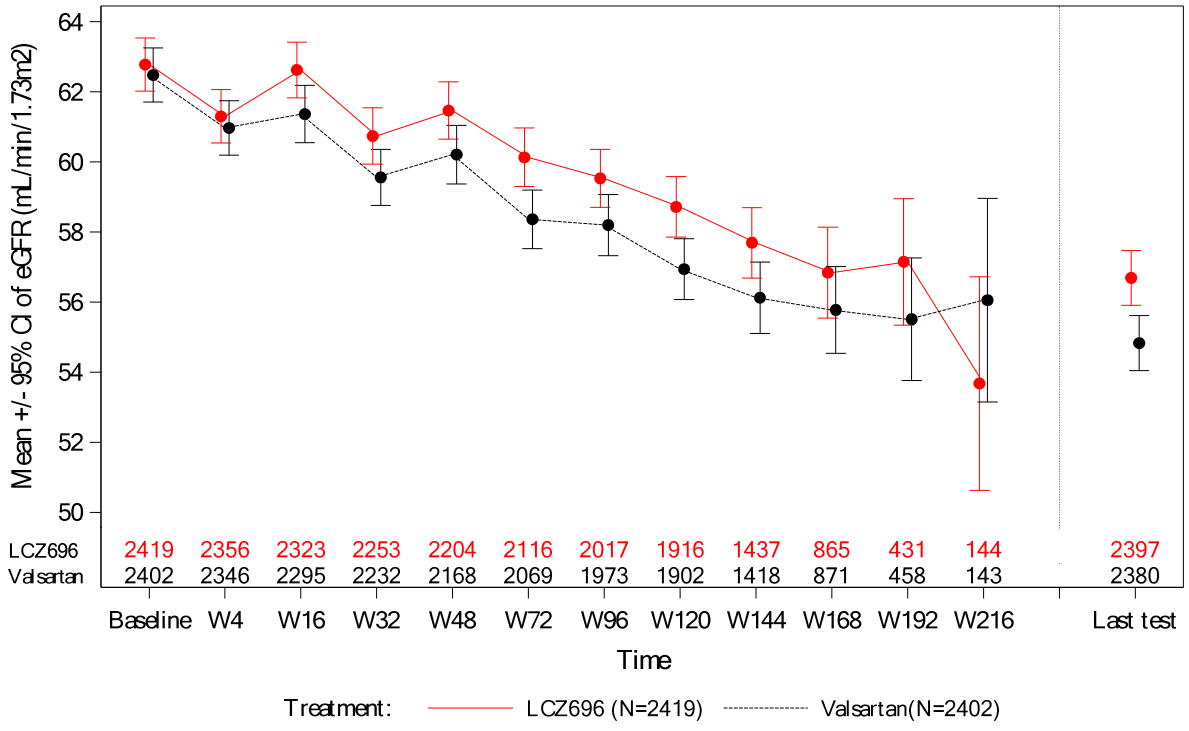
| Variable | | LCZ696 N=2419 n/m (%) | Valsartan N=2402 n/m (%) | Total N=4821 n/m (%) |
|---|---|---|---|---|
| Potassium (nmol/L) | > 20% increase | 527/2398 ( 21.98) | 565/2381 ( 23.73) | 1092/4779 ( 22.85) |
| | > 20% decrease | 285/2398 ( 11.88) | 265/2381 ( 11.13) | 550/4779 ( 11.51) |
| | ≥ 5.5 mmol/L | 426/2398 ( 17.76) | 466/2381 ( 19.57) | 892/4779 ( 18.66) |
| | > 6.0 mmol/L | 75/2398 ( 3.13) | 101/2381 ( 4.24) | 176/4779 ( 3.68) |
| | > 6.5 mmol/L | 24/2398 ( 1.00) | 33/2381 ( 1.39) | 57/4779 ( 1.19) |

Source：Table 14.3-2.11.2

n = ベースライン後に新たに異常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

**Figure 4-5　eGFR の推移（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**




Source：Figure 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

**実薬投与観察期**

実薬投与観察期の SBP，DBP，脈拍数のベースラインからの変化量は，バルサルタン投与中，LCZ696 投与中いずれも小さかった（Table 14.3-3.1.a）。

**二重盲検治療期**

二重盲検治療期の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 のいずれも低かった（SBP：LCZ696 群 3.04%，バルサルタン群 2.47%；DBP：3.87%，3.01%）。臨床的に注目すべき血圧値の上昇（SBP：≥180 mmHg かつベースラインから≥20 mmHg 増加；DBP：≥105 mmHg かつベースラインから≥15 mmHg 増加）に該当した被験者の割合は，SBP 及び DBP のいずれも低かった（SBP：2.91%，5.57%，DBP：1.91%，2.89%）。

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，投与群間で大きな違いはみられなかった（2.25%，2.97%）。

臨床的に注目すべき体重の変動（ベースラインから 7%の増減）に該当した被験者の割合は，投与群間で大きな違いはみられなかった（ベースラインから 7%減：22.92%，23.46%，ベースラインから 7%増：20.63%，19.09%）（Table 14.3-3.4）。

#### 2）心電図

ベースライン時の QTcF，QRS 間隔の平均値，及び平均心拍数は，それぞれ LCZ696 群で 428.45 ms，105.21 ms，70.36 bps，バルサルタン群で 426.61 ms，104.17 ms，69.84 bps であった。最終評価時のベースラインから変化量は，QTcF（LCZ696 群 2.44 ms，バルサルタン群 5.80 ms，以下同順），QRS 間隔（3.57 ms，3.69 ms），平均心拍数（1.57 bps，1.55 bps）ともに投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-4.1）。

### （7）内因性要因

本項では，内因性要因として年齢別の二重盲検治療期の安全性を評価した。

#### 1）65 歳未満，65 歳以上

いずれの群も年齢が 65 歳以上の被験者の割合が 8 割以上（LCZ696 群 82.88%，バルサルタン群 82.71%）であった（Table 4-6）。

LCZ696 群の年齢別の有害事象発現率は，65 歳未満で 90.84%（377/415 名），65 歳以上で 96.01%（1924/2004 名）であり，65 歳以上で高かった（Table 4-22）。

PT 別で，65 歳未満の被験者で LCZ696 群の発現率が最も高かった事象は低血圧（LCZ696 群 16.14%，バルサルタン群 10.60%，以下同順）であり，次いで心不全（14.70%，17.11%），高カ

リウム血症（10.12%，13.49%）であった。65 歳以上の被験者で LCZ696 群の発現率が最も高かった事象は低血圧（24.70%，18.32%）であり，次いで心不全（21.61%，24.61%），心房細動（16.22%，14.54%）であった。LCZ696 群で 65 歳未満と 65 歳以上で発現率に 5%以上の差がみられた事象は，低血圧（65 歳未満 16.14%，65 歳以上 24.70%，以下同順），尿路感染（5.06%，12.62%），心不全（14.70%，21.61%），心房細動（9.40%，16.22%），肺炎（4.82%，11.28%），気管支炎（4.10%，9.43%）であり，いずれの事象も 65 歳以上での発現率が高かった。65 歳未満，65 歳以上いずれの被験者でも，LCZ696 群とバルサルタン群で発現率に 5%以上の差がみられた事象は低血圧のみで，LCZ696 群での発現率が高かった。

**Table 4-22　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | Age < 65 years | | | | | | Age ≥ 65 years | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LCZ696 N = 415 | | Valsartan N = 415 | | Total N = 830 | | LCZ696 N = 2004 | | Valsartan N = 1987 | | Total N = 3991 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 377 | (90.84) | 381 | (91.81) | 758 | (91.33) | 1924 | (96.01) | 1913 | (96.28) | 3837 | (96.14) |
| 低血圧 | 67 | (16.14) | 44 | (10.60) | 111 | (13.37) | 495 | (24.70) | 364 | (18.32) | 859 | (21.52) |
| 心不全 | 61 | (14.70) | 71 | (17.11) | 132 | (15.90) | 433 | (21.61) | 489 | (24.61) | 922 | (23.10) |
| 高カリウム血症 | 42 | (10.12) | 56 | (13.49) | 98 | (11.81) | 210 | (10.48) | 272 | (13.69) | 482 | (12.08) |
| 心房細動 | 39 | (9.40) | 53 | (12.77) | 92 | (11.08) | 325 | (16.22) | 289 | (14.54) | 614 | (15.38) |
| 腎機能障害 | 39 | (9.40) | 52 | (12.53) | 91 | (10.96) | 262 | (13.07) | 304 | (15.30) | 566 | (14.18) |
| 高血圧 | 37 | (8.92) | 52 | (12.53) | 89 | (10.72) | 200 | (9.98) | 276 | (13.89) | 476 | (11.93) |
| 上咽頭炎 | 34 | (8.19) | 27 | (6.51) | 61 | (7.35) | 173 | (8.63) | 151 | (7.60) | 324 | (8.12) |
| 頭痛 | 31 | (7.47) | 29 | (6.99) | 60 | (7.23) | 85 | (4.24) | 105 | (5.28) | 190 | (4.76) |
| インフルエンザ | 30 | (7.23) | 21 | (5.06) | 51 | (6.14) | 95 | (4.74) | 98 | (4.93) | 193 | (4.84) |
| 咳嗽 | 30 | (7.23) | 18 | (4.34) | 48 | (5.78) | 161 | (8.03) | 131 | (6.59) | 292 | (7.32) |
| 浮動性めまい | 29 | (6.99) | 21 | (5.06) | 50 | (6.02) | 212 | (10.58) | 179 | (9.01) | 391 | (9.80) |
| 末梢性浮腫 | 26 | (6.27) | 23 | (5.54) | 49 | (5.90) | 146 | (7.29) | 169 | (8.51) | 315 | (7.89) |
| 呼吸困難 | 25 | (6.02) | 31 | (7.47) | 56 | (6.75) | 219 | (10.93) | 241 | (12.13) | 460 | (11.53) |
| 背部痛 | 24 | (5.78) | 24 | (5.78) | 48 | (5.78) | 135 | (6.74) | 155 | (7.80) | 290 | (7.27) |
| 貧血 | 22 | (5.30) | 20 | (4.82) | 42 | (5.06) | 194 | (9.68) | 241 | (12.13) | 435 | (10.90) |
| 急性心不全 | 21 | (5.06) | 15 | (3.61) | 36 | (4.34) | 68 | (3.39) | 65 | (3.27) | 133 | (3.33) |
| 下痢 | 21 | (5.06) | 24 | (5.78) | 45 | (5.42) | 166 | (8.28) | 169 | (8.51) | 335 | (8.39) |
| 発熱 | 21 | (5.06) | 13 | (3.13) | 34 | (4.10) | 44 | (2.20) | 52 | (2.62) | 96 | (2.41) |
| 尿路感染 | 21 | (5.06) | 27 | (6.51) | 48 | (5.78) | 253 | (12.62) | 282 | (14.19) | 535 | (13.41) |
| 肺炎 | 20 | (4.82) | 25 | (6.02) | 45 | (5.42) | 226 | (11.28) | 228 | (11.47) | 454 | (11.38) |
| 非心臓性胸痛 | 20 | (4.82) | 22 | (5.30) | 42 | (5.06) | 107 | (5.34) | 98 | (4.93) | 205 | (5.14) |
| 関節痛 | 19 | (4.58) | 17 | (4.10) | 36 | (4.34) | 135 | (6.74) | 142 | (7.15) | 277 | (6.94) |
| 上気道感染 | 18 | (4.34) | 32 | (7.71) | 50 | (6.02) | 129 | (6.44) | 111 | (5.59) | 240 | (6.01) |
| 低カリウム血症 | 18 | (4.34) | 12 | (2.89) | 30 | (3.61) | 98 | (4.89) | 100 | (5.03) | 198 | (4.96) |
| 気管支炎 | 17 | (4.10) | 32 | (7.71) | 49 | (5.90) | 189 | (9.43) | 196 | (9.86) | 385 | (9.65) |
| 急性腎障害 | 17 | (4.10) | 13 | (3.13) | 30 | (3.61) | 119 | (5.94) | 146 | (7.35) | 265 | (6.64) |
| 疲労 | 16 | (3.86) | 9 | (2.17) | 25 | (3.01) | 86 | (4.29) | 101 | (5.08) | 187 | (4.69) |

| | Age < 65 years | | | | | | Age ≥ 65 years | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LCZ696 N = 415 | | Valsartan N = 415 | | Total N = 830 | | LCZ696 N = 2004 | | Valsartan N = 1987 | | Total N = 3991 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 変形性関節症 | 14 | (3.37) | 11 | (2.65) | 25 | (3.01) | 104 | (5.19) | 103 | (5.18) | 207 | (5.19) |
| 狭心症 | 12 | (2.89) | 24 | (5.78) | 36 | (4.34) | 111 | (5.54) | 99 | (4.98) | 210 | (5.26) |
| 腎不全 | 12 | (2.89) | 17 | (4.10) | 29 | (3.49) | 98 | (4.89) | 115 | (5.79) | 213 | (5.34) |
| 転倒 | 11 | (2.65) | 6 | (1.45) | 17 | (2.05) | 124 | (6.19) | 104 | (5.23) | 228 | (5.71) |
| 糖尿病 | 10 | (2.41) | 21 | (5.06) | 31 | (3.73) | 48 | (2.40) | 48 | (2.42) | 96 | (2.41) |
| 失神 | 7 | (1.69) | 11 | (2.65) | 18 | (2.17) | 71 | (3.54) | 103 | (5.18) | 174 | (4.36) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 6 | (1.45) | 19 | (4.58) | 25 | (3.01) | 81 | (4.04) | 102 | (5.13) | 183 | (4.59) |

Source：Table 14.3.1-1.1.1

PT は 65 歳未満の LCZ696 群の発現率降順

### 2）75 歳未満，75 歳以上

75 歳以上の被験者の割合は，いずれの群も約 5 割（LCZ696 群 45.70%，バルサルタン群 46.00%）であった（Table 4-6）。

LCZ696 群の年齢別の有害事象発現率は，75 歳未満で 93.32%（1229/1317 名），75 歳以上で 97.28%（1072/1102 名）であり，75 歳以上で高かった（Table 4-23）。

PT 別で，75 歳未満の被験者で LCZ696 群の発現率が最も高かった事象は低血圧（LCZ696 群 20.20%，バルサルタン群 14.87%，以下同順）であり，次いで心不全（17.54%，20.80%），心房細動（12.83%，14.41%）であった。75 歳以上の被験者で LCZ696 群の発現率が最も高かった事象も低血圧（26.86%，19.47%）であり，次いで心不全（23.87%，26.27%），心房細動（17.70%，14.04%）であった。LCZ696 群で 75 歳未満と 75 歳以上で発現率に 5%以上の差がみられた事象は肺炎（75 歳未満 6.91%，75 歳以上 14.07%，以下同順），低血圧（20.20%，26.86%），心不全（17.54%，23.87%），尿路感染（9.04%，14.07%）で，いずれの事象も 75 歳以上での発現率が高かった。75 歳未満，75 歳以上いずれの被験者でも，LCZ696 群とバルサルタン群で発現率に 5%以上の差がみられた事象は低血圧のみで，LCZ696 群での発現率が高かった。

**Table 4-23　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | Age < 75 years | | | | | | Age ≥ 75 years | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LCZ696 N = 1317 | | Valsartan N = 1298 | | Total N = 2615 | | LCZ696 N = 1102 | | Valsartan N = 1104 | | Total N = 2206 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 1229 | (93.32) | 1228 | (94.61) | 2457 | (93.96) | 1072 | (97.28) | 1066 | (96.56) | 2138 | (96.92) |
| 低血圧 | 266 | (20.20) | 193 | (14.87) | 459 | (17.55) | 296 | (26.86) | 215 | (19.47) | 511 | (23.16) |
| 心不全 | 231 | (17.54) | 270 | (20.80) | 501 | (19.16) | 263 | (23.87) | 290 | (26.27) | 553 | (25.07) |
| 心房細動 | 169 | (12.83) | 187 | (14.41) | 356 | (13.61) | 195 | (17.70) | 155 | (14.04) | 350 | (15.87) |
| 腎機能障害 | 135 | (10.25) | 161 | (12.40) | 296 | (11.32) | 166 | (15.06) | 195 | (17.66) | 361 | (16.36) |

| | Age < 75 years | | | | | | Age ≥ 75 years | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LCZ696 N = 1317 | | Valsartan N = 1298 | | Total N = 2615 | | LCZ696 N = 1102 | | Valsartan N = 1104 | | Total N = 2206 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 高血圧 | 130 | (9.87) | 170 | (13.10) | 300 | (11.47) | 107 | (9.71) | 158 | (14.31) | 265 | (12.01) |
| 高カリウム血症 | 128 | (9.72) | 180 | (13.87) | 308 | (11.78) | 124 | (11.25) | 148 | (13.41) | 272 | (12.33) |
| 尿路感染 | 119 | (9.04) | 128 | (9.86) | 247 | (9.45) | 155 | (14.07) | 181 | (16.39) | 336 | (15.23) |
| 浮動性めまい | 119 | (9.04) | 85 | (6.55) | 204 | (7.80) | 122 | (11.07) | 115 | (10.42) | 237 | (10.74) |
| 呼吸困難 | 109 | (8.28) | 110 | (8.47) | 219 | (8.37) | 135 | (12.25) | 162 | (14.67) | 297 | (13.46) |
| 上咽頭炎 | 109 | (8.28) | 91 | (7.01) | 200 | (7.65) | 98 | (8.89) | 87 | (7.88) | 185 | (8.39) |
| 貧血 | 99 | (7.52) | 123 | (9.48) | 222 | (8.49) | 117 | (10.62) | 138 | (12.50) | 255 | (11.56) |
| 咳嗽 | 97 | (7.37) | 75 | (5.78) | 172 | (6.58) | 94 | (8.53) | 74 | (6.70) | 168 | (7.62) |
| 肺炎 | 91 | (6.91) | 101 | (7.78) | 192 | (7.34) | 155 | (14.07) | 152 | (13.77) | 307 | (13.92) |
| 末梢性浮腫 | 86 | (6.53) | 93 | (7.16) | 179 | (6.85) | 86 | (7.80) | 99 | (8.97) | 185 | (8.39) |
| 下痢 | 85 | (6.45) | 85 | (6.55) | 170 | (6.50) | 102 | (9.26) | 108 | (9.78) | 210 | (9.52) |
| 気管支炎 | 84 | (6.38) | 99 | (7.63) | 183 | (7.00) | 122 | (11.07) | 129 | (11.68) | 251 | (11.38) |
| 上気道感染 | 81 | (6.15) | 87 | (6.70) | 168 | (6.42) | 66 | (5.99) | 56 | (5.07) | 122 | (5.53) |
| 背部痛 | 80 | (6.07) | 90 | (6.93) | 170 | (6.50) | 79 | (7.17) | 89 | (8.06) | 168 | (7.62) |
| インフルエンザ | 79 | (6.00) | 62 | (4.78) | 141 | (5.39) | 46 | (4.17) | 57 | (5.16) | 103 | (4.67) |
| 頭痛 | 73 | (5.54) | 81 | (6.24) | 154 | (5.89) | 43 | (3.90) | 53 | (4.80) | 96 | (4.35) |
| 関節痛 | 69 | (5.24) | 77 | (5.93) | 146 | (5.58) | 85 | (7.71) | 82 | (7.43) | 167 | (7.57) |
| 変形性関節症 | 62 | (4.71) | 55 | (4.24) | 117 | (4.47) | 56 | (5.08) | 59 | (5.34) | 115 | (5.21) |
| 狭心症 | 62 | (4.71) | 70 | (5.39) | 132 | (5.05) | 61 | (5.54) | 53 | (4.80) | 114 | (5.17) |
| 急性腎障害 | 60 | (4.56) | 71 | (5.47) | 131 | (5.01) | 76 | (6.90) | 88 | (7.97) | 164 | (7.43) |
| 非心臓性胸痛 | 57 | (4.33) | 62 | (4.78) | 119 | (4.55) | 70 | (6.35) | 58 | (5.25) | 128 | (5.80) |
| 低カリウム血症 | 56 | (4.25) | 55 | (4.24) | 111 | (4.24) | 60 | (5.44) | 57 | (5.16) | 117 | (5.30) |
| 疲労 | 49 | (3.72) | 49 | (3.78) | 98 | (3.75) | 53 | (4.81) | 61 | (5.53) | 114 | (5.17) |
| うっ血性心不全 | 47 | (3.57) | 45 | (3.47) | 92 | (3.52) | 56 | (5.08) | 58 | (5.25) | 114 | (5.17) |
| 腎不全 | 46 | (3.49) | 67 | (5.16) | 113 | (4.32) | 64 | (5.81) | 65 | (5.89) | 129 | (5.85) |
| 転倒 | 44 | (3.34) | 35 | (2.70) | 79 | (3.02) | 91 | (8.26) | 75 | (6.79) | 166 | (7.52) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 44 | (3.34) | 65 | (5.01) | 109 | (4.17) | 43 | (3.90) | 56 | (5.07) | 99 | (4.49) |
| 悪心 | 43 | (3.26) | 45 | (3.47) | 88 | (3.37) | 59 | (5.35) | 46 | (4.17) | 105 | (4.76) |
| 便秘 | 35 | (2.66) | 33 | (2.54) | 68 | (2.60) | 66 | (5.99) | 57 | (5.16) | 123 | (5.58) |
| 失神 | 33 | (2.51) | 50 | (3.85) | 83 | (3.17) | 45 | (4.08) | 64 | (5.80) | 109 | (4.94) |
| 徐脈 | 31 | (2.35) | 46 | (3.54) | 77 | (2.94) | 48 | (4.36) | 61 | (5.53) | 109 | (4.94) |

Source：Table 14.3.1-1.1.1

PT は 75 歳未満の LCZ696 群の発現率降順

## PK の結果

PK の結果は，別レポートに示す。

**部分集団の結果（東アジア人及び日本人）**

部分集団の結果として，東アジア人部分集団（以下，東アジア人）及び日本人部分集団（以下，日本人）での有効性（主要評価項目及び副次評価項目），並びに日本人での安全性の結果を示す。東アジア人は，中国，台湾，日本，韓国，フィリピン，及びシンガポールから登録された被験者とした。

**被験者の内訳（東アジア人及び日本人）**

- 東アジア人

東アジア人では，1130 名がスクリーニングされ，601 名が実薬投与観察期に組み入れられた。そのうち 506 名（84.19%）が実薬投与観察期を完了し，95 名（15.81%）が実薬投与観察期に試験を中止した［バルサルタン投与中の中止：61 名（10.15%），LCZ696 投与中の中止：34 名（5.66%）］（Table 14.1-1.2_EASTASIA）。

二重盲検治療期には，実薬投与観察期を完了した 506 名全員がランダム化され（LCZ696 群 247 名，バルサルタン群 259 名，以下同順），すべて FAS の対象となった。FAS の 506 名中 74 名［39 名（15.79%），35 名（13.51%）］が二重盲検治療期中に試験を中止した。試験中止の理由はすべて死亡であった（Table 14.1-1.2_EASTASIA）。

RAN で，二重盲検治療期に 361 名（71.34%）が治験薬の投与を完了し［178 名（72.06%），183 名（70.66%）］，145 名（28.66%）が治験薬の投与を中止した［69 名（27.94%），76 名（29.34%）］。治験薬投与中止の割合は，投与群間で同程度であった。治験薬投与中止の理由は有害事象（11.34%，13.13%）が最も多く，次いで被験者／代諾者の判断（8.50%，7.72%）であった（Table 14.1-1.3_EASTASIA）。

- 日本人

日本人の被験者の内訳を Table 4-24 に示す。

107 名がスクリーニングされ，89 名が実薬投与観察期に組み入れられた。そのうち 79 名（88.76%）が実薬投与観察期を完了し，10 名（11.24%）が実薬投与観察期に試験を中止した［バルサルタン投与中の中止：7 名（7.87%），LCZ696 投与中の中止：3 名（3.37%）］。

二重盲検治療期には，実薬投与観察期を完了した 79 名全員がランダム化され（LCZ696 群 38 名，バルサルタン群 41 名，以下同順），すべて FAS の対象となった。FAS の 79 名中 8 名［6 名（15.79%），2 名（4.88%）］が二重盲検治療期中に試験を中止した。試験中止の理由はすべて死亡であった。

RAN で，二重盲検治療期に 57 名（72.15%）が治験薬の投与を完了し［26 名（68.42%），31 名（75.61%）］，22 名（27.85%）が治験薬の投与を中止した［12 名（31.58%），10 名（24.39%）］。治験薬投与中止の割合は LCZ696 群でバルサルタン群に比べて高かった。治験薬投与中止の理由は有害事象［8 名（21.05%），5 名（12.20%）］が最も多く，次いで被験者／代

諾者の判断［3 名（7.89%），4 名（9.76%）］であった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は，LCZ696 群でバルサルタン群に比べて高かった（Table 14.1-1.3_jpn）。

**Table 4-24　　日本人の被験者の内訳（PARAGON-HF，SCR）**

| Disposition Reason | LCZ696 n (%) | Valsartan n (%) | Total n (%) |
|---|---|---|---|
| Screened set (SCR) | | | 107 (100.00) |
| Discontinued prior to screening epoch completion | | | 18 (16.82) |
| Completed Screening epoch but did not enter the Enrolled set | | | 0 |
| Enrolled set (ENR) | | | 89 (100.00) |
| Valsartan run-in | | | 89 (100.00) |
| Valsartan run-in complete | | | 82 (92.13) |
| Entered LCZ696 run-in | | | 82 (92.13) |
| Did not enter LCZ696 run-in but randomized directly | | | 0 |
| Valsartan run-in failure | | | 7 ( 7.87) |
| Death | | | 0 |
| Not in Val run-in but entered LCZ run-in directly | | | 0 |
| LCZ696 run-in | | | 82 (92.13) |
| LCZ696 run-in complete | | | 79 (88.76) |
| LCZ696 run-in failure | | | 3 (3.37) |
| Death | | | 0 |
| Run-in complete | | | 79 (88.76) |
| Run-in failure | | | 10 (11.24) |
| Randomized set (RAN) | 38 (100.00) | 41 (100.00) | 79 (100.00) |
| Completed randomized treatment epoch | 32 ( 84.21) | 39 (95.12) | 71 (89.87) |
| Discontinued from randomized treatment epoch other than GCP issues | 6 (15.79) | 2 (4.88) | 8 (10.13) |
| Death | 6 (15.79) | 2 (4.88) | 8 (10.13) |
| Full analysis set (FAS) | 38 (100.00) | 41 (100.00) | 79 (100.00) |
| Completed randomized treatment epoch | 32 (84.21) | 39 (95.12) | 71 (89.87) |
| Discontinued randomized treatment epoch | 6 (15.79) | 2 (4.88) | 8 (10.13) |
| Death | 6 (15.79) | 2 (4.88) | 8 (10.13) |
| Safety set (SAF) | 38 (100.00) | 41 (100.00) | 79 (100.00) |
| Per-protocol set (PPS) | 38 (100.00) | 41 (100.00) | 79 (100.00) |

Source：Table 14.1-1.2_jpn

### 解析したデータセット（東アジア人及び日本人）

- 東アジア人

東アジア人では，ランダム化された 506 名全員が FAS 及び SAF に含まれた（Table 14.1-1.2_EASTASIA）。

- 日本人

日本人では，ランダム化された 79 名全員が FAS 及び SAF に含まれた（Table 4-24）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性（東アジア人及び日本人）

- 東アジア人

東アジア人（FAS）で，スクリーニング時の平均年齢は 72.14 歳であり，65 歳以上は約 8 割（78.46%），75 歳以上は約 4 割（43.68%）であった。性別は男性が多く（54.15%），BMI の平均値は 26.06 kg/m$^2$ であった。SBP の平均値は 126.58 mmHg，DBP の平均値は 69.79 mmHg，eGFR（MDRD 簡易式に基づく）の平均値は 63.87 mL/min/1.73 m$^2$ であった（Table 14.1-3.1_EASTASIA）。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 58.87%であり，60%超の被験者の割合は約 4 割（41.30%）であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は，II 度が 81.42%，III 度が 13.64%，IV 度が 0.79%であった。スクリーニング時の心電図で 38.14%の被験者で心房細動又は心房粗動がみられた。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約 4 割（39.72%），心不全による入院歴ありは約 6 割（55.53%）であった。NT-proBNP の中央値は 986.00 pg/mL であり，スクリーニング時の心電図で心房細動又は心房粗動がみられた被験者では 1548.00 pg/mL，みられなかった被験者では 614.00 pg/mL であった。スクリーニング時に約 9 割（90.51%）の被験者が高血圧を合併し，約 4 割（40.91%）が糖尿病を合併していた（Table 14.1-3.2_EASTASIA）。

- 日本人

日本人（FAS）で，スクリーニング時の平均年齢は 76.33 歳であり，65 歳以上は 9 割以上（93.67%），75 歳以上は約 7 割（67.09%）であった。性別は男性が多く（60.76%），BMI の平均値は 25.28 kg/m$^2$ であった。SBP の平均値は 122.86 mmHg，DBP の平均値は 67.44 mmHg，eGFR（MDRD 簡易式に基づく）の平均値は 68.73 mL/min/1.73 m$^2$ であった（Table 14.1-3.1_jpn）。

スクリーニング時の LVEF の平均値は 62.78%であり，60%超の被験者の割合は約 7 割（65.82%）であった。ランダム化時の NYHA 心機能分類は，約 8 割（84.81%）の被験者が II 度であった。スクリーニング時の心電図で 35.44%の被験者で心房細動又は心房粗動がみられた。心不全の背景疾患が虚血性であった被験者は約 2 割（20.25%），心不全による入院歴ありは約 4 割（41.77%）であった。NT-proBNP の中央値は 1110.00 pg/mL であり，スクリーニング時の心電図で心房細動又は心房粗動がみられた被験者では 1975.00 pg/mL，みられなかった被験者では 709.00 pg/mL であった。スクリーニング時に約 9 割（91.14%）の被験者が高血圧を合併し，約 4 割（37.97%）が糖尿病を合併していた（Table 14.1-3.2_jpn）。

部分集団解析から主要複合エンドポイントに影響を与えた因子を検討した結果，女性及び LVEF 低値の集団では LCZ696 投与による発現リスクの減少がみられたが，男性及び LVEF 高値の集団での発現リスクは投与群間で同程度であった。日本人では女性の割合が低く（全体集団 52%，日本人 39%，以下同順），LVEF の中央値は全体集団に比べて日本人で高かった（57%，64%）。

有効性の結果（東アジア人及び日本人）

- 東アジア人

東アジア人（FAS，506 名）での，二重盲検治療期の追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 33.31（0.43～47.93）ヵ月，バルサルタン群 33.51（3.45～48.16）ヵ月であった（Table 14.1-2.1_EASTASIA）。

- 日本人

日本人（FAS，79 名）での，二重盲検治療期の追跡期間の中央値（範囲）は，LCZ696 群 30.00（20.04～35.38）ヵ月，バルサルタン群 31.11（5.16～36.83）ヵ月であった（Table 14.1-2.1_jpn）。

（1）主要評価項目

1）主要複合エンドポイントの群間比較

- 東アジア人

東アジア人での，CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの発現件数は，LCZ696 群で 117 件，バルサルタン群で 97 件であり，LWYY モデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 1.2818（0.8711，1.8861）であった（Table 4-25）。

**Table 4-25 東アジア人での，CEC 判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| | LCZ696 | | Valsartan | | | p-value | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Endpoint | n/N | n/T<br>EAIR<br>(95% CI) | n/N | n/T<br>EAIR<br>(95% CI) | Rate ratio/<br>Hazard ratio<br>(LCZ696 vs<br>Valsartan)<br>(95% CI) | 1-sided | 2-sided |
| Primary composite | 117/247 | 117/6.70<br>17.451<br>(14.433, 20.915) | 97/259 | 97/7.13<br>13.602<br>(11.030, 16.593) | 1.2818<br>(0.8711, 1.8861) | 0.8961 | 0.2078 |
| Total hospitalizations for heart failure | 92/247 | 92/6.70<br>13.722<br>(11.062, 16.829) | 72/259 | 72/7.13<br>10.096<br>(7.900, 12.715) | 1.3598<br>(0.8728, 2.1186) | 0.9128 | 0.1743 |
| Cardiovascular death | 25/247 | 25/6.70<br>3.729<br>(2.413, 5.505) | 25/259 | 25/7.13<br>3.506<br>(2.269, 5.175) | 1.0595<br>(0.6086, 1.8446) | 0.5810 | 0.8380 |

Source：Table 14.2-1.1_EASTASIA

主要複合エンドポイント及び心不全によるすべての入院は，投与群を固定効果とし，robust (sandwich) variance estimate を用いた LWYY モデルで解析した。心血管死は，投与群を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで解析した。

N = 解析に含まれる全被験者数

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

- 日本人

日本人での，CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの発現件数は，LCZ696 群で 24 件，バルサルタン群で 9 件であり，LWYY モデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 2.8892（0.9685，8.6190）であった（Table 4-26）。

治験担当医師判定に基づく主要複合エンドポイントの発現件数は，LCZ696 群で 26 件，バルサルタン群で 11 件であり，LWYY モデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 2.5704（0.9992，6.6117）であった（Table 14.2-1.3_jpn）。

**Table 4-26　日本人での，CEC 判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

| | LCZ696 | | Valsartan | | | p-value | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Endpoint | n/N | n/T<br>EAIR<br>(95% CI) | n/N | n/T<br>EAIR<br>(95% CI) | Rate ratio/<br>Hazard ratio<br>(LCZ696 vs Valsartan)<br>(95% CI) | 1-sided | 2-sided |
| Primary composite | 24/38 | 24/0.94<br>25.514<br>(16.348, 37.963) | 9/41 | 9/1.02<br>8.792<br>(4.020, 16.689) | 2.8892<br>(0.9685, 8.6190) | 0.9715 | 0.0571 |
| Total hospitalizations for heart failure | 20/38 | 20/ 0.94<br>21.262<br>(12.987, 32.838) | 7/41 | 7/ 1.02<br>6.838<br>(2.749, 14.089) | 2.5908<br>(0.7834, 8.5682) | 0.9414 | 0.1171 |
| Cardiovascular death | 4/38 | 4/ 0.94<br>4.252<br>(1.159, 10.888) | 2/41 | 2/ 1.02<br>1.954<br>(0.237, 7.057) | 2.1732<br>(0.3979, 11.871) | 0.8149 | 0.3702 |

Source：Table 14.2-1.1_jpn
主要複合エンドポイントは，投与群を固定効果とし，robust (sandwich) variance estimate を用いた LWYY モデルで解析した。心不全によるすべての入院は，投与群を固定効果とする joint frailty モデルで解析した。心血管死は，投与群を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルで解析した。
N = 解析に含まれる全被験者数
EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 (100 人年)]

### （2）副次評価項目

#### 1）8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量

- 東アジア人

東アジア人では，8 ヵ月時の KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−2.2348，バルサルタン群で−0.8380 であり，スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群 − バルサルタン群）（95% CI）は，−1.3968（−4.2776，1.4840）であった（Table 14.2-2.1_EASTASIA）。

- 日本人

日本人では，ベースラインの KCCQ に基づく clinical summary score の平均値（標準偏差）は，LCZ696 群で 83.58（17.643），バルサルタン群で 80.80（18.122）であった（Table 14.2-3.3_jpn）。

8 ヵ月時の，KCCQ に基づく clinical summary score のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−2.3333，バルサルタン群で 0.5772 であり，スコアの変化量の投与群間差（LCZ696 群 − バルサルタン群）（95% CI）は，−2.9106（−8.8896，3.0684）であった（Table 14.2-2.1_jpn）。

**2）8 ヵ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化**

- 東アジア人

東アジア人では，NYHA 心機能分類が 8 ヵ月時にベースラインから改善した被験者の割合は LCZ696 群で 16.67%，バルサルタン群で 14.23%であり，悪化した被験者の割合は LCZ696 群で 8.33%，バルサルタン群で 7.91%であった（Table 14.2-2.3_EASTASIA）。

- 日本人

日本人では，NYHA 心機能分類が 8 ヵ月時にベースラインから改善した被験者の割合は LCZ696 群で 10.53%，バルサルタン群で 17.07%であり，悪化した被験者の割合は LCZ696 群で 7.89%，バルサルタン群で 7.32%であった（Table 14.2-2.3_jpn）。

**3）腎複合エンドポイントの初回発現までの時間**

- 東アジア人

東アジア人では，腎複合エンドポイントは LCZ696 群で 4/247 名（1.62%），バルサルタン群で 8/259 名（3.09%）にみられた。Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.5235（0.1576，1.7385）であった（Table 14.2-2.5_EASTASIA）。

- 日本人

日本人では，腎複合エンドポイントは LCZ696 群で 1/38 名（2.63%），バルサルタン群で 2/41 名（4.88%）にみられた。Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 0.5363（0.0486，5.9198）であった（Table 14.2-2.5_jpn）。

**4）全死亡までの時間**

- 東アジア人

東アジア人では，全死亡は LCZ696 群で 38/247 名（15.38%），バルサルタン群で 35/259 名（13.51%）にみられた。Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 1.1381（0.7188，1.8022）であった（Table 14.2-2.9_EASTASIA）。

- 日本人

日本人では，全死亡は LCZ696 群で 5/38 名（13.16%），バルサルタン群で 2/41 名（4.88%）にみられた。Cox 比例ハザードモデルで推定したバルサルタン群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI）は 2.7159（0.5267，14.004）であった（Table 14.2-2.9_jpn）。

安全性の結果（日本人）

（1）治験薬の曝露状況

日本人（SAF）で，二重盲検治療期の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，投与群間で同程度であった［LCZ696 群 29.78（2.79～35.38）ヵ月，バルサルタン群 30.42（4.57～36.83）ヵ月］（Table 14.3-1.1_jpn）。1 日平均投与量（標準偏差）は，LCZ696 群 344.19（92.581） mg，バルサルタン群 299.71（44.484） mg であり，目標用量である投与量レベル dose level 3（LCZ696 200 mg bid，バルサルタン 160 mg bid）に対し，1 日平均投与レベル（標準偏差）では，LCZ696 群で 2.63（0.630），バルサルタン群で 2.85（0.336）と，投与群間で同程度であった（Table 14.3-1.4_jpn）。最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は，LCZ696 群で 50.00%，バルサルタン群で 63.41%であった（Table 14.3-1.6_jpn）。

（2）有害事象

日本人の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 Table 4-27 に示す。

**Table 4-27 日本人の有害事象，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（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 N = 38 n (%) | Valsartan N = 41 n (%) | Total N = 79 n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE, n (%) | 38 (100.00) | 41 (100.00) | 79 (100.00) |
| Patients with at least one serious AE, n (%) | 27 (71.05) | 23 (56.10) | 50 (63.29) |
| Patients who died, n | 6 | 2 | 8 |
| Patients who discontinued study drug due to AEs, n (%) | 8 (21.05) | 5 (12.20) | 13 (16.46) |

Source：Table 14.3.1-1.1_jpn，Table 14.3.1-1.9_jpn，Table 14.3.1-1.14_jpn，Table 14.3.1-1.18_jpn

1）有害事象

日本人の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 群とバルサルタン群のいずれも 100%であった［LCZ696 群 100.00%（38/38 名），バルサルタン群 100.00%（41/41 名），以下同順］。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，上咽頭炎［60.53%（23 名），63.41%（26 名）］であり，次いで心不全［28.95%（11 名），17.07%（7 名）］，慢性心不全［23.68%（9 名），7.32%（3 名）］，低カリウム血症［21.05%（8 名），9.76%（4 名）］，不眠症［21.05%（8 名），12.20%（5 名）］であった。LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が 10%以上高かった事象は，心不全，慢性心不全，低カリウム血症，歯周炎［15.79%（6 名），4.88%（2 名）］，血圧低下［15.79%（6 名），2.44%（1 名）］，咳嗽［15.79%（6 名），2.44%（1 名）］，処置による疼痛［10.53%（4 名），0%］であった。また，バルサルタン群で

LCZ696 群に比べて発現率が 10%以上高かった事象は，便秘［15.79%（6 名），26.83%（11 名）］のみであった。

**Table 4-28 日本人の有害事象発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| SOC | LCZ696 N = 38 | | Valsartan N = 41 | | Total N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 38 | (100.00) | 41 | (100.00) | 79 | (100.00) |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 | (21.05) | 6 | (14.63) | 14 | (17.72) |
| 貧血 | 5 | (13.16) | 4 | (9.76) | 9 | (11.39) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 縦隔リンパ節腫脹 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 腎性貧血 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 好中球減少症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 自己免疫性溶血性貧血 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 播種性血管内凝固 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 心臓障害 | 24 | (63.16) | 18 | (43.90) | 42 | (53.16) |
| 心不全 | 11 | (28.95) | 7 | (17.07) | 18 | (22.78) |
| 慢性心不全 | 9 | (23.68) | 3 | (7.32) | 12 | (15.19) |
| 心房細動 | 4 | (10.53) | 4 | (9.76) | 8 | (10.13) |
| 狭心症 | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| 心房粗動 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| うっ血性心不全 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 不安定狭心症 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 第二度房室ブロック | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 徐脈性不整脈 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 急性心不全 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 心肺停止 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 心筋虚血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 心嚢液貯留 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 上室性期外収縮 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 心室性頻脈 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 徐脈 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 心原性ショック | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 動悸 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 頻脈 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 頭位性回転性めまい | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 耳垢栓塞 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 回転性めまい | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |

| SOC | LCZ696 N = 38 | | Valsartan N = 41 | | Total N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 内分泌障害 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 眼障害 | 8 | (21.05) | 8 | (19.51) | 16 | (20.25) |
| 白内障 | 5 | (13.16) | 5 | (12.20) | 10 | (12.66) |
| 糖尿病網膜症 | 3 | (7.89) | 0 | (0.00) | 3 | (3.80) |
| ドライアイ | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 眼瞼炎 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 複視 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 眼瞼内反 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 黄斑線維症 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 後嚢部混濁 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 網膜出血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 眼精疲労 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 結膜出血 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 緑内障 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 胃腸障害 | 19 | (50.00) | 23 | (56.10) | 42 | (53.16) |
| 便秘 | 6 | (15.79) | 11 | (26.83) | 17 | (21.52) |
| 口内乾燥 | 3 | (7.89) | 0 | (0.00) | 3 | (3.80) |
| 慢性胃炎 | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| 下痢 | 2 | (5.26) | 6 | (14.63) | 8 | (10.13) |
| 嚥下障害 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 胃炎 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 | (5.26) | 3 | (7.32) | 5 | (6.33) |
| 悪心 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 嘔吐 | 2 | (5.26) | 3 | (7.32) | 5 | (6.33) |
| 腹部不快感 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 腹痛 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 裂肛 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 虫垂粘液嚢胞 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 齲歯 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 胃ポリープ | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 胃潰瘍 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 胃腸出血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 麻痺性イレウス | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 鼠径ヘルニア | 1 | (2.63) | 3 | (7.32) | 4 | (5.06) |
| 大腸ポリープ | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 歯周病 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 舌苔 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 舌血腫 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |

| SOC | LCZ696 N = 38 | | Valsartan N = 41 | | Total N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腹部膨満 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 上腹部痛 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 腸憩室 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| びらん性胃炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 消化管瘢痕 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 痔核 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 裂孔ヘルニア | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 嵌頓鼠径ヘルニア | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 腸間膜動脈血栓症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 口内炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 歯の脱落 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 | (23.68) | 11 | (26.83) | 20 | (25.32) |
| 発熱 | 5 | (13.16) | 3 | (7.32) | 8 | (10.13) |
| 非心臓性胸痛 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 胸部不快感 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 廃用症候群 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 炎症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 血管穿刺部位内出血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 異常感 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 注入部位血管外漏出 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 医療機器使用部位熱傷 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 医療機器使用部位損傷 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 末梢性浮腫 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 肝胆道系障害 | 1 | (2.63) | 4 | (9.76) | 5 | (6.33) |
| 肝機能異常 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 胆管結石 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 胆管炎 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 免疫系障害 | 2 | (5.26) | 3 | (7.32) | 5 | (6.33) |
| 季節性アレルギー | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| 節足動物刺傷アレルギー | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 感染症および寄生虫症 | 34 | (89.47) | 33 | (80.49) | 67 | (84.81) |
| 上咽頭炎 | 23 | (60.53) | 26 | (63.41) | 49 | (62.03) |
| 歯周炎 | 6 | (15.79) | 2 | (4.88) | 8 | (10.13) |
| 胃腸炎 | 3 | (7.89) | 3 | (7.32) | 6 | (7.59) |
| 肺炎 | 3 | (7.89) | 2 | (4.88) | 5 | (6.33) |
| 蜂巣炎 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 結膜炎 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 帯状疱疹 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| インフルエンザ | 2 | (5.26) | 4 | (9.76) | 6 | (7.59) |

| SOC | LCZ696 N = 38 | | Valsartan N = 41 | | Total N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 鼻炎 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 敗血症 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 敗血症性ショック | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| 副鼻腔炎 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 尿路感染 | 2 | (5.26) | 3 | (7.32) | 5 | (6.33) |
| 穿孔性虫垂炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 菌血症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 合併症を伴う虫垂炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 細菌性結膜炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 膀胱炎 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 気腫性膀胱炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 丹毒 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| ヘリコバクター感染 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| ヘルペス眼感染 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 筋膿瘍 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 口腔カンジダ症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 腎盂腎炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 股部白癬 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 白癬感染 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 足部白癬 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 気管支炎 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 憩室炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 泌尿生殖器感染 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 歯肉炎 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 麦粒腫 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 膿皮症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 皮膚感染 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| ブドウ球菌感染 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 13 | (34.21) | 14 | (34.15) | 27 | (34.18) |
| 処置による疼痛 | 4 | (10.53) | 0 | (0.00) | 4 | (5.06) |
| 挫傷 | 2 | (5.26) | 5 | (12.20) | 7 | (8.86) |
| 創傷 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 圧迫骨折 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 大腿骨骨折 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 靭帯捻挫 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 半月板損傷 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 術後譫妄 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 橈骨骨折 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |

| SOC | LCZ696 N = 38 | | Valsartan N = 41 | | Total N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 皮膚擦過傷 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚裂傷 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 舌損傷 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 吻合部漏出 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 節足動物咬傷 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 凍瘡 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 転倒 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 創部炎症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 引っかき傷 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 硬膜下血腫 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 熱傷 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 臨床検査 | 16 | (42.11) | 13 | (31.71) | 29 | (36.71) |
| 血圧低下 | 6 | (15.79) | 1 | (2.44) | 7 | (8.86) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 糸球体濾過率減少 | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 血液検査異常 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 血中尿素増加 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 血中尿酸増加 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| C-反応性蛋白増加 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| ヘリコバクター検査陽性 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 体重減少 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 尿中白血球陽性 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 血中コレステロール増加 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 血中カリウム増加 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 血圧上昇 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| クロストリジウム検査陽性 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 心電図 QT 延長 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 肝酵素上昇 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 眼圧上昇 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 血小板数減少 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 体重増加 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 代謝および栄養障害 | 17 | (44.74) | 19 | (46.34) | 36 | (45.57) |
| 低カリウム血症 | 8 | (21.05) | 4 | (9.76) | 12 | (15.19) |

| SOC | LCZ696 N = 38 | | Valsartan N = 41 | | Total N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 脱水 | 5 | (13.16) | 5 | (12.20) | 10 | (12.66) |
| 高カリウム血症 | 4 | (10.53) | 6 | (14.63) | 10 | (12.66) |
| 糖尿病 | 2 | (5.26) | 4 | (9.76) | 6 | (7.59) |
| 痛風 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 低血糖 | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| 食欲減退 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 高尿酸血症 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 低ナトリウム血症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| マラスムス | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| アシドーシス | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 脂質異常症 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 低アルブミン血症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 2 型糖尿病 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 亜鉛欠乏 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 20 | (52.63) | 18 | (43.90) | 38 | (48.10) |
| 背部痛 | 3 | (7.89) | 3 | (7.32) | 6 | (7.59) |
| 四肢痛 | 3 | (7.89) | 2 | (4.88) | 5 | (6.33) |
| 関節痛 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 頚部痛 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 骨粗鬆症 | 2 | (5.26) | 5 | (12.20) | 7 | (8.86) |
| 脊椎すべり症 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 頚部脊柱管狭窄症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 痛風性関節炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 椎間板突出 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 筋骨格痛 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 筋骨格硬直 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 変形性関節症 | 1 | (2.63) | 3 | (7.32) | 4 | (5.06) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 脊椎不安定 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 肋軟骨炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 関節腫脹 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 筋痙縮 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 筋肉痛 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 関節周囲炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 関節リウマチ | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 変形性脊椎症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 脊柱管狭窄症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 腱鞘炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 38<br>n | (%) | Valsartan<br>N = 41<br>n | (%) | Total<br>N = 79<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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） | 5 | (13.16) | 5 | (12.20) | 10 | (12.66) |
| 膀胱癌 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 大腸腺腫 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 結腸癌 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 肝細胞癌 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 良性単クローン性高γグロブリン血症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 直腸癌 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 腎細胞癌 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 消化管粘膜下腫瘍 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| リンパ腫 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 食道癌 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 前立腺癌 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 脂漏性角化症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 神経系障害 | 14 | (36.84) | 18 | (43.90) | 32 | (40.51) |
| 認知症 | 3 | (7.89) | 2 | (4.88) | 5 | (6.33) |
| 浮動性めまい | 2 | (5.26) | 4 | (9.76) | 6 | (7.59) |
| 体位性めまい | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| 意識変容状態 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 自律神経失調 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 手根管症候群 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| レヴィ小体型認知症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 塞栓性脳卒中 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 出血性脳梗塞 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 頭痛 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 頭蓋内動脈瘤 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 多系統萎縮症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 坐骨神経痛 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 脊椎炎性脊髄症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 頚動脈狭窄 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 大脳障害 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 脳梗塞 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| アルツハイマー型認知症 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 糖尿病性ニューロパチー | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| てんかん | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 感覚鈍麻 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 精神障害 | 12 | (31.58) | 8 | (19.51) | 20 | (25.32) |
| 不眠症 | 8 | (21.05) | 5 | (12.20) | 13 | (16.46) |
| 譫妄 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 38<br>n | (%) | Valsartan<br>N = 41<br>n | (%) | Total<br>N = 79<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 適応障害 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 幻覚 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 落ち着きのなさ | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| うつ病 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 腎および尿路障害 | 8 | (21.05) | 10 | (24.39) | 18 | (22.78) |
| 腎機能障害 | 5 | (13.16) | 9 | (21.95) | 14 | (17.72) |
| 急性腎障害 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 慢性腎臓病 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 尿管結石症 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 血尿 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 夜間頻尿 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 蛋白尿 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 尿閉 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 頻尿 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 腎動脈狭窄症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 腎不全 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| びらん性亀頭炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 19 | (50.00) | 15 | (36.59) | 34 | (43.04) |
| 咳嗽 | 6 | (15.79) | 1 | (2.44) | 7 | (8.86) |
| 誤嚥性肺炎 | 4 | (10.53) | 2 | (4.88) | 6 | (7.59) |
| 鼻出血 | 3 | (7.89) | 1 | (2.44) | 4 | (5.06) |
| アレルギー性鼻炎 | 3 | (7.89) | 2 | (4.88) | 5 | (6.33) |
| 胸水 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 慢性気管支炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 肺気腫 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 間質性肺疾患 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 湿性咳嗽 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 喘息 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 喀血 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 過換気 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 肺障害 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 器質化肺炎 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 上気道の炎症 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 喘鳴 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |

| SOC | LCZ696 N = 38 | | Valsartan N = 41 | | Total N = 79 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 17 | (44.74) | 15 | (36.59) | 32 | (40.51) |
| 湿疹 | 6 | (15.79) | 3 | (7.32) | 9 | (11.39) |
| 接触皮膚炎 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 発疹 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 皮脂欠乏症 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 冷汗 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚炎 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 剥脱性皮膚炎 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 点状出血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| そう痒症 | 1 | (2.63) | 4 | (9.76) | 5 | (6.33) |
| 紫斑 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚変色 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚障害 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚剥脱 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚亀裂 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚出血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 蕁麻疹 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 皮膚嚢腫 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 薬疹 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 皮膚乾燥 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 貨幣状湿疹 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 紅斑 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 皮下出血 | 0 | (0.00) | 3 | (7.32) | 3 | (3.80) |
| 皮膚びらん | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 皮膚軟化 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 皮膚潰瘍 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 血管障害 | 13 | (34.21) | 14 | (34.15) | 27 | (34.18) |
| 低血圧 | 6 | (15.79) | 5 | (12.20) | 11 | (13.92) |
| 高血圧 | 3 | (7.89) | 6 | (14.63) | 9 | (11.39) |
| 大動脈瘤破裂 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 血腫 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 内出血 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 起立性低血圧 | 1 | (2.63) | 0 | (0.00) | 1 | (1.27) |
| 静脈瘤 | 1 | (2.63) | 1 | (2.44) | 2 | (2.53) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 間欠性跛行 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 38<br>n | (%) | Valsartan<br>N = 41<br>n | (%) | Total<br>N = 79<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |
| 末梢動脈閉塞 | 0 | (0.00) | 1 | (2.44) | 1 | (1.27) |

Source：Table 14.3.1-1.1_jpn
同一の被験者で同一の SOC の中で複数の事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名とカウントした。
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 名とカウントした。
PT は LCZ696 群での発現率の降順に提示した。

**2）副作用**

日本人の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 4-39 に示す。

二重盲検治療期にみられた副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で同程度であった［LCZ696 群 36.84%（14/38 名），バルサルタン群 31.71%（13/41 名），以下同順］。

PT 別で，LCZ696 群で 2 名以上にみられた副作用は，低血圧［10.53%（4 名），9.76%（4 名）］，高カリウム血症［7.89%（3 名），7.32%（3 名）］，血圧低下［5.26%（2 名），2.44%（1 名）］であった。投与群間で発現に 2 名以上の差がみられた事象は，腎機能障害［2.63%（1 名），9.76%（4 名）］，上咽頭炎［0%，4.88%（2 名）］であった。

**3）重症度別の有害事象**

日本人の二重盲検治療期にみられた重症度別の有害事象は，LCZ696 群とバルサルタン群いずれも約 7 割が中等度又は高度であった。中等度の有害事象発現率は LCZ696 群に比べバルサルタン群で高く［LCZ696 群 34.21%（13/38 名），バルサルタン群 46.34%（19/41 名），以下同順］，高度の有害事象発現率は LCZ696 群に比べバルサルタン群で低かった［36.84%（14 名），19.51%（8 名）］。

PT 別で，LCZ696 群で 2 名以上にみられた高度の有害事象は，慢性心不全［10.53%（4 名），2.44%（1 名）］のみであった（Table 14.3.1-1.4_jpn）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

実薬投与観察期に日本人で死亡の報告はなかった（Table 4-40）。

二重盲検治療期に死亡した被験者数（治験担当医師報告に基づく）は，LCZ696 群で 6 名，バルサルタン群で 2 名であった（Listing 14.3.2-1.1_jpn）。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 4-29 に示す。二重盲検治療期に報告された死亡の一覧を Table 4-41 に示す。

**Table 4-29　日本人の治験担当医師報告に基づく主な死因の内訳（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 N = 38 n (%) | | Valsartan N = 41 n (%) | | Total N = 79 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients who died | 6 | (100.00) | 2 | (100.00) | 8 | (100.00) |
| Cardiovascular death（心血管死） | 3 | ( 50.00) | 2 | (100.00) | 5 | ( 62.50) |
| Heart failure（心不全） | 2 | ( 33.33) | 1 | (50.00) | 3 | ( 37.50) |
| Ischemic stroke（虚血性脳卒中） | 0 | ( 0.00) | 1 | (50.00) | 1 | ( 12.50) |
| Other（その他） | 1 | ( 16.67) | 0 | ( 0.00) | 1 | ( 12.50) |
| Non-Cardiovascular death（心血管死以外） | 3 | ( 50.00) | 0 | ( 0.00) | 3 | ( 37.50) |
| Other（その他） | 3 | ( 50.00) | 0 | ( 0.00) | 3 | ( 37.50) |

Source：Table 14.3.1-1.9_jpn
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**

実薬投与観察期に日本人で重篤な有害事象の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.2.a_jpn）。

二重盲検治療期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 2 名以上）を Table 4-30 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 群でバルサルタン群に比べて高かった［LCZ696 群 71.05%（27/38 名），バルサルタン群 56.10%（23/41 名），以下同順］。

SOC 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった重篤な有害事象は，「心臓障害」（47.37%，29.27%）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（13.16%，14.63%），「神経系障害」（10.53%，12.20%）であった。「心臓障害」は LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が高かった。

PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった有害事象は，心不全［18.42%（7/38 名），7.32%（3/41 名）］であり，次いで慢性心不全［15.79%（6/38 名），4.88%（2/41 名）］であった。いずれの事象も LCZ696 群でバルサルタン群に比べて発現率が高かった。それ以外の事象は投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。

二重盲検治療期にみられた重篤な副作用の発現率は，LCZ696 群とバルサルタン群で大きな違いはみられなかった［2.63%（1/38 名），9.76%（4/41 名）］（Table 14.3.1-1.17_jpn）。

LCZ696 群では重篤な副作用が，1 名に 1 件（慢性心不全）みられた。本被験者は慢性心不全により治験薬投与を中止し，事象は消失した（Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn）。

バルサルタン群では重篤な副作用が 4 名に 5 件（結腸癌，高カリウム血症及び慢性腎臓病，腎機能障害，低血圧が各 1 名）みられた。転帰が未回復であった結腸癌を除き，すべての事象の転帰は消失又は軽快であった（Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn，Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn）。

**Table 4-30　日本人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 2 名以上）（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| PT | LCZ696 N = 38 n (%) | | Valsartan N = 41 n (%) | | Total N = 79 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 27 | (71.05) | 23 | (56.10) | 50 | (63.29) |
| 心不全 | 7 | (18.42) | 3 | (7.32) | 10 | (12.66) |
| 慢性心不全 | 6 | (15.79) | 2 | (4.88) | 8 | (10.13) |
| 敗血症性ショック | 2 | (5.26) | 2 | (4.88) | 4 | (5.06) |
| 心房細動 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 肺炎 | 2 | (5.26) | 1 | (2.44) | 3 | (3.80) |
| 心房粗動 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 急性腎障害 | 2 | (5.26) | 0 | (0.00) | 2 | (2.53) |
| 白内障 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 鼠径ヘルニア | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 肝機能異常 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 脱水 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 塞栓性脳卒中 | 1 | (2.63) | 2 | (4.88) | 3 | (3.80) |
| 狭心症 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 不安定狭心症 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 胆管炎 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 糖尿病 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |
| 脳梗塞 | 0 | (0.00) | 2 | (4.88) | 2 | (2.53) |

Source：Table 14.3.1-1.14_jpn
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 名とカウントした。
PT は LCZ696 群での発現率の降順に提示した。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

**実薬投与観察期**

日本人で，実薬投与観察期にみられた投与中止に至った有害事象の発現被験者数は，バルサルタン投与中 5 名，LCZ696 投与中 3 名であった。PT 別で，いずれか投与中に 2 名以上にみられた事象は，高カリウム血症（バルサルタン投与中 2 名）のみであった。

実薬投与観察期にみられた投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-44 に示す。

**二重盲検治療期**

日本人で，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 群で 21.05%（8/38 名），バルサルタン群で 12.20%（5/41 名）であった。PT 別で，いずれかの群で 2 名以上にみられた事象は，慢性心不全［LCZ696 群 5.26%（2/38 名），バルサルタン群 0%，以下同順］，塞栓性脳卒中，低血圧［各 0%，4.88%（2/41 名）］であった（Table 14.3.1-1.18_jpn）。

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 4-45 に示す。

**2）中断又は減量を要した有害事象**

治験薬投与記録に基づく集計では，日本人での，二重盲検治療期に治験薬を中断又は減量した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群でバルサルタン群に比べ高かった［LCZ696 群 57.89%（22/38 名），バルサルタン群 41.46%（17/41 名）（以下同順）］。有害事象に関連する中断又は減量の理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）は，いずれの群も低血圧（13.16%，7.32%）が最も多く，LCZ696 群では次いで高カリウム血症（7.89%，2.44%），腎機能不全（2.63%，9.76%）の順であった。中断又は減量の理由となった有害事象別の被験者の割合は，投与群間で大きな違いはなかった（Table 14.3-1.7_jpn）。二重盲検治療期に治験薬を中断した理由として有害事象が選択された被験者の割合は，LCZ696 群でバルサルタン群よりも高かった［34.21%（13/38 名），21.95%（9/41 名）］。有害事象に関連する中断理由（あらかじめ設定された 5 事象及び「その他」から選択）は，低血圧による中断は LCZ696 群のみ（5.26%，0%），腎機能不全はバルサルタン群のみ（0%，2.44%）でみられたが，それぞれ 2 名，1 名であり，高カリウム血症（7.89%，2.44%）は投与群間で大きな違いはなかった（Table 14.3-1.9_jpn）。

日本人で，二重盲検治療期にみられた治験薬の中断又は減量を要した有害事象［用量調節を要した有害事象（増量）を含む］の発現率は，LCZ696 群で 44.74%（17/38 名），バルサルタン群で 36.59%（15/41 名）であった。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，低血圧［LCZ696 群 7.89%（3/38 名），バルサルタン群 4.88%（2/41 名），以下同順］及び高カリウム血症［7.89%（3/38 名），2.44%（1/41 名）］であった（Table 14.3.1-1.19_jpn）。

**3）その他の重要な有害事象**

日本人で，二重盲検治療期の重要なリスクの要約を Table 4-31 に示す。

**Table 4-31　日本人の重要なリスクの要約（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 | | Valsartan | | Total | | LCZ696 vs Valsartan | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リスク名 [a)] | n/N (%) | (EAIR) (95%CI) | n/N (%) | (EAIR) (95%CI) | n/N (%) | (EAIR) (95%CI) | Relative Risk | (95%CI) |
| 低血圧に関連する事象 | 15/38 (39.47) | (21.680) (12.134, 35.758) | 11/41 (26.83) | (12.729) ( 6.354, 22.776) | 26/79 (32.91) | (16.709) (10.915, 24.482) | 1.2975 | (0.6873, 2.4496) |
| 腎機能障害に関連する事象 (Broad SMQ) | 9/38 (23.68) | (11.114) ( 5.082, 21.098) | 11/41 (26.83) | (13.186) ( 6.582, 23.593) | 20/79 (25.32) | (12.165) (7.431, 18.788) | 0.9136 | (0.4160, 2.0063) |
| 高カリウム血症に関連する事象 | 4/38 (10.53) | (4.443) ( 1.211, 11.377) | 8/41 (19.51) | (8.874) ( 3.831, 17.485) | 12/79 (15.19) | (6.660) ( 3.441, 11.634) | 0.6672 | (0.2152, 2.0686) |
| 血管浮腫に関連する事象 [b)] | 0/38 (0.00) | (0.000) ( - , - ) | 3/41 (7.32) | (3.057) ( 0.630, 8.933) | 3/79 (3.80) | (1.550) ( 0.320, 4.530) | - | ( - , - ) |
| 肝毒性に関連する事象 | 6/38 (15.79) | (6.803) ( 2.497, 14.808) | 5/41 (12.20) | (5.101) ( 1.656, 11.905) | 11/79 (13.92) | (5.907) ( 2.949, 10.570) | 1.1517 | (0.4259, 3.1141) |
| 認知機能障害に関連する事象 (Narrow SMQ) | 4/38 10.53) | (4.453) ( 1.213, 11.402) | 4/41 (9.76) | (3.949) ( 1.076, 10.110) | 8/79 (10.13) | (4.186) ( 1.807, 8.248) | 1.0639 | (0.3204, 3.5329) |
| スタチンとの薬物間相互作用に関連する事象 [c)] | 0/28 (0.00) | (0.000) ( - , - ) | 2/24 (8.33) | (3.315) ( 0.401, 11.975) | 2/52 (3.85) | (1.522) ( 0.184, 5.499) | - | ( - , - ) |
| 過敏症に関連する事象 (Broad SMQ) | 18/38 (47.37) | (26.171) (15.511, 41.362) | 19/41 (46.34) | (25.025) (15.067, 39.080) | 37/79 (46.84) | (25.570) (18.004, 35.245) | 1.0235 | (0.5828, 1.7977) |

Source：Table 14.3.1-1.21_jpn
EAIR = イベント発現又は打切りまでの期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数。
a) 定義（Listing 14.3.3-1.2）に基づきグループ化した。
b) 狭義の血管浮腫に加え，血管浮腫様の事象を示す可能性のある臨床的に関連する用語を含む。
c) 事前に特定したスタチン（Listing 14.3.3-1.2）を各投与期に併用していた被験者数。

### 3-1）低血圧に関連する事象

二重盲検治療期にみられた低血圧に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 21.680，バルサルタン群で 12.729，各群の発現率はそれぞれ 39.47%（15/38 名），26.83%（11/41 名）であった（Table 4-31）。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は低血圧［LCZ696 群 15.79%（6/38 名），バルサルタン群 12.20%（5/41 名），以下同順］及び血圧低下［15.79%（6/38 名），2.44%（1/41 名）］であり，次いで浮動性めまい［5.26%（2/38 名），9.76%（4/41 名）］，体位性めまい［5.26%（2/38 名），4.88%（2/41 名）］であった。重症度別では，すべての事象が軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20_jpn）。投与中止に至った事象［7.89%（3/38 名），4.88%（2/41 名）］の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.23_jpn）。

### 3-2）腎機能障害に関連する事象

二重盲検治療期にみられた腎機能障害に関連する有害事象（Broad SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 11.114，バルサルタン群で 13.186，各群の発現率はそれぞれ 23.68%（9/38 名），26.83%（11/41 名）であった（Table 4-31）。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は，腎機能障害［LCZ696 群 13.16%（5/38 名），バルサルタン群 21.95%（9/41 名），以下同

順］であり，次いで糸球体濾過率減少［5.26%（2/38 名），4.88%（2/41 名）］，急性腎障害［5.26%（2/38 名），0%］であった。重症度別では，LCZ696 群の急性腎障害（1 名）及びバルサルタン群の腎不全（1 名）を除き，すべての事象が軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20_jpn）。投与中止に至った事象はみられなかった（Table 14.3.1-1.23_jpn）。

**3-3）高カリウム血症に関連する事象**

二重盲検治療期にみられた高カリウム血症に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 4.443，バルサルタン群で 8.874，各群の発現率はそれぞれ 10.53%（4/38 名），19.51%（8/41 名）であった（Table 4-31）。PT 別の内訳は，高カリウム血症［LCZ696 群 10.53%（4/38 名），バルサルタン群 14.63%（6/41 名），以下同順］，血中カリウム増加［0%，4.88%（2/41 名）］であった。重症度別では，すべての事象が軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20_jpn）。投与中止に至った事象はみられなかった（Table 14.3.1-1.23_jpn）。

**3-4）血管浮腫に関連する事象**

二重盲検治療期にみられた血管浮腫に関連する有害事象は LCZ696 群ではみられず，バルサルタン群の 3 名（7.32%）で軽度の末梢性浮腫がみられた（Table 14.3.1-1.20_jpn）。投与中止に至った事象はみられなかった（Table 14.3.1-1.23_jpn）。

**3-5）肝毒性に関連する事象**

二重盲検治療期にみられた肝毒性に関連する有害事象の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 6.803，バルサルタン群で 5.101，各群の発現率はそれぞれ 15.79%（6/38 名），12.20%（5/41 名）であった（Table 4-31）。PT 別で，全体で 2 名以上に発現した事象は血中ビリルビン増加（LCZ696 群 2 名，バルサルタン群 0 名，以下同順），肝機能異常（1 名，2 名）であった。重症度別では，すべての事象が軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20_jpn）。投与中止に至った事象はみられなかった（Table 14.3.1-1.23_jpn）。

**3-6）認知機能障害に関連する事象**

二重盲検治療期にみられた認知機能障害に関連する有害事象（Narrow SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 4.453，バルサルタン群で 3.949，各群の発現率はそれぞれ 10.53%（4/38 名），9.76%（4/41 名）であった（Table 4-31）。PT 別の内訳は，認知症［LCZ696 群 7.89%（3/38 名），バルサルタン群 4.88%（2/41 名），以下同順］，レヴィ小体型認知症［2.63%（1/38 名），0%］，アルツハイマー型認知症［0%，4.88%（2/41 名）］であった。重症度別では，すべての事象が軽度又は中等度であった（Table 14.3.1-1.20_jpn）。

なお，日本人の 2 年次の MMSE のベースラインからの変化量（探索的評価項目）の結果は，Table 14.2-3.28_jpn に示す。

**3-7）スタチンとの薬物間相互作用に関連する事象**

二重盲検治療期にみられたスタチンとの薬物間相互作用に関連する有害事象は LCZ696 群ではみられず，バルサルタン群での EAIR（名/100 人年）は 3.315 であった。バルサルタン群でみられた事象は，筋痙縮及び筋肉痛（各 1 名）で，いずれも軽度であった（Table 14.3.1-1.20_jpn）。

**3-8）過敏症に関連する事象**

二重盲検治療期にみられた過敏症に関連する有害事象（Broad SMQ）の EAIR（名/100 人年）は LCZ696 群で 26.171，バルサルタン群で 25.025，各群の発現率はそれぞれ 47.37%（18/38 名），46.34%（19/41 名）であった（Table 4-31）。PT 別で，LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は湿疹［LCZ696 群 15.79%（6/38 名），バルサルタン群 7.32%（3/41 名），以下同順］であり，次いでアレルギー性鼻炎［7.89%（3/38 名），4.88%（2/41 名）］であった。重症度別では，すべての事象が軽度であった（Table 14.3.1-1.20_jpn）。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

日本人で，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，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.1_jpn）。

二重盲検治療期に臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの項目も各評価時点でわずかであり，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.11_jpn）。

**2）血液生化学的検査**

日本人で，いずれの血液生化学的検査項目も，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，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.2_jpn）。

二重盲検治療期に臨床的に注目すべき異常に該当した被験者の割合は，いずれの項目も各評価時点でわずかであり，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.11_jpn）。

**3）重要な臨床検査値**

本項では重要な臨床検査値として，eGFR，血清クレアチニン，及びカリウムを評価した。

日本人で，二重盲検治療期の eGFR，血清クレアチニンの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-32 に示す。

二重盲検治療期に eGFR がリスク区分（ベースラインに比べて 25%超，40%超，50%超の減少）に該当した被験者の割合，及び各評価時点の eGFR のベースラインからの変化量（平均値）は，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 4-32，Figure 14.3-2.1_jpn）。二重盲検治療期に血清クレアチニンがリスク区分（ベースラインに比べて 50%超の増加，0.5 mg/dL 超の増加，

実測値が 2.0 mg/dL 超，2.5 mg/dL 超，3.0 mg/dL 超）に該当した被験者の割合はいずれも低く，投与群間で大きな違いはみられなかった。二重盲検治療期にカリウムがリスク区分（5.5 mmol/L 以上，6.0 mmol/L 超，6.5 mmol/L 超）に該当した被験者の割合もいずれも低く，投与群間で大きな違いはみられなかった（Table 14.3-2.11_jpn）。

**Table 4-32 eGFR，血清クレアチニンの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

| Parameter | Risk criteria | LCZ696 n/N (%) (EAIR) (95% CI) | Valsartan n/N (%) (EAIR) (95% CI) | Total n/N (%) (EAIR) (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| eGFR decline from Baseline [a)] by | > 25% | 17/38 (44.74) (24.220) (14.109, 38.778) | 18/41 (43.90) (22.869) (13.553, 36.142) | 35/79 (44.30) (23.506) (16.373, 32.691) |
| | > 40% | 9/38 (23.68) (10.570) ( 4.833, 20.065) | 7/41 (17.07) ( 7.466) ( 3.002, 15.383) | 16/79 (20.25) ( 8.943) ( 5.112, 14.523) |
| | > 50% | 3/38 ( 7.89) ( 3.231) ( 0.666, 9.442) | 4/41 ( 9.76) ( 4.008) ( 1.092, 10.261) | 7/79 ( 8.86) ( 3.633) ( 1.461, 7.486) |
| | > 30 mL/min/1.73 $m^2$ | 8/38 (21.05) ( 9.201) ( 3.972, 18.129) | 7/41 (17.07) ( 7.240) ( 2.911, 14.916) | 15/79 (18.99) ( 8.168) ( 4.572, 13.472) |
| Serum creatinine increase from Baseline [a)] by | > 50% | 9/38 (23.68) (10.570) ( 4.833, 20.065) | 8/41 (19.51) ( 8.561) ( 3.696, 16.868) | 17/79 (21.52) ( 9.519) ( 5.545, 15.240) |
| | > 0.5 mg/dL | 10/38 (26.32) (11.970) ( 5.740, 22.014) | 6/41 (14.63) ( 6.293) ( 2.309, 13.696) | 16/79 (20.25) ( 8.944) ( 5.112, 14.524) |
| Serum creatinine level | > 2.0 mg/dL | 4/38 (10.53) ( 4.327) ( 1.179, 11.080) | 4/41 ( 9.76) ( 4.101) ( 1.117, 10.501) | 8/79 (10.13) ( 4.211) ( 1.818, 8.298) |
| | > 2.5 mg/dL | 1/38 ( 2.63) ( 1.055) ( 0.027, 5.880) | 3/41 ( 7.32) ( 2.980) ( 0.615, 8.710) | 4/79 ( 5.06) ( 2.047) ( 0.558, 5.241) |
| | > 3.0 mg/dL | 0/38 ( 0.00) ( 0.000) ( 0.000, 0.000) | 2/41 ( 4.88) ( 1.971) ( 0.239, 7.119) | 2/79 ( 2.53) ( 1.016) ( 0.123, 3.669) |

Source：Table 14.3-3.3_jpn
同一被験者に同一のリスクカテゴリを複数回発現した場合は，当該投与群で 1 名とカウントした。
n = 各リスクカテゴリに該当する被験者数
N = SAF の総被験者数
EAIR = n (解析に含まれる全イベント数)/T [各被験者のイベント発現又は打切りまでの期間の合計 (100 人年)]
a) ベースラインは，二重盲検治療期の初回投与日又はそれ以前に測定した数値（欠測値は除く）とした。

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

日本人で，二重盲検治療期の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 のいずれも低かった［SBP：LCZ696 群 7.89%（3/38 名），バルサルタン群 7.32%（3/41 名）；DBP：18.42%（7/38 名），21.95%（9/41 名）］。臨床的に注目すべき血圧値の上昇（SBP：≥180 mmHg かつベースラインから≥20 mmHg 増加；DBP：≥105 mmHg かつベースラインから≥15 mmHg 増加）に該当した被験者の割合はバルサルタン群のみでみられ，それぞれ SBP 2.44%（1/41 名），DBP 4.88%（2/41 名）であった。

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）に該当した被験者はバルサルタン群の 1 名のみであった。

臨床的に注目すべき体重の変動（ベースラインから 7%の増減）に該当した被験者の割合は，投与群間で大きな違いはみられなかった［ベースラインから 7%減：36.84%（14/38 名），26.83%（11/41 名），ベースラインから 7%増：13.16%（5/38 名），7.32%（3/41 名）］（Table 14.3-3.4_jpn）。

**（7）内因性要因**

本項では，日本人で，年齢別の二重盲検治療期の安全性を評価した。

日本人被験者の 9 割以上（93.67%）が 65 歳以上のため，「75 歳未満，75 歳以上」のみ評価した。

いずれの群も約 7 割［LCZ696 群 68.42%（26/38 名），バルサルタン群 65.85%（27/41 名）］が 75 歳以上であった（Table 14.1-3.1_jpn）。

LCZ696 群の年齢別の有害事象発現率は，75 歳未満，75 歳以上いずれも 100.00%であった。PT 別で，75 歳未満の被験者で LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は上咽頭炎［LCZ696 群 66.67%（8/12 名），バルサルタン群 64.29%（9/14 名），以下同順］であり，次いで血圧低下［33.33%（4/12 名），7.14%（1/14 名）］，心不全［25.00%（3/12 名），21.43%（3/14 名）］，白内障［25.00%（3/12 名），14.29%（2/14 名）］，糖尿病網膜症［25.00%（3/12 名），0%］であった。PT 別で，75 歳以上の被験者で LCZ696 群で発現率が最も高かった事象は上咽頭炎［57.69%（15/26 名），62.96%（17/27 名）］であり，次いで心不全［30.77%（8/26 名），14.81%（4/27 名）］，慢性心不全［30.77%（8/26 名），11.11%（3/27 名）］であった。LCZ696 群で 75 歳未満と 75 歳以上で発現率に 20%以上の差がみられた事象は，血圧低下［75 歳未満 33.33%（4/12 名），75 歳以上 7.69%（2/26 名），以下同順］，糖尿病網膜症［25.00%（3/12 名），0%］，便秘，低血圧［各 0%，23.08%（6/26 名）］，慢性心不全［8.33%（1/12 名），30.77%（8/26 名）］であった（Table 14.3.1-1.1.1_jpn）。

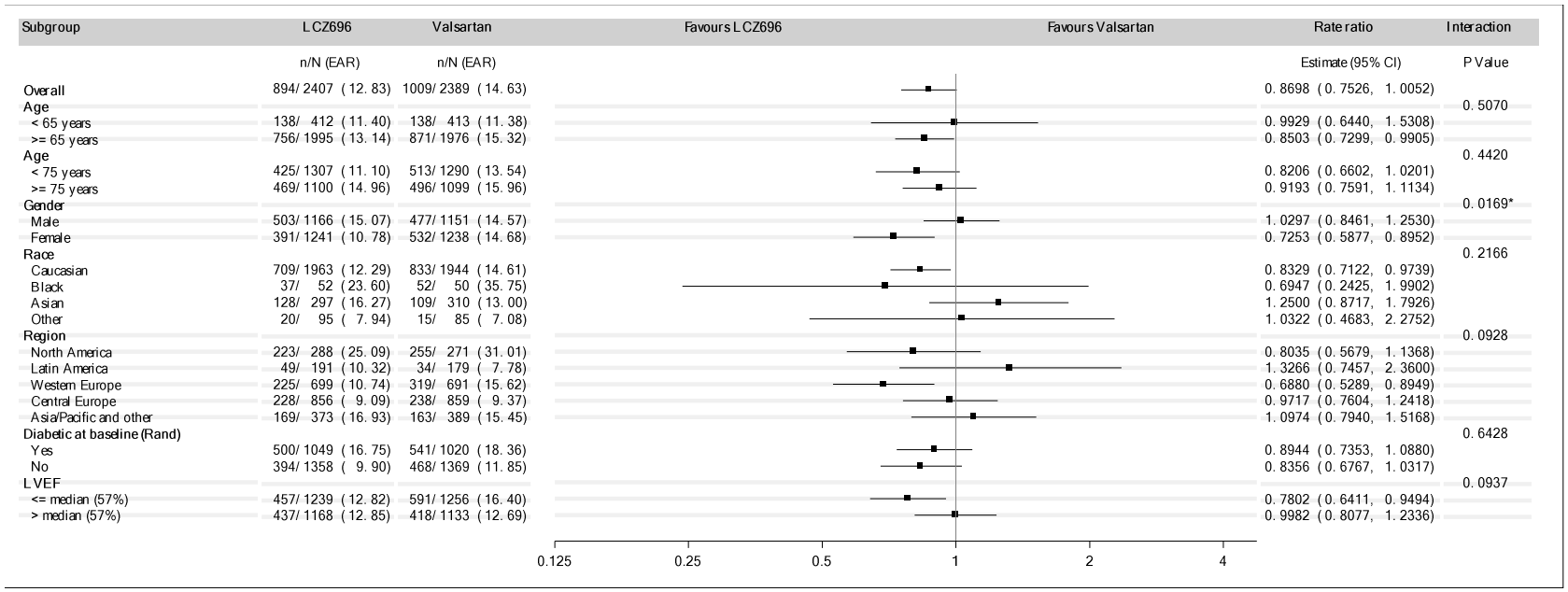
## 4.1.6.1 D2301 試験（PARAGON-HF）（付録）

**Figure 4-6 心血管死及び心不全によるすべての入院（初回及び再入院）からなる主要複合エンドポイントの群間比較：部分集団別（PARAGON-HF，二重盲検治療期，FAS）**

Source：Figure 14.2-1.1.1

**CLCZ696D2301**

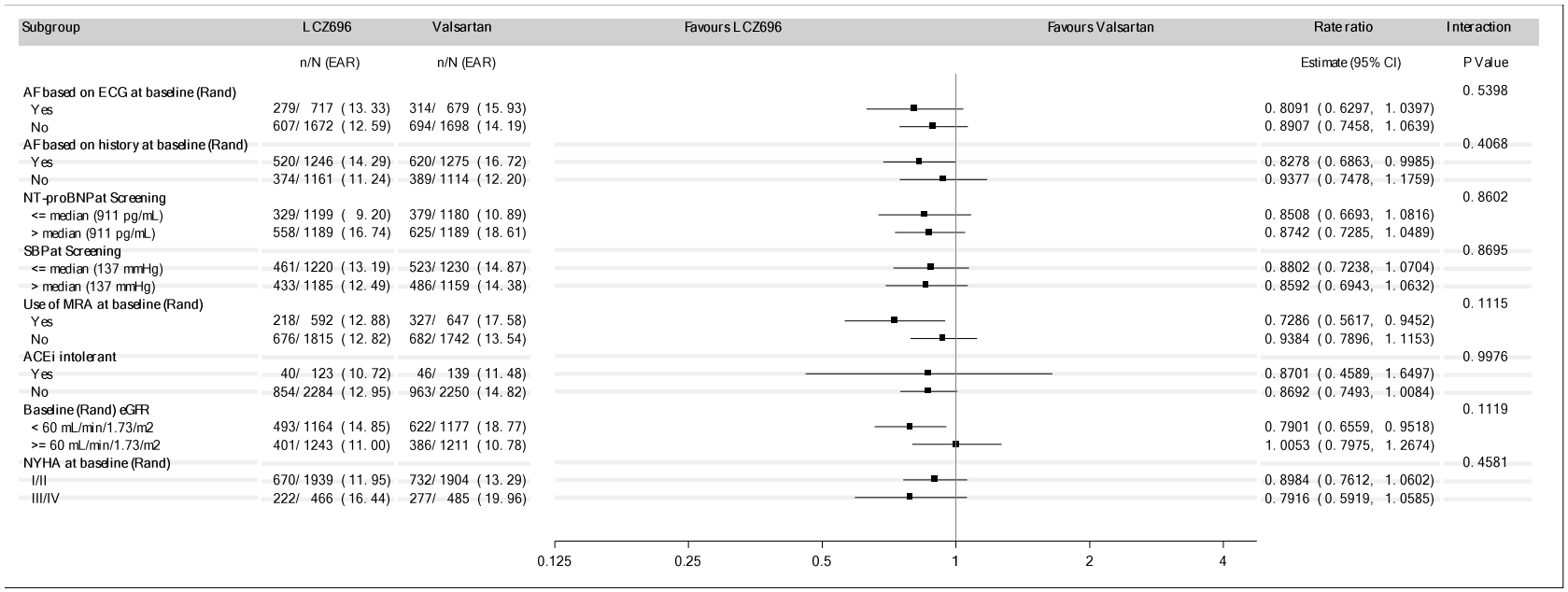
**Figure 14.2-1.1.1 (Page 1 of 2)**
**Subgroup forest plot of rate ratios (95% CIs) from LWYY for recurrent CEC confirmed primary composite endpoint (cardiovascular death and total hospitalizations for heart failure)**
**Full analysis set**




- Source: Table 14.2-1.1.1.
- Events occurred in randomized treatment epoch up to 30APR2019 are included in the analysis.

**CLCZ696D2301**

**Figure 14.2-1.1.1 (Page 2 of 2)**
**Subgroup forest plot of rate ratios (95% CIs) from LWYY for recurrent CEC confirmed primary composite endpoint (cardiovascular death and total hospitalizations for heart failure)**
**Full analysis set**




- Source: Table 14.2-1.1.1.
- Events occurred in randomized treatment epoch up to 30APR2019 are included in the analysis.

**Table 4-33　有害事象発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）**

Source：Table 14.3.1-1.1.a

**CLCZ696D2301**

**Table 14.3.1-1.1.a**
**Treatment emergent adverse events (newly occurring or worsening) during treatment run-in epoch, regardless of study treatment relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment**
**Enrolled set**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 1352 ( 23.53) | 986 ( 18.94) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 17 ( 0.30) | 14 ( 0.27) |
| Anaemia / 貧血 | 11 ( 0.19) | 5 ( 0.10) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 3 ( 0.05) | 4 ( 0.08) |
| Coagulopathy / 凝血異常 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Leukopenia / 白血球減少症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neutropenia / 好中球減少症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Normochromic normocytic anaemia / 正色素性正球性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Splenic infarction / 脾臓梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spontaneous haemorrhage / 特発性出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypochromic anaemia / 低色素性貧血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Lymphadenopathy / リンパ節症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Retroperitoneal lymphadenopathy / 後腹膜リンパ節腫脹 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 162 ( 2.82) | 94 ( 1.81) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 24 ( 0.42) | 23 ( 0.44) |
| Cardiac failure / 心不全 | 47 ( 0.82) | 11 ( 0.21) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 12 ( 0.21) | 7 ( 0.13) |
| Bradycardia / 徐脈 | 16 ( 0.28) | 6 ( 0.12) |
| Palpitations / 動悸 | 10 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 2 ( 0.03) | 5 ( 0.10) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 3 ( 0.05) | 4 ( 0.08) |
| Supraventricular tachycardia / 上室性頻脈 | 1 ( 0.02) | 4 ( 0.08) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 13 ( 0.23) | 3 ( 0.06) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 9 ( 0.16) | 3 ( 0.06) |
| Supraventricular extrasystoles / 上室性期外収縮 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Tachycardia / 頻脈 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Atrial flutter / 心房粗動 | 3 ( 0.05) | 2 ( 0.04) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Bundle branch block right / 右脚ブロック | 3 ( 0.05) | 2 ( 0.04) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Sinus bradycardia / 洞性徐脈 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Angina unstable / 不安定狭心症 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Atrial thrombosis / 心房血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Atrioventricular block second degree / 第二度房室ブロック | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Bradyarrhythmia / 徐脈性不整脈 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac amyloidosis / 心アミロイドーシス | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac discomfort / 心不快感 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatojugular reflux / 肝頚静脈逆流 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Left ventricular failure / 左室不全 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Right ventricular failure / 右室不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sinus node dysfunction / 洞結節機能不全 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |
| Ventricular arrhythmia / 心室性不整脈 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Arteriosclerosis coronary artery / 冠動脈硬化症 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Atrioventricular block / 房室ブロック | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Bundle branch block left / 左脚ブロック | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Myocarditis / 心筋炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Pericardial effusion / 心嚢液貯留 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Prosthetic cardiac valve thrombosis / 人工心臓弁血栓症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Sinus tachycardia / 洞性頻脈 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Supraventricular tachyarrhythmia / 上室性頻脈性不整脈 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 15 ( 0.26) | 8 ( 0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Vertigo / 回転性めまい | 11 ( 0.19) | 7 ( 0.13) |
| Motion sickness / 乗物酔い | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Otolithiasis / 耳石症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Deafness / 難聴 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Tympanic membrane disorder / 鼓膜障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Cushing's syndrome / クッシング症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thyroid mass / 甲状腺腫瘤 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Eye disorders / 眼障害 | 23 ( 0.40) | 17 ( 0.33) |
| Cataract / 白内障 | 3 ( 0.05) | 2 ( 0.04) |
| Eye pruritus / 眼そう痒症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 4 ( 0.07) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Conjunctival hyperaemia / 結膜充血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diplopia / 複視 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dry eye / ドライアイ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eye irritation / 眼刺激 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Keratopathy / 角膜症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Periorbital oedema / 眼窩周囲浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retinal haemorrhage / 網膜出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retinal vein occlusion / 網膜静脈閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Swelling of eyelid / 眼瞼腫脹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vitritis / 硝子体炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Age-related macular degeneration / 加齢黄斑変性 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blindness unilateral / 片側失明 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Cataract nuclear / 核性白内障 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Episcleritis / 上強膜炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Macular degeneration / 黄斑変性 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Ocular discomfort / 眼部不快感 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Photopsia / 光視症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Retinal thickening / 網膜肥厚 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vision blurred / 霧視 | 6 ( 0.10) | 0 ( 0.00) |
| Visual impairment / 視力障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 171 ( 2.98) | 87 ( 1.67) |
| Diarrhoea / 下痢 | 46 ( 0.80) | 28 ( 0.54) |
| Nausea / 悪心 | 34 ( 0.59) | 14 ( 0.27) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 7 ( 0.12) | 9 ( 0.17) |
| Vomiting / 嘔吐 | 12 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Constipation / 便秘 | 11 ( 0.19) | 4 ( 0.08) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 8 ( 0.14) | 3 ( 0.06) |
| Dry mouth / 口内乾燥 | 8 ( 0.14) | 3 ( 0.06) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 5 ( 0.09) | 3 ( 0.06) |
| Epigastric discomfort / 心窩部不快感 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Haematochezia / 血便排泄 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 8 ( 0.14) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Dental caries / 齲歯 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diverticulum / 憩室 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Flatulence / 鼓腸 | 6 ( 0.10) | 1 ( 0.02) |
| Frequent bowel movements / 排便回数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastric disorder / 胃障害 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Gastric polyps / 胃ポリープ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastritis / 胃炎 | 6 ( 0.10) | 1 ( 0.02) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 5 ( 0.09) | 1 ( 0.02) |
| Gingival bleeding / 歯肉出血 | 4 ( 0.07) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhoids / 痔核 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Hyperchlorhydria / 胃酸過多 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Hypoaesthesia oral / 口の感覚鈍麻 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Large intestine polyp / 大腸ポリープ | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Melaena / メレナ | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatic steatosis / 膵脂肪変性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatitis / 膵炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pigmentation lip / 口唇色素沈着 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Rectal haemorrhage / 直腸出血 | 4 ( 0.07) | 1 ( 0.02) |
| Toothache / 歯痛 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal pain lower / 下腹部痛 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Acute abdomen / 急性腹症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Chronic gastritis / 慢性胃炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Diverticulum intestinal / 腸憩室 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Faeces soft / 軟便 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Gastroduodenal ulcer / 胃十二指腸潰瘍 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Gingival swelling / 歯肉腫脹 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Haemorrhoidal haemorrhage / 痔出血 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Ileus / イレウス | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Intestinal haemorrhage / 腸出血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Intestinal ischaemia / 腸管虚血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Retroperitoneal haematoma / 後腹膜血腫 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Umbilical hernia / 臍ヘルニア | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 128 ( 2.23) | 73 ( 1.40) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 44 ( 0.77) | 22 ( 0.42) |
| Fatigue / 疲労 | 30 ( 0.52) | 14 ( 0.27) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 17 ( 0.30) | 12 ( 0.23) |
| Asthenia / 無力症 | 15 ( 0.26) | 7 ( 0.13) |
| Pyrexia / 発熱 | 5 ( 0.09) | 3 ( 0.06) |
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 5 ( 0.09) | 2 ( 0.04) |
| Malaise / 倦怠感 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Pain / 疼痛 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Peripheral swelling / 末梢腫脹 | 7 ( 0.12) | 2 ( 0.04) |
| Disease progression / 疾患進行 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Exercise tolerance decreased / 運動耐性低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Feeling cold / 冷感 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Feeling hot / 熱感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oedema / 浮腫 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sudden death / 突然死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Unevaluable event / 評価不能の事象 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Vascular stent stenosis / 血管ステント狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adverse drug reaction / 医薬品副作用 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Death / 死亡 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Drug intolerance / 薬物不耐性 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Face oedema / 顔面浮腫 | 4 ( 0.07) | 0 ( 0.00) |
| General physical health deterioration / 全身健康状態悪化 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 7 ( 0.12) | 9 ( 0.17) |
| Biliary colic / 胆道仙痛 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic steatosis / 脂肪肝 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hydrocholecystis / 水腫性胆嚢炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Porcelain gallbladder / 陶器様胆嚢 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholangitis / 胆管炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hepatic function abnormal / 肝機能異常 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 2 ( 0.03) | 3 ( 0.06) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Hypersensitivity / 過敏症 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 177 ( 3.08) | 139 ( 2.67) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 22 ( 0.38) | 28 ( 0.54) |
| Nasopharyngitis / 上咽頭炎 | 21 ( 0.37) | 26 ( 0.50) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 19 ( 0.33) | 18 ( 0.35) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 25 ( 0.44) | 11 ( 0.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Pneumonia / 肺炎 | 11 ( 0.19) | 10 ( 0.19) |
| Influenza / インフルエンザ | 14 ( 0.24) | 9 ( 0.17) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 7 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 6 ( 0.10) | 3 ( 0.06) |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 6 ( 0.10) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Otitis media / 中耳炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Anal infection / 肛門感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Asymptomatic bacteriuria / 無症候性細菌尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Clostridial infection / クロストリジウム感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Conjunctivitis / 結膜炎 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 5 ( 0.09) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Diverticulitis / 憩室炎 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Eczema infected / 感染性湿疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Erysipelas / 丹毒 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eye infection / 眼感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Folliculitis / 毛包炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gingivitis / 歯肉炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Herpes simplex / 単純ヘルペス | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Infected skin ulcer / 感染性皮膚潰瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung infection / 肺感染 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |
| Myringitis / 鼓膜炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Onychomycosis / 爪真菌症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Periodontitis / 歯周炎 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Skin candida / 皮膚カンジダ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tinea pedis / 足部白癬 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Urosepsis / 尿路性敗血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal abscess / 膣膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal infection / 膣感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Appendicitis / 虫垂炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Bacteraemia / 菌血症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Biliary sepsis / 胆道性敗血症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Campylobacter gastroenteritis / カンピロバクター胃腸炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Dengue fever / デング熱 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Dermatophytosis of nail / 爪の皮膚糸状菌症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Device related infection / 医療機器関連感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Diarrhoea infectious / 感染性下痢 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Eyelid infection / 眼瞼感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Groin infection / 鼠径部感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Helicobacter infection / ヘリコバクター感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Intervertebral discitis / 椎間板炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Laryngitis / 喉頭炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Lymph gland infection / リンパ節感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Oral fungal infection / 口腔真菌感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Respiratory syncytial virus infection / ＲＳウイルス感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Rhinitis / 鼻炎 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Sepsis / 敗血症 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Tinea cruris / 股部白癬 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tonsillitis / 扁桃炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tooth infection / 歯感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tuberculosis / 結核 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Urinary tract infection bacterial / 細菌性尿路感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Viral infection / ウイルス感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染 | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 33 ( 0.57) | 36 ( 0.69) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Contusion / 挫傷 | 7 ( 0.12) | 8 ( 0.15) |
| Fall / 転倒 | 7 ( 0.12) | 7 ( 0.13) |
| Humerus fracture / 上腕骨骨折 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Arthropod bite / 節足動物咬傷 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Post procedural haemorrhage / 処置後出血 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Procedural pain / 処置による疼痛 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Conjunctival laceration / 結膜裂傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Extra dose administered / 規定量以上の投与 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Joint dislocation / 関節脱臼 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Joint injury / 関節損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ligament rupture / 靱帯断裂 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Ligament sprain / 靱帯捻挫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lip injury / 口唇損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Muscle rupture / 筋断裂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Muscle strain / 肉離れ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Overdose / 過量投与 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Skin abrasion / 皮膚擦過傷 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Skin laceration / 皮膚裂傷 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thermal burn / 熱傷 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Upper limb fracture / 上肢骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Wound secretion / 創部分泌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arthropod sting / 節足動物刺傷 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Concussion / 脳振盪 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Eye contusion / 眼挫傷 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Foot fracture / 足骨折 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Head injury / 頭部損傷 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Hip fracture / 股関節部骨折 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Periprosthetic fracture / 人工関節周囲骨折 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Radius fracture / 橈骨骨折 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Scapula fracture / 肩甲骨骨折 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vaccination complication / ワクチン接種合併症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Wound / 創傷 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Investigations / 臨床検査 | 108 ( 1.88) | 107 ( 2.06) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 21 ( 0.37) | 29 ( 0.56) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 22 ( 0.38) | 19 ( 0.37) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 4 ( 0.07) | 6 ( 0.12) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 16 ( 0.28) | 6 ( 0.12) |
| Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加 | 3 ( 0.05) | 4 ( 0.08) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 1 ( 0.02) | 4 ( 0.08) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 2 ( 0.03) | 3 ( 0.06) |
| Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加 | 2 ( 0.03) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Platelet count decreased / 血小板数減少 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| White blood cells urine positive / 尿中白血球陽性 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 4 ( 0.07) | 2 ( 0.04) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Heart rate increased / 心拍数増加 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Weight increased / 体重増加 | 8 ( 0.14) | 2 ( 0.04) |
| Blood calcium increased / 血中カルシウム増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood cholesterol increased / 血中コレステロール増加 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 4 ( 0.07) | 1 ( 0.02) |
| Blood urine present / 尿中血陽性 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Eosinophil count increased / 好酸球数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Glomerular filtration rate increased / 糸球体濾過率増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Heart rate abnormal / 心拍数異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Liver function test increased / 肝機能検査値上昇 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Low density lipoprotein increased / 低比重リポ蛋白増加 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Mononuclear cell count abnormal / 単核球数異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Protein urine present / 尿中蛋白陽性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Red blood cells urine positive / 尿中赤血球陽性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Urine output decreased / 尿量減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Weight decreased / 体重減少 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| White blood cell count decreased / 白血球数減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| X-ray abnormal / Ｘ線異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal bruit / 腹部ブルイ | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Bleeding time prolonged / 出血時間延長 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood bilirubin abnormal / 血中ビリルビン異常 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood potassium decreased / 血中カリウム減少 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood pressure decreased / 血圧低下 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Blood pressure systolic abnormal / 収縮期血圧異常 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Blood uric acid abnormal / 血中尿酸異常 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Glycosylated haemoglobin abnormal / グリコヘモグロビン異常 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Heart rate decreased / 心拍数減少 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| International normalised ratio fluctuation / 国際標準比変動 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Occult blood positive / 便潜血陽性 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Oxygen saturation decreased / 酸素飽和度低下 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Procalcitonin increased / プロカルシトニン増加 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 192 ( 3.34) | 113 ( 2.17) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 94 ( 1.64) | 56 ( 1.08) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 7 ( 0.12) | 7 ( 0.13) |
| Gout / 痛風 | 11 ( 0.19) | 7 ( 0.13) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 15 ( 0.26) | 7 ( 0.13) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 9 ( 0.16) | 5 ( 0.10) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 8 ( 0.14) | 3 ( 0.06) |
| Dehydration / 脱水 | 5 ( 0.09) | 3 ( 0.06) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 11 ( 0.19) | 3 ( 0.06) |
| Hypoglycaemia / 低血糖 | 5 ( 0.09) | 3 ( 0.06) |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 3 ( 0.05) | 2 ( 0.04) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Glucose tolerance impaired / 耐糖能障害 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Hypoalbuminaemia / 低アルブミン血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic metabolic decompensation / 糖尿病性代謝代償不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Electrolyte imbalance / 電解質失調 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypercalcaemia / 高カルシウム血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperlipidaemia / 高脂血症 | 6 ( 0.10) | 1 ( 0.02) |
| Hypocalcaemia / 低カルシウム血症 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 5 ( 0.09) | 1 ( 0.02) |
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Increased appetite / 食欲亢進 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Vitamin D deficiency / ビタミンＤ欠乏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Hypercreatininaemia / 高クレアチニン血症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hypernatraemia / 高ナトリウム血症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hyperphagia / 過食 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Hypervolaemia / 血液量増加症 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Hypochloraemia / 低クロール血症 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Impaired fasting glucose / 空腹時血中ブドウ糖不良 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 90 ( 1.57) | 68 ( 1.31) |
| Back pain / 背部痛 | 22 ( 0.38) | 20 ( 0.38) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 8 ( 0.14) | 8 ( 0.15) |
| Arthralgia / 関節痛 | 10 ( 0.17) | 7 ( 0.13) |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 7 ( 0.12) | 7 ( 0.13) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 11 ( 0.19) | 4 ( 0.08) |
| Neck pain / 頚部痛 | 6 ( 0.10) | 4 ( 0.08) |
| Arthritis / 関節炎 | 2 ( 0.03) | 3 ( 0.06) |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 5 ( 0.09) | 2 ( 0.04) |
| Bursitis / 滑液包炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Coccydynia / 尾骨痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Costochondritis / 肋軟骨炎 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Fistula / 瘻孔 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gouty arthritis / 痛風性関節炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemarthrosis / 出血性関節症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Muscle contracture / 筋拘縮 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |
| Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Osteopenia / 骨減少症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rheumatoid arthritis / 関節リウマチ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Scoliosis / 側弯症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Fibromyalgia / 線維筋痛 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Hypercreatinaemia / 高クレアチン血症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Joint effusion / 関節滲出液 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Muscle tightness / 筋緊張 | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Muscle twitching / 筋攣縮 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Myopathy / ミオパチー | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Osteoporosis / 骨粗鬆症 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Osteoporotic fracture / 骨粗鬆症性骨折 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Polymyalgia rheumatica / リウマチ性多発筋痛 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Spondylolisthesis / 脊椎すべり症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tendonitis / 腱炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tenosynovitis / 腱鞘炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| 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） | 8 ( 0.14) | 7 ( 0.13) |
| Adrenal neoplasm / 副腎新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Clear cell renal cell carcinoma / 腎明細胞癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Gastric neoplasm / 胃新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemangioma of liver / 肝臓血管腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Melanocytic naevus / メラノサイト性母斑 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prostate cancer metastatic / 遠隔転移を伴う前立腺癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acrochordon / アクロコルドン | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Adenocarcinoma of appendix / 虫垂腺癌 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Breast cancer / 乳癌 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Glioblastoma / 神経膠芽細胞腫 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Lipoma / 脂肪腫 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Lung cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肺癌 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Squamous cell carcinoma / 扁平上皮癌 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 168 ( 2.92) | 102 ( 1.96) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 75 ( 1.31) | 43 ( 0.83) |
| Headache / 頭痛 | 47 ( 0.82) | 17 ( 0.33) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 5 ( 0.09) | 10 ( 0.19) |
| Syncope / 失神 | 8 ( 0.14) | 4 ( 0.08) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Sciatica / 坐骨神経痛 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 3 ( 0.05) | 2 ( 0.04) |
| Memory impairment / 記憶障害 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Restless legs syndrome / 下肢静止不能症候群 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Aphasia / 失語症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Brain stem infarction / 脳幹梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Cognitive disorder / 認知障害 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Dementia / 認知症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Dysarthria / 構語障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Epilepsy / てんかん | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Lethargy / 嗜眠 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Leukoencephalopathy / 白質脳症 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Nerve compression / 神経圧迫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Paraesthesia / 錯感覚 | 4 ( 0.07) | 1 ( 0.02) |
| Radiculopathy / 神経根障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Transient global amnesia / 一過性全健忘 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ageusia / 味覚消失 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Balance disorder / 平衡障害 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Bradykinesia / 運動緩慢 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Burning sensation / 灼熱感 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Cerebral arteriosclerosis / 脳動脈硬化症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Cerebral hypoperfusion / 脳低潅流 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Diabetic neuropathy / 糖尿病性ニューロパチー | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Disturbance in attention / 注意力障害 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Dizziness exertional / 労作性めまい | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Drooling / よだれ | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Essential tremor / 本態性振戦 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Freezing phenomenon / すくみ現象 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Head discomfort / 頭部不快感 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hypersomnia / 過眠症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hypoxic-ischaemic encephalopathy / 低酸素性虚血性脳症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Metabolic encephalopathy / 代謝性脳症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Poor quality sleep / 睡眠の質低下 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Seizure / 痙攣発作 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Somnolence / 傾眠 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Subdural effusion / 硬膜下滲出液 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Toxic encephalopathy / 中毒性脳症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tremor / 振戦 | 5 ( 0.09) | 0 ( 0.00) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 30 ( 0.52) | 26 ( 0.50) |
| Insomnia / 不眠症 | 3 ( 0.05) | 11 ( 0.21) |
| Depression / うつ病 | 6 ( 0.10) | 6 ( 0.12) |
| Sleep disorder / 睡眠障害 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Anxiety / 不安 | 10 ( 0.17) | 1 ( 0.02) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Mental fatigue / 精神疲労 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mental status changes / 精神状態変化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mood altered / 気分変化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nervousness / 神経過敏 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Panic attack / パニック発作 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Aggression / 攻撃性 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Alcoholism / アルコール症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Anxiety disorder / 不安障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hallucination / 幻覚 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Initial insomnia / 初期不眠症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Nightmare / 悪夢 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Restlessness / 落ち着きのなさ | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Somnambulism / 夢遊症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Suicidal ideation / 自殺念慮 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 144 ( 2.51) | 81 ( 1.56) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 69 ( 1.20) | 27 ( 0.52) |
| Renal failure / 腎不全 | 23 ( 0.40) | 15 ( 0.29) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 25 ( 0.44) | 9 ( 0.17) |
| Haematuria / 血尿 | 4 ( 0.07) | 6 ( 0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 8 ( 0.14) | 5 ( 0.10) |
| Urinary retention / 尿閉 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Dysuria / 排尿困難 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Haemoglobinuria / ヘモグロビン尿 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Pollakiuria / 頻尿 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Urinary incontinence / 尿失禁 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Bladder spasm / 膀胱痙縮 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nephritis / 腎炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nephropathy / 腎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nocturia / 夜間頻尿 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal pain / 腎臓痛 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Urge incontinence / 切迫性尿失禁 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Calculus bladder / 膀胱結石 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Calculus urinary / 尿路結石 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hydronephrosis / 水腎症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hypertensive nephropathy / 高血圧性腎症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Polyuria / 多尿 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Renal colic / 腎仙痛 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Renal disorder / 腎障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Renal tubular necrosis / 腎尿細管壊死 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 5 ( 0.09) | 7 ( 0.13) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Gynaecomastia / 女性化乳房 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Erectile dysfunction / 勃起不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prostatitis / 前立腺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sexual dysfunction / 性機能不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acquired hydrocele / 後天性陰嚢水瘤 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Epididymal cyst / 精巣上体嚢胞 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Prostatism / 前立腺症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Varicocele / 精索静脈瘤 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 140 ( 2.44) | 76 ( 1.46) |
| Cough / 咳嗽 | 34 ( 0.59) | 22 ( 0.42) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 48 ( 0.84) | 20 ( 0.38) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 9 ( 0.16) | 5 ( 0.10) |
| Nasal pruritus / 鼻そう痒症 | 1 ( 0.02) | 5 ( 0.10) |
| Asthma / 喘息 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 5 ( 0.09) | 2 ( 0.04) |
| Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛 | 7 ( 0.12) | 2 ( 0.04) |
| Pleural effusion / 胸水 | 4 ( 0.07) | 2 ( 0.04) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 6 ( 0.10) | 2 ( 0.04) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Rales / ラ音 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Allergic cough / アレルギー性咳嗽 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bronchiectasis / 気管支拡張症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Catarrh / カタル | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 4 ( 0.07) | 1 ( 0.02) |
| Dysphonia / 発声障害 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Emphysema / 肺気腫 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Haemoptysis / 喀血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nasal congestion / 鼻閉 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Nasal discomfort / 鼻部不快感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pleurisy / 胸膜炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pleuritic pain / 胸膜痛 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary congestion / 肺うっ血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary mass / 肺腫瘤 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Wheezing / 喘鳴 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Bronchial hyperreactivity / 気管支反応性亢進 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Diaphragmatic paralysis / 横隔膜麻痺 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Interstitial lung disease / 間質性肺疾患 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Nasal polyps / 鼻茸 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Paranasal sinus hypersecretion / 副鼻腔分泌過多 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Pharyngeal inflammation / 咽頭の炎症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Pulmonary fibrosis / 肺線維症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Respiratory tract congestion / 気道うっ血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Rhonchi / 低音性連続性ラ音 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Sinus disorder / 副鼻腔障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Sinus pain / 副鼻腔痛 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 68 ( 1.18) | 81 ( 1.56) |
| Pruritus / そう痒症 | 14 ( 0.24) | 35 ( 0.67) |
| Rash / 発疹 | 10 ( 0.17) | 8 ( 0.15) |
| Pruritus generalised / 全身性そう痒症 | 1 ( 0.02) | 5 ( 0.10) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 5 ( 0.09) | 4 ( 0.08) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 2 ( 0.03) | 3 ( 0.06) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Eczema / 湿疹 | 5 ( 0.09) | 2 ( 0.04) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 4 ( 0.07) | 2 ( 0.04) |
| Swelling face / 顔面腫脹 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Urticaria / 蕁麻疹 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Acne / ざ瘡 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alopecia / 脱毛症 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |
| Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dermal cyst / 皮膚嚢腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis contact / 接触皮膚炎 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Dry skin / 皮膚乾燥 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Erythema nodosum / 結節性紅斑 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hair growth abnormal / 毛髪成長異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Night sweats / 寝汗 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Onychoclasis / 爪破損 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pruritus allergic / アレルギー性そう痒症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rash generalised / 全身性皮疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Scar pain / 瘢痕痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin irritation / 皮膚刺激 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Skin reaction / 皮膚反応 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urticaria papular / 丘疹状蕁麻疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Actinic keratosis / 光線角化症 | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Blister / 水疱 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Erythema / 紅斑 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Intertrigo / 間擦疹 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Photosensitivity reaction / 光線過敏性反応 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Psoriasis / 乾癬 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Rash macular / 斑状皮疹 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Skin fissures / 皮膚亀裂 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Skin lesion / 皮膚病変 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Solar urticaria / 日光蕁麻疹 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 231 ( 4.02) | 148 ( 2.84) |
| Hypotension / 低血圧 | 158 ( 2.75) | 113 ( 2.17) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Hypertension / 高血圧 | 40 ( 0.70) | 15 ( 0.29) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 11 ( 0.19) | 6 ( 0.12) |
| Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Haematoma / 血腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Peripheral coldness / 末梢冷感 | 3 ( 0.05) | 2 ( 0.04) |
| Arteriosclerosis / 動脈硬化症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure inadequately controlled / コントロール不良の血圧 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhage / 出血 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Hot flush / ほてり | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive urgency / 高血圧切迫症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral artery aneurysm / 末梢動脈瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral ischaemia / 末梢性虚血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral venous disease / 末梢静脈疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Venous occlusion / 静脈閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Flushing / 潮紅 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Internal haemorrhage / 内出血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Raynaud's phenomenon / レイノー現象 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Shock haemorrhagic / 出血性ショック | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Systolic hypertension / 収縮期高血圧 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Varicose vein ruptured / 静脈瘤破裂 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment at the greatest severity.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency in the LCZ696 run-in column.

- MedDRA Version 22.0 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-34　有害事象発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.1

**CLCZ696D2301**

**Table 14.3.1-1.1**
**Treatment emergent (newly occurring or worsening) 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<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 2301 ( 95.12) | 2294 ( 95.50) | 4595 ( 95.31) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 317 ( 13.10) | 369 ( 15.36) | 686 ( 14.23) |
| Anaemia / 貧血 | 216 ( 8.93) | 261 ( 10.87) | 477 ( 9.89) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 32 ( 1.32) | 22 ( 0.92) | 54 ( 1.12) |
| Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血 | 29 ( 1.20) | 34 ( 1.42) | 63 ( 1.31) |
| Blood loss anaemia / 失血性貧血 | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.54) | 21 ( 0.44) |
| Coagulopathy / 凝血異常 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Leukopenia / 白血球減少症 | 6 ( 0.25) | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.17) |
| Microcytic anaemia / 小球性貧血 | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Normocytic anaemia / 正球性貧血 | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.37) | 15 ( 0.31) |
| Pancytopenia / 汎血球減少症 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Eosinophilia / 好酸球増加症 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Leukocytosis / 白血球増加症 | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.54) | 18 ( 0.37) |
| Anaemia macrocytic / 大球性貧血 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Anaemia vitamin B12 deficiency / ビタミンＢ１２欠乏性貧血 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Neutropenia / 好中球減少症 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Lymphadenopathy / リンパ節症 | 3 ( 0.12) | 10 ( 0.42) | 13 ( 0.27) |
| Lymphadenopathy mediastinal / 縦隔リンパ節腫脹 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Nephrogenic anaemia / 腎性貧血 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Normochromic normocytic anaemia / 正色素性正球性貧血 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Polycythaemia / 赤血球増加症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Thrombocytosis / 血小板増加症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Splenic infarction / 脾臓梗塞 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Splenomegaly / 脾腫 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Acquired haemophilia / 後天性血友病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaemia folate deficiency / 葉酸欠乏性貧血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaemia of chronic disease / 慢性疾患の貧血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bone marrow oedema / 骨髄浮腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyperchromic anaemia / 高色素性貧血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypersplenism / 脾機能亢進 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypochromic anaemia / 低色素性貧血 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Immune thrombocytopenic purpura / 免疫性血小板減少性紫斑病 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Increased tendency to bruise / 内出血発生の増加傾向 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lymphatic disorder / リンパ系障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thrombotic thrombocytopenic purpura / 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaemia megaloblastic / 巨赤芽球性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Autoimmune haemolytic anaemia / 自己免疫性溶血性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Disseminated intravascular coagulation / 播種性血管内凝固 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Elephantiasis / 象皮病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Febrile neutropenia / 発熱性好中球減少症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemolytic anaemia / 溶血性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhagic diathesis / 出血性素因 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypercoagulation / 凝固亢進 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hypocoagulable state / 凝固低下状態 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Lymphadenitis / リンパ節炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphocytosis / リンパ球増加症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Normochromic anaemia / 正色素性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pernicious anaemia / 悪性貧血 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Splenic lesion / 脾臓病変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Splenitis / 脾炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Spontaneous haematoma / 特発性血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 1208 ( 49.94) | 1204 ( 50.12) | 2412 ( 50.03) |
| Cardiac failure / 心不全 | 494 ( 20.42) | 560 ( 23.31) | 1054 ( 21.86) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 364 ( 15.05) | 342 ( 14.24) | 706 ( 14.64) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 123 ( 5.08) | 123 ( 5.12) | 246 ( 5.10) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 103 ( 4.26) | 103 ( 4.29) | 206 ( 4.27) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 89 ( 3.68) | 80 ( 3.33) | 169 ( 3.51) |
| Bradycardia / 徐脈 | 79 ( 3.27) | 107 ( 4.45) | 186 ( 3.86) |
| Atrial flutter / 心房粗動 | 67 ( 2.77) | 60 ( 2.50) | 127 ( 2.63) |
| Palpitations / 動悸 | 65 ( 2.69) | 59 ( 2.46) | 124 ( 2.57) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 61 ( 2.52) | 55 ( 2.29) | 116 ( 2.41) |
| Angina unstable / 不安定狭心症 | 59 ( 2.44) | 45 ( 1.87) | 104 ( 2.16) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 42 ( 1.74) | 45 ( 1.87) | 87 ( 1.80) |
| Tachycardia / 頻脈 | 37 ( 1.53) | 35 ( 1.46) | 72 ( 1.49) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 36 ( 1.49) | 35 ( 1.46) | 71 ( 1.47) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 34 ( 1.41) | 35 ( 1.46) | 69 ( 1.43) |
| Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮 | 28 ( 1.16) | 27 ( 1.12) | 55 ( 1.14) |
| Sinus node dysfunction / 洞結節機能不全 | 24 ( 0.99) | 19 ( 0.79) | 43 ( 0.89) |
| Ventricular tachycardia / 心室性頻脈 | 21 ( 0.87) | 19 ( 0.79) | 40 ( 0.83) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 18 ( 0.74) | 32 ( 1.33) | 50 ( 1.04) |
| Sinus bradycardia / 洞性徐脈 | 18 ( 0.74) | 31 ( 1.29) | 49 ( 1.02) |
| Bundle branch block left / 左脚ブロック | 17 ( 0.70) | 20 ( 0.83) | 37 ( 0.77) |
| Bundle branch block right / 右脚ブロック | 17 ( 0.70) | 32 ( 1.33) | 49 ( 1.02) |
| Cardio-respiratory arrest / 心肺停止 | 15 ( 0.62) | 13 ( 0.54) | 28 ( 0.58) |
| Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症 | 15 ( 0.62) | 20 ( 0.83) | 35 ( 0.73) |
| Supraventricular extrasystoles / 上室性期外収縮 | 15 ( 0.62) | 9 ( 0.37) | 24 ( 0.50) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Acute left ventricular failure / 急性左室不全 | 14 ( 0.58) | 16 ( 0.67) | 30 ( 0.62) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 14 ( 0.58) | 8 ( 0.33) | 22 ( 0.46) |
| Atrial tachycardia / 心房頻脈 | 13 ( 0.54) | 10 ( 0.42) | 23 ( 0.48) |
| Atrioventricular block / 房室ブロック | 13 ( 0.54) | 4 ( 0.17) | 17 ( 0.35) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 13 ( 0.54) | 6 ( 0.25) | 19 ( 0.39) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 13 ( 0.54) | 18 ( 0.75) | 31 ( 0.64) |
| Atrioventricular block complete / 完全房室ブロック | 12 ( 0.50) | 15 ( 0.62) | 27 ( 0.56) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 12 ( 0.50) | 21 ( 0.87) | 33 ( 0.68) |
| Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群 | 11 ( 0.45) | 14 ( 0.58) | 25 ( 0.52) |
| Cardiac discomfort / 心不快感 | 10 ( 0.41) | 8 ( 0.33) | 18 ( 0.37) |
| Aortic valve stenosis / 大動脈弁狭窄 | 9 ( 0.37) | 5 ( 0.21) | 14 ( 0.29) |
| Bradyarrhythmia / 徐脈性不整脈 | 9 ( 0.37) | 6 ( 0.25) | 15 ( 0.31) |
| Tricuspid valve incompetence / 三尖弁閉鎖不全症 | 9 ( 0.37) | 14 ( 0.58) | 23 ( 0.48) |
| Atrioventricular block second degree / 第二度房室ブロック | 8 ( 0.33) | 6 ( 0.25) | 14 ( 0.29) |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 7 ( 0.29) | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.23) |
| Left ventricular failure / 左室不全 | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pericardial effusion / 心嚢液貯留 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Supraventricular tachycardia / 上室性頻脈 | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.42) | 17 ( 0.35) |
| Tachyarrhythmia / 頻脈性不整脈 | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |
| Arteriosclerosis coronary artery / 冠動脈硬化症 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Extrasystoles / 期外収縮 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症 | 5 ( 0.21) | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.12) |
| Sinus tachycardia / 洞性頻脈 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Aortic valve incompetence / 大動脈弁閉鎖不全症 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Cardiopulmonary failure / 心肺不全 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Cardiorenal syndrome / 心腎症候群 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Ventricular arrhythmia / 心室性不整脈 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Ventricular fibrillation / 心室細動 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Atrial thrombosis / 心房血栓症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Cardiac amyloidosis / 心アミロイドーシス | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Cardiomegaly / 心拡大 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Chronic left ventricular failure / 慢性左室不全 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypertensive heart disease / 高血圧性心疾患 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Left ventricular dysfunction / 左室機能不全 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Pulmonary valve incompetence / 肺動脈弁閉鎖不全症 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Pulseless electrical activity / 無脈性電気活動 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Cardiac tamponade / 心タンポナーデ | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Cardiovascular disorder / 心血管障害 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cardiovascular insufficiency / 心血管不全 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Congestive cardiomyopathy / うっ血性心筋症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Left ventricular hypertrophy / 左室肥大 | 2 ( 0.08) | 9 ( 0.37) | 11 ( 0.23) |
| Mitral valve prolapse / 僧帽弁逸脱 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Mitral valve stenosis / 僧帽弁狭窄症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Myocarditis / 心筋炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Nodal rhythm / 結節性調律 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Right ventricular failure / 右室不全 | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.19) |
| Tachycardia paroxysmal / 発作性頻脈 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Accelerated idioventricular rhythm / 促進型心室固有調律 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Arrhythmia supraventricular / 上室性不整脈 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Bifascicular block / 二束ブロック | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Cardiac asthma / 心臓性喘息 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac fibrillation / 心細動 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac valve disease / 心臓弁膜疾患 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac ventricular disorder / 心室障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiomyopathy / 心筋症 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Chronotropic incompetence / 変時性応答不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coronary artery insufficiency / 冠動脈不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coronary artery occlusion / 冠動脈閉塞 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Intracardiac mass / 心臓内腫瘤 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Intracardiac thrombus / 心臓内血栓 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Microvascular coronary artery disease / 微小血管性冠動脈疾患 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Myocardial rupture / 心筋断裂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nodal arrhythmia / 結節性不整脈 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pericarditis / 心膜炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pericarditis constrictive / 収縮性心膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sinoatrial block / 洞房ブロック | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Sinus arrest / 洞停止 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Tachycardia induced cardiomyopathy / 頻脈誘発性心筋症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Torsade de pointes / トルサード　ド　ポアント | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Trifascicular block / 三束ブロック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ventricular dyssynchrony / 心室同期不全 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Ventricular tachyarrhythmia / 心室性頻脈性不整脈 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adams-Stokes syndrome / アダムス・ストークス症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic valve disease / 大動脈弁疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac disorder / 心障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac flutter / 心粗動 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Conduction disorder / 伝導障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cor pulmonale / 肺性心 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cor pulmonale chronic / 慢性肺性心 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cyanosis / チアノーゼ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Defect conduction intraventricular / 心室内伝導障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diastolic dysfunction / 拡張機能障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive cardiomyopathy / 高血圧性心筋症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Long QT syndrome / ＱＴ延長症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mitral valve calcification / 僧帽弁石灰化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Right ventricular dysfunction / 右室機能不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Stress cardiomyopathy / ストレス心筋症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Systolic dysfunction / 収縮機能障害 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Ventricular dysfunction / 心室機能不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害 | 16 ( 0.66) | 13 ( 0.54) | 29 ( 0.60) |
| Vertebral artery hypoplasia / 椎骨動脈形成不全 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Atrial septal defect / 心房中隔欠損症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal arteriovenous malformation / 胃腸管動静脈奇形 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| LUMBAR syndrome / ＬＵＭＢＡＲ症候群 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Arteriovenous malformation / 動静脈奇形 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Beckwith-Wiedemann syndrome / ベックウィズ・ヴィーデマン症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Corneal dystrophy / 角膜ジストロフィー | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Gilbert's syndrome / ジルベール症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hamartoma / 過誤腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hydrocele / 陰嚢水瘤 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Oesophageal cyst / 食道嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Phimosis / 包茎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Adenomatous polyposis coli / 大腸腺腫性ポリポーシス | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Congenital coronary artery malformation / 先天性冠動脈奇形 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Congenital ectodermal dysplasia / 先天性外胚葉形成不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Congenital megaureter / 先天性巨大尿管 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Limb malformation / 四肢奇形 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Type V hyperlipidaemia / ５型高脂血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 153 ( 6.32) | 117 ( 4.87) | 270 ( 5.60) |
| Vertigo / 回転性めまい | 83 ( 3.43) | 62 ( 2.58) | 145 ( 3.01) |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 14 ( 0.58) | 9 ( 0.37) | 23 ( 0.48) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 10 ( 0.41) | 13 ( 0.54) | 23 ( 0.48) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cerumen impaction / 耳垢栓塞 | 8 ( 0.33) | 4 ( 0.17) | 12 ( 0.25) |
| Hypoacusis / 聴力低下 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Ear haemorrhage / 耳出血 | 6 ( 0.25) | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.15) |
| Deafness / 難聴 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Ear pain / 耳痛 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Deafness bilateral / 両耳難聴 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Sudden hearing loss / 突発性難聴 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Tympanic membrane perforation / 鼓膜穿孔 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Deafness unilateral / 片耳難聴 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Excessive cerumen production / 耳垢分泌過多 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Vestibular disorder / 前庭障害 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Acute vestibular syndrome / 急性前庭症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Deafness neurosensory / 感音性難聴 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Ear congestion / 耳閉 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ear discomfort / 耳不快感 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Middle ear effusion / 中耳滲出液 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Motion sickness / 乗物酔い | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neurosensory hypoacusis / 感音性聴力低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vestibular ischaemia / 前庭虚血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ear pruritus / 耳そう痒症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eustachian tube dysfunction / 耳管機能障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Inner ear disorder / 内耳障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Meniere's disease / メニエール病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mixed deafness / 混合性難聴 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Otorrhoea / 耳漏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Presbyacusis / 老人性難聴 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 74 ( 3.06) | 87 ( 3.62) | 161 ( 3.34) |
| Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症 | 42 ( 1.74) | 49 ( 2.04) | 91 ( 1.89) |
| Goitre / 甲状腺腫 | 12 ( 0.50) | 9 ( 0.37) | 21 ( 0.44) |
| Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症 | 9 ( 0.37) | 12 ( 0.50) | 21 ( 0.44) |
| Thyroid mass / 甲状腺腫瘤 | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.29) | 12 ( 0.25) |
| Autoimmune thyroiditis / 自己免疫性甲状腺炎 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Adrenal cyst / 副腎嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adrenal insufficiency / 副腎機能不全 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hyperadrenocorticism / 副腎皮質機能亢進症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypercorticoidism / 高コルチコイド症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hyperparathyroidism / 副甲状腺機能亢進症 | 1 ( 0.04) | 8 ( 0.33) | 9 ( 0.19) |
| Inappropriate antidiuretic hormone secretion / 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Parathyroid hyperplasia / 副甲状腺過形成 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thyroid disorder / 甲状腺障害 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Thyroiditis subacute / 亜急性甲状腺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Basedow's disease / バセドウ病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Empty sella syndrome / エンプティセラ症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyperparathyroidism secondary / 続発性副甲状腺機能亢進症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hyperplasia adrenal / 副腎過形成 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Thyroid cyst / 甲状腺嚢腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eye disorders / 眼障害 | 225 ( 9.30) | 216 ( 8.99) | 441 ( 9.15) |
| Cataract / 白内障 | 96 ( 3.97) | 79 ( 3.29) | 175 ( 3.63) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vision blurred / 霧視 | 14 ( 0.58) | 10 ( 0.42) | 24 ( 0.50) |
| Diabetic retinopathy / 糖尿病網膜症 | 13 ( 0.54) | 9 ( 0.37) | 22 ( 0.46) |
| Glaucoma / 緑内障 | 13 ( 0.54) | 12 ( 0.50) | 25 ( 0.52) |
| Dry eye / ドライアイ | 11 ( 0.45) | 10 ( 0.42) | 21 ( 0.44) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 8 ( 0.33) | 16 ( 0.67) | 24 ( 0.50) |
| Visual impairment / 視力障害 | 8 ( 0.33) | 4 ( 0.17) | 12 ( 0.25) |
| Macular degeneration / 黄斑変性 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Retinal haemorrhage / 網膜出血 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Blepharitis / 眼瞼炎 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Eye pain / 眼痛 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Retinal detachment / 網膜剥離 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Age-related macular degeneration / 加齢黄斑変性 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Eye haemorrhage / 眼出血 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Astigmatism / 乱視 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Dermatochalasis / 眼瞼皮膚弛緩症 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diplopia / 複視 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Dry age-related macular degeneration / 乾性加齢黄斑変性 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Eye inflammation / 眼の炎症 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Eye pruritus / 眼そう痒症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Eye swelling / 眼部腫脹 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Posterior capsule opacification / 後嚢部混濁 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Amaurosis fugax / 一過性黒内障 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Blindness / 失明 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Blindness unilateral / 片側失明 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Cataract nuclear / 核性白内障 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Corneal oedema / 角膜浮腫 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Dacryostenosis acquired / 後天性涙道狭窄 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Diabetic retinal oedema / 糖尿病性網膜浮腫 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Eye irritation / 眼刺激 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Hypermetropia / 遠視 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Macular fibrosis / 黄斑線維症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Meibomian gland dysfunction / マイボーム腺機能不全 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Photopsia / 光視症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Presbyopia / 老視 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Pterygium / 翼状片 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Retinopathy hypertensive / 高血圧性網膜症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Ulcerative keratitis / 潰瘍性角膜炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Xerophthalmia / 眼球乾燥症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Angle closure glaucoma / 閉塞隅角緑内障 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Blepharospasm / 眼瞼痙攣 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Blindness transient / 一過性失明 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Chalazion / 霰粒腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Chorioretinal atrophy / 網脈絡膜萎縮 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Choroidal neovascularisation / 脈絡膜血管新生 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ciliary muscle spasm / 毛様体筋痙攣 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Conjunctival cyst / 結膜嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Conjunctival disorder / 結膜障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Conjunctival granuloma / 結膜肉芽 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cornea verticillata / 渦巻き角膜 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Corneal decompensation / 角膜代償不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Corneal degeneration / 角膜変性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Corneal disorder / 角膜障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cystoid macular oedema / 嚢胞様黄斑浮腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Entropion / 眼瞼内反 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Erythema of eyelid / 眼瞼紅斑 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Excessive eye blinking / 瞬目過多 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Keratitis / 角膜炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Keratopathy / 角膜症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lens disorder / 水晶体障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lenticular opacities / 水晶体混濁 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Macular hole / 黄斑円孔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metamorphopsia / 変視症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Miosis / 縮瞳 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Narrow anterior chamber angle / 前房狭隅角 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neovascular age-related macular degeneration / 新生血管加齢黄斑変性 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Ocular discomfort / 眼部不快感 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Optic ischaemic neuropathy / 虚血性視神経症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Papilloedema / 視神経乳頭浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Periorbital oedema / 眼窩周囲浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pinguecula / 瞼裂斑 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Punctate keratitis / 点状角膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retinal artery embolism / 網膜動脈塞栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retinal tear / 網膜裂孔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retinal vascular disorder / 網膜血管障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Retinal vein occlusion / 網膜静脈閉塞 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Retinopathy proliferative / 増殖性網膜症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subretinal haematoma / 網膜下血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Uveitis / ぶどう膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Visual acuity reduced / 視力低下 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Vitreous detachment / 硝子体剥離 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Vitreous opacities / 硝子体混濁 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arteriosclerotic retinopathy / 動脈硬化性網膜症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Asthenopia / 眼精疲労 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cataract cortical / 皮質白内障 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Cataract diabetic / 糖尿病性白内障 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cataract subcapsular / 嚢下白内障 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Chorioretinopathy / 網脈絡膜症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Choroidal haemorrhage / 脈絡膜出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Conjunctival hyperaemia / 結膜充血 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Conjunctival oedema / 結膜浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic eye disease / 糖尿病性眼病変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ectropion / 眼瞼外反 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eczema eyelids / 眼瞼湿疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Exophthalmos / 眼球突出症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Extraocular muscle paresis / 外眼筋不全麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eye discharge / 眼脂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eye haematoma / 眼血腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Eyelid oedema / 眼瞼浮腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Eyelid ptosis / 眼瞼下垂 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Lacrimation increased / 流涙増加 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Macular cyst / 黄斑嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Maculopathy / 黄斑症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Myopia / 近視 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Optic atrophy / 視神経萎縮 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Optic neuropathy / 視神経症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Photophobia / 羞明 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Retinal drusen / 網膜ドルーゼン | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Retinal vascular thrombosis / 網膜血管血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Strabismus / 斜視 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 743 ( 30.72) | 770 ( 32.06) | 1513 ( 31.38) |
| Diarrhoea / 下痢 | 187 ( 7.73) | 193 ( 8.03) | 380 ( 7.88) |
| Nausea / 悪心 | 102 ( 4.22) | 91 ( 3.79) | 193 ( 4.00) |
| Constipation / 便秘 | 101 ( 4.18) | 90 ( 3.75) | 191 ( 3.96) |
| Vomiting / 嘔吐 | 78 ( 3.22) | 67 ( 2.79) | 145 ( 3.01) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 58 ( 2.40) | 61 ( 2.54) | 119 ( 2.47) |
| Gastritis / 胃炎 | 44 ( 1.82) | 46 ( 1.92) | 90 ( 1.87) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 43 ( 1.78) | 42 ( 1.75) | 85 ( 1.76) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 41 ( 1.69) | 46 ( 1.92) | 87 ( 1.80) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 38 ( 1.57) | 35 ( 1.46) | 73 ( 1.51) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 36 ( 1.49) | 43 ( 1.79) | 79 ( 1.64) |
| Haemorrhoids / 痔核 | 30 ( 1.24) | 35 ( 1.46) | 65 ( 1.35) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 26 ( 1.07) | 28 ( 1.17) | 54 ( 1.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Chronic gastritis / 慢性胃炎 | 22 ( 0.91) | 18 ( 0.75) | 40 ( 0.83) |
| Large intestine polyp / 大腸ポリープ | 22 ( 0.91) | 24 ( 1.00) | 46 ( 0.95) |
| Toothache / 歯痛 | 22 ( 0.91) | 16 ( 0.67) | 38 ( 0.79) |
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 20 ( 0.83) | 10 ( 0.42) | 30 ( 0.62) |
| Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア | 20 ( 0.83) | 21 ( 0.87) | 41 ( 0.85) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 19 ( 0.79) | 22 ( 0.92) | 41 ( 0.85) |
| Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア | 16 ( 0.66) | 22 ( 0.92) | 38 ( 0.79) |
| Melaena / メレナ | 15 ( 0.62) | 15 ( 0.62) | 30 ( 0.62) |
| Gastric polyps / 胃ポリープ | 14 ( 0.58) | 7 ( 0.29) | 21 ( 0.44) |
| Rectal haemorrhage / 直腸出血 | 14 ( 0.58) | 18 ( 0.75) | 32 ( 0.66) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 13 ( 0.54) | 4 ( 0.17) | 17 ( 0.35) |
| Ascites / 腹水 | 10 ( 0.41) | 9 ( 0.37) | 19 ( 0.39) |
| Colitis / 大腸炎 | 10 ( 0.41) | 7 ( 0.29) | 17 ( 0.35) |
| Diverticulum intestinal / 腸憩室 | 10 ( 0.41) | 21 ( 0.87) | 31 ( 0.64) |
| Dry mouth / 口内乾燥 | 10 ( 0.41) | 5 ( 0.21) | 15 ( 0.31) |
| Dental caries / 齲歯 | 9 ( 0.37) | 14 ( 0.58) | 23 ( 0.48) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Haematochezia / 血便排泄 | 9 ( 0.37) | 12 ( 0.50) | 21 ( 0.44) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 9 ( 0.37) | 17 ( 0.71) | 26 ( 0.54) |
| Diverticulum / 憩室 | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.54) | 21 ( 0.44) |
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 8 ( 0.33) | 8 ( 0.33) | 16 ( 0.33) |
| Gastritis erosive / びらん性胃炎 | 7 ( 0.29) | 18 ( 0.75) | 25 ( 0.52) |
| Intestinal polyp / 腸管ポリープ | 7 ( 0.29) | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.23) |
| Small intestinal obstruction / 小腸閉塞 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Stomatitis / 口内炎 | 7 ( 0.29) | 2 ( 0.08) | 9 ( 0.19) |
| Abdominal hernia / 腹部ヘルニア | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Enteritis / 小腸炎 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Flatulence / 鼓腸 | 5 ( 0.21) | 18 ( 0.75) | 23 ( 0.48) |
| Intestinal obstruction / 腸閉塞 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Pancreatitis acute / 急性膵炎 | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.37) | 14 ( 0.29) |
| Colitis ulcerative / 潰瘍性大腸炎 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Haemorrhoidal haemorrhage / 痔出血 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Impaired gastric emptying / 胃排出不全 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Umbilical hernia / 臍ヘルニア | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.42) | 14 ( 0.29) |
| Abdominal pain lower / 下腹部痛 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Abdominal wall haematoma / 腹壁血腫 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Anal incontinence / 肛門失禁 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Barrett's oesophagus / バレット食道 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Colitis microscopic / 顕微鏡的大腸炎 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Duodenal polyp / 十二指腸ポリープ | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Faecaloma / 糞塊 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Gastric ulcer haemorrhage / 出血性胃潰瘍 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Gastrointestinal angiodysplasia / 胃腸管血管異形成 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Gingival bleeding / 歯肉出血 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Ileus paralytic / 麻痺性イレウス | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Intestinal haemorrhage / 腸出血 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Intestinal ischaemia / 腸管虚血 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Mallory-Weiss syndrome / マロリー・ワイス症候群 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Oesophagitis / 食道炎 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Pancreatic cyst / 膵嚢胞 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Pancreatitis chronic / 慢性膵炎 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Rectal polyp / 直腸ポリープ | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Retroperitoneal haematoma / 後腹膜血腫 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Varices oesophageal / 食道静脈瘤 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Anal fissure / 裂肛 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Duodenitis / 十二指腸炎 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.17) |
| Enterocolitis / 腸炎 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Food poisoning / 食中毒 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Gastric dilatation / 胃拡張 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Gastric haemorrhage / 胃出血 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Haematemesis / 吐血 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Haemorrhagic erosive gastritis / 出血性びらん性胃炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Ileus / イレウス | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Obstructive pancreatitis / 閉塞性膵炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Odynophagia / 嚥下痛 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Oesophageal motility disorder / 食道運動障害 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Pancreatic atrophy / 膵萎縮 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Pancreatitis / 膵炎 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Periodontal disease / 歯周病 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Proctitis / 直腸炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Rectal discharge / 直腸分泌物 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Abdominal adhesions / 腹部癒着 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal incarcerated hernia / 嵌頓腹部ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anal fistula / 痔瘻 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Anal haemorrhage / 肛門出血 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Anal stenosis / 肛門狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anorectal disorder / 肛門直腸障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Appendiceal mucocoele / 虫垂粘液嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coeliac artery stenosis / 腹腔動脈狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Colitis ischaemic / 虚血性大腸炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Crohn's disease / クローン病 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Dental cyst / 歯嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dieulafoy's vascular malformation / デュラフォア血管奇形 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Diverticular perforation / 憩室穿孔 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Diverticulum intestinal haemorrhagic / 出血性腸憩室 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Duodenal ulcer haemorrhage / 出血性十二指腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Duodenogastric reflux / 十二指腸胃逆流 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Dyschezia / 排便困難 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Epigastric discomfort / 心窩部不快感 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Erosive duodenitis / びらん性十二指腸炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Erosive oesophagitis / びらん性食道炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eructation / おくび | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Faeces discoloured / 変色便 | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.17) |
| Gastric disorder / 胃障害 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Gastric mucosal hypertrophy / 胃粘膜肥厚 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastric perforation / 胃穿孔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastritis haemorrhagic / 出血性胃炎 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Gastroduodenal ulcer / 胃十二指腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal disorder / 胃腸障害 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Gastrointestinal inflammation / 胃腸の炎症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal ulcer / 胃腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal ulcer haemorrhage / 出血性胃腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrooesophageal sphincter insufficiency / 胃食道括約筋機能不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperchlorhydria / 胃酸過多 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Incarcerated inguinal hernia / 嵌頓鼠径ヘルニア | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Inguinal hernia, obstructive / 閉塞性鼠径ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal infarction / 腸梗塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal perforation / 腸管穿孔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal strangulation / 腸絞扼 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intra-abdominal haematoma / 腹腔内血腫 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Intra-abdominal haemorrhage / 腹腔内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Large intestine perforation / 大腸穿孔 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Lip dry / 口唇乾燥 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lower gastrointestinal haemorrhage / 下部消化管出血 | 1 ( 0.04) | 9 ( 0.37) | 10 ( 0.21) |
| Mesenteric artery stenosis / 腸間膜動脈狭窄 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Mesenteric cyst / 腸間膜嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mouth haemorrhage / 口腔内出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Oesophageal pain / 食道痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oral contusion / 口腔挫傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oral discomfort / 口腔内不快感 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oral pain / 口腔内痛 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Pancreatic disorder / 膵臓障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatic pseudocyst / 膵仮性嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatic steatosis / 膵脂肪変性 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pancreatitis necrotising / 壊死性膵炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatitis relapsing / 再発性膵炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Papilla of Vater stenosis / ファーター乳頭狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Peptic ulcer haemorrhage / 出血性消化性潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rectal prolapse / 直腸脱 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Reflux gastritis / 逆流性胃炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retching / レッチング | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Salivary gland disorder / 唾液腺障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Small intestinal haemorrhage / 小腸出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Subileus / 亜イレウス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Swollen tongue / 舌腫脹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tongue coated / 舌苔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tongue haematoma / 舌血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tongue ulceration / 舌潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tooth deposit / 歯の沈着物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ulcerative gastritis / 潰瘍性胃炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal tenderness / 腹部圧痛 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Anal pruritus / 肛門そう痒症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Anal spasm / 肛門痙攣 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diabetic gastroenteropathy / 糖尿病性胃腸障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic gastroparesis / 糖尿病性胃不全麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diaphragmatic hernia / 横隔膜ヘルニア | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Diarrhoea haemorrhagic / 血性下痢 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Duodenal stenosis / 十二指腸狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Faeces hard / 硬便 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Faeces soft / 軟便 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Femoral hernia / 大腿ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Frequent bowel movements / 排便回数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Functional gastrointestinal disorder / 機能性胃腸障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastric hypomotility / 胃運動低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal angiectasia / 胃腸血管拡張症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal erosion / 消化管びらん | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal hypomotility / 消化管運動低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal mucosa hyperaemia / 胃腸粘膜充血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal obstruction / 胃腸管閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal perforation / 消化管穿孔 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal polyp haemorrhage / 胃腸ポリープ出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal scarring / 消化管瘢痕 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal wall thickening / 消化管壁肥厚 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gingival swelling / 歯肉腫脹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Glossodynia / 舌痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Incarcerated umbilical hernia / 嵌頓臍ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal metaplasia / 腸上皮化生 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Large intestinal obstruction / 大腸閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Loose tooth / 弛緩歯 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphangiectasia intestinal / 腸管リンパ管拡張症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mesenteric artery thrombosis / 腸間膜動脈血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal achalasia / 食道アカラシア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal haemorrhage / 食道出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal hypomotility / 食道運動低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal perforation / 食道穿孔 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Oesophageal spasm / 食道痙攣 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal ulcer / 食道潰瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Palatal disorder / 口蓋障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Paraesthesia oral / 口の錯感覚 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Peptic ulcer / 消化性潰瘍 | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.10) |
| Peritoneal haemorrhage / 腹膜出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pharyngo-oesophageal diverticulum / 咽頭食道憩室 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pneumoperitoneum / 気腹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Portal hypertensive gastropathy / 門脈圧亢進性胃障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Presbyoesophagus / 老人性食道 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Proctalgia / 肛門周囲痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rectal fissure / 直腸裂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rectal ulcer / 直腸潰瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Salivary gland calculus / 唾液腺結石 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Salivary gland mass / 唾液腺腫瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Salivary hypersecretion / 流涎過多 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Sideropenic dysphagia / 鉄欠乏性嚥下障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tongue geographic / 地図状舌 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Tongue haemorrhage / 舌出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tooth disorder / 歯の障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Tooth loss / 歯の脱落 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 652 ( 26.95) | 649 ( 27.02) | 1301 ( 26.99) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 172 ( 7.11) | 192 ( 7.99) | 364 ( 7.55) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 127 ( 5.25) | 120 ( 5.00) | 247 ( 5.12) |
| Fatigue / 疲労 | 102 ( 4.22) | 110 ( 4.58) | 212 ( 4.40) |
| Asthenia / 無力症 | 71 ( 2.94) | 75 ( 3.12) | 146 ( 3.03) |
| Pyrexia / 発熱 | 65 ( 2.69) | 65 ( 2.71) | 130 ( 2.70) |
| Death / 死亡 | 34 ( 1.41) | 23 ( 0.96) | 57 ( 1.18) |
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 29 ( 1.20) | 23 ( 0.96) | 52 ( 1.08) |
| Peripheral swelling / 末梢腫脹 | 29 ( 1.20) | 44 ( 1.83) | 73 ( 1.51) |
| Sudden death / 突然死 | 21 ( 0.87) | 22 ( 0.92) | 43 ( 0.89) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| General physical health deterioration / 全身健康状態悪化 | 17 ( 0.70) | 10 ( 0.42) | 27 ( 0.56) |
| Oedema / 浮腫 | 15 ( 0.62) | 9 ( 0.37) | 24 ( 0.50) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 15 ( 0.62) | 16 ( 0.67) | 31 ( 0.64) |
| Malaise / 倦怠感 | 14 ( 0.58) | 19 ( 0.79) | 33 ( 0.68) |
| Pain / 疼痛 | 14 ( 0.58) | 17 ( 0.71) | 31 ( 0.64) |
| Gait disturbance / 歩行障害 | 11 ( 0.45) | 12 ( 0.50) | 23 ( 0.48) |
| Multiple organ dysfunction syndrome / 多臓器機能不全症候群 | 10 ( 0.41) | 7 ( 0.29) | 17 ( 0.35) |
| Chest pain / 胸痛 | 8 ( 0.33) | 8 ( 0.33) | 16 ( 0.33) |
| Influenza like illness / インフルエンザ様疾患 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Chills / 悪寒 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Impaired healing / 治癒不良 | 6 ( 0.25) | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.17) |
| Face oedema / 顔面浮腫 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Generalised oedema / 全身性浮腫 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Inflammation / 炎症 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Unevaluable event / 評価不能の事象 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Cyst / 嚢胞 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Discomfort / 不快感 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Drug intolerance / 薬物不耐性 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Cardiac death / 心臓死 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Feeling cold / 冷感 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Incarcerated hernia / 嵌頓ヘルニア | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Medical device pain / 医療機器による疼痛 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Necrosis / 壊死 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Polyp / ポリープ | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Swelling / 腫脹 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Vascular stent stenosis / 血管ステント狭窄 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Adverse drug reaction / 医薬品副作用 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Catheter site phlebitis / カテーテル留置部位静脈炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Concomitant disease progression / 随伴疾患進行 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Condition aggravated / 状態悪化 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Crying / 泣き | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Disuse syndrome / 廃用症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Effusion / 滲出液 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Euthanasia / 安楽死 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Facial pain / 顔面痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Feeling abnormal / 異常感 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Gait inability / 歩行不能 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hyperpyrexia / 異常高熱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Impaired self-care / セルフケア障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Implant site haematoma / 埋込み部位血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Implant site haemorrhage / 埋込み部位出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Inflammatory pain / 炎症性疼痛 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Lithiasis / 結石症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mass / 腫瘤 | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.15) |
| Medical device site bruise / 医療機器使用部位内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Medical device site haematoma / 医療機器使用部位血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Medical device site rash / 医療機器使用部位発疹 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Medical device site reaction / 医療機器使用部位反応 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Nodule / 小結節 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pacemaker generated arrhythmia / ペースメーカー原性不整脈 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Performance status decreased / 活動状態低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Stenosis / 狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Suprapubic pain / 恥骨上痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Surgical failure / 外科手術不成功 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Systemic inflammatory response syndrome / 全身性炎症反応症候群 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Thirst decreased / 口渇感減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ulcer / 潰瘍 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Ulcer haemorrhage / 潰瘍性出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vessel puncture site bruise / 血管穿刺部位内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vessel puncture site haematoma / 血管穿刺部位血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Xerosis / 乾燥症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Catheter site haemorrhage / カテーテル留置部位出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Catheter site injury / カテーテル留置部位損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Drowning / 溺死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Drug therapeutic incompatibility / 治療的薬物配合禁忌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Exercise tolerance decreased / 運動耐性低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gravitational oedema / 重力性浮腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hyperthermia / 高熱 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypothermia / 低体温 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Ill-defined disorder / 不明確な障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Induration / 硬結 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Infusion site extravasation / 注入部位血管外漏出 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Injection site inflammation / 注射部位炎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Injection site rash / 注射部位発疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Medical device discomfort / 医療機器不快感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Medical device site burn / 医療機器使用部位熱傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Medical device site injury / 医療機器使用部位損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mucosal inflammation / 粘膜の炎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Physical deconditioning / 体調不良 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Pre-existing condition improved / 先行疾患の改善 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Sense of oppression / 苦悶感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Thirst / 口渇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Treatment noncompliance / 治療非遵守 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 130 ( 5.37) | 139 ( 5.79) | 269 ( 5.58) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 36 ( 1.49) | 41 ( 1.71) | 77 ( 1.60) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 19 ( 0.79) | 12 ( 0.50) | 31 ( 0.64) |
| Hepatic function abnormal / 肝機能異常 | 11 ( 0.45) | 14 ( 0.58) | 25 ( 0.52) |
| Hepatic steatosis / 脂肪肝 | 11 ( 0.45) | 10 ( 0.42) | 21 ( 0.44) |
| Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎 | 9 ( 0.37) | 11 ( 0.46) | 20 ( 0.41) |
| Jaundice / 黄疸 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Bile duct stone / 胆管結石 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Hepatic cyst / 肝嚢胞 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Hyperbilirubinaemia / 高ビリルビン血症 | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.37) | 15 ( 0.31) |
| Cholangitis / 胆管炎 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Cholecystitis chronic / 慢性胆嚢炎 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Hepatic cirrhosis / 肝硬変 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatic failure / 肝不全 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Hepatomegaly / 肝腫大 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Bile duct obstruction / 胆管閉塞 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Biliary colic / 胆道仙痛 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Bile duct stenosis / 胆管狭窄 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Biliary dyskinesia / 胆道ジスキネジア | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Gallbladder polyp / 胆嚢ポリープ | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Gallbladder rupture / 胆嚢破裂 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Hepatic congestion / 肝臓うっ血 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Biliary dilatation / 胆管拡張 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholangitis acute / 急性胆管炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cholelithiasis migration / 脱落胆石 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Gallbladder disorder / 胆嚢障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gallbladder enlargement / 胆嚢腫大 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic fibrosis / 肝線維症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatic ischaemia / 肝虚血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic mass / 肝腫瘤 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hepatic pain / 肝臓痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatitis / 肝炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hepatocellular injury / 肝細胞損傷 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hepatorenal syndrome / 肝腎症候群 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Jaundice cholestatic / 胆汁うっ滞性黄疸 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Liver disorder / 肝障害 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Nonalcoholic fatty liver disease / 非アルコール性脂肪性肝疾患 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Portal hypertension / 門脈圧亢進症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Chronic hepatic failure / 慢性肝不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cirrhosis alcoholic / アルコール性肝硬変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cryptogenic cirrhosis / 特発性肝硬変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemobilia / 血性胆汁 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic lesion / 肝病変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatitis acute / 急性肝炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatobiliary disease / 肝胆道系疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatosplenomegaly / 肝脾腫大 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Liver injury / 肝損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ocular icterus / 黄疸眼 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Porcelain gallbladder / 陶器様胆嚢 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Portal vein thrombosis / 門脈血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Primary biliary cholangitis / 原発性胆汁性胆管炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Steatohepatitis / 脂肪性肝炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 27 ( 1.12) | 29 ( 1.21) | 56 ( 1.16) |
| Seasonal allergy / 季節性アレルギー | 9 ( 0.37) | 6 ( 0.25) | 15 ( 0.31) |
| Hypersensitivity / 過敏症 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Allergy to plants / 植物アレルギー | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Amyloidosis senile / 老人性アミロイドーシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaphylactic shock / アナフィラキシーショック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypogammaglobulinaemia / 低γグロブリン血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Immunodeficiency / 免疫不全症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sarcoidosis / サルコイドーシス | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Allergy to arthropod sting / 節足動物刺傷アレルギー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Amyloidosis / アミロイドーシス | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Contrast media allergy / 造影剤アレルギー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Food allergy / 食物アレルギー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mite allergy / ダニアレルギー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 1249 ( 51.63) | 1284 ( 53.46) | 2533 ( 52.54) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 274 ( 11.33) | 309 ( 12.86) | 583 ( 12.09) |
| Pneumonia / 肺炎 | 246 ( 10.17) | 253 ( 10.53) | 499 ( 10.35) |
| Nasopharyngitis / 上咽頭炎 | 207 ( 8.56) | 178 ( 7.41) | 385 ( 7.99) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 206 ( 8.52) | 228 ( 9.49) | 434 ( 9.00) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 147 ( 6.08) | 143 ( 5.95) | 290 ( 6.02) |
| Influenza / インフルエンザ | 125 ( 5.17) | 119 ( 4.95) | 244 ( 5.06) |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 83 ( 3.43) | 60 ( 2.50) | 143 ( 2.97) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 62 ( 2.56) | 61 ( 2.54) | 123 ( 2.55) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 62 ( 2.56) | 74 ( 3.08) | 136 ( 2.82) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 50 ( 2.07) | 43 ( 1.79) | 93 ( 1.93) |
| Sepsis / 敗血症 | 39 ( 1.61) | 40 ( 1.67) | 79 ( 1.64) |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 36 ( 1.49) | 50 ( 2.08) | 86 ( 1.78) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 35 ( 1.45) | 33 ( 1.37) | 68 ( 1.41) |
| Erysipelas / 丹毒 | 34 ( 1.41) | 21 ( 0.87) | 55 ( 1.14) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 32 ( 1.32) | 26 ( 1.08) | 58 ( 1.20) |
| Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染 | 24 ( 0.99) | 26 ( 1.08) | 50 ( 1.04) |
| Lung infection / 肺感染 | 23 ( 0.95) | 28 ( 1.17) | 51 ( 1.06) |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 21 ( 0.87) | 19 ( 0.79) | 40 ( 0.83) |
| Septic shock / 敗血症性ショック | 21 ( 0.87) | 17 ( 0.71) | 38 ( 0.79) |
| Viral infection / ウイルス感染 | 21 ( 0.87) | 21 ( 0.87) | 42 ( 0.87) |
| Rhinitis / 鼻炎 | 20 ( 0.83) | 16 ( 0.67) | 36 ( 0.75) |
| Conjunctivitis / 結膜炎 | 18 ( 0.74) | 29 ( 1.21) | 47 ( 0.97) |
| Localised infection / 限局性感染 | 18 ( 0.74) | 14 ( 0.58) | 32 ( 0.66) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Periodontitis / 歯周炎 | 17 ( 0.70) | 9 ( 0.37) | 26 ( 0.54) |
| Osteomyelitis / 骨髄炎 | 11 ( 0.45) | 3 ( 0.12) | 14 ( 0.29) |
| Urosepsis / 尿路性敗血症 | 11 ( 0.45) | 16 ( 0.67) | 27 ( 0.56) |
| Diverticulitis / 憩室炎 | 10 ( 0.41) | 19 ( 0.79) | 29 ( 0.60) |
| Otitis externa / 外耳炎 | 10 ( 0.41) | 5 ( 0.21) | 15 ( 0.31) |
| Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染 | 10 ( 0.41) | 10 ( 0.42) | 20 ( 0.41) |
| Bacteraemia / 菌血症 | 9 ( 0.37) | 8 ( 0.33) | 17 ( 0.35) |
| Chronic sinusitis / 慢性副鼻腔炎 | 9 ( 0.37) | 2 ( 0.08) | 11 ( 0.23) |
| Tooth infection / 歯感染 | 9 ( 0.37) | 8 ( 0.33) | 17 ( 0.35) |
| Clostridium difficile colitis / クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Fungal infection / 真菌感染 | 8 ( 0.33) | 7 ( 0.29) | 15 ( 0.31) |
| Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Infection / 感染 | 8 ( 0.33) | 6 ( 0.25) | 14 ( 0.29) |
| Tooth abscess / 歯膿瘍 | 8 ( 0.33) | 11 ( 0.46) | 19 ( 0.39) |
| Tracheobronchitis / 気管気管支炎 | 8 ( 0.33) | 8 ( 0.33) | 16 ( 0.33) |
| Helicobacter infection / ヘリコバクター感染 | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Oral candidiasis / 口腔カンジダ症 | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |
| Ear infection / 耳感染 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Folliculitis / 毛包炎 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Laryngitis / 喉頭炎 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Onychomycosis / 爪真菌症 | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.37) | 15 ( 0.31) |
| Oral herpes / 口腔ヘルペス | 6 ( 0.25) | 5 ( 0.21) | 11 ( 0.23) |
| Tinea pedis / 足部白癬 | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.42) | 16 ( 0.33) |
| Acute sinusitis / 急性副鼻腔炎 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Candida infection / カンジダ感染 | 5 ( 0.21) | 16 ( 0.67) | 21 ( 0.44) |
| Epididymitis / 精巣上体炎 | 5 ( 0.21) | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.12) |
| Escherichia urinary tract infection / 大腸菌性尿路感染 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Gingivitis / 歯肉炎 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Infected skin ulcer / 感染性皮膚潰瘍 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Oesophageal candidiasis / 食道カンジダ症 | 5 ( 0.21) | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.12) |
| Pneumonia bacterial / 細菌性肺炎 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Pulpitis dental / 歯髄炎 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pyelonephritis acute / 急性腎盂腎炎 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Tonsillitis / 扁桃炎 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Tracheitis / 気管炎 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Wound infection / 創傷感染 | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.42) | 15 ( 0.31) |
| Abscess limb / 四肢膿瘍 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Eye infection / 眼感染 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Fungal skin infection / 皮膚真菌感染 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Labyrinthitis / 迷路炎 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Otitis media / 中耳炎 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Paronychia / 爪囲炎 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Postoperative wound infection / 術後創感染 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Subcutaneous abscess / 皮下組織膿瘍 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Urinary tract infection bacterial / 細菌性尿路感染 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Vulvovaginitis / 外陰腟炎 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Abscess oral / 口腔膿瘍 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Appendicitis / 虫垂炎 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Arthritis bacterial / 細菌性関節炎 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Bacterial disease carrier / 細菌性疾患キャリアー | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Clostridium difficile infection / クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Device related infection / 医療機器関連感染 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Furuncle / せつ | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Gangrene / 壊疽 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Lyme disease / ライム病 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Otitis media acute / 急性中耳炎 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Pneumococcal sepsis / 肺炎球菌性敗血症 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Pulmonary tuberculosis / 肺結核 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Pyelonephritis / 腎盂腎炎 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Pyuria / 膿尿 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Skin infection / 皮膚感染 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Vestibular neuronitis / 前庭神経炎 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Acarodermatitis / ダニ皮膚炎 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Asymptomatic bacteriuria / 無症候性細菌尿 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Bacterial infection / 細菌感染 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Bacteriuria / 細菌尿 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Blister infected / 感染性水疱 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Bronchitis bacterial / 細菌性気管支炎 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Carbuncle / よう | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Chest wall abscess / 胸壁膿瘍 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cholangitis infective / 感染性胆管炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Chronic hepatitis C / 慢性Ｃ型肝炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cystitis bacterial / 細菌性膀胱炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cystitis escherichia / 大腸菌性膀胱炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Dacryocystitis / 涙嚢炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Endocarditis / 心内膜炎 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Erythema migrans / 遊走性紅斑 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis clostridial / クロストリジウム菌性胃腸炎 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal infection / 消化管感染 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Genital candidiasis / 性器カンジダ症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Genitourinary tract infection / 泌尿生殖器感染 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Herpes ophthalmic / ヘルペス眼感染 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Herpes virus infection / ヘルペスウイルス感染 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Hordeolum / 麦粒腫 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Infected bite / 咬傷感染 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Infective exacerbation of bronchiectasis / 感染による気管支拡張症の増悪 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Klebsiella sepsis / クレブシエラ性敗血症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Lung abscess / 肺膿瘍 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Medical device site infection / 医療機器使用部位感染 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Muscle abscess / 筋膿瘍 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Mycobacterial infection / マイコバクテリア感染 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Pelvic inflammatory disease / 骨盤内炎症性疾患 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Pneumonia viral / ウイルス性肺炎 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Tinea cruris / 股部白癬 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Tinea infection / 白癬感染 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Urethritis / 尿道炎 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Vaginal infection / 腟感染 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Vulvovaginal candidiasis / 外陰部腟カンジダ症 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Vulvovaginal mycotic infection / 外陰腟真菌感染 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Abdominal sepsis / 腹部敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal wall abscess / 腹壁膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abscess jaw / 顎膿瘍 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Acinetobacter bacteraemia / アシネトバクター性菌血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acute endocarditis / 急性心内膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adenoviral conjunctivitis / アデノウイルス結膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anorectal infection bacterial / 細菌性肛門直腸感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Appendicitis perforated / 穿孔性虫垂炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ascariasis / 回虫症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bacterial rhinitis / 細菌性鼻炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bed bug infestation / トコジラミ寄生 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Body tinea / 体部白癬 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Borrelia infection / ボレリア感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bronchiolitis / 細気管支炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Bronchitis viral / ウイルス性気管支炎 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Bursitis infective / 感染性滑液包炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cellulitis orbital / 眼窩蜂巣炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cervicitis / 子宮頚管炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chronic hepatitis B / 慢性Ｂ型肝炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colonic abscess / 結腸膿瘍 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Complicated appendicitis / 合併症を伴う虫垂炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Conjunctivitis bacterial / 細菌性結膜炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Conjunctivitis viral / ウイルス性結膜炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cytomegalovirus infection / サイトメガロウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dengue fever / デング熱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dermatitis infected / 感染性皮膚炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dermatophytosis of nail / 爪の皮膚糸状菌症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Diarrhoea infectious / 感染性下痢 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dysentery / 赤痢 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eczema infected / 感染性湿疹 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Embolic pneumonia / 塞栓性肺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Emphysematous cystitis / 気腫性膀胱炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Endophthalmitis / 眼内炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Enteritis infectious / 感染性腸炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Enterococcal bacteraemia / 腸球菌性菌血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Enterococcal sepsis / 腸球菌性敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Enterovirus infection / エンテロウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Escherichia infection / 大腸菌感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Escherichia sepsis / 大腸菌性敗血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Eye infection bacterial / 細菌性眼感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Eyelid infection / 眼瞼感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Fungal pharyngitis / 真菌性咽頭炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gallbladder empyema / 胆嚢蓄膿 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastric ulcer helicobacter / ヘリコバクター胃潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal fungal infection / 真菌性消化管感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal viral infection / ウイルス性消化管感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Genital infection / 性器感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haematoma infection / 血腫感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhagic varicella syndrome / 出血性水痘症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Helicobacter gastritis / ヘリコバクター性胃炎 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Hepatitis B / Ｂ型肝炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hepatitis E / Ｅ型肝炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Human anaplasmosis / ヒトアナプラズマ症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Infected cyst / 感染性嚢腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Infectious pleural effusion / 感染性胸水 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Infusion site infection / 注入部位感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intervertebral discitis / 椎間板炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Intracranial infection / 頭蓋内感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Laryngitis fungal / 真菌性喉頭炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lower respiratory tract infection bacterial / 細菌性下気道感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lower respiratory tract infection viral / ウイルス性下気道感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lymphangitis / リンパ管炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Mastitis / 乳腺炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Meningitis enterococcal / 腸球菌性髄膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mycobacterium avium complex infection / マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mycoplasma infection / マイコプラズマ感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nail bed infection bacterial / 細菌性爪床感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nasal vestibulitis / 鼻前庭炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Necrotising fasciitis / 壊死性筋膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nematodiasis / 線虫症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ophthalmic herpes simplex / 眼部単純ヘルペス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ophthalmic herpes zoster / 眼帯状疱疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oral fungal infection / 口腔真菌感染 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Orchitis / 精巣炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Osteomyelitis acute / 急性骨髄炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Otitis externa fungal / 真菌性外耳炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Otosalpingitis / 耳管炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Papilloma viral infection / 乳頭腫ウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pelvic abscess / 骨盤膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peritonitis bacterial / 細菌性腹膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peritonsillar abscess / 扁桃周囲膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pharyngitis streptococcal / レンサ球菌性咽頭炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pharyngotonsillitis / 咽頭扁桃炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pleural infection / 胸膜感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pneumonia mycoplasmal / マイコプラズマ性肺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia streptococcal / レンサ球菌性肺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Postoperative abscess / 術後膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Progressive multifocal leukoencephalopathy / 進行性多巣性白質脳症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pseudomembranous colitis / 偽膜性大腸炎 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Pseudomonas infection / シュードモナス感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pulmonary sepsis / 肺敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pyelonephritis chronic / 慢性腎盂腎炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Rectal abscess / 直腸膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal abscess / 腎膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory syncytial virus bronchitis / ＲＳウイルス気管支炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory syncytial virus infection / ＲＳウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Respiratory tract infection bacterial / 細菌性気道感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Septic necrosis / 敗血症性壊死 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sialoadenitis / 唾液腺炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Skin candida / 皮膚カンジダ | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Streptococcal bacteraemia / レンサ球菌性菌血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Streptococcal infection / レンサ球菌感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Tuberculous pleurisy / 結核性胸膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Typhoid fever / 腸チフス熱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Upper respiratory tract infection bacterial / 細菌性上気道感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urinary tract infection pseudomonal / シュードモナス性尿路感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urinary tract infection staphylococcal / ブドウ球菌性尿路感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urinary tract infection viral / ウイルス性尿路感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urogenital infection bacterial / 泌尿生殖器細菌感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal abscess / 膣膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal cellulitis / 膣蜂巣炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Viraemia / ウイルス血症 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Viral diarrhoea / ウイルス性下痢 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Viral disease carrier / ウイルス性疾患病原体キャリアー | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Viral rash / ウイルス性発疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Wound abscess / 創部膿瘍 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Abdominal abscess / 腹部膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal infection / 腹部感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Abscess intestinal / 腸管膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Abscess neck / 頚部膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Acinetobacter infection / アシネトバクター感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Amoebiasis / アメーバ症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Anal abscess / 肛門膿瘍 | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.10) |
| Arthritis infective / 感染性関節炎 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Aspergillus infection / アスペルギルス感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Atypical pneumonia / 異型肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bacterial abdominal infection / 細菌性腹部感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bacterial sepsis / 細菌性敗血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Bacterial vaginosis / 細菌性膣症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bacterial vulvovaginitis / 細菌性外陰膣炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Beta haemolytic streptococcal infection / β溶血性レンサ球菌感染 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Biliary sepsis / 胆道性敗血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Biliary tract infection / 胆道感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bone abscess / 骨膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Burn infection / 熱傷部感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Campylobacter infection / カンピロバクター感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cellulitis of male external genital organ / 男性外性器蜂巣炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Chronic tonsillitis / 慢性扁桃炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Citrobacter infection / シトロバクター感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Clostridium colitis / クロストリジウム性大腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dermatophytosis / 皮膚糸状菌症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Device related sepsis / 医療機器関連敗血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic gangrene / 糖尿病性壊疽 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Enterococcal infection / 腸球菌感染 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Epiglottitis / 喉頭蓋炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Erythrasma / 紅色陰癬 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Escherichia bacteraemia / 大腸菌性菌血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis bacterial / 細菌性胃腸炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis norovirus / ノロウイルス性胃腸炎 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Gastroenteritis salmonella / サルモネラ菌性胃腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastrointestinal candidiasis / 消化器カンジダ症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Genital herpes zoster / 陰部帯状疱疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Graft infection / 移植片感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Groin abscess / 鼠径部膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Groin infection / 鼠径部感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Helicobacter duodenitis / ヘリコバクター性十二指腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Herpes simplex / 単純ヘルペス | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Herpes simplex pneumonia / 単純ヘルペス性肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Impetigo / 膿痂疹 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Implant site abscess / 埋込み部位膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Infected dermal cyst / 感染性皮膚嚢腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Intestinal sepsis / 腸敗血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Joint abscess / 関節膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Kidney infection / 腎感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Liver abscess / 肝膿瘍 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Lymph gland infection / リンパ節感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Lymph node tuberculosis / リンパ節結核 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Malaria / マラリア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mastoiditis / 乳様突起炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mediastinitis / 縦隔炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Myringitis / 鼓膜炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nosocomial infection / 院内感染 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Oral infection / 口腔感染 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Oropharyngeal candidiasis / 中咽頭カンジダ症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Otitis media chronic / 慢性中耳炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Parotitis / 耳下腺炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Perichondritis / 軟骨膜炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Periorbital cellulitis / 眼窩周囲蜂巣炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Peritoneal abscess / 腹膜膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Peritonitis / 腹膜炎 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Pharyngeal abscess / 咽頭膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia pneumococcal / 肺炎球菌性肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pneumonia respiratory syncytial viral / ＲＳウイルス肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Post procedural infection / 処置後感染 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Purulence / 化膿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pyoderma / 膿皮症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory moniliasis / 呼吸器モニリア症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rocky mountain spotted fever / ロッキー山紅斑熱 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Salmonellosis / サルモネラ症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Septic encephalopathy / 敗血症性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Severe acute respiratory syndrome / 重症急性呼吸器症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Shunt infection / シャント感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin bacterial infection / 皮膚細菌感染 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Soft tissue infection / 軟部組織感染 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Staphylococcal bacteraemia / ブドウ球菌性菌血症 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Streptococcal sepsis / レンサ球菌性敗血症 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Subglottic laryngitis / 声門下喉頭炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Syphilis / 梅毒 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Systemic candida / 全身性カンジダ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Toxoplasmosis / トキソプラズマ症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tracheobronchitis viral / ウイルス性気管気管支炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tuberculosis / 結核 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tubo-ovarian abscess / 卵管卵巣膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Urinary tract infection fungal / 真菌性尿路感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular access site infection / 血管確保部位感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Viral myocarditis / ウイルス性心筋炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Viral pharyngitis / ウイルス性咽頭炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vulval abscess / 外陰部膿瘍 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Wound infection staphylococcal / ブドウ球菌性創感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 496 ( 20.50) | 483 ( 20.11) | 979 ( 20.31) |
| Fall / 転倒 | 135 ( 5.58) | 110 ( 4.58) | 245 ( 5.08) |
| Contusion / 挫傷 | 61 ( 2.52) | 75 ( 3.12) | 136 ( 2.82) |
| Limb injury / 四肢損傷 | 36 ( 1.49) | 31 ( 1.29) | 67 ( 1.39) |
| Skin laceration / 皮膚裂傷 | 32 ( 1.32) | 32 ( 1.33) | 64 ( 1.33) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 23 ( 0.95) | 24 ( 1.00) | 47 ( 0.97) |
| Head injury / 頭部損傷 | 21 ( 0.87) | 25 ( 1.04) | 46 ( 0.95) |
| Foot fracture / 足骨折 | 17 ( 0.70) | 8 ( 0.33) | 25 ( 0.52) |
| Ligament sprain / 靱帯捻挫 | 16 ( 0.66) | 17 ( 0.71) | 33 ( 0.68) |
| Joint injury / 関節損傷 | 15 ( 0.62) | 12 ( 0.50) | 27 ( 0.56) |
| Hip fracture / 股関節部骨折 | 14 ( 0.58) | 14 ( 0.58) | 28 ( 0.58) |
| Radius fracture / 橈骨骨折 | 13 ( 0.54) | 9 ( 0.37) | 22 ( 0.46) |
| Humerus fracture / 上腕骨骨折 | 12 ( 0.50) | 14 ( 0.58) | 26 ( 0.54) |
| Femur fracture / 大腿骨骨折 | 11 ( 0.45) | 20 ( 0.83) | 31 ( 0.64) |
| Procedural pain / 処置による疼痛 | 11 ( 0.45) | 5 ( 0.21) | 16 ( 0.33) |
| Wound / 創傷 | 11 ( 0.45) | 8 ( 0.33) | 19 ( 0.39) |
| Skin abrasion / 皮膚擦過傷 | 10 ( 0.41) | 19 ( 0.79) | 29 ( 0.60) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 9 ( 0.37) | 13 ( 0.54) | 22 ( 0.46) |
| Muscle strain / 肉離れ | 9 ( 0.37) | 9 ( 0.37) | 18 ( 0.37) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 8 ( 0.33) | 9 ( 0.37) | 17 ( 0.35) |
| Tendon rupture / 腱断裂 | 8 ( 0.33) | 4 ( 0.17) | 12 ( 0.25) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Toxicity to various agents / 各種物質毒性 | 8 ( 0.33) | 11 ( 0.46) | 19 ( 0.39) |
| Anaemia postoperative / 術後貧血 | 7 ( 0.29) | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.23) |
| Arthropod bite / 節足動物咬傷 | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.37) | 16 ( 0.33) |
| Joint dislocation / 関節脱臼 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Overdose / 過量投与 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折 | 7 ( 0.29) | 19 ( 0.79) | 26 ( 0.54) |
| Spinal fracture / 脊椎骨折 | 7 ( 0.29) | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.23) |
| Animal bite / 動物咬傷 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Meniscus injury / 半月板損傷 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Post procedural haemorrhage / 処置後出血 | 6 ( 0.25) | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.17) |
| Upper limb fracture / 上肢骨折 | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.42) | 16 ( 0.33) |
| Wrist fracture / 手首関節骨折 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Chest injury / 胸部損傷 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Facial bones fracture / 顔面骨骨折 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hand fracture / 手骨折 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Lumbar vertebral fracture / 腰椎骨折 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Pelvic fracture / 骨盤骨折 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Traumatic haematoma / 外傷性血腫 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Lower limb fracture / 下肢骨折 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Post-traumatic pain / 外傷後疼痛 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Thermal burn / 熱傷 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Tibia fracture / 脛骨骨折 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Vascular pseudoaneurysm / 血管偽動脈瘤 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Bone contusion / 骨挫傷 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Face injury / 顔面損傷 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Road traffic accident / 交通事故 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Thoracic vertebral fracture / 胸椎骨折 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Tooth fracture / 歯牙破折 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Tooth injury / 歯牙損傷 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Ulna fracture / 尺骨骨折 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vascular graft occlusion / 移植血管閉塞 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Accidental overdose / 偶発的過量投与 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Anastomotic ulcer / 吻合部潰瘍 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Bone fissure / 骨亀裂 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Clavicle fracture / 鎖骨骨折 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Comminuted fracture / 粉砕骨折 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Epicondylitis / 上顆炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Eye contusion / 眼挫傷 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Forearm fracture / 前腕骨折 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Fracture / 骨折 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Post procedural haematoma / 処置後血腫 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Postoperative delirium / 術後譫妄 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Postoperative hypotension / 術後低血圧 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Postoperative thoracic procedure complication / 術後胸部処置合併症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Pubis fracture / 恥骨骨折 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Subcutaneous haematoma / 皮下血腫 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subdural haemorrhage / 硬膜下出血 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Tendon injury / 腱損傷 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acetabulum fracture / 寛骨臼骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arterial bypass occlusion / 動脈バイパス閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arteriovenous fistula thrombosis / 動静脈瘻血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arthropod sting / 節足動物刺傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Avulsion fracture / 剥離骨折 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Back injury / 背部損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bite / 咬刺傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Brain contusion / 脳挫傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Buttock injury / 殿部損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Carbon monoxide poisoning / 一酸化炭素中毒 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac function disturbance postoperative / 術後心機能障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cataract operation complication / 白内障手術合併症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cervical vertebral fracture / 頚椎骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Compression fracture / 圧迫骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Coronary bypass stenosis / 冠動脈バイパス狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cystitis radiation / 放射線性膀胱炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Deafness traumatic / 外傷性難聴 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ear injury / 耳部損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eschar / 焼痂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Exposure to chemical pollution / 化学汚染物質曝露 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Extra dose administered / 規定量以上の投与 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eye burns / 眼の熱傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eye injury / 眼外傷 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Femoral nerve injury / 大腿神経損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Fibula fracture / 腓骨骨折 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Foreign body in ear / 耳内異物 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal stoma complication / 消化管ストーマ合併症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Iliotibial band syndrome / 腸脛靱帯症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Incision site haematoma / 切開部位血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Incision site rash / 切開部位発疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Incision site swelling / 切開部位腫脹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Incisional hernia / 瘢痕ヘルニア | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Injury / 損傷 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Injury corneal / 角膜損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Keratorhexis / 角膜破裂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ligament rupture / 靱帯断裂 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Limb crushing injury / 四肢圧挫損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lip injury / 口唇損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Multiple injuries / 多発性外傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Muscle injury / 筋損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nerve root injury cervical / 頚椎神経根損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Periorbital haematoma / 眼窩周囲血腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Post procedural complication / 処置後合併症 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Postoperative respiratory failure / 術後呼吸不全 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Postoperative thrombosis / 術後血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Procedural nausea / 処置による悪心 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Procedural site reaction / 処置部位反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Procedural vomiting / 処置による嘔吐 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Radiation proctitis / 放射線性直腸炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Radiation skin injury / 放射線皮膚損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Scratch / 引っかき傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Skin wound / 皮膚創傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Spinal column injury / 脊柱損傷 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Splenic rupture / 脾破裂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sternal fracture / 胸骨骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Stomal hernia / ストーマ部ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Stress fracture / ストレス骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Superficial injury of eye / 眼の擦過傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Synovial rupture / 滑膜断裂 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Tongue injury / 舌損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Traumatic fracture / 外傷性骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Traumatic haemothorax / 外傷性血胸 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Traumatic intracranial haemorrhage / 外傷性頭蓋内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Traumatic liver injury / 外傷性肝損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urostomy complication / ウロストミー合併症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaccination complication / ワクチン接種合併症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vitreous injury / 硝子体損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Wound complication / 創合併症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Wound haemorrhage / 創傷出血 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Abdominal injury / 腹部損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Accident / 事故 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Alcohol poisoning / アルコール中毒 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Allergic transfusion reaction / アレルギー性輸血反応 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Anastomotic leak / 吻合部漏出 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Animal scratch / 動物による引っかき傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Brain herniation / 脳ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Burns second degree / 第２度熱傷 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Chillblains / 凍瘡 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Complications of transplanted kidney / 移植腎の合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Concussion / 脳振盪 | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.10) |
| Extradural haematoma / 硬膜外血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eye luxation / 眼の脱臼 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eyelid injury / 眼瞼損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Foreign body in eye / 眼内異物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Fractured coccyx / 尾骨骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gallbladder injury / 胆嚢損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal anastomotic leak / 胃腸吻合部漏出 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Heat exhaustion / 熱疲労 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Heat stroke / 熱射病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypobarism / 低圧症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Inflammation of wound / 創部炎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Jaw fracture / 顎の骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ligament injury / 靱帯損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Limb traumatic amputation / 四肢外傷性切断 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Muscle contusion / 筋挫傷 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Muscle rupture / 筋断裂 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Nail avulsion / 爪裂離 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nail injury / 爪損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nasal injury / 鼻部損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nerve injury / 神経損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Patella fracture / 膝蓋骨骨折 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Penis injury / 陰茎損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Periprosthetic fracture / 人工関節周囲骨折 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Post procedural myocardial infarction / 処置後心筋梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Post procedural oedema / 処置後浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Post procedural swelling / 処置後腫脹 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Postoperative wound complication / 術後創合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Postpericardiotomy syndrome / 心膜切開後症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Procedural haemorrhage / 処置による出血 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Procedural pneumothorax / 処置による気胸 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Product administration error / 製品適用過誤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Radiation dysphagia / 放射線嚥下障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Reactive gastropathy / 反応性胃障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory fume inhalation disorder / フューム吸引性呼吸障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Scapula fracture / 肩甲骨骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Sedation complication / 鎮静合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Seroma / 漿液腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Skin injury / 皮膚損傷 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Soft tissue injury / 軟部組織損傷 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Stab wound / 刺創 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Stoma site inflammation / ストーマ部炎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Traumatic arthritis / 外傷性関節炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Traumatic haemorrhage / 外傷性出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Underdose / 過少量投与 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Urinary retention postoperative / 術後尿閉 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular graft stenosis / 移植血管狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vascular pseudoaneurysm ruptured / 血管偽動脈瘤破裂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Wound dehiscence / 創離開 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Wound necrosis / 創壊死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Wound secretion / 創部分泌 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Investigations / 臨床検査 | 518 ( 21.41) | 562 ( 23.40) | 1080 ( 22.40) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 85 ( 3.51) | 96 ( 4.00) | 181 ( 3.75) |
| Weight decreased / 体重減少 | 71 ( 2.94) | 84 ( 3.50) | 155 ( 3.22) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 64 ( 2.65) | 68 ( 2.83) | 132 ( 2.74) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 32 ( 1.32) | 43 ( 1.79) | 75 ( 1.56) |
| Weight increased / 体重増加 | 30 ( 1.24) | 38 ( 1.58) | 68 ( 1.41) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 28 ( 1.16) | 35 ( 1.46) | 63 ( 1.31) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 24 ( 0.99) | 25 ( 1.04) | 49 ( 1.02) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 19 ( 0.79) | 23 ( 0.96) | 42 ( 0.87) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 17 ( 0.70) | 22 ( 0.92) | 39 ( 0.81) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 16 ( 0.66) | 14 ( 0.58) | 30 ( 0.62) |
| Blood pressure decreased / 血圧低下 | 16 ( 0.66) | 7 ( 0.29) | 23 ( 0.48) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 13 ( 0.54) | 10 ( 0.42) | 23 ( 0.48) |
| Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 | 12 ( 0.50) | 11 ( 0.46) | 23 ( 0.48) |
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 12 ( 0.50) | 13 ( 0.54) | 25 ( 0.52) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 11 ( 0.45) | 9 ( 0.37) | 20 ( 0.41) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 11 ( 0.45) | 12 ( 0.50) | 23 ( 0.48) |
| Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加 | 10 ( 0.41) | 12 ( 0.50) | 22 ( 0.46) |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Anticoagulation drug level above therapeutic / 抗凝固薬濃度治療量以上 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Blood potassium decreased / 血中カリウム減少 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Ejection fraction decreased / 駆出率減少 | 8 ( 0.33) | 11 ( 0.46) | 19 ( 0.39) |
| Heart rate increased / 心拍数増加 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Platelet count decreased / 血小板数減少 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加 | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.37) | 15 ( 0.31) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加 | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.29) | 12 ( 0.25) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Creatinine renal clearance decreased / 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Haemoglobin urine present / 尿中ヘモグロビン陽性 | 5 ( 0.21) | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.12) |
| Prostatic specific antigen increased / 前立腺特異性抗原増加 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Vitamin D decreased / ビタミンＤ減少 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Blood cholesterol increased / 血中コレステロール増加 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Blood magnesium decreased / 血中マグネシウム減少 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Blood urine present / 尿中血陽性 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Electrocardiogram QT prolonged / 心電図ＱＴ延長 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Heart rate decreased / 心拍数減少 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Red blood cells urine positive / 尿中赤血球陽性 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Blood calcium decreased / 血中カルシウム減少 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Blood creatine increased / 血中クレアチン増加 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Blood glucose fluctuation / 血中ブドウ糖変動 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Blood thyroid stimulating hormone increased / 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Cardiac murmur / 心雑音 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Electrocardiogram Q wave abnormal / 心電図異常Ｑ波 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Electrocardiogram abnormal / 心電図異常 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Eosinophil count increased / 好酸球数増加 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Glomerular filtration rate abnormal / 糸球体濾過率異常 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Glomerular filtration rate increased / 糸球体濾過率増加 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Haematocrit decreased / ヘマトクリット減少 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Helicobacter test positive / ヘリコバクター検査陽性 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Low density lipoprotein increased / 低比重リポ蛋白増加 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Protein urine present / 尿中蛋白陽性 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| White blood cell count increased / 白血球数増加 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Blood glucose decreased / 血中ブドウ糖減少 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Blood iron decreased / 血中鉄減少 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Blood phosphorus increased / 血中リン増加 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Blood test abnormal / 血液検査異常 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Body temperature increased / 体温上昇 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Electrocardiogram T wave inversion / 心電図Ｔ波逆転 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Escherichia test positive / 大腸菌検査陽性 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Haemoglobin increased / ヘモグロビン増加 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Heart rate irregular / 心拍数不整 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Inflammatory marker increased / 炎症マーカー上昇 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Lipids increased / 脂質増加 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Liver function test increased / 肝機能検査値上昇 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Mean cell volume increased / 平均赤血球容積増加 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased / 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Occult blood positive / 便潜血陽性 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Prothrombin time prolonged / プロトロンビン時間延長 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Red blood cell count decreased / 赤血球数減少 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Serum ferritin decreased / 血清フェリチン減少 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Sinus rhythm / 洞調律 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Troponin T increased / トロポニンＴ増加 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Troponin increased / トロポニン増加 | 2 ( 0.08) | 9 ( 0.37) | 11 ( 0.23) |
| Urine analysis abnormal / 尿検査異常 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Urine leukocyte esterase positive / 尿中白血球エステラーゼ陽性 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Vitamin B12 decreased / ビタミンＢ１２減少 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| White blood cell count decreased / 白血球数減少 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| White blood cells urine positive / 尿中白血球陽性 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Albumin urine present / 尿中アルブミン陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alpha 1 globulin increased / α１グロブリン増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alpha 1 microglobulin increased / α１ミクログロブリン増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Antinuclear antibody increased / 抗核抗体増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Antinuclear antibody positive / 抗核抗体陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bleeding time abnormal / 出血時間異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood albumin decreased / 血中アルブミン減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood bilirubin abnormal / 血中ビリルビン異常 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Blood chloride decreased / 血中クロール減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood folate decreased / 血中葉酸減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood glucose abnormal / 血中ブドウ糖異常 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Blood magnesium increased / 血中マグネシウム増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure orthostatic decreased / 起立血圧低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Bone density increased / 骨密度増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Breath sounds abnormal / 呼吸音異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Carbohydrate antigen 125 increased / 糖鎖抗原１２５増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Carbon dioxide decreased / 二酸化炭素減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac output decreased / 心拍出量低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac stress test abnormal / 心臓負荷試験異常 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Carotid bruit / 頚動脈雑音 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Carotid intima-media thickness increased / 頚動脈内膜中膜肥厚度増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chest X-ray abnormal / 胸部Ｘ線異常 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Coagulation test abnormal / 凝固検査異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coagulation time prolonged / 凝固時間延長 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Coagulation time shortened / 凝固時間短縮 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Culture urine positive / 尿培養陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ear, nose and throat examination abnormal / 耳鼻咽喉科検査異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram PQ interval prolonged / 心電図ＰＱ間隔延長 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram ST segment abnormal / 心電図ＳＴ部分異常 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Electrocardiogram T wave abnormal / 心電図異常Ｔ波 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| False positive investigation result / 検査結果偽陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Fibrin D dimer increased / フィブリンＤダイマー増加 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Glycosylated haemoglobin abnormal / グリコヘモグロビン異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haematology test abnormal / 血液学的検査異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatitis C virus test positive / Ｃ型肝炎ウイルス検査陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| International normalised ratio decreased / 国際標準比減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| International normalised ratio fluctuation / 国際標準比変動 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intraocular pressure increased / 眼圧上昇 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Laboratory test abnormal / 臨床検査異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Light chain analysis abnormal / 軽鎖分析値異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Light chain analysis increased / 軽鎖分析値増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Liver function test abnormal / 肝機能検査異常 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Lymphocyte percentage decreased / リンパ球百分率減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mini mental status examination / ミニメンタルステート検査 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Monocyte count increased / 単球数増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Monocyte percentage increased / 単球百分率増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myocardial necrosis marker increased / 心筋壊死マーカー上昇 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neutrophil count decreased / 好中球数減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neutrophil count increased / 好中球数増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Occult blood negative / 便潜血陰性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral pulse decreased / 末梢脈拍数減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Positron emission tomogram abnormal / 陽電子放出断層撮影異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Precancerous cells present / 前癌細胞陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Protein total increased / 総蛋白増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary function test decreased / 肺機能検査値低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulse absent / 脈拍欠損 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Quality of life decreased / ＱＯＬ低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Red blood cell sedimentation rate increased / 血沈亢進 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Residual urine volume increased / 残尿量増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Staphylococcus test positive / ブドウ球菌検査陽性 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Streptococcus test positive / レンサ球菌検査陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Tumour marker increased / 腫瘍マーカー上昇 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Urea urine increased / 尿中尿素増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urinary sediment abnormal / 尿沈渣異常 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Urine albumin/creatinine ratio increased / 尿中アルブミン／クレアチニン比増加 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Urine osmolarity decreased / 尿浸透圧低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urine output decreased / 尿量減少 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Ventilation/perfusion scan abnormal / 換気／血流スキャン異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Visual field tests abnormal / 視野検査異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| X-ray abnormal / Ｘ線異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acoustic stimulation tests abnormal / 聴覚刺激検査異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Anticoagulation drug level below therapeutic / 抗凝固薬濃度治療量以下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bilirubin urine present / 尿中ビリルビン陽性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood calcium increased / 血中カルシウム増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood creatine phosphokinase increased / 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Blood osmolarity decreased / 血液浸透圧低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood parathyroid hormone increased / 血中副甲状腺ホルモン増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure diastolic decreased / 拡張期血圧低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure diastolic increased / 拡張期血圧上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure difference of extremities / 四肢の血圧差 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure systolic increased / 収縮期血圧上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood testosterone decreased / 血中テストステロン減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Brain natriuretic peptide increased / 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Candida test positive / カンジダ検査陽性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Child-Pugh-Turcotte score increased / チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Clostridium test positive / クロストリジウム検査陽性 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| ECG signs of myocardial ischaemia / 心筋虚血の心電図所見 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ejection fraction abnormal / 駆出率異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram PR prolongation / 心電図ＰＲ延長 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram Q waves / 心電図Ｑ波 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram ST segment depression / 心電図ＳＴ部分下降 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram change / 心電図変化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram repolarisation abnormality / 心電図再分極異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Full blood count abnormal / 全血球数異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| General physical condition abnormal / 全身健康状態異常 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Haematocrit increased / ヘマトクリット増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hormone level abnormal / ホルモン値異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Influenza virus test positive / インフルエンザウイルス検査陽性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| International normalised ratio abnormal / 国際標準比異常 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Lipase increased / リパーゼ増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Liver iron concentration increased / 肝内鉄濃度増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Low density lipoprotein decreased / 低比重リポ蛋白減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphocyte morphology abnormal / リンパ球形態異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Oxygen saturation decreased / 酸素飽和度低下 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Platelet count increased / 血小板数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Protein total abnormal / 総蛋白異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary arterial pressure increased / 肺動脈圧上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Red cell distribution width increased / 赤血球分布幅増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal function test abnormal / 腎機能検査異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory rate increased / 呼吸数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Serum ferritin increased / 血清フェリチン増加 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Thyroid function test abnormal / 甲状腺機能検査異常 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Transferrin decreased / トランスフェリン減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Troponin I increased / トロポニンＩ増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ultrasound abdomen abnormal / 腹部超音波検査異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ultrasound breast abnormal / 乳房超音波検査異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vital capacity decreased / 肺活量減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vitamin B1 decreased / ビタミンＢ１減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Waist circumference increased / ウエスト周囲径増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 797 ( 32.95) | 844 ( 35.14) | 1641 ( 34.04) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 252 ( 10.42) | 328 ( 13.66) | 580 ( 12.03) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 116 ( 4.80) | 112 ( 4.66) | 228 ( 4.73) |
| Gout / 痛風 | 79 ( 3.27) | 96 ( 4.00) | 175 ( 3.63) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 63 ( 2.60) | 76 ( 3.16) | 139 ( 2.88) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 58 ( 2.40) | 69 ( 2.87) | 127 ( 2.63) |
| Dehydration / 脱水 | 56 ( 2.32) | 56 ( 2.33) | 112 ( 2.32) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 56 ( 2.32) | 57 ( 2.37) | 113 ( 2.34) |
| Hypoglycaemia / 低血糖 | 53 ( 2.19) | 34 ( 1.42) | 87 ( 1.80) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 49 ( 2.03) | 58 ( 2.41) | 107 ( 2.22) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 36 ( 1.49) | 35 ( 1.46) | 71 ( 1.47) |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 28 ( 1.16) | 31 ( 1.29) | 59 ( 1.22) |
| Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病 | 26 ( 1.07) | 19 ( 0.79) | 45 ( 0.93) |
| Hyperlipidaemia / 高脂血症 | 23 ( 0.95) | 25 ( 1.04) | 48 ( 1.00) |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 22 ( 0.91) | 28 ( 1.17) | 50 ( 1.04) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 20 ( 0.83) | 26 ( 1.08) | 46 ( 0.95) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症 | 18 ( 0.74) | 21 ( 0.87) | 39 ( 0.81) |
| Vitamin D deficiency / ビタミンＤ欠乏 | 17 ( 0.70) | 24 ( 1.00) | 41 ( 0.85) |
| Hypocalcaemia / 低カルシウム血症 | 15 ( 0.62) | 11 ( 0.46) | 26 ( 0.54) |
| Hypervolaemia / 血液量増加症 | 14 ( 0.58) | 3 ( 0.12) | 17 ( 0.35) |
| Iron deficiency / 鉄欠乏 | 14 ( 0.58) | 20 ( 0.83) | 34 ( 0.71) |
| Diabetic metabolic decompensation / 糖尿病性代謝代償不全 | 11 ( 0.45) | 12 ( 0.50) | 23 ( 0.48) |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 11 ( 0.45) | 10 ( 0.42) | 21 ( 0.44) |
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 11 ( 0.45) | 8 ( 0.33) | 19 ( 0.39) |
| Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症 | 9 ( 0.37) | 5 ( 0.21) | 14 ( 0.29) |
| Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス | 9 ( 0.37) | 8 ( 0.33) | 17 ( 0.35) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 8 ( 0.33) | 6 ( 0.25) | 14 ( 0.29) |
| Hypernatraemia / 高ナトリウム血症 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Folate deficiency / 葉酸欠乏 | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.42) | 17 ( 0.35) |
| Vitamin B12 deficiency / ビタミンＢ１２欠乏 | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.54) | 20 ( 0.41) |
| Glucose tolerance impaired / 耐糖能障害 | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Hypercalcaemia / 高カルシウム血症 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypoalbuminaemia / 低アルブミン血症 | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.42) | 15 ( 0.31) |
| Hypochloraemia / 低クロール血症 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Hypoproteinaemia / 低蛋白血症 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Cachexia / 悪液質 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Malnutrition / 栄養障害 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Electrolyte imbalance / 電解質失調 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Failure to thrive / 発育不全 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Hypophosphataemia / 低リン酸血症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Calcium deficiency / カルシウム欠乏 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome / 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Overweight / 過体重 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Abnormal loss of weight / 異常体重減少 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Abnormal weight gain / 異常体重増加 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Acidosis / アシドーシス | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.15) |
| Alkalosis hypochloraemic / 低クロール血性アルカローシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiometabolic syndrome / 心血管代謝症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Central obesity / 中心性肥満 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic complication / 糖尿病合併症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic ketoacidosis / 糖尿病性ケトアシドーシス | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Haemochromatosis / ヘモクロマトーシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperammonaemia / 高アンモニア血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hypercreatininaemia / 高クレアチニン血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperhomocysteinaemia / 高ホモシステイン血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hypoosmolar state / 低浸透圧状態 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypovitaminosis / ビタミン欠乏症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Ketoacidosis / ケトアシドーシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lactic acidosis / 乳酸アシドーシス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lipoedema / 脂肪性浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Marasmus / マラスムス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Obesity / 肥満 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Periarthritis calcarea / 石灰沈着性関節周囲炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Polydipsia / 多飲症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Underweight / 過少体重 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Zinc deficiency / 亜鉛欠乏 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Adult failure to thrive / 成人ＦＴＴ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypermagnesaemia / 高マグネシウム血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hyperphosphataemia / 高リン酸塩血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyperproteinaemia / 高蛋白血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypophagia / 過小食 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ketosis / ケトーシス | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lactose intolerance / ラクトース不耐性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Magnesium deficiency / マグネシウム欠乏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vitamin B complex deficiency / ビタミンＢ群欠乏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 719 ( 29.72) | 738 ( 30.72) | 1457 ( 30.22) |
| Back pain / 背部痛 | 159 ( 6.57) | 179 ( 7.45) | 338 ( 7.01) |
| Arthralgia / 関節痛 | 154 ( 6.37) | 159 ( 6.62) | 313 ( 6.49) |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 118 ( 4.88) | 114 ( 4.75) | 232 ( 4.81) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pain in extremity / 四肢痛 | 82 ( 3.39) | 80 ( 3.33) | 162 ( 3.36) |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 65 ( 2.69) | 59 ( 2.46) | 124 ( 2.57) |
| Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症 | 37 ( 1.53) | 32 ( 1.33) | 69 ( 1.43) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 36 ( 1.49) | 50 ( 2.08) | 86 ( 1.78) |
| Arthritis / 関節炎 | 30 ( 1.24) | 30 ( 1.25) | 60 ( 1.24) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 29 ( 1.20) | 43 ( 1.79) | 72 ( 1.49) |
| Neck pain / 頚部痛 | 28 ( 1.16) | 19 ( 0.79) | 47 ( 0.97) |
| Spinal pain / 脊椎痛 | 27 ( 1.12) | 21 ( 0.87) | 48 ( 1.00) |
| Osteoporosis / 骨粗鬆症 | 23 ( 0.95) | 21 ( 0.87) | 44 ( 0.91) |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 20 ( 0.83) | 19 ( 0.79) | 39 ( 0.81) |
| Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 | 19 ( 0.79) | 16 ( 0.67) | 35 ( 0.73) |
| Spinal stenosis / 脊柱管狭窄症 | 19 ( 0.79) | 14 ( 0.58) | 33 ( 0.68) |
| Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出 | 18 ( 0.74) | 14 ( 0.58) | 32 ( 0.66) |
| Gouty arthritis / 痛風性関節炎 | 15 ( 0.62) | 11 ( 0.46) | 26 ( 0.54) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 14 ( 0.58) | 22 ( 0.92) | 36 ( 0.75) |
| Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛 | 13 ( 0.54) | 20 ( 0.83) | 33 ( 0.68) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bursitis / 滑液包炎 | 12 ( 0.50) | 21 ( 0.87) | 33 ( 0.68) |
| Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 | 9 ( 0.37) | 4 ( 0.17) | 13 ( 0.27) |
| Plantar fasciitis / 足底筋膜炎 | 8 ( 0.33) | 4 ( 0.17) | 12 ( 0.25) |
| Synovial cyst / 滑液嚢腫 | 8 ( 0.33) | 8 ( 0.33) | 16 ( 0.33) |
| Exostosis / 外骨腫 | 7 ( 0.29) | 3 ( 0.12) | 10 ( 0.21) |
| Lumbar spinal stenosis / 腰部脊柱管狭窄症 | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.46) | 18 ( 0.37) |
| Osteopenia / 骨減少症 | 7 ( 0.29) | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.23) |
| Rheumatoid arthritis / 関節リウマチ | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |
| Foot deformity / 足変形 | 6 ( 0.25) | 5 ( 0.21) | 11 ( 0.23) |
| Periarthritis / 関節周囲炎 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Polymyalgia rheumatica / リウマチ性多発筋痛 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Dupuytren's contracture / デュプイトラン拘縮 | 5 ( 0.21) | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.10) |
| Flank pain / 側腹部痛 | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.29) | 12 ( 0.25) |
| Osteochondrosis / 骨端症 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Spondylolisthesis / 脊椎すべり症 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Synovitis / 滑膜炎 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Tendonitis / 腱炎 | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.42) | 15 ( 0.31) |
| Trigger finger / 弾発指 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Cervical spinal stenosis / 頚部脊柱管狭窄症 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Haemarthrosis / 出血性関節症 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Joint effusion / 関節滲出液 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Arthropathy / 関節障害 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Fibromyalgia / 線維筋痛 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Groin pain / 鼠径部痛 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Haematoma muscle / 筋肉内血腫 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Hypercreatinaemia / 高クレアチン血症 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Intervertebral disc degeneration / 椎間板変性症 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Muscle tightness / 筋緊張 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Scoliosis / 側弯症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Chondrocalcinosis / 軟骨石灰化症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Costochondritis / 肋軟骨炎 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Enthesopathy / 腱付着部症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intervertebral disc disorder / 椎間板障害 | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.19) |
| Osteosclerosis / 骨硬化症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Pain in jaw / 顎痛 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Polyarthritis / 多発性関節炎 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Rheumatic disorder / リウマチ性障害 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Scleroderma / 強皮症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Sympathetic posterior cervical syndrome / 交感神経性後頚部症候群 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Tendon pain / 腱痛 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Tenosynovitis / 腱鞘炎 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Acquired claw toe / 後天性鉤爪趾 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ankylosing spondylitis / 強直性脊椎炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Articular calcification / 関節石灰化 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bone fistula / 骨瘻孔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| CREST syndrome / クレスト症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chondrocalcinosis pyrophosphate / ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Coccydynia / 尾骨痛 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dactylitis / 指炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic arthropathy / 糖尿病性関節障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Facet joint syndrome / 椎間関節症候群 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Gouty tophus / 痛風結節 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Joint noise / 関節雑音 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Limb discomfort / 四肢不快感 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metatarsalgia / 中足骨痛 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Mobility decreased / 運動性低下 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Muscle contracture / 筋拘縮 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Muscle fatigue / 筋肉疲労 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Muscle twitching / 筋攣縮 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myofascial pain syndrome / 筋膜疼痛症候群 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Myopathy / ミオパチー | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Myositis / 筋炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neck mass / 頚部腫瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nodal osteoarthritis / 結節性変形性関節症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Osteoarthropathy / 骨関節障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Osteonecrosis / 骨壊死 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Osteoporotic fracture / 骨粗鬆症性骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Patellofemoral pain syndrome / 膝蓋大腿関節痛症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pathological fracture / 病的骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Periostitis / 骨膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Polymyositis / 多発性筋炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pseudarthrosis / 偽関節 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Psoriatic arthropathy / 乾癬性関節症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Seronegative arthritis / 血清反応陰性関節炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sjogren's syndrome / シェーグレン症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Spinal deformity / 脊柱変形 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spinal instability / 脊椎不安定 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spinal retrolisthesis / 脊椎後方すべり症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spondyloarthropathy / 脊椎関節障害 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Systemic lupus erythematosus / 全身性エリテマトーデス | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Temporomandibular joint syndrome / 顎関節症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Tendon disorder / 腱障害 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Tenosynovitis stenosans / 狭窄性腱鞘炎 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Vertebral wedging / 楔状椎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bone erosion / 骨侵食 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Bone pain / 骨痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Chest wall haematoma / 胸壁血腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Chest wall mass / 胸壁腫瘤 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Chronic kidney disease-mineral and bone disorder / 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis / びまん性特発性骨増殖症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Fasciitis / 筋膜炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Finger deformity / 指変形 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intervertebral disc space narrowing / 椎間板腔狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Kyphosis / 脊柱後弯症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Muscle discomfort / 筋不快感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Musculoskeletal discomfort / 筋骨格不快感 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Musculoskeletal disorder / 筋骨格障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Myositis ossificans / 骨化性筋炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Neuropathic arthropathy / 神経障害性関節症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Osteitis / 骨炎 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Osteitis deformans / 変形性骨炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Osteolysis / 骨溶解 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Osteoporosis postmenopausal / 閉経後骨粗鬆症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rhabdomyolysis / 横紋筋融解症 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Spinal disorder / 脊椎障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Spondylitis / 脊椎炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Spondylolysis / 脊椎分離 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tendon calcification / 腱石灰化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Torticollis / 斜頚 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Vertebral foraminal stenosis / 椎間孔狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 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） | 222 ( 9.18) | 241 ( 10.03) | 463 ( 9.60) |
| Basal cell carcinoma / 基底細胞癌 | 34 ( 1.41) | 35 ( 1.46) | 69 ( 1.43) |
| Squamous cell carcinoma / 扁平上皮癌 | 18 ( 0.74) | 11 ( 0.46) | 29 ( 0.60) |
| Prostate cancer / 前立腺癌 | 9 ( 0.37) | 11 ( 0.46) | 20 ( 0.41) |
| Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物 | 8 ( 0.33) | 10 ( 0.42) | 18 ( 0.37) |
| Malignant melanoma / 悪性黒色腫 | 8 ( 0.33) | 7 ( 0.29) | 15 ( 0.31) |
| Breast cancer / 乳癌 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Lipoma / 脂肪腫 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Rectal cancer / 直腸癌 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症 | 6 ( 0.25) | 14 ( 0.58) | 20 ( 0.41) |
| Colon adenoma / 大腸腺腫 | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.42) | 15 ( 0.31) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Hepatocellular carcinoma / 肝細胞癌 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Bronchial carcinoma / 気管支癌 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Pancreatic carcinoma / 膵癌 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Adenocarcinoma gastric / 胃腺癌 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Adenocarcinoma of colon / 結腸腺癌 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Gastric cancer / 胃癌 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Gastrointestinal tract adenoma / 胃腸管腺腫 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Melanocytic naevus / メラノサイト性母斑 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Metastases to liver / 肝転移 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Skin cancer / 皮膚癌 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Adenoma benign / 良性腺腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| B-cell lymphoma / Ｂ細胞性リンパ腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Benign breast neoplasm / 乳房の良性新生物 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Bladder cancer / 膀胱癌 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.17) |
| Bladder neoplasm / 膀胱新生物 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Bowen's disease / ボーエン病 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Carcinoma in situ of skin / 皮膚上皮内癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Colon neoplasm / 結腸新生物 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Endometrial adenocarcinoma / 子宮内膜腺癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Endometrial cancer / 子宮内膜癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Fibrous histiocytoma / 線維性組織球腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Hepatic cancer / 肝癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Invasive breast carcinoma / 浸潤性乳癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Kidney angiomyolipoma / 腎血管筋脂肪腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Meningioma / 髄膜腫 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Metastases to bone / 骨転移 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Metastases to lung / 肺転移 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Metastases to lymph nodes / リンパ節転移 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Metastatic squamous cell carcinoma / 遠隔転移を伴う扁平上皮癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Monoclonal gammopathy / 単クローン性免疫グロブリン血症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Neoplasm malignant / 悪性新生物 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Pancreatic neoplasm / 膵新生物 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Papillary thyroid cancer / 乳頭様甲状腺癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Prostate cancer metastatic / 遠隔転移を伴う前立腺癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rectal adenocarcinoma / 直腸腺癌 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Renal cell carcinoma / 腎細胞癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Renal neoplasm / 腎新生物 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Small cell lung cancer / 小細胞肺癌 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Squamous cell carcinoma of skin / 皮膚有棘細胞癌 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Acanthoma / 棘細胞腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acrochordon / アクロコルドン | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Acute lymphocytic leukaemia / 急性リンパ性白血病 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Adrenal neoplasm / 副腎新生物 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Benign gastrointestinal neoplasm / 消化器の良性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Benign neoplasm of prostate / 前立腺の良性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Benign pancreatic neoplasm / 膵臓の良性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bile duct cancer / 胆管癌 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Bladder transitional cell carcinoma / 膀胱移行上皮癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bone cancer / 骨癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Brain neoplasm / 脳新生物 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Brain neoplasm malignant / 脳の悪性新生物 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cholangiocarcinoma / 胆管細胞癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Chronic lymphocytic leukaemia / 慢性リンパ性白血病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chronic myeloid leukaemia / 慢性骨髄性白血病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colon cancer metastatic / 遠隔転移を伴う結腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colorectal cancer / 結腸直腸癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Diffuse large B-cell lymphoma / びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Eye naevus / 眼の母斑 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gallbladder cancer / 胆嚢癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal carcinoma / 消化器癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemangioma of liver / 肝臓血管腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hormone-refractory prostate cancer / ホルモン不応性前立腺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal / 良性単クローン性高γグロブリン血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intraductal papillary mucinous neoplasm / 膵管内乳頭粘液性腫瘍 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Invasive papillary breast carcinoma / 浸潤性乳頭状乳癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Kaposi's sarcoma / カポジ肉腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Large intestine benign neoplasm / 大腸の良性新生物 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Laryngeal cancer / 喉頭癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lip and/or oral cavity cancer / 口唇および口腔内癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lip squamous cell carcinoma / 口唇扁平上皮癌 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Lung adenocarcinoma / 肺腺癌 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Lung cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung carcinoma cell type unspecified stage II / 肺癌第２期、細胞タイプ不明 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung neoplasm / 肺新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lymphoma / リンパ腫 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Malignant mediastinal neoplasm / 縦隔の悪性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Malignant neoplasm of unknown primary site / 原発巣不明の悪性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mediastinum neoplasm / 縦隔新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mesothelioma / 中皮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastases to central nervous system / 中枢神経系転移 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastatic lymphoma / 遠隔転移を伴うリンパ腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metastatic malignant melanoma / 遠隔転移を伴う悪性黒色腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myelodysplastic syndrome / 骨髄異形成症候群 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Myelofibrosis / 骨髄線維症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myeloid leukaemia / 骨髄性白血病 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Neoplasm skin / 皮膚の新生物 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Non-Hodgkin's lymphoma / 非ホジキンリンパ腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Oesophageal adenocarcinoma / 食道腺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oropharyngeal squamous cell carcinoma / 中咽頭扁平上皮癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ovarian neoplasm / 卵巣新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Parathyroid tumour benign / 良性副甲状腺腫瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Penile cancer / 陰茎癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pituitary tumour / 下垂体腫瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pituitary tumour benign / 下垂体の良性腫瘍 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Plasma cell myeloma / 形質細胞性骨髄腫 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Rectal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う直腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rectal cancer recurrent / 再発直腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Renal cancer / 腎癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Sarcoma uterus / 子宮肉腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Schwannoma / シュワン細胞腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin neoplasm bleeding / 皮膚新生物出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin papilloma / 皮膚乳頭腫 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Thyroid neoplasm / 甲状腺新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Transitional cell carcinoma recurrent / 再発移行上皮癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Tumour compression / 腫瘍性圧迫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tumour embolism / 腫瘍性塞栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tumour haemorrhage / 腫瘍出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Uterine cancer / 子宮癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Vaginal adenocarcinoma / 膣腺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal cancer / 膣癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acute myeloid leukaemia / 急性骨髄性白血病 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Acute promyelocytic leukaemia / 急性前骨髄球性白血病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Adenocarcinoma / 腺癌 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Anal cancer stage 0 / 肛門癌第０期 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Benign lung neoplasm / 肺の良性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Benign neoplasm / 良性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Benign neoplasm of bladder / 膀胱の良性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Benign neoplasm of skin / 皮膚良性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Benign neoplasm of thyroid gland / 甲状腺の良性新生物 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Benign salivary gland neoplasm / 唾液腺の良性新生物 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Benign vulval neoplasm / 外陰の良性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bowenoid papulosis / ボーエン病様丘疹症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Breast angiosarcoma / 乳房血管肉腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Breast neoplasm / 乳房新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Central nervous system lymphoma / 中枢神経系リンパ腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Clear cell renal cell carcinoma / 腎明細胞癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Fibroma / 線維腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gallbladder neoplasm / 胆嚢新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastric neoplasm / 胃新生物 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal neoplasm / 消化器新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal stromal tumour / 消化管間質性腫瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal submucosal tumour / 消化管粘膜下腫瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Glioblastoma / 神経膠芽細胞腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Glomus tumour / グロームス腫瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemangioma / 血管腫 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Hair follicle tumour benign / 良性毛包腫瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肝癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic neoplasm / 肝新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal adenocarcinoma / 腸管腺癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Invasive lobular breast carcinoma / 乳腺浸潤性小葉癌 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Laryngeal squamous cell carcinoma / 喉頭扁平上皮癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Leiomyoma / 平滑筋腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Lymphoproliferative disorder / リンパ増殖性障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Malignant pleural effusion / 悪性胸水 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Mantle cell lymphoma / マントル細胞リンパ腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Metastases to peritoneum / 腹膜転移 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Metastasis / 転移 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Metastatic carcinoma of the bladder / 遠隔転移を伴う膀胱癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Myeloproliferative neoplasm / 骨髄増殖性新生物 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Neoplasm / 新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Neoplasm progression / 新生物進行 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Non-small cell lung cancer / 非小細胞肺癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal carcinoma / 食道癌 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Oncologic complication / 腫瘍合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oral haemangioma / 口腔血管腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oropharyngeal cancer / 中咽頭癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Osteoma / 骨腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ovarian cancer / 卵巣癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ovarian epithelial cancer / 卵巣上皮癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Papilloma / 乳頭腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Paraproteinaemia / パラプロテイン血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pelvic neoplasm / 骨盤新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic adenoma / 前立腺腺腫 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Rectal adenoma / 直腸腺腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rectal neoplasm / 直腸新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Transitional cell carcinoma / 移行上皮癌 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Ureteral neoplasm / 尿管新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ureteric cancer / 尿管癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Waldenstrom's macroglobulinaemia / ワルデンストローム・マクログロブリン血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 764 ( 31.58) | 762 ( 31.72) | 1526 ( 31.65) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 241 ( 9.96) | 200 ( 8.33) | 441 ( 9.15) |
| Headache / 頭痛 | 116 ( 4.80) | 134 ( 5.58) | 250 ( 5.19) |
| Syncope / 失神 | 78 ( 3.22) | 114 ( 4.75) | 192 ( 3.98) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 47 ( 1.94) | 36 ( 1.50) | 83 ( 1.72) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 40 ( 1.65) | 43 ( 1.79) | 83 ( 1.72) |
| Sciatica / 坐骨神経痛 | 34 ( 1.41) | 30 ( 1.25) | 64 ( 1.33) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 32 ( 1.32) | 29 ( 1.21) | 61 ( 1.27) |
| Tremor / 振戦 | 26 ( 1.07) | 14 ( 0.58) | 40 ( 0.83) |
| Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄 | 21 ( 0.87) | 21 ( 0.87) | 42 ( 0.87) |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 19 ( 0.79) | 20 ( 0.83) | 39 ( 0.81) |
| Dementia / 認知症 | 19 ( 0.79) | 21 ( 0.87) | 40 ( 0.83) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 18 ( 0.74) | 20 ( 0.83) | 38 ( 0.79) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 18 ( 0.74) | 20 ( 0.83) | 38 ( 0.79) |
| Cognitive disorder / 認知障害 | 16 ( 0.66) | 11 ( 0.46) | 27 ( 0.56) |
| Diabetic neuropathy / 糖尿病性ニューロパチー | 16 ( 0.66) | 14 ( 0.58) | 30 ( 0.62) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 14 ( 0.58) | 7 ( 0.29) | 21 ( 0.44) |
| Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 | 14 ( 0.58) | 9 ( 0.37) | 23 ( 0.48) |
| Memory impairment / 記憶障害 | 14 ( 0.58) | 8 ( 0.33) | 22 ( 0.46) |
| Neuralgia / 神経痛 | 14 ( 0.58) | 9 ( 0.37) | 23 ( 0.48) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 14 ( 0.58) | 14 ( 0.58) | 28 ( 0.58) |
| Amnesia / 健忘 | 11 ( 0.45) | 6 ( 0.25) | 17 ( 0.35) |
| Paraesthesia / 錯感覚 | 10 ( 0.41) | 19 ( 0.79) | 29 ( 0.60) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Seizure / 痙攣発作 | 10 ( 0.41) | 8 ( 0.33) | 18 ( 0.37) |
| Carotid arteriosclerosis / 頚動脈硬化症 | 9 ( 0.37) | 5 ( 0.21) | 14 ( 0.29) |
| Balance disorder / 平衡障害 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群 | 8 ( 0.33) | 6 ( 0.25) | 14 ( 0.29) |
| Metabolic encephalopathy / 代謝性脳症 | 8 ( 0.33) | 4 ( 0.17) | 12 ( 0.25) |
| Parkinson's disease / パーキンソン病 | 8 ( 0.33) | 7 ( 0.29) | 15 ( 0.31) |
| Lethargy / 嗜眠 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Somnolence / 傾眠 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Vertebrobasilar insufficiency / 椎骨脳底動脈不全 | 7 ( 0.29) | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.23) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Parkinsonism / パーキンソニズム | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 6 ( 0.25) | 6 ( 0.25) | 12 ( 0.25) |
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Embolic stroke / 塞栓性脳卒中 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Facial paralysis / 顔面麻痺 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Lacunar infarction / ラクナ梗塞 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Migraine / 片頭痛 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Aphasia / 失語症 | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.37) | 13 ( 0.27) |
| Cerebral atrophy / 大脳萎縮 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Cerebral ischaemia / 脳虚血 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Dementia Alzheimer's type / アルツハイマー型認知症 | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.37) | 13 ( 0.27) |
| Dysarthria / 構語障害 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Lumbar radiculopathy / 腰髄神経根障害 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Vascular dementia / 血管性認知症 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Burning sensation / 灼熱感 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Encephalopathy / 脳症 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Haemorrhagic stroke / 出血性卒中 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Post herpetic neuralgia / ヘルペス後神経痛 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Radiculopathy / 神経根障害 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Restless legs syndrome / 下肢静止不能症候群 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Senile dementia / 老年認知症 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Spondylitic myelopathy / 脊椎炎性脊髄症 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Subarachnoid haemorrhage / くも膜下出血 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Vascular encephalopathy / 血管性脳症 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Vertigo CNS origin / 中枢神経系に起因する回転性めまい | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Altered state of consciousness / 意識変容状態 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Ataxia / 運動失調 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Brain oedema / 脳浮腫 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Central nervous system lesion / 中枢神経系病変 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Cerebellar atrophy / 小脳萎縮 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Cerebrovascular disorder / 脳血管障害 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cerebrovascular insufficiency / 脳血管不全 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Dysgeusia / 味覚異常 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Epilepsy / てんかん | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.19) |
| Haemorrhagic cerebral infarction / 出血性脳梗塞 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Head discomfort / 頭部不快感 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Hemiparesis / 不全片麻痺 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intracranial aneurysm / 頭蓋内動脈瘤 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Lacunar stroke / ラクナ脳卒中 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Myelopathy / 脊髄症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Nervous system disorder / 神経系障害 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Neuromuscular blockade / 神経筋ブロック | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Sensory disturbance / 感覚障害 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Sensory loss / 感覚消失 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Speech disorder / 会話障害 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Tension headache / 緊張性頭痛 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Ageusia / 味覚消失 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Akathisia / アカシジア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Amnestic disorder / 健忘障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arachnoid cyst / くも膜嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Autonomic nervous system imbalance / 自律神経失調 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Brain hypoxia / 脳低酸素症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Brain injury / 脳損傷 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Carotid artery disease / 頚動脈疾患 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cauda equina syndrome / 馬尾症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebellar ischaemia / 小脳虚血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral arteriosclerosis / 脳動脈硬化症 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Cerebral artery embolism / 大脳動脈塞栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral microangiopathy / 脳微小血管症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cerebral thrombosis / 脳血栓症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cerebrospinal fluid leakage / 脳脊髄液漏 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cervical radiculopathy / 頚髄神経根障害 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Coma / 昏睡 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Complex regional pain syndrome / 複合性局所疼痛症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dementia with Lewy bodies / レヴィ小体型認知症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Demyelinating polyneuropathy / 脱髄性多発ニューロパチー | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Depressed level of consciousness / 意識レベルの低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Drop attacks / 転倒発作 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dystonia / ジストニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Focal dyscognitive seizures / 認知障害発作 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Generalised tonic-clonic seizure / 全身性強直性間代性発作 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Haemorrhage intracranial / 頭蓋内出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhagic transformation stroke / 卒中の出血性変化 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hemianopia homonymous / 同名性半盲 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hemiplegia / 片麻痺 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hepatic encephalopathy / 肝性脳症 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Hydrocephalus / 水頭症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hypoglycaemic coma / 低血糖昏睡 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypotonia / 筋緊張低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypoxic-ischaemic encephalopathy / 低酸素性虚血性脳症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Intellectual disability / 知的能力障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intention tremor / 企図振戦 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intercostal neuralgia / 肋間神経痛 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Leukoencephalopathy / 白質脳症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lumbosacral radiculopathy / 腰仙部神経根障害 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Mental impairment / 精神的機能障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Migraine with aura / 前兆を伴う片頭痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Monoparesis / 不全単麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Motor dysfunction / 運動機能障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Movement disorder / 運動障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Multiple system atrophy / 多系統萎縮症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myasthenia gravis / 重症筋無力症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myasthenic syndrome / 筋無力症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myoclonus / ミオクローヌス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Nerve compression / 神経圧迫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neuritis / 神経炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neurodegenerative disorder / 神経変性障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nystagmus / 眼振 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Orthostatic intolerance / 起立不耐性 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Paraparesis / 不全対麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Paresis / 不全麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Partial seizures / 部分発作 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral paralysis / 末梢性麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peroneal nerve palsy / 腓骨神経麻痺 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Poor quality sleep / 睡眠の質低下 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Post stroke epilepsy / 脳卒中後てんかん | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pseudobulbar palsy / 仮性球麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Resting tremor / 安静時振戦 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spinal claudication / 脊髄性跛行症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Stroke in evolution / 進行性脳卒中 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tardive dyskinesia / 遅発性ジスキネジア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thrombotic stroke / 血栓性脳卒中 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ulnar tunnel syndrome / 尺骨神経管症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Unresponsive to stimuli / 刺激無反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Uraemic encephalopathy / 尿毒症性脳症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| VIth nerve paresis / 第６脳神経不全麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vocal cord paresis / 声帯不全麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| White matter lesion / 白質病変 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Amyotrophic lateral sclerosis / 筋萎縮性側索硬化症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Apraxia / 失行症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Axonal neuropathy / 軸索型ニューロパチー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Brain stem stroke / 脳幹卒中 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Carotid artery aneurysm / 頚動脈瘤 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Carotid artery occlusion / 頚動脈閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cerebellar haematoma / 小脳血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cerebellar infarction / 小脳梗塞 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Cerebral artery stenosis / 大脳動脈狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral cyst / 脳嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral disorder / 大脳障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cervicogenic vertigo / 頚原性回転性めまい | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Colloid brain cyst / 脳コロイド嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cranial nerve paralysis / 脳神経麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Demyelination / 脱髄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma / 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Disturbance in attention / 注意力障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dizziness exertional / 労作性めまい | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Dural arteriovenous fistula / 硬膜動静脈瘻 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dysaesthesia / 異常感覚 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Essential tremor / 本態性振戦 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Extrapyramidal disorder / 錐体外路障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Guillain-Barre syndrome / ギラン・バレー症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypersomnia / 過眠症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive encephalopathy / 高血圧性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypertonia / 筋緊張亢進 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hypokinesia / 運動低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyporesponsive to stimuli / 刺激反応低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| IIIrd nerve paralysis / 第３脳神経麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intensive care unit acquired weakness / ＩＣＵ関連筋力低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intracranial haematoma / 頭蓋内血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intracranial pressure increased / 頭蓋内圧上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ischaemic cerebral infarction / 虚血性脳梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lumbosacral plexopathy / 腰仙部神経叢障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mixed dementia / 混合型認知症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Monoplegia / 単麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Narcolepsy / ナルコレプシー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Neuromuscular pain / 神経筋痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Normal pressure hydrocephalus / 正常圧水頭症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Parkinsonian rest tremor / パーキンソン病安静時振戦 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Periodic limb movement disorder / 周期性四肢運動障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral sensorimotor neuropathy / 末梢性感覚運動ニューロパチー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral sensory neuropathy / 末梢性感覚ニューロパチー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Posterior reversible encephalopathy syndrome / 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Progressive supranuclear palsy / 進行性核上性麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pseudoradicular syndrome / 偽性根症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Psychomotor hyperactivity / 精神運動亢進 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Radial nerve palsy / 橈骨神経麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Radicular pain / 神経根痛 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Spinal cord compression / 脊髄圧迫 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Spinal cord disorder / 脊髄障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Status epilepticus / てんかん重積状態 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Taste disorder / 味覚障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Thalamus haemorrhage / 視床出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Thrombotic cerebral infarction / 血栓性脳梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Toxic encephalopathy / 中毒性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| VIth nerve paralysis / 第６脳神経麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular parkinsonism / 血管性パーキンソニズム | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vertebral artery stenosis / 椎骨動脈狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vocal cord paralysis / 声帯麻痺 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Product issues / 製品の問題 | 11 ( 0.45) | 16 ( 0.67) | 27 ( 0.56) |
| Device malfunction / 医療機器機能不良 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Device dislocation / 医療機器位置異常 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Device battery issue / 医療機器バッテリー問題 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Device breakage / 医療機器破損 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Device damage / 医療機器損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Device failure / 医療機器不具合 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Device occlusion / 医療機器閉塞 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lead dislodgement / リードの位置ずれ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Device defective / 医療機器欠陥 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Device leakage / 医療機器リーク | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Device loosening / 医療機器のゆるみ | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Product taste abnormal / 製品の異味 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 277 ( 11.45) | 250 ( 10.41) | 527 ( 10.93) |
| Insomnia / 不眠症 | 75 ( 3.10) | 54 ( 2.25) | 129 ( 2.68) |
| Depression / うつ病 | 74 ( 3.06) | 77 ( 3.21) | 151 ( 3.13) |
| Anxiety / 不安 | 47 ( 1.94) | 37 ( 1.54) | 84 ( 1.74) |
| Delirium / 譫妄 | 18 ( 0.74) | 19 ( 0.79) | 37 ( 0.77) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Confusional state / 錯乱状態 | 16 ( 0.66) | 19 ( 0.79) | 35 ( 0.73) |
| Sleep disorder / 睡眠障害 | 13 ( 0.54) | 13 ( 0.54) | 26 ( 0.54) |
| Depressed mood / 抑うつ気分 | 9 ( 0.37) | 7 ( 0.29) | 16 ( 0.33) |
| Hallucination / 幻覚 | 9 ( 0.37) | 6 ( 0.25) | 15 ( 0.31) |
| Agitation / 激越 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Completed suicide / 自殺既遂 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Delusion / 妄想 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Mental status changes / 精神状態変化 | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.33) | 12 ( 0.25) |
| Adjustment disorder with depressed mood / 抑うつ気分を伴う適応障害 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Hallucination, visual / 幻視 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Mental disorder / 精神障害 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Restlessness / 落ち着きのなさ | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Anxiety disorder / 不安障害 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Bipolar disorder / 双極性障害 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Depressive symptom / 抑うつ症状 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Disorientation / 失見当識 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Panic attack / パニック発作 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Stress / ストレス | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Suicidal ideation / 自殺念慮 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Suicide attempt / 自殺企図 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Abnormal dreams / 異常な夢 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Acute stress disorder / 急性ストレス反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adjustment disorder / 適応障害 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood / 混合性不安抑うつを伴う適応障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alcohol abuse / アルコール乱用 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Apathy / 無感情 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Breathing-related sleep disorder / 呼吸関連睡眠障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bruxism / 歯ぎしり | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Claustrophobia / 閉所恐怖症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dissociation / 解離 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hallucination, auditory / 幻聴 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyposomnia / 短時間睡眠 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Major depression / 大うつ病 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Mental disorder due to a general medical condition / 身体疾患による精神障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mixed anxiety and depressive disorder / 混合性不安抑うつ障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Neurosis / 神経症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nightmare / 悪夢 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Organic brain syndrome / 器質性脳症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Paranoia / 妄想症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Persistent depressive disorder / 持続性抑うつ障害 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Personality disorder / パーソナリティ障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Poverty of speech / 発語の乏しさ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tension / 緊張 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Affect lability / 感情不安定 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aggression / 攻撃性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Alcohol withdrawal syndrome / アルコール離脱症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Alcoholism / アルコール症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Behaviour disorder / 行動障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Delirium febrile / 熱性譫妄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Emotional disorder / 情動障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hallucinations, mixed / 混合性幻覚 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Middle insomnia / 中期不眠症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Nervousness / 神経過敏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Neuropsychiatric symptoms / 神経精神症状 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Panic disorder / パニック障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Psychiatric symptom / 精神症状 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Somatic symptom disorder / 身体症状症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Thinking abnormal / 思考異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 698 ( 28.85) | 765 ( 31.85) | 1463 ( 30.35) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 301 ( 12.44) | 356 ( 14.82) | 657 ( 13.63) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 136 ( 5.62) | 159 ( 6.62) | 295 ( 6.12) |
| Renal failure / 腎不全 | 110 ( 4.55) | 132 ( 5.50) | 242 ( 5.02) |
| Haematuria / 血尿 | 74 ( 3.06) | 83 ( 3.46) | 157 ( 3.26) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 45 ( 1.86) | 59 ( 2.46) | 104 ( 2.16) |
| Urinary retention / 尿閉 | 40 ( 1.65) | 28 ( 1.17) | 68 ( 1.41) |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 23 ( 0.95) | 37 ( 1.54) | 60 ( 1.24) |
| Urinary incontinence / 尿失禁 | 19 ( 0.79) | 27 ( 1.12) | 46 ( 0.95) |
| Dysuria / 排尿困難 | 18 ( 0.74) | 20 ( 0.83) | 38 ( 0.79) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 16 ( 0.66) | 16 ( 0.67) | 32 ( 0.66) |
| Nephrolithiasis / 腎結石症 | 14 ( 0.58) | 13 ( 0.54) | 27 ( 0.56) |
| Haemoglobinuria / ヘモグロビン尿 | 12 ( 0.50) | 9 ( 0.37) | 21 ( 0.44) |
| Nocturia / 夜間頻尿 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Pollakiuria / 頻尿 | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.37) | 16 ( 0.33) |
| Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症 | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.42) | 16 ( 0.33) |
| Renal artery stenosis / 腎動脈狭窄症 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Renal atrophy / 腎萎縮 | 5 ( 0.21) | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.10) |
| Azotaemia / 高窒素血症 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| End stage renal disease / 末期腎疾患 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Hydronephrosis / 水腎症 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Leukocyturia / 白血球尿 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Polyuria / 多尿 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Prerenal failure / 腎前性腎不全 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Renal pain / 腎臓痛 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Ureterolithiasis / 尿管結石症 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Cystitis noninfective / 非感染性膀胱炎 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Micturition urgency / 尿意切迫 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Oliguria / 乏尿 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Renal colic / 腎仙痛 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Renal infarct / 腎梗塞 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Anuria / 無尿 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Calculus urinary / 尿路結石 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Hypertensive nephropathy / 高血圧性腎症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Incontinence / 失禁 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Nephropathy / 腎症 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Renal injury / 腎損傷 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Renal mass / 腎腫瘤 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Urethral stenosis / 尿道狭窄 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Urinary tract obstruction / 尿路閉塞 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Urine flow decreased / 尿流量減少 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acquired cystic kidney disease / 後天性嚢胞性腎疾患 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bladder dilatation / 膀胱拡大 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bladder hypertrophy / 膀胱壁肥厚 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Calculus urethral / 尿道結石 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cystitis haemorrhagic / 出血性膀胱炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Glomerulonephritis / 糸球体腎炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Glomerulonephropathy / 糸球体腎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hydroureter / 水尿管症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypertonic bladder / 緊張性膀胱 | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.17) |
| Ketonuria / ケトン尿 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Kidney enlargement / 腎腫大 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Lower urinary tract symptoms / 下部尿路症状 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Microalbuminuria / ミクロアルブミン尿 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Micturition disorder / 排尿異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nephritis / 腎炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nephropathy toxic / 中毒性ネフロパシー | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Renal disorder / 腎障害 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Renal hypertension / 腎性高血圧 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal vein stenosis / 腎静脈狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal vessel disorder / 腎血管障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Strangury / 有痛性排尿困難 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Ureteral disorder / 尿管障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ureteric obstruction / 尿管閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urethral obstruction / 尿道閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urge incontinence / 切迫性尿失禁 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Urinary tract inflammation / 尿路の炎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Albuminuria / アルブミン尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bladder disorder / 膀胱障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Bladder diverticulum / 膀胱憩室 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bladder neck obstruction / 膀胱頚部閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bladder obstruction / 膀胱閉塞 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Bladder pain / 膀胱痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bladder prolapse / 膀胱脱 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bladder spasm / 膀胱痙縮 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Calculus bladder / 膀胱結石 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Chromaturia / 着色尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cystitis interstitial / 間質性膀胱炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Glycosuria / 糖尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhage urinary tract / 尿路出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal haematoma / 腎血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal lipomatosis / 腎脂肪腫症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal tubular necrosis / 腎尿細管壊死 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Stress urinary incontinence / 腹圧性尿失禁 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ureteric stenosis / 尿管狭窄 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Urethral caruncle / 尿道カルンクル | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Urethral haemorrhage / 尿道出血 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Urethral polyp / 尿道ポリープ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Urinary bladder haemorrhage / 膀胱出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Urinary tract discomfort / 尿路不快感 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Urinary tract disorder / 尿路障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Urinoma / 尿貯留腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 120 ( 4.96) | 112 ( 4.66) | 232 ( 4.81) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 42 ( 1.74) | 41 ( 1.71) | 83 ( 1.72) |
| Gynaecomastia / 女性化乳房 | 17 ( 0.70) | 8 ( 0.33) | 25 ( 0.52) |
| Prostatitis / 前立腺炎 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Vaginal haemorrhage / 膣出血 | 6 ( 0.25) | 5 ( 0.21) | 11 ( 0.23) |
| Prostatomegaly / 前立腺腫大 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Erectile dysfunction / 勃起不全 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Prostatism / 前立腺症 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Uterine polyp / 子宮ポリープ | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Breast pain / 乳房痛 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Breast tenderness / 乳房圧痛 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Sexual dysfunction / 性機能不全 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Acquired hydrocele / 後天性陰嚢水瘤 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Endometrial hyperplasia / 子宮内膜増殖症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Endometrial thickening / 子宮内膜肥厚 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Ovarian cyst / 卵巣嚢胞 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Scrotal oedema / 陰嚢浮腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Testicular pain / 精巣痛 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Uterine prolapse / 子宮脱 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Vulvovaginal discomfort / 外陰腟不快感 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acquired phimosis / 後天性包茎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anisomastia / 乳房不同 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Breast cyst / 乳房嚢胞 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Breast hyperplasia / 乳房過形成 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Breast mass / 乳房腫瘤 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Cervical polyp / 子宮頚管ポリープ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cervix inflammation / 子宮頚部の炎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Genital erythema / 性器紅斑 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Genital rash / 性器発疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haematospermia / 血精液症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Menstrual disorder / 月経障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metrorrhagia / 不正子宮出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Nipple pain / 乳頭痛 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pelvic fluid collection / 骨盤液貯留 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pelvic haematoma / 骨盤血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pelvic pain / 骨盤痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peyronie's disease / ペイロニー病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic varices / 前立腺静脈瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Scrotal inflammation / 陰嚢の炎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Scrotal pain / 陰嚢痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Scrotal swelling / 陰嚢腫脹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spermatocele / 精液瘤 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Uterine cervix stenosis / 子宮頚管狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Uterine cyst / 子宮嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Uterine haemorrhage / 子宮出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Uterovaginal prolapse / 子宮腟脱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal odour / 腟部異臭 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vulvovaginal dryness / 外陰腟乾燥 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Vulvovaginal pain / 外陰腟痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adenomyosis / 腺筋症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Adnexa uteri cyst / 子宮付属器嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Atrophic vulvovaginitis / 萎縮性外陰腟炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Breast calcifications / 乳房石灰化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Breast swelling / 乳房腫脹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cervical dysplasia / 子宮頚部上皮異形成 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cystocele / 膀胱瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Erosive balanitis / びらん性亀頭炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Genital ulceration / 性器潰瘍形成 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Menorrhagia / 月経過多 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nipple swelling / 乳頭腫脹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Organic erectile dysfunction / 器質性勃起機能不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic haemorrhage / 前立腺出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic mass / 前立腺腫瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic obstruction / 前立腺閉塞 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Retracted nipple / 陥没乳頭 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Scrotal haematocoele / 陰嚢血瘤 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Testicular atrophy / 精巣萎縮 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal erosion / 膣びらん | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal prolapse / 膣脱 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Varicocele / 精索静脈瘤 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Vulvovaginal burning sensation / 外陰膣灼熱感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vulvovaginal erythema / 外陰腟紅斑 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vulvovaginal pruritus / 外陰腟そう痒症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Vulvovaginal rash / 外陰腟発疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 748 ( 30.92) | 825 ( 34.35) | 1573 ( 32.63) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 244 ( 10.09) | 272 ( 11.32) | 516 ( 10.70) |
| Cough / 咳嗽 | 191 ( 7.90) | 149 ( 6.20) | 340 ( 7.05) |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 87 ( 3.60) | 121 ( 5.04) | 208 ( 4.31) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 46 ( 1.90) | 74 ( 3.08) | 120 ( 2.49) |
| Asthma / 喘息 | 40 ( 1.65) | 45 ( 1.87) | 85 ( 1.76) |
| Pleural effusion / 胸水 | 40 ( 1.65) | 43 ( 1.79) | 83 ( 1.72) |
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 39 ( 1.61) | 45 ( 1.87) | 84 ( 1.74) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 37 ( 1.53) | 42 ( 1.75) | 79 ( 1.64) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 28 ( 1.16) | 24 ( 1.00) | 52 ( 1.08) |
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 25 ( 1.03) | 27 ( 1.12) | 52 ( 1.08) |
| Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 | 22 ( 0.91) | 30 ( 1.25) | 52 ( 1.08) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 20 ( 0.83) | 18 ( 0.75) | 38 ( 0.79) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎 | 20 ( 0.83) | 10 ( 0.42) | 30 ( 0.62) |
| Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎 | 14 ( 0.58) | 16 ( 0.67) | 30 ( 0.62) |
| Pulmonary hypertension / 肺高血圧症 | 14 ( 0.58) | 26 ( 1.08) | 40 ( 0.83) |
| Interstitial lung disease / 間質性肺疾患 | 13 ( 0.54) | 5 ( 0.21) | 18 ( 0.37) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 13 ( 0.54) | 23 ( 0.96) | 36 ( 0.75) |
| Acute pulmonary oedema / 急性肺水腫 | 12 ( 0.50) | 15 ( 0.62) | 27 ( 0.56) |
| Catarrh / カタル | 12 ( 0.50) | 7 ( 0.29) | 19 ( 0.39) |
| Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛 | 12 ( 0.50) | 13 ( 0.54) | 25 ( 0.52) |
| Pulmonary mass / 肺腫瘤 | 12 ( 0.50) | 14 ( 0.58) | 26 ( 0.54) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 12 ( 0.50) | 16 ( 0.67) | 28 ( 0.58) |
| Haemoptysis / 喀血 | 11 ( 0.45) | 16 ( 0.67) | 27 ( 0.56) |
| Hypoxia / 低酸素症 | 11 ( 0.45) | 14 ( 0.58) | 25 ( 0.52) |
| Wheezing / 喘鳴 | 11 ( 0.45) | 13 ( 0.54) | 24 ( 0.50) |
| Pulmonary congestion / 肺うっ血 | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.46) | 18 ( 0.37) |
| Pulmonary fibrosis / 肺線維症 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Bronchitis chronic / 慢性気管支炎 | 6 ( 0.25) | 20 ( 0.83) | 26 ( 0.54) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bronchospasm / 気管支痙攣 | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.46) | 17 ( 0.35) |
| Pneumothorax / 気胸 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Chronic respiratory failure / 慢性呼吸不全 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Dysphonia / 発声障害 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Nasal pruritus / 鼻そう痒症 | 5 ( 0.21) | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.10) |
| Respiratory disorder / 呼吸障害 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Emphysema / 肺気腫 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Lung disorder / 肺障害 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Lung infiltration / 肺浸潤 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Pleurisy / 胸膜炎 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Pneumonitis / 肺臓炎 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Hiccups / しゃっくり | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Hydrothorax / 胸水症 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Nasal congestion / 鼻閉 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Nasal septum deviation / 鼻中隔弯曲 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Nocturnal dyspnoea / 夜間呼吸困難 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Pulmonary arterial hypertension / 肺動脈性肺高血圧症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Rales / ラ音 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Respiratory acidosis / 呼吸性アシドーシス | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Allergic cough / アレルギー性咳嗽 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Atelectasis / 無気肺 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Bronchial hyperreactivity / 気管支反応性亢進 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Bronchiectasis / 気管支拡張症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Dyspnoea at rest / 安静時呼吸困難 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Dyspnoea paroxysmal nocturnal / 発作性夜間呼吸困難 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Hypercapnia / 高炭酸ガス血症 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Hyperventilation / 過換気 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Laryngeal oedema / 喉頭浮腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Obstructive airways disorder / 閉塞性気道障害 | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.19) |
| Respiratory distress / 呼吸窮迫 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Restrictive pulmonary disease / 拘束性肺疾患 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Sputum discoloured / 変色痰 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Upper-airway cough syndrome / 上気道咳症候群 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Acute respiratory distress syndrome / 急性呼吸窮迫症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Allergic bronchitis / アレルギー性気管支炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Aspiration / 誤嚥 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Atrophic pharyngitis / 萎縮性咽頭炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bronchial irritation / 気管支刺激 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cheyne-Stokes respiration / チェーン・ストークス呼吸 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diaphragmatic paralysis / 横隔膜麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Epiglottic oedema / 喉頭蓋浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemothorax / 血胸 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hypersensitivity pneumonitis / 過敏性肺臓炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Increased bronchial secretion / 気管支分泌増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Increased viscosity of upper respiratory secretion / 高粘稠性上気道分泌物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Laryngeal haemorrhage / 喉頭出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lower respiratory tract inflammation / 下気道の炎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Lung consolidation / 肺硬化 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nasal dryness / 鼻乾燥 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nasal obstruction / 鼻閉塞 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Organising pneumonia / 器質化肺炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Oropharyngeal discomfort / 口腔咽頭不快感 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Paranasal cyst / 副鼻腔嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pleural calcification / 胸膜石灰化 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pleural fibrosis / 胸膜線維症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pneumothorax spontaneous / 自然気胸 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary alveolar haemorrhage / 肺胞出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary eosinophilia / 肺好酸球増多症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory arrest / 呼吸停止 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Respiratory depression / 呼吸抑制 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory tract congestion / 気道うっ血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Respiratory tract irritation / 気道刺激症状 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rhinitis hypertrophic / 肥厚性鼻炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rhonchi / 低音性連続性ラ音 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sinus congestion / 副鼻腔うっ血 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Sneezing / くしゃみ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Snoring / いびき | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Status asthmaticus / 喘息発作重積 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Throat irritation / 咽喉刺激感 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Tracheal stenosis / 気管狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Upper respiratory tract congestion / 上気道うっ血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Upper respiratory tract inflammation / 上気道の炎症 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Vocal cord atrophy / 声帯萎縮 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vocal cord dysfunction / 声帯機能障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acquired diaphragmatic eventration / 後天性横隔膜性内臓転位 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Asphyxia / 窒息 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome / 喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bronchial obstruction / 気管支閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bronchomalacia / 気管支軟化症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Choking / 息詰まり | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cystic lung disease / 嚢胞性肺疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dry throat / 咽喉乾燥 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypoventilation / 低換気 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Idiopathic pulmonary fibrosis / 特発性肺線維症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Laryngospasm / 喉頭痙攣 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lung cyst / 肺嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mediastinal mass / 縦隔腫瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nasal discomfort / 鼻部不快感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nasal turbinate hypertrophy / 鼻甲介肥大 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oropharyngeal dysplasia / 口腔咽頭異形成 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Painful respiration / 呼吸時疼痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pharyngeal disorder / 咽頭障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pharyngeal haemorrhage / 咽頭出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pharyngeal hypoaesthesia / 咽頭感覚鈍麻 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pharyngeal oedema / 咽頭浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pickwickian syndrome / ピックウィック症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Platypnoea / 扁平呼吸 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Presbyphonia / 老人声 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiration abnormal / 呼吸異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory tract inflammation / 気道の炎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Sinus pain / 副鼻腔痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Stertor / いびき呼吸 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Suffocation feeling / 窒息感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tachypnoea / 頻呼吸 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Throat tightness / 咽喉絞扼感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tonsillar cyst / 扁桃嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tracheal disorder / 気管障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vasomotor rhinitis / 血管運動性鼻炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Vocal cord polyp / 声帯ポリープ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 335 ( 13.85) | 332 ( 13.82) | 667 ( 13.84) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pruritus / そう痒症 | 46 ( 1.90) | 51 ( 2.12) | 97 ( 2.01) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 45 ( 1.86) | 48 ( 2.00) | 93 ( 1.93) |
| Rash / 発疹 | 36 ( 1.49) | 36 ( 1.50) | 72 ( 1.49) |
| Eczema / 湿疹 | 27 ( 1.12) | 17 ( 0.71) | 44 ( 0.91) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 22 ( 0.91) | 18 ( 0.75) | 40 ( 0.83) |
| Actinic keratosis / 光線角化症 | 13 ( 0.54) | 18 ( 0.75) | 31 ( 0.64) |
| Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍 | 13 ( 0.54) | 16 ( 0.67) | 29 ( 0.60) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 13 ( 0.54) | 9 ( 0.37) | 22 ( 0.46) |
| Alopecia / 脱毛症 | 12 ( 0.50) | 10 ( 0.42) | 22 ( 0.46) |
| Erythema / 紅斑 | 11 ( 0.45) | 13 ( 0.54) | 24 ( 0.50) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 11 ( 0.45) | 11 ( 0.46) | 22 ( 0.46) |
| Psoriasis / 乾癬 | 10 ( 0.41) | 6 ( 0.25) | 16 ( 0.33) |
| Skin lesion / 皮膚病変 | 10 ( 0.41) | 11 ( 0.46) | 21 ( 0.44) |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 9 ( 0.37) | 10 ( 0.42) | 19 ( 0.39) |
| Ecchymosis / 斑状出血 | 9 ( 0.37) | 10 ( 0.42) | 19 ( 0.39) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 8 ( 0.33) | 3 ( 0.12) | 11 ( 0.23) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dermatitis contact / 接触皮膚炎 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Pruritus generalised / 全身性そう痒症 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Intertrigo / 間擦疹 | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Drug eruption / 薬疹 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Night sweats / 寝汗 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Stasis dermatitis / うっ滞性皮膚炎 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Blister / 水疱 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Hand dermatitis / 手皮膚炎 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Hyperkeratosis / 過角化 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Dermal cyst / 皮膚嚢腫 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Dry skin / 皮膚乾燥 | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.33) | 11 ( 0.23) |
| Hidradenitis / 汗腺炎 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Neurodermatitis / 神経皮膚炎 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Purpura / 紫斑 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Rash papular / 丘疹性皮疹 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rash pruritic / そう痒性皮疹 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Seborrhoeic dermatitis / 脂漏性皮膚炎 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Skin discolouration / 皮膚変色 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Skin disorder / 皮膚障害 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Skin haemorrhage / 皮膚出血 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Skin mass / 皮膚腫瘤 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Cold sweat / 冷汗 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Dermatitis exfoliative / 剥脱性皮膚炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Macule / 斑 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Rash generalised / 全身性皮疹 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Rash maculo-papular / 斑状丘疹状皮疹 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Skin exfoliation / 皮膚剥脱 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Skin plaque / 皮膚局面 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Actinic cheilitis / 光線性口唇炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Angiodermatitis / 血管皮膚炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Asteatosis / 皮脂欠乏症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Butterfly rash / 蝶形皮疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Dermatitis bullous / 水疱性皮膚炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis diaper / おむつ皮膚炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms / 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eczema asteatotic / 皮脂欠乏性湿疹 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Haemorrhage subcutaneous / 皮下出血 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Ischaemic skin ulcer / 虚血性皮膚潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lentigo / 黒子 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lichenoid keratosis / 苔癬様角化症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Necrobiosis lipoidica diabeticorum / 糖尿病性脂肪類壊死症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Onychoclasis / 爪破損 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Papule / 丘疹 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pemphigoid / 類天疱瘡 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Petechiae / 点状出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pigmentation disorder / 色素沈着障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prurigo / 痒疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Purpura senile / 老人性紫斑 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rash erythematous / 紅斑性皮疹 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Rash macular / 斑状皮疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rosacea / 酒さ | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Seborrhoea / 脂漏 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin depigmentation / 皮膚色素脱失 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin fissures / 皮膚亀裂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin hyperpigmentation / 皮膚色素過剰 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Skin irritation / 皮膚刺激 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Skin maceration / 皮膚軟化 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Subcutaneous emphysema / 皮下気腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Swelling face / 顔面腫脹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vasculitic ulcer / 血管炎性潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vitiligo / 尋常性白斑 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Xeroderma / 乾皮症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acne / ざ瘡 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Capillaritis / 毛細血管炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis exfoliative generalised / 全身性剥脱性皮膚炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Diabetic ulcer / 糖尿病性潰瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic wound / 糖尿病創傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eczema nummular / 貨幣状湿疹 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Granuloma annulare / 環状肉芽腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hair texture abnormal / 毛質異常 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Ingrowing nail / 嵌入爪 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Lichen planus / 扁平苔癬 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Nail disorder / 爪の障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Palmoplantar keratoderma / 掌蹠角皮症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Peau d'orange / ポードレンジ | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Perioral dermatitis / 口囲皮膚炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Precancerous skin lesion / 前癌性皮膚病変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pruritus allergic / アレルギー性そう痒症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rhinophyma / 鼻瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin burning sensation / 皮膚灼熱感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin dystrophy / 皮膚ジストロフィー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin erosion / 皮膚びらん | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Solar lentigo / 日光黒子 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Social circumstances / 社会環境 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Bedridden / 寝たきり | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ex-tobacco user / 元タバコ使用者 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Immobile / 運動不能 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Impaired work ability / 就労能力障害者 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Living in residential institution / 施設での生活 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 921 ( 38.07) | 863 ( 35.93) | 1784 ( 37.00) |
| Hypotension / 低血圧 | 562 ( 23.23) | 408 ( 16.99) | 970 ( 20.12) |
| Hypertension / 高血圧 | 237 ( 9.80) | 328 ( 13.66) | 565 ( 11.72) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 34 ( 1.41) | 31 ( 1.29) | 65 ( 1.35) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Haematoma / 血腫 | 33 ( 1.36) | 32 ( 1.33) | 65 ( 1.35) |
| Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患 | 27 ( 1.12) | 15 ( 0.62) | 42 ( 0.87) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 19 ( 0.79) | 21 ( 0.87) | 40 ( 0.83) |
| Peripheral venous disease / 末梢静脈疾患 | 17 ( 0.70) | 11 ( 0.46) | 28 ( 0.58) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 16 ( 0.66) | 24 ( 1.00) | 40 ( 0.83) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 13 ( 0.54) | 15 ( 0.62) | 28 ( 0.58) |
| Varicose vein / 静脈瘤 | 13 ( 0.54) | 9 ( 0.37) | 22 ( 0.46) |
| Intermittent claudication / 間欠性跛行 | 12 ( 0.50) | 10 ( 0.42) | 22 ( 0.46) |
| Peripheral ischaemia / 末梢性虚血 | 11 ( 0.45) | 9 ( 0.37) | 20 ( 0.41) |
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 10 ( 0.41) | 16 ( 0.67) | 26 ( 0.54) |
| Phlebitis / 静脈炎 | 10 ( 0.41) | 6 ( 0.25) | 16 ( 0.33) |
| Blood pressure inadequately controlled / コントロール不良の血圧 | 8 ( 0.33) | 7 ( 0.29) | 15 ( 0.31) |
| Peripheral vascular disorder / 末梢血管障害 | 8 ( 0.33) | 9 ( 0.37) | 17 ( 0.35) |
| Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Arteriosclerosis / 動脈硬化症 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Hypertensive urgency / 高血圧切迫症 | 6 ( 0.25) | 6 ( 0.25) | 12 ( 0.25) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.29) | 12 ( 0.25) |
| Lymphoedema / リンパ浮腫 | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.50) | 17 ( 0.35) |
| Peripheral coldness / 末梢冷感 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Venous thrombosis / 静脈血栓症 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Peripheral embolism / 末梢血管塞栓症 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Thrombophlebitis superficial / 表在性血栓性静脈炎 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Extremity necrosis / 四肢壊死 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Haemorrhage / 出血 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Peripheral artery occlusion / 末梢動脈閉塞 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Shock haemorrhagic / 出血性ショック | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Temporal arteritis / 側頭動脈炎 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Thrombosis / 血栓症 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Venous thrombosis limb / 四肢静脈血栓症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Accelerated hypertension / 進行性高血圧 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Aortic aneurysm rupture / 大動脈瘤破裂 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Aortic arteriosclerosis / 大動脈硬化症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Arterial occlusive disease / 動脈閉塞性疾患 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.17) |
| Hypovolaemic shock / 血液量減少性ショック | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Peripheral artery aneurysm / 末梢動脈瘤 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Peripheral artery thrombosis / 末梢動脈血栓症 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Subclavian artery stenosis / 鎖骨下動脈狭窄 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Varicose ulceration / 静脈瘤性潰瘍 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Angiopathy / 血管障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Aortic dilatation / 大動脈拡張 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Aortic thrombosis / 大動脈血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bleeding varicose vein / 出血性静脈瘤 | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.15) |
| Dry gangrene / 乾性壊疽 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Essential hypertension / 本態性高血圧症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hot flush / ほてり | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive angiopathy / 高血圧性血管障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypertensive emergency / 高血圧緊急症 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Internal haemorrhage / 内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Jugular vein distension / 頚静脈拡張 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Jugular vein thrombosis / 頚静脈血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Leriche syndrome / ルリッシュ症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Peripheral artery haematoma / 末梢動脈血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Post thrombotic syndrome / 血栓後症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Raynaud's phenomenon / レイノー現象 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Shock / ショック | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Subclavian artery thrombosis / 鎖骨下動脈血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subclavian steal syndrome / 鎖骨下動脈スチール症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Systolic hypertension / 収縮期高血圧 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Thrombosed varicose vein / 血栓性静脈瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vascular insufficiency / 血行不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vascular occlusion / 血管閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vascular wall hypertrophy / 血管壁肥厚 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vasodilatation / 血管拡張 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Aneurysm / 動脈瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic dissection / 大動脈解離 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic rupture / 大動脈破裂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Arterial disorder / 動脈障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic vascular disorder / 糖尿病性血管障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Embolism arterial / 動脈塞栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Femoral artery aneurysm / 大腿動脈瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Flushing / 潮紅 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhagic infarction / 出血性梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Iliac artery embolism / 腸骨動脈塞栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ischaemia / 虚血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Labile blood pressure / 不安定血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Labile hypertension / 不安定高血圧 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Malignant hypertension / 悪性高血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Microangiopathy / 微小血管症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Orthostatic hypertension / 起立性高血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pallor / 蒼白 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Phlebitis superficial / 表在性静脈炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renovascular hypertension / 腎血管性高血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Supine hypertension / 仰臥位高血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Varicophlebitis / 静脈瘤性静脈炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Varicose vein ruptured / 静脈瘤破裂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular pain / 血管痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| White coat hypertension / 白衣性高血圧 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment at the greatest severity.
- 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.

**Table 4-35　副作用発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）**

Source：Table 14.3.1-1.5.a

**CLCZ696D2301**

**Table 14.3.1-1.5.a**
**Suspected drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events during treatment run-in epoch, by primary system organ class, preferred term and treatment**
**Enrolled set**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in<br>N=5746<br>n (%) | LCZ696 run-in<br>N=5205<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 370 ( 6.44) | 274 ( 5.26) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 11 ( 0.19) | 3 ( 0.06) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Bradycardia / 徐脈 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Cardiac failure / 心不全 | 5 ( 0.09) | 0 ( 0.00) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Sinus node dysfunction / 洞結節機能不全 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 6 ( 0.10) | 1 ( 0.02) |
| Vertigo / 回転性めまい | 5 ( 0.09) | 1 ( 0.02) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Eye disorders / 眼障害 | 6 ( 0.10) | 2 ( 0.04) |
| Eye irritation / 眼刺激 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Periorbital oedema / 眼窩周囲浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ocular discomfort / 眼部不快感 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vision blurred / 霧視 | 4 ( 0.07) | 0 ( 0.00) |
| Visual impairment / 視力障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 35 ( 0.61) | 13 ( 0.25) |
| Nausea / 悪心 | 10 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Diarrhoea / 下痢 | 12 ( 0.21) | 3 ( 0.06) |
| Dry mouth / 口内乾燥 | 1 ( 0.02) | 2 ( 0.04) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 3 ( 0.05) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Frequent bowel movements / 排便回数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastritis / 胃炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypoaesthesia oral / 口の感覚鈍麻 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Vomiting / 嘔吐 | 4 ( 0.07) | 1 ( 0.02) |
| Constipation / 便秘 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Faeces soft / 軟便 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Flatulence / 鼓腸 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Gastric disorder / 胃障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 23 ( 0.40) | 11 ( 0.21) |
| Fatigue / 疲労 | 10 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Asthenia / 無力症 | 6 ( 0.10) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Exercise tolerance decreased / 運動耐性低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pain / 疼痛 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Face oedema / 顔面浮腫 | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Peripheral swelling / 末梢腫脹 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypersensitivity / 過敏症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 6 ( 0.10) | 4 ( 0.08) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia / 肺炎 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Rhinitis / 鼻炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Viral infection / ウイルス感染 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Extra dose administered / 規定量以上の投与 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Investigations / 臨床検査 | 33 ( 0.57) | 41 ( 0.79) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 7 ( 0.12) | 18 ( 0.35) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 9 ( 0.16) | 10 ( 0.19) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 9 ( 0.16) | 6 ( 0.12) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Low density lipoprotein increased / 低比重リポ蛋白増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Weight increased / 体重増加 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 3 ( 0.05) | 0 ( 0.00) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Blood uric acid abnormal / 血中尿酸異常 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| International normalised ratio fluctuation / 国際標準比変動 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 56 ( 0.97) | 30 ( 0.58) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 48 ( 0.84) | 28 ( 0.54) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Gout / 痛風 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hypervolaemia / 血液量増加症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 7 ( 0.12) | 2 ( 0.04) |
| Back pain / 背部痛 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arthralgia / 関節痛 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Muscle tightness / 筋緊張 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Neck pain / 頚部痛 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 45 ( 0.78) | 30 ( 0.58) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 30 ( 0.52) | 18 ( 0.35) |
| Headache / 頭痛 | 9 ( 0.16) | 4 ( 0.08) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 1 ( 0.02) | 4 ( 0.08) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Dizziness postural / 体位性めまい | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Lethargy / 嗜眠 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Memory impairment / 記憶障害 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Disturbance in attention / 注意力障害 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Drooling / よだれ | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Head discomfort / 頭部不快感 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Paraesthesia / 錯感覚 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Somnolence / 傾眠 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Syncope / 失神 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Tremor / 振戦 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 2 ( 0.03) | 3 ( 0.06) |
| Insomnia / 不眠症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Mood altered / 気分変化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anxiety / 不安 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Nervousness / 神経過敏 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Nightmare / 悪夢 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 67 ( 1.17) | 32 ( 0.61) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 40 ( 0.70) | 14 ( 0.27) |
| Renal failure / 腎不全 | 10 ( 0.17) | 11 ( 0.21) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 16 ( 0.28) | 3 ( 0.06) |
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 1 ( 0.02) | 3 ( 0.06) |
| Urinary incontinence / 尿失禁 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urinary retention / 尿閉 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20 ( 0.35) | 12 ( 0.23) |
| Cough / 咳嗽 | 11 ( 0.19) | 6 ( 0.12) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 7 ( 0.12) | 2 ( 0.04) |
| Nasal pruritus / 鼻そう痒症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Allergic cough / アレルギー性咳嗽 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Catarrh / カタル | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Epistaxis / 鼻出血 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Pharyngeal inflammation / 咽頭の炎症 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 18 ( 0.31) | 31 ( 0.60) |
| Pruritus / そう痒症 | 4 ( 0.07) | 14 ( 0.27) |
| Pruritus generalised / 全身性そう痒症 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 2 ( 0.03) | 3 ( 0.06) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 2 ( 0.03) | 2 ( 0.04) |
| Acne / ざ瘡 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alopecia / 脱毛症 | 1 ( 0.02) | 1 ( 0.02) |
| Eczema / 湿疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 2 ( 0.03) | 1 ( 0.02) |
| Onychoclasis / 爪破損 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pruritus allergic / アレルギー性そう痒症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rash / 発疹 | 6 ( 0.10) | 1 ( 0.02) |
| Skin irritation / 皮膚刺激 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Valsartan run-in N=5746 n (%) | LCZ696 run-in N=5205 n (%) |
|---|---|---|
| Skin reaction / 皮膚反応 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rash macular / 斑状皮疹 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 129 ( 2.25) | 92 ( 1.77) |
| Hypotension / 低血圧 | 113 ( 1.97) | 84 ( 1.61) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 8 ( 0.14) | 4 ( 0.08) |
| Hypertension / 高血圧 | 3 ( 0.05) | 3 ( 0.06) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral coldness / 末梢冷感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Flushing / 潮紅 | 2 ( 0.03) | 0 ( 0.00) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |
| Systolic hypertension / 収縮期高血圧 | 1 ( 0.02) | 0 ( 0.00) |

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment at the greatest severity.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are presented in descending order of frequency in the LCZ696 run-in column.
- MedDRA Version 22.0 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-36　　副作用発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.5

**CLCZ696D2301**

**Table 14.3.1-1.5**
**Suspected drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events during randomized treatment epoch, by primary system organ class, preferred term and treatment**
**Safety set**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 768 ( 31.75) | 725 ( 30.18) | 1493 ( 30.97) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 6 ( 0.25) | 5 ( 0.21) | 11 ( 0.23) |
| Anaemia / 貧血 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Anaemia macrocytic / 大球性貧血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Leukopenia / 白血球減少症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thrombotic thrombocytopenic purpura / 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Leukocytosis / 白血球増加症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 49 ( 2.03) | 42 ( 1.75) | 91 ( 1.89) |
| Cardiac failure / 心不全 | 14 ( 0.58) | 22 ( 0.92) | 36 ( 0.75) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 8 ( 0.33) | 4 ( 0.17) | 12 ( 0.25) |
| Palpitations / 動悸 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Atrial flutter / 心房粗動 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Bradycardia / 徐脈 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Cardiac discomfort / 心不快感 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Aortic valve incompetence / 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arteriosclerosis coronary artery / 冠動脈硬化症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cardiac amyloidosis / 心アミロイドーシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Chronotropic incompetence / 変時性応答不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Left ventricular hypertrophy / 左室肥大 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Tricuspid valve incompetence / 三尖弁閉鎖不全症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ventricular arrhythmia / 心室性不整脈 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tachycardia / 頻脈 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 12 ( 0.50) | 4 ( 0.17) | 16 ( 0.33) |
| Vertigo / 回転性めまい | 12 ( 0.50) | 4 ( 0.17) | 16 ( 0.33) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eye disorders / 眼障害 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Vision blurred / 霧視 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Eye haemorrhage / 眼出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Macular degeneration / 黄斑変性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Photopsia / 光視症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 27 ( 1.12) | 29 ( 1.21) | 56 ( 1.16) |
| Diarrhoea / 下痢 | 10 ( 0.41) | 8 ( 0.33) | 18 ( 0.37) |
| Nausea / 悪心 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Vomiting / 嘔吐 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Constipation / 便秘 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Abdominal discomfort / 腹部不快感 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Flatulence / 鼓腸 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastritis / 胃炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haematochezia / 血便排泄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Anal spasm / 肛門痙攣 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ascites / 腹水 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Chronic gastritis / 慢性胃炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dry mouth / 口内乾燥 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Frequent bowel movements / 排便回数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatitis acute / 急性膵炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Paraesthesia oral / 口の錯感覚 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Toothache / 歯痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 38 ( 1.57) | 46 ( 1.92) | 84 ( 1.74) |
| Fatigue / 疲労 | 15 ( 0.62) | 13 ( 0.54) | 28 ( 0.58) |
| Asthenia / 無力症 | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.42) | 15 ( 0.31) |
| Malaise / 倦怠感 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.33) | 10 ( 0.21) |
| Face oedema / 顔面浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gait disturbance / 歩行障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| General physical health deterioration / 全身健康状態悪化 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pain / 疼痛 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Performance status decreased / 活動状態低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pyrexia / 発熱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac death / 心臓死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Chest pain / 胸痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Drug intolerance / 薬物不耐性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Feeling abnormal / 異常感 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Peripheral swelling / 末梢腫脹 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Physical deconditioning / 体調不良 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Sudden death / 突然死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Unevaluable event / 評価不能の事象 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Hepatic function abnormal / 肝機能異常 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Portal hypertension / 門脈圧亢進症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Steatohepatitis / 脂肪性肝炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Food allergy / 食物アレルギー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.37) | 16 ( 0.33) |
| Influenza / インフルエンザ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung infection / 肺感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nasopharyngitis / 上咽頭炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pharyngotonsillitis / 咽頭扁桃炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Postoperative wound infection / 術後創感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Viral infection / ウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Epiglottitis / 喉頭蓋炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pulpitis dental / 歯髄炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Sepsis / 敗血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 10 ( 0.41) | 10 ( 0.42) | 20 ( 0.41) |
| Fall / 転倒 | 9 ( 0.37) | 9 ( 0.37) | 18 ( 0.37) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin laceration / 皮膚裂傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin abrasion / 皮膚擦過傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Investigations / 臨床検査 | 69 ( 2.85) | 101 ( 4.20) | 170 ( 3.53) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 24 ( 0.99) | 33 ( 1.37) | 57 ( 1.18) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 19 ( 0.79) | 24 ( 1.00) | 43 ( 0.89) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 13 ( 0.54) | 20 ( 0.83) | 33 ( 0.68) |
| Blood pressure decreased / 血圧低下 | 8 ( 0.33) | 3 ( 0.12) | 11 ( 0.23) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.42) | 16 ( 0.33) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alpha 1 globulin increased / α１グロブリン増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alpha 1 microglobulin increased / α１ミクログロブリン増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Antinuclear antibody positive / 抗核抗体陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Carbon dioxide decreased / 二酸化炭素減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Carotid intima-media thickness increased / 頚動脈内膜中膜肥厚度増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram Q wave abnormal / 心電図異常Q波 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram abnormal / 心電図異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemoglobin increased / ヘモグロビン増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Light chain analysis increased / 軽鎖分析値増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lymphocyte percentage decreased / リンパ球百分率減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mini mental status examination / ミニメンタルステート検査 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Platelet count decreased / 血小板数減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Red blood cell sedimentation rate increased / 血沈亢進 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urine albumin/creatinine ratio increased / 尿中アルブミン／クレアチニン比増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urine osmolarity decreased / 尿浸透圧低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Blood creatine increased / 血中クレアチン増加 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Blood potassium decreased / 血中カリウム減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood pressure systolic decreased / 収縮期血圧低下 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Creatinine renal clearance decreased / 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ejection fraction decreased / 駆出率減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram QT prolonged / 心電図ＱＴ延長 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eosinophil count increased / 好酸球数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Glomerular filtration rate abnormal / 糸球体濾過率異常 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Heart rate increased / 心拍数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Liver function test increased / 肝機能検査値上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased / 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Troponin increased / トロポニン増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Weight decreased / 体重減少 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Weight increased / 体重増加 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 133 ( 5.50) | 170 ( 7.08) | 303 ( 6.29) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 108 ( 4.46) | 151 ( 6.29) | 259 ( 5.37) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Dehydration / 脱水 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Gout / 痛風 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Electrolyte imbalance / 電解質失調 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hypercalcaemia / 高カルシウム血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperlipidaemia / 高脂血症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hypernatraemia / 高ナトリウム血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hypervolaemia / 血液量増加症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypochloraemia / 低クロール血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypoproteinaemia / 低蛋白血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic metabolic decompensation / 糖尿病性代謝代償不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hypermagnesaemia / 高マグネシウム血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 12 ( 0.50) | 6 ( 0.25) | 18 ( 0.37) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Back pain / 背部痛 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Polymyositis / 多発性筋炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rheumatoid arthritis / 関節リウマチ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spinal deformity / 脊柱変形 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vertebral wedging / 楔状椎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arthralgia / 関節痛 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| 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） | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Basal cell carcinoma / 基底細胞癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Monoclonal gammopathy / 単クローン性免疫グロブリン血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Malignant melanoma / 悪性黒色腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Plasma cell myeloma / 形質細胞性骨髄腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 105 ( 4.34) | 80 ( 3.33) | 185 ( 3.84) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dizziness / 浮動性めまい | 62 ( 2.56) | 47 ( 1.96) | 109 ( 2.26) |
| Syncope / 失神 | 21 ( 0.87) | 16 ( 0.67) | 37 ( 0.77) |
| Headache / 頭痛 | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.37) | 15 ( 0.31) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Cognitive disorder / 認知障害 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Balance disorder / 平衡障害 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Cerebral ischaemia / 脳虚血 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Central nervous system lesion / 中枢神経系病変 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral arteriosclerosis / 脳動脈硬化症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cerebral microangiopathy / 脳微小血管症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dementia / 認知症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dementia Alzheimer's type / アルツハイマー型認知症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Memory impairment / 記憶障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Neurodegenerative disorder / 神経変性障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Parkinsonism / パーキンソニズム | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Uraemic encephalopathy / 尿毒症性脳症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dizziness exertional / 労作性めまい | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic encephalopathy / 肝性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive encephalopathy / 高血圧性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lethargy / 嗜眠 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Product issues / 製品の問題 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Device dislocation / 医療機器位置異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Product taste abnormal / 製品の異味 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 9 ( 0.37) | 7 ( 0.29) | 16 ( 0.33) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Insomnia / 不眠症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Agitation / 激越 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anxiety / 不安 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Depression / うつ病 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Disorientation / 失見当識 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hallucination, auditory / 幻聴 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mental disorder / 精神障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mental disorder due to a general medical condition / 身体疾患による精神障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Poverty of speech / 発語の乏しさ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Affect lability / 感情不安定 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aggression / 攻撃性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Emotional disorder / 情動障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hallucination / 幻覚 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hallucinations, mixed / 混合性幻覚 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Mental status changes / 精神状態変化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 192 ( 7.94) | 241 ( 10.03) | 433 ( 8.98) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 125 ( 5.17) | 154 ( 6.41) | 279 ( 5.79) |
| Renal failure / 腎不全 | 34 ( 1.41) | 50 ( 2.08) | 84 ( 1.74) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 33 ( 1.36) | 54 ( 2.25) | 87 ( 1.80) |
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 11 ( 0.45) | 11 ( 0.46) | 22 ( 0.46) |
| Dysuria / 排尿困難 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haematuria / 血尿 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pollakiuria / 頻尿 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prerenal failure / 腎前性腎不全 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Renal artery stenosis / 腎動脈狭窄症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal injury / 腎損傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Urinary tract inflammation / 尿路の炎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nocturia / 夜間頻尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sexual dysfunction / 性機能不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gynaecomastia / 女性化乳房 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 31 ( 1.28) | 26 ( 1.08) | 57 ( 1.18) |
| Cough / 咳嗽 | 21 ( 0.87) | 8 ( 0.33) | 29 ( 0.60) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.46) | 15 ( 0.31) |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Epiglottic oedema / 喉頭蓋浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary arterial hypertension / 肺動脈性肺高血圧症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Restrictive pulmonary disease / 拘束性肺疾患 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Asthma / 喘息 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Catarrh / カタル | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pleural effusion / 胸水 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 32 ( 1.32) | 18 ( 0.75) | 50 ( 1.04) |
| Pruritus / そう痒症 | 9 ( 0.37) | 5 ( 0.21) | 14 ( 0.29) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 6 ( 0.25) | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.15) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Alopecia / 脱毛症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Rash / 発疹 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Butterfly rash / 蝶形皮疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Night sweats / 寝汗 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pruritus generalised / 全身性そう痒症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Rash maculo-papular / 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin discolouration / 皮膚変色 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin hyperpigmentation / 皮膚色素過剰 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Urticaria / 蕁麻疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Drug eruption / 薬疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hair texture abnormal / 毛質異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Onychoclasis / 爪破損 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rash pruritic / そう痒性皮疹 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 391 ( 16.16) | 275 ( 11.45) | 666 ( 13.81) |
| Hypotension / 低血圧 | 372 ( 15.38) | 254 ( 10.57) | 626 ( 12.98) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 13 ( 0.54) | 13 ( 0.54) | 26 ( 0.54) |
| Hypertension / 高血圧 | 4 ( 0.17) | 12 ( 0.50) | 16 ( 0.33) |
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hot flush / ほてり | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral embolism / 末梢血管塞栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subclavian artery stenosis / 鎖骨下動脈狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subclavian steal syndrome / 鎖骨下動脈スチール症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vascular wall hypertrophy / 血管壁肥厚 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Jugular vein distension / 頚静脈拡張 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Labile blood pressure / 不安定血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Shock / ショック | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment at the greatest severity.
- 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.

**Table 4-37　重篤な有害事象発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.14

**CLCZ696D2301**

**Table 14.3.1-1.14**
**Treatment emergent (newly occurring or worsening) serious 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<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one SAE | 1424 ( 58.87) | 1416 ( 58.95) | 2840 ( 58.91) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 89 ( 3.68) | 94 ( 3.91) | 183 ( 3.80) |
| Anaemia / 貧血 | 68 ( 2.81) | 67 ( 2.79) | 135 ( 2.80) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 6 ( 0.25) | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.15) |
| Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Microcytic anaemia / 小球性貧血 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Anaemia macrocytic / 大球性貧血 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Anaemia vitamin B12 deficiency / ビタミンＢ１２欠乏性貧血 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Blood loss anaemia / 失血性貧血 | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.29) | 9 ( 0.19) |
| Leukopenia / 白血球減少症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Neutropenia / 好中球減少症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Acquired haemophilia / 後天性血友病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Coagulopathy / 凝血異常 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hypersplenism / 脾機能亢進 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Immune thrombocytopenic purpura / 免疫性血小板減少性紫斑病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Leukocytosis / 白血球増加症 | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.15) |
| Lymphadenopathy mediastinal / 縦隔リンパ節腫脹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancytopenia / 汎血球減少症 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Splenic infarction / 脾臓梗塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thrombocytosis / 血小板増加症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaemia megaloblastic / 巨赤芽球性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Autoimmune haemolytic anaemia / 自己免疫性溶血性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Disseminated intravascular coagulation / 播種性血管内凝固 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypercoagulation / 凝固亢進 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphadenitis / リンパ節炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphadenopathy / リンパ節症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Nephrogenic anaemia / 腎性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Normochromic normocytic anaemia / 正色素性正球性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Splenitis / 脾炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 782 ( 32.33) | 775 ( 32.26) | 1557 ( 32.30) |
| Cardiac failure / 心不全 | 340 ( 14.06) | 380 ( 15.82) | 720 ( 14.93) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 162 ( 6.70) | 145 ( 6.04) | 307 ( 6.37) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 86 ( 3.56) | 83 ( 3.46) | 169 ( 3.51) |
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 85 ( 3.51) | 77 ( 3.21) | 162 ( 3.36) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 60 ( 2.48) | 54 ( 2.25) | 114 ( 2.36) |
| Angina unstable / 不安定狭心症 | 50 ( 2.07) | 43 ( 1.79) | 93 ( 1.93) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 42 ( 1.74) | 50 ( 2.08) | 92 ( 1.91) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 32 ( 1.32) | 35 ( 1.46) | 67 ( 1.39) |
| Atrial flutter / 心房粗動 | 31 ( 1.28) | 23 ( 0.96) | 54 ( 1.12) |
| Bradycardia / 徐脈 | 27 ( 1.12) | 24 ( 1.00) | 51 ( 1.06) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 26 ( 1.07) | 30 ( 1.25) | 56 ( 1.16) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 24 ( 0.99) | 27 ( 1.12) | 51 ( 1.06) |
| Sinus node dysfunction / 洞結節機能不全 | 18 ( 0.74) | 12 ( 0.50) | 30 ( 0.62) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 17 ( 0.70) | 30 ( 1.25) | 47 ( 0.97) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardio-respiratory arrest / 心肺停止 | 15 ( 0.62) | 13 ( 0.54) | 28 ( 0.58) |
| Acute left ventricular failure / 急性左室不全 | 14 ( 0.58) | 15 ( 0.62) | 29 ( 0.60) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 12 ( 0.50) | 6 ( 0.25) | 18 ( 0.37) |
| Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群 | 11 ( 0.45) | 13 ( 0.54) | 24 ( 0.50) |
| Ventricular tachycardia / 心室性頻脈 | 9 ( 0.37) | 4 ( 0.17) | 13 ( 0.27) |
| Atrioventricular block complete / 完全房室ブロック | 8 ( 0.33) | 11 ( 0.46) | 19 ( 0.39) |
| Atrial tachycardia / 心房頻脈 | 7 ( 0.29) | 2 ( 0.08) | 9 ( 0.19) |
| Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.46) | 18 ( 0.37) |
| Atrioventricular block / 房室ブロック | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Left ventricular failure / 左室不全 | 6 ( 0.25) | 5 ( 0.21) | 11 ( 0.23) |
| Supraventricular tachycardia / 上室性頻脈 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Aortic valve stenosis / 大動脈弁狭窄 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Arteriosclerosis coronary artery / 冠動脈硬化症 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Atrioventricular block second degree / 第二度房室ブロック | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Cardiopulmonary failure / 心肺不全 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Ventricular fibrillation / 心室細動 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Bradyarrhythmia / 徐脈性不整脈 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Chronic left ventricular failure / 慢性左室不全 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Palpitations / 動悸 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Pericardial effusion / 心嚢液貯留 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Pulseless electrical activity / 無脈性電気活動 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Tachyarrhythmia / 頻脈性不整脈 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Tachycardia / 頻脈 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Aortic valve incompetence / 大動脈弁閉鎖不全症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Cardiac tamponade / 心タンポナーデ | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Cardiorenal syndrome / 心腎症候群 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Congestive cardiomyopathy / うっ血性心筋症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Mitral valve prolapse / 僧帽弁逸脱 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Myocarditis / 心筋炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bundle branch block left / 左脚ブロック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac amyloidosis / 心アミロイドーシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac asthma / 心臓性喘息 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac discomfort / 心不快感 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cardiac fibrillation / 心細動 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac valve disease / 心臓弁膜疾患 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac ventricular disorder / 心室障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiovascular disorder / 心血管障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiovascular insufficiency / 心血管不全 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Hypertensive heart disease / 高血圧性心疾患 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Intracardiac mass / 心臓内腫瘤 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Myocardial rupture / 心筋断裂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pericarditis / 心膜炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pericarditis constrictive / 収縮性心膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sinus arrest / 洞停止 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Sinus bradycardia / 洞性徐脈 | 1 ( 0.04) | 8 ( 0.33) | 9 ( 0.19) |
| Supraventricular extrasystoles / 上室性期外収縮 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Torsade de pointes / トルサード　ド　ポアント | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Trifascicular block / 三束ブロック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ventricular arrhythmia / 心室性不整脈 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ventricular dyssynchrony / 心室同期不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adams-Stokes syndrome / アダムス・ストークス症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic valve disease / 大動脈弁疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Arrhythmia supraventricular / 上室性不整脈 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Atrial thrombosis / 心房血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac flutter / 心粗動 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiomegaly / 心拡大 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiomyopathy / 心筋症 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Cor pulmonale / 肺性心 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Coronary artery occlusion / 冠動脈閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Left ventricular dysfunction / 左室機能不全 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Microvascular coronary artery disease / 微小血管性冠動脈疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mitral valve calcification / 僧帽弁石灰化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nodal rhythm / 結節性調律 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Right ventricular dysfunction / 右室機能不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Right ventricular failure / 右室不全 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Sinoatrial block / 洞房ブロック | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Sinus tachycardia / 洞性頻脈 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Stress cardiomyopathy / ストレス心筋症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Systolic dysfunction / 収縮機能障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tricuspid valve incompetence / 三尖弁閉鎖不全症 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害 | 6 ( 0.25) | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.17) |
| Gastrointestinal arteriovenous malformation / 胃腸管動静脈奇形 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Atrial septal defect / 心房中隔欠損症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| LUMBAR syndrome / ＬＵＭＢＡＲ症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Phimosis / 包茎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vertebral artery hypoplasia / 椎骨動脈形成不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Congenital coronary artery malformation / 先天性冠動脈奇形 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Congenital megaureter / 先天性巨大尿管 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 15 ( 0.62) | 4 ( 0.17) | 19 ( 0.39) |
| Vertigo / 回転性めまい | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 5 ( 0.21) | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.12) |
| Deafness unilateral / 片耳難聴 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sudden hearing loss / 突発性難聴 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vestibular ischaemia / 前庭虚血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 8 ( 0.33) | 7 ( 0.29) | 15 ( 0.31) |
| Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Hypercorticoidism / 高コルチコイド症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperparathyroidism / 副甲状腺機能亢進症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Inappropriate antidiuretic hormone secretion / 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Parathyroid hyperplasia / 副甲状腺過形成 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Goitre / 甲状腺腫 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Eye disorders / 眼障害 | 27 ( 1.12) | 21 ( 0.87) | 48 ( 1.00) |
| Cataract / 白内障 | 14 ( 0.58) | 12 ( 0.50) | 26 ( 0.54) |
| Glaucoma / 緑内障 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Blindness unilateral / 片側失明 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Entropion / 眼瞼内反 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eye pain / 眼痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Macular degeneration / 黄斑変性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Macular fibrosis / 黄斑線維症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Narrow anterior chamber angle / 前房狭隅角 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Retinal detachment / 網膜剥離 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Retinal haemorrhage / 網膜出血 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Retinal vein occlusion / 網膜静脈閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vision blurred / 霧視 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Visual acuity reduced / 視力低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Amaurosis fugax / 一過性黒内障 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cataract diabetic / 糖尿病性白内障 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Maculopathy / 黄斑症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Neovascular age-related macular degeneration / 新生血管加齢黄斑変性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pterygium / 翼状片 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 192 ( 7.94) | 216 ( 8.99) | 408 ( 8.46) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 29 ( 1.20) | 32 ( 1.33) | 61 ( 1.27) |
| Diarrhoea / 下痢 | 13 ( 0.54) | 14 ( 0.58) | 27 ( 0.56) |
| Nausea / 悪心 | 12 ( 0.50) | 5 ( 0.21) | 17 ( 0.35) |
| Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア | 10 ( 0.41) | 13 ( 0.54) | 23 ( 0.48) |
| Rectal haemorrhage / 直腸出血 | 9 ( 0.37) | 4 ( 0.17) | 13 ( 0.27) |
| Vomiting / 嘔吐 | 9 ( 0.37) | 11 ( 0.46) | 20 ( 0.41) |
| Ascites / 腹水 | 8 ( 0.33) | 9 ( 0.37) | 17 ( 0.35) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 8 ( 0.33) | 3 ( 0.12) | 11 ( 0.23) |
| Melaena / メレナ | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |
| Small intestinal obstruction / 小腸閉塞 | 7 ( 0.29) | 5 ( 0.21) | 12 ( 0.25) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.46) | 18 ( 0.37) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Colitis / 大腸炎 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Haemorrhoids / 痔核 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Intestinal obstruction / 腸閉塞 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Large intestine polyp / 大腸ポリープ | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Pancreatitis acute / 急性膵炎 | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.37) | 14 ( 0.29) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Haematochezia / 血便排泄 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Abdominal hernia / 腹部ヘルニア | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Colitis ulcerative / 潰瘍性大腸炎 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dyspepsia / 消化不良 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Enteritis / 小腸炎 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Gastritis / 胃炎 | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.21) |
| Intestinal ischaemia / 腸管虚血 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Varices oesophageal / 食道静脈瘤 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Abdominal wall haematoma / 腹壁血腫 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Chronic gastritis / 慢性胃炎 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Colitis microscopic / 顕微鏡的大腸炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Constipation / 便秘 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.17) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Gastric ulcer haemorrhage / 出血性胃潰瘍 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Haematemesis / 吐血 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Ileus / イレウス | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Obstructive pancreatitis / 閉塞性膵炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Pancreatitis / 膵炎 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Retroperitoneal haematoma / 後腹膜血腫 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Umbilical hernia / 臍ヘルニア | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal pain lower / 下腹部痛 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Anal fissure / 裂肛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anal fistula / 痔瘻 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Anal incontinence / 肛門失禁 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Appendiceal mucocoele / 虫垂粘液嚢胞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colitis ischaemic / 虚血性大腸炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Crohn's disease / クローン病 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dental caries / 齲歯 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diverticular perforation / 憩室穿孔 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Diverticulum / 憩室 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diverticulum intestinal haemorrhagic / 出血性腸憩室 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Duodenal polyp / 十二指腸ポリープ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Duodenal ulcer haemorrhage / 出血性十二指腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Erosive oesophagitis / びらん性食道炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Faecaloma / 糞塊 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gastric haemorrhage / 胃出血 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Gastric polyps / 胃ポリープ | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gastritis erosive / びらん性胃炎 | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.17) |
| Gastrointestinal ulcer / 胃腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal ulcer haemorrhage / 出血性胃腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhagic erosive gastritis / 出血性びらん性胃炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ileus paralytic / 麻痺性イレウス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Incarcerated inguinal hernia / 嵌頓鼠径ヘルニア | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Inguinal hernia, obstructive / 閉塞性鼠径ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal haemorrhage / 腸出血 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Intestinal infarction / 腸梗塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal perforation / 腸管穿孔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal polyp / 腸管ポリープ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal strangulation / 腸絞扼 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intra-abdominal haemorrhage / 腹腔内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Large intestine perforation / 大腸穿孔 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Lower gastrointestinal haemorrhage / 下部消化管出血 | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.15) |
| Mallory-Weiss syndrome / マロリー・ワイス症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Mouth haemorrhage / 口腔内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatitis chronic / 慢性膵炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatitis necrotising / 壊死性膵炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatitis relapsing / 再発性膵炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peptic ulcer haemorrhage / 出血性消化性潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rectal prolapse / 直腸脱 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Small intestinal haemorrhage / 小腸出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Subileus / 亜イレウス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anal haemorrhage / 肛門出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic gastroenteropathy / 糖尿病性胃腸障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diaphragmatic hernia / 横隔膜ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dieulafoy's vascular malformation / デュラフォア血管奇形 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diverticulum intestinal / 腸憩室 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Duodenitis / 十二指腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Faeces discoloured / 変色便 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Femoral hernia / 大腿ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastric disorder / 胃障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastritis haemorrhagic / 出血性胃炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal perforation / 消化管穿孔 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal polyp haemorrhage / 胃腸ポリープ出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal wall thickening / 消化管壁肥厚 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhoidal haemorrhage / 痔出血 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Impaired gastric emptying / 胃排出不全 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Incarcerated umbilical hernia / 嵌頓臍ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intra-abdominal haematoma / 腹腔内血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Large intestinal obstruction / 大腸閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal haemorrhage / 食道出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Oesophageal perforation / 食道穿孔 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal ulcer / 食道潰瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Peritoneal haemorrhage / 腹膜出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Portal hypertensive gastropathy / 門脈圧亢進性胃障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Proctitis / 直腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rectal polyp / 直腸ポリープ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Salivary gland calculus / 唾液腺結石 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Toothache / 歯痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 190 ( 7.85) | 171 ( 7.12) | 361 ( 7.49) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 42 ( 1.74) | 37 ( 1.54) | 79 ( 1.64) |
| Death / 死亡 | 34 ( 1.41) | 23 ( 0.96) | 57 ( 1.18) |
| Sudden death / 突然死 | 21 ( 0.87) | 22 ( 0.92) | 43 ( 0.89) |
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 15 ( 0.62) | 16 ( 0.67) | 31 ( 0.64) |
| Asthenia / 無力症 | 12 ( 0.50) | 21 ( 0.87) | 33 ( 0.68) |
| Multiple organ dysfunction syndrome / 多臓器機能不全症候群 | 10 ( 0.41) | 7 ( 0.29) | 17 ( 0.35) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| General physical health deterioration / 全身健康状態悪化 | 9 ( 0.37) | 5 ( 0.21) | 14 ( 0.29) |
| Pyrexia / 発熱 | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.54) | 21 ( 0.44) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 6 ( 0.25) | 12 ( 0.50) | 18 ( 0.37) |
| Chest discomfort / 胸部不快感 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Fatigue / 疲労 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Cardiac death / 心臓死 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Gait disturbance / 歩行障害 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Impaired healing / 治癒不良 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Chest pain / 胸痛 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Incarcerated hernia / 嵌頓ヘルニア | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Malaise / 倦怠感 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Necrosis / 壊死 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Oedema / 浮腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Adverse drug reaction / 医薬品副作用 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Concomitant disease progression / 随伴疾患進行 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Condition aggravated / 状態悪化 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Disuse syndrome / 廃用症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Euthanasia / 安楽死 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Impaired self-care / セルフケア障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Implant site haemorrhage / 埋込み部位出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Influenza like illness / インフルエンザ様疾患 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lithiasis / 結石症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mass / 腫瘤 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Pain / 疼痛 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Peripheral swelling / 末梢腫脹 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Stenosis / 狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Surgical failure / 外科手術不成功 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Systemic inflammatory response syndrome / 全身性炎症反応症候群 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Ulcer haemorrhage / 潰瘍性出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vascular stent stenosis / 血管ステント狭窄 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Catheter site haemorrhage / カテーテル留置部位出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyperthermia / 高熱 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ill-defined disorder / 不明確な障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Medical device discomfort / 医療機器不快感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Swelling / 腫脹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Treatment noncompliance / 治療非遵守 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Unevaluable event / 評価不能の事象 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 84 ( 3.47) | 92 ( 3.83) | 176 ( 3.65) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 17 ( 0.70) | 19 ( 0.79) | 36 ( 0.75) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 14 ( 0.58) | 11 ( 0.46) | 25 ( 0.52) |
| Hepatic steatosis / 脂肪肝 | 10 ( 0.41) | 10 ( 0.42) | 20 ( 0.41) |
| Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎 | 8 ( 0.33) | 9 ( 0.37) | 17 ( 0.35) |
| Jaundice / 黄疸 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Bile duct stone / 胆管結石 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Cholecystitis chronic / 慢性胆嚢炎 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Hepatic cyst / 肝嚢胞 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Hepatic function abnormal / 肝機能異常 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |
| Cholangitis / 胆管炎 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hepatic cirrhosis / 肝硬変 | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.25) | 10 ( 0.21) |
| Hepatic failure / 肝不全 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Bile duct obstruction / 胆管閉塞 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Biliary colic / 胆道仙痛 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Gallbladder rupture / 胆嚢破裂 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Bile duct stenosis / 胆管狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Biliary dyskinesia / 胆道ジスキネジア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholangitis acute / 急性胆管炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Cholelithiasis migration / 脱落胆石 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gallbladder disorder / 胆嚢障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic mass / 肝腫瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatocellular injury / 肝細胞損傷 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Hepatorenal syndrome / 肝腎症候群 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Jaundice cholestatic / 胆汁うっ滞性黄疸 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Liver disorder / 肝障害 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Nonalcoholic fatty liver disease / 非アルコール性脂肪性肝疾患 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Portal hypertension / 門脈圧亢進症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Chronic hepatic failure / 慢性肝不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cirrhosis alcoholic / アルコール性肝硬変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cryptogenic cirrhosis / 特発性肝硬変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemobilia / 血性胆汁 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic lesion / 肝病変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatitis / 肝炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatitis acute / 急性肝炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hepatobiliary disease / 肝胆道系疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatomegaly / 肝腫大 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hepatosplenomegaly / 肝脾腫大 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Liver injury / 肝損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Portal vein thrombosis / 門脈血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Primary biliary cholangitis / 原発性胆汁性胆管炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Steatohepatitis / 脂肪性肝炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaphylactic shock / アナフィラキシーショック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Sarcoidosis / サルコイドーシス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Food allergy / 食物アレルギー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 404 ( 16.70) | 442 ( 18.40) | 846 ( 17.55) |
| Pneumonia / 肺炎 | 162 ( 6.70) | 178 ( 7.41) | 340 ( 7.05) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 54 ( 2.23) | 68 ( 2.83) | 122 ( 2.53) |
| Sepsis / 敗血症 | 34 ( 1.41) | 37 ( 1.54) | 71 ( 1.47) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 32 ( 1.32) | 41 ( 1.71) | 73 ( 1.51) |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 30 ( 1.24) | 25 ( 1.04) | 55 ( 1.14) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 21 ( 0.87) | 16 ( 0.67) | 37 ( 0.77) |
| Septic shock / 敗血症性ショック | 21 ( 0.87) | 16 ( 0.67) | 37 ( 0.77) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 19 ( 0.79) | 21 ( 0.87) | 40 ( 0.83) |
| Influenza / インフルエンザ | 16 ( 0.66) | 11 ( 0.46) | 27 ( 0.56) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Lung infection / 肺感染 | 12 ( 0.50) | 11 ( 0.46) | 23 ( 0.48) |
| Erysipelas / 丹毒 | 11 ( 0.45) | 7 ( 0.29) | 18 ( 0.37) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 11 ( 0.45) | 12 ( 0.50) | 23 ( 0.48) |
| Urosepsis / 尿路性敗血症 | 11 ( 0.45) | 14 ( 0.58) | 25 ( 0.52) |
| Osteomyelitis / 骨髄炎 | 7 ( 0.29) | 3 ( 0.12) | 10 ( 0.21) |
| Bacteraemia / 菌血症 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Clostridium difficile colitis / クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Localised infection / 限局性感染 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Pneumonia bacterial / 細菌性肺炎 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Pyelonephritis acute / 急性腎盂腎炎 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Arthritis bacterial / 細菌性関節炎 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Clostridium difficile infection / クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Diverticulitis / 憩室炎 | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.37) | 12 ( 0.25) |
| Gangrene / 壊疽 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Pneumococcal sepsis / 肺炎球菌性敗血症 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Postoperative wound infection / 術後創感染 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Pyelonephritis / 腎盂腎炎 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Abscess limb / 四肢膿瘍 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Appendicitis / 虫垂炎 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Cholangitis infective / 感染性胆管炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Device related infection / 医療機器関連感染 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Endocarditis / 心内膜炎 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Escherichia urinary tract infection / 大腸菌性尿路感染 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Infected skin ulcer / 感染性皮膚潰瘍 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Klebsiella sepsis / クレブシエラ性敗血症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Oral herpes / 口腔ヘルペス | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pneumonia viral / ウイルス性肺炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Tracheobronchitis / 気管気管支炎 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Vestibular neuronitis / 前庭神経炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Wound infection / 創傷感染 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Abdominal sepsis / 腹部敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal wall abscess / 腹壁膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abscess oral / 口腔膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acinetobacter bacteraemia / アシネトバクター性菌血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acute endocarditis / 急性心内膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bacterial disease carrier / 細菌性疾患キャリアー | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bacterial rhinitis / 細菌性鼻炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bronchiolitis / 細気管支炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Chest wall abscess / 胸壁膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chronic sinusitis / 慢性副鼻腔炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colonic abscess / 結腸膿瘍 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Complicated appendicitis / 合併症を伴う虫垂炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cystitis bacterial / 細菌性膀胱炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cystitis escherichia / 大腸菌性膀胱炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cytomegalovirus infection / サイトメガロウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dengue fever / デング熱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Diarrhoea infectious / 感染性下痢 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eczema infected / 感染性湿疹 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Embolic pneumonia / 塞栓性肺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Enteritis infectious / 感染性腸炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Enterococcal bacteraemia / 腸球菌性菌血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Enterococcal sepsis / 腸球菌性敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Epididymitis / 精巣上体炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Escherichia sepsis / 大腸菌性敗血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis clostridial / クロストリジウム菌性胃腸炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haematoma infection / 血腫感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Helicobacter infection / ヘリコバクター感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Human anaplasmosis / ヒトアナプラズマ症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Infection / 感染 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Infectious pleural effusion / 感染性胸水 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Infective exacerbation of bronchiectasis / 感染による気管支拡張症の増悪 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Intervertebral discitis / 椎間板炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Intracranial infection / 頭蓋内感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Labyrinthitis / 迷路炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lower respiratory tract infection viral / ウイルス性下気道感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lung abscess / 肺膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Medical device site infection / 医療機器使用部位感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Meningitis enterococcal / 腸球菌性髄膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Necrotising fasciitis / 壊死性筋膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal candidiasis / 食道カンジダ症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ophthalmic herpes zoster / 眼帯状疱疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oral candidiasis / 口腔カンジダ症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Orchitis / 精巣炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pelvic abscess / 骨盤膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peritonitis bacterial / 細菌性腹膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia mycoplasmal / マイコプラズマ性肺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia streptococcal / レンサ球菌性肺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pseudomembranous colitis / 偽膜性大腸炎 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Pulmonary sepsis / 肺敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary tuberculosis / 肺結核 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rectal abscess / 直腸膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal abscess / 腎膿瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory syncytial virus bronchitis / ＲＳウイルス気管支炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory syncytial virus infection / ＲＳウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Septic necrosis / 敗血症性壊死 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin infection / 皮膚感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Staphylococcal sepsis / ブドウ球菌性敗血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Streptococcal bacteraemia / レンサ球菌性菌血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Tuberculous pleurisy / 結核性胸膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urethritis / 尿道炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Viral infection / ウイルス感染 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Abscess jaw / 顎膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Abscess neck / 頚部膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Amoebiasis / アメーバ症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Anal abscess / 肛門膿瘍 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Arthritis infective / 感染性関節炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aspergillus infection / アスペルギルス感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bacterial infection / 細菌感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bacterial sepsis / 細菌性敗血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Beta haemolytic streptococcal infection / β溶血性レンサ球菌感染 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Biliary sepsis / 胆道性敗血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Biliary tract infection / 胆道感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bone abscess / 骨膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bronchitis viral / ウイルス性気管支炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Campylobacter infection / カンピロバクター感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Clostridium colitis / クロストリジウム性大腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic gangrene / 糖尿病性壊疽 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Epiglottitis / 喉頭蓋炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Escherichia bacteraemia / 大腸菌性菌血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis bacterial / 細菌性胃腸炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis norovirus / ノロウイルス性胃腸炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastroenteritis salmonella / サルモネラ菌性胃腸炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal viral infection / ウイルス性消化管感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Genital herpes zoster / 陰部帯状疱疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatitis E / Ｅ型肝炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hordeolum / 麦粒腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal sepsis / 腸敗血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Laryngitis / 喉頭炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Liver abscess / 肝膿瘍 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Lymphangitis / リンパ管炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mediastinitis / 縦隔炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Nasopharyngitis / 上咽頭炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nosocomial infection / 院内感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Otitis media / 中耳炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Periodontitis / 歯周炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Peritonitis / 腹膜炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia pneumococcal / 肺炎球菌性肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia respiratory syncytial viral / ＲＳウイルス肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Post procedural infection / 処置後感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pyelonephritis chronic / 慢性腎盂腎炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory moniliasis / 呼吸器モニリア症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory tract infection bacterial / 細菌性気道感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Salmonellosis / サルモネラ症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Septic encephalopathy / 敗血症性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Severe acute respiratory syndrome / 重症急性呼吸器症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Shunt infection / シャント感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin bacterial infection / 皮膚細菌感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Soft tissue infection / 軟部組織感染 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Staphylococcal bacteraemia / ブドウ球菌性菌血症 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Streptococcal sepsis / レンサ球菌性敗血症 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Syphilis / 梅毒 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tooth abscess / 歯膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tuberculosis / 結核 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tubo-ovarian abscess / 卵管卵巣膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Wound abscess / 創部膿瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 163 ( 6.74) | 162 ( 6.74) | 325 ( 6.74) |
| Fall / 転倒 | 33 ( 1.36) | 26 ( 1.08) | 59 ( 1.22) |
| Hip fracture / 股関節部骨折 | 13 ( 0.54) | 14 ( 0.58) | 27 ( 0.56) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Femur fracture / 大腿骨骨折 | 11 ( 0.45) | 20 ( 0.83) | 31 ( 0.64) |
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 11 ( 0.45) | 6 ( 0.25) | 17 ( 0.35) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 7 ( 0.29) | 4 ( 0.17) | 11 ( 0.23) |
| Radius fracture / 橈骨骨折 | 7 ( 0.29) | 1 ( 0.04) | 8 ( 0.17) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Skin laceration / 皮膚裂傷 | 6 ( 0.25) | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.17) |
| Spinal fracture / 脊椎骨折 | 6 ( 0.25) | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.17) |
| Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Head injury / 頭部損傷 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Humerus fracture / 上腕骨骨折 | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.29) | 12 ( 0.25) |
| Contusion / 挫傷 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Limb injury / 四肢損傷 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Overdose / 過量投与 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Lumbar vertebral fracture / 腰椎骨折 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Spinal compression fracture / 脊椎圧迫骨折 | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.33) | 11 ( 0.23) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Accidental overdose / 偶発的過量投与 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Anastomotic ulcer / 吻合部潰瘍 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Hand fracture / 手骨折 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Joint dislocation / 関節脱臼 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Lower limb fracture / 下肢骨折 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Post procedural haemorrhage / 処置後出血 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Thoracic vertebral fracture / 胸椎骨折 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Tibia fracture / 脛骨骨折 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Toxicity to various agents / 各種物質毒性 | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.33) | 10 ( 0.21) |
| Traumatic haematoma / 外傷性血腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Upper limb fracture / 上肢骨折 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Vascular graft occlusion / 移植血管閉塞 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acetabulum fracture / 寛骨臼骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaemia postoperative / 術後貧血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Animal bite / 動物咬傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arterial bypass occlusion / 動脈バイパス閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Arteriovenous fistula thrombosis / 動静脈瘻血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Avulsion fracture / 剥離骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Bone contusion / 骨挫傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Carbon monoxide poisoning / 一酸化炭素中毒 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Clavicle fracture / 鎖骨骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Comminuted fracture / 粉砕骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coronary bypass stenosis / 冠動脈バイパス狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cystitis radiation / 放射線性膀胱炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Extra dose administered / 規定量以上の投与 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Facial bones fracture / 顔面骨骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Foot fracture / 足骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Fracture / 骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Incision site haematoma / 切開部位血腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Incisional hernia / 瘢痕ヘルニア | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Injury / 損傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Limb crushing injury / 四肢圧挫損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Meniscus injury / 半月板損傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Multiple injuries / 多発性外傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nerve root injury cervical / 頚椎神経根損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pelvic fracture / 骨盤骨折 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Post-traumatic pain / 外傷後疼痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Postoperative hypotension / 術後低血圧 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Postoperative respiratory failure / 術後呼吸不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Procedural vomiting / 処置による嘔吐 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pubis fracture / 恥骨骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Radiation proctitis / 放射線性直腸炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Splenic rupture / 脾破裂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Stomal hernia / ストーマ部ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subdural haemorrhage / 硬膜下出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Tendon rupture / 腱断裂 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Traumatic haemothorax / 外傷性血胸 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Traumatic intracranial haemorrhage / 外傷性頭蓋内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Traumatic liver injury / 外傷性肝損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ulna fracture / 尺骨骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vascular pseudoaneurysm / 血管偽動脈瘤 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Wound / 創傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Abdominal injury / 腹部損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Accident / 事故 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Alcohol poisoning / アルコール中毒 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Anastomotic leak / 吻合部漏出 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Brain herniation / 脳ヘルニア | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac function disturbance postoperative / 術後心機能障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cervical vertebral fracture / 頚椎骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Chest injury / 胸部損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Complications of transplanted kidney / 移植腎の合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Concussion / 脳振盪 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Extradural haematoma / 硬膜外血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eye injury / 眼外傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Fractured coccyx / 尾骨骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal stoma complication / 消化管ストーマ合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypobarism / 低圧症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ligament injury / 靱帯損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ligament sprain / 靱帯捻挫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Muscle strain / 肉離れ | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Patella fracture / 膝蓋骨骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Periprosthetic fracture / 人工関節周囲骨折 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Post procedural complication / 処置後合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Post procedural haematoma / 処置後血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Post procedural myocardial infarction / 処置後心筋梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Postoperative wound complication / 術後創合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Procedural pneumothorax / 処置による気胸 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory fume inhalation disorder / フューム吸引性呼吸障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Road traffic accident / 交通事故 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Scapula fracture / 肩甲骨骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Sedation complication / 鎮静合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin abrasion / 皮膚擦過傷 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Vascular pseudoaneurysm ruptured / 血管偽動脈瘤破裂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Wound complication / 創合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Investigations / 臨床検査 | 36 ( 1.49) | 51 ( 2.12) | 87 ( 1.80) |
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Anticoagulation drug level above therapeutic / 抗凝固薬濃度治療量以上 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Blood glucose fluctuation / 血中ブドウ糖変動 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Bleeding time abnormal / 出血時間異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood glucose abnormal / 血中ブドウ糖異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood glucose decreased / 血中ブドウ糖減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Cardiac output decreased / 心拍出量低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coagulation time prolonged / 凝固時間延長 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Heart rate irregular / 心拍数不整 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Myocardial necrosis marker increased / 心筋壊死マーカー上昇 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Precancerous cells present / 前癌細胞陽性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic specific antigen increased / 前立腺特異性抗原増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulse absent / 脈拍欠損 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Troponin T increased / トロポニンＴ増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ventilation/perfusion scan abnormal / 換気／血流スキャン異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Visual field tests abnormal / 視野検査異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood creatine phosphokinase increased / 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood osmolarity decreased / 血液浸透圧低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure decreased / 血圧低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Brain natriuretic peptide increased / 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram QT prolonged / 心電図ＱＴ延長 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Electrocardiogram repolarisation abnormality / 心電図再分極異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| General physical condition abnormal / 全身健康状態異常 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Heart rate decreased / 心拍数減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Inflammatory marker increased / 炎症マーカー上昇 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Influenza virus test positive / インフルエンザウイルス検査陽性 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lipase increased / リパーゼ増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Platelet count decreased / 血小板数減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory rate increased / 呼吸数増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Troponin I increased / トロポニンＩ増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Troponin increased / トロポニン増加 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Urine output decreased / 尿量減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Weight decreased / 体重減少 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 119 ( 4.92) | 156 ( 6.49) | 275 ( 5.70) |
| Hypoglycaemia / 低血糖 | 20 ( 0.83) | 6 ( 0.25) | 26 ( 0.54) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 19 ( 0.79) | 42 ( 1.75) | 61 ( 1.27) |
| Dehydration / 脱水 | 18 ( 0.74) | 26 ( 1.08) | 44 ( 0.91) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 17 ( 0.70) | 17 ( 0.71) | 34 ( 0.71) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 10 ( 0.41) | 16 ( 0.67) | 26 ( 0.54) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 9 ( 0.37) | 8 ( 0.33) | 17 ( 0.35) |
| Fluid overload / 水分過負荷 | 8 ( 0.33) | 8 ( 0.33) | 16 ( 0.33) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.58) | 22 ( 0.46) |
| Gout / 痛風 | 5 ( 0.21) | 11 ( 0.46) | 16 ( 0.33) |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |
| Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Diabetic metabolic decompensation / 糖尿病性代謝代償不全 | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.37) | 12 ( 0.25) |
| Hypernatraemia / 高ナトリウム血症 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Cachexia / 悪液質 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Failure to thrive / 発育不全 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Hypercalcaemia / 高カルシウム血症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome / 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cardiometabolic syndrome / 心血管代謝症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic complication / 糖尿病合併症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic ketoacidosis / 糖尿病性ケトアシドーシス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haemochromatosis / ヘモクロマトーシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypoalbuminaemia / 低アルブミン血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypocalcaemia / 低カルシウム血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypoosmolar state / 低浸透圧状態 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypophosphataemia / 低リン酸血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ketoacidosis / ケトアシドーシス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lactic acidosis / 乳酸アシドーシス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Marasmus / マラスムス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Electrolyte imbalance / 電解質失調 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Folate deficiency / 葉酸欠乏 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyperammonaemia / 高アンモニア血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Iron deficiency / 鉄欠乏 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Malnutrition / 栄養障害 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 103 ( 4.26) | 105 ( 4.37) | 208 ( 4.31) |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 31 ( 1.28) | 28 ( 1.17) | 59 ( 1.22) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Back pain / 背部痛 | 11 ( 0.45) | 11 ( 0.46) | 22 ( 0.46) |
| Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出 | 9 ( 0.37) | 5 ( 0.21) | 14 ( 0.29) |
| Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |
| Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Arthritis / 関節炎 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Spinal stenosis / 脊柱管狭窄症 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Arthralgia / 関節痛 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Lumbar spinal stenosis / 腰部脊柱管狭窄症 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Flank pain / 側腹部痛 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Foot deformity / 足変形 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Gouty arthritis / 痛風性関節炎 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Spinal pain / 脊椎痛 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Neck pain / 頚部痛 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.17) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Synovial cyst / 滑液嚢腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acquired claw toe / 後天性鉤爪趾 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bursitis / 滑液包炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| CREST syndrome / クレスト症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chondrocalcinosis / 軟骨石灰化症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dactylitis / 指炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dupuytren's contracture / デュプイトラン拘縮 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Fibromyalgia / 線維筋痛 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haemarthrosis / 出血性関節症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Myositis / 筋炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Osteoporosis / 骨粗鬆症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Periarthritis / 関節周囲炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Periostitis / 骨膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Polymyalgia rheumatica / リウマチ性多発筋痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pseudarthrosis / 偽関節 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Scleroderma / 強皮症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Spondylolisthesis / 脊椎すべり症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tenosynovitis / 腱鞘炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chest wall haematoma / 胸壁血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Costochondritis / 肋軟骨炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Exostosis / 外骨腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intervertebral disc degeneration / 椎間板変性症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Intervertebral disc disorder / 椎間板障害 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Joint effusion / 関節滲出液 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Kyphosis / 脊柱後弯症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mobility decreased / 運動性低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Musculoskeletal chest pain / 筋骨格系胸痛 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Myositis ossificans / 骨化性筋炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Osteitis / 骨炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Osteitis deformans / 変形性骨炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Osteochondrosis / 骨端症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Osteonecrosis / 骨壊死 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pathological fracture / 病的骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rheumatoid arthritis / 関節リウマチ | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| 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） | 151 ( 6.24) | 150 ( 6.24) | 301 ( 6.24) |
| Basal cell carcinoma / 基底細胞癌 | 11 ( 0.45) | 11 ( 0.46) | 22 ( 0.46) |
| Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物 | 8 ( 0.33) | 10 ( 0.42) | 18 ( 0.37) |
| Malignant melanoma / 悪性黒色腫 | 7 ( 0.29) | 6 ( 0.25) | 13 ( 0.27) |
| Prostate cancer / 前立腺癌 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Breast cancer / 乳癌 | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Rectal cancer / 直腸癌 | 6 ( 0.25) | 4 ( 0.17) | 10 ( 0.21) |
| Squamous cell carcinoma / 扁平上皮癌 | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.33) | 14 ( 0.29) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Hepatocellular carcinoma / 肝細胞癌 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Bronchial carcinoma / 気管支癌 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pancreatic carcinoma / 膵癌 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Squamous cell carcinoma of lung / 肺扁平上皮癌 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Adenocarcinoma gastric / 胃腺癌 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Adenocarcinoma of colon / 結腸腺癌 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Gastric cancer / 胃癌 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Lipoma / 脂肪腫 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Metastases to liver / 肝転移 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| B-cell lymphoma / Ｂ細胞性リンパ腫 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Bladder cancer / 膀胱癌 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Bladder neoplasm / 膀胱新生物 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Endometrial adenocarcinoma / 子宮内膜腺癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Endometrial cancer / 子宮内膜癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Hepatic cancer / 肝癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Invasive breast carcinoma / 浸潤性乳癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Metastases to bone / 骨転移 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Metastases to lung / 肺転移 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metastatic squamous cell carcinoma / 遠隔転移を伴う扁平上皮癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Pancreatic neoplasm / 膵新生物 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Papillary thyroid cancer / 乳頭様甲状腺癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Prostate cancer metastatic / 遠隔転移を伴う前立腺癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Rectal adenocarcinoma / 直腸腺癌 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Renal cell carcinoma / 腎細胞癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Renal neoplasm / 腎新生物 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Skin cancer / 皮膚癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Small cell lung cancer / 小細胞肺癌 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Acute lymphocytic leukaemia / 急性リンパ性白血病 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Benign gastrointestinal neoplasm / 消化器の良性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Benign pancreatic neoplasm / 膵臓の良性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bile duct cancer / 胆管癌 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Bladder transitional cell carcinoma / 膀胱移行上皮癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bone cancer / 骨癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bowen's disease / ボーエン病 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Brain neoplasm / 脳新生物 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Brain neoplasm malignant / 脳の悪性新生物 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Carcinoma in situ of skin / 皮膚上皮内癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholangiocarcinoma / 胆管細胞癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Chronic lymphocytic leukaemia / 慢性リンパ性白血病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chronic myeloid leukaemia / 慢性骨髄性白血病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colon cancer metastatic / 遠隔転移を伴う結腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colon neoplasm / 結腸新生物 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Colorectal cancer / 結腸直腸癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Diffuse large B-cell lymphoma / びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Gallbladder cancer / 胆嚢癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal carcinoma / 消化器癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal tract adenoma / 胃腸管腺腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemangioma of liver / 肝臓血管腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hormone-refractory prostate cancer / ホルモン不応性前立腺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Invasive papillary breast carcinoma / 浸潤性乳頭状乳癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Kaposi's sarcoma / カポジ肉腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Laryngeal cancer / 喉頭癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lip and/or oral cavity cancer / 口唇および口腔内癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lip squamous cell carcinoma / 口唇扁平上皮癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung adenocarcinoma / 肺腺癌 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Lung cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung carcinoma cell type unspecified stage II / 肺癌第２期、細胞タイプ不明 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung neoplasm / 肺新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lymphoma / リンパ腫 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Malignant mediastinal neoplasm / 縦隔の悪性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Malignant neoplasm of unknown primary site / 原発巣不明の悪性新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mediastinum neoplasm / 縦隔新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mesothelioma / 中皮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastases to central nervous system / 中枢神経系転移 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastases to lymph nodes / リンパ節転移 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastatic lymphoma / 遠隔転移を伴うリンパ腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metastatic malignant melanoma / 遠隔転移を伴う悪性黒色腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Monoclonal gammopathy / 単クローン性免疫グロブリン血症 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Myelodysplastic syndrome / 骨髄異形成症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neoplasm malignant / 悪性新生物 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Non-Hodgkin's lymphoma / 非ホジキンリンパ腫 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Oesophageal adenocarcinoma / 食道腺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oropharyngeal squamous cell carcinoma / 中咽頭扁平上皮癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Parathyroid tumour benign / 良性副甲状腺腫瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Penile cancer / 陰茎癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rectal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う直腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rectal cancer recurrent / 再発直腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal cancer / 腎癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Sarcoma uterus / 子宮肉腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Schwannoma / シュワン細胞腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin neoplasm bleeding / 皮膚新生物出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Transitional cell carcinoma recurrent / 再発移行上皮癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Tumour compression / 腫瘍性圧迫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tumour embolism / 腫瘍性塞栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tumour haemorrhage / 腫瘍出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Uterine cancer / 子宮癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Vaginal adenocarcinoma / 腟腺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal cancer / 腟癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acute myeloid leukaemia / 急性骨髄性白血病 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Acute promyelocytic leukaemia / 急性前骨髄球性白血病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Adenocarcinoma / 腺癌 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Anal cancer stage 0 / 肛門癌第０期 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Benign lung neoplasm / 肺の良性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Breast angiosarcoma / 乳房血管肉腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Breast neoplasm / 乳房新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Central nervous system lymphoma / 中枢神経系リンパ腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Clear cell renal cell carcinoma / 腎明細胞癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Colon adenoma / 大腸腺腫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Fibroma / 線維腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gallbladder neoplasm / 胆嚢新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastric neoplasm / 胃新生物 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal neoplasm / 消化器新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal stromal tumour / 消化管間質性腫瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Glioblastoma / 神経膠芽細胞腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic cancer metastatic / 遠隔転移を伴う肝癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic neoplasm / 肝新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal adenocarcinoma / 腸管腺癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Invasive lobular breast carcinoma / 乳腺浸潤性小葉癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Laryngeal squamous cell carcinoma / 喉頭扁平上皮癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Leiomyoma / 平滑筋腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphoproliferative disorder / リンパ増殖性障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Malignant pleural effusion / 悪性胸水 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mantle cell lymphoma / マントル細胞リンパ腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Meningioma / 髄膜腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metastasis / 転移 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Metastatic carcinoma of the bladder / 遠隔転移を伴う膀胱癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Myeloid leukaemia / 骨髄性白血病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Myeloproliferative neoplasm / 骨髄増殖性新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Neoplasm skin / 皮膚の新生物 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Non-small cell lung cancer / 非小細胞肺癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal carcinoma / 食道癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oncologic complication / 腫瘍合併症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oral haemangioma / 口腔血管腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Oropharyngeal cancer / 中咽頭癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ovarian cancer / 卵巣癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ovarian epithelial cancer / 卵巣上皮癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Papilloma / 乳頭腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Plasma cell myeloma / 形質細胞性骨髄腫 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Prostatic adenoma / 前立腺腺腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rectal neoplasm / 直腸新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Transitional cell carcinoma / 移行上皮癌 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Ureteral neoplasm / 尿管新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ureteric cancer / 尿管癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Waldenstrom's macroglobulinaemia / ワルデンストローム・マクログロブリン血症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 255 ( 10.54) | 269 ( 11.20) | 524 ( 10.87) |
| Syncope / 失神 | 41 ( 1.69) | 57 ( 2.37) | 98 ( 2.03) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 39 ( 1.61) | 42 ( 1.75) | 81 ( 1.68) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 34 ( 1.41) | 26 ( 1.08) | 60 ( 1.24) |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 32 ( 1.32) | 29 ( 1.21) | 61 ( 1.27) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 17 ( 0.70) | 18 ( 0.75) | 35 ( 0.73) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 17 ( 0.70) | 11 ( 0.46) | 28 ( 0.58) |
| Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄 | 9 ( 0.37) | 7 ( 0.29) | 16 ( 0.33) |
| Cognitive disorder / 認知障害 | 7 ( 0.29) | 2 ( 0.08) | 9 ( 0.19) |
| Metabolic encephalopathy / 代謝性脳症 | 6 ( 0.25) | 3 ( 0.12) | 9 ( 0.19) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Seizure / 痙攣発作 | 6 ( 0.25) | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.17) |
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Embolic stroke / 塞栓性脳卒中 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Lacunar infarction / ラクナ梗塞 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Sciatica / 坐骨神経痛 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Vertebrobasilar insufficiency / 椎骨脳底動脈不全 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Cerebral ischaemia / 脳虚血 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Haemorrhagic stroke / 出血性卒中 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Headache / 頭痛 | 3 ( 0.12) | 10 ( 0.42) | 13 ( 0.27) |
| Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Subarachnoid haemorrhage / くも膜下出血 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Brain oedema / 脳浮腫 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cerebrovascular insufficiency / 脳血管不全 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Dementia / 認知症 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diabetic neuropathy / 糖尿病性ニューロパチー | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Facial paralysis / 顔面麻痺 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhagic cerebral infarction / 出血性脳梗塞 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Intracranial aneurysm / 頭蓋内動脈瘤 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Lethargy / 嗜眠 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Myelopathy / 脊髄症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Neuralgia / 神経痛 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Parkinson's disease / パーキンソン病 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Radiculopathy / 神経根障害 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Sensory disturbance / 感覚障害 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Spondylitic myelopathy / 脊椎炎性脊髄症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Vascular dementia / 血管性認知症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Altered state of consciousness / 意識変容状態 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Aphasia / 失語症 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Brain hypoxia / 脳低酸素症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Brain injury / 脳損傷 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Central nervous system lesion / 中枢神経系病変 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebellar ischaemia / 小脳虚血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral arteriosclerosis / 脳動脈硬化症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral artery embolism / 大脳動脈塞栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral thrombosis / 脳血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebrospinal fluid leakage / 脳脊髄液漏 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebrovascular disorder / 脳血管障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Coma / 昏睡 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Dementia Alzheimer's type / アルツハイマー型認知症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Depressed level of consciousness / 意識レベルの低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Encephalopathy / 脳症 | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.15) |
| Generalised tonic-clonic seizure / 全身性強直性間代性発作 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhage intracranial / 頭蓋内出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhagic transformation stroke / 卒中の出血性変化 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hemiplegia / 片麻痺 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hepatic encephalopathy / 肝性脳症 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hypoglycaemic coma / 低血糖昏睡 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lacunar stroke / ラクナ脳卒中 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lumbar radiculopathy / 腰髄神経根障害 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Lumbosacral radiculopathy / 腰仙部神経根障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Migraine / 片頭痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Motor dysfunction / 運動機能障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Movement disorder / 運動障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Multiple system atrophy / 多系統萎縮症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myasthenia gravis / 重症筋無力症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myasthenic syndrome / 筋無力症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myoclonus / ミオクローヌス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Nervous system disorder / 神経系障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Post herpetic neuralgia / ヘルペス後神経痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Post stroke epilepsy / 脳卒中後てんかん | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Resting tremor / 安静時振戦 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Speech disorder / 会話障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Stroke in evolution / 進行性脳卒中 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thrombotic stroke / 血栓性脳卒中 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Unresponsive to stimuli / 刺激無反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Uraemic encephalopathy / 尿毒症性脳症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| VIth nerve paresis / 第６脳神経不全麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vertigo CNS origin / 中枢神経系に起因する回転性めまい | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Amyotrophic lateral sclerosis / 筋萎縮性側索硬化症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ataxia / 運動失調 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Brain stem stroke / 脳幹卒中 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Carotid artery aneurysm / 頚動脈瘤 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Carotid artery disease / 頚動脈疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cerebellar haematoma / 小脳血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cerebellar infarction / 小脳梗塞 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Cerebral cyst / 脳嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cervical radiculopathy / 頚髄神経根障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dementia with Lewy bodies / レヴィ小体型認知症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma / 糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dysarthria / 構語障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Epilepsy / てんかん | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Guillain-Barre syndrome / ギラン・バレー症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hemiparesis / 不全片麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hydrocephalus / 水頭症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypoxic-ischaemic encephalopathy / 低酸素性虚血性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| IIIrd nerve paralysis / 第３脳神経麻痺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intracranial haematoma / 頭蓋内血腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intracranial pressure increased / 頭蓋内圧上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ischaemic cerebral infarction / 虚血性脳梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mixed dementia / 混合型認知症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Normal pressure hydrocephalus / 正常圧水頭症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Parkinsonism / パーキンソニズム | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Peripheral sensorimotor neuropathy / 末梢性感覚運動ニューロパチー | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Posterior reversible encephalopathy syndrome / 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pseudoradicular syndrome / 偽性根症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Somnolence / 傾眠 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Spinal cord compression / 脊髄圧迫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Spinal cord disorder / 脊髄障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Status epilepticus / てんかん重積状態 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Thalamus haemorrhage / 視床出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Thrombotic cerebral infarction / 血栓性脳梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Toxic encephalopathy / 中毒性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Tremor / 振戦 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular parkinsonism / 血管性パーキンソニズム | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Product issues / 製品の問題 | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.42) | 17 ( 0.35) |
| Device dislocation / 医療機器位置異常 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Device battery issue / 医療機器バッテリー問題 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Device breakage / 医療機器破損 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Device damage / 医療機器損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Device malfunction / 医療機器機能不良 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lead dislodgement / リードの位置ずれ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Device defective / 医療機器欠陥 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Device failure / 医療機器不具合 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Device leakage / 医療機器リーク | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Device loosening / 医療機器のゆるみ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Device occlusion / 医療機器閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 38 ( 1.57) | 39 ( 1.62) | 77 ( 1.60) |
| Delirium / 譫妄 | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.46) | 18 ( 0.37) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |
| Depression / うつ病 | 6 ( 0.25) | 7 ( 0.29) | 13 ( 0.27) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Completed suicide / 自殺既遂 | 4 ( 0.17) | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.12) |
| Mental status changes / 精神状態変化 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Anxiety / 不安 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Hallucination / 幻覚 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Suicide attempt / 自殺企図 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acute stress disorder / 急性ストレス反応 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood / 混合性不安抑うつを伴う適応障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Agitation / 激越 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Delusion / 妄想 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Depressed mood / 抑うつ気分 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Disorientation / 失見当識 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Major depression / 大うつ病 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Mental disorder / 精神障害 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Mental disorder due to a general medical condition / 身体疾患による精神障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Organic brain syndrome / 器質性脳症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Paranoia / 妄想症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Personality disorder / パーソナリティ障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Suicidal ideation / 自殺念慮 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Adjustment disorder / 適応障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Alcoholism / アルコール症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Anxiety disorder / 不安障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Behaviour disorder / 行動障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Delirium febrile / 熱性譫妄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Somatic symptom disorder / 身体症状症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 170 ( 7.03) | 208 ( 8.66) | 378 ( 7.84) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 90 ( 3.72) | 110 ( 4.58) | 200 ( 4.15) |
| Renal failure / 腎不全 | 31 ( 1.28) | 29 ( 1.21) | 60 ( 1.24) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 24 ( 0.99) | 48 ( 2.00) | 72 ( 1.49) |
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 13 ( 0.54) | 14 ( 0.58) | 27 ( 0.56) |
| Urinary retention / 尿閉 | 8 ( 0.33) | 8 ( 0.33) | 16 ( 0.33) |
| Haematuria / 血尿 | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.33) | 13 ( 0.27) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Azotaemia / 高窒素血症 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| End stage renal disease / 末期腎疾患 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Nephrolithiasis / 腎結石症 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Renal infarct / 腎梗塞 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Anuria / 無尿 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Hydronephrosis / 水腎症 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Urinary tract obstruction / 尿路閉塞 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Glomerulonephritis / 糸球体腎炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Glomerulonephropathy / 糸球体腎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Prerenal failure / 腎前性腎不全 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Renal colic / 腎仙痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal pain / 腎臓痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal vein stenosis / 腎静脈狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ureteric obstruction / 尿管閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ureterolithiasis / 尿管結石症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Urethral stenosis / 尿道狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urinary incontinence / 尿失禁 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Bladder diverticulum / 膀胱憩室 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bladder neck obstruction / 膀胱頚部閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bladder prolapse / 膀胱脱 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Calculus bladder / 膀胱結石 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Calculus urethral / 尿道結石 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Calculus urinary / 尿路結石 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dysuria / 排尿困難 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhage urinary tract / 尿路出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nephropathy toxic / 中毒性ネフロパシー | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Oliguria / 乏尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal artery stenosis / 腎動脈狭窄症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Renal disorder / 腎障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Renal injury / 腎損傷 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Renal mass / 腎腫瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Renal tubular necrosis / 腎尿細管壊死 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 22 ( 0.91) | 17 ( 0.71) | 39 ( 0.81) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 8 ( 0.33) | 5 ( 0.21) | 13 ( 0.27) |
| Ovarian cyst / 卵巣嚢胞 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Uterine prolapse / 子宮脱 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Vaginal haemorrhage / 膣出血 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Breast mass / 乳房腫瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cervical polyp / 子宮頚管ポリープ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Endometrial hyperplasia / 子宮内膜増殖症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Endometrial thickening / 子宮内膜肥厚 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Erectile dysfunction / 勃起不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prostatitis / 前立腺炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Scrotal inflammation / 陰嚢の炎症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Spermatocele / 精液瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Uterine polyp / 子宮ポリープ | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Adenomyosis / 腺筋症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Breast calcifications / 乳房石灰化 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Breast cyst / 乳房嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cervical dysplasia / 子宮頚部上皮異形成 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Metrorrhagia / 不正子宮出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic haemorrhage / 前立腺出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Prostatic obstruction / 前立腺閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vaginal prolapse / 膣脱 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 202 ( 8.35) | 278 ( 11.57) | 480 ( 9.96) |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 42 ( 1.74) | 67 ( 2.79) | 109 ( 2.26) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 42 ( 1.74) | 64 ( 2.66) | 106 ( 2.20) |
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 29 ( 1.20) | 32 ( 1.33) | 61 ( 1.27) |
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 20 ( 0.83) | 24 ( 1.00) | 44 ( 0.91) |
| Pleural effusion / 胸水 | 17 ( 0.70) | 15 ( 0.62) | 32 ( 0.66) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 16 ( 0.66) | 17 ( 0.71) | 33 ( 0.68) |
| Acute pulmonary oedema / 急性肺水腫 | 12 ( 0.50) | 14 ( 0.58) | 26 ( 0.54) |
| Asthma / 喘息 | 9 ( 0.37) | 10 ( 0.42) | 19 ( 0.39) |
| Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎 | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.46) | 18 ( 0.37) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 7 ( 0.29) | 16 ( 0.67) | 23 ( 0.48) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Interstitial lung disease / 間質性肺疾患 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Pneumothorax / 気胸 | 4 ( 0.17) | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.10) |
| Pulmonary hypertension / 肺高血圧症 | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.37) | 13 ( 0.27) |
| Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.19) |
| Chronic respiratory failure / 慢性呼吸不全 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Cough / 咳嗽 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Pulmonary fibrosis / 肺線維症 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Pulmonary mass / 肺腫瘤 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Bronchial hyperreactivity / 気管支反応性亢進 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Bronchospasm / 気管支痙攣 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Haemoptysis / 喀血 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Hypercapnia / 高炭酸ガス血症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Hypoxia / 低酸素症 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.17) |
| Pneumonitis / 肺臓炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Acute respiratory distress syndrome / 急性呼吸窮迫症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Aspiration / 誤嚥 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Laryngeal haemorrhage / 喉頭出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Laryngeal oedema / 喉頭浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung disorder / 肺障害 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Nasal septum deviation / 鼻中隔弯曲 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Organising pneumonia / 器質化肺炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Orthopnoea / 起坐呼吸 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Pleurisy / 胸膜炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pulmonary alveolar haemorrhage / 肺胞出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary arterial hypertension / 肺動脈性肺高血圧症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pulmonary eosinophilia / 肺好酸球増多症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory arrest / 呼吸停止 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Respiratory depression / 呼吸抑制 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory distress / 呼吸窮迫 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Respiratory tract congestion / 気道うっ血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Status asthmaticus / 喘息発作重積 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tracheal stenosis / 気管狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Atelectasis / 無気肺 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bronchial obstruction / 気管支閉塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bronchiectasis / 気管支拡張症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bronchitis chronic / 慢性気管支炎 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Dyspnoea at rest / 安静時呼吸困難 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| Emphysema / 肺気腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemothorax / 血胸 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hydrothorax / 胸水症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypoventilation / 低換気 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Laryngospasm / 喉頭痙攣 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Mediastinal mass / 縦隔腫瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Obstructive airways disorder / 閉塞性気道障害 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Pharyngeal haemorrhage / 咽頭出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pickwickian syndrome / ピックウィック症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Presbyphonia / 老人声 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary congestion / 肺うっ血 | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.10) |
| Respiratory acidosis / 呼吸性アシドーシス | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vocal cord polyp / 声帯ポリープ | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Wheezing / 喘鳴 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 27 ( 1.12) | 20 ( 0.83) | 47 ( 0.97) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 5 ( 0.21) | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.12) |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Eczema / 湿疹 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Neurodermatitis / 神経皮膚炎 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Blister / 水疱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Butterfly rash / 蝶形皮疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Eczema asteatotic / 皮脂欠乏性湿疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Erythema / 紅斑 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intertrigo / 間擦疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ischaemic skin ulcer / 虚血性皮膚潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Purpura / 紫斑 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Rash / 発疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Skin lesion / 皮膚病変 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subcutaneous emphysema / 皮下気腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Vasculitic ulcer / 血管炎性潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis exfoliative generalised / 全身性剥脱性皮膚炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Diabetic wound / 糖尿病創傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhage subcutaneous / 皮下出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rash maculo-papular / 斑状丘疹状皮疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rash pruritic / そう痒性皮疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Rhinophyma / 鼻瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Social circumstances / 社会環境 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Immobile / 運動不能 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Living in residential institution / 施設での生活 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 166 ( 6.86) | 163 ( 6.79) | 329 ( 6.82) |
| Hypotension / 低血圧 | 52 ( 2.15) | 47 ( 1.96) | 99 ( 2.05) |
| Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患 | 18 ( 0.74) | 7 ( 0.29) | 25 ( 0.52) |
| Hypertension / 高血圧 | 16 ( 0.66) | 25 ( 1.04) | 41 ( 0.85) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 13 ( 0.54) | 12 ( 0.50) | 25 ( 0.52) |
| Peripheral ischaemia / 末梢性虚血 | 8 ( 0.33) | 7 ( 0.29) | 15 ( 0.31) |
| Haematoma / 血腫 | 7 ( 0.29) | 8 ( 0.33) | 15 ( 0.31) |
| Hypertensive urgency / 高血圧切迫症 | 6 ( 0.25) | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.15) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 5 ( 0.21) | 9 ( 0.37) | 14 ( 0.29) |
| Peripheral vascular disorder / 末梢血管障害 | 5 ( 0.21) | 2 ( 0.08) | 7 ( 0.15) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.29) | 11 ( 0.23) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.33) | 12 ( 0.25) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄 | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.17) | 7 ( 0.15) |
| Peripheral embolism / 末梢血管塞栓症 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Aortic aneurysm / 大動脈瘤 | 2 ( 0.08) | 8 ( 0.33) | 10 ( 0.21) |
| Aortic aneurysm rupture / 大動脈瘤破裂 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Arterial occlusive disease / 動脈閉塞性疾患 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Extremity necrosis / 四肢壊死 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhage / 出血 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Intermittent claudication / 間欠性跛行 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Peripheral artery occlusion / 末梢動脈閉塞 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Peripheral artery thrombosis / 末梢動脈血栓症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Peripheral venous disease / 末梢静脈疾患 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Shock haemorrhagic / 出血性ショック | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Aortic thrombosis / 大動脈血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Arteriosclerosis / 動脈硬化症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dry gangrene / 乾性壊疽 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Essential hypertension / 本態性高血圧症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hypertensive emergency / 高血圧緊急症 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Hypovolaemic shock / 血液量減少性ショック | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Jugular vein thrombosis / 頚静脈血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Leriche syndrome / ルリッシュ症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Peripheral artery aneurysm / 末梢動脈瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral coldness / 末梢冷感 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Phlebitis / 静脈炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Post thrombotic syndrome / 血栓後症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subclavian artery stenosis / 鎖骨下動脈狭窄 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Subclavian artery thrombosis / 鎖骨下動脈血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Temporal arteritis / 側頭動脈炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Thrombosis / 血栓症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Venous thrombosis / 静脈血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Accelerated hypertension / 進行性高血圧 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Angiopathy / 血管障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic dissection / 大動脈解離 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic rupture / 大動脈破裂 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bleeding varicose vein / 出血性静脈瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhagic infarction / 出血性梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Iliac artery embolism / 腸骨動脈塞栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ischaemia / 虚血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphoedema / リンパ浮腫 | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.08) |
| Orthostatic hypertension / 起立性高血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Shock / ショック | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Varicose ulceration / 静脈瘤性潰瘍 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment at the greatest severity.
- 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.

**Table 4-38　投与中止に至った有害事象発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.18

**CLCZ696D2301**

**Table 14.3.1-1.18**
**Treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events during randomized treatment epoch leading to permanent discontinuation of study treatment, regardless of study treatment relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment**
**Safety set**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 493 ( 20.38) | 520 ( 21.65) | 1013 ( 21.01) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 7 ( 0.29) | 3 ( 0.12) | 10 ( 0.21) |
| Anaemia / 貧血 | 5 ( 0.21) | 1 ( 0.04) | 6 ( 0.12) |
| Thrombocytopenia / 血小板減少症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Polycythaemia / 赤血球増加症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood loss anaemia / 失血性貧血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Immune thrombocytopenic purpura / 免疫性血小板減少性紫斑病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 87 ( 3.60) | 107 ( 4.45) | 194 ( 4.02) |
| Cardiac failure / 心不全 | 33 ( 1.36) | 42 ( 1.75) | 75 ( 1.56) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 10 ( 0.41) | 9 ( 0.37) | 19 ( 0.39) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 9 ( 0.37) | 9 ( 0.37) | 18 ( 0.37) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.37) | 15 ( 0.31) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Cardio-respiratory arrest / 心肺停止 | 4 ( 0.17) | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.17) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.25) | 9 ( 0.19) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Cardiopulmonary failure / 心肺不全 | 3 ( 0.12) | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.06) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Cardiogenic shock / 心原性ショック | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Mitral valve incompetence / 僧帽弁閉鎖不全症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Ventricular tachycardia / 心室性頻脈 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acute coronary syndrome / 急性冠動脈症候群 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Angina unstable / 不安定狭心症 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Cardiac asthma / 心臓性喘息 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac discomfort / 心不快感 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cardiac fibrillation / 心細動 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Mitral valve prolapse / 僧帽弁逸脱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myocardial rupture / 心筋断裂 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Myocarditis / 心筋炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pericarditis constrictive / 収縮性心膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ventricular fibrillation / 心室細動 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Acute left ventricular failure / 急性左室不全 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Aortic valve incompetence / 大動脈弁閉鎖不全症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic valve stenosis / 大動脈弁狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Atrioventricular block first degree / 第一度房室ブロック | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bradycardia / 徐脈 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Cardiomyopathy / 心筋症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Cardiovascular insufficiency / 心血管不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cor pulmonale / 肺性心 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive heart disease / 高血圧性心疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Left ventricular dysfunction / 左室機能不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Vertigo / 回転性めまい | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Deafness unilateral / 片耳難聴 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eye disorders / 眼障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Eyelid oedema / 眼瞼浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 27 ( 1.12) | 29 ( 1.21) | 56 ( 1.16) |
| Diarrhoea / 下痢 | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.25) | 11 ( 0.23) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ascites / 腹水 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Chronic gastritis / 慢性胃炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colitis ischaemic / 虚血性大腸炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colitis microscopic / 顕微鏡的大腸炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Constipation / 便秘 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Dysphagia / 嚥下障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastric ulcer / 胃潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastric ulcer haemorrhage / 出血性胃潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal ulcer / 胃腸潰瘍 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ileus / イレウス | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Ileus paralytic / 麻痺性イレウス | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal perforation / 腸管穿孔 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pancreatitis / 膵炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Small intestinal obstruction / 小腸閉塞 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Varices oesophageal / 食道静脈瘤 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal distension / 腹部膨満 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diverticular perforation / 憩室穿孔 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Duodenogastric reflux / 十二指腸胃逆流 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastritis / 胃炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haematemesis / 吐血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haematochezia / 血便排泄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Intestinal ischaemia / 腸管虚血 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Irritable bowel syndrome / 過敏性腸症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Large intestine perforation / 大腸穿孔 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lower gastrointestinal haemorrhage / 下部消化管出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nausea / 悪心 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Pancreatitis acute / 急性膵炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Paraesthesia oral / 口の錯感覚 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vomiting / 嘔吐 | 0 ( 0.00) | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.06) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 56 ( 2.32) | 47 ( 1.96) | 103 ( 2.14) |
| Sudden death / 突然死 | 15 ( 0.62) | 17 ( 0.71) | 32 ( 0.66) |
| Death / 死亡 | 14 ( 0.58) | 4 ( 0.17) | 18 ( 0.37) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Sudden cardiac death / 心突然死 | 7 ( 0.29) | 10 ( 0.42) | 17 ( 0.35) |
| Fatigue / 疲労 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| General physical health deterioration / 全身健康状態悪化 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Malaise / 倦怠感 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Asthenia / 無力症 | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Multiple organ dysfunction syndrome / 多臓器機能不全症候群 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Cardiac death / 心臓死 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Concomitant disease progression / 随伴疾患進行 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Discomfort / 不快感 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Drug intolerance / 薬物不耐性 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Incarcerated hernia / 嵌頓ヘルニア | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Chest pain / 胸痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gait disturbance / 歩行障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pain / 疼痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Peripheral swelling / 末梢腫脹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.33) | 11 ( 0.23) |
| Jaundice / 黄疸 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Bile duct stenosis / 胆管狭窄 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholecystitis acute / 急性胆嚢炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cholangitis / 胆管炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cholestasis / 胆汁うっ滞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cirrhosis alcoholic / アルコール性肝硬変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic cirrhosis / 肝硬変 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic failure / 肝不全 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatobiliary disease / 肝胆道系疾患 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatomegaly / 肝腫大 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatorenal syndrome / 肝腎症候群 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Anaphylactic shock / アナフィラキシーショック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 39 ( 1.61) | 33 ( 1.37) | 72 ( 1.49) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Pneumonia / 肺炎 | 15 ( 0.62) | 12 ( 0.50) | 27 ( 0.56) |
| Sepsis / 敗血症 | 9 ( 0.37) | 3 ( 0.12) | 12 ( 0.25) |
| Lung infection / 肺感染 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Pulmonary tuberculosis / 肺結核 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Septic shock / 敗血症性ショック | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.17) | 6 ( 0.12) |
| Abdominal sepsis / 腹部敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Dysentery / 赤痢 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Klebsiella sepsis / クレブシエラ性敗血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Localised infection / 限局性感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Meningitis enterococcal / 腸球菌性髄膜炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oesophageal candidiasis / 食道カンジダ症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Urosepsis / 尿路性敗血症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Appendicitis / 虫垂炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Diverticulitis / 憩室炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Epiglottitis / 喉頭蓋炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gangrene / 壊疽 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pneumonia influenzal / インフルエンザ性肺炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 14 ( 0.58) | 13 ( 0.54) | 27 ( 0.56) |
| Fall / 転倒 | 3 ( 0.12) | 3 ( 0.12) | 6 ( 0.12) |
| Overdose / 過量投与 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Contusion / 挫傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Ear injury / 耳部損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Femoral neck fracture / 大腿骨頚部骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Femur fracture / 大腿骨骨折 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hip fracture / 股関節部骨折 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Multiple injuries / 多発性外傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Postoperative respiratory failure / 術後呼吸不全 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Spinal fracture / 脊椎骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Tibia fracture / 脛骨骨折 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Traumatic intracranial haemorrhage / 外傷性頭蓋内出血 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Abdominal injury / 腹部損傷 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Accident / 事故 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cervical vertebral fracture / 頚椎骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Craniocerebral injury / 頭蓋脳損傷 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Pelvic fracture / 骨盤骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory fume inhalation disorder / フューム吸引性呼吸障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Thoracic vertebral fracture / 胸椎骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Upper limb fracture / 上肢骨折 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Investigations / 臨床検査 | 10 ( 0.41) | 18 ( 0.75) | 28 ( 0.58) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 4 ( 0.17) | 8 ( 0.33) | 12 ( 0.25) |
| Hepatic enzyme increased / 肝酵素上昇 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Ejection fraction decreased / 駆出率減少 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood creatine increased / 血中クレアチン増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood glucose fluctuation / 血中ブドウ糖変動 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Blood sodium decreased / 血中ナトリウム減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Weight decreased / 体重減少 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Weight increased / 体重増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 30 ( 1.24) | 42 ( 1.75) | 72 ( 1.49) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 26 ( 1.07) | 35 ( 1.46) | 61 ( 1.27) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Diabetic metabolic decompensation / 糖尿病性代謝代償不全 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Hypoglycaemia / 低血糖 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dehydration / 脱水 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gout / 痛風 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Arthritis / 関節炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mobility decreased / 運動性低下 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| 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） | 31 ( 1.28) | 24 ( 1.00) | 55 ( 1.14) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Adenocarcinoma gastric / 胃腺癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Gastric cancer / 胃癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Lung neoplasm malignant / 肺の悪性新生物 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Pancreatic carcinoma / 膵癌 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Rectal cancer / 直腸癌 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Acute lymphocytic leukaemia / 急性リンパ性白血病 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Colon cancer metastatic / 遠隔転移を伴う結腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Endometrial cancer / 子宮内膜癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gallbladder cancer / 胆嚢癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal carcinoma / 消化器癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic cancer / 肝癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Lip and/or oral cavity cancer / 口唇および口腔内癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Lung neoplasm / 肺新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mediastinum neoplasm / 縦隔新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Mesothelioma / 中皮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Metastases to bone / 骨転移 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastases to liver / 肝転移 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastases to lymph nodes / リンパ節転移 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Metastatic malignant melanoma / 遠隔転移を伴う悪性黒色腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Monoclonal gammopathy / 単クローン性免疫グロブリン血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Oropharyngeal squamous cell carcinoma / 中咽頭扁平上皮癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Prostate cancer metastatic / 遠隔転移を伴う前立腺癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Rectal cancer metastatic / 遠隔転移を伴う直腸癌 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal neoplasm / 腎新生物 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Small cell lung cancer / 小細胞肺癌 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Tumour compression / 腫瘍性圧迫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Acute myeloid leukaemia / 急性骨髄性白血病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Acute promyelocytic leukaemia / 急性前骨髄球性白血病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bile duct cancer / 胆管癌 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Bladder cancer / 膀胱癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Brain neoplasm / 脳新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Breast angiosarcoma / 乳房血管肉腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Colorectal cancer / 結腸直腸癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Gastrointestinal stromal tumour / 消化管間質性腫瘍 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatic neoplasm / 肝新生物 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Hepatocellular carcinoma / 肝細胞癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphoma / リンパ腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Malignant melanoma / 悪性黒色腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Metastasis / 転移 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Neoplasm malignant / 悪性新生物 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Plasma cell myeloma / 形質細胞性骨髄腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Waldenstrom's macroglobulinaemia / ワルデンストローム・マクログロブリン血症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 53 ( 2.19) | 56 ( 2.33) | 109 ( 2.26) |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 14 ( 0.58) | 12 ( 0.50) | 26 ( 0.54) |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 7 ( 0.29) | 7 ( 0.29) | 14 ( 0.29) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 6 ( 0.25) | 1 ( 0.04) | 7 ( 0.15) |
| Cerebral infarction / 脳梗塞 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 3 ( 0.12) | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.08) |
| Cerebral ischaemia / 脳虚血 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Cognitive disorder / 認知障害 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Brain injury / 脳損傷 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral artery embolism / 大脳動脈塞栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral thrombosis / 脳血栓症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Coma / 昏睡 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Dementia / 認知症 | 1 ( 0.04) | 5 ( 0.21) | 6 ( 0.12) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Facial paralysis / 顔面麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhage intracranial / 頭蓋内出血 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Haemorrhagic cerebral infarction / 出血性脳梗塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhagic stroke / 出血性卒中 | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.12) | 4 ( 0.08) |
| Headache / 頭痛 | 1 ( 0.04) | 4 ( 0.17) | 5 ( 0.10) |
| Hemiplegia / 片麻痺 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Myasthenic syndrome / 筋無力症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nervous system disorder / 神経系障害 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Post stroke epilepsy / 脳卒中後てんかん | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Subarachnoid haemorrhage / くも膜下出血 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Thrombotic stroke / 血栓性脳卒中 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Amnesia / 健忘 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral cyst / 脳嚢胞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Cerebral disorder / 大脳障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Embolic stroke / 塞栓性脳卒中 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Hypertensive encephalopathy / 高血圧性脳症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Ischaemic cerebral infarction / 虚血性脳梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lumbosacral plexopathy / 腰仙部神経叢障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Memory impairment / 記憶障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Parkinson's disease / パーキンソン病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Seizure / 痙攣発作 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Syncope / 失神 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Thalamus haemorrhage / 視床出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Vascular dementia / 血管性認知症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Product issues / 製品の問題 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Device dislocation / 医療機器位置異常 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 12 ( 0.50) | 10 ( 0.42) | 22 ( 0.46) |
| Depression / うつ病 | 4 ( 0.17) | 0 ( 0.00) | 4 ( 0.08) |
| Completed suicide / 自殺既遂 | 3 ( 0.12) | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.10) |
| Anxiety / 不安 | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.08) | 4 ( 0.08) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Agitation / 激越 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Delirium / 譫妄 | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.06) |
| Disorientation / 失見当識 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Poverty of speech / 発語の乏しさ | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Emotional disorder / 情動障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Panic attack / パニック発作 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 71 ( 2.94) | 85 ( 3.54) | 156 ( 3.24) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 42 ( 1.74) | 52 ( 2.16) | 94 ( 1.95) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 15 ( 0.62) | 21 ( 0.87) | 36 ( 0.75) |
| Renal failure / 腎不全 | 9 ( 0.37) | 7 ( 0.29) | 16 ( 0.33) |
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 2 ( 0.08) | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.10) |
| Azotaemia / 高窒素血症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dysuria / 排尿困難 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Glomerulonephritis / 糸球体腎炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Renal artery stenosis / 腎動脈狭窄症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Urinary retention / 尿閉 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Adenomyosis / 腺筋症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 25 ( 1.03) | 38 ( 1.58) | 63 ( 1.31) |
| Cough / 咳嗽 | 5 ( 0.21) | 4 ( 0.17) | 9 ( 0.19) |
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.21) | 10 ( 0.21) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 2 ( 0.08) | 6 ( 0.25) | 8 ( 0.17) |
| Pulmonary embolism / 肺塞栓症 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Acute pulmonary oedema / 急性肺水腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Dyspnoea exertional / 労作性呼吸困難 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Epiglottic oedema / 喉頭蓋浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Laryngeal oedema / 喉頭浮腫 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Nasal pruritus / 鼻そう痒症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pleural effusion / 胸水 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Pneumonia aspiration / 誤嚥性肺炎 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary fibrosis / 肺線維症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Aspiration / 誤嚥 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Asthma / 喘息 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Bronchospasm / 気管支痙攣 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Catarrh / カタル | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 0 ( 0.00) | 5 ( 0.21) | 5 ( 0.10) |
| Chronic respiratory failure / 慢性呼吸不全 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Mediastinal mass / 縦隔腫瘤 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory arrest / 呼吸停止 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Respiratory distress / 呼吸窮迫 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 14 ( 0.58) | 11 ( 0.46) | 25 ( 0.52) |
| Angioedema / 血管浮腫 | 5 ( 0.21) | 3 ( 0.12) | 8 ( 0.17) |
| Pruritus / そう痒症 | 4 ( 0.17) | 3 ( 0.12) | 7 ( 0.15) |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 2 ( 0.08) | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.04) |
| Butterfly rash / 蝶形皮疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hyperhidrosis / 多汗症 | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.04) | 2 ( 0.04) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Alopecia / 脱毛症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Pruritus generalised / 全身性そう痒症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Rash / 発疹 | 0 ( 0.00) | 2 ( 0.08) | 2 ( 0.04) |
| Social circumstances / 社会環境 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Bedridden / 寝たきり | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 62 ( 2.56) | 65 ( 2.71) | 127 ( 2.63) |
| Hypotension / 低血圧 | 51 ( 2.11) | 48 ( 2.00) | 99 ( 2.05) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 3 ( 0.12) | 5 ( 0.21) | 8 ( 0.17) |
| Aortic aneurysm rupture / 大動脈瘤破裂 | 2 ( 0.08) | 1 ( 0.04) | 3 ( 0.06) |
| Hypertension / 高血圧 | 2 ( 0.08) | 5 ( 0.21) | 7 ( 0.15) |
| Circulatory collapse / 循環虚脱 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Hypertensive urgency / 高血圧切迫症 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Peripheral artery occlusion / 末梢動脈閉塞 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Shock haemorrhagic / 出血性ショック | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Thrombophlebitis superficial / 表在性血栓性静脈炎 | 1 ( 0.04) | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.02) |
| Accelerated hypertension / 進行性高血圧 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=2419<br>n (%) | Valsartan<br>N=2402<br>n (%) | Total<br>N=4821<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Haemorrhage / 出血 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Haemorrhagic infarction / 出血性梗塞 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |
| Lymphoedema / リンパ浮腫 | 0 ( 0.00) | 1 ( 0.04) | 1 ( 0.02) |

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment at the greatest severity.
- 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.

**Table 4-39　日本人の副作用発現被験者数・発現率（PARAGON-HF，二重盲検治療期，SAF）**

Source：Table 14.3.1-1.5_jpn

**CLCZ696D2301ROW**

**Table 14.3.1-1.5_jpn**
**Suspected drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events during randomized treatment epoch, by primary system organ class, preferred term and treatment**
**Safety set: Japan population**

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=38<br>n (%) | Valsartan<br>N=41<br>n (%) | Total<br>N=79<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of patients with at least one AE | 14 ( 36.84) | 13 ( 31.71) | 27 ( 34.18) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 2 ( 5.26) | 0 ( 0.00) | 2 ( 2.53) |
| Cardiac failure / 心不全 | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 ( 0.00) | 1 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |
| Feeling abnormal / 異常感 | 0 ( 0.00) | 1 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 0 ( 0.00) | 2 ( 4.88) | 2 ( 2.53) |
| Nasopharyngitis / 上咽頭炎 | 0 ( 0.00) | 2 ( 4.88) | 2 ( 2.53) |
| Investigations / 臨床検査 | 4 ( 10.53) | 3 ( 7.32) | 7 ( 8.86) |
| Blood pressure decreased / 血圧低下 | 2 ( 5.26) | 1 ( 2.44) | 3 ( 3.80) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| Glomerular filtration rate decreased / 糸球体濾過率減少 | 1 ( 2.63) | 1 ( 2.44) | 2 ( 2.53) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=38<br>n (%) | Valsartan<br>N=41<br>n (%) | Total<br>N=79<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 0 ( 0.00) | 1 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 3 ( 7.89) | 3 ( 7.32) | 6 ( 7.59) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 3 ( 7.89) | 3 ( 7.32) | 6 ( 7.59) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| 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 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 0 ( 0.00) | 1 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 3 ( 7.89) | 0 ( 0.00) | 3 ( 3.80) |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 1 ( 2.63) | 0 ( 0.00) | 1 ( 1.27) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 1 ( 2.63) | 4 ( 9.76) | 5 ( 6.33) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 1 ( 2.63) | 4 ( 9.76) | 5 ( 6.33) |
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 0 ( 0.00) | 1 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 0 ( 0.00) | 1 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | LCZ696<br>N=38<br>n (%) | Valsartan<br>N=41<br>n (%) | Total<br>N=79<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Drug eruption / 薬疹 | 0 ( 0.00) | 1 ( 2.44) | 1 ( 1.27) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 4 ( 10.53) | 4 ( 9.76) | 8 ( 10.13) |
| Hypotension / 低血圧 | 4 ( 10.53) | 4 ( 9.76) | 8 ( 10.13) |

**- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.**
**- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment at the greatest severity.**
**- 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.**

**Table 4-40　　日本人の死亡例一覧（PARAGON-HF，単盲検実薬投与観察期，ENR）**

Source：Lsiting 14.3.2-1.1.a_jpn

CLCZ696D2301ROW

Listing 14.3.2-1.1.a_jpn (Page 1 of 1)
Deaths reported and adjudicated during treatment run-in epoch for non-randomized patients
Enrolled set: Japan population

There are NO observations for this output

- Day is relative to the first day of run-in study medication (Day 1). Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication after screening, No_trt: No treatment.
- 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.

**Table 4-41　　日本人の死亡例一覧（PARAGON-HF，二重盲検治療期，RAN）**

Source：Lsiting 14.3.2-1.1_jpn

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.1_jpn**
**Deaths reported and adjudicated during randomized treatment epoch**
**Randomized set: Japan population**

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/5507009 | 81/M/AS | 2016-06-27 | 2018-03-03 | 2018-04-09/ 610 | Adjudicated | CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全) |
| | | | | | Reported | CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全) |
| JPN/5507011 | 93/F/AS | 2016-07-21 | 2019-01-18 | 2019-05-07/ 966 | Reported | NON-CV/ Geromarasmus/ Marasmus (マラスムス) |
| JPN/5507012 | 85/F/AS | 2016-08-19 | 2019-01-16 | 2019-01-17/ 844 | Adjudicated | CV/ Ruptured abdominal aortic aneurysm/ Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂) |

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/<br>Ruptured abdominal aortic aneurysms/<br>Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂) |
| JPN/5510009 | 77/F/AS | 2016-11-22 | 2019-01-15 | 2019-01-26/ 751 | Adjudicated | CV/<br>HEART FAILURE/<br>Cardiac failure (心不全) |
| | | | | | Reported | CV/<br>HEART FAILURE/<br>Cardiac failure (心不全) |
| JPN/5513002 | 80/M/AS | 2016-06-27 | 2018-03-15 | 2018-09-14/ 761 | Adjudicated | NON-CV/<br>INFECTION/<br>Infection (感染) |
| | | | | | Reported | NON-CV/<br>septic shock/<br>Septic shock (敗血症性ショック) |

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/5516003 | 73/M/AS | 2016-12-22 | 2019-04-01 | 2019-04-14/ 787 | Adjudicated | CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全) |
| | | | | | Reported | NON-CV/ Worsening of chronic obstructive pulumonary disease/ Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) |

**- Day is relative to the first day of double-blind study medication (Day 1). 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, OT=Other.**
**- Sex: M=Male, F=Female.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.1_jpn**
**Deaths reported and adjudicated during randomized treatment epoch**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan

| | | | | | 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/5507010 | 91/F/AS | 2016-07-14 | 2017-07-09 | 2017-07-14/ 317 | Adjudicated | CV/ ISCHEMIC STROKE WITH HEMORRHAGIC TRANSFORMATION/ Haemorrhagic transformation stroke (卒中の出血性変化) |
| | | | | | Reported | CV/ ISCHEMIC STROKE/ Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) |
| JPN/5507015 | 86/M/AS | 2016-09-16 | 2017-03-14 | 2017-04-01/ 157 | Adjudicated | CV/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全) |

Treatment group: Valsartan

| 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/ HEART FAILURE/ Cardiac failure (心不全) |

**- Day is relative to the first day of double-blind study medication (Day 1). 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, OT=Other.**
**- Sex: M=Male, F=Female.**

**Table 4-42　　日本人の重篤な有害事象の一覧［PARAGON-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：Lsiting 14.3.2-1.2.a_jpn

CLCZ696D2301ROW

Listing 14.3.2-1.2.a_jpn (Page 1 of 1)
Serious adverse events during treatment run-in epoch for non-randomized patients
Enrolled set: Japan population

There are NO observations for this output

- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.
- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.

**Table 4-43　日本人の重篤な有害事象の一覧（PARAGON-HF，単盲検実薬投与観察期又は二重盲検治療期，RAN）**

Source：Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn, Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn, Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn, Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502001/74/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3968892951 | DB | Yes | sigmoid 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 | 2017-05-01/ 341/ -/ - | MOD/ 1/ 3/ 2/ 3 |
| 4037374251 | DB | Yes | 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 | 2017-05-30/ 370/ -/ - | MOD/ 1/ 3/ 2/ 3 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502001/74/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4429759551 | DB | Yes | worsening of chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-01-11/ 596/ 2018-02-01/ 617/ 22 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4534476351 | DB | Yes | Renal cell carcinoma/ Renal cell carcinoma (腎細胞癌)/ 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 | 2017-06-16/ 387/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 1/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5503003/78/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4153762651 | DB | Yes | Dehydration/ Dehydration (脱水)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-08-23/ 421/ 2017-08-25/ 423/ 3 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5136441251 | DB | Yes | Exacerbation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-10-01/ 825/ 2018-12-28/ 913/ 89 | MILD/ 1/ 3/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5503003/78/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5400865851 | DB | Yes | Exacerbation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-10-17/ 841/ 2018-12-28/ 913/ 73 | MILD/ 1/ 3/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5503011/67/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4546797251 | DB | Yes | Exacerbation of anaemia/ Anaemia (貧血)/ Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-02-26/ 417/ 2018-03-09/ 428/ 12 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5451386151 | DB | Yes | Exacerbation of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-05-04/ 849/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 2/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**

**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5504004/77/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4949667051 | DB | Yes | hypoglycemia attack/ Hypoglycaemia (低血糖)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-09-02/ 651/ 2018-09-10/ 659/ 9 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5382097051 | DB | Yes | cellulitis of right foot/ Cellulitis (蜂巣炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-01-25/ 796/ 2019-02-14/ 816/ 21 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506004/70/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3644960151 | DB | Yes | Subacute purulent appendicitis/ Complicated appendicitis (合併症を伴う虫垂炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-11-30/ 141/ 2016-12-21/ 162/ 22 | SEV/ 1/ 9/ 2/ 2 |
| 3744797951 | DB | Yes | Appendiceal mucocoele/ Appendiceal mucocoele (虫垂粘液嚢胞)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-02-17/ 220/ -/ - | MOD/ 1/ 9/ 2/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506005/74/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3731028651 | DB | Yes | Left Lower eyelid entropion/ Entropion (眼瞼内反)/ Eye disorders (眼障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-02-13/ 120/ 2018-03-09/ 509/ 390 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506006/70/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3644875251 | DB | Yes | Rectal Cancer/<br>Rectal cancer (直腸癌)/<br>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 | 2016-12-19/<br>41/<br>-/<br>- | SEV/<br>1/<br>1/<br>2/<br>3 |
| 5437262951 | DB | Yes | High grade atrioventricular block/<br>Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック)/<br>Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-04-12/<br>885/<br>2019-04-24/<br>897/<br>13 | SEV/<br>1/<br>9/<br>1/<br>2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507009/81/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3251879351 | VAL_RI | Yes | Dehydration/ Dehydration (脱水)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-07-06/ -33/ 2016-07-11/ -28/ 6 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 3467451851 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravation/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-10-16/ 70/ 2016-10-28/ 82/ 13 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507009/81/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3712647851 | DB | Yes | Large intstine polyp/ Large intestine polyp (大腸ポリープ)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-01-28/ 174/ 2017-02-20/ 197/ 24 | MILD/ 1/ 3/ 2/ 2 |
| 3844808451 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravation/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-23/ 228/ 2017-04-07/ 243/ 16 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4265314151 | DB | Yes | Cataract aggravated/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-08-04/ 362/ 2017-10-05/ 424/ 63 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507009/81/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4551508151 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-01/ 571/ 2018-04-09/ 610/ 40 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 5 |
| 4551510651 | DB | Yes | Hepatic function disorder/ Hepatic function abnormal (肝機能異常)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-05/ 575/ 2018-04-09/ 610/ 36 | MILD/ 1/ 9/ 1/ 5 |
| 4551513551 | DB | Yes | Bradyarrhythmia/ Bradyarrhythmia (徐脈性不整脈)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-05/ 575/ 2018-04-09/ 610/ 36 | MOD/ 1/ 9/ 2/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512001/75/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3511770151 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-11-03/ 134/ 2016-12-22/ 183/ 50 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 3514489651 | DB | Yes | Right lung pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-11-03/ 134/ 2016-11-18/ 149/ 16 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512001/75/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3635012751 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-01-10/ 202/ 2017-02-02/ 225/ 24 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 3635016151 | DB | Yes | Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-01-06/ 198/ 2017-02-02/ 225/ 28 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 3757567351 | DB | Yes | Pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-02-27/ 250/ 2017-04-05/ 287/ 38 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 3767911251 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-02-27/ 250/ 2017-04-05/ 287/ 38 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512001/75/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3983136951 | DB | Yes | Atrial Flutter/<br>Atrial flutter (心房粗動)/<br>Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-05-25/<br>337/<br>2017-06-16/<br>359/<br>23 | MOD/<br>1/<br>1/<br>2/<br>2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512006/80/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3781347951 | DB | Yes | Pvelonephritis(right)/ Pyelonephritis (腎盂腎炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-09/ 121/ 2017-04-28/ 171/ 51 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4177459551 | DB | Yes | Disuse syndrome/ Disuse syndrome (廃用症候群)/ 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 | 2017-04-13/ 156/ 2017-05-24/ 197/ 42 | MOD/ 1/ 1/ 1/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512006/80/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4427006451 | DB | Yes | sepsis/<br>Sepsis (敗血症)/<br>Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-10/<br>122/<br>2017-04-28/<br>171/<br>50 | MOD/<br>1/<br>1/<br>2/<br>4 |
| 4427010651 | DB | Yes | septic shock/<br>Septic shock (敗血症性ショック)/<br>Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-10/<br>122/<br>2017-03-13/<br>125/<br>4 | MOD/<br>1/<br>3/<br>2/<br>2 |
| 4454468751 | DB | Yes | orthostatic hypotension aggravated/<br>Orthostatic hypotension (起立性低血圧)/<br>Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-11-16/<br>8/<br>-/<br>- | MOD/<br>1/<br>4/<br>2/<br>1 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512006/80/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4988843651 | DB | Yes | Bilateral pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-10-02/ 693/ 2018-10-10/ 701/ 9 | MOD/ 1/ 9/ 2/ 2 |
| 5393794951 | DB | Yes | Multiple system atrophy aggravated/ Multiple system atrophy (多系統萎縮症)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-04-17/ 890/ -/ - | MOD/ 1/ 9/ 2/ 1 |
| 5403119151 | DB | Yes | Urinary retention/ Urinary retention (尿閉)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-04-17/ 890/ -/ - | MOD/ 1/ 9/ 2/ 1 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512006/80/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5403126151 | DB | Yes | 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 | 2019-04-17/ 890/ 2019-04-30/ 903/ 14 | MOD/ 1/ 9/ 2/ 2 |
| 5432429651 | DB | Yes | 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 | 2019-04-22/ 895/ 2019-04-30/ 903/ 9 | MOD/ 1/ 9/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently**

**discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5513002/80/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4571610851 | DB | Yes | Chronic heart failure aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-14/ 577/ 2018-03-30/ 593/ 17 | SEV/ 2/ 4/ 2/ 2 |
| 4954783651 | DB | Yes | 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 | 2018-09-14/ 761/ 2018-09-14/ 761/ 1 | SEV/ 1/ 9/ 2/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5515005/83/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4359994251 | DB | Yes | Persistent atrial flutter/ Atrial flutter (心房粗動)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-11-08/ 365/ 2018-03-27/ 504/ 140 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5516002/83/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4659578151 | DB | Yes | Worsening of Heart Failure with preserved ejection fraction/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-04-01/ 496/ 2018-04-14/ 509/ 14 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4659584851 | DB | Yes | Ischemic heart disease/ Myocardial ischaemia (心筋虚血)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-04-14/ 509/ 2018-05-11/ 536/ 28 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5516002/83/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5072240851 | DB | Yes | Worsening of Heart Failure with preserved ejection fraction/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-11-03/ 712/ 2018-11-09/ 718/ 7 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5442105851 | DB | Yes | Worsening of Heart Failure with preserved ejection fraction/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-05-02/ 892/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 2/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39 Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5516003/73/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4268288851 | DB | Yes | Worsening of chronic obstructive pulumonary disease/ Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-09-29/ 225/ 2017-10-13/ 239/ 15 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 3 |
| 4268289851 | DB | Yes | Worsening of Heart Failure with preserved Ejection Fraction/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-09-29/ 225/ 2017-10-13/ 239/ 15 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5516003/73/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5370809751 | DB | Yes | Worsening of heart failure with preserved ejection fraction/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-04-01/ 774/ 2019-04-14/ 787/ 14 | MOD/ 1/ 4/ 2/ 5 |
| 5448842051 | DB | Yes | Worsening of chronic obstructive pulmonary disease/ Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-04-01/ 774/ 2019-04-14/ 787/ 14 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently**

**discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39 Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part01_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 01. LCZ696, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5521003/82/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5094148451 | DB | Yes | Right inguinal hernia/ Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-11-11/ 668/ 2018-12-04/ 691/ 24 | MOD/ 1/ 9/ 2/ 2 |
| 5147790651 | DB | Yes | Heart failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-12-28/ 715/ 2019-01-11/ 729/ 15 | MOD/ 1/ 9/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502005/82/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4784283851 | DB | Yes | worsening of chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-06-25/ 588/ 2018-08-10/ 634/ 47 | MOD/ 1/ 4/ 2/ 2 |
| 4784295251 | DB | Yes | Haemorrhagic cerebral infarction/ Haemorrhagic cerebral infarction (出血性脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-06-25/ 588/ 2018-08-10/ 634/ 47 | SEV/ 1/ 4/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502005/82/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5147665951 | DB | Yes | cardiopulmonary arrest/ Cardio-respiratory arrest (心肺停止)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-12-27/ 773/ 2018-12-27/ 773/ 1 | SEV/ 1/ 9/ 1/ 2 |
| 5203153951 | DB | Yes | worsening of pericardial effusion/ Pericardial effusion (心嚢液貯留)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-12-14/ 760/ -/ - | MOD/ 1/ 9/ 2/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39 Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5504007/78/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3696513251 | LCZ_RI | Yes | Cellulitis of right foot/ Cellulitis (蜂巣炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-01-11/ -5/ 2017-02-04/ 20/ 25 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4136247751 | DB | Yes | worsening of Benign paroxymal positional vertigo/ Vertigo positional (頭位性回転性めまい)/ Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-07-15/ 181/ 2017-07-19/ 185/ 5 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5504007/78/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4136253051 | DB | Yes | Worsening Benign paroxymal positional vertigo/ Vertigo positional (頭位性回転性めまい)/ Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-08-06/ 203/ 2017-08-10/ 207/ 5 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5505005/82/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3744777551 | DB | Yes | Worsening for heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-02-22/ 34/ 2017-03-13/ 53/ 20 | SEV/ 1/ 3/ 2/ 2 |
| 4385868651 | DB | Yes | Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-12-16/ 331/ 2019-03-23/ 793/ 463 | SEV/ 1/ 3/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5505005/82/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4605550151 | DB | Yes | Acute kidney injury/ Acute kidney injury (急性腎障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-01-23/ 369/ 2018-02-01/ 378/ 10 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5505006/66/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4925922251 | DB | Yes | Worsening of paroxysmal atrial fibrillation/<br>Atrial fibrillation (心房細動)/<br>Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-29/ 428/ 2018-04-03/ 433/ 6 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507005/82/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3982814851 | DB | Yes | Worsening of Epiretinal membrane/ Macular fibrosis (黄斑線維症)/ Eye disorders (眼障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-05-16/ 296/ 2017-07-07/ 348/ 53 | MOD/ 1/ 1/ 1/ 2 |
| 4872322551 | DB | Yes | 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 | 2018-07-18/ 724/ 2018-08-03/ 740/ 17 | MILD/ 1/ 3/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507011/93/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4847389951 | DB | Yes | Trochanteric femoral fracture(right)/ 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 | 2018-07-21/ 676/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 2/ 1 |
| 5450861751 | 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 | 2019-05-07/ 966/ 2019-05-07/ 966/ 1 | SEV/ 1/ 9/ 1/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**

**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39 Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507012/85/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4673933851 | 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 | 2018-03-05/ 526/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 1/ 1 |
| 5189052851 | DB | Yes | Ruptured abdominal aortic ameuysms/ Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)/ Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-01-17/ 844/ 2019-01-17/ 844/ 1 | SEV/ 1/ 4/ 1/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507013/75/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4976098651 | DB | Yes | cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-09-22/ 699/ 2018-09-28/ 705/ 7 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507019/81/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4463501951 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-01-18/ 410/ 2018-02-02/ 425/ 16 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5510009/77/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5167092051 | DB | Yes | Accute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-01-07/ 732/ 2019-01-26/ 751/ 20 | MILD/ 1/ 4/ 2/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5513007/81/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4475425251 | DB | Yes | Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-01-29/ 502/ 2018-04-16/ 579/ 78 | SEV/ 1/ 3/ 2/ 4 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part02_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 02. LCZ696, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5519002/77/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4308521851 | DB | Yes | worsing of congestive heart failure/ Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-11-09/ 354/ 2017-11-27/ 372/ 19 | MOD/ 1/ 3/ 2/ 2 |
| 4308526651 | DB | Yes | paraoximal atrial fibrillation/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-11-09/ 354/ 2018-09-26/ 675/ 322 | MILD/ 1/ 9/ 2/ 2 |

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5519002/77/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4666002051 | DB | Yes | cerebral aneurysm/ Intracranial aneurysm (頭蓋内動脈瘤)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-12/ 477/ -/ - | MILD/ 1/ 1/ 1/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502003/81/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4616657451 | DB | Yes | prostate cancer/<br>Prostate cancer (前立腺癌)/<br>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)<br>(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 | 2017-12-21/<br>462/<br>-/<br>- | MILD/<br>1/<br>1/<br>2/<br>1 |
| 5011601151 | DB | Yes | Large intestine carcinoma/<br>Colon cancer (結腸癌)/<br>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)<br>(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 | 2018-10-10/<br>755/<br>-/<br>- | MOD/<br>2/<br>3/<br>1/<br>1 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502003/81/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5338444751 | DB | Yes | Anastmotic leakage/ Anastomotic leak (吻合部漏出)/ Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-03-04/ 900/ 2019-03-29/ 925/ 26 | MOD/ 1/ 9/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5504003/87/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4035177551 | DB | Yes | Diabetes mellitus aggravated/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-06-20/ 231/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 1/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5504008/72/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5145016551 | DB | Yes | aggravation of unstable angina pectons/<br>Angina unstable (不安定狭心症)/<br>Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-12-25/<br>715/<br>2018-12-26/<br>716/<br>2 | SEV/<br>1/<br>1/<br>2/<br>2 |
| 5304008351 | DB | Yes | aggravation of heart failure due to anemia/<br>Cardiac failure (心不全)/<br>Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-02-05/<br>757/<br>2019-05-28/<br>869/<br>113 | MOD/<br>1/<br>1/<br>2/<br>2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5504008/72/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5435168751 | DB | Yes | anemia in colon polyp/ Anaemia (貧血)/ Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-02-05/ 757/ 2019-05-28/ 869/ 113 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5504009/80/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4808529751 | DB | Yes | worsening of arteriosclerosis obliterans/ Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)/ Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-02-05/ 376/ 2018-02-08/ 379/ 4 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506001/76/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4126232851 | DB | Yes | angina unstable/ Angina unstable (不安定狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-08-07/ 456/ 2017-08-08/ 457/ 2 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4153836251 | DB | 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 | 2017-08-22/ 471/ 2017-12-18/ 589/ 119 | MOD/ 2/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506001/76/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4171884551 | DB | Yes | Suspection of Right Renal artery stenosis/<br>Renal artery stenosis (腎動脈狭窄症)/<br>Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-08-14/<br>463/<br>2017-09-06/<br>486/<br>24 | MOD/<br>1/<br>1/<br>1/<br>2 |
| 4216934351 | DB | Yes | Worsening renal failure/<br>Renal failure (腎不全)/<br>Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-09-24/<br>504/<br>2017-10-19/<br>529/<br>26 | SEV/<br>1/<br>2/<br>2/<br>2 |
| 4710800051 | DB | Yes | Diverticulitis Intestinal/<br>Diverticulitis (憩室炎)/<br>Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-05-12/<br>734/<br>-/<br>- | MOD/<br>1/<br>1/<br>2/<br>1 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506001/76/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4763624751 | DB | Yes | Worseing Chronic Renal failure/ Chronic kidney disease (慢性腎臓病)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-06-11/ 764/ -/ - | SEV/ 2/ 1/ 2/ 3 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507001/76/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3178331051 | DB | Yes | Internal hemorrhoids aggravated/ Haemorrhoids (痔核)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-26/ 622/ 2018-04-03/ 630/ 9 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4696268851 | DB | Yes | Pericardial effusion/ Pericardial effusion (心嚢液貯留)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-05-16/ 673/ 2018-06-08/ 696/ 24 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507001/76/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4809506051 | DB | Yes | Right pleura effusion/ Pleural effusion (胸水)/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-06-16/ 704/ 2018-06-28/ 716/ 13 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4809513551 | DB | Yes | Lymphoma malignant/ Lymphoma (リンパ腫)/ 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 | 2018-06-27/ 715/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 2/ 1 |
| 5360137651 | DB | Yes | 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 | 2019-02-27/ 960/ 2019-03-15/ 976/ 17 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507001/76/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5360138851 | DB | Yes | Incarcerated inguinal hernia/ Incarcerated inguinal hernia (嵌頓鼠径ヘルニア)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-02-27/ 960/ 2019-03-02/ 963/ 4 | MOD/ 1/ 1/ 1/ 2 |
| 5360139651 | DB | Yes | Dehydration/ Dehydration (脱水)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-02-27/ 960/ 2019-03-07/ 968/ 9 | MOD/ 1/ 3/ 2/ 2 |
| 5362619851 | DB | Yes | Inguinal hernia/ Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-02-27/ 960/ 2019-05-03/ 1025/ 66 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507006/80/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3366586151 | DB | Yes | Oedema lower limb aggravated/ Oedema peripheral (末梢性浮腫)/ 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 | 2016-08-24/ 29/ 2016-09-21/ 57/ 29 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5167630351 | DB | Yes | Early esophageal cancer/ Oesophageal carcinoma (食道癌)/ 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 | 2018-10-09/ 805/ -/ - | MOD/ 1/ 9/ 2/ 9 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507015/86/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3429186251 | VAL_RI | Yes | Hyperkalaemia/ Hyperkalaemia (高カリウム血症)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-09-21/ -36/ 2016-10-12/ -15/ 22 | MILD/ 2/ 1/ 2/ 2 |
| 3602592751 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggraveted/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-12-17/ 52/ 2016-12-28/ 63/ 12 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507015/86/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3820083651 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravetion/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-10/ 135/ 2017-04-01/ 157/ 23 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 5 |
| 3820087651 | DB | Yes | Cardiogenic shock/ Cardiogenic shock (心原性ショック)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-15/ 140/ 2017-03-21/ 146/ 7 | SEV/ 1/ 3/ 2/ 2 |
| 3854049651 | DB | Yes | Aortic regurgitation/ Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-15/ 140/ 2017-04-01/ 157/ 18 | SEV/ 1/ 9/ 1/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507018/90/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3565358551 | DB | Yes | Stone cholangitis/ Bile duct stone (胆管結石)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-12-01/ 2/ 2016-12-17/ 18/ 17 | MOD/ 1/ 3/ 2/ 2 |
| 3972164851 | DB | Yes | Cholangitis/ Cholangitis (胆管炎)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-05-12/ 164/ 2017-05-19/ 171/ 8 | MOD/ 1/ 3/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5509003/67/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4883029651 | DB | Yes | Cardio respiratory arrest/ Cardio-respiratory arrest (心肺停止)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-08-05/ 635/ 2018-08-05/ 635/ 1 | SEV/ 1/ 3/ 2/ 2 |
| 5098751851 | DB | Yes | Hepatic function abnormal/ Hepatic function abnormal (肝機能異常)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-08-09/ 639/ 2018-08-19/ 649/ 11 | MILD/ 1/ 9/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512002/67/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3407030451 | DB | Yes | Cholangitis suspected/ Cholangitis (胆管炎)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-01-14/ 159/ 2017-03-06/ 210/ 52 | MOD/ 1/ 3/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5516001/81/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4180829351 | DB | Yes | Cataract(both eyes)/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-04-27/ 171/ 2017-08-22/ 288/ 118 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5518001/63/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4204908251 | DB | Yes | Carotid artery stenosis aggravated/ Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-07-28/ 372/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 2/ 1 |
| 4451767351 | DB | Yes | Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-12-29/ 526/ 2018-01-19/ 547/ 22 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5518001/63/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5074804751 | DB | Yes | Cardiac failure aggravated/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-11-15/ 847/ 2018-12-07/ 869/ 23 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5233498051 | DB | Yes | heart failure aggravation/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-02-10/ 934/ 2019-03-04/ 956/ 23 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5336060451 | DB | Yes | autoimmune hemolytic anemia/ Autoimmune haemolytic anaemia (自己免疫性溶血性貧血)/ Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-02-20/ 944/ -/ - | MOD/ 1/ 3/ 1/ 3 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5518001/63/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5396658251 | DB | Yes | Lumbar spine 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 | 2019-03-31/ 983/ -/ - | MOD/ 1/ 9/ 2/ 3 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5520001/82/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4492504251 | DB | Yes | worsening of cataract/ Cataract (白内障)/ Eye disorders (眼障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-11-11/ 368/ 2017-11-19/ 376/ 9 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4738913351 | DB | Yes | epiretinal membrane/ Macular fibrosis (黄斑線維症)/ Eye disorders (眼障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-11-11/ 368/ 2017-11-19/ 376/ 9 | MOD/ 1/ 1/ 1/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5520001/82/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4934952351 | DB | Yes | Cellulitis/ Cellulitis (蜂巣炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-08-05/ 635/ 2018-12-05/ 757/ 123 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part03_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 03. Valsartan, Male)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5522001/77/M/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3575709951 | DB | Yes | Right inguinal hernia/ Inguinal hernia (鼠径ヘルニア)/ Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-11-01/ 20/ 2017-02-20/ 131/ 112 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 4 |
| 5158082851 | DB | Yes | Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-01-06/ 816/ 2019-01-21/ 831/ 16 | SEV/ 1/ 4/ 2/ 4 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507010/91/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3867084851 | DB | Yes | Angina pectoris aggravated/ Angina pectoris (狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-05/ 186/ 2017-03-11/ 192/ 7 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4065719951 | DB | Yes | Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-07-10/ 313/ 2017-07-13/ 316/ 4 | SEV/ 1/ 4/ 2/ 1 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507010/91/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5212162151 | DB | Yes | Deterioration of Cardioemblic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-07-14/ 317/ 2017-07-14/ 317/ 1 | SEV/ 1/ 9/ 2/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507014/78/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4056724751 | DB | Yes | Urinary tract infections/ Urinary tract infection (尿路感染)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-06-29/ 254/ 2017-07-12/ 267/ 14 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4056730651 | DB | Yes | Sepsis 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 | 2017-06-29/ 254/ 2017-06-30/ 255/ 2 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507014/78/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4091328151 | DB | Yes | Renal impairment/ Renal impairment (腎機能障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-06-29/ 254/ 2017-08-01/ 287/ 34 | MILD/ 2/ 2/ 1/ 2 |
| 4544719851 | DB | Yes | Cardiac failure chronic aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-02-21/ 491/ 2018-03-30/ 528/ 38 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4546709551 | DB | Yes | Left popliteal artery occlusion/ Peripheral artery occlusion (末梢動脈閉塞)/ Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-02-28/ 498/ 2018-04-18/ 547/ 50 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4563764251 | DB | Yes | Cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-07/ 505/ 2018-04-18/ 547/ 43 | MILD/ 1/ 3/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507017/81/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5068897251 | DB | Yes | Hypotension/ Hypotension (低血圧)/ Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-11-14/ 728/ 2018-11-21/ 735/ 8 | MOD/ 2/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5510001/82/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4549336051 | DB | Yes | Worsening of heart failure/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-05/ 594/ 2018-04-11/ 631/ 38 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5510004/71/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3699352851 | DB | Yes | Worsening of diabetes mellitus/ Diabetes mellitus (糖尿病)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-01-27/ 155/ 2018-10-10/ 776/ 622 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 3831702151 | DB | Yes | Acute pneumonia/ Pneumonia (肺炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-03-22/ 209/ 2017-04-07/ 225/ 17 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5510004/71/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5042405351 | DB | Yes | Acute worseing of heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-10-12/ 778/ 2018-10-31/ 797/ 20 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5376615951 | DB | Yes | Cerebral infarction/ Cerebral infarction (脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-04-07/ 955/ 2019-04-20/ 968/ 14 | MILD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5501679551 | DB | Yes | Dehydration/ Dehydration (脱水)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-04-06/ 589/ 2018-04-14/ 597/ 9 | MOD/ 1/ 2/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512004/69/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3993616751 | DB | Yes | Hepatic function disorder/ Hepatic function abnormal (肝機能異常)/ Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-05-08/ 216/ 2017-06-14/ 253/ 38 | MOD/ 1/ 9/ 1/ 2 |
| 4117776051 | DB | Yes | Acute gastroenteritis/ Gastroenteritis (胃腸炎)/ Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-05-05/ 213/ 2017-05-13/ 221/ 9 | MOD/ 1/ 3/ 2/ 2 |

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512004/69/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4728068751 | DB | Yes | Artial fibrillation persistent/ Atrial fibrillation (心房細動)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-10-04/ 365/ 2018-05-31/ 604/ 240 | MOD/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 5335979051 | DB | Yes | Depressive state aggravated/ Depression (うつ病)/ Psychiatric disorders (精神障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-03-09/ 886/ -/ - | MOD/ 1/ 1/ 1/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40 Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5515003/83/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3503096751 | DB | Yes | 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 | 2016-10-15/ 32/ 2017-02-06/ 146/ 115 | SEV/ 1/ 1/ 2/ 2 |
| 4536279351 | DB | Yes | 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 | 2017-12-27/ 470/ 2018-01-24/ 498/ 29 | SEV/ 1/ 3/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.2_part04_jpn**
**Serious adverse events during treatment run-in or randomized treatment epoch (part 04. Valsartan, Female)**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5523002/77/F/AS

| Event ID | study phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3874416351 | DB | Yes | Worsening of angina on exercise/ Angina pectoris (狭心症)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-04-21/ 134/ 2017-05-10/ 153/ 20 | MOD/ 1/ 1/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lssae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40** **Final Version**

**Table 4-44　日本人の投与中止に至った有害事象の一覧［PARAGON-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 14.3.2-1.3.a_jpn

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5505002/74/F/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3663658551 | VAL_RI | Yes | No | 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 | 2016-12-08/ 29/ 2016-12-22/ 43/ 15 | MOD/ 1/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5505003/76/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3663668051 | LCZ_RI | Yes | No | Reduced renal function/ Renal impairment (腎機能障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-12-22/ 43/ 2017-01-12/ 64/ 22 | MILD/ 1/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506003/73/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3267550851 | VAL_RI | Yes | No | renal function aggrerated/ Renal impairment (腎機能障害)/ Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-04-19/ 22/ -/ -/ - | MILD/ 2/ 4/ 1/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5511001/83/F/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3386191351 | LCZ_RI | Yes | No | estimated Glomerular Filtration Rate decreased/ Glomerular filtration rate decreased (糸球体濾過率減少)/ Investigations (臨床検査) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-08-02/ 43/ 2016-08-25/ 66/ 24 | MILD/ 2/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently**

**discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512007/83/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3581363051 | LCZ_RI | Yes | No | Hypotension/<br>Hypotension (低血圧)/<br>Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-11-05/<br>25/<br>-/<br>-/<br>- | MILD/<br>2/<br>4/<br>1/<br>1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No**

**concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lsae02_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5515004/73/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3528505751 | VAL_RI | Yes | No | Exacerbation of anemia/ Anaemia (貧血)/ Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-10-11/ 27/ -/ -/ - | MOD/ 1/ 4/ 1/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5516004/82/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3658377851 | VAL_RI | Yes | No | Hypotension/<br>Hypotension (低血圧)/<br>Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-01-10/<br>15/<br>-/<br>-/<br>- | MILD/<br>2/<br>4/<br>1/<br>1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No**

**concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lsae02_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:39** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3.a_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during treatment run-in epoch for non-randomized patients**
**Enrolled set: Japan population**

Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5521001/80/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3493617351 | VAL_RI | Yes | No | hyperkalaemia/ Hyperkalaemia (高カリウム血症)/ Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-10-27/ 35/ 2016-11-25/ 64/ 30 | MILD/ 2/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently**

**discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**Table 4-45　日本人の投与中止に至った有害事象の一覧（PARAGON-HF，二重盲検治療期，RAN）**

Source：Listing 14.3.2-1.3_jpn

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502005/82/F/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4784283851 | DB | Yes | Yes | worsening of chronic heart failure/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-06-25/ 588/ 2018-08-10/ 634/ 47 | MOD/ 1/ 4/ 2/ 2 |
| 4784295251 | DB | Yes | Yes | Haemorrhagic cerebral infarction/ Haemorrhagic cerebral infarction (出血性脳梗塞)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-06-25/ 588/ 2018-08-10/ 634/ 47 | SEV/ 1/ 4/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506004/70/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3406722151 | DB | Yes | No | dizziness/ Dizziness (浮動性めまい)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-08-09/ 28/ 2016-11-02/ 113/ 86 | MILD/ 2/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5506006/70/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4068845251 | DB | Yes | No | Dizziness on standing up/ Dizziness postural (体位性めまい)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-06-15/ 219/ 2017-07-14/ 248/ 30 | MOD/ 2/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lsae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507012/85/F/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5189052851 | DB | Yes | Yes | Ruptured abdominal aortic ameuysms/<br>Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)/<br>Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-01-17/ 844/ 2019-01-17/ 844/ 1 | SEV/ 1/ 4/ 1/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently**

**discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5510009/77/F/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5167092051 | DB | Yes | Yes | Accute on chronic heart failure/ Cardiac failure acute (急性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-01-07/ 732/ 2019-01-26/ 751/ 20 | MILD/ 1/ 4/ 2/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5512006/80/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4454468751 | DB | Yes | Yes | orthostatic hypotension aggravated/ Orthostatic hypotension (起立性低血圧)/ Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2016-11-16/ 8/ -/ -/ - | MOD/ 1/ 4/ 2/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently**

**discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5513002/80/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4571610851 | DB | Yes | Yes | Chronic heart failure aggravated/ Cardiac failure chronic (慢性心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-03-14/ 577/ 2018-03-30/ 593/ 17 | SEV/ 2/ 4/ 2/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: LCZ696
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5516003/73/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5370809751 | DB | Yes | Yes | Worsening of heart failure with preserved ejection fraction/ Cardiac failure (心不全)/ Cardiac disorders (心臓障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-04-01/ 774/ 2019-04-14/ 787/ 14 | MOD/ 1/ 4/ 2/ 5 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**
**/vob/CLCZ696D/CLCZ696D2301ROW/csr_1/pgm/saf/lsae01_jp.sas@@/main/1 15OCT19:11:40** **Final Version**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5502003/81/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5338446351 | DB | Yes | No | hypotetntion/<br>Hypotension (低血圧)/<br>Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-03-17/<br>913/<br>2019-05-09/<br>966/<br>54 | MILD/<br>2/<br>4/<br>1/<br>2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507010/91/F/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4065719951 | DB | Yes | Yes | Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2017-07-10/ 313/ 2017-07-13/ 316/ 4 | SEV/ 1/ 4/ 2/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5507017/81/F/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5068897251 | DB | Yes | Yes | Hypotension/ Hypotension (低血圧)/ Vascular disorders (血管障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-11-14/ 728/ 2018-11-21/ 735/ 8 | MOD/ 2/ 4/ 1/ 2 |
| 5085841751 | DB | Yes | No | Demenatia/ Dementia (認知症)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-11-14/ 728/ -/ -/ - | MOD/ 1/ 4/ 1/ 1 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in**

**study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/ resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5509003/67/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5066924851 | DB | Yes | No | Higher brain dysfunction/ Cerebral disorder (大脳障害)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2018-08-09/ 639/ 2018-12-19/ 771/ 133 | MILD/ 1/ 4/ 1/ 2 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

**CLCZ696D2301ROW**

**Listing 14.3.2-1.3_jpn**
**Adverse events causing study drug discontinuation during randomized treatment epoch by treatment group**
**Randomized set: Japan population**

Treatment group: Valsartan
Country/Subject identifier/Age/Sex/Race: JPN/5522001/77/M/AS

| Event ID | Study Phase | Treatment emergent | 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. Other Taken/ Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5158082851 | DB | Yes | Yes | Cardioembolic stroke/ Embolic stroke (塞栓性脳卒中)/ Nervous system disorders (神経系障害) | NO ADJUDICATION REQUIRED | 2019-01-06/ 816/ 2019-01-21/ 831/ 16 | SEV/ 1/ 4/ 2/ 4 |

**- Duration (days) from missing dates are based on imputed dates. Missing dates are not imputed in listings.**
**- Study phase: VAL_RI=Valsartan run-in, LCZ_RI=LCZ696 run-in, Fup_RI= Run-in follow-up, Pri_RI=prior to first run-in study medication, No_trt: No treatment, 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=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA. Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/**

**resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown. Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 2=Concomitant medication or non-drug therapy.**

## 4.2 非対照試験

### 4.2.1 B2317 試験（PARADIGM-OLE）（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-B2317 試験

**試験の標題**

A multicenter study to evaluate safety and tolerability in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction from PARADIGM-HF receiving open label LCZ696

**治験実施医療機関**

計 417 医療機関（イギリス，米国，カナダ　他，計 41 ヵ国）

**試験期間**

2014 年 10 月 16 日（最初の被験者の登録日）
2017 年 12 月 27 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IIIb 相

**目的**

**主要目的**

左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象に実施した PARADIGM-HF 試験（以下，B2314 試験）に組み入れられた被験者に対し，LCZ696 を非盲検下で投与したときの安全性及び忍容性を継続して評価する。

**副次目的**

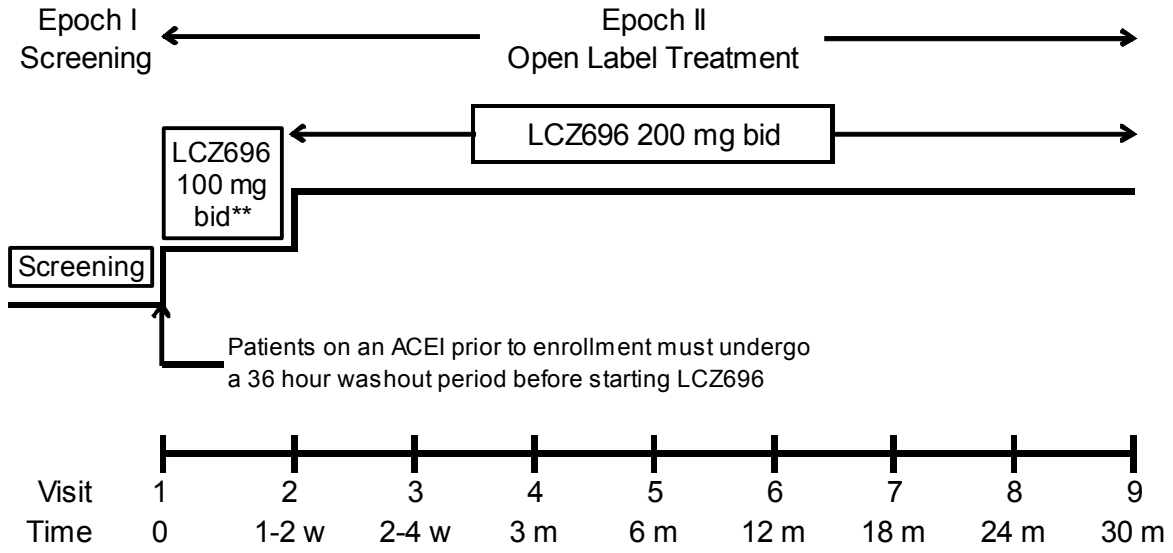
該当なし

**試験方法**

本試験は，多施設共同，非盲検，非対照試験であり，スクリーニング期と非盲検投与期の 2 期で構成された（Figure 4-1）。本試験では，B2314 試験でランダム化され，かつ二重盲検下で LCZ696 又はエナラプリルを投与された被験者を組入れ対象とした。本試験の主な目的は，HFrEF 患者に LCZ696 を投与した際の安全性及び忍容性を継続的に評価することに加え，B2314 試験で LCZ696 又はエナラプリルを投与された被験者に対し，LCZ696 を継続的に提供することである。本試験では，組入れ基準を満たした被験者に対し，本試験の終了まで 6 ヵ月ごとに［用量漸増のための Visit 2 及び Visit 3，並びに 3 ヵ月時来院（Visit 4）を除く］LCZ696 を提供し，安全性を評価した。

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（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を使用していた場合はこれらを中止した。ACE 阻害薬中止後から LCZ696 投与開始まで 36 時間のウォッシュアウト期間を必要とした。LCZ696 の推奨開始用量は 100 mg 1 日 2 回（bid）としたが，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断により，50 mg bid での開始を可とした。忍容性が確認された被験者では目標用量である 200 mg bid まで増量した。B2314 試験で忍容性が確認された最高用量が LCZ696 50 mg bid 又は 100 mg bid であった，又は本試験でより高用量への増量が困難である場合，治験担当医師の判断により，50 mg bid 又は 100 mg bid を維持することとした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（PARADIGM-OLE）**




Source：Figure 9-1
w = week，m = month
**LCZ696 の推奨開始用量は 100 mg bid としたが，治験担当医師の判断により，50 mg bid での開始を可とした。

**目標被験者数**

目標被験者数：5000 名（B2314 試験の二重盲検治療期に組み入れられた被験者の約 59%及び生存被験者の約 72%が登録基準を満たし，本試験に組み入れられると想定）

**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た患者。
2. B2314 試験に組み入れられ，二重盲検下で LCZ696 又はエナラプリルを投与された被験者のうち，本試験に安全に組み入れられると治験責任医師が判断した被験者。

主な除外基準を以下に示す。

- 血管浮腫の既往歴を有する患者。

- 症候性低血圧を有する，又は収縮期血圧が Visit 1（スクリーニング時）で 100 mmHg 未満の患者。
- 推算糸球体濾過量（eGFR）（MDRD による簡易式）が Visit 1（スクリーニング時）で 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者。
- 血清カリウムが Visit 1（スクリーニング時）で 5.2 mmol/L を超える患者。

B2314 試験終了から本試験開始までの間に被験者に重要な心血管系イベント（急性冠動脈症候群，脳卒中，一過性脳虚血性発作等）又は非心血管系イベントが発現した場合，治験担当医師は状態が安定していることを本試験に登録する前に確認することとした。

**用量及び投与方法**

LCZ696 は，50 mg，100 mg，及び 200 mg 錠が提供され，いずれも経口投与とした。

本試験登録時（Visit 1）に，被験者は ACE 阻害薬又は ARB を使用していた場合はこれらを中止した。ACE 阻害薬中止後から LCZ696 投与開始まで 36 時間のウォッシュアウト期間を必要とした。LCZ696 の推奨開始用量は 100 mg bid としたが，治験担当医師の判断により，50 mg bid での開始を可とした。忍容性が確認された被験者では目標用量である 200 mg bid まで増量し，可能な限り同用量を維持することとした。B2314 試験で忍容性が確認された最高用量が LCZ696 50 mg bid 又は 100 mg bid であった，又は本試験でより高用量への増量が困難である場合，治験担当医師の判断により，50 mg bid 又は 100 mg bid を維持することとした。目標用量（200 mg bid）到達後に忍容でないと治験担当医師が判断した場合，以下を検討することとした。

1. 疾患修飾作用を持たない併用薬（例：カルシウム拮抗薬，利尿薬，硝酸薬，α 遮断薬）の減量。
2. 有害事象の要因として最も可能性が高いと判断した場合，併用する疾患修飾薬（例：β 遮断薬，アルドステロン拮抗薬）の減量。
3. 併用薬の減量又は中止が不可能，又は上記でも有害事象の改善がみられない場合，LCZ696 の用量調節（一段階低い用量レベルに減量）若しくは投与中止（投与を一時中断した場合，治験担当医師が医学的に妥当と判断した時点で LCZ696 の投与を速やかに再開することとした）。

**投与（観察）期間**

市販製剤が各国内で利用可能になるまで，被験者に対して非盲検下で LCZ696 の投与の機会を提供し，LCZ696 の安全性及び忍容性のデータを収集することとした。

**評価項目**

**有効性**

該当なし

**安全性**

安全性を主要評価項目として評価した。

- 有害事象，バイタルサイン
- 低血圧，血管浮腫，高カリウム血症，腎機能障害

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。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- 登録された対象集団（ENR）：本試験の同意書に署名したすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：本試験に組み入れられた被験者のうち，非盲検下での LCZ696 の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。

**（2）有効性**

該当なし

**（3）安全性**

安全性評価は 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（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/J）version 20.1 を使用した。

有害事象は発現被験者数及び発現率を器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び LCZ696 との関連別に要約した。

坐位収縮期血圧，坐位拡張期血圧，及び坐位脈拍数（ベースラインからの変化量を含む）の記述統計量を求め，平均値のプロット図を作成した。

**試験成績**

本試験では，B2314 試験でランダム化された投与群別の成績を提示する際，投与群を以下のように表記した。

XX-LCZ696 群：XX は B2314 試験でランダム化された投与群

**被験者の内訳**

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

ENR 2060 名のうち，1979 名が非盲検投与期に移行した。このうち 3 名が LCZ696 を投与されず SAF から除外された。スクリーニング期に脱落した被験者のうち，スクリーニング期以降の LCZ696 の投与記録を有する 4 名が SAF に含まれた（このうち 2 名は非盲検投与期の完了状況が不明であった）。SAF 1980 名のうち，1660 名（83.8%）が非盲検投与期を完了した。中止理由は，死亡が 172 名（8.7%）と最も多く，次いで有害事象が 60 名（3.0%）であった。

**Table 4-1 被験者の内訳（PARADIGM-OLE）**

| | Total<br>n (%) |
|---|---|
| Enrolled set [a)] | 2060 (100.0) |
| Completed screening phase [b)] | 1979 (96.1) |
| Primary reason for not completing screening phase | |
| Screen failure | 75 (3.6) |
| Technical problems | 2 (0.1) |
| Physician decision | 2 (0.1) |
| Withdrawal by parent/guardian | 2 (0.1) |
| Safety set [c)] | 1980 (100.0) |
| Completed open-label treatment epoch | 1660 (83.8) |
| Primary reason for not completing treatment epoch | |
| Adverse event | 60 (3.0) |
| Death | 172 (8.7) |
| Study terminated by sponsor [d)] | 1 (0.1) |
| Technical problems | 4 (0.2) |
| Lost to follow-up | 13 (0.7) |
| Physician decision | 21 (1.1) |
| Withdrawal by parent/guardian | 36 (1.8) |
| Non-compliance with study drug | 10 (0.5) |
| Protocol deviation | 1 (0.1) |

Source：Table 14.1-1.1
a) 複数回スクリーニングを受けた被験者に対しては，重複して ENR に含めることはせず，最後に受けたスクリーニングのみをカウントした。
b) 3 名は LCZ696 を投与されず SAF から除外された。
c) スクリーニング期に脱落した被験者のうち 4 名は，データベースよりスクリーニング期以降の LCZ696 の投与記録を入手できたため SAF に含めた。このうち 2 名は，非盲検投与期の完了状況が不明であった。
d) 実施医療機関は完了と報告したが，データ誤入力が判明し，治験依頼者により中止と判断された。

**解析したデータセット**

スクリーニング期から非盲検投与期に移行した 1979 名のうち，LCZ696 未投与の 3 名が SAF から除外された。スクリーニング期に脱落した被験者のうち，スクリーニング期以降の LCZ696 の投与記録を有する 4 名が SAF に含まれ，SAF は 1980 名であった（Table 14.1-1.3）。

なお，CSR 完成後に，SAF に含まれる 1 名がデータ入力ミス（再スクリーニング被験者の CRF 入力時に被験者番号を誤って入力）により解析でダブルカウントされていたことが判明したが，安全性評価に影響はないとの判断から再集計はされていない（CSR Amendment 1）。

**人口統計学的データ及び他の基準値の特性**

SAF の年齢の中央値は 68.0 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 63.2%，75 歳以上の被験者の割合は 26.4%であった。被験者の約 8 割が男性であった（77.1%）。本試験の実施地域は広範囲で，組み入れられた被験者の民族人種はさまざまであったが，被験者の 7 割以上が白人であった（73.2%）（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 の投与期間（SAF）の中央値（四分位範囲）は，16.2（10.4～21.0）ヵ月であった。約 9 割（86.8%）の被験者が 6 ヵ月以上 LCZ696 の投与を受けた（Table 14.3-1.1）。

1 日平均投与量の中央値（四分位範囲）は，363.4 mg（200.0～393.7 mg）であった。目標用量である LCZ696 200 mg bid の投与期間（平均値）が全用量レベルの中で最も長かった（412.1 日）（Table 14.3-1.6）。

**（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 4-2 に示す。

**Table 4-2 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（PARADIGM-OLE，SAF）**

| | LCZ696<br>N = 1980<br>n (%) |
|---|---|
| Patients with at least one AE | 1289 (65.1) |
| Patients with at least one serious AE | 555 (28.0) |
| Patients who died [a)] | 186 (9.4) [a)] |
| Patients who discontinued study drug due to AEs | 139 (7.0) |
| Patients who discontinued due to SAEs [b)] | 101 (5.1) |
| Patients who discontinued due to non-serious AEs [b)] | 41 (2.1) |

Source：Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-3.2，Table 14.3.1-3.4，Table 14.3.1-3.5
SAE = serious adverse event
a) 本試験は安全性試験のため，試験終了後の追跡調査期間中の死亡もカウントした。
b) 3 名は投与中止に至った重篤及び非重篤な有害事象を両方発現したため，各項目でそれぞれカウントした。

**1）有害事象**

SAF には B2314 試験で LCZ696 又はエナラプリルのいずれも投与されなかったが，本試験で LCZ696 を投与された 1 名が含まれた。

有害事象の発現被験者数・発現率（発現率 1%以上）を Table 4-3 に示す。

有害事象の発現率は 65.1%（1289/1980 名）であり，最もよくみられた有害事象は低血圧（13.3%），次いで心不全（10.0%）であった。低血圧及び心不全以外の主な有害事象（発現率 3%以上）は，高カリウム血症（6.1%），浮動性めまい（4.3%），腎機能障害（3.7%），及び肺炎（3.1%）であった。

有害事象プロファイルは B2314 試験でランダム化された投与群間で同様であった。有害事象の発現率は，LCZ696-LCZ696 群（65.9%，681/1034 名）とエナラプリル-LCZ696 群（64.2%，607/945 名）で同程度であった。SOC 別でよくみられた心臓障害（LCZ696-LCZ696 群 22.3%，エナラプリル-LCZ696 群 22.6%，以下同順，主な PT は心不全），感染症および寄生虫症（19.6%，17.5%，主な PT は肺炎），血管障害（15.9%，17.8%，主な PT は低血圧），代謝および栄養障害（13.7%，12.8%，主な PT は高カリウム血症），神経系障害（9.6%，12.5%，主な PT は浮動性めまい）の発現率は投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-8.1）。

**Table 4-3 有害事象発現被験者数・発現率（発現率 1%以上）（PARADIGM-OLE, SAF）**

| PT | LCZ696<br>N = 1980<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 1289 (65.1) |
| 低血圧 | 263 (13.3) |
| 心不全 | 198 (10.0) |
| 高カリウム血症 | 120 (6.1) |
| 浮動性めまい | 86 (4.3) |
| 腎機能障害 | 74 (3.7) |
| 肺炎 | 61 (3.1) |
| 呼吸困難 | 57 (2.9) |
| 心房細動 | 43 (2.2) |
| 末梢性浮腫 | 43 (2.2) |
| 心室性頻脈 | 43 (2.2) |
| 咳嗽 | 40 (2.0) |
| 低カリウム血症 | 40 (2.0) |
| 腎不全 | 40 (2.0) |
| 下痢 | 38 (1.9) |
| 上咽頭炎 | 36 (1.8) |
| 気管支炎 | 34 (1.7) |
| 尿路感染 | 34 (1.7) |
| 慢性心不全 | 33 (1.7) |
| うっ血性心不全 | 32 (1.6) |
| インフルエンザ | 32 (1.6) |
| 血中クレアチニン増加 | 30 (1.5) |
| 狭心症 | 28 (1.4) |
| 疲労 | 28 (1.4) |
| 上気道感染 | 28 (1.4) |
| 関節痛 | 26 (1.3) |
| 背部痛 | 26 (1.3) |
| 起立性低血圧 | 26 (1.3) |
| 無力症 | 25 (1.3) |
| 痛風 | 24 (1.2) |
| 血中カリウム増加 | 23 (1.2) |
| 高血圧 | 23 (1.2) |
| 失神 | 23 (1.2) |
| 急性腎障害 | 22 (1.1) |
| 急性心不全 | 22 (1.1) |
| そう痒症 | 21 (1.1) |
| 気道感染 | 21 (1.1) |

| PT | LCZ696<br>N = 1980<br>n (%) |
|---|---|
| 腹痛 | 20 (1.0) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 20 (1.0) |
| 胃腸炎 | 20 (1.0) |
| 頭痛 | 20 (1.0) |
| 四肢痛 | 20 (1.0) |

Source：Table 14.3.1-1.3
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 は発現率の高い順に提示した。

**2）副作用**

副作用の発現率は 21.8%（431/1980 名）であり，その半数以上が低血圧であった（11.3%）。低血圧以外の主な副作用（発現率 1%以上）は，高カリウム血症（3.5%），腎機能障害及び浮動性めまい（各 1.9%），及び起立性低血圧（1.0%）であった（Table 14.3.1-6.1）。

**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（24.4%，483/1980 名）又は中等度（22.7%，449/1980 名）であった。高度の有害事象の発現率は 18.0%（357/1980 名）であった。最もよくみられた高度の有害事象は心不全（4.1%），肺炎（1.5%），及び心室性頻脈（1.3%）であった。高度の低血圧，腎不全，腎機能障害，及び呼吸困難の発現率はいずれも 1%未満であった（Table 14.3.1-1.4）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験での死亡率は 9.4%（186/1980 名）であった。全死亡の約 1/3（29.6%，55/186 名）が心不全に関連する死亡であった（Table 4-4）。

B2314 試験でランダム化された投与群別の死亡率は，LCZ696-LCZ696 群（9.6%，99/1034 名）とエナラプリル-LCZ696 群（9.2%，87/945 名）で同程度であった。心不全に関連する死亡は LCZ696-LCZ696 群 2.9%（30/1034 名），エナラプリル-LCZ696 群 2.6%（25/945 名）であった（Table 14.3.1-8.4）。

**Table 4-4 死亡被験者数・死亡率（PARADIGM-OLE，SAF）**

| | LCZ696<br>N = 1980<br>n (%) |
|---|---|
| Number of patients who died | 186 (9.4) |
| Primary reason for death | |
| Study Indication | 55 (2.8) |
| Other | 131 (6.6) |

Source：Table 14.3.1-2.1，Listing 14.3.2-1.1

**2）重篤な有害事象**

重篤な有害事象の発現率は 28.0%（555/1980 名）で，SOC 別では心臓障害（16.3%）及び感染症および寄生虫症（6.1%），PT 別では心不全（7.3%）及び肺炎（2.4%）の発現率が高かった（Table 4-5）。

B2314 試験でランダム化された投与群別の重篤な有害事象の発現率は，LCZ696-LCZ696 群 27.8%（287/1034 名），エナラプリル-LCZ696 群 28.3%（267/945 名）であった。SOC 別でよくみられた心臓障害（LCZ696-LCZ696 群 15.7%，エナラプリル-LCZ696 群 16.8%，以下同順）及び感染症および寄生虫症（6.5%，5.6%），PT 別でよくみられた心不全（7.6%，6.9%）及び肺炎（2.6%，2.1%）の発現率は，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-8.2）。

LCZ696 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 2.0%（40/1980 名）であった。主な事象（SOC 別）は，血管障害［0.8%，主な PT は低血圧（0.7%）］，心臓障害［0.4%，PT 別では各 0.1%］，及び腎および尿路障害［0.4%，主な PT は急性腎障害（0.3%）］であった（Table 14.3.1-6.2）。

**Table 4-5 重篤な有害事象発現被験者数・発現率（発現率 1%以上）（PARADIGM-OLE，SAF）**

| PT | LCZ696<br>N = 1980<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 555 (28.0) |
| 心不全 | 144 (7.3) |
| 肺炎 | 47 (2.4) |
| 慢性心不全 | 32 (1.6) |
| 心室性頻脈 | 31 (1.6) |
| 急性心不全 | 21 (1.1) |
| うっ血性心不全 | 20 (1.0) |

Source：Table 14.3.1-2.2
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 は発現率の高い順に提示した。

**（4）重要な有害事象**

**1）投与中止に至った有害事象**

投与中止に至った有害事象の発現率は 7.0%（139/1980 名）であった。このうち 2.1%（41/1980 名）が非重篤な有害事象による投与中止であり，主な事象は低血圧（0.7%），腎機能障害（0.4%），及び高カリウム血症（0.3%）であった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は 5.1%（101/1980 名）であり，主な事象は心不全（1.0%）であった。投与中止に至った有害事象（重篤又は非重篤）の発現率は心不全（1.0%）を除き，いずれも 1%未満であった（Table 14.3.1-3.2）。

**2）その他の重要な有害事象**

**血管浮腫**の発現率は低く，血管浮腫判定委員会で確認されたのは 0.1%（2/1980 名）であった。重症度は grade I 又は grade II で，気道障害に至った事象はなかった。

なお，治験薬を投与されたが文書同意を取得していなかったためすべての解析から除外された被験者のうち 1 名で，軽度の右側顔面腫脹（swelling right side of the face）が発現した。本事象は LCZ696 200 mg への増量から約 5 ヵ月後に発現し，処置なしで 2 日後に消失した。本事象は AAC に提出され血管浮腫と判定された。治験担当医師により治験薬との関連は否定された（CSR Amendment 1-4.3 項）。

**（5）臨床検査**

該当なし

**（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（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，及び体重）に明らかな変化は認められなかった（Table 14.3-2.1）。

## 4.2.2 B2401 試験（TRANSITION）（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-B2401 試験

**試験の標題**

A multicenter, randomized, open label, parallel group study comparing pre-discharge and posT-discharge tReatment initiation with LCZ696 in heArt failure patieNtS with reduced ejectIon-fracTion hospItalized for an acute decOmpensation eveNt (ADHF) (the TRANSITION study)

**治験実施医療機関**

計 156 医療機関（スペイン，カナダ，アルゼンチン他，計 19 ヵ国）

**試験期間**

2016 年 2 月 12 日（最初の被験者の登録日）
2018 年 6 月 20 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IV 相

**目的**

**主要目的**

退院前又は退院後に LCZ696 の投与を開始した被験者を対象に，LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，ランダム化後 10 週時（以下，10 週時）に目標用量である LCZ696 200 mg 1 日 2 回（bid）に到達した被験者の割合を評価する。

**副次目的**

- LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，LCZ696 100 mg bid 又は 200 mg bid に到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合を評価する。
- LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，LCZ696 50 mg bid，100 mg bid，又は 200 mg bid のいずれかの用量レベルに到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合を評価する。
- ランダム化後 10 週間の治療期（以下，治療期）に有害事象のため LCZ696 の投与を中止した被験者の割合を評価する。

**探索目的**

- 治療期中の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），高感度トロポニン T 値
- 治療期の心不全の徴候及び症状
- 10 週時の LCZ696 投与量の中央値

- 各投与群（退院前又は退院後に LCZ696 の投与を開始する群）の LCZ696 投与開始までの期間（LCZ696 の初回投与日 − ランダム化日）の平均値
- 治療期中の各投与群の退院後から再入院（初回）までの期間及びその被験者数
- 中止理由，中止時期にかかわらず，LCZ696 の投与を中止した被験者の割合
- 試験終了来院時までの医療資源消費量「急性非代償性心不全による入院中の医療機関滞在期間，入院を伴わない救急外来訪問回数，退院後の再入院回数，及び退院の種類」

**試験方法**

本試験は，急性非代償性心不全により入院し，症状が安定した左室駆出率（LVEF）の低下した（≤ 40%）心不全（HFrEF）患者を対象に，LCZ696 の投与を退院前又は退院後に開始したときの安全性及び忍容性を評価する多施設共同，ランダム化，非盲検試験である。本試験はスクリーニング期（1〜3 日間），治療期（10 週間），及び追跡調査期（16 週間）の 3 期で構成された（Figure 4-1）。

本試験登録時（Visit 1）に被験者がアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を使用していた場合は，治療期での治験薬投与開始前にこれらを中止し，これら以外の心不全の治療薬は継続した。ACE 阻害薬との併用による血管浮腫の発現リスクを最小化するため，ACE 阻害薬のみ投与中止から LCZ696 投与開始まで 36 時間以上空けることとした。

治療期では適格性が確認された被験者を，血行動態が安定した後，24 時間以上経過してから，LCZ696 の投与を退院前に開始する群又は退院後に開始する群（以下，入院中投与開始群又は退院後投与開始群）のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化した（Visit 101）。ランダム化は，急性非代償性心不全による入院前の ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無により層別化して行った。

- ACE 阻害薬既治療患者
- ARB 既治療患者
- ACE 阻害薬又は ARB 無治療患者：ACE 阻害薬又は ARB を使用したことがない，若しくは急性非代償性心不全による入院前 4 週間以内に使用していない患者

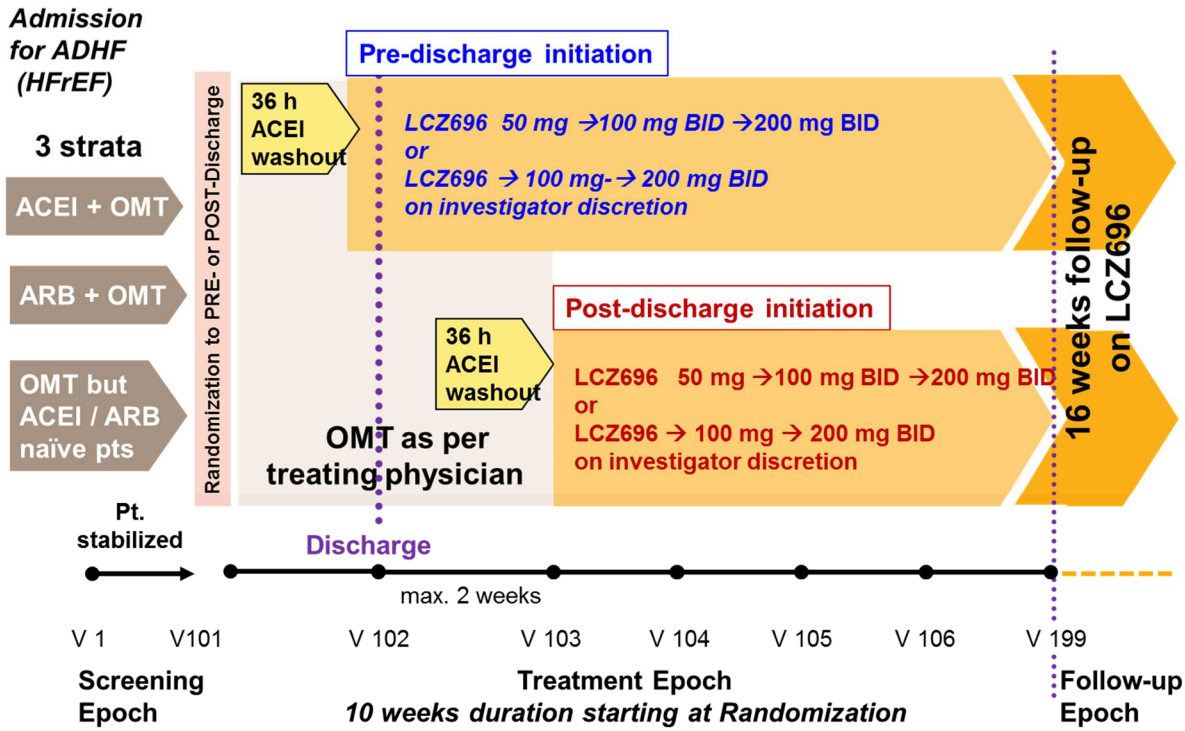
入院中投与開始群では，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が急性非代償性心不全に対する治療の継続により，症状が安定したと判断してから 24 時間以上経過していれば，LCZ696 の投与を開始できることとした。退院の 12 時間以上前，かつランダム化後 7 日以内に LCZ696 の投与を開始することとした。

退院後投与開始群では，退院後も，LCZ696 の投与開始前まで治験担当医師が最適と判断した標準療法を継続し，退院日の翌日から 14 日後までに LCZ696 の投与を開始することとした。

LCZ696 の目標用量は 200 mg bid，推奨開始用量は 100 mg bid とした。忍容性が確認された被験者では 2～4 週間ごとに用量を 2 倍にし，200 mg bid まで増量することとした。より高用量への増量が困難である場合，治験担当医師の判断により，50 mg bid 又は 100 mg bid で開始し，当該用量を維持することを可とした。

本試験では安全性及び忍容性の早期確認を目的に，中間解析を全被験者の 30%及び 60%が治療期を完了した時点（Visit 199）で 2 回実施する計画とした。非盲検下での中間解析の結果は，独立した内部のデータモニタリング委員会で確認された。

**Figure 4-1　　試験デザイン（TRANSITION）**




Source：Figure 9-1
OMT = 至適治療，試験期間全体（治療期及び追跡調査期） = 26 週間
LCZ696 投与はいずれも BID，用量は治験担当医師の判断により LCZ696 50 mg BID→100 mg BID→200 mg BID 又は LCZ696 100 mg BID→200 mg BID とした。

**目標被験者数**

目標被験者数：1000 名

**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た患者。
2. 18 歳以上の男女。
3. 急性非代償性心不全を主たる理由として入院し，入院時に心不全の徴候及び症状が認められる患者。
4. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が II～IV 度で，スクリーニング時に駆出率が低下している患者。
5. スクリーニング時の LVEF が 40%以下［スクリーニング時に評価されていない場合，過去 12 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（MUGA），コンピュータ断層撮影（CT），磁気共鳴映像法（MRI），又は心室血管造影の測定結果が利用可能であり，直近の測定値が 40%以下］の患者。
6. 急性非代償性心不全の発現からランダム化まで，血管拡張薬（硝酸薬を除く）又は強心薬，あるいは両方の静脈内投与を受けていない患者。
7. ランダム化前 24 時間以内に以下に定義する症状が安定した患者（入院期間中）。
   - 同意取得前 24 時間以内に利尿薬の静脈内投与を必要としない。
   - ランダム化前 6 時間以内の収縮期血圧が 110 mmHg 以上。
8. 以下のいずれかの基準を満たす患者。
   - 入院前に ACE 阻害薬又は ARB を使用している。
   - 入院前に ACE 阻害薬又は ARB を使用したことがない，若しくは入院前 4 週間以内に使用していない。

主な除外基準を以下に示す。

- スクリーニング時に症候性低血圧を有する又は収縮期血圧が 100 mmHg 未満，若しくはランダム化時に症候性低血圧を有する，又は収縮期血圧が 110 mmHg 未満又は 180 mmHg 超の患者。
- スクリーニング時に末期腎不全を有する，又はランダム化時に推算糸球体濾過量（eGFR）（MDRD による簡易式）が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者。
- 血清カリウムがランダム化時で 5.4 mmol/L を超える患者。
- 入院中に非代償性心不全に対する治療を受けていない患者。
- 遺伝性血管浮腫，特発性血管浮腫，若しくは前治療薬の ACE 阻害薬又は ARB との関連を否定できない血管浮腫の既往歴を有する患者。

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 50 mg，100 mg，及び 200 mg 錠が提供され，いずれも経口投与とした。

入院中投与開始群では，退院の 12 時間以上前かつランダム化後 7 日以内に LCZ696 の投与を開始することとした。退院後投与開始群では，退院日の翌日から 14 日後までに LCZ696 の投与を開始することとした。

LCZ696 の目標用量は 200 mg bid，推奨開始用量は 100 mg bid とした。忍容性が確認された被験者では 2～4 週間ごとに用量を 2 倍にし，200 mg bid まで増量することとした。

治験担当医師の判断により，LCZ696 50 mg bid での開始を可とした。本試験でより高用量への増量が困難である場合，治験担当医師の判断により，LCZ696 50 mg bid 又は 100 mg bid を維持することも可とした。それ以外の被験者では目標用量である 200 mg bid まで増量し，可能な限り同用量を維持した。割り当てられた用量に対して忍容でないと治験担当医師が判断した場合，以下を検討することとした。

1. 疾患修飾作用を持たない併用薬（例：利尿薬，硝酸薬，カルシウム拮抗薬，α 遮断薬）の減量。
2. 併用する疾患修飾薬（例：β 遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬）が特定の有害事象の原因になっている可能性が高いと考えられた場合，その疾患修飾薬の減量又は中止。
3. 併用薬の減量又は中止が不可能，又は上記でも有害事象の改善がみられない場合
    - LCZ696 の用量調節（一段階低い用量レベルに減量）
      治験担当医師が適切と判断した場合，再度増量を試みることとした。
    - LCZ696 の一時中断又は投与中止
      LCZ696 の投与を一時中断した場合，治験担当医師が医学的に妥当と判断した時点で LCZ696 の投与を可能な限り速やかに再開することとした。

**投与（観察）期間**

- スクリーニング期：1～3 日間
- 治療期：ランダム化後 10 週間
- 追跡調査期：治療期完了後 16 週間

**評価項目**

**有効性**

該当なし

**安全性**

安全性を主要評価項目として評価した。

**（1）主要評価項目**

- LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，10 週時に目標用量である LCZ696 200 mg bid に到達した被験者の割合

**（2）副次評価項目**

- LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，LCZ696 100 mg bid 又は 200 mg bid に到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合
- LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，LCZ696 50 mg bid，100 mg bid，又は 200 mg bid のいずれかの用量レベルに到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合
- 試験期間中（ランダム化から 10 週時まで及び追跡調査期）に，有害事象のため LCZ696 の投与を中止した被験者の割合

**（3）安全性評価項目**

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査，心電図

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。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（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。
- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた治療に従って解析した。

**（2）有効性**

該当なし

**（3）安全性**

安全性評価は SAF を対象に実施した。

**主要評価項目：**

投与群，ランダム化層別因子（ACE 阻害薬既治療，ARB 既治療，又は ACE 阻害薬／ARB 無治療）を要因とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。リスク比（入院中投与開始群／退院後投与開始群）及びその両側 95%信頼区間（CI），10 週時に LCZ696 200 mg bid に到達した被験者の割合及びその両側 95% CI を投与群別に算出した。

**副次評価項目：**

主要評価項目と同様に Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

**安全性評価項目：**

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，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）version 21.0 を使用した。

有害事象は発現被験者数及び発現率を器官別大分類（SOC）別，基本語（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，ベースラインからの変化のシフトテーブルを示し，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，ベースライン後のいずれかの時点で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。

バイタルサインは，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，ベースライン後のいずれかの時点で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。

**中間解析：**

安全性及び忍容性の早期確認を目的に，中間解析を全被験者の 30%及び 60%が治療期を完了した時点（Visit 199）で 2 回実施する計画とした。非盲検下での中間解析の結果は，データモニタリング委員会で確認された。

## 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 1124 名のうち，誤ってランダム化され，治療期に移行しなかった 4 名を含む 1002 名がランダム化された。1002 名のうち，998 名（入院中投与開始群 497 名，退院後投与開始群 501 名，以下同順）が治療期に移行し，そのうち 915 名［460 名（92.0%），455 名

（90.6%）］が治療期を完了した。83 名［37 名（7.4%），46 名（9.2%）］が治療期で試験を中止し，中止理由で多かったのは，被験者又は代諾者の希望［12 名（2.4%），15 名（3.0%）］，死亡［13 名（2.6%），10 名（2.0%）］であった。

追跡調査期に移行した被験者は，898 名［453 名（90.6%），445 名（88.6%）］で，うち 844 名［425 名（85.0%），419 名（83.5%）］が追跡調査期を完了した。追跡調査期では，54 名［28 名（5.6%），26 名（5.2%）］が試験を中止し，中止理由で多かったのは，死亡［9 名（1.8%），7 名（1.4%）］，有害事象［7 名（1.4%），6 名（1.2%）］であった。

**Table 4-1　　被験者の内訳（TRANSITION）**

| Epoch<br>Disposition<br>Reason | Pre-discharge<br>n (%) | Post-discharge<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Screened | -- | -- | 1124 |
| Screen failure | -- | -- | 111 |
| Screened and discontinued prior to Randomization [a)] | -- | -- | 13 |
| Randomized | 500 | 502 | 1002 |
| Mis-randomized and did not enter Treatment Epoch | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| 10-weeks treatment epoch | | | |
| Total patients entering treatment epoch | 497 (99.4) | 501 (99.8) | 998 (99.6) |
| Completed planned treatment epoch [b)] | 460 (92.0) | 455 (90.6) | 915 (91.3) |
| Discontinued during treatment epoch | 37 (7.4) | 46 (9.2) | 83 (8.3) |
| Primary reason for discontinuation of planned treatment epoch | | | |
| Subject/guardian decision | 12 (2.4) | 15 (3.0) | 27 (2.7) |
| Adverse events | 3 (0.6) | 2 (0.4) | 5 (0.5) |
| Death | 13 (2.6) | 10 (2.0) | 23 (2.3) |
| Non-compliance with study treatment | 3 (0.6) | 4 (0.8) | 7 (0.7) |
| Protocol deviation | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| Lost to follow-up | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| Physician decision | 5 (1.0) | 11 (2.2) | 16 (1.6) |
| 16-weeks follow-up epoch | | | |
| Total patients entering 16-weeks follow-up epoch | 453 (90.6) | 445 (88.6) | 898 (89.6) |
| Completed 16-weeks follow-up epoch | 425 (85.0) | 419 (83.5) | 844 (84.2) |
| Discontinued 16-weeks follow-up epoch | 28 (5.6) | 26 (5.2) | 54 (5.4) |
| Primary reason for discontinuation of 16-weeks follow-up epoch | | | |
| Adverse events | 7 (1.4) | 6 (1.2) | 13 (1.3) |
| Death | 9 (1.8) | 7 (1.4) | 16 (1.6) |
| Non-compliance with study treatment | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| Protocol deviation | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| Physician decision | 7 (1.4) | 4 (0.8) | 11 (1.1) |
| Subject/guardian decision | 3 (0.6) | 4 (0.8) | 7 (0.7) |
| Study treatment permanently discontinued prior to end of planned treatment epoch (Week 10) | 52 (10.4) | 60 (12.0) | 112 (11.2) |
| Study treatment not permanently discontinued prior to end of planned treatment epoch (Week 10) | 448 (89.6) | 442 (88.0) | 890 (88.8) |

| Epoch<br>Disposition<br>Reason | Pre-discharge<br>n (%) | Post-discharge<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Study treatment permanently discontinued prior to end of Follow-up epoch (Week 26) | 86 (17.2) | 95 (18.9) | 181 (18.1) |
| Study treatment not permanently discontinued prior to end of Follow-up epoch (Week 26) | 414 (82.8) | 407 (81.1) | 821 (81.9) |

Source：Table 14.1-1.2
治療期はランダム化後 10 週間とした。
追跡調査期は治療期完了後 16 週間とし，安全性及び忍容性を評価した。
a) ランダム化の基準を満たしたが，ランダム化前に中止した被験者
b) 治療期では治験薬投与中止後も試験の継続を可としたため，治験薬投与中止の有無にかかわらず，治療期を完了したすべての被験者が含まれる。
割合（%）の分母はランダム化された被験者数とした。

**解析したデータセット**

誤ってランダム化され，治療期に移行しなかった 4 名（入院中投与開始群 3 名，退院後投与開始群 1 名，以下同順）を含む 1002 名（500 名，502 名）を RAN に含めた。このうち，誤ってランダム化された 4 名を含む計 20 名（5 名，15 名）を SAF から除外した。除外理由の内訳は，選択基準不適合（退院後投与開始群 2 名），治験薬未投与（2 名，10 名），及び適格性確認前にランダム化（各 3 名）であった。さらに，実際に治験薬を投与した日付に従い，入院中投与開始群に割り付けられた被験者のうち 5 名を退院後投与開始群，退院後投与開始群に割り付けられた被験者のうち 3 名を入院中投与開始群として取り扱い，982 名（493 名，489 名）を SAF に含めた。FAS は RAN のうち，選択基準不適合の被験者，治験実施計画書に規定された許容期間外に治験薬投与を開始した被験者，及び適格性確認前にランダム化された被験者の計 11 名を除く，991 名（495 名，496 名）とした（Table 14.1-1.2，Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.4，Table 14.1-1.5）。

**人口統計学的データ及び他の基準値の特性**

FAS の背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。

年齢の中央値は 68.0 歳であり，75 歳以上の被験者が約 1/3 を占めた（29.6%）。急性非代償性心不全による入院時に約 1/3 が新規発症の心不全患者であった（28.9%）。主な既往歴及び合併症は高血圧（約 75%），脂質異常症（約 54%），心房細動（約 48%），及び糖尿病（約 46%）であった。急性非代償性心不全による入院前，約 1/4 の被験者が ACE 阻害薬又は ARB 無治療であった（24.3%）（Table 14.1-2.1，Table 14.1-2.2，Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.3）。

## 主要解析の結果

### （1）主要評価項目

LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，10 週時に目標用量である LCZ696 200 mg bid に到達した被験者の割合は，入院中投与開始群が 45.4%，退院後投与開始群が 50.7%であり，投与群間に有意な差は認められなかった（p = 0.099）（Table 4-2）。

**Table 4-2　10 週時に LCZ696 200 mg bid に到達した被験者の割合（TRANSITION，治療期，SAF）**

| Treatment | n/M (%) | 95% Confidence Interval | Comparison | Relative risk ratio | 95% Confidence Interval | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pre-discharge | 224/493 (45.4) | (41.1, 49.8) | Pre-discharge vs. Post-discharge | 0.896 | (0.786, 1.021) | 0.099 |
| Post-discharge | 248/489 (50.7) | (46.3, 55.1) | | | | |

Source：Table 14.3-1.1
n = LCZ696 200 mg bid に到達した被験者数
M = 各投与群の SAF に含まれる全被験者数
割合の 95% CI は Wilson 法を用いて算出した。
ランダム化層別因子（ACE 阻害薬既治療，ARB 既治療，又は ACE 阻害薬／ARB 無治療）を要因とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

### （2）副次評価項目

#### 1）LCZ696 100 mg bid 又は 200 mg bid に到達し，当該用量を維持した被験者の割合

LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，LCZ696 100 mg bid 又は 200 mg bid に到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合は，入院中投与開始群が 62.1%，退院後投与開始群が 68.5%であり，投与群間に有意な差が認められた（p = 0.034）（Table 4-3）。

**Table 4-3　LCZ696 100 mg bid 又は 200 mg bid に到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合（TRANSITION，治療期，SAF）**

| Treatment | n/M (%) | 95% Confidence Interval | Comparison | Relative risk ratio | 95% Confidence Interval | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pre-discharge | 306/493 (62.1) | (57.7, 66.2) | Pre-discharge vs. Post-discharge | 0.906 | (0.827, 0.993) | 0.034* |
| Post-discharge | 335/489 (68.5) | (64.3, 72.5) | | | | |

Source：Table 14.3-1.4
n = LCZ696 100 mg bid 又は 200 mg bid に到達し，当該用量を維持した被験者数
M = 各投与群の SAF に含まれる全被験者数
割合の 95% CI は Wilson 法を用いて算出した。
ランダム化層別因子（ACE 阻害薬既治療，ARB 既治療，又は ACE 阻害薬／ARB 無治療）を要因とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。
* 両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

**2）LCZ696 のいずれかの用量レベルに到達し，かつ当該用量を維持した被験者の割合**

LCZ696 の投与中断又は減量の有無にかかわらず，LCZ696 50 mg bid，100 mg bid，又は 200 mg bid のいずれかの用量レベルに到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合は，入院中投与開始群が 86.0%，退院後投与開始群が 89.6%であり，投与群間に有意な差は認められなかった（p = 0.089）（Table 4-4）。

**Table 4-4　LCZ696 の 50 mg bid，100 mg bid，又は 200 mg bid のいずれかの用量レベルに到達し，かつ 10 週時まで 2 週間以上当該用量を維持した被験者の割合（TRANSITION，治療期，SAF）**

| Treatment | n/M (%) | 95% Confidence Interval | Comparison | Relative risk ratio | 95% Confidence Interval | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pre-discharge | 424/493 (86.0) | (82.7, 88.8) | Pre-discharge vs. Post-discharge | 0.960 | (0.916, 1.006) | 0.089 |
| Post-discharge | 438/489 (89.6) | (86.5, 92.0) | | | | |

Source：Table 14.3-1.5
n = LCZ696 50 mg bid，100 mg bid，又は 200 mg bid のいずれかの用量レベルに到達し，当該用量を維持した被験者数
M = 各投与群の SAF に含まれる全被験者数
割合の 95% CI は Wilson 法を用いて算出した。
ランダム化層別因子（ACE 阻害薬既治療，ARB 既治療，又は ACE 阻害薬／ARB 無治療）を要因とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

**3）治療期に有害事象のため LCZ696 の投与を中止した被験者の割合**

治療期に有害事象のため LCZ696 の投与を中止した被験者の割合は，入院中投与開始群が 7.3%，退院後投与開始群が 4.9%であり，投与群間に有意な差は認められなかった（p = 0.117）（Table 4-5）。

**Table 4-5　有害事象のため LCZ696 の投与を中止した被験者の割合（TRANSITION，治療期，SAF）**

| Treatment | n/M (%) | 95% Confidence Interval | Comparison | Relative risk ratio | 95% Confidence Interval | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pre-discharge | 36/493 (7.3) | (5.3, 9.9) | Pre-discharge vs. Post-discharge | 1.489 | (0.901, 2.461) | 0.117 |
| Post-discharge | 24/489 (4.9) | (3.3, 7.2) | | | | |

Source：Table 14.3-1.6
n = 有害事象のため LCZ696 の投与を中止した被験者数
M = 各投与群の SAF に含まれる全被験者数
ランダム化層別因子（ACE 阻害薬既治療，ARB 既治療，又は ACE 阻害薬／ARB 無治療）を要因とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

試験期間全体（治療期及び追跡調査期）で，治験薬の投与を中断した期間を含まない治験薬投与期間（SAF）の中央値は，入院中投与開始群が 26.0 週，退院後投与開始群が 25.4 週であった。治験薬の投与を中断した期間を含む治験薬投与期間（SAF）の中央値は，入院中投与開始群が 26.1 週，退院後投与開始群が 25.7 週であった（Table 14.3-1.7）。

### （2）有害事象

治療期（10 週間），追跡調査期（16 週間），及び試験期間全体（26 週間）に発現した有害事象を集計した。

治療期及び試験期間全体（26 週間）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 4-6 及び Table 4-7 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［TRANSITION，治療期（10 週間），SAF］**

| | Pre-discharge N = 493 n (%) | Post-discharge N = 489 n (%) | Total N = 982 n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 341 (69.2) | 322 (65.8) | 663 (67.5) |
| Patients with at least one serious AE | 93 (18.9) | 86 (17.6) | 179 (18.2) |
| Patients who died | 14 (2.8) | 6 (1.2) | 20 (2.0) |
| Patients who permanently discontinued study drug due to AEs | 37 (7.5) | 26 (5.3) | 63 (6.4) |
| Patients who permanently discontinued study drug due to SAEs | 19 (3.9) | 12 (2.5) | 31 (3.2) |
| Patients who permanently discontinued study drug due to non-SAEs | 20 (4.1) | 14 (2.9) | 34 (3.5) |

Source：Table 14.3.1-1.1
AE = adverse event
SAE = serious adverse event

**Table 4-7　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［TRANSITION，試験期間全体（26 週間），SAF］**

| | Pre-discharge N = 493 n (%) | Post-discharge N = 489 n (%) | Total N = 982 n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 393 (79.7) | 375 (76.7) | 768 (78.2) |
| Patients with at least one serious AE | 159 (32.3) | 134 (27.4) | 293 (29.8) |
| Patients who died | 23 (4.7) | 13 (2.7) | 36 (3.7) |
| Patients who permanently discontinued study drug due to AEs | 57 (11.6) | 42 (8.6) | 99 (10.1) |
| Patients who permanently discontinued study drug due to SAEs | 33 (6.7) | 21 (4.3) | 54 (5.5) |
| Patients who permanently discontinued study drug due to non-SAEs | 28 (5.7) | 23 (4.7) | 51 (5.2) |

Source：Table 14.3.1-1.1b
AE = adverse event
SAE = serious adverse event

**1）有害事象**

治療期（10 週間，SAF）の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率（合計の発現率 1.5%以上）を Table 4-8 に示す。治療期に報告された有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 69.2%（341/493 名），退院後投与開始群が 65.8%（322/489 名）であった。主な有害事象は，低血圧（入院中投与開始群 12.8%，退院後投与開始群 9.6%，以下同順），高カリウム血症（11.4%，11.5%），心不全（7.1%，8.6%），及び浮動性めまい（5.7%，4.3%）であった。治療期の治験薬投与開始後にみられた有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 68.6%（338/493 名），退院後投与開始群が 61.6%（301/489 名）であった。主な有害事象は，低血圧（12.6%，9.2%），高カリウム血症（11.0%，10.6%），心不全（6.9%，7.2%），及び浮動性めまい（5.7%，3.9%）であった（Table 14.3.1-1.3）。

追跡調査期（16 週間，SAF）の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率（合計の発現率 1.5%以上）を Table 4-9 に示す。追跡調査期に報告された有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 51.7%（232/449 名），退院後投与開始群が 49.1%（220/448 名）であった。主な有害事象は，心不全（7.8%，5.6%），低血圧（3.6%，5.8%），高カリウム血症（4.2%，4.7%），及び腎機能障害（3.6%，2.7%）であった。

試験期間全体（26 週間，SAF）の治験薬投与開始後にみられた有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 78.7%（388/493 名），退院後投与開始群が 73.6%（360/489 名）であった。主な有害事象は，低血圧（15.2%，13.3%），高カリウム血症（13.2%，11.9%），心不全（11.8%，11.0%），及び腎機能障害（7.3%，5.1%）であった（Table 14.3.1-1.3a）。

**Table 4-8　有害事象発現被験者数・発現率（合計の発現率 1.5%以上）（TRANSITION，治療期，SAF）**

| PT | Pre-discharge N = 493 n (%) | Post-discharge N = 489 n (%) | Total N = 982 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 341 (69.2) | 322 (65.8) | 663 (67.5) |
| 高カリウム血症 | 56 (11.4) | 56 (11.5) | 112 (11.4) |
| 低血圧 | 63 (12.8) | 47 (9.6) | 110 (11.2) |
| 心不全 | 35 (7.1) | 42 (8.6) | 77 (7.8) |
| 浮動性めまい | 28 (5.7) | 21 (4.3) | 49 (5.0) |
| 腎機能障害 | 25 (5.1) | 16 (3.3) | 41 (4.2) |
| 末梢性浮腫 | 17 (3.4) | 23 (4.7) | 40 (4.1) |
| 下痢 | 12 (2.4) | 24 (4.9) | 36 (3.7) |
| 尿路感染 | 21 (4.3) | 14 (2.9) | 35 (3.6) |
| 血中クレアチニン増加 | 17 (3.4) | 12 (2.5) | 29 (3.0) |
| 悪心 | 15 (3.0) | 13 (2.7) | 28 (2.9) |
| 心房細動 | 14 (2.8) | 12 (2.5) | 26 (2.6) |
| 咳嗽 | 14 (2.8) | 9 (1.8) | 23 (2.3) |
| 上咽頭炎 | 11 (2.2) | 11 (2.2) | 22 (2.2) |

| PT | Pre-discharge N = 493 n (%) | Post-discharge N = 489 n (%) | Total N = 982 n (%) |
|---|---|---|---|
| 腎不全 | 13 (2.6) | 8 (1.6) | 21 (2.1) |
| 非心臓性胸痛 | 8 (1.6) | 12 (2.5) | 20 (2.0) |
| 呼吸困難 | 10 (2.0) | 9 (1.8) | 19 (1.9) |
| 頭痛 | 7 (1.4) | 12 (2.5) | 19 (1.9) |
| 低カリウム血症 | 7 (1.4) | 10 (2.0) | 17 (1.7) |
| 急性腎障害 | 7 (1.4) | 9 (1.8) | 16 (1.6) |
| 急性心不全 | 8 (1.6) | 8 (1.6) | 16 (1.6) |
| インフルエンザ | 10 (2.0) | 5 (1.0) | 15 (1.5) |

Source：Table 14.3.1-1.9
同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，当該の有害事象は 1 名とカウント
PT は合計の発現率の高い順に提示した。

**Table 4-9　有害事象発現被験者数・発現率（合計の発現率 1.5%以上）（TRANSITION，追跡調査期，SAF）**

| PT | Pre-discharge N = 449 n (%) | Post-discharge N = 448 n (%) | Total N = 897 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 232 (51.7) | 220 (49.1) | 452 (50.4) |
| 心不全 | 35 (7.8) | 25 (5.6) | 60 (6.7) |
| 低血圧 | 16 (3.6) | 26 (5.8) | 42 (4.7) |
| 高カリウム血症 | 19 (4.2) | 21 (4.7) | 40 (4.5) |
| 腎機能障害 | 16 (3.6) | 12 (2.7) | 28 (3.1) |
| 尿路感染 | 16 (3.6) | 7 (1.6) | 23 (2.6) |
| 呼吸困難 | 12 (2.7) | 10 (2.2) | 22 (2.5) |
| 血中クレアチニン増加 | 11 (2.4) | 9 (2.0) | 20 (2.2) |
| 上咽頭炎 | 8 (1.8) | 10 (2.2) | 18 (2.0) |
| 気管支炎 | 6 (1.3) | 11 (2.5) | 17 (1.9) |
| 急性腎障害 | 10 (2.2) | 5 (1.1) | 15 (1.7) |
| 浮動性めまい | 4 (0.9) | 11 (2.5) | 15 (1.7) |
| 心房細動 | 5 (1.1) | 9 (2.0) | 14 (1.6) |

Source：Table 14.3.1-1.9a
同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，当該の有害事象は 1 名とカウント
PT は合計の発現率の高い順に提示した。

**2）副作用**

治療期（10 週間，SAF）に報告された副作用の発現率は，入院中投与開始群が 26.2%（129/493 名），退院後投与開始群が 22.9%（112/489 名）であった。主な副作用は，低血圧（入院中投与開始群 9.1%，退院後投与開始群 7.4%，以下同順），高カリウム血症（6.9%，5.3%），浮動性めまい（3.2%，1.4%），及び腎機能障害（2.8%，1.4%）であった（Table 14.3.1-1.15）。

試験期間全体（26 週間）に報告された治験薬投与開始後にみられた副作用の発現率は，入院中投与開始群が 33.3%（164/493 名），退院後投与開始群が 30.3%（148/489 名）であった。主な副作用は，低血圧（10.8%，10.6%），高カリウム血症（8.5%，7.0%），腎機能障害（4.3%，2.2%），及び浮動性めまい（3.9%，2.5%）であった（Table 14.3.1-1.5）。

**3）重症度別の有害事象**

治療期（10 週間，SAF）の治験薬投与開始後にみられた有害事象の重症度はいずれの投与群もほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 9.5%（47/493 名），退院後投与開始群が 7.6%（37/489 名）であった。主な高度の有害事象は，心不全（入院中投与開始群 1.8%，退院後投与開始群 1.2%，以下同順），急性心不全（0.8%，0.6%），及び高カリウム血症（各 0.6%）であった。注目すべき重要な有害事象である低血圧の発現率は各投与群 0.4%と低く，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.4）。

試験期間全体（26 週間，SAF）の治験薬投与開始後にみられた有害事象の重症度及び高度の有害事象の発現率は，治療期と同程度であった（Table 14.3.1-1.4c）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

治療期（10 週間，SAF）での死亡率は，入院中投与開始群が 2.8%（14/493 名），退院後投与開始群が 1.2%（6/489 名）であった（Table 14.3.1-1.10）。

試験期間全体（26 週間，SAF）での死亡率は，入院中投与開始群が 4.7%（23/493 名），退院後投与開始群が 2.7%（13/489 名）であった。最も多かった死因は心臓障害（入院中投与開始群 2.8%，退院後投与開始群 1.0%）であった（Table 4-10）。

**Table 4-10　死亡被験者数・死亡率［TRANSITION，試験期間（26 週間），SAF］**

| SOC<br>Principal cause of death | Pre-discharge<br>N = 493<br>n (%) | Post-discharge<br>N = 489<br>n (%) | Total<br>N = 982<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 23 (4.7) | 13 (2.7) | 36 (3.7) |
| 心臓障害（合計） | 14 (2.8) | 5 (1.0) | 19 (1.9) |
| 狭心症 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 不整脈 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心停止 | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| 心不全 | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| 急性心不全 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 慢性心不全 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| うっ血性心不全 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 心肺停止 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心原性ショック | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 左室不全 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

| SOC<br>Principal cause of death | Pre-discharge<br>N = 493<br>n (%) | Post-discharge<br>N = 489<br>n (%) | Total<br>N = 982<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 低心拍出量症候群 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心筋梗塞 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態（合計） | 4 (0.8) | 0 (0.0) | 4 (0.4) |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心突然死 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 突然死 | 2 (0.4) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 肝胆道系障害（合計） | 2 (0.4) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 急性肝不全 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 急性胆嚢炎 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 感染症および寄生虫症（合計） | 0 (0.0) | 4 (0.8) | 4 (0.4) |
| 細菌性敗血症 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 敗血症 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 敗血症性ショック | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 神経系障害（合計） | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 脳血管発作 | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| 腎および尿路障害（合計） | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 腎機能障害 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害（合計） | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| 肺水腫 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 呼吸停止 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害（合計） | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 糖尿病性足病変 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血管障害（合計） | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 末梢血管障害 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

Source：Table 14.3.1-1.12
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT も英語名のアルファベット順に示した。

### 2）重篤な有害事象

治療期（10 週間，SAF）に報告された重篤な有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 18.9%（93/493 名），退院後投与開始群が 17.6%（86/489 名）であった。主な重篤な有害事象は，心不全（入院中投与開始群 5.1%，退院後投与開始群 5.9%，以下同順），急性心不全（1.6%，1.4%），及び急性腎障害（各 1.2%）であった（Table 14.3.1-2.1）。

試験期間全体（26 週間，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発現率 1%以上）を Table 4-11 に示す。

試験期間全体（26 週間）に報告された重篤な有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 32.3%（159/493 名），退院後投与開始群が 27.4%（134/489 名）であった。主な重篤な有害事象は，心不全（9.3%，9.2%），急性心不全（2.2%，1.8%），及び急性腎障害（2.4%，1.4%）であった。

**Table 4-11　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）［TRANSITION，試験期間（26 週間），SAF］**

| PT | Pre-discharge N = 493 n (%) | Post-discharge N = 489 n (%) | Total N = 982 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 159 (32.3) | 134 (27.4) | 293 (29.8) |
| 心不全 | 46 ( 9.3) | 45 ( 9.2) | 91 ( 9.3) |
| 急性心不全 | 11 ( 2.2) | 9 ( 1.8) | 20 ( 2.0) |
| 急性腎障害 | 12 ( 2.4) | 7 ( 1.4) | 19 ( 1.9) |
| 肺炎 | 7 ( 1.4) | 8 ( 1.6) | 15 ( 1.5) |
| 呼吸困難 | 6 ( 1.2) | 5 ( 1.0) | 11 ( 1.1) |
| 肺水腫 | 3 ( 0.6) | 7 ( 1.4) | 10 ( 1.0) |
| 心房細動 | 4 ( 0.8) | 5 ( 1.0) | 9 ( 0.9) |
| 高カリウム血症 | 3 ( 0.6) | 6 ( 1.2) | 9 ( 0.9) |
| 低血圧 | 6 ( 1.2) | 2 ( 0.4) | 8 ( 0.8) |
| 非心臓性胸痛 | 2 ( 0.4) | 5 ( 1.0) | 7 ( 0.7) |
| 心原性ショック | 1 ( 0.2) | 5 ( 1.0) | 6 ( 0.6) |

Source：Table 14.3.1-2.1a
同一の被験者で，同一の重篤な有害事象（PT）が複数回発現した場合，当該の重篤な有害事象は 1 名とカウント
PT は合計の発現率の高い順に提示した。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

治療期（10 週間，SAF）に投与中止に至った有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 7.5%（37/493 名），退院後投与開始群が 5.3%（26/489 名）であった。主な投与中止に至った有害事象は，低血圧（入院中投与開始群 1.2%，退院後投与開始群 0.2%，以下同順），心不全（0.4%，0.8%），高カリウム血症（各 0.6%），及び急性腎障害（0.8%，0.4%）であった（Table 14.3.1-1.13）。

試験期間全体（26 週間，SAF）に投与中止に至った有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 11.6%（57/493 名），退院後投与開始群が 8.6%（42/489 名）であった。そのうち，投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は，入院中投与開始群が 6.7%（33 名），退院後投与開始群が 4.3%（21 名）であった（Table 4-7）。

#### 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**は，治療期では入院中投与開始群 2 名，退院後投与開始群 1 名のみに報告された。いずれも入院を必要とせず，気道障害を伴わなかった（Table 14.3.1-1.17）。追跡調査期では**血管浮腫**は報告されなかった（Table 14.3.1-1.18）。

### （5）臨床検査

#### 1）血液学的検査

血液学的検査の値は，ベースラインから治療期（10 週間）及び試験期間全体（26 週間）を通して投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.4）。

試験期間全体（26 週間，SAF）で多くみられた血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動は，「赤血球数の 20%超の減少」（入院中投与開始群 5.7%，退院後投与開始群 4.3%，以下同順），「ヘモグロビンの 20%超の減少」（5.3%，2.5%），「ヘマトクリットの 20%超の減少」（6.9%，4.5%），及び「白血球数の 50%超の増加」（6.1%，7.0%）であった（Table 14.3-5.1）。

#### 2）血液生化学的検査

血液生化学的検査の値は，ベースラインから治療期（10 週間）及び試験期間全体（26 週間）を通して投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.5）。

試験期間全体（26 週間，SAF）で多くみられた血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動は，「血清カリウムの 20%超の増加」（入院中投与開始群 32.0%，退院後投与開始群 31.3%，以下同順），「血中尿素窒素の 50%超の増加」（17.8%，17.2%），及び「血清クレアチニンの 50%超の増加」（16.6%，9.0%）であった（Table 14.3-5.1）。

#### 3）重要な臨床検査値

試験期間全体（26 週間，SAF）の血清クレアチニン，eGFR，及び血清カリウムについて，注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-12 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（ベースラインから 25%以上，40%以上の減少）に該当した被験者の割合は，入院中投与開始群がそれぞれ 34.3%，13.2%，退院後投与開始群が 23.7%，7.2%であった。

**Table 4-12　血清クレアチニン，eGFR，及びカリウムの注目すべき異常の発現被験者数・発現率［TRANSITION，試験期間全体（26 週間），SAF］**

| | Notable criterion | Pre-discharge N = 493 n (%) | Post-discharge N = 489 n (%) | Total N = 982 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Creatinine | > 265 µmol/L | 9 (1.8) | 4 (0.8) | 13 (1.3) |
| | > 50% increase | 82 (16.6) | 44 (9.0) | 126 (12.8) |
| eGFR | ≥ 25% decrease | 169 (34.3) | 116 (23.7) | 285 (29.0) |
| | ≥ 40% decrease | 65 (13.2) | 35 (7.2) | 100 (10.2) |
| Potassium | > 20% increase | 158 (32.0) | 153 (31.3) | 311 (31.7) |
| | > 20% decrease | 51 (10.3) | 49 (10.0) | 100 (10.2) |

Source：Table 14.3-5.1，Table 14.3-5.4

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

試験期間全体（26 週間，SAF）で，臨床的に注目すべき拡張期血圧値の低下（50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上減少）に該当した被験者の割合は，入院中投与開始群が 11.2%，退院後投与開始群が 5.5%，臨床的に注目すべき収縮期血圧値の低下（90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上減少）に該当した被験者の割合は，入院中投与開始群が 14.5%，退院後投与開始群が 8.8%であった。臨床的に注目すべき脈拍数の低下（50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上減少）に該当した被験者の割合は，入院中投与開始群が 9.2%，退院後投与開始群が 6.6%であった（Table 14.3-3.3）。

# 4.3 その他の臨床試験

## 4.3.1 A2219 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-1-A2219 試験

**試験の標題**

A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with essential hypertension

**治験実施医療機関**

計 34 医療機関（日本，中国，台湾，韓国，タイ）

**試験期間**

2010 年 8 月 30 日（最初の被験者の最初の来院日）
2011 年 4 月 21 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

後期第 II 相

**目的**

主要目的

本態性高血圧患者を対象に LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg 1 日 1 回投与）を 8 週間投与したときの有効性について，平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

- LCZ の 3 用量を 8 週間投与したときの有効性について，平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- LCZ の 3 用量を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。
- 投与 8 週間後の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として LCZ の用量反応性を評価する。
- 自由行動下血圧測定（ABPM）による LCZ 投与時の 24 時間，昼間，及び夜間の平均拡張期血圧（maDBP）及び平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- 投与 8 週間後の外来測定による脈圧及び ABPM による脈圧を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。

- 投与 8 週間後の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の ABPM による maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量のトラフ／ピーク比（T / P 比）を評価する。
- 退薬期終了時（Week 9）の msDBP 及び msSBP の変化量を評価する。

**探索目的**

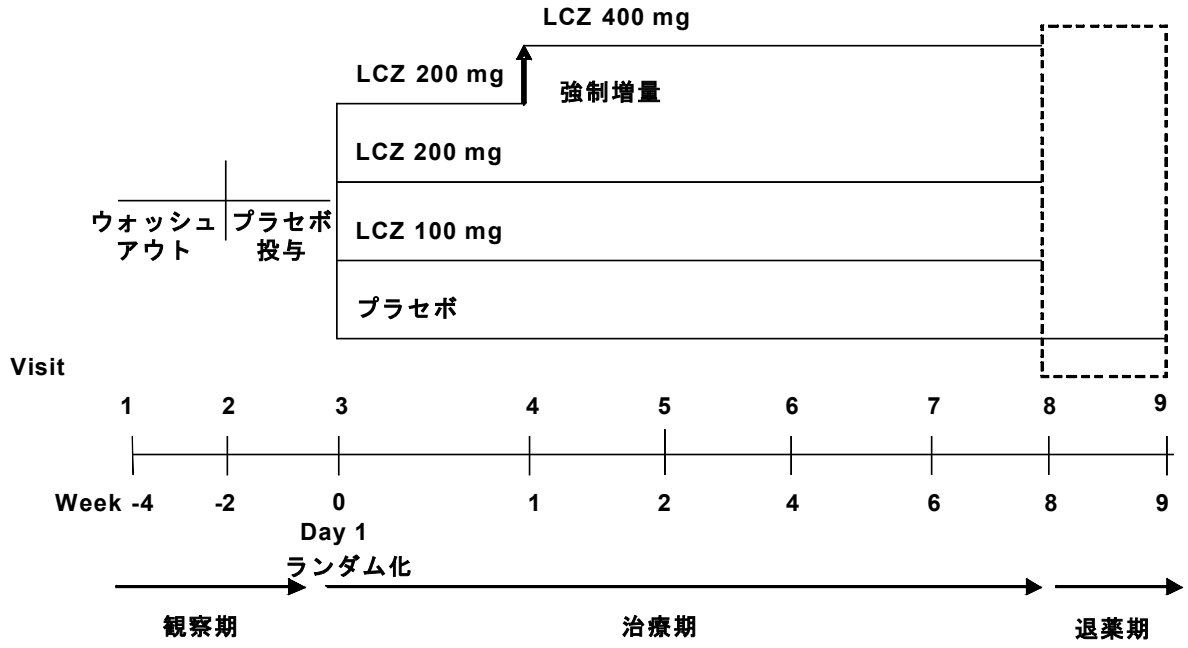
- 事前に定義したバイオマーカー［例：尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR），血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），血漿中ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP），血漿中 mid-region pro-心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）］に対する LCZ の影響を評価する。
- 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に解析し，LCZ の各用量の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量に対する影響について評価する。
- 探索的な薬理遺伝学的検討を実施し，薬剤の代謝，本態性高血圧症，及び薬剤の標的経路に関連する遺伝子の変異により LCZ の反応が異なるかどうかを評価する。

**試験方法**

本試験は，アジア人の本態性高血圧患者を対象に LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg，1 日 1 回投与）を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。本試験は，観察期，治療期，退薬期の 3 期で構成された。

観察期はウォッシュアウト期及びプラセボ投与期で構成され，プラセボ投与期には全被験者にプラセボを単盲検で 2 週間投与した。観察期を完了後，治療期開始時（Visit 3，Week 0，Day 1）に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向電話自動応答システム（IVRS）により LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。退薬期には全被験者にプラセボを単盲検で 1 週間投与した。

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A2219 試験）**




Source：A2219 試験-Figure 9-1

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：392 名（98 名／投与群）

目標完了被験者数：344 名（86 名／投与群）

**被験者数設定の根拠**

試験完了被験者の目標数は 344 名（各投与群 86 名）である。脱落率を 12%と仮定して，392 名（各投与群 98 名）をプラセボ群，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群に 1：1：1：1 の比でランダム化することとした。LCZ の 3 用量とプラセボの対比較による多重性の問題を Dunnett 法を用いて両側有意水準 0.05 に調整し，主要評価変数である最終評価時（Week 8）の msDBP のベースラインからの変化量の標準偏差は 8 mmHg に見積もった。

本試験計画前に完了した軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象とした用量設定試験（A2201 試験）の有効性の結果から，LCZ の少なくとも 1 用量とプラセボとの msDBP の差は 4.5 mmHg と想定した。1 投与群あたりの完了被験者数が 86 名であれば，LCZ の少なくとも 1 用量とプラセボとの msDBP の差を 4.5 mmHg とする対立仮説では，msDBP の群間差を 90%以上の検出力で検出することができる。最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量をプラセボ群で $\mu_0$，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ $\mu_1$，$\mu_2$，及び $\mu_3$，$\Delta_i = \mu_i - \mu_0$（$i = 1, 2, 3$）としたとき，$\max \Delta_i$ が 4.5 を超えた場合，当該対比較の検出力は 90%以上となる。

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 18 歳以上の男性又は女性でアジア人の患者
- 合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧症の患者で，未治療又は降圧薬治療を受けている患者
- 未治療患者は，（1）新たに本態性高血圧症と診断された未治療患者，又は（2）高血圧症の既往歴を有するが Visit 1 前 4 週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない患者と定義し，治療期開始時（Visit 3，ベースライン時）及びその前の 2 回の来院時（Visit 1 及び Visit 2）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満，かつ msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
- 既治療患者は，ウォッシュアウト後（Visit 2）の外来測定による msDBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満，治療期開始時（Visit 3，ベースライン時）の msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満かつ msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
- 治療期開始時（Visit 3）とその直前の来院時の msDBP の差が 10 mmHg 以下の患者
- Visit 3 及び Visit 8 に ABPM を実施する意思があり，かつ実施が可能な患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，観察期中に良好な服薬コンプライアンス（コンプライアンス率 80%以上）が認められた患者

なお，重症高血圧（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上），血管浮腫の既往歴，1 型／2 型糖尿病，二次性高血圧症の既往歴又は合併症，狭心症，心筋梗塞，冠動脈バイパス術，虚血性心疾患，外科的／経皮的動脈インターベンション，脳卒中，一過性脳虚血発作，頸動脈狭窄，大動脈瘤，又は末梢動脈疾患の既往歴を有する患者は除く。

**用量及び投与方法**

**観察期：**

既治療被験者は，降圧薬の投与を中止し，2～4 週間のウォッシュアウト期に組み入れた。Visit 2 に基準を満たした場合，2 週間の単盲検プラセボ投与を開始した。

未治療被験者は，Visit 1 の基準を満たした場合，速やかに Visit 2 を実施できることとし，基準を満たした場合，2 週間の単盲検プラセボ投与を開始した。

**治療期：**

Visit 3（Day 1）に組入れ基準を満たした被験者をランダム化し，割り付けられた投与群の用法及び用量に従い，LCZ 100 mg，200 mg，400 mg，又はプラセボを 8 週間投与した。

なお，LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与した。

**退薬期：**

Visit 8（Week 8）に治療期に割り付けられた治験薬の投与を完了し，すべての被験者に Visit 9（Week 9）まで単盲検でプラセボを 1 週間投与した。

Table 4-1に従って，被験者は治験薬 3 錠を 1 日 1 回，朝，食後又は空腹時に飲料水とともに服用した。治験薬は毎日ほぼ同時刻に服用することとした。

**Table 4-1　　治験薬投与錠数（A2219 試験）**

| 期 | 治験薬 | LCZ 100 mg 錠 | | LCZ 200 mg 錠 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 実薬 | プラセボ | 実薬 | プラセボ |
| 観察期 | プラセボ | − | 1 | − | 2 |
| 治療期 | LCZ 100 mg | 1 | − | − | 2 |
| | LCZ 200 mg | − | 1 | 1 | 1 |
| | LCZ 400 mg[a)] | − | 1 | 2 | − |
| | プラセボ | − | 1 | − | 2 |
| 退薬期 | プラセボ | − | 1 | − | 2 |

a) LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与した。

**用法・用量の設定根拠**

本試験で評価する用量（LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg の 1 日 1 回投与）は，本試験に先行して実施した用量設定試験（A2201 試験）で検討され，msDBP，msSBP，maDBP，maSBP，及び脈圧の低下に有効であることが示された。また，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg の 1 日 1 回投与は忍容であり，有害事象の全体の発現率はプラセボと同程度であった。同試験では，被験者の大部分は白人（87%）又は黒人（7.9%）であり，アジア人（2.7%）は少数であったため，アジア人集団における LCZ の降圧効果について正確に結論付けることはできなかった。本試験で検討する LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg には，日本のバルサルタン製剤のそれぞれ 50 mg，100 mg，及び 200 mg の降圧効果に相当するバルサルタンの用量が含まれる。LCZ の薬物動態は日本人健康成人男性と白人健康成人男性で同様であり，日本人被験者に最高 600 mg を単回経口投与した場合も忍容であることが示された（A1101 試験）。

本試験では，アジア人患者に LCZ の 3 用量を投与した場合に白人患者（A2201 試験のデータ）と同様の有効性が得られるかどうかを検討することとした。

**対照薬選択の根拠**

薬剤効果を正しく評価するためにプラセボ群を設定した。本試験では合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧患者で，かつ心血管リスクが低い患者（心血管疾患又は糖尿病の既往歴を有する患者は本試験から除外）を対象としており，短期の高血圧試験においてプラセボ群を設定することは，ICH E12 ガイドラインに則している。

**投与（観察）期間**

観察期：4～6 週間（ウォッシュアウト期：2～4 週間，プラセボ投与期：2 週間）

治療期：8 週間

退薬期：1 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-2に示す。

**投与期間の設定根拠**

観察期：治療期のランダム化時の血圧の適格性を適切に評価すること，服薬コンプライアンスを確認すること，及びベースライン値を決定することを目的として設定した。この方法は，ICH E12 ガイドライン及び欧州医薬品委員会（CPMP）ガイダンスに準拠している。

治療期：LCZ の降圧効果を検討するために十分な期間を確保するために 8 週間と設定した。

退薬期：LCZ の退薬後，血圧に及ぼす LCZ の影響を評価するために設定した。

**Table 4-2　　検査・観察スケジュール（A2219 試験）**

| 期 | | 観察期 | | | 治療期 | | | | | 退薬期 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | 区分 a) | 1 b) | 2 c) | 201 c) | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 週（Week） e) | | −4~−2 (−5~−6) | −2~0 (−3~−4) | − (−2~−1) | 0 (Day 1) | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 9 |
| 同意取得 | D / S | X | | | X n) | | | | | | |
| 選択／除外基準 | D | X | X | X | X | | | | | | |
| スクリーニング記録 | D | X | X | X | | | | | | | |
| ランダム化 | DS | | | | X | | | | | | |
| IVRS への連絡 | S | X | X | X | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 降圧薬の漸減中止 | S | X | | | | | | | | | |
| 既往歴 | D | X | | | | | | | | | |
| 高血圧歴 | D | X | | | | | | | | | |
| 喫煙歴 | D | X | | | | | | | | | |
| 身体的検査（スクリーニング時） | S | X | | | | | | | | | |
| 総合的な身体的検査 | S | | | | X | | | | | X d) | |
| 身長 | D | X | | | | | | | | | |
| 体重 | D | X | | | | | | | | X d) | |
| ウエストの周囲径 | D | X | | | | | | | | | |
| 血圧及び脈拍 f) | D | X | X | X | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 24 時間 ABPM g) | D | | | | X \| X | | | | | X d) \| X d) | |
| 12 誘導心電図 | D | X | | | | | | | | X d) | |
| 糖代謝の項目を含む総合的な臨床検査 h) | DS | X h) | | | X | | | | | X d) | |
| 簡易安全性臨床検査 m) | DS | | | | | X | X | X | X | | X |
| 血漿中 BNP，mid-region pro-ANP，cGMP i) | DS | | | | X | | | | | X d) | |
| 血漿中 NT-proBNP i) | DS | | | | X | | | | | X d) | |
| 薬理遺伝学的検討用のサンプル採取 n) | S | | | | X | | | | | | |
| 朝の 2 回目の排尿時の尿サンプル採取 | DS | | | | X | | | | | X d) | |
| 妊娠検査 j) | D / DS | X | | | X | | | | | X d) | |
| 卵胞刺激ホルモン j) | D | X | | | | | | | | | |

| 期 | | 観察期 | | | 治療期 | | | | | 退薬期 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | 区分 a) | 1 b) | 2 c) | 201 c) | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 週（Week） e) | | −4~−2 (−5~−6) | −2~0 (−3~−4) | − (−2~−1) | 0 (Day 1) | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 9 |
| 前治療／併用薬 | D | X | X | X | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 有害事象 | D | | X k) | X k) | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 治験薬の交付 | S / D | | X l) | X | X | X | X | X | X | X l) | |
| 治験薬の数量の記録 | S / D | | | X | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 治験終了情報 | D | | | | | | | | | | X d) |

Source：A2219 試験-Table 9-2
a) 区分：D = 原データから CRF に入力したデータ，S = 原資料にのみ記録したデータ，DS = 別の原資料（外部の業者）からデータベースに入力されたデータ
b) 被験者は Visit 1 の時点で製造者の推奨事項に従って降圧薬の投与を中止し，2 週間のウォッシュアウト期後にプラセボ投与期を開始した。
c) 降圧薬の投与中止後に血圧の基準を満たさなかった被験者については，ウォッシュアウト期を延長し，1〜2 週間後に血圧を再評価するための来院（Visit 201）を行うよう予定を調整することを可とした。この延長した期間中はプラセボ投与期の治験薬投与は行なわなかった。血圧を再度評価するために計画した来院時（Visit 201）でも血圧の基準を満たさなかった場合は，当該被験者の試験を中止し，スクリーニング記録に記録した。
d) 治験薬投与を早期に中止した被験者は，最終来院時に評価を実施した。
e) 被験者は全来院とも規定日又は可能な限り規定日に近い日に来院した。
f) 可能な限り，各来院とも同じ担当者が同じ時刻（午前 7 時〜午前 10 時）に測定した。
g) ABPM 装置の着脱のため各評価につき 2 回来院する必要があるとした。
h) Visit 1 では糖代謝に関する項目は評価しなかった。
i) 一部の被験者で血漿中 NT-proBNP，血漿中 BNP，血漿中 ANP，血漿中 cGMP を評価するためのサンプルを採取した。
j) 妊娠可能な女性のみ。Visit 1 に血清妊娠検査を実施し，ランダム化時に確認のための尿試験紙検査，治療期終了時（Visit 8）に血清妊娠検査を実施した。
k) 重篤な有害事象のみ Visit 1 から試験終了時（Visit 9）までデータを収集した。プラセボ投与期への組入れ（Visit 2）後は，すべての有害事象のデータを収集した。
l) Visit 2 と Visit 8 は単盲検プラセボを交付した。
m) 簡易臨床検査では，BUN，Na，カリウム，及び血清クレアチニンを測定した。
n) 薬理遺伝学的検討用サンプルは，同意を取得した一部の被験者で Visit 3 に採取した。

## 評価項目

### 有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 最終評価時（Week 8）の msDBP（トラフ値）のベースラインからの変化量

**（2）主な副次評価項目**

- 最終評価時の msSBP（トラフ値）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の 24 時間，昼間，及び夜間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量
- msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）

- msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）及びレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合）及びレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）及び ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量

**（3）探索的評価項目**

- バイオマーカー（UACR，血漿中 BNP，血漿中 NT-proBNP，血漿中 mid-region pro-ANP，及び血漿中 cGMP）のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち治療期に治験薬を投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが，治療期に治験薬が投与されなかった被験者は，FAS から除外した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち有効性評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治療期を完了したすべての被験者。この補足的な有効性解析集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 退薬期の最大の解析対象集団（WFAS）：FAS のうち単盲検プラセボ投与による退薬期を完了したすべての被験者。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，最終評価時（Week 8）の msDBP のベースライン（Visit 3，Week 0）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 8 以前の個々の被

験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以後）で補完することとした。解析対象はFAS を用いた。

LCZ のプラセボに対する優越性を以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_0$: $\mu_0 = \mu_1$ かつ $\mu_0 = \mu_2$ かつ $\mu_0 = \mu_3$

$H_1$: $\mu_0 \neq \mu_1$ 又は $\mu_0 \neq \mu_2$ 又は $\mu_0 \neq \mu_3$［すなわち，少なくとも 1 つの $\mu_i$（$i \geq 1$）と $\mu_0$ との間に差がある］

$\mu_0$，$\mu_1$，$\mu_2$，及び $\mu_3$ は，それぞれプラセボ群，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg 群の msDBP（mmHg）のベースラインからの平均変化量をあらわす。

群間比較の主要な解析モデルとして，二元配置共分散分析（two-way analysis of covariance，以降，ANCOVA）を用い，投与群及び地域を要因とし，msDBP のベースライン値を共変量とした。地域は，割付けコードを開鍵する前に規定した。全体の両側有意水準 5%を維持するため，Dunnett 法を用いて LCZ の各用量とプラセボの比較における多重性を調整した。本検定を主要目的の評価に用いた（主要解析）。主要解析で統計的に有意な差（プラセボに比べ LCZ に効果がある）がみられた場合，LCZ はプラセボより優れているとみなした。さらに，LCZ の各用量とプラセボとの対比較を行い，投与群間差及びその 95% CI を示した。主要解析で有意な差がみられなかった場合は，対比較による推測は行わないこととした。

**副次評価項目：**

- msSBP のベースラインからの変化量：主要評価項目と同様に解析した。
- 用量反応性：線形モデル，対数線形モデル，及び二次多項式モデル等を候補モデルとする MCP-Mod 法を用いて，最終評価時の msDBP / msSBP の変化量について LCZ の用量反応性を検討した。
- 二重盲検治験薬の退薬の影響：WFAS における Week 9 の msDBP / msSBP のベースライン（Visit 3）からの変化量及び Week 8 からの変化量を投与群別に要約した。
- 投与群内比較：各評価時点（Week 9 を含む）及び最終評価時のトラフ時（投与 24 時間後）msDBP / msSBP について，ベースライン後の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に示した。血圧測定値の投与群内比較（ベースラインから最終評価時）には 1 標本 t 検定を用いた。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：治療期の各評価時点及び最終評価時の msSBP / msDBP，msDBP，及び msSBP に基づく血圧コントロール率及びレスポンダー率を投与群別に要約した。投与群及び地域を要因とし，血圧のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用い，FAS 及び PPS での最終評価時の各割合を比較した。プラセボ群に対する各 LCZ 群の対比較は，両側有意水準 0.05 で行った。
- 24 時間 maDBP：Visit 3 及び Visit 8（Week 8）における投与 1 時間後から 24 時間後までの測定値の平均値を用いて，24 時間 ABPM の 1 時間ごとの平均値を算出した。1 時間ご

との maDBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量を二元配置反復測定共分散分析（two-way repeated measurement analysis of covariance，以降，反復測定 ANCOVA）により解析した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。本モデルでは，投与群，地域，及び投与後時間（1～24 時間）を要因，ベースラインにおける maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間の交互作用を含めた。投与群内で各時間のベースラインからの変化量を要約した。

- 24 時間 maSBP：上記の maDBP と同様に解析した。
- 昼間及び夜間の maDBP / maSBP：24 時間 maDBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いて，昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maDBP / maSBP のベースラインからの変化量を解析した。
- ABPM による T / P 比：投与 24 時間後をトラフとし，投与 1～23 時間後の各時点の測定値との比を 24 時間 maDBP / maSBP と同様のモデルを用いて 1 時間ごとに解析した。
  LCZ 投与群の T / P 比は，投与後時間ごとに以下の計算式により算出した。
  ［$LSM_{A,T} - LSM_{P,T}$］／［$LSM_{A,H} - LSM_{P,H}$］
  ここで，$LSM_{A,T}$及び $LSM_{P,T}$はそれぞれ LCZ 投与群（A）及びプラセボ群（P）のトラフ（T）時（投与 24 時間後）の血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，$LSM_{A,H}$及び $LSM_{P,H}$はそれぞれ LCZ 投与群及びプラセボ群の投与 H 時間後（1～23 時間後）の血圧変化量の最小二乗平均をあらわす。このうち最大の分母を有する比を T / P 比とした。DBP 及び SBP の T / P 比を算出した。
- ABPM による脈圧：24 時間 maDBP / maSBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いた。両側有意水準を 0.05 とした。
- 外来測定による脈圧：最終評価時のベースラインからの変化量について，最小二乗平均，95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いて算出した。両側有意水準を 0.05 とした。
- 部分集団解析：トラフ時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量について，年齢区分（65 歳未満，65 歳以上，75 歳未満，75 歳以上），性別（男性，女性），及び地域［日本，中国，及びその他の地域（韓国，台湾，タイを併合）］等の人口統計学的特性に関する部分集団別に記述統計量を示した。また，maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量について，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に記述統計量を示した。なお，ベースライン時の夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maSBP が昼間（午前 6 時～午後 10 時）に比べて 10%以上低下した被験者を dipper，それ以外を non-dipper と定義した。

**探索的評価項目：**

- バイオマーカー：UACR，血漿中 BNP，血漿中 NT-proBNP，血漿中 mid-region pro-ANP，血漿中 cGMP について，投与群及び評価時点別に記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小，最大，幾何平均とその 95% CI）を算出した。

**（3）安全性**

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 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，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（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 3）及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。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ベースラインからの変動」の基準，「カリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

治療期の被験者の内訳をTable 4-3に示す。

本試験に登録された 457 名のうち 389 名の被験者がランダム化され（LCZ 100 mg 群 100 名，200 mg 群 101 名，400 mg 群 96 名，及びプラセボ群 92 名），すべての被験者に治療期の治験薬が投与された。このうち 362 名（93.1%）が試験を完了した。治療期中に試験を中止した被験者は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 5 名（5.0%），7 名（6.9%），3 名（3.1%），及び 12 名（13.0%）であり，プラセボ群で LCZ 投与群より試験を中止した被験者が多かった。中止理由は LCZ 投与群では同意撤回，プラセボ群では効果不十分が多かった。

**Table 4-3　　被験者の内訳（A2219 試験，RAN）**

| | LCZ 100 mg n (%) | LCZ 200 mg n (%) | LCZ 400 mg n (%) | プラセボ n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | 100 | 101 | 96 | 92 | 389 |
| 完了例数 | 95 (95.0) | 94 (93.1) | 93 (96.9) | 80 (87.0) | 362 (93.1) |
| 中止例数 | 5 (5.0) | 7 (6.9) | 3 (3.1) | 12 (13.0) | 27 (6.9) |
| 中止理由（治療期） | | | | | |
| 有害事象 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 3 (3.3) | 5 (1.3) |
| 臨床検査以外の検査値の異常 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 試験管理上の問題 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 同意撤回 | 2 (2.0) | 4 (4.0) | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 8 (2.1) |
| 効果不十分 | 3 (3.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 8 (8.7) | 12 (3.1) |

Source：A2219 試験-Table 14.1-1.2
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-4に示す。

RAN の全被験者 389 名が FAS 及び SAF に含まれた。PPS から除外された被験者は全体で 9%と少なかったが，LCZ 投与群と比べてプラセボ群（15%）で多かった。有効性の主な解析対象集団は FAS とした。二重盲検治療期を完了した被験者はいずれも退薬期を完了し，WFAS に含まれた。

**Table 4-4　　解析対象集団（A2219 試験）**

| 解析対象集団 | LCZ 100 mg n (%) | LCZ 200 mg n (%) | LCZ 400 mg n (%) | プラセボ n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| RAN | 100 (100.0) | 101 (100.0) | 96 (100.0) | 92 (100.0) | 389 (100.0) |
| FAS | 100 (100.0) | 101 (100.0) | 96 (100.0) | 92 (100.0) | 389 (100.0) |
| SAF | 100 (100.0) | 101 (100.0) | 96 (100.0) | 92 (100.0) | 389 (100.0) |
| PPS | 93 (93.0) | 92 (91.1) | 91 (94.8) | 78 (84.8) | 354 (91.0) |
| WFAS | 95 (95.0) | 94 (93.1) | 93 (96.9) | 80 (87.0) | 362 (93.1) |

Source：A2219 試験-Table 14.1-2.1
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

### 人口統計学的特性及びその他の特性

RAN の主な人口統計学的特性及びその他の特性をTable 4-5に示す。

性別は各投与群で男性が 60.0%～76.0%を占めた。人種はすべてアジア人で，日本人の割合はいずれの投与群も約 45%であった。年齢の平均値は各投与群 50.9～52.5 歳であり，65 歳以上の割

合はいずれの投与群も約 10%であった。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。

**Table 4-5　　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2219 試験，RAN）**

| 項目 | LCZ 100 mg N = 100 | LCZ 200 mg N = 101 | LCZ 400 mg N = 96 | プラセボ N = 92 |
|---|---|---|---|---|
| 性別 – n（%） | | | | |
| 男性 | 60 (60.0) | 74 (73.3) | 73 (76.0) | 68 (73.9) |
| 女性 | 40 (40.0) | 27 (26.7) | 23 (24.0) | 24 (26.1) |
| 人種 – n（%） | | | | |
| アジア人 | 100 (100) | 101 (100) | 96 (100) | 92 (100) |
| 民族– n（%） | | | | |
| 中国 | 21 (21.0) | 21 (20.8) | 19 (19.8) | 20 (21.7) |
| 日本 | 43 (43.0) | 48 (47.5) | 45 (46.9) | 43 (46.7) |
| タイ | 9 (9.0) | 9 (8.9) | 9 (9.4) | 8 (8.7) |
| 韓国 | 13 (13.0) | 9 (8.9) | 11 (11.5) | 9 (9.8) |
| 台湾 | 14 (14.0) | 14 (13.9) | 12 (12.5) | 12 (13.0) |
| 年齢（歳） | | | | |
| 平均値 | 52.5 | 52.1 | 50.9 | 50.9 |
| 標準偏差 | 10.03 | 8.82 | 9.81 | 10.65 |
| 年齢区分（歳） – n（%） | | | | |
| < 65 | 88 (88.0) | 92 (91.1) | 87 (90.6) | 81 (88.0) |
| ≥ 65 | 12 (12.0) | 9 (8.9) | 9 (9.4) | 11 (12.0) |
| < 75 | 100 (100) | 101 (100) | 94 (97.9) | 92 (100) |
| ≥ 75 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.1) | 0 (0.0) |
| 高血圧罹病期間（年） | | | | |
| 平均値 | 6.7 | 6.3 | 5.3 | 5.0 |
| 標準偏差 | 6.50 | 6.83 | 5.98 | 4.63 |

Source：A2219 試験-Table 14.1-3.1

治療期におけるベースラインの msDBP，msSBP，24 時間 maDBP，及び 24 時間 maSBP をTable 4-6に示す。

各投与群の msDBP は 99.8～100.1 mmHg，msSBP は 153.9～155.7 mmHg，24 時間 maDBP は 94.1～95.7 mmHg 及び 24 時間 maSBP は 143.7～147.8 mmHg であった。ベースラインの血圧に，投与群間で不均衡はみられなかった。

**Table 4-6　　ベースラインの血圧（A2219 試験，RAN）**

| 項目 | LCZ 100 mg N = 100 | LCZ 200 mg N = 101 | LCZ 400 mg N = 96 | プラセボ N = 92 | 合計 N = 389 |
|---|---|---|---|---|---|
| msDBP (mmHg) | | | | | |
| n | 100 | 101 | 96 | 92 | 389 |
| 平均値 | 99.9 | 100.1 | 99.9 | 99.8 | 99.9 |
| 標準偏差 | 3.83 | 4.10 | 4.16 | 3.87 | 3.98 |
| 中央値 | 98.7 | 99.0 | 99.0 | 99.0 | 99.0 |
| 最小値 | 94.7 | 90.7 | 94.7 | 95.0 | 90.7 |
| 最大値 | 109.0 | 109.3 | 109.0 | 109.3 | 109.3 |
| msSBP (mmHg) | | | | | |
| n | 100 | 101 | 96 | 92 | 389 |
| 平均値 | 155.7 | 155.7 | 153.9 | 154.6 | 155.0 |
| 標準偏差 | 10.77 | 9.24 | 9.36 | 9.90 | 9.83 |
| 中央値 | 153.5 | 154.3 | 152.0 | 154.0 | 153.7 |
| 最小値 | 140.3 | 140.0 | 140.0 | 140.0 | 140.0 |
| 最大値 | 178.7 | 178.3 | 176.3 | 176.0 | 178.7 |
| 24 時間 maDBP (mmHg) | | | | | |
| n | 82 | 84 | 82 | 73 | 321 |
| 平均値 | 95.7 | 95.2 | 95.7 | 94.1 | 95.2 |
| 標準偏差 | 9.40 | 9.41 | 9.32 | 7.77 | 9.02 |
| 中央値 | 96.1 | 94.7 | 96.4 | 94.3 | 95.4 |
| 最小値 | 73.1 | 71.4 | 71.9 | 76.2 | 71.4 |
| 最大値 | 122.4 | 117.0 | 113.0 | 111.0 | 122.4 |
| 24 時間 maSBP (mmHg) | | | | | |
| n | 82 | 84 | 82 | 73 | 321 |
| 平均値 | 147.8 | 145.4 | 145.1 | 143.7 | 145.5 |
| 標準偏差 | 11.28 | 11.41 | 11.72 | 10.44 | 11.28 |
| 中央値 | 148.3 | 145.5 | 145.7 | 144.0 | 145.9 |
| 最小値 | 120.1 | 117.6 | 111.2 | 118.4 | 111.2 |
| 最大値 | 179.6 | 165.3 | 175.1 | 170.6 | 179.6 |

Source：A2219 試験-Table 14.1-3.2

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目

FAS における最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量をTable 4-7に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果，LCZ のプラセボに対する優越性が示された。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−11.53 mmHg，−10.98 mmHg，及び−12.45 mmHg であり，プラセボ

群は−3.69 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − プラセボ群）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−7.84 mmHg，−7.29 mmHg，及び−8.76 mmHg であり，プラセボ群に比べていずれも群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$）。

LCZ 投与群の中で，LCZ 400 mg 群の変化量（最小二乗平均）が最も大きかった。

**Table 4-7　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2219 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ 100 mg | 100 | −11.53 ( 0.88) | | |
| LCZ 200 mg | 98 | −10.98 ( 0.89) | | |
| LCZ 400 mg | 96 | −12.45 ( 0.90) | | |
| プラセボ | 92 | −3.69 ( 0.92) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | p 値 |
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | | −7.84 ( 1.25) | ( −10.79, −4.89) | < 0.0001* |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | | −7.29 ( 1.26) | ( −10.25, −4.32) | < 0.0001* |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | | −8.76 ( 1.26) | ( −11.73, −5.78) | < 0.0001* |

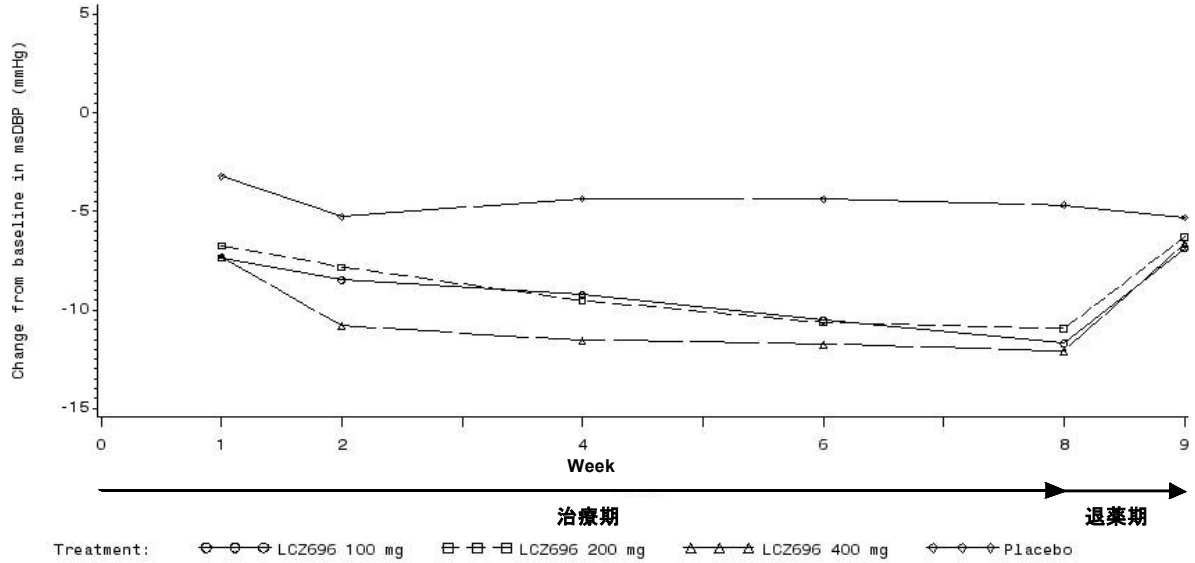
Source：A2219 試験-Table 14.2-1.1b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値及び 95% CI は Dunnet 法により調整した。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

FAS における msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移をFigure 4-2に示す。

msDBP は投与開始後いずれの投与群でも低下したが，LCZ 投与群の変化量は投与開始後早期の Week 1 でプラセボ群より大きく，LCZ 投与群では Week 8 まで更なる低下がみられた。

LCZ 400 mg 群の変化量は Week 2 で LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群より大きく，この傾向は Week 8 まで維持された。

**Figure 4-2　　msDBP のベースラインからの変化量の推移（A2219 試験，FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-1.4a，Figure 14.2-1.2

**（2）副次評価項目**

**1）最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量**

FAS における最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量をTable 4-8に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果，LCZ 群はプラセボ群に対し有意な低下がみられた。最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−16.83 mmHg，−17.54 mmHg，及び−20.35 mmHg であり，プラセボ群は−4.97 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − プラセボ群）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−11.86 mmHg，−12.57 mmHg，及び−15.38 mmHg で，プラセボ群に比べていずれも群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$）。

LCZ 投与群の中で，LCZ 400 mg 群の変化量（最小二乗平均）が最も大きかった。

**Table 4-8　　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2219 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ 100 mg | 100 | −16.83 ( 1.25) | | |
| LCZ 200 mg | 98 | −17.54 ( 1.27) | | |
| LCZ 400 mg | 96 | −20.35 ( 1.28) | | |
| プラセボ | 92 | −4.97 ( 1.30) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | p 値 |
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | | −11.86 ( 1.79) | (−16.07, −7.65) | < 0.0001* |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | | −12.57 ( 1.80) | (−16.80, −8.34) | < 0.0001* |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | | −15.38 ( 1.80) | (−19.63,−11.13) | < 0.0001* |

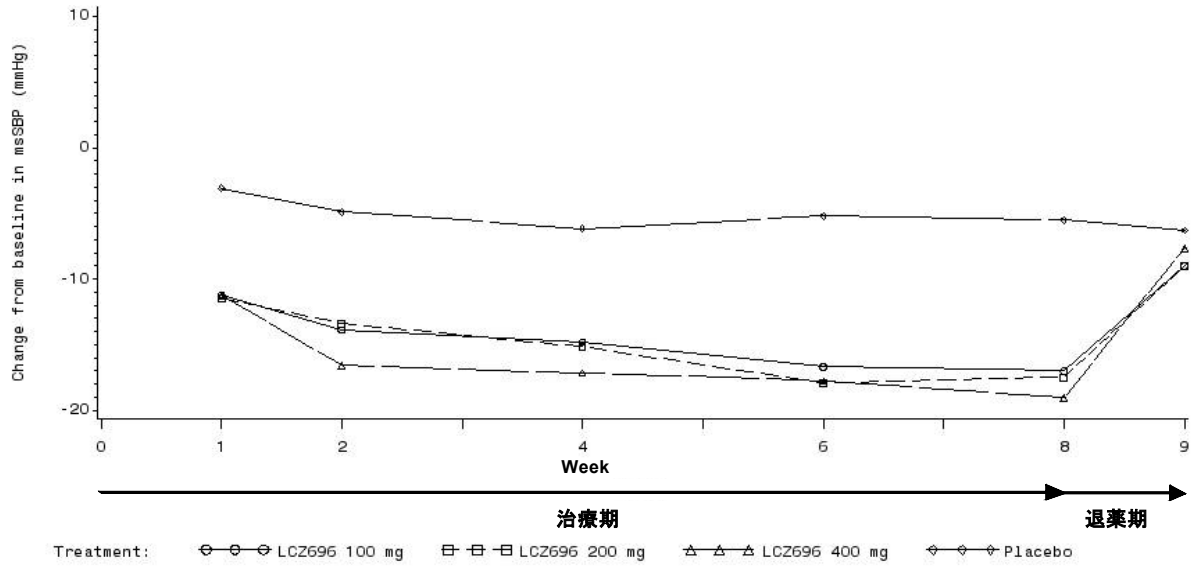
Source：A2219 試験-Table 14.2-2.1b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値及び 95% CI は Dunnet 法により調整した。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

FAS における msSBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移をFigure 4-3に示す。

msSBP は投与開始後いずれの投与群でも低下したが，LCZ 投与群の変化量は投与開始後早期の Week 1 でプラセボ群より大きく，LCZ 投与群では Week 8 まで更なる低下がみられた。

LCZ 400 mg 群の変化量は Week 2 で LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群より大きく，この傾向は Week 8 でも同様であった。

**Figure 4-3　　msSBP のベースラインからの変化量の推移（A2219 試験，FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-2.4a，Figure 14.2-1.4

**2）最終評価時の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率をTable 4-9に示す。

msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。また，LCZ 400 mg 群での msSBP / msDBP の血圧コントロール率が最も高かった。

**Table 4-9　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A2219 試験，FAS）**

| 群間比較（A vs. B） | 投与群 A<br>n/N (%) | 投与群 B<br>n/N (%) | p 値 |
|---|---|---|---|
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | 47/100( 47.0) | 14/92( 15.2) | < 0.0001 * |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | 48/98( 49.0) | 14/92( 15.2) | < 0.0001 * |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | 52/96( 54.2) | 14/92( 15.2) | < 0.0001 * |

Source：A2219 試験-Table 14.2-3.1
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

最終評価時の msDBP 及び msSBP の血圧コントロール率は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。また，LCZ 400 mg 群での msDBP 及び msSBP の血圧コントロール率がいずれも最も高かった［A2219 試験-Table 14.2-3.3（msDBP）及び Table 14.2-3.5（msSBP）］。

**3）最終評価時の msDBP のレスポンダー率**

最終評価時の msDBP のレスポンダー率をTable 4-10に示す。

msDBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。また，LCZ 400 mg 群での msDBP のレスポンダー率が最も高かった。

**Table 4-10　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A2219 試験，FAS）**

| 群間比較（A vs. B） | 投与群 A<br>n/N (%) | 投与群 B<br>n/N (%) | p 値 |
|---|---|---|---|
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | 65/100 (65.0) | 24/92 (26.1) | < 0.0001 * |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | 64/98 (65.3) | 24/92 (26.1) | < 0.0001 * |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | 67/96 (69.8) | 24/92 (26.1) | < 0.0001 * |

Source：A2219 試験-Table 14.2-3.7
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

**4）最終評価時の msSBP のレスポンダー率**

最終評価時の msSBP のレスポンダー率をTable 4-11に示す。

msSBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。また，LCZ 400 mg 群での msSBP のレスポンダー率が最も高かった。

**Table 4-11　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A2219 試験，FAS）**

| 群間比較（A vs. B） | 投与群 A<br>n/N (%) | 投与群 B<br>n/N (%) | p 値 |
|---|---|---|---|
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | 59/100 (59.0) | 27/92 (29.3) | < 0.0001 * |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | 62/98 (63.3) | 27/92 (29.3) | < 0.0001 * |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | 66/96 (68.8) | 27/92 (29.3) | < 0.0001 * |

Source：A2219 試験-Table 14.2-3.8
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP のベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

**5）ABPM**

**最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量**

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量をTable 4-12に示す。

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群よりも有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$）。また，変化量（最小二乗平均）は LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群で同程度であったが，LCZ 100 mg 群では 200 mg 群に比べてやや小さかった。

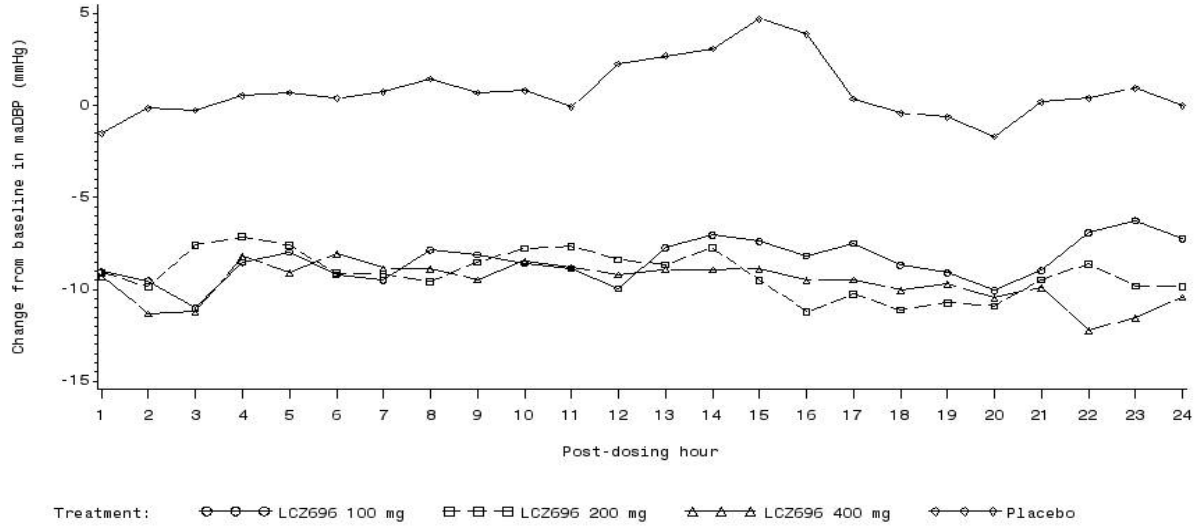
**Table 4-12　最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2219 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ 100 mg | 81 | −8.34 ( 0.50) | | |
| LCZ 200 mg | 84 | −9.33 ( 0.49) | | |
| LCZ 400 mg | 82 | −9.69 ( 0.50) | | |
| プラセボ | 73 | 0.28 ( 0.52) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | p 値 |
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | | −8.62 ( 0.71) | ( −10.02, −7.22) | < 0.0001* |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | | −9.61 ( 0.70) | ( −10.99, −8.22) | < 0.0001* |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | | −9.97 ( 0.71) | ( −11.36, −8.58) | < 0.0001* |

Source：A2219 試験-Table 14.2-4.1
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は投与群，地域，及び投与後時間を要因とし，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含め一次の自己回帰（AR(1)）を共分散構造とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maDBP の平均値で評価した。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

最終評価時における maDBP の変化量（平均値）の 24 時間推移をFigure 4-4に示す。最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量は，24 時間にわたりすべての時点でいずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。

**Figure 4-4　最終評価時における maDBP の変化量の 24 時間推移（A2219 試験，FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-4.2a，Figure 14.2-2.1

**最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量**

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量をTable 4-13に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群よりも有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$）。また，変化量（最小二乗平均）は LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群で同程度であったが，LCZ 100 mg 群では 200 mg 群に比べてやや小さかった。

**Table 4-13　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2219 試験，FAS）**

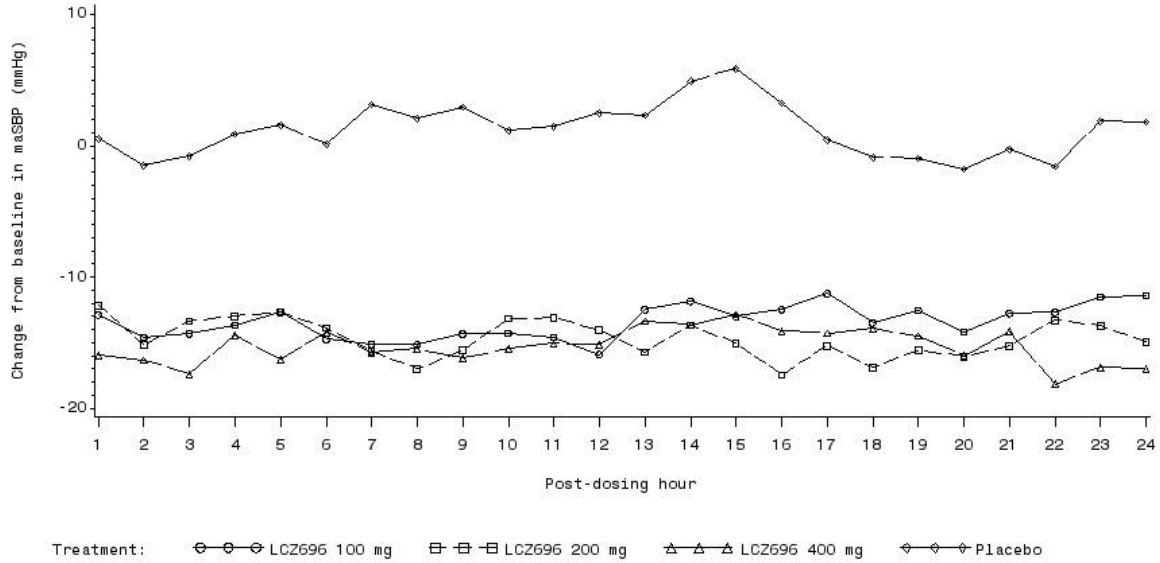
| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ 100 mg | 81 | −13.07 ( 0.65) | | |
| LCZ 200 mg | 84 | −15.18 ( 0.64) | | |
| LCZ 400 mg | 82 | −15.98 ( 0.65) | | |
| プラセボ | 73 | 0.19 ( 0.68) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | p 値 |
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | | −13.26 ( 0.93) | ( −15.10, −11.42) | < 0.0001* |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | | −15.37 ( 0.92) | ( −17.18, −13.56) | < 0.0001* |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | | −16.17 ( 0.92) | ( −17.99, −14.36) | < 0.0001* |

Source：A2219 試験-Table 14.2-4.4
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は投与群，地域，及び投与後時間を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含め一次の自己回帰（AR(1)）を共分散構造とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maSBP の平均値で評価した。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

最終評価時における maSBP の変化量（平均値）の 24 時間推移をFigure 4-5に示す。

最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量は，24 時間にわたりすべての時点でいずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。

**Figure 4-5　最終評価時における maSBP の変化量の 24 時間推移（A2219 試験，FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-4.5a，Figure 14.2-2.3

**最終評価時の昼間の maDBP 及び maSBP**

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）（A2219 試験-Table 14.2-4.7）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−8.46 mmHg，−8.65 mmHg，及び−9.77 mmHg であり，プラセボ群で−0.13 mmHg であった。

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）（A2219 試験-Table 14.2-4.9）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−13.29 mmHg，−14.62 mmHg，及び−16.58 mmHg であり，プラセボ群で 0.01 mmHg であった。

**最終評価時の夜間の maDBP 及び maSBP**

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）（A2219 試験-Table 14.2-4.8）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−7.96 mmHg，−10.36 mmHg，及び−9.47 mmHg であり，プラセボ群で 0.97 mmHg であった。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）（A2219 試験

-Table 14.2-4.10）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−12.27 mmHg，−16.14 mmHg，及び−14.65 mmHg であり，プラセボ群で 0.61 mmHg であった。

**最終評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）（A2219 試験-Table 14.2-4.20）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で−0.08 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−4.68 mmHg，−5.84 mmHg，及び−6.31 mmHg であった。

**6）最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）（A2219 試験-Table 14.2-2.9）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で−1.09 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−5.11 mmHg，−6.49 mmHg，及び−7.82 mmHg であった。

**7）部分集団解析**

**（a）夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）**

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量は，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）［A2219 試験-Table 14.2-4.11（dipper）及び Table 14.2-4.12（non-dipper）］。

Dipper では，ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群で−0.04 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−8.69 mmHg，−8.46 mmHg，及び−8.96 mmHg であり，LCZ 投与群間で同程度であった。Non-dipper では，プラセボ群で 0.69 mmHg，LCZ の各用量群でそれぞれ−8.09 mmHg，−10.16 mmHg，及び−10.57 mmHg であり，LCZ 200 mg 群と 400 mg 群で同程度であったが，LCZ 100 mg 群ではやや小さかった。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量は，maDBP でみられた傾向と同様に，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，反復測定 ANCOVA）［A2219 試験-Table 14.2-4.13（dipper）及び Table 14.2-4.14（non-dipper）］。

**（b）地域別**

最終評価時の msDBP は，地域にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて低下した。

日本では，最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群で−2.8 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−11.2 mmHg，−9.1 mmHg，及び−10.3 mmHg であった（A2219 試験-Table 14.2-6.1）。部分集団解析結果にみられた傾向は被験者全体でみられた傾向と同様であった。

最終評価時の msSBP の地域別の部分集団での結果は，msDBP でみられた傾向と同様であった（A2219 試験-Table 14.2-6.5）。

**（c）性別**

最終評価時の msDBP は，性別にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて低下したが，変化量は男性より女性で大きかった。女性では，最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群で−6.9 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−13.6 mmHg，−14.0 mmHg，及び−14.2 mmHg であり，男性では，プラセボ群で−2.2 mmHg，LCZ 群でそれぞれ−9.8 mmHg，−9.4 mmHg，及び−11.5 mmHg であった（A2219 試験-Table 14.2-6.3）。

最終評価時の msSBP の性別の部分集団での結果は，msDBP でみられた傾向と同様であった（A2219 試験-Table 14.2-6.7）。

**（d）年齢区分別**

最終評価時の msDBP は，年齢区分別（65 歳未満，65 歳以上，及び 75 歳未満）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて低下した。なお，75 歳以上の被験者は全体で 2 名のみであった。

65 歳未満では，最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群で−3.1 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−10.9 mmHg，−10.5 mmHg，及び−12.2 mmHg であり，65 歳以上では，プラセボ群で−6.1 mmHg，LCZ 群でそれぞれ−14.4 mmHg，−11.8 mmHg，及び−11.9 mmHg であり，75 歳未満では，プラセボ群で−3.4 mmHg，LCZ 群でそれぞれ−11.3 mmHg，−10.6 mmHg，及び−12.2 mmHg であった（A2219 試験-Table 14.2-6.4）。

最終評価時の msSBP の年齢区分別の部分集団での結果は，msDBP でみられた傾向と同様であった（A2219 試験-Table 14.2-6.8）。

**8）最終評価時の maDBP 及び maSBP の変化量の T/P 比**

最終評価時の 24 時間 maDBP の変化量の T / P 比は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ 0.56（投与 12 時間後），0.65（投与 16 時間後），及び 0.74（投与 15 時間後）であった（A2219 試験-Table 14.2-4.3b）。

最終評価時の 24 時間 maSBP の変化量の T / P 比は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ 0.67（投与 15 時間後），0.79（投与 15 時間後），及び 0.97（投与 7 時間後）であった（A2219 試験-Table 14.2-4.6b）。

**9）用量反応性の検討**

最終評価時の msDBP 及び msSBP の変化量において，3 種類のモデルすべてに用量反応性がみられた（いずれも $p < 0.001$，MCP-Mod 法）［A2219 試験-Table 14.2-2.7（msDBP）及び Table 14.2-2.8（msSBP）］。

**10）退薬の影響**

8 週間の治療期終了時（Week 8）からその後 1 週間の退薬期終了時（Week 9）の msDBP 及び msSBP の変化量を検討した。

LCZ 投与終了後はいずれの LCZ 投与群においても msDBP は上昇した。Week 9 の msDBP の Week 8 からの変化量（平均値）は LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群において，それぞれ 4.8 mmHg，5.1 mmHg，及び 5.6 mmHg であり，投与群間で同程度であった（A2219 試験-Table 14.2-1.4b）。また，ベースライン及び Week 9 での msDBP の平均値（標準偏差）は，LCZ 100 mg 群でそれぞれ 99.6（3.66）mmHg 及び 92.7（8.29）mmHg，200 mg 群でそれぞれ 100.2（4.18）mmHg 及び 93.9（9.19）mmHg，400 mg 群でそれぞれ 99.9（4.11）mmHg 及び 93.3（7.89）mmHg であり，いずれも Week 9 の msDBP はベースライン値を上回ることはなかった（A2219 試験-Table 14.2-1.4a）。

LCZ 投与終了後はいずれの LCZ 投与群においても msSBP は上昇した。Week 9 での LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群の msSBP の Week 8 からの変化量はそれぞれ 8.0 mmHg 及び 8.8 mmHg と同程度であったが，400 mg 群では 11.6 mmHg とわずかに大きかった（A2219 試験-Table 14.2-2.4b）。また，ベースライン及び Week 9 での msSBP の平均値（標準偏差）は，LCZ 100 mg 群でそれぞれ 155.3（10.59）mmHg 及び 146.3（12.95）mmHg，200 mg 群でそれぞれ 155.5（9.11）mmHg 及び 146.6（14.99）mmHg，400 mg 群でそれぞれ 153.8（9.24）mHg 及び 146.2（11.27）mmHg であり，いずれも Week 9 の msSBP はベースライン値を上回ることはなかった（A2219 試験-Table 14.2-2.4a）。

### (3) 探索的評価項目

最終評価時の UACR は，いずれの LCZ 投与群においてもベースラインから有意に低下した（95% CI よりいずれも $p < 0.05$）。一方，プラセボ群では，わずかに上昇したが，有意な変動ではなかった。

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

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

最終評価時の血漿中 mid-region pro-ANP は，いずれの LCZ 投与群においてもベースラインから有意に低下した（95% CI よりいずれも $p < 0.05$）。プラセボ群でも低下したが，有意な変動ではなかった。

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

## 安全性の結果

### (1) 治験薬の曝露状況

治療期における投与群別の治験薬の投与期間をTable 4-14に示す。

治験薬の投与期間の平均値は LCZ 投与群で 55.0～56.6 日，プラセボ群で 53.0 日であり，中央値はいずれの投与群も 56.0 日であった。

**Table 4-14　投与群別の治験薬の投与期間：治療期（A2219 試験，SAF）**

| 投与期間（日） | | LCZ 100 mg N = 100 | LCZ 200 mg N = 101 | LCZ 400 mg N = 96 | プラセボ N = 92 |
|---|---|---|---|---|---|
| 記述統計量 | n | 100 | 101 | 96 | 92 |
| | 平均値 | 56.1 | 55.0 | 56.6 | 53.0 |
| | 標準偏差 | 6.98 | 9.96 | 7.16 | 13.23 |
| | 中央値 | 56.0 | 56.0 | 56.0 | 56.0 |
| | 最小値 | 7.0 | 4.0 | 14.0 | 6.0 |
| | 最大値 | 67.0 | 65.0 | 83.0 | 70.0 |
| 投与日数 - n (%) | ≥ 1 | 100 (100) | 101 (100) | 96 (100) | 92 (100) |
| | ≥ 7 | 100 (100) | 100 (99.0) | 96 (100) | 90 (97.8) |
| | ≥ 28 | 98 (98.0) | 97 (96.0) | 94 (97.9) | 85 (92.4) |
| | ≥ 56 | 75 (75.0) | 77 (76.2) | 73 (76.0) | 67 (72.8) |

Source：A2219 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）は以下のように定義した：
- 最終投与日が明らかな場合：最終投与日 − ランダム化 Visit 日 + 1
- 最終投与日が不明の場合：ランダム化 Visit 日以降で Week 8 の Visit 日以前の最終 Visit 日 − ランダム化 Visit 日 + 1
LCZ 400 mg 群の被験者は，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後 LCZ 400 mg を 7 週間投与した。

### （2）有害事象

治療期における投与群別の有害事象，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 4-15に示す。

**Table 4-15　投与群別の有害事象，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：治療期（A2219 試験，SAF）**

| | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 38 (38.0) | 38 (37.6) | 36 (37.5) | 30 (32.6) |
| 副作用 | 3 ( 3.0) | 7 ( 6.9) | 5 ( 5.2) | 8 (8.7) |
| 死亡 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 1 ( 1.0) | 4 ( 4.3) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，及び Table 14.3.1-1.7

#### 1）有害事象

治療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Table 4-16に示す。

投与群別の有害事象の発現率は LCZ 100 mg 群で 38.0%（38/100 名），200 mg 群で 37.6%（38/101 名），400 mg 群で 37.5%（36/96 名），及びプラセボ群で 32.6%（30/92 名）であり，プラセボ群と比べて LCZ 投与群でわずかに高かったが，LCZ 投与群間では同程度であった。

SOC 別では，全体で，感染症および寄生虫症（15.7%）の発現率が最も高く，次いで，神経系障害（6.2%），胃腸障害（5.4%），代謝および栄養障害（4.9%），筋骨格系および結合組織障害（3.9%）の順に発現率が高かった。SOC 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，感染症および寄生虫症（LCZ 100 mg 群 20.0%，200 mg 群 11.9%，400 mg 群 18.8%，プラセボ群 12.0%，以下同順），胃腸障害（4.0%，8.9%，2.1%，6.5%），皮膚および皮下組織障害（5.0%，3.0%，2.1%，2.2%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（5.0%，4.0%，1.0%，1.1%），一般・全身障害および投与部位の状態（1.0%，1.0%，2.1%，0.0%），臨床検査（0.0%，2.0%，2.1%，0.0%）であった。

PT 別では，全体で，鼻咽頭炎（6.7%）の発現率が最も高く，次いで，上気道感染（5.1%），浮動性めまい（2.8%），頭痛（2.6%），高血糖（1.3%），高脂血症（1.3%）の順に発現率が高かった。PT 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，上気道感染（LCZ 100 mg 群 9.0%，200 mg 群 3.0%，400 mg 群 4.2%，プラセボ群 4.3%，以下同順），血尿（2.0%，2.0%，0.0%，0.0%），上気道の炎症（2.0%，2.0%，0.0%，0.0%），咽頭炎（1.0%，0.0%，2.1%，0.0%），低カリウム血症（1.0%，0.0%，2.1%，0.0%），便秘（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%），高コレステロール血症（2.0%，0.0%，0.0%，0.0%），皮膚嚢腫（2.0%，0.0%，0.0%，0.0%），アトピー性皮膚炎（2.0%，0.0%，0.0%，0.0%）であった。

**Table 4-16　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験, SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 38 (38.0) | 38 (37.6) | 36 (37.5) | 30 (32.6) | 142 (36.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 好酸球増加症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| リンパ節症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 耳および迷路障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 回転性めまい | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 耳鳴 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 内分泌障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 眼障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 霧視 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 合計 | 4 ( 4.0) | 9 ( 8.9) | 2 ( 2.1) | 6 ( 6.5) | 21 ( 5.4) |
| 胃炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腹部不快感 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 上腹部痛 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| アフタ性口内炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 便秘 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 齲歯 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 下痢 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.2) | 4 ( 1.0) |
| 消化不良 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 痔核 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 悪心 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 歯周炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 口内炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 歯痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 嘔吐 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 疲労 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 発熱 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胸痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 末梢性浮腫 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肝胆道系障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 肝機能異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 肝損傷 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 免疫系障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 季節性アレルギー | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | |
| 合計 | 20 (20.0) | 12 (11.9) | 18 (18.8) | 11 (12.0) | 61 (15.7) |
| 鼻咽頭炎 | 6 ( 6.0) | 6 ( 5.9) | 7 ( 7.3) | 7 ( 7.6) | 26 ( 6.7) |
| 上気道感染 | 9 ( 9.0) | 3 ( 3.0) | 4 ( 4.2) | 4 ( 4.3) | 20 ( 5.1) |
| 咽頭炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 気管支炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 膀胱炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 麦粒腫 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 尿路感染 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 虫垂炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 皮膚真菌感染 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃腸炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 口腔膿疱 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 副鼻腔炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 歯膿瘍 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | | | | |
| 合計 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 5 ( 1.3) |
| 足関節部骨折 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 挫傷 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肉離れ | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 歯牙破折 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血液ガス異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血圧上昇 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | |
| 合計 | 6 ( 6.0) | 4 ( 4.0) | 5 ( 5.2) | 4 ( 4.3) | 19 ( 4.9) |
| 高尿酸血症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 低カリウム血症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 高血糖 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.2) | 5 ( 1.3) |
| 高脂血症 | 2 ( 2.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 5 ( 1.3) |
| 糖尿病 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 高コレステロール血症 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | |
| 合計 | 4 ( 4.0) | 4 ( 4.0) | 3 ( 3.1) | 4 ( 4.3) | 15 ( 3.9) |
| 関節痛 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 筋肉痛 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 背部痛 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 椎間板突出 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 筋骨格痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 筋炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 頚部痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 変形性関節症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 関節周囲炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 横紋筋融解症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 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） | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 結膜新生物 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 合計 | 2 ( 2.0) | 6 ( 5.9) | 8 ( 8.3) | 8 ( 8.7) | 24 ( 6.2) |
| 浮動性めまい | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.0) | 3 ( 3.1) | 5 ( 5.4) | 11 ( 2.8) |
| 頭痛 | 1 ( 1.0) | 4 ( 4.0) | 2 ( 2.1) | 3 ( 3.3) | 10 ( 2.6) |
| 構語障害 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 味覚異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 嗅覚錯誤 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 精神障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 不眠症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 中期不眠症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腎および尿路障害 | | | | | |
| 合計 | 3 ( 3.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 6 ( 1.5) |
| 血尿 | 2 ( 2.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 蛋白尿 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 3 ( 0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 3 ( 0.8) |
| 乳房痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 勃起不全 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 女性化乳房 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | | | |
| 合計 | 5 ( 5.0) | 4 ( 4.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 11 ( 2.8) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| アレルギー性気管支炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 気管支反応性亢進 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 慢性気管支炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 咳嗽 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 発声障害 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 鼻出血 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 上気道の炎症 | 2 ( 2.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| 合計 | 5 ( 5.0) | 3 ( 3.0) | 2 ( 2.1) | 2 ( 2.2) | 12 ( 3.1) |
| 皮膚炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 湿疹 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 皮膚嚢腫 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| アトピー性皮膚炎 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 斑状出血 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| そう痒症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 発疹 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 皮膚腫瘤 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 蕁麻疹 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 外科および内科処置 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 止血 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 血管障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 4 ( 4.3) | 5 ( 1.3) |
| 起立性低血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 4.3) | 4 ( 1.0) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

**2）副作用**

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 4-17に示す。

投与群別の副作用の発現率は LCZ 100 mg 群で 3.0%（3/100 名），200 mg 群で 6.9%（7/101 名），400 mg 群で 5.2%（5/96 名），及びプラセボ群で 8.7%（8/92 名）であり，プラセボ群が最も高く，LCZ 投与群間では LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった。

SOC 別では，全体で，神経系障害（1.5%）の発現率が最も高く，次いで，胃腸障害，代謝および栄養障害，血管障害（各 1.0%）の発現率が高かった。SOC 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった副作用は，臨床検査（LCZ 100 mg 群 0.0%，200 mg 群 2.0%，400 mg 群 0.0%，プラセボ群 0.0%）だけであった。

PT 別では，全体で，浮動性めまい（1.3%）の発現率が最も高く，次いで，高血圧（0.8%），便秘（0.5%），高尿酸血症（0.5%）の順に発現率が高かった。PT 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった副作用は，便秘（LCZ 100 mg 群 0.0%，200 mg 群 2.0%，400 mg 群 0.0%，プラセボ群 0.0%）だけであった。

**Table 4-17　投与群別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 3 ( 3.0) | 7 ( 6.9) | 5 ( 5.2) | 8 ( 8.7) | 23 ( 5.9) |
| 耳および迷路障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 回転性めまい | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 3 ( 3.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 便秘 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 下痢 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 悪心 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 疲労 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肝胆道系障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肝機能異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 血圧上昇 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 低カリウム血症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高脂血症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高尿酸血症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 3 ( 3.3) | 6 ( 1.5) |
| 浮動性めまい | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 2 ( 2.2) | 5 ( 1.3) |
| 頭痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 腎および尿路障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血尿 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 勃起不全 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 女性化乳房 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 湿疹 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 血管障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 3 ( 3.3) | 4 ( 1.0) |
| 起立性低血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 3.3) | 3 ( 0.8) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.4
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

**3）重症度別有害事象**

治療期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，全体で 7 名に合計 7 件報告された。その内訳は，LCZ 200 mg 群で 1 名（虫垂炎 1 名），400 mg 群で 2 名（肝機能異常，足関節部骨折，各 1 名），プラセボ群で 4 名（下痢 1 名，高血圧 3 名）に認められ，LCZ 100 mg 群では報告されなかった（A2219 試験-Table 14.3.1-1.3）。

**（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**

治療期における投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率をTable 4-18に，重篤な有害事象の一覧をTable 4-19に示す。

治療期には，全体で 3 名に合計 5 件の重篤な有害事象（LCZ 200 mg 群 1 名 1 件，LCZ 400 mg 群 2 名 4 件）が報告された。その内訳は，LCZ 200 mg 群の 1 名に虫垂炎，400 mg の 1 名に足関節部骨折，他の 1 名に構語障害，肝機能異常，及び発熱であった。このうち，肝機能異常は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の重篤な有害事象は治験薬との関連を否定された。肝機能異常が報告された被験者 0121/00016 は，LCZ 投与開始後の Day 15 に多臓器（肝，腎，皮膚，脳）に影響する全身性の過敏性反応が発現し，肝機能検査値の上昇も認められた。当該被験者は肝機能異常の発現により治験薬の投与を中止した。肝機能検査値の最悪値は，ALT が 5060 U/L（正常範囲上限：31 U/L，以下同様），AST が 11073 U/L（31 U/L），T-Bil が 19.73 mg/dL（1.2 mg/dL），ALP が 1863 U/L（220 U/L）であった。これらの肝機能検査値の上昇の前に漢方薬を服薬したことが報告された。被験者の状態は軽快し，ALT 及び T-Bil は追跡検査では正常範囲内であった（ALT 20 U/L，T-Bil 0.5 mg/dL）。

なお，治療期に報告された重篤な有害事象のうち，虫垂炎は消失が確認されたが，それ以外の事象は安全性の最終観察時点で継続中であった。

**Table 4-18　投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験，SAF）**

| PT | LCZ 200 mg N = 101 n (%) | LCZ 400 mg N = 96 n (%) | 合計 N = 389 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 1 (1.0) | 2 (2.1) | 3 (0.8) |
| 足関節部骨折 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 構語障害 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 肝機能異常 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 虫垂炎 | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.6
PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
提示されていない投与群では重篤な有害事象の発現はなかった。

**Table 4-19　投与群別の重篤な有害事象の一覧：治療期（A2219 試験，SAF）**

| 投与群 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/民族 | 有害事象 (PT) | 期 | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ 200 mg | THA/0142/00003 | 59/M/Th | 虫垂炎 | DB | 9 | 16 | 8 | 高度 | 否定できる | 1,3,4,5 |
| LCZ 400 mg | CHN/0004/00010 | 52/F/Ch | 足関節部骨折 | DB | 56 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できる | 4,5 |
| LCZ 400 mg | TWN/0121/00016 | 50/F/Ta | 発熱 | DB | 13 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できる | 3 |
| | | | 肝機能異常 | DB | 15 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できない | 2 |
| | | | 構語障害 | DB | 15 | —[c] | —[c] | 軽度 | 否定できる | なし |

Source：A2219 試験-Listing 14.3.2-1.2
性別：F = 女性，M = 男性
実施国，民族：THA，Th = タイ，CHN，Ch = 中国，TWN，Ta = 台湾
期：DB = 二重盲検治療期
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

治療期における投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率をTable 4-20にに，中止に至った有害事象の一覧をTable 4-21に示す。

中止に至った有害事象の発現率は，LCZ 200 mg 群 2.0%（2/101 名），400 mg 群 1.0%（1/96 名），及びプラセボ群 4.3%（4/92 名）で，100 mg 群では有害事象のため試験を中止した被験者は報告されなかった。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象は，高血圧（プラセボ群 2 名）だけであった。報告された中止に至った有害事象のうち，プラセボ群の高血圧 1 名は治験薬との関連は否定されたが，それ以外の事象はすべて治験薬との関連を否定されなかった。また，LCZ 200 mg 群の血圧上昇，プラセボ群の高血圧及び浮動性めまい（各 1 名）は消失が確認され

たが，それ以外の事象は安全性の最終観察時点で継続中であった。LCZ 400 mg 群の肝機能異常は重篤な有害事象として報告された。

**Table 4-20　投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験，SAF）**

| PT | LCZ 200 mg N = 101 n (%) | LCZ 400 mg N = 96 n (%) | プラセボ N = 92 n (%) | 合計 N = 389 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 2 (2.0) | 1 (1.0) | 4 (4.3) | 7 (1.8) |
| 肝機能異常 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 血圧上昇 | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 1 (0.3) |
| 勃起不全 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 1 (0.3) |
| 女性化乳房 | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.2) | 2 (0.5) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.7
PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
提示されていない投与群では投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

**Table 4-21　投与群別の投与中止に至った有害事象の一覧：治療期（A2219 試験，SAF）**

| 投与群 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/民族 | 有害事象 (PT) | 期 | 発現日 (日)[a] | 消失日 (日)[a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ 200 mg | JPN/0022/00011 | 53/M/Ja | 女性化乳房 | DB | 38 | —[c] | —[c] | 軽度 | 否定できない | 2 |
| LCZ 200 mg | THA/0142/00003 | 59/M/Th | 血圧上昇 | DB | 43 | 43 | 1 | 軽度 | 否定できない | 2 |
| LCZ 400 mg | TWN/0121/00016 | 50/F/Ta | 肝機能異常 | DB | 15 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できない | 2 |
| プラセボ | JPN/0022/00018 | 51/M/Ja | 勃起不全 | DB | 29 | —[c] | —[c] | 中等度 | 否定できない | 2 |
| | JPN/0027/00002 | 73/M/Ja | 高血圧 | DB | 7 | —[c] | —[c] | 中等度 | 否定できる | 2 |
| | KOR/0103/00014 | 51/F/Ko | 高血圧 | DB | 11 | 18 | 8 | 高度 | 否定できない | 2 |
| | TWN/0121/00003 | 45/M/Ta | 浮動性めまい | DB | 11 | 12 | 2 | 中等度 | 否定できない | 2 |

Source：A2219 試験-Listing 14.3.2-1.3
性別：F = 女性，M = 男性
実施国，民族：JPN，Ja = 日本，THA，Th = タイ；TWN，Ta = 台湾；KOR，Ko = 韓国
期：DB = 二重盲検治療期
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

**2）その他の重要な有害事象**

本試験では，血管浮腫が疑われる事象として眼瞼浮腫及び末梢性浮腫が報告され，Angioedema Adjudication Committee による判定を受けた。

- 眼瞼浮腫（被験者 0005/00023）：53 歳，女性，中国人
  - 被験者 0005/00023 は，観察期のプラセボ投与開始 5 日後に軽度の眼瞼浮腫が発現したが，その他の部位に腫脹は認められなかった。治験担当医師は，当該被験者は眼瞼浮腫発現前に十分な睡眠が取れなかったと報告した。眼瞼浮腫は処置を要することなく消失した。当該被験者は，プラセボ群にランダム化され，治験薬投与を継続し，試験を完了した。治験担当医師は，眼瞼浮腫の治験薬との関連を否定できると判断した。当該事象は，Angioedema Adjudication Committee により血管浮腫ではないと判断された。
- 末梢性浮腫（被験者 0124/00001）：59 歳，女性，台湾人
  - 観察期を終了し，ABPM 測定装置を取り外した後に左腕に軽度の浮腫が認められた。末梢性浮腫は処置を要することなく消失した。当該被験者は，LCZ 100 mg 群にランダム化され，治験薬投与を継続し，試験を完了した。治験担当医師は，末梢性浮腫の治験薬との関連を否定できると判断した。当該事象は，Angioedema Adjudication Committee により血管浮腫ではないと判断された。

**（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，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2219 試験-Table 14.3-2.3）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，「白血球数の 50%超の増加」（LCZ 100 mg 群 2.0%，200 mg 群 3.1%，400 mg 群 2.2%，プラセボ群 0.0%，以下同順），「白血球数の 50%超の減少」（1.0%，0.0%，2.2%，0.0%）であったが，いずれの被験者も正常範囲内での変動であった（A2219 試験-Table 14.3-2.1）。

**2）血液生化学的検査**

最終評価時の尿酸値のベースラインからの平均変化量は，LCZ 100 mg 群で−16.0 µmol/L，200 mg 群で−13.1 µmol/L，400 mg 群で−19.0 µmol/L，プラセボ群で 2.6 µmol/L であり，いずれの LCZ 投与群も LCZ 投与後に尿酸（UA）の平均値は減少した。その他の血液生化学的検査項目は，いずれの項目も，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2219 試験-Table 14.3-2.4）。

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，「BUN の 50%超の増加」（LCZ 100 mg 群 13.0%，200 mg 群 14.3%，400 mg 群 13.5%，プラセボ群 15.2%，以下同順），「カリウムの 20%超の増加」（8.0%，6.1%，

7.3%，5.4%），「カリウムの 20%超の減少」（1.0%，4.1%，1.0%，2.2%），「ALP の 100%超の増加」（0.0%，4.1%，0.0%，0.0%），「T-Bil の 100%超の増加」（3.0%，3.1%，1.1%，3.3%），「Ca の 10%超の増加」（0.0%，2.0%，1.1%，2.2%），「Ca の 10%超の減少」（1.0%，0.0%，2.1%，0.0%），「ALT の 150%超の増加」（2.0%，0.0%，1.1%，0.0%），「血清クレアチニンの 50%超の増加」（0.0%，0.0%，2.1%，0.0%），「CK の 300%超の増加」（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%），「UA の 50%超の増加」（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%）であった。これらのうち，正常範囲を超えた変動は，「BUN の 50%超の増加」（4.0%，1.0%，1.0%，3.3%），「ALT の 150%超の増加」（1.0%，0.0%，1.1%，0.0%），「Ca の 10%超の増加」（0.0%，0.0%，0.0%，1.1%），「Ca の 10%超の減少」（0.0%，0.0%，1.1%，0.0%），「CK の 300%超の増加」（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%），「UA の 50%超の増加」（0.0%，1.0%，0.0%，0.0%）であった（A2219 試験-Table 14.3-2.2）。

治療期における投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-22に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は，LCZ 投与群で 1.0%～3.1%であり，プラセボ群の 4.3%より低かった。「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者は LCZ 400 mg 群で 2 名認められたが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は認められなかった。なお，「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した LCZ 400 mg 群の 2 名中 1 名は，ベースライン時点でカリウムが高値であった。

なお，いずれの投与群も，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者は認められなかった。

**Table 4-22　投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219 試験，SAF）**

| | | LCZ 100 mg N = 100 | | LCZ 200 mg N = 101 | | LCZ 400 mg N = 96 | | プラセボ N = 92 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床検査項目 | 基準 | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) |
| カリウム | ≥ 6.0 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |
| | > 5.5 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 2 (2.1) | 92 | 0 (0.0) |
| | < 3.5 mmol/L | 100 | 1 (1.0) | 98 | 1 (1.0) | 96 | 3 (3.1) | 92 | 4 (4.3) |
| BUN | > 14.28 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |
| 血清クレアチニン | > 176.8 µmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |
| Na | < 130 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |

Source：A2219 試験-Table 14.3-2.7

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重，坐位及び立位の脈拍について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2219 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.3，及び Table 14.3-3.4）。

治療期における投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とのその割合を Table 4-23に示す。

LCZ 400 mg 群のベースライン後のいずれかの評価時点で体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者の割合は，LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群と比べて高かったが，プラセボ群と同程度であった。

**Table 4-23　投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219 試験，SAF）**

| Visit | LCZ 100 mg N = 100 N' n (%) | LCZ 200 mg N = 101 N' n (%) | LCZ 400 mg N = 96 N' n (%) | プラセボ N = 92 N' n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | 100 1 (1.0) | 101 2 (2.0) | 96 3 (3.1) | 92 0 (0.0) |
| Week 1 | 100 3 (3.0) | 98 1 (1.0) | 96 1 (1.0) | 92 2 (2.2) |
| Week 2 | 99 0 (0.0) | 98 1 (1.0) | 96 1 (1.0) | 89 0 (0.0) |
| Week 4 | 99 0 (0.0) | 97 0 (0.0) | 94 0 (0.0) | 86 2 (2.3) |
| Week 6 | 97 0 (0.0) | 97 1 (1.0) | 94 1 (1.1) | 84 1 (1.2) |
| Week 8 | 95 0 (0.0) | 96 0 (0.0) | 94 4 (4.3) | 80 1 (1.3) |
| 最終評価時 | 100 0 (0.0) | 98 0 (0.0) | 96 4 (4.2) | 92 1 (1.1) |
| Any visit (post-baseline) | 100 3 (3.0) | 98 3 (3.1) | 96 6 (6.3) | 92 6 (6.5) |

Source：A2219 試験-Table 14.3-3.2
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N' = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N') × 100
'Any visit（post-baseline）'では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

#### 2）心電図

いずれの投与群も，ベースライン「臨床的に意味のない所見」から「臨床的に意味のある所見」へと変化した被験者はいなかった。

## 4.3.2 A2201 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-2-A2201 試験

**試験の標題**

A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose range study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 comparatively to valsartan, and to evaluate AHU377 to placebo after 8 week treatment in patients with essential hypertension

**治験実施医療機関**

計 180 医療機関（アルゼンチン，カナダ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ連邦共和国，ハンガリー，イタリア，ラトビア共和国，リトアニア共和国，オランダ，ポーランド，ロシア，スロバキア共和国，スペイン，スウェーデン，台湾，米国）

**試験期間**

2007 年 9 月 24 日（最初の被験者の最初の来院日）

2008 年 7 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**

本態性高血圧患者を対象に LCZ を 8 週間投与したときの有効性について，最終評価時の平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量を指標としてバルサルタン（VAL）に対する優越性を検証する。比較検討には，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg と VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg の対比較の差の平均値を用いた。

**副次目的**

- LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg）を投与したときの有効性について，Week 8（最終評価時）の msDBP 及び平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg）を投与したときの安全性をプラセボ及び VAL（80 mg，160 mg，及び 320 mg）と比較評価する。
- msDBP 及び msSBP の変化量を指標に LCZ の用量反応性を評価する。
- LCZ 400 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL 320 mg に対する優越性を検証する。
- LCZ 200 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL 160 mg に対する優越性を検証する。

- LCZ 100 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL 80 mg に対する優越性を検証する。
- LCZ を投与したときの有効性について，最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL に対する LCZ の優越性を検証する。比較検討には，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg と VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg の対比較の差の平均値を用いた。
- 最終評価時に msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）及び血圧コントロール率（msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 最終評価時に msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）及び血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合）を各投与群で評価する。
- サクビトリル（AHU377 又は AHU）200 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- 自由行動下血圧測定（ABPM）による LCZ（100 mg，200 mg，及び 400 mg）投与後の 24 時間，昼間，及び夜間の平均拡張期血圧（maDBP）及び平均収縮期血圧（maSBP）の変化量を VAL（80 mg，160 mg，及び 320 mg）及びプラセボと比較評価する。
- ランダム化退薬期終了時（Week 9）での msDBP 及び msSBP の変化量を評価する。

**探索目的**

- 最終評価時の血漿中心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP），及び血清中 high sensitivity C reactive protein（hsCRP），血漿中レニン濃度，血漿中アルドステロン，及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）のベースラインからの変化量を各投与群で評価する。

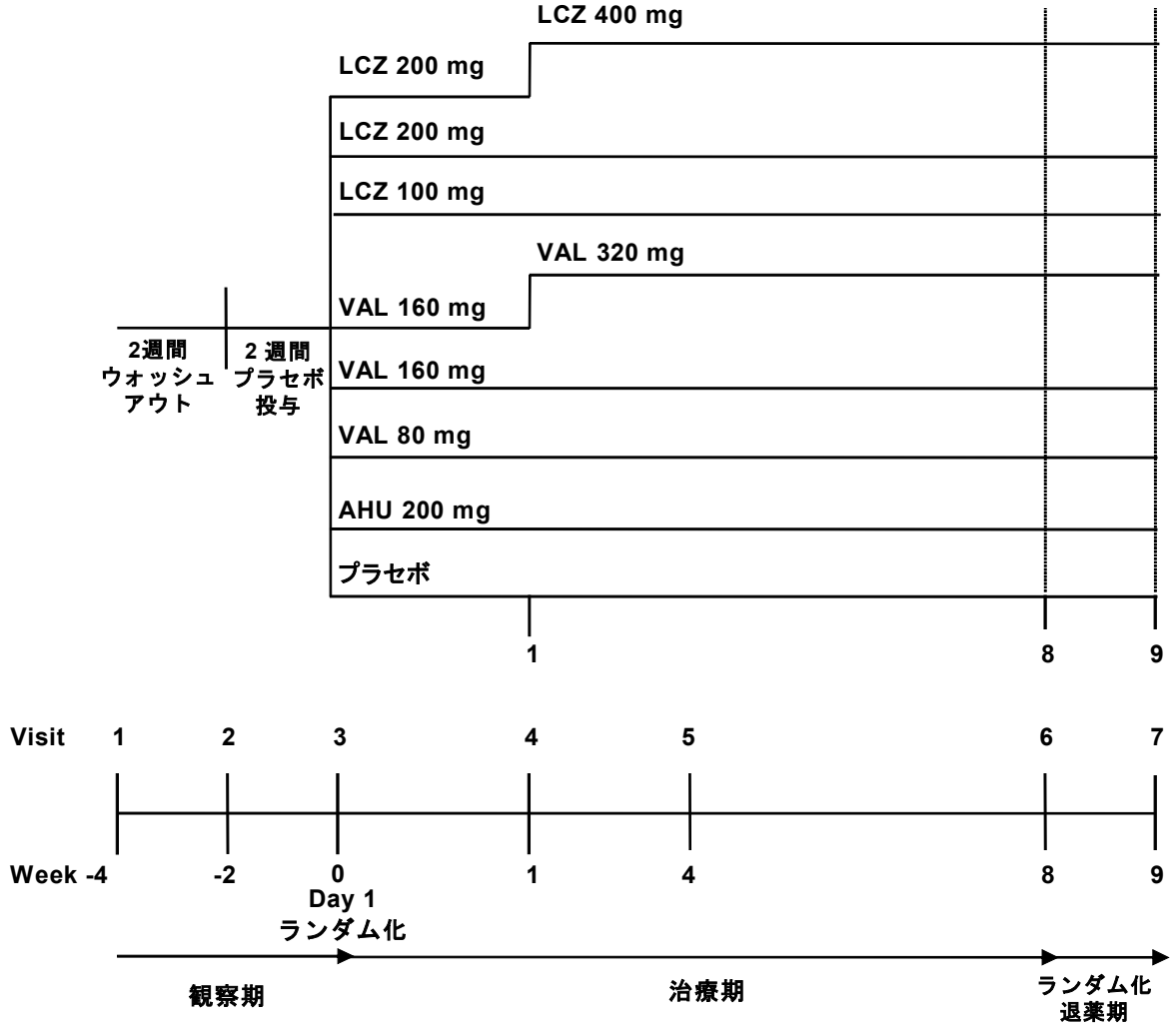
**試験方法**

本試験は，本態性高血圧症の患者を対象に LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg），VAL の 3 用量（80 mg，160 mg，及び 320 mg），AHU 200 mg，又はプラセボを 8 週間投与する，ランダム化，二重盲検，多施設共同，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較，用量設定試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。本試験は，観察期，治療期，ランダム化退薬期の 3 期で構成された。

観察期はウォッシュアウト期及びプラセボ投与期で構成され，プラセボ投与期には全被験者にプラセボを単盲検で 2 週間投与した。観察期を完了後，治療期開始時（Visit 3，Week 0，Day 1）に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向電話自動応答システム（IVRS）により LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，VAL 80 mg 群，160 mg 群，320 mg 群，AHU 200 mg 群，又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化し，二重盲検下で治療

期の治験薬を 1 日 1 回 8 週間投与した。ランダム化退薬期では，治療期を完了した被験者を，治療期の投与群ごとに，治療期に投与された治験薬を継続投与又はプラセボ投与に 1：1 の比でランダム化し，二重盲検下で 1 週間投与した。

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A2201 試験）**




Source：A2201 試験-Figure 9-1

### 目標被験者数

目標ランダム化被験者数：1320 名（165 名／投与群）
目標完了被験者数：1200 名（150 名／投与群）

### 対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性患者

- 合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧症の患者で，未治療又は降圧薬治療［単剤又は 2 剤併用治療（2 種類の有効成分の配合剤は 2 剤併用に含む）］を受けている患者
- 未治療患者の場合，治療期開始時（Visit 3，ベースライン時）及びその前の 2 回の来院時（Visit 1 及び Visit 2）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上である患者
- 既治療患者の場合，ウォッシュアウト後（Visit 2）の外来測定による msDBP が 90 mmHg 以上及び治療期開始時（Visit 3，ベースライン時）の msDBP が 95 mmHg 以上である患者
- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，観察期中に良好な服薬コンプライアンス（コンプライアンス率 80%以上）が認められた患者

なお，重症高血圧（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上），血管浮腫の既往歴，1 型／2 型糖尿病，二次性高血圧症の既往歴又は合併症，狭心症，心筋梗塞，冠動脈バイパス術，虚血性心疾患，外科的／経皮的動脈インターベンション，脳卒中，一過性脳虚血発作，頸動脈狭窄，大動脈瘤，又は末梢動脈疾患の既往歴を有する患者は除く。

**用量及び投与方法**

**観察期：**

Visit 1 に降圧薬を使用している被験者は，降圧薬の投与を中止し，2 週間のウォッシュアウト期に組み入れた。未治療被験者は，ウォッシュアウト期が不要と判断された場合，Visit 1 及び Visit 2 の確認を同時に行うことを可能とした。Visit 2 の基準を満たした被験者に，2 週間の単盲検プラセボ投与を開始した。

**治療期：**

Visit 3（Day 1）に組入れ基準を満たした被験者を LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，VAL 80 mg 群，160 mg 群，320 mg 群，AHU 200 mg 群，又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化し，二重盲検下で治験薬を 8 週間投与した。

なお，LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与し，VAL 320 mg 群では，VAL 160 mg を 1 週間投与した後，VAL 320 mg を 7 週間投与した。

**ランダム化退薬期：**

治療期を完了した被験者を対象に，Visit 6（Week 8）で治療期に投与された治験薬を継続投与又はプラセボ投与に 1 : 1 の比でランダム化し，二重盲検下で割り付けられた治験薬を 1 週間投与した。

Table 4-1に従い，被験者は治験薬（5 錠及び 2 カプセル）を 1 日 1 回，朝（8 : 00 頃），可能な限り食前 30 分に水とともに服用した。

**Table 4-1　　治験薬投与数（A2201 試験）**

| 期 | 治験薬 | LCZ 100 mg 錠 | | LCZ 200 mg 錠 | | LCZ 400 mg 錠 | | VAL 80 / 160 mg カプセル [d] | | | AHU 100 mg 錠 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 実薬 | プラセボ | 実薬 | プラセボ | 実薬 | プラセボ | 実薬 80 mg | 実薬 160 mg | プラセボ | 実薬 | プラセボ |
| 観察期 | プラセボ | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| 治療期 | LCZ 100 mg | 1 | | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 200 mg | | 1 | 1 | | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 400 mg[a] | | 1 | | 1 | 1 | | | | 2 | | 2 |
| | VAL 80 mg | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | 2 |
| | VAL 160 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 2 |
| | VAL 320 mg[b] | | 1 | | 1 | | 1 | | 2 | | | 2 |
| | AHU 200 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | 2 | |
| | プラセボ | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| ランダム化退薬期 | LCZ 100 mg | 1 | | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 200 mg | | 1 | 1 | | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 400 mg | | 1 | | 1 | 1 | | | | 2 | | 2 |
| | VAL 80 mg | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | 2 |
| | VAL 160 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 2 |
| | VAL 320 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | 2 | | | 2 |
| | AHU 200 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | 2 | |
| | プラセボ [c] | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |

a) LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与した。
b) VAL 320 mg 群では，VAL 160 mg を 1 週間投与した後，VAL 400 mg を 7 週間投与した。
c) 治療期のプラセボ群へ継続投与及びランダム化退薬期にプラセボにランダム化された被験者へ投与。
d) VAL カプセル 80 mg 及び 160 mg の外見は同一。

**投与（観察）期間**

観察期：4 週間（ウォッシュアウト期：2 週間，プラセボ投与期：2 週間）

治療期：8 週間

ランダム化退薬期：1 週間

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 最終評価時（Week 8）のトラフ時 msDBP のベースライン（Week 0，Visit 3）からの変化量

**（2）副次評価項目**

- msSBP のベースラインからの変化量
- msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 24 時間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量
- 昼間及び夜間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量
- 外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量

**（3）探索的評価項目**

- 血漿中 ANP，血漿中 cGMP，血清中 hsCRP，血漿中レニン濃度，血漿中アルドステロン，及び UACR のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**PK**

- トラフ時の VAL，LBQ657（sacubitrilat），及び AHU377 の血漿中濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：Visit 3 でランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。

- Intention-to-treat（ITT）：RAN のうちベースライン値を有し，かつ治療期に少なくとも 1 回以上，投与後の有効性評価が行われたすべての被験者。ITT の原則に従い，ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：ITT のうち試験期間中に重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治療期を完了したすべての被験者。この補足的な有効性解析集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は ITT とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，最終評価時のトラフ時 msDBP のベースライン（Visit 3，Week 0）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 8 以前の最後の測定値で補完することとした。

LCZ の VAL に対する優越性を以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_0$: $\mu_i - \nu_i = 0$, $i = 1, 2, 3$

$H_a$: $\mu_1 - \nu_1 + \mu_2 - \nu_2 + \mu_3 - \nu_3 < 0$

$\mu_i$（$i = 1, 2, 3$）は，それぞれ LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg 群における最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量を，$\nu_i$（$i = 1, 2, 3$）は，それぞれ VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg 群における最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量をあらわす。

主要評価項目の解析には，共分散分析（ANCOVA）を用い，固定効果を投与群及び施設，共変量を msDBP のベースライン値とした。治療要因には全 8 群（LCZ 投与群 3 群，VAL 投与群 3 群，AHU 群 1 群，及びプラセボ群）を含めた。

仮説検定には以下の T / S(T)を用いた。

$T = 1/3\ ((L_{\mu 1} - L_{\nu 1}) + (L_{\mu 2} - L_{\nu 2}) + (L_{\mu 3} - L_{\nu 3}))$

S(T)は T の標準偏差の推定値をあらわし，ANCOVA モデルから算出した。$L_{\mu i}$及び $L_{\nu i}$（$i = 1, 2, 3$）はそれぞれ LCZ 及び VAL の各用量での血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，ANCOVA モデルから算出，片側有意水準を 0.025 とした。

LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg と VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg の対比較の差の平均値を用いた検定で，LCZ に VAL に対する有意な差がみられた場合，全体の降圧効果において，LCZ は VAL より優れていると考えられる。

各施設の被験者数が少なかったことから，地域ごとに併合し，有効性の解析モデルには地域を用いた。