副次評価項目：

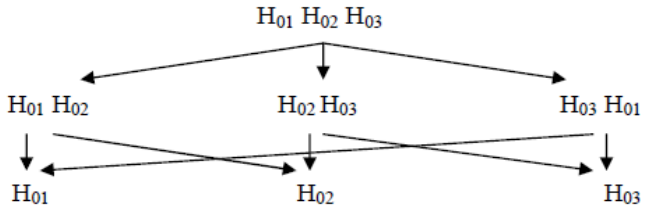
- 治療期の msDBP の比較：最終評価時における LCZ と VAL の各用量での比較を以下の仮説検定を用いて検討した。

  $H_{01}: \mu_1 - \nu_1 = 0$ versus $H_{a1}: \mu_1 - \nu_1 < 0$

  $H_{02}: \mu_2 - \nu_2 = 0$ versus $H_{a2}: \mu_2 - \nu_2 < 0$

  $H_{03}: \mu_3 - \nu_3 = 0$ versus $H_{a3}: \mu_3 - \nu_3 < 0$

  全体の第 1 種の過誤をコントロールするため，以下の閉検定手順を用いた多重比較を行い，LCZ の有効用量を検討した。本手順では，H_{01}，$H_{01}\,H_{02}$，$H_{03}\,H_{01}$，及び $H_{01}\,H_{02}\,H_{03}$ のすべてが棄却された場合にのみ，H_{01} が棄却される。



  上記解析に加え，治療期の Week 4，Week 8，及び最終評価時に LCZ の各用量とプラセボとの msDBP の変化量の比較，及び AHU とプラセボとの msDBP の変化量の比較を主要解析と同様の ANCOVA モデルを用いて ITT 及び PPS で行った。各比較の両側有意水準は 0.05 とした。

- 用量反応性：線形モデル，二次多項式モデル，及び Emax モデルを候補モデルとし，MCP-Mod 法を用いて治療期の最終評価時の msDBP / msSBP の変化量について LCZ の用量反応性を探索的に検討した。
- 治療期の msSBP の比較：msDBP と同様に解析した。
- ランダム化退薬期の msDBP / msSBP の比較：Week 9 の msDBP / msSBP のベースラインからの変化量を主要解析と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。さらに，ランダム化退薬期のベースライン（Week 8）から Week 9 までの変化量についても同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。要因の投与群はランダム化退薬期に新たにランダム化された治療群治験薬とした。ランダム化退薬期にランダム化された LCZ 投与群のプラセボ群との対比較を両側有意水準 0.05 で行った。
- 投与群内比較：各評価時点（Week 9 を含む）及び治療期の最終評価時のトラフ時の 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。記述統計量は，2 つのベースライン（Week 0 及び Week 8）を基に示した。血圧測定値の投与群内比較（2 つのベースラインと Week 9 を含む投与後の測定値の比較）には 1 標本 t 検定を用いた。

- レスポンダー率及び血圧コントロール率：最終評価時の msDBP，msSBP，及び msDBP / msSBP に基づくレスポンダー率及び血圧コントロール率を投与群別に要約した。投与群及び併合した地域を要因とするロジスティック回帰モデルを用い，各割合を比較した。投与群間の対比較は，両側有意水準 0.05 で行った。
- 24 時間 maDBP：Visit 3（ランダム化）及び Visit 6（Week 8）における ABPM の投与後 1 時間ごとの測定値の平均値を示した。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，併合した地域，及び投与後時間（1～24 時間）を要因，ベースラインにおける 1 時間ごとの 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。投与群内の比較のため，各時間における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：同様の反復測定 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 によるトラフ／ピーク比（T / P 比）：投与 24 時間後をトラフとし，投与後 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。実薬投与群の 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。

  ［$LSM_{A,T} - LSM_{C,T}$］／［$LSM_{A,P} - LSM_{C,P}$］

  ここで，$LSM_{A,T}$ 及び $LSM_{C,T}$ はそれぞれ実薬投与群（LCZ 投与群及び AHU 群）及び対照薬投与群（VAL 投与群及びプラセボ群）のトラフ時の血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，$LSM_{A,P}$ 及び $LSM_{C,P}$ はそれぞれ実薬投与群及び対照薬投与群の投与後時間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 の各々の T / P 比を算出した。
- 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，投与群及び併合した地域を要因とし，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。

探索的評価項目：

- バイオマーカー：最終評価時のベースラインからの変化量（対数変換値の差）について，p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，ベースライン値（対数変換値）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。

（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，治験薬との関連別，及び時期別（治療期及びランダム化退薬期）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。

（4）PK

- トラフ時の VAL，sacubitrilat，及び AHU377 の血漿中濃度：p 値，幾何平均，幾何平均の比，及び幾何平均の比の 90% CI は，対数変換値に対する ANOVA モデルを用いて算出した。両側有意水準を 0.1 とした。

試験成績

被験者の内訳

治療期の被験者の内訳をTable 4-2に示す。

本試験に登録された被験者のうち，1328 名がランダム化され（各投与群 156～173 名），二重盲検の治療期に組み入れられた。試験を完了した被験者は全体で 1215 名（91.5%）であった。試験を中止した被験者は全体で 113 名（8.5%）であり，LCZ 投与群の中止率は 4.5%～6.5%で他の投与群（7.9%～14.5%）よりわずかに低かった。主な中止理由は，同意撤回及び効果不十分であった。効果不十分により中止した被験者は他の群と比較してプラセボ群で多かった。

Table 4-2 被験者の内訳（A2201 試験，RAN）

	LCZ 100 mg n (%)	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	VAL 80 mg n (%)	VAL 160 mg n (%)	VAL 320 mg n (%)	AHU 200 mg n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
ランダム化	156	169	172	163	166	164	165	173	1328
完了例数	149 (95.5)	158 (93.5)	162 (94.2)	147 (90.2)	149 (89.8)	151 (92.1)	151 (91.5)	148 (85.5)	1215 (91.5)
中止例数	7 (4.5)	11 (6.5)	10 (5.8)	16 (9.8)	17 (10.2)	13 (7.9)	14 (8.5)	25 (14.5)	113 (8.5)
中止理由									
有害事象	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (3.0)	4 (2.3)	17 (1.3)
臨床検査値の異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査以外の検査値の異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (0.4)
効果不十分	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	8 (4.6)	23 (1.7)
同意撤回	4 (2.6)	6 (3.6)	4 (2.3)	5 (3.1)	6 (3.6)	6 (3.7)	4 (2.4)	9 (5.2)	44 (3.3)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.7)
試験管理上の問題	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	12 (0.9)

Source：A2201 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 4-3に示す。

RAN の全被験者 1328 名のうち，1317 名（99.2%）が ITT，1328 名（100%）が SAF，1209 名（91.0%）が PPS に含まれた。

Table 4-3　　解析対象集団（A2201 試験）

解析対象集団	LCZ 100 mg n (%)	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	VAL 80 mg n (%)	VAL 160 mg n (%)	VAL 320 mg n (%)	AHU 200 mg n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
RAN	156 (100.0)	169 (100.0)	172 (100.0)	163 (100.0)	166 (100.0)	164 (100.0)	165 (100.0)	173 (100.0)	1328 (100.0)
ITT	154 (98.7)	168 (99.4)	170 (98.8)	163 (100.0)	163 (98.2)	163 (99.4)	164 (99.4)	172 (99.4)	1317 (99.2)
SAF	156 (100.0)	169 (100.0)	172 (100.0)	163 (100.0)	166 (100.0)	164 (100.0)	165 (100.0)	173 (100.0)	1328 (100.0)
PPS	148 (94.9)	157 (92.9)	162 (94.2)	147 (90.2)	149 (89.8)	150 (91.5)	150 (90.9)	146 (84.4)	1209 (91.0)

Source：A2201 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 で，性別は男性が各投与群で 54.3%～60.9%を占めた。人種は白人が多く各投与群で 83.7%～89.6%，アジア人は 1.2%～4.3%であった。年齢の平均値は各投与群 52～54 歳であり，65 歳以上の割合は各投与群 11.6%～17.3%であった（A2201 試験-Table 11-2）。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。血圧のベースライン値は，msDBP が各投与群 99.0～100.4 mmHg，msSBP が各投与群 154.8～156.8 mmHg であった。24 時間，昼間，及び夜間の maDBP 及び maSBP も含め，血圧に関するパラメータのベースライン値は各投与群で同様であった（A2201 試験-Table 11-3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量における LCZ と VAL の効果の多重比較の結果をTable 4-4に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量の最小二乗平均（標準誤差）は LCZ 投与群で−12.18（0.44）mmHg，VAL 投与群で−10.01（0.44）mmHg であった（A2201 試験-Table 14.2-1.1b）。投与群間差（LCZ 投与群 − VAL 投与群）の最小二乗平均（標準誤差）は−2.17（0.57）mmHg であり（$p < 0.0001$），LCZ の VAL に対する優越性が検証された。

LCZ 投与群 2 群と対応する VAL 投与群 2 群の平均変化量の対比較において，いずれの用量の組み合わせによる比較でも LCZ が VAL に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.025$）。

LCZ 投与群と対応する VAL 投与群の平均変化量の対比較では，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群，LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群との比較において，LCZ が VAL に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.025$）。

Table 4-4　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量における LCZ と VAL の効果の比較（A2201 試験，ITT）

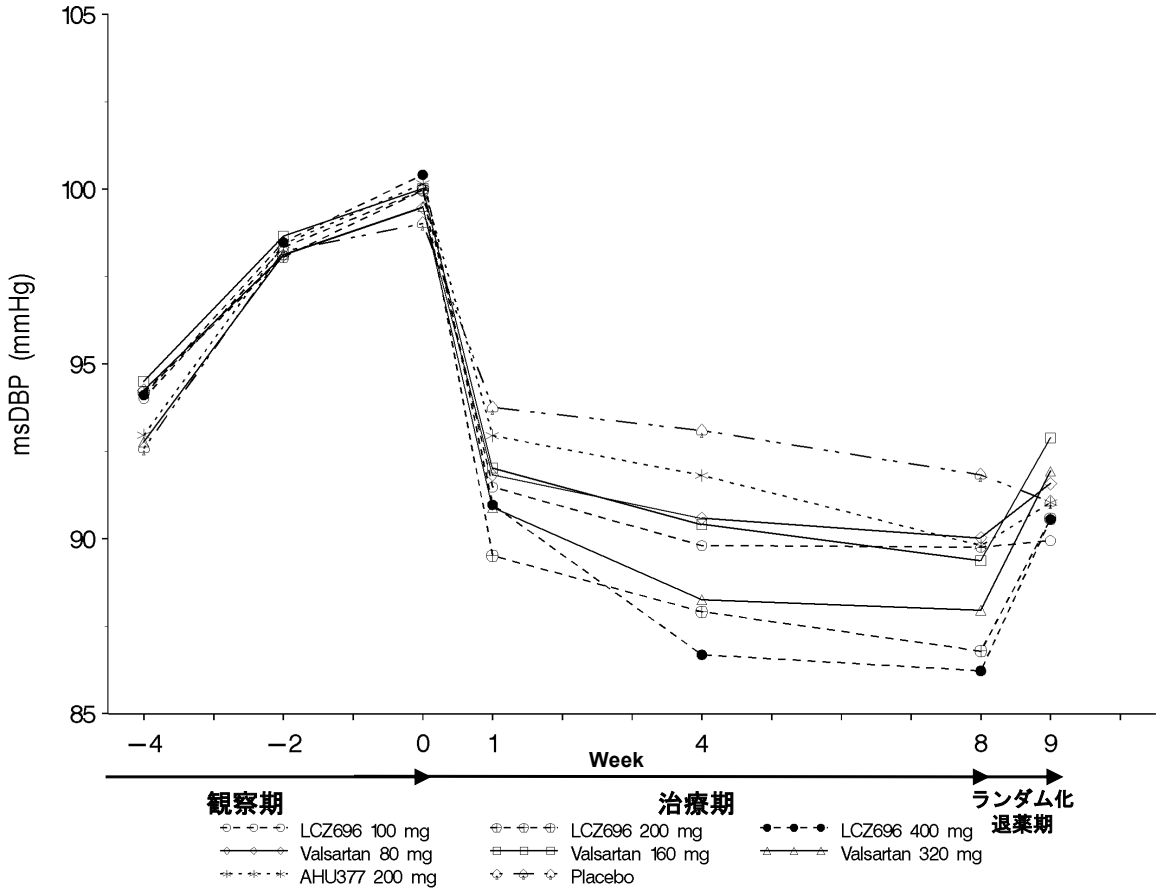
	ベースラインからの変化量の投与群間差		
対比較	LSmean (SE)	95% CI	片側 p 値
包括的検定			
LCZ 投与群 3 群と対応する VAL 投与群 3 群との比較			
LCZ 100 / 200 / 400 mg vs. VAL 80 / 160 / 320 mg	−2.17 (0.57)	(−3.28, −1.06)	< 0.0001*
2 用量対比較検定			
LCZ 投与群 2 群と対応する VAL 投与群 2 群との比較			
LCZ 100 / 200 mg vs. VAL 80 / 160 mg	−1.90 (0.70)	(−3.27, −0.54)	0.0031 *
LCZ 100 / 400 mg vs. VAL 80 / 320 mg	−1.77 (0.70)	(−3.13, −0.40)	0.0056 *
LCZ 200 / 400 mg vs. VAL 160 / 320 mg	−2.84 (0.69)	(−4.19, −1.49)	< 0.0001 *
1 用量対比較検定			
LCZ 投与群と対応する VAL 投与群との比較			
LCZ 100 mg vs. VAL 80 mg	−0.83 (0.99)	(−2.78, 1.12)	0.2011
LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg	−2.97 (0.97)	(−4.88, −1.07)	0.0011 *
LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg	−2.70 (0.97)	(−4.61, −0.80)	0.0028 *

Source：A2201 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，投与群及び併合した地域を要因とし，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。
* 以下に記す閉検定手順にて判定し，LCZ が有意であることを示した。
ステップ 1：3 用量の包括的検定（主要評価）は，$p < 0.025$ のとき，有意である。
ステップ 2：2 用量対比較検定は，(i) $p < 0.025$，(ii) 包括的検定で $p < 0.025$ のとき，有意である。
ステップ 3：1 用量対比較検定は，(i) $p < 0.025$，(ii)包括的検定で $p < 0.025$，(iii) 1 用量対比較検定の用量を含む 2 つの 2 用量対比較検定がともに $p < 0.025$ のとき，有意である。

投与群ごとの msDBP の平均値の推移をFigure 4-2に示す。

msDBP（平均値）は，いずれの投与群においても Week 0 から Week 1 にかけて大きく低下した。msDBP はその後さらに低下し，Week 8 で最も低かった。Week 4 及び Week 8 での msDBP は，LCZ 200 mg 及び 400 mg 群で最も低かった。

Figure 4-2　　msDBP の平均値の推移（A2201 試験，ITT）



Source：A2201 試験-Table 14.2-2.4，Figure 14.2-1.1
Week 9 は，ランダム化退薬期にプラセボ投与に再ランダム化された被験者のみを表示した。
ベースラインは Week 0。

（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

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量における LCZ と VAL の効果の比較の結果を Table 4-5に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量については msDBP と同様の結果が得られた。

最終評価時の msSBP のベースラインからの平均変化量の投与群間差（LCZ 投与群－VAL 投与群）の最小二乗平均（標準誤差）は−4.20（0.89）mmHg であり（$p < 0.0001$），LCZ の VAL に対する優越性が検証された。

LCZ 投与群 2 群と対応する VAL 投与群 2 群の平均変化量の対比較において，いずれの用量の組み合わせによる比較でも LCZ が VAL に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.025$）。

LCZ 投与群と対応する VAL 投与群の平均変化量の対比較では，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群，LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群との比較において，LCZ が VAL に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.025$）。

Table 4-5　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量における LCZ と VAL の効果の比較（A2201 試験，ITT）

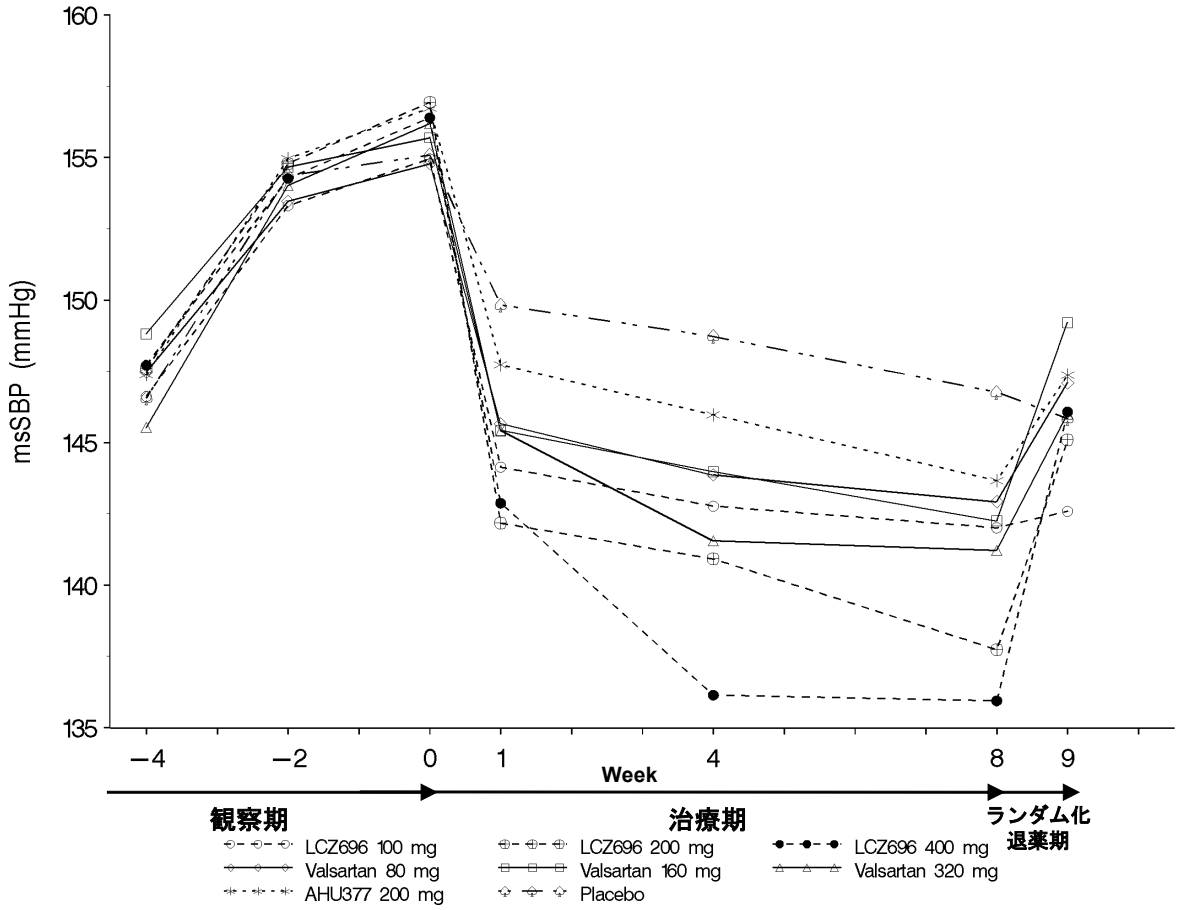
	ベースラインからの変化量の投与群間差		
対比較	LSmean (SE)	95% CI	片側 p 値
包括的検定			
LCZ 投与群 3 群と対応する VAL 投与群 3 群との比較			
LCZ 100 / 200 / 400 mg vs. VAL 80 / 160 / 320 mg	−4.20 (0.89)	(−5.94, −2.46)	< 0.0001*
2 用量対比較検定			
LCZ 投与群 2 群と対応する VAL 投与群 2 群の比較			
LCZ 100 / 200 mg vs. VAL 80 / 160 mg	−3.29 (1.09)	(−5.44, −1.15)	0.0013*
LCZ 100 / 400 mg vs. VAL 80 / 320 mg	−3.66 (1.09)	(−5.80, −1.52)	0.0004*
LCZ 200 / 400 mg vs. VAL 160 / 320 mg	−5.65 (1.08)	(−7.76, −3.53)	< 0.0001*
1 用量対比較検定			
LCZ 投与群と対応する VAL 投与群との比較			
LCZ 100 mg vs. VAL 80 mg	−1.30 (1.56)	(−4.37, 1.76)	0.2018
LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg	−5.28 (1.53)	(−8.28, −2.28)	0.0003 *
LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg	−6.01 (1.53)	(−9.01, −3.02)	< 0.0001*

Source：A2201 試験-Table 14.2-2.5b
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，投与群及び併合した地域を要因とし，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。
* 以下に記す閉検定手順にて判定し，LCZ が有意であることを示した。
ステップ 1：3 用量の包括的検定（主要評価）は，$p < 0.025$ のとき，有意である。
ステップ 2：2 用量対比較検定は，(i) $p < 0.025$，(ii) 包括的検定で $p < 0.025$ のとき，有意である。
ステップ 3：1 用量対比較検定は，(i) $p < 0.025$，(ii) 包括的検定で $p < 0.025$，(iii) 1 用量対比較検定の用量を含む 2 つの 2 用量対比較検定がともに $p < 0.025$ のとき，有意である。

投与群ごとの msSBP の平均値の推移をFigure 4-3に示す。

msSBP（平均値）は，いずれの投与群においても Week 0 から Week 1 にかけて大きく低下した。msSBP はその後さらに低下し，Week 8 で最も低かった。Week 4 及び Week 8 での msSBP は，LCZ 400 mg 群で最も低く，次いで LCZ 200 mg 群で低かった。

Figure 4-3　　msSBP の平均値の推移（A2201 試験，ITT）



Source：A2201 試験-Table 14.2-2.9，Figure 14.2-1.2
Week 9 は，ランダム化退薬期にプラセボ投与に再ランダム化された被験者のみを表示した。
ベースラインは Week 0。

2）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の平均値（標準誤差）は LCZ 200 mg 群で−5.72（0.81） mmHg，LCZ 400 mg 群で−6.51（0.81） mmHg であり，対応する VAL 投与群と比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。また，すべての LCZ 投与群で外来測定による脈圧の変化量はプラセボ群に比べて有意な差を示した（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）（A2201 試験-Table 14.2-7.1.）。

3）最終評価時の msSBP / msDBP 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 4-6に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は LCZ 400 mg 群（52.4%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（46.4%）であった。これらの msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，

それぞれ対応する VAL 320 mg 群（42.3%）及び VAL 160 mg 群（33.1%）に比べて高く，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群との比較では有意な差がみられた（p = 0.0147）。LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群との比較では，有意な差がみられなかった。

また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群とプラセボ群との比較では，有意な差がみられた（いずれも p < 0.0001）。

Table 4-6　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A2201 試験，ITT）

群間比較（A vs. B）	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
LCZ 100 mg vs. VAL 80 mg	52/154 (33.77)	56/163 (34.36)	0.8641
LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg	78/168 (46.43)	54/163 (33.13)	0.0147*
LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg	89/170 (52.35)	69/163 (42.33)	0.0563
LCZ 100 mg vs. プラセボ	52/154 (33.77)	45/172 (26.16)	0.1224
LCZ 200 mg vs. プラセボ	78/168 (46.43)	45/172 (26.16)	< 0.0001*
LCZ 400 mg vs. プラセボ	89/170 (52.35)	45/172 (26.16)	< 0.0001*
AHU 200 mg vs. プラセボ	47/164 (28.66)	45/172 (26.16)	0.4963
VAL 80 mg vs. プラセボ	56/163 (34.36)	45/172 (26.16)	0.0821
VAL 160 mg vs. プラセボ	54/163 (33.13)	45/172 (26.16)	0.1010
VAL 320 mg vs. プラセボ	69/163 (42.33)	45/172 (26.16)	0.0016*
LCZ 200 mg vs. AHU 200 mg	78/168 (46.43)	47/164 (28.66)	0.0008*
LCZ 400 mg vs. AHU 200 mg	89/170 (52.35)	47/164 (28.66)	< 0.0001*
VAL 80 mg vs. AHU 200 mg	56/163 (34.36)	47/164 (28.66)	0.2957
VAL 160 mg vs. AHU 200 mg	54/163 (33.13)	47/164 (28.66)	0.3421
VAL 320 mg vs. AHU 200 mg	69/163 (42.33)	47/164 (28.66)	0.0141*

Source：A2201 試験-Table 14.2-2.14a
p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，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 msDBP の血圧コントロール率

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は LCZ 400 mg 群（65.9%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（60.1%）であった。これらの msDBP の血圧コントロール率は，それぞれ対応する VAL 320 mg 群（56.4%）及び VAL 160 mg 群（47.9%）に比べて高く，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群との比較では有意な差がみられた（p = 0.0244）。LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群との比較では，有意な差がみられなかった。

また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群とプラセボ群との比較では，有意な差がみられた（いずれも p < 0.0001）（A2201 試験-Table 14.2-2.12a）。

5）最終評価時の msSBP の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は LCZ 400 mg 群（62.9%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（56.6%）であった。これらの msSBP の血圧コントロール率は，それぞれ対応する VAL 320 mg 群（53.4%）及び VAL 160 mg 群（42.3%）に比べて高く，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群との比較では有意な差がみられた（p = 0.0105）。LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群との比較では，有意な差がみられなかった。

また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群とプラセボ群との比較では，有意な差がみられた（いずれも p < 0.0001）（A2201 試験-Table 14.2-2.13a）。

6）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 4-7に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 400 mg 群（74.1%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（69.6%）であった。これらの msDBP のレスポンダー率は，それぞれ対応する VAL 320 mg 群（63.2%）及び VAL 160 mg 群（55.8%）に比べて高く，LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群（p = 0.0261）及び LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群（p = 0.0095）との比較ではいずれも有意な差がみられた。

また，LCZ 投与群とプラセボ群との比較では，有意な差がみられた（いずれも p < 0.05）。

Table 4-7　　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A2201 試験，ITT）

群間比較 （A vs. B）	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
LCZ 100 mg vs. VAL 80 mg	83/154 (53.90)	84/163 (51.53)	0.7159
LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg	117/168 (69.64)	91/163 (55.83)	0.0095*
LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg	126/170 (74.12)	103/163 (63.19)	0.0261*
LCZ 100 mg vs. プラセボ	83/154 (53.90)	68/172 (39.53)	0.0113*
LCZ 200 mg vs. プラセボ	117/168 (69.64)	68/172 (39.53)	< 0.0001*
LCZ 400 mg vs. プラセボ	126/170 (74.12)	68/172 (39.53)	< 0.0001*
AHU 200 mg vs. プラセボ	89/164 (54.27)	68/172 (39.53)	0.0046*
VAL 80 mg vs. プラセボ	84/163 (51.53)	68/172 (39.53)	0.0277*
VAL 160 mg vs. プラセボ	91/163 (55.83)	68/172 (39.53)	0.0019*
VAL 320 mg vs. プラセボ	103/163 (63.19)	68/172 (39.53)	< 0.0001*
LCZ 200 mg vs. AHU 200 mg	117/168 (69.64)	89/164 (54.27)	0.0041*
LCZ 400 mg vs. AHU 200 mg	126/170 (74.12)	89/164 (54.27)	0.0002*
VAL 80 mg vs. AHU 200 mg	84/163 (51.53)	89/164 (54.27)	0.5282
VAL 160 mg vs. AHU 200 mg	91/163 (55.83)	89/164 (54.27)	0.7794
VAL 320 mg vs. AHU 200 mg	103/163 (63.19)	89/164 (54.27)	0.1338

Source：A2201 試験-Table 14.2-2.10a
p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，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。

7）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 4-8に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 400 mg 群（72.4%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（63.7%）であった。これらの msSBP のレスポンダー率は，それぞれ対応する VAL 320 mg 群（57.1%）及び VAL 160 mg 群（51.5%）に比べて高く，LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群（p = 0.0019）及び LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群（p = 0.0278）との比較ではいずれも有意な差がみられた。

また，LCZ 投与群とプラセボ群との比較では，有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$）。

Table 4-8　　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A2201 試験，ITT）

群間比較（A vs. B）	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
LCZ 100 mg vs. VAL 80 mg	86/154 (55.84)	84/163 (51.53)	0.4545
LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg	107/168 (63.69)	84/163 (51.53)	0.0278*
LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg	123/170 (72.35)	93/163 (57.06)	0.0019*
LCZ 100 mg vs. プラセボ	86/154 (55.84)	65/172 (37.79)	0.0008*
LCZ 200 mg vs. プラセボ	107/168 (63.69)	65/172 (37.79)	< 0.0001*
LCZ 400 mg vs. プラセボ	123/170 (72.35)	65/172 (37.79)	< 0.0001*
AHU 200 mg vs. プラセボ	76/164 (46.34)	65/172 (37.79)	0.0735
VAL 80 mg vs. プラセボ	84/163 (51.53)	65/172 (37.79)	0.0082*
VAL 160 mg vs. プラセボ	84/163 (51.53)	65/172 (37.79)	0.0067*
VAL 320 mg vs. プラセボ	93/163 (57.06)	65/172 (37.79)	0.0005*
LCZ 200 mg vs. AHU 200 mg	107/168 (63.69)	76/164 (46.34)	0.0019*
LCZ 400 mg vs. AHU 200 mg	123/170 (72.35)	76/164 (46.34)	< 0.0001*
VAL 80 mg vs. AHU 200 mg	84/163 (51.53)	76/164 (46.34)	0.3910
VAL 160 mg vs. AHU 200 mg	84/163 (51.53)	76/164 (46.34)	0.3554
VAL 320 mg vs. AHU 200 mg	93/163 (57.06)	76/164 (46.34)	0.0856

Source：A2201 試験-Table 14.2-2.11a
p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，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。

8）ABPM

ITT のうち，治療期のベースライン（Visit 3，Week 0）及び Visit 6（Week 8）に ABPM の測定値を有する被験者を対象とした解析結果を以下に示す。

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 4-9に示す。最終評価時の 24 時間 maDBP は，いずれの実薬投与群（LCZ 投与群，VAL 投与群，及び AHU 群）もベースラインから低下した。最終評価時の 24 時間 maDBP の変化量（最小二乗平均）に対する群間比較

（LCZ 投与群 vs. それぞれ対応する VAL 投与群）の結果，投与群間に有意な差はみられなかった。各実薬投与群とプラセボ群との対比較では，各実薬投与群の変化量はプラセボ群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$）。

Table 4-9　最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2201 試験，ITT）

		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 100 mg	48	−3.80 (0.72)		
LCZ 200 mg	61	−6.78 (0.64)		
LCZ 400 mg	53	−8.32 (0.71)		
VAL 80 mg	55	−4.56 (0.67)		
VAL 160 mg	49	−6.25 (0.70)		
VAL 320 mg	54	−7.13 (0.67)		
AHU 200 mg	50	−3.67 (0.70)		
プラセボ	57	−1.33 (0.67)		
		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. VAL 80 mg		0.76 (0.90)	(−1.01, 2.54)	0.3985
LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg		−0.54 (0.87)	(−2.24, 1.17)	0.5377
LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg		−1.19 (0.90)	(−2.95, 0.57)	0.1857
LCZ 100 mg vs. プラセボ		−2.47 (0.90)	(−4.24, −0.69)	0.0066*
LCZ 200 mg vs. プラセボ		−5.45 (0.84)	(−7.10, −3.80)	< 0.0001*
LCZ 400 mg vs. プラセボ		−6.99 (0.89)	(−8.74, −5.25)	< 0.0001*
AHU 200 mg vs. プラセボ		−2.34 (0.89)	(−4.08, −0.60)	0.0087*
VAL 80 mg vs. プラセボ		−3.23 (0.86)	(−4.92, −1.55)	0.0002*
VAL 160 mg vs. プラセボ		−4.91 (0.89)	(−6.66, −3.16)	< 0.0001*
VAL 320 mg vs. プラセボ		−5.80 (0.87)	(−7.51, −4.10)	< 0.0001*
LCZ 200 mg vs. AHU 200 mg		−3.11 (0.87)	(−4.83, −1.39)	0.0004*
LCZ 400 mg vs. AHU 200 mg		−4.65 (0.92)	(−6.46, −2.85)	< 0.0001*
VAL 80 mg vs. AHU 200 mg		−0.89 (0.89)	(−2.65, 0.86)	0.3169
VAL 160 mg vs. AHU 200 mg		−2.57 (0.92)	(−4.38, −0.77)	0.0054*
VAL 320 mg vs. AHU 200 mg		−3.46 (0.90)	(−5.23, −1.70)	0.0001*

Source：A2201 試験-Table 14.2-4.1b

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 値は併合した地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，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 4-10に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP は，いずれの実薬投与群もベースラインから低下した。最終評価時の 24 時間 maSBP の変化量（最小二乗平均）に対する群間比較（LCZ 投与群 vs. それぞれ対応する VAL 投与群）の結果，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量はそれぞれ対応する VAL 投与群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$）。AHU 200 mg 群を除く各実薬投与群とプラセボ群との対比較では，LCZ 投与群及び VAL 投与群の変化量はプラセボ群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$）。

Table 4-10　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2201 試験，ITT）

		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 100 mg	48	−7.80 (1.04)		
LCZ 200 mg	61	−11.50 (0.93)		
LCZ 400 mg	53	−14.56 (1.03)		
VAL 80 mg	55	−7.29 (0.96)		
VAL 160 mg	49	−8.27 (1.00)		
VAL 320 mg	54	−9.42 (0.97)		
AHU 200 mg	50	−5.18 (1.02)		
プラセボ	57	−2.90 (0.96)		
		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. VAL 80 mg		−0.51 (1.31)	(−3.09, 2.07)	0.6961
LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg		−3.23 (1.26)	(−5.70, −0.75)	0.0108*
LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg		−5.14 (1.30)	(−7.70, −2.59)	< 0.0001*
LCZ 100 mg vs. プラセボ		−4.90 (1.31)	(−7.48, −2.33)	0.0002*
LCZ 200 mg vs. プラセボ		−8.60 (1.22)	(−10.99, −6.21)	< 0.0001*
LCZ 400 mg vs. プラセボ		−11.67 (1.28)	(−14.19, −9.15)	< 0.0001*
AHU 200 mg vs. プラセボ		−2.29 (1.28)	(−4.81, 0.24)	0.0759
VAL 80 mg vs. プラセボ		−4.39 (1.24)	(−6.83, −1.95)	0.0005*
VAL 160 mg vs. プラセボ		−5.38 (1.28)	(−7.90, −2.85)	< 0.0001*
VAL 320 mg vs. プラセボ		−6.53 (1.26)	(−9.00, −4.06)	< 0.0001*
LCZ 200 mg vs. AHU 200 mg		−6.32 (1.27)	(−8.81, −3.82)	< 0.0001*
LCZ 400 mg vs. AHU 200 mg		−9.38 (1.33)	(−12.00, −6.76)	< 0.0001*
VAL 80 mg vs. AHU 200 mg		−2.10 (1.29)	(−4.65, 0.44)	0.1046
VAL 160 mg vs. AHU 200 mg		−3.09 (1.33)	(−5.71, −0.47)	0.0209*
VAL 320 mg vs. AHU 200 mg		−4.24 (1.30)	(−6.80, −1.68)	0.0012*

Source：A2201 試験-Table 14.2-4.4b

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 値は併合した地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，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。

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量の投与群間差（LCZ 投与群－VAL 投与群）の最小二乗平均において，投与群間に有意な差はみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-4.7b 及び Table 14.2-4.8b）。LCZ 投与群とプラセボ群との対比較では，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量（最小二乗平均）はプラセボ群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。

最終評価時の夜間の maDBP では，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群との対比較において，LCZ 200 mg 群の変化量は VAL160 mg 群に比べて有意に大きかった（$p = 0.0251$，ANCOVA）。LCZ 投与群とプラセボ群との対比較では，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量はプラセボ群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。

最終評価時の昼間及び夜間の maSBP

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差（LCZ 投与群－VAL 投与群）の最小二乗平均において，投与群間に有意な差はみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-4.9b）。LCZ 投与群とプラセボ群との対比較では，LCZ 投与群の変化量（最小二乗平均）はプラセボ群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。

最終評価時の夜間の maSBP では，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群，LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群との対比較において，LCZ 投与群の変化量はそれぞれ対応する VAL 投与群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）（A2201 試験-Table 14.2-10b）。LCZ 投与群とプラセボ群との対比較では，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量はプラセボ群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$，ANCOVA）。

最終評価時の ABPM による maDBP 及び maSBP の T / P 比

LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群の maDBP における T / P 比は，それぞれ 0.53，0.82，及び 0.55 であった（A2201 試験-Table 14.2-4.3b）。maSBP では，それぞれ 0.78，0.83，及び 0.74 であった（A2201 試験-Table 14.2-4.6b）。

9）用量反応性の検討

msDBP では二次多項式モデルが選択され，非線形の用量反応性がみられた（A2201 試験-Table14.2-2-17）。臨床的に意味のあるエフェクトサイズを 2 mmHg と定義した場合の LCZ の最小有効用量は 48 mg と推定された。

msSBP においても同様の結果が得られ，LCZ の非線形の用量反応性が示された。臨床的に意味のあるエフェクトサイズを 3 mmHg と定義した場合の LCZ の最小有効用量は 40 mg と推定された（A2201 試験-Table 14.2-2.18）。

10）退薬の影響

退薬の影響は，Visit 6（Week 8）にランダム化番号が割り当てられた被験者のうち，治療期を完了し，ランダム化退薬期の Visit 6（Week 8）及び Visit 7（Week 9）に有効性評価が行われたすべての被験者を対象に検討した。なお，ランダム化退薬期にプラセボ投与に割り付けられた被験者のうち，治療期に LCZ を投与された群を LCZ プラセボ群（LCZ 100 mg，200 mg，400 mg プラセボ群）とした。

Week 9 における msDBP の Week 8 からの変化量の投与群間差（LCZ 群－LCZ プラセボ群）の最小二乗平均は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ 0.13 mmHg，−2.39 mmHg，及び−3.02 mmHg であり，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量はそれぞれ対応する LCZ 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）（A2201 試験-Table 14.2-3.2b）。Week 9 における msSBP の Week 8 からの変化量の投与群間差の最小二乗平均は，それぞれ−1.82 mmHg，−4.51 mmHg，及び−8.87 mmHg であり，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量はそれぞれ対応する LCZ 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）（A2201 試験-Table 14.2-3.5b）。

Week 9 における msDBP のベースラインからの変化量の投与群間差（LCZ 群－LCZ プラセボ群）の最小二乗平均は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ 0.07 mmHg，−3.04 mmHg，−2.62 mmHg であり，LCZ 200 mg 群の変化量は LCZ 200 mg プラセボ群に比べ有意に大きかった（$p = 0.0278$，ANCOVA）（A2201 試験-Table 14.2-3.1b）。Week 9 における msSBP のベースラインからの変化量の投与群間差の最小二乗平均は，それぞれ−0.07 mmHg，−5.10 mmHg，及び−8.58 mmHg であり，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量はそれぞれ対応する LCZ 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）（A2201 試験-Table 14.2-3.4b）。

なお，Week 9 の msDBP がベースラインから上昇した被験者の割合はいずれの投与群においても低く，上昇した被験者においてもベースラインに比べて 0～10 mmHg 未満の上昇がほとんどであった。LCZ 200 mg 群では，msDBP がベースラインに比べて 10 mmHg 以上上昇した被験者はみられなかったが，LCZ 200 mg プラセボ群では 2 名（2.8%），LCZ 400 mg 群及び LCZ 400 mg プラセボ群ではそれぞれ 1 名（1.2%，1.3%）にみられた。Week 9 の msDBP が，ベースラインに比べて 20 mmHg 以上上昇した被験者はいずれの LCZ 投与群及び LCZ プラセボ投与群においてもみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-7.5）。Week 9 の msSBP がベースラインから 10 mmHg 以上上昇した被験者の割合は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群に比べて LCZ 200 mg プラセボ群及び 400 mg プラセボ群で高かった。LCZ 200 mg 群では，msSBP の上昇が 10 mmHg 以上であった被験者は 3 名（3.6%）であり，20 mmHg 以上であった被験者はみられなかった。一方，LCZ 200 mg プラセボ群では，10 mmHg 以上は 8 名（11.1%），20 mmHg 以上は 2 名（2.8%），30 mmHg 以上は 1 名（1.4%）にみられた。LCZ 400 mg 群では，msSBP の上昇が 10 mmHg 以上であった被験者は 3 名（3.5%），20 mmHg 以上及び 30 mmHg 以上はそれぞれ 1 名（1.2%）にみられた。一方，

LCZ 400 mg プラセボ群では，10 mmHg 以上は 6 名（7.9%），20 mmHg 以上は 1 名（1.3%）にみられた（A2201 試験-Table 14.2-7.6）。

（3）探索的評価項目

ITT のうち，ベースライン及び最終評価時のバイオマーカーの測定値を有する被験者における，バイオマーカーの結果を以下に示す。

1）中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害作用に関連するバイオマーカー

血漿中 ANP：最終評価時の血漿中 ANP（幾何平均）は，LCZ 投与群及び AHU 200 mg 群においてベースラインから上昇した一方，VAL 投与群では低下した（A2201 試験-Table 14.2-5.4）。プラセボ群では，血漿中 ANP の変化はみられなかった。血漿中 ANP の変化量（幾何平均）の投与群間比（LCZ 投与群/それぞれ対応する VAL 投与群）は，LCZ 投与群において有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。また，LCZ 200 mg 及び 400 mg 群では，プラセボ群に対して有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。

血漿中 cGMP：最終評価時の血漿中 cGMP（幾何平均）は，LCZ 投与群及び AHU 200 mg 群においてベースラインから上昇した一方，VAL 投与群では低下した（A2201 試験-Table 14.2-5.4）。プラセボ群では，血漿中 cGMP の変化はみられなかった。血漿中 cGMP の変化量（幾何平均）の投与群間比（LCZ 投与群/それぞれ対応する VAL 投与群）は，LCZ 投与群において有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。また，LCZ 投与群では，プラセボ群に対し有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。

2）レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）のバイオマーカー

血漿中アルドステロン：最終評価時の血漿中アルドステロンはいずれの投与群においてもベースラインからほとんど変化せず，用量依存性もみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-5.5）。

血漿中レニン濃度：最終評価時の血漿中レニン濃度は LCZ 投与群及び VAL 投与群においてベースラインから大きく上昇した。血漿中レニン濃度の上昇の程度は LCZ 400 mg 群及び VAL 320 mg 群で高かった（A2201 試験-Table 14.2-5.5）。LCZ 投与群とそれぞれ対応する VAL 投与群との比較では有意な差がみられなかった。

3）その他のバイオマーカー

血清中 hsCRP：最終評価時の血清中 hsCRP はいずれの投与群においてもベースラインからほとんど変化せず，用量依存性もみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-5.6）。

UACR：最終評価時の UACR（幾何平均）は，実薬投与群においてベースラインから減少した（A2201 試験-Table 14.2-5.6）。減少傾向に実薬投与群間の違いや用量依存性はみられなかった。UACR の変化量（幾何平均）の投与群間比（LCZ 投与群/それぞれ対応する VAL 投与群）では，

LCZ 投与群において有意な差がみられなかったが，LCZ 投与群とプラセボ群との比較では有意な差がみられた（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- 治療期

SAF における治験薬の投与期間の平均値は，LCZ 投与群で 55.2～55.4 日，VAL 投与群で 52.5～54.0 日，AHU 群で 53.7 日，プラセボ群で 52.3 日であり，中央値はいずれの投与群も 56 日であった（A2201 試験-Table 14.3-1.1a）。

- ランダム化退薬期

SAF における治験薬の投与期間の平均値は，各投与群で 6.9～7.4 日，中央値はいずれの投与群も 7 日であった（A2201 試験-Table 14.3-1.1b）。

（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 4-11に示す。

Table 4-11　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（A2201 試験，SAF）

	LCZ 100 mg N = 156 n (%)	LCZ 200 mg N = 169 n (%)	LCZ 400 mg N = 172 n (%)	VAL 80 mg N = 163 n (%)	VAL 160 mg N = 166 n (%)	VAL 320 mg N = 164 n (%)	AHU 200 mg N = 165 n (%)	プラセボ N = 173 n (%)	合計 N = 1328 n (%)
有害事象	36 (23.1)	40 (23.7)	50 (29.1)	36 (22.1)	34 (20.5)	38 (23.2)	45 (27.3)	49 (28.3)	328 (24.7)
副作用	4 (2.6)	13 (7.7)	13 (7.6)	6 (3.7)	3 (1.8)	9 (5.5)	8 (4.8)	11 (6.4)	67 (5.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
投与中止に至った有害事象	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (3.0)	5 (2.9)	18 (1.4)

Source：A2201 試験-Table 14.3.1-1.1，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

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 4-12に示す。

投与群別の有害事象発現率は，LCZ 100 mg 群で 23.1%（36/156 名），200 mg 群で 23.7%（40/169 名），400 mg 群で 29.1%（50/172 名）であり，400 mg 群の発現率は他の LCZ 投与群，及び VAL 投与群（20.5%～23.2%）と比べてわずかに高かったが，プラセボ群（28.3%）と同程度であった。PT 別では，全体で，頭痛（3.2%）の発現率が最も高く，次いで鼻咽頭炎（1.7%），下痢，気管支炎，及びインフルエンザ（以上，各 1.4%），背部痛（1.2%）の順に高かった。頭

痛の発現率はプラセボ群（7.5%）で実薬投与群（1.8%～3.1%）と比較して高かった。PT 別でプラセボ群と比較していずれかの実薬投与群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，咽喉頭疼痛，そう痒症であり，咽喉頭疼痛は AHU 200 mg 群で，そう痒症は LCZ 200 mg 群で発現率が高かった。なお，そう痒症の発現率は，LCZ 200 mg 群（2.4%）で対応する VAL 160 mg 群（0.0%）と比較しても発現率が高かったが，LCZ の用量増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

- ランダム化退薬期

投与群別の有害事象の発現率は，いずれの投与群も低く（1.3%～6.9%），特定の投与群で特定の事象の発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3.1-1.8 及び Table 14.3.1-1.9）。

Table 4-12 投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2201 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
合計	36	(23.1)	40	(23.7)	50	(29.1)	36	(22.1)	34	(20.5)	38	(23.2)	45	(27.3)	49	(28.3)	328	(24.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.2)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
心臓障害	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	10	(0.8)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.5)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	8	(0.6)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.2)
クプラ結石症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
回転性めまい	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.3)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	8	(0.6)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
眼瞼炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.2)
結膜出血	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
霧視	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
硝子体浮遊物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
胃腸障害	4	(2.6)	7	(4.1)	12	(7.0)	6	(3.7)	3	(1.8)	8	(4.9)	9	(5.5)	9	(5.2)	58	(4.4)
下痢	2	(1.3)	0	(0.0)	5	(2.9)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)	3	(1.8)	3	(1.7)	18	(1.4)
消化不良	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)

SOC / PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	8	(0.6)
腹痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.2)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	5	(0.4)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯肉炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	9	(0.7)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	8	(0.6)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓腸	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
消化性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	5	(3.0)	7	(4.1)	3	(1.8)	2	(1.2)	5	(3.0)	8	(4.8)	6	(3.5)	36	(2.7)
疲労	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	8	(0.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	7	(0.5)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(0.2)
発熱	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.3)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	5	(0.4)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.2)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝腫大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	18	(11.5)	7	(4.1)	14	(8.1)	14	(8.6)	19	(11.4)	15	(9.1)	14	(8.5)	15	(8.7)	116	(8.7)
気管支炎	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(2.3)	3	(1.8)	4	(2.4)	1	(0.6)	2	(1.2)	4	(2.3)	19	(1.4)
インフルエンザ	3	(1.9)	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.4)	1	(0.6)	3	(1.7)	19	(1.4)
鼻咽頭炎	5	(3.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.8)	3	(1.7)	22	(1.7)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.2)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.2)
副鼻腔炎	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	13	(1.0)
上気道感染	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)	12	(0.9)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
赤痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蟯虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
丹毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚真菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.2)
胃腸炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
肛径部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
中耳炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
咽頭炎	2	(1.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.3)	9	(0.7)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.2)
歯膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
歯感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害，中毒および処置合併症	3	(1.9)	1	(0.6)	3	(1.7)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	12	(0.9)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節捻挫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
半月板障害	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
挫傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.2)
転倒・転落	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頚部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
交通事故	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ストレス骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上肢骨折	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.7)	12	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中ナトリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
心電図 QT 延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
白血球数異常	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.4)	1	(0.6)	1	(0.6)	11	(0.8)
食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
異脂肪血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
耐糖能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
痛風	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	4	(0.3)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.9)	6	(3.6)	8	(4.7)	8	(4.9)	1	(0.6)	5	(3.0)	3	(1.8)	4	(2.3)	38	(2.9)
背部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.3)	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)	2	(1.2)	16	(1.2)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	4	(0.3)
筋膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痛	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.5)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(0.2)
足底筋膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
斜頚	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
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	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮内膜癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	9	(5.8)	6	(3.6)	7	(4.1)	5	(3.1)	5	(3.0)	7	(4.3)	5	(3.0)	15	(8.7)	59	(4.4)
頭痛	4	(2.6)	4	(2.4)	4	(2.3)	5	(3.1)	4	(2.4)	3	(1.8)	5	(3.0)	13	(7.5)	42	(3.2)
浮動性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.2)	9	(0.7)
神経根障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管迷走神経性失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頚腕症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ジストニー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感覚鈍麻	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
錯感覚	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.2)
精神障害	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
不安	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
パニック発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	8	(0.6)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
多尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
尿失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)	LCZ 200 mg N = 169 n (%)	LCZ 400 mg N = 172 n (%)	VAL 80 mg N = 163 n (%)	VAL 160 mg N = 166 n (%)	VAL 320 mg N = 164 n (%)	AHU 200 mg N = 165 n (%)	プラセボ N = 173 n (%)	合計 N = 1328 n (%)
排尿困難	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.3)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
精液瘤	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	3 (1.8)	7 (4.1)	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (3.6)	6 (3.5)	33 (2.5)
咳嗽	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	14 (1.1)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (0.4)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)	5 (0.4)
アレルギー性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性気管支炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.2)
過換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.2)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.2)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	5 (3.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	17 (1.3)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	9 (0.7)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.2)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
湿疹	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.2)
過角化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
点状出血	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
前癌性皮膚病変	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外科および内科処置	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.2)
靭帯手術	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
抜歯	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
血管障害	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.8)	2	(1.2)	11	(0.8)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	2	(1.2)	4	(0.3)
低血圧	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.2)

Source：A2201 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

- 治療期

治療期における投与群別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 4-13に示す。

投与群別の治療期における副作用の発現率は，LCZ 100 mg 群で 2.6%（4/156 名），200 mg 群で 7.7%（13/169 名），400 mg 群で 7.6%（13/172 名）であり，200 mg 群及び 400 mg 群の発現率は 100 mg 群及び VAL 投与群（1.8%～5.5%）と比べてわずかに高かったが，プラセボ群（6.4%）と同程度であった。PT 別では，全体で，頭痛（0.9%）の発現率が最も高く，次いで疲労（0.5%），浮動性めまい（0.4%），悪心，呼吸困難，及びそう痒症（以上，各 0.3%）の順に高かった。頭痛の発現率はプラセボ群（2.9%）で実薬投与群（0.0%～1.8%）と比較して高かった。PT 別でプラセボ群と比較して，いずれかの実薬投与群で 2%以上発現率が高かった副作用は認められなかった。また，LCZ 投与群で対応する VAL 投与群と比較して，発現率が 2.0%以上高かった副作用は認められなかった。

- ランダム化退薬期

副作用が発現した被験者は全体で 4 名だけであり，特定の投与群で特定の事象の発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3.1-1.11）。

Table 4-13 投与群別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A2201 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
合計	4	(2.6)	13	(7.7)	13	(7.6)	6	(3.7)	3	(1.8)	9	(5.5)	8	(4.8)	11	(6.4)	67	(5.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	2	(1.3)	2	(1.2)	4	(2.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(2.4)	2	(1.2)	1	(0.6)	16	(1.2)
消化不良	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
腹痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(0.2)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓腸	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.3)
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.5)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.5)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)	LCZ 200 mg N = 169 n (%)	LCZ 400 mg N = 172 n (%)	VAL 80 mg N = 163 n (%)	VAL 160 mg N = 166 n (%)	VAL 320 mg N = 164 n (%)	AHU 200 mg N = 165 n (%)	プラセボ N = 173 n (%)	合計 N = 1328 n (%)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
痛風	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
神経系障害	1 (0.6)	4 (2.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)	2 (1.2)	7 (4.0)	21 (1.6)
浮動性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (0.4)
頭痛	0 (0.0)	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (2.9)	12 (0.9)
血管迷走神経性失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ジストニー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	10 (0.8)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.2)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (0.3)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (1.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	7 (0.5)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	LCZ 100 mg N = 156 n (%)		LCZ 200 mg N = 169 n (%)		LCZ 400 mg N = 172 n (%)		VAL 80 mg N = 163 n (%)		VAL 160 mg N = 166 n (%)		VAL 320 mg N = 164 n (%)		AHU 200 mg N = 165 n (%)		プラセボ N = 173 n (%)		合計 N = 1328 n (%)	
寝汗	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.1)
そう痒症	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.3)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	7	(0.5)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.2)
低血圧	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.2)

Source：A2201 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

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 9 名に 14 件報告された。その内訳は，LCZ 100 mg 群で 2 名（交通事故及び上肢骨折が 1 名，痛風が 1 名），VAL 80 mg 群で 4 名（勃起不全が 1 名，良性前立腺肥大症，尿閉及び尿路の炎症が 1 名，腎結石症が 1 名，上気道感染，喘息及び気管支炎が 1 名），VAL 320 mg 群で 1 名（疲労），プラセボ群で 2 名（頭痛が 2 名）であった（A2201 試験-Table 14.3.1-1.3 及び Listing 16.2.7-1.1）。なお，LCZ 100 mg 群で報告された交通事故及び上肢骨折は，重篤な有害事象として報告された。

- ランダム化退薬期

ランダム化退薬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 VAL 80 mg 群の 2 名に発現した（A2201 試験-Table 14.3.1-1.10）。その内訳は，心筋梗塞が 1 名，気管支炎及び喘息が 1 名であった。いずれも重篤な有害事象として報告された。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

投与群別の重篤な有害事象の一覧をTable 4-14に示す。

- 治療期

治療期には，全体で 3 名の被験者に合計 5 件の重篤な有害事象が報告された。その内訳は，LCZ 100 mg 群の 1 名に交通事故と上肢骨折，400 mg 群の 1 名に背部痛と呼吸困難，及び VAL 80 mg 群の 1 名に子宮内膜癌であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

- ランダム化退薬期

ランダム化退薬期には，全体で 2 名の被験者に合計 3 件の重篤な有害事象が報告された。いずれも VAL 80 mg 群であり，1 名に心筋梗塞，他の 1 名に気管支炎及び喘息が報告された（A2201 試験-Table 14.3.1-1.13）。このうち，気管支炎及び喘息は治験薬との関連を否定されなかった。

Table 4-14　投与群別の重篤な有害事象一覧（A2201 試験，SAF）

投与群	実施国/施設/被験者番号	年齢/性別/人種	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 100 mg	USA/0515/00007p	30/F/Bl	上肢骨折	DB	38	40	3	高度	否定できる	3,5
			交通事故	DB	38	40	3	高度	否定できる	5
LCZ 400 mg	DNK/0065/00003	37/M/Ca	背部痛	DB	25	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2,3,5
			呼吸困難	DB	40	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2,5
VAL 80 mg	ESP/0314/00017	59/F/Ca	子宮内膜癌	DB	10	32	23	軽度	否定できる	1,2,4,5
	USA/0512/00008a	49/F/Bl	喘息	RW	62	—[c]	—[c]	高度	否定できない	1,3,5
			気管支炎	RW	62	—[c]	—[c]	高度	否定できない	1,5
	USA/0523/00001a	57/M/Ot	心筋梗塞	RW	65	—[c]	—[c]	高度	否定できる	1,2,5
VAL 160 mg	SWE/0357/00009p	57/F/Ca	呼吸困難	SB	−13	−3	11	高度	否定できる	5

Source：A2201 試験-Listing 14.3.2-1.2
実施国：DNK＝デンマーク，ESP＝スペイン，SWE＝スウェーデン，USA＝米国
性別：F＝女性，M＝男性
人種：Bl＝黒人，Ca＝白人，Ot＝その他
期：SB＝観察期，DB＝二重盲検治療期，RW＝ランダム化退薬期
なお，ランダム化退薬期において，治療期に投与された治験薬を継続投与した被験者には a，プラセボを投与した被験者には p を，それぞれ被験者番号の末尾に付記した。
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

投与群別の投与中止に至った有害事象の一覧をTable 4-15に示す。

- 治療期

投与群別の投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ 100 mg 群で 0.6%（1/156 名），200 mg 群で 1.8%（3/169 名），400 mg 群で 0.6%（1/172 名）であり，LCZ 投与群の発現率は，VAL 投与群（0.0%～0.6%）と同程度，AHU 200 mg 群（3.0%）及びプラセボ群（2.9%）と比べてわずかに低かった（A2201 試験-Table 14.3.1-1.7）。いずれかの投与で 2 名以上に報告された事象は，高血圧及び頭痛（いずれも，プラセボ群 2 名）だけであり，特定の投与群で特定の事象の発現により治験薬の投与中止に至った被験者が多くなるといった一定の傾向は認められなかった。

- ランダム化退薬期

2 名の被験者が有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。1 名は LCZ 400 mg（治療期）からプラセボ（ランダム化退薬期）に切り替わった被験者で，高血圧性クリーゼが発現した。他の 1 名は VAL 80 mg がランダム化退薬期も継続して投与された被験者で心筋梗塞が発現した。

Table 4-15　投与群別の投与中止に至った有害事象一覧（A2201 試験，SAF）

投与群	実施国/施設/被験者番号	年齢/性別/人種	SAE	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 100 mg	ESP/0321/00003	59/M/Ca	No	痛風	DB	4	—[c]	—[c]	高度	否定できない	2,3
LCZ 200 mg	DEU/0136/00001	67/F/Ca	No	悪心	DB	14	—[c]	—[c]	軽度	否定できる	2,3
	DEU/0153/00007	68/M/Ca	No	低血圧	DB	27	29	3	軽度	否定できない	2
	NLD/0245/00006	43/F/Ca	No	そう痒症	DB	1	7	7	中等度	否定できない	2
LCZ 400 mg	DNK/0065/00003	37/M/Ca	Yes	背部痛	DB	25	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2,3,5
			Yes	呼吸困難	DB	40	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2,5
	RUS/0374/00016p	48/F/Ca	No	高血圧性クリーゼ	RW	64	64	1	中等度	否定できない	2,3
VAL 80 mg	ESP/0314/00017	59/F/Ca	Yes	子宮内膜癌	DB	10	32	23	軽度	否定できる	1,2,4,5
	SVK/0294/00001	51/M/Ca	No	頭痛	DB	35	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
			No	悪心	DB	37	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
	USA/0523/00001a	57/M/Ot	Yes	心筋梗塞	RW	65	—[c]	—[c]	高度	否定できる	1,2,5
VAL 160 mg	TWN/0608/00004	46/M/As	No	パニック発作	DB	14	25	12	軽度	否定できる	2
AHU 200 mg	ITA/0207/00004	60/M/Ca	No	頭痛	DB	36	39	4	中等度	否定できない	2
			No	高血圧	DB	36	39	4	中等度	否定できない	2
	SWE/0357/00001	59/M/Ca	No	回転性めまい	DB	12	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	1,2
	TWN/0600/00003	44/F/As	No	咳嗽	DB	8	23	16	中等度	否定できない	1,2,3
	USA/0503/00016	67/F/Ca	No	発疹	DB	30	43	14	軽度	否定できない	2
プラセボ	CAN/0032/00008	46/M/Ca	No	浮動性めまい	DB	14	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
			No	疲労	DB	14	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
			No	頭痛	DB	14	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
	DNK/0067/00001	50/M/Ca	No	頭痛	DB	10	—[c]	—[c]	高度	否定できる	2
	ITA/0207/00003	60/F/Ca	No	高血圧	DB	14	22	9	中等度	否定できない	2
	USA/0521/00001	45/M/Ca	No	高血圧	DB	12	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2,3
	USA/0539/00015	48/F/Ca	No	咽頭炎	DB	5	12	8	中等度	否定できる	2,3

Source：A2201 試験-Listing 14.3.2-1.3
実施国：CAN＝カナダ，DEU＝ドイツ連邦共和国，DNK＝デンマーク，ESP＝スペイン，ITA＝イタリア，NLD＝オランダ，RUS＝ロシア，SVK＝スロバキア共和国，SWE＝スウェーデン，TWN＝台湾，USA＝米国
性別：F＝女性，M＝男性
人種：Bl＝黒人，Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
期：DB＝二重盲検治療期，RW＝ランダム化退薬期
なお，ランダム化退薬期において，治療期に投与された治験薬を継続投与した被験者には a，プラセボを投与した被験者には p を，それぞれ被験者番号の末尾に付記した。
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，血管浮腫の報告はなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

- 治療期

すべての血液学的検査項目において，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（A2201 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，「白血球数の 50%超の増加」が最も発現率が高かった（1.3%～5.5%）が，ほとんどは正常範囲内の変動であり，特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3-2.1）。

2）血液生化学的検査

- 治療期

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−7.5 µmol/L，200 mg 群で−16.0 µmol/L，400 mg 群で−13.3 µmol/L であり，VAL 投与群（4.7～5.5 µmol/L）及びプラセボ群（1.5 µmol/L）と比較して，いずれの LCZ 投与群も LCZ 投与後に尿酸の平均値は減少した。尿酸以外のいずれの血液生化学的検査項目も，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（A2201 試験-Table 14.3-2.4）。

血液生化学的検査項目の注目すべきベースラインからの変動のうち，「BUN の 50%超の増加」（7.5%～17.3%），「カリウムの 20%超の増加」（5.0%～15.9%）の発現率が高かったが，いずれも，ほとんどが正常範囲内の変動であった。なお，「BUN の 50%超の増加」は特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかったが，「カリウムの 20%超の増加」は LCZ の用量増加に伴って発現率が増加した（LCZ 100 mg 群 9.7%，200 mg 群 10.1%，400 mg 群 15.9%）（A2201 試験-Table 14.3-2.2）。

LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の各 1 名に AST（GOT）の正常範囲上限の 3 倍を超える一過性の増加（それぞれ 121 U/L 及び 113 U/L）が認められたが，LCZ 投与継続中にいずれも正常範囲内に回復した（A2201 試験-Listing 14.3.4-1.2）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

- 治療期

体重，坐位及び立位の脈拍数について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量はいずれの投与群も小さく，特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.4，及び Table 14.3-3.1）。

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合致した被験者数とその割合をTable 4-16に示す。ベースライン後のいずれかの治療期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，特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった。

Table 4-16　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（A2201 試験，SAF）

	LCZ 100 mg N = 156		LCZ 200 mg N = 169		LCZ 400 mg N = 172		VAL 80 mg N = 163		VAL 16 mg N = 166		VAL 320 mg N = 164		AHU 200 mg N = 165		プラセボ N = 173		合計 N = 1328	
Visit	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)	N'	n (%)
ベースライン	154	8 (5.2)	168	8 (4.8)	170	5 (2.9)	162	7 (4.3)	165	6 (3.6)	163	12 (7.4)	164	6 (3.7)	171	10 (5.8)	1317	62 (4.7)
Week 1	153	4 (2.6)	164	5 (3.0)	169	2 (1.2)	160	4 (2.5)	159	5 (3.1)	162	4 (2.5)	162	5 (3.1)	169	6 (3.6)	1298	35 (2.7)
Week 4	152	7 (4.6)	163	5 (3.1)	166	4 (2.4)	153	2 (1.3)	152	3 (2.0)	155	3 (1.9)	158	2 (1.3)	162	5 (3.1)	1261	31 (2.5)
Week 8	149	5 (3.4)	158	4 (2.5)	161	0 (0.0)	148	3 (2.0)	149	5 (3.4)	145	4 (2.8)	151	5 (3.3)	150	5 (3.3)	1211	31 (2.6)
最終評価時	152	5 (3.3)	166	4 (2.4)	169	0 (0.0)	160	3 (1.9)	159	5 (3.1)	163	5 (3.1)	162	5 (3.1)	171	5 (2.9)	1302	32 (2.5)
Any visit (post-baseline)	152	11 (7.2)	166	12 (7.2)	169	6 (3.6)	160	9 (5.6)	159	9 (5.7)	163	10 (6.1)	162	10 (6.2)	171	12 (7.0)	1302	79 (6.1)

Source：A2201 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の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

いずれの用量の LCZ 投与群でも，心電図の異常所見が増加することを示唆する結果は認めなかった（A2201 試験-Table 14.3-3.8）。

PK の結果

ランダム化された被験者の約 10%において，トラフ時の VAL，sacubitrilat，及び AHU377 の血漿中濃度を測定した（A2201 試験-Table 11-23 及び Table 14.2-6.1）。

LCZ 投与群において，トラフ時の血漿中 VAL 濃度は LCZ の用量増加に伴い増加した。LCZ 投与群に対応する用量の血漿中 VAL 濃度の幾何平均と，VAL 投与群のトラフ時の血漿中 VAL 濃度の幾何平均を比較したとき，有意な差は認められなかった。

LCZ 400 mg 群のトラフ時の sacubitrilat 濃度の幾何平均（2714.8 ng/mL）と，AHU 200 mg 群のトラフ時の sacubitrilat 濃度の幾何平均（3375.3 ng/mL）を比較したとき，その曝露量は同程度であった。LCZ 200 mg 群の曝露量の幾何平均（1671.7 ng/mL）と，AHU 200 mg 群のトラフ時の sacubitrilat 濃度の幾何平均を比較したとき，有意な差は認められなかった。

トラフ時の血漿中 AHU377 濃度は，AHU 200 mg 群において 1 名のはずれ値が認められたため，幾何平均が高値を示し，LCZ 投与群と AHU 200 mg 群との間に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.1$，ANOVA）。

4.3.3 A2223 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-3-A2223 試験

試験の標題

A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group study to evaluate the dose response of AHU377 in combination with valsartan 320 mg after 8 week treatment in patients with mild-to-moderate systolic hypertension

治験実施医療機関

計 93 医療機関（アルゼンチン，カナダ，ハンガリー，インド，韓国，ルーマニア，スロバキア共和国，スペイン，米国）

試験期間

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

開発の相

第 IIb 相

目的

主要目的

本態性高血圧患者を対象に，バルサルタン（VAL）320 mg とサクビトリル（AHU377 又は AHU）の各用量（50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg）を 1 日 1 回 8 週間併用投与したときの有効性について，最終評価時の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に，AHU の降圧効果の用量反応性を VAL 320 mg 単独投与と比較評価する。

副次目的

- 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に，VAL と AHU の各用量を併用投与したときの AHU の降圧効果の用量反応性を VAL 320 mg 単独投与と比較評価する。
- VAL と AHU の各用量を併用投与したときの，自由行動下血圧測定（ABPM）による 24 時間平均収縮期血圧（maSBP），24 時間平均拡張期血圧（maDBP），並びに昼間及び夜間の maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を VAL 320 mg 単独投与と比較評価する。
- 最終評価時の外来測定及び ABPM による脈圧を各投与群で評価する。
- 最終評価時の maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を指標に，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に VAL と AHU の各用量との併用効果を評価する。

- 最終評価時の msSBP / msDBP 及び maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を指標に，年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）による部分集団別に VAL と AHU の各用量との併用効果を評価する。
- 最終評価時の 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），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 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。
- 最終評価時の msSBP / msDBP 及び maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を指標に，LCZ 400 mg の効果を VAL と AHU 200 mg の併用投与による効果と比較評価する。
- VAL と AHU の各用量を併用投与したときの安全性及び忍容性を VAL 320 mg 単独投与及びプラセボ投与と比較評価する。

探索目的

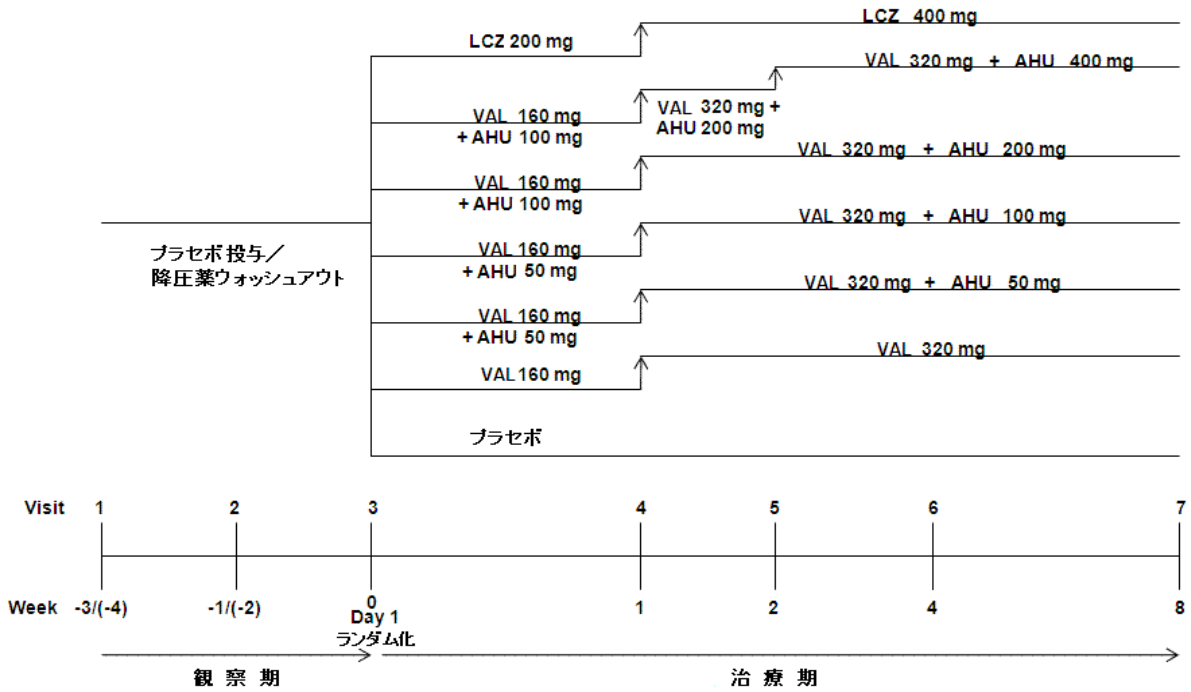
- 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）及びバイオマーカー［血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），血漿中 mid-region pro-心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），及び血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）］のベースラインからの変化量を各投与群で評価する。
- 本態性高血圧患者の降圧効果に対する尿中 Na 排泄量による予測性を検討する。

試験方法

本試験は，本態性高血圧症の患者を対象に VAL 320 mg と AHU の 4 用量（50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg）を併用，VAL 320 mg を単独，LCZ 400 mg を単独，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，観察期及び治療期の 2 期で構成された。

観察期は 3～4 週間で，Visit 1 の基準を満たした被験者に単盲検プラセボ投与を開始した。その際，降圧薬を使用している被験者は，降圧薬の投与を中止した。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 VAL 320 mg と AHU の各用量を併用投与する群（VAL + AHU 400 mg 群，VAL + AHU 200 mg 群，VAL + AHU 100 mg 群，VAL + AHU 50 mg 群），VAL 320 mg を単独投与する群（VAL 群），LCZ 400 mg を単独投与する群（LCZ 400 mg 群），又はプラセボ群に 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 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。

Figure 4-1　　試験のデザイン（A2223 試験）



Source：A2223 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：910 名［140 名／各実薬投与群（VAL + AHU 投与群，VAL 群，LCZ 400 mg 群），70 名／プラセボ群］

目標完了被験者数：819 名（126 名／各実薬投与群，63 名／プラセボ群）

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
- 18 歳以上の男性又は女性患者
- 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（新たに本態性高血圧症と診断された未治療患者，又は高血圧症の既往歴を有するが Visit 1 以前 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）の場合，ランダム化来院時（Visit 3）及びその前の来院時（Visit 2）の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満で，msDBP が 70 mmHg 以上である患者
- 既治療患者の場合，ランダム化来院時（Visit 3）の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満で，msDBP が 70 mmHg 以上である患者
- ランダム化来院時（Visit 3）とその直前の来院時の msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者

- 意思疎通及び 24 時間 ABPM を含む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が認められた（コンプライアンス率 80%以上）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，高血圧性脳症，脳血管障害，一過性脳虚血発作，心筋梗塞，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈インターベンションの既往歴，心不全（NYHA の 2～4 度）又はニトロ製剤以外の薬剤治療を必要とする狭心症の既往歴又は合併症を有する患者は除く。

用量及び投与方法

観察期：

Visit 1（Week −4 又は−3）の基準を満たした被験者に単盲検プラセボ投与を開始した。その際，降圧薬を使用している被験者は，降圧薬の投与を中止した。プラセボ投与開始 3 週後の Visit 3 において msSBP が 150 mmHg 以上の場合，ランダム化可能とした。このとき，既治療被験者で msSBP が 150 mmHg 未満の場合，プラセボ投与を 1 週間延長し，再来院で msSBP が 150 mmHg 以上であればランダム化を可能とした（Visit 3）。

治療期：

Visit 3（Day 1）に組入れ基準を満たした被験者を VAL + AHU 400 mg 群，VAL + AHU 200 mg 群，VAL + AHU 100 mg 群，VAL + AHU 50 mg 群，VAL 群，LCZ 400 mg 群，又はプラセボ群に 2：2：2：2：2：2：1 の比でランダム化し，二重盲検下で治験薬を 1 日 1 回 8 週間経口投与した。

なお，各投与群の治験薬の投与方法を以下のように実施した。

- VAL + AHU 400 mg 群：1 週目に VAL 160 mg 及び AHU 100 mg，2 週目に VAL 320 mg 及び AHU 200 mg，3～8 週目に VAL 320 mg 及び AHU 400 mg を投与した。
- VAL + AHU 200 mg 群：1 週目に VAL 160 mg 及び AHU 100 mg，2～8 週目に VAL 320 mg 及び AHU 200 mg を投与した。
- VAL + AHU 100 mg 群：1 週目に VAL 160 mg 及び AHU 50 mg，2～8 週目に VAL 320 mg 及び AHU 100 mg を投与した。
- VAL + AHU 50 mg 群：1 週目に VAL 160 mg 及び AHU 50 mg，2～8 週目に VAL 320 mg 及び AHU 50 mg を投与した。
- VAL 群：1 週目に VAL 160 mg，2～8 週目に VAL 320 mg を投与した。
- LCZ 400 mg 群：1 週目に LCZ 200 mg，2～8 週目に LCZ 400 mg を投与した。

Table 4-1に従い，被験者は治験薬（7 錠）を 1 日 1 回，朝，食後又は空腹時に飲用水とともに服用した。

Table 4-1　治験薬投与数（A2223 試験）

期	投与群／投与週	治験薬	LCZ 200 mg / 400 mg 錠 [a]			AHU 50 mg / 100 mg 錠				VAL 160 mg / 320 mg 錠 [b]		
			実薬 200 mg	実薬 400 mg	プラセボ	実薬 50 mg	プラセボ	実薬 100 mg	プラセボ	実薬 160 mg	実薬 320 mg	プラセボ
観察期	－	プラセボ			1		1		4			1
治療期	VAL + AHU 400 mg 群／											
	1 週	VAL 160 mg + AHU 100 mg			1		1	1	3	1		
	2 週	VAL 320 mg + AHU 200 mg			1		1	2	2		1	
	3～8 週	VAL 320 mg + AHU 400 mg			1		1	4			1	
	VAL + AHU 200 mg 群／											
	1 週	VAL 160 mg + AHU 100 mg			1		1	1	3	1		
	2～8 週	VAL 320 mg + AHU 200 mg			1		1	2	2		1	
	VAL + AHU 100 mg 群／											
	1 週	VAL 160 mg + AHU 50 mg			1	1			4	1		
	2～8 週	VAL 320 mg + AHU 100 mg			1		1	1	3		1	
	VAL + AHU 50 mg 群／											
	1 週	VAL 160 mg + AHU 50 mg			1	1			4	1		
	2～8 週	VAL 320 mg + AHU 50 mg			1	1			4		1	
	VAL 群／											
	1 週	VAL 160 mg			1		1		4	1		
	2～8 週	VAL 320 mg			1		1		4		1	
	LCZ 400 mg 群／											
	1 週	LCZ 200 mg	1				1		4			1
	2～8 週	LCZ 400 mg		1			1		4			1
	プラセボ群／											
	1～8 週	プラセボ			1		1		4			1

a) LCZ 錠 200 mg 及び 400 mg の外見は同一。
b) VAL 錠 160 mg 及び 320 mg の外見は同一。

投与（観察）期間

観察期：3～4 週間

治療期：8 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

- 最終評価時の msSBP 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 msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の ABPM による 24 時間，昼間，及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 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
- 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
- 最終評価時の夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の 24 時間 maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量

（3）探索的評価項目

- UACR，血漿中 BNP，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）：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。
- 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 のうち試験期間中に有効性の評価に影響する重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。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 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 msSBP のベースライン（Week 0，Visit 3）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適応し，Week 8 以前の最後の測定値で補完することとした。AHU（50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg）を VAL 320 mg と 8 週間併用投与した際の，最終評価時の msSBP の変化量（低下）を用いて VAL 単独投与に対する AHU の用量反応性を検証することを目的とした。主要な解析として，線形モデル，Emax モデル，及び二次多項式モデルを候補とした MCP-Mod 法を用いた。

それぞれのモデルで，至適対比係数の組合せを基に検定統計量を求めた。検定統計量は多変量 t 分布に従い，帰無仮説（対比係数が一定）が両側有意水準 0.05 で棄却された場合，用量反応性があるとみなした。複数のモデルで帰無仮説が棄却された場合，赤池情報量規準（AIC）により適合性の最も高いモデルを選択し，選択されたモデルを用いて推定量を算出した。

副次評価項目：

- msDBP の用量反応性：上記の msSBP と同様に解析した。
- msSBP 及び msDBP の変化量：最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量の解析には，共分散分析（ANCOVA）を用い，年齢区分，地域及び投与群を要因とし，ベースライン値を共変量とした。両側有意水準を 0.05 とする投与群間の比較は 95%両側 CI により行った。
- レスポンダー率及び血圧コントロール率：最終評価時の msSBP，msDBP，及び msSBP / msDBP に基づくレスポンダー率及び血圧コントロール率を投与群別に要約した。年齢区分，地域及び投与群を要因とし，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，各割合を比較した。投与群間の対比較の両側有意水準は 0.05 とした。
- 脈圧：最終評価時の外来測定の脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量は，ベースラインの脈圧を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
- ABPM
  - 24 時間 maSBP：ABPM の投与後 1 時間ごと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 maSBP（1～24 時間目）の

ベースラインからの変化量を反復測定 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，年齢区分，地域，投与群，及び投与後時間（1～24 時間）を要因とし，投与群と投与後時間を交互作用，ベースラインにおける maSBP の平均値を共変量とした。ベースラインからの変化量の投与群間の比較は， 95%両側 CI を用いた。

- 24 時間 maDBP：上記の maSBP と同様に解析した。
- 昼間及び夜間の maSBP / maDBP：同様の反復測定 ANCOVA 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 maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を解析した。
- 脈圧：24 時間 ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量を，ベースラインの脈圧を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。
- 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）：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。Dipper 及び non-dipper における最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP は，反復測定 ANCOVA を用いて解析した。

- ABPM によるトラフ／ピーク比（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上記のモデルを用いて 1 時間ごとに解析した。実薬投与群の 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 $LSM_{P,T}$ はそれぞれ実薬投与群及びプラセボ群のトラフ時の血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，$LSM_{A,H}$ 及び $LSM_{P,H}$ はそれぞれ実薬投与群及びプラセボ群の投与後時間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。SBP 及び DBP の T / P 比を算出した。

探索的評価項目：

- バイオマーカー：UACR，血漿中 BNP，血漿中 mid-region pro-ANP，及び血漿中 cGMP について，投与群別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，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 4-2に示す。

本試験に登録された被験者のうち，907 名がランダム化され（各実薬投与群 134～145 名，プラセボ群 58 名）治療期に組み入れられた。試験を完了した被験者は全体で 853 名（94.0%）であった。試験を中止した被験者は全体で 52 名（5.7%）であり，各実薬投与群の中止率は 2.8%～7.5%でプラセボ群（12.1%）よりわずかに低かった。主な中止理由は，有害事象及び同意撤回であった。有害事象による中止率は各実薬投与群と比較してプラセボ群で高かった。

Table 4-2　　被験者の内訳（A2223 試験，RAN）

	VAL + AHU 400 mg n (%)	VAL + AHU 200 mg n (%)	VAL + AHU 100 mg n (%)	VAL + AHU 50 mg n (%)	VAL n (%)	LCZ 400 mg n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
ランダム化	144	145	141	134	143	142	58	907
完了例数	136 (94.4)	141 (97.2)	133 (94.3)	123 (91.8)	134 (93.7)	135 (95.1)	51 (87.9)	853 (94.0)
中止例数	7 (4.9)	4 (2.8)	8 (5.7)	10 (7.5)	9 (6.3)	7 (4.9)	7 (12.1)	52 (5.7)
中止理由								
有害事象	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.2)	5 (3.5)	3 (2.1)	3 (5.2)	21 (2.3)
死亡	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
追跡不能	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	4 (0.4)
治験薬の投与継続不要	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.7)	3 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
同意撤回	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	4 (3.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (1.7)	12 (1.3)
効果不十分	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	7 (0.8)

Source：A2223 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 4-3に示す。

RAN の全被験者 907 名のうち，905 名（99.8%）が FAS，905 名（99.8%）が SAF，813 名（89.6%）が PPS に含まれた。

Table 4-3　　解析対象集団（A2223 試験）

解析対象集団	VAL + AHU 400 mg n (%)	VAL + AHU 200 mg n (%)	VAL + AHU 100 mg n (%)	VAL + AHU 50 mg n (%)	VAL n (%)	LCZ 400 mg n (%)	プラセボ n (%)	合計 n (%)
RAN	144 (100.0)	145 (100.0)	141 (100.0)	134 (100.0)	143 (100.0)	142 (100.0)	58 (100.0)	907 (100.0)
FAS	143 (99.3)	145 (100.0)	141 (100.0)	133 (99.3)	143 (100.0)	142 (100.0)	58 (100.0)	905 (99.8)
SAF	143 (99.3)	145 (100.0)	141 (100.0)	133 (99.3)	143 (100.0)	142 (100.0)	58 (100.0)	905 (99.8)
PPS	133 (92.4)	131 (90.3)	124 (87.9)	120 (89.6)	128 (89.5)	128 (90.1)	49 (84.5)	813 (89.6)

Source：A2223 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 で，性別は男性が各投与群で 45.8%～62.4%を占めた。人種は白人が多く各投与群で 66.4%～72.4%，アジア人は 14.9%～19.0%であった。年齢の平均値は各投与群 60.8～62.0 歳であり，65 歳以上の割合は各投与群 44.4%～51.7%であった（A2223 試験-Table 14.1-3.1）。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。血圧のベースライン値は，msSBP が各投与群 159.1～160.4 mmHg，msDBP が各投与群 89.4～90.9 mmHg であった。24 時間，昼間，及び夜間の maDBP 及び maSBP も含め，血圧に関するパラメータのベースライン値は各投与群で同様であった（A2223 試験-Table 14.1-3.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量における VAL と AHU を併用投与したときの AHU の用量反応性の検討結果をTable 4-4に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量は，MCP-Mod 法の線形モデル，Emax モデル，及び二次多項式モデルのいずれにおいても調整した p 値が有意水準 0.025 未満であり，VAL 320 mg と併用投与したときの AHU（0 mg，50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg）の用量反応性が検証された。これらのうち，二次多項式モデルが AIC 法により最も適合性が高いモデルとして選択され，AHU の用量反応性は非線形であると示された。

Table 4-4　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量における VAL と AHU を併用投与したときの AHU の用量反応性（A2223 試験，FAS）

候補モデルの適合性				
モデル	対比係数	調整した p 値	AIC	選択されたモデル
線形モデル	(−0.48,−0.30,−0.16, 0.15, 0.79)	0.012	5782.798	
Emax モデル	(−0.84,−0.03, 0.16, 0.31, 0.40)	< 0.001	5774.422	
二次多項式モデル	(−0.59,−0.30,−0.09, 0.29, 0.69)	0.001	5770.487	Yes
選択されたモデルにおける係数と推定最小有効用量				
モデル	モデル係数	推定値 (標準誤差)		
二次多項式モデル	切片	15.8589 (1.0464)		
	用量	0.0635 (0.0147)		
	用量 ^{2}	−1.305E−04 (3.440E−05)		
	最小有効用量 a)	56.00		

Source：A2223 試験-Table 14.2-1.1
調整した p 値 < 0.025 のモデルの中から AIC 法を基に選択した。
a) 最小有効用量は，msSBP における臨床的に意味のある効果（3 mmHg 低下）が推定される用量と定義した。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量をTable 4-5に示す。

最終評価時の msSBP は，すべての投与群でベースラインから低下した。

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，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べ有意に大きかった（いずれも $p < 0.0001$）。VAL + AHU 投与群の msSBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群において，VAL 群との変化量の投与群間差は有意であった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL 群との対比較では，投与群間に有意な差がみられた（$p = 0.0010$）。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群との対比較では，有意な差はみられなかった。

Table 4-5　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2223 試験，FAS）

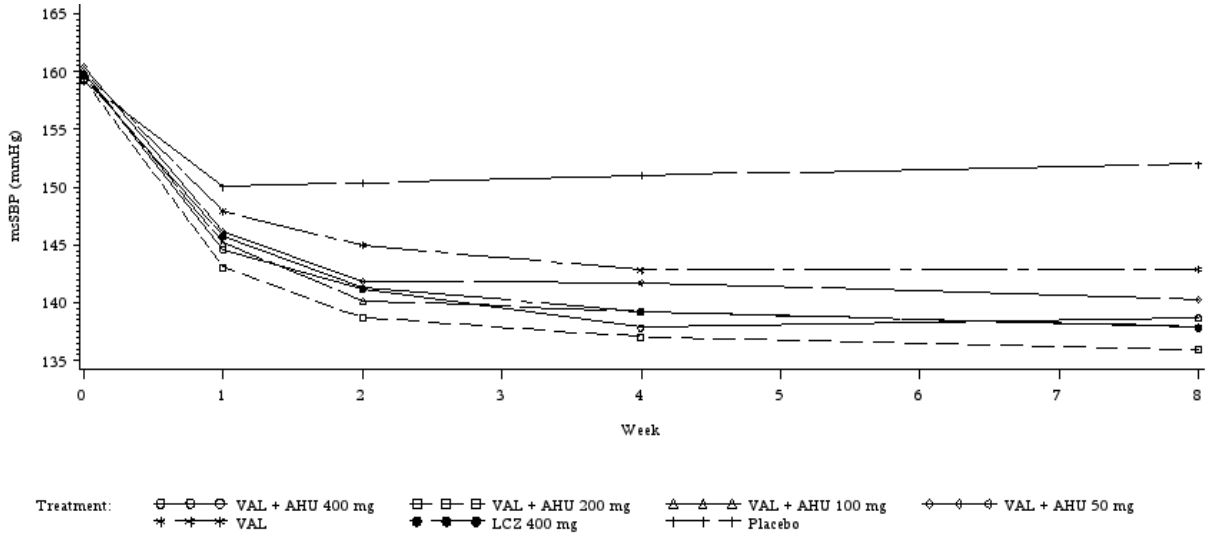
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
VAL + AHU 400 mg	143	−20.89 (1.22)		
VAL + AHU 200 mg	144	−23.55 (1.21)		
VAL + AHU 100 mg	141	−21.26 (1.23)		
VAL + AHU 50 mg	132	−19.31 (1.27)		
VAL	143	−16.13 (1.22)		
LCZ 400 mg	142	−21.78 (1.22)		
プラセボ	57	−6.99 (1.92)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
VAL + AHU 400 mg vs. プラセボ		−13.89 (2.27)	(−18.35, −9.44)	< 0.0001 *
VAL + AHU 200 mg vs. プラセボ		−16.56 (2.27)	(−21.01, −12.11)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. プラセボ		−14.26 (2.27)	(−18.73, −9.80)	< 0.0001 *
VAL + AHU 50 mg vs. プラセボ		−12.32 (2.30)	(−16.83, −7.81)	< 0.0001 *
VAL vs. プラセボ		−9.13 (2.27)	(−13.59, −4.68)	< 0.0001 *
LCZ 400 mg vs. プラセボ		−14.79 (2.27)	(−19.25, −10.33)	< 0.0001 *
VAL + AHU 400 mg vs. VAL		−4.76 (1.71)	(−8.12, −1.40)	0.0056 *
VAL + AHU 200 mg vs. VAL		−7.43 (1.71)	(−10.79, −4.07)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. VAL		−5.13 (1.72)	(−8.51, −1.75)	0.0029 *
VAL + AHU 50 mg vs. VAL		−3.19 (1.75)	(−6.62, 0.25)	0.0687
LCZ 400 mg vs. VAL		−5.66 (1.72)	(−9.03, −2.28)	0.0010 *
LCZ 400 mg vs. VAL + AHU 200 mg		1.77 (1.71)	(−1.60, 5.13)	0.3025

Source：A2223 試験-Table 14.2-2.4a
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，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，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。
*有意水準 0.05 で有意であることを示す。

投与群ごとの msSBP（平均値）の推移をFigure 4-2に示す。

各実薬投与群の msSBP は，Week 1 以降プラセボ群に比べて大きく低下し，Week 4 までにほぼ最大の効果がみられた。

Figure 4-2　　msSBP の推移（A2223 試験，FAS）



Source：A2223 試験-Figure 14.2-1.1，Table 14.2-2.5

（2）副次評価項目

1）最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量における VAL と AHU を併用投与したときの AHU の用量反応性の検討結果をTable 4-6に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量において，MCP-Mod 法の線形モデル，Emax モデル，及び二次多項式モデルのいずれにおいても調整した p 値は 0.025 以上であった。したがって，事前に指定した 3 つのモデルでは，msDBP の降圧効果に VAL 320 mg と併用投与したときの AHU の用量反応性はみられなかった。

Table 4-6　　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量における VAL と AHU を併用投与したときの AHU の用量反応性（A2223 試験，FAS）

候補モデルの適合性				
モデル	対比係数	調整した p 値	AIC	選択されたモデル
線形モデル	(−0.48,−0.30,−0.16, 0.15, 0.79)	0.107		
Emax モデル	(−0.84,−0.03, 0.16, 0.31, 0.40)	0.075		
二次多項式モデル	(−0.59,−0.30,−0.09, 0.29, 0.69)	0.060		

Source：A2223 試験-Table 14.2-2.1
調整した p 値 < 0.025 のモデルの中から AIC 法を基に選択した。

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 は，すべての投与群でベースラインから低下した。

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，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べ有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 100 mg 群，

200 mg 群，及び 400 mg 群の msDBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 200 mg 群において VAL 群との変化量の投与群間差は有意であった（p = 0.0191）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL 群との対比較では，投与群間に有意な差がみられた（p = 0.0284）。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群との対比較では，有意な差はみられなかった。

Table 4-7　　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2223 試験，FAS）

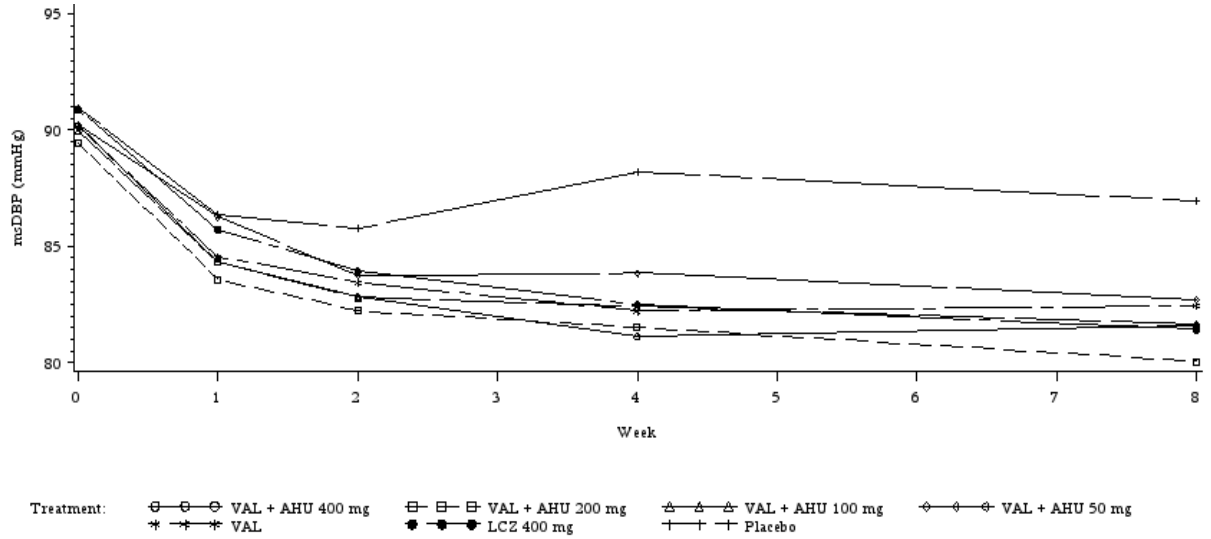
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
VAL + AHU 400 mg	143	−8.47 (0.76)		
VAL + AHU 200 mg	144	−9.76 (0.75)		
VAL + AHU 100 mg	141	−8.04 (0.76)		
VAL + AHU 50 mg	132	−7.15 (0.79)		
VAL	143	−7.28 (0.76)		
LCZ 400 mg	142	−9.61 (0.75)		
プラセボ	57	−3.38 (1.19)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
VAL + AHU 400 mg vs. プラセボ		−5.09 (1.40)	(−7.85, −2.33)	0.0003 *
VAL + AHU 200 mg vs. プラセボ		−6.38 (1.40)	(−9.14, −3.63)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. プラセボ		−4.66 (1.41)	(−7.43, −1.90)	0.0010 *
VAL + AHU 50 mg vs. プラセボ		−3.77 (1.42)	(−6.56, −0.98)	0.0081 *
VAL vs. プラセボ		−3.89 (1.40)	(−6.65, −1.14)	0.0057 *
LCZ 400 mg vs. プラセボ		−6.23 (1.41)	(−8.99, −3.47)	< 0.0001 *
VAL + AHU 400 mg vs. VAL		−1.20 (1.06)	(−3.27, 0.88)	0.2597
VAL + AHU 200 mg vs. VAL		−2.49 (1.06)	(−4.57, −0.41)	0.0191 *
VAL + AHU 100 mg vs. VAL		−0.77 (1.06)	(−2.86, 1.32)	0.4715
VAL + AHU 50 mg vs. VAL		0.12 (1.08)	(−2.00, 2.24)	0.9108
LCZ 400 mg vs. VAL		−2.33 (1.06)	(−4.42, −0.25)	0.0284 *
LCZ 400 mg vs. VAL + AHU 200 mg		0.15 (1.06)	(−1.93, 2.24)	0.8853

Source：A2223 試験-Table 14.2-2.7a
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，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，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。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

投与群ごとの msDBP（平均値）の推移をFigure 4-3に示す。

各実薬投与群の msDBP は，Week 2 以降プラセボ群に比べて大きく低下し，Week 4 までにほぼ最大の効果がみられた。

Figure 4-3　　msDBP の推移（A2223 試験，FAS）



Source：A2223 試験-Figure 14.2-1.3,　Table 14.2-2.8

2）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は，すべての投与群でベースラインから低下した。

最終評価時の脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬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）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の脈圧の変化量は，いずれも VAL 群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，ANCOVA）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は AHU 用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群との対比較では，有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-2.9）。

3）最終評価時の msSBP / msDBP 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 4-8に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べ有意に高かった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率はいずれも VAL 群より高く，VAL + AHU 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群は VAL 群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は AHU の用量の増加に伴い高くなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群との対比較では，有意な差はみられなかった。

Table 4-8　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A2223 試験，FAS）

群間比較 (A vs. B)	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
VAL + AHU 400 mg vs. プラセボ	72/143 (50.3)	8/ 57 (14.0)	< 0.0001 *
VAL + AHU 200 mg vs. プラセボ	86/144 (59.7)	8/ 57 (14.0)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. プラセボ	71/141 (50.4)	8/ 57 (14.0)	< 0.0001 *
VAL + AHU 50 mg vs. プラセボ	58/132 (43.9)	8/ 57 (14.0)	< 0.0001 *
VAL vs. プラセボ	57/143 (39.9)	8/ 57 (14.0)	0.0003 *
LCZ 400 mg vs. プラセボ	76/142 (53.5)	8/ 57 (14.0)	< 0.0001 *
VAL + AHU 400 mg vs. VAL	72/143 (50.3)	57/143 (39.9)	0.0687
VAL + AHU 200 mg vs. VAL	86/144 (59.7)	57/143 (39.9)	0.0013 *
VAL + AHU 100 mg vs. VAL	71/141 (50.4)	57/143 (39.9)	0.0862
VAL + AHU 50 mg vs. VAL	58/132 (43.9)	57/143 (39.9)	0.3867
LCZ 400 mg vs. VAL	76/142 (53.5)	57/143 (39.9)	0.0288 *
LCZ 400 mg vs. VAL + AHU 200 mg	76/142 (53.5)	86/144 (59.7)	0.2984

Source：A2223 試験-Table 14.2-3.1a
p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，msSBP 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 4-9に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べ有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の msSBP のレスポンダー率は，いずれも VAL 群より高く，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，及び LCZ 400 mg 群は VAL 群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の msSBP のレスポンダー率は，AHU の用量の増加に伴い高くなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の msSBP のレスポンダー率が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，有意な差はみられなかった。

Table 4-9　　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A2223 試験，FAS）

群間比較 (A vs. B)	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
VAL + AHU 400 mg vs. プラセボ	88/143 (61.5)	11/ 57 (19.3)	< 0.0001 *
VAL + AHU 200 mg vs. プラセボ	101/144 (70.1)	11/ 57 (19.3)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. プラセボ	93/141 (66.0)	11/ 57 (19.3)	< 0.0001 *
VAL + AHU 50 mg vs. プラセボ	81/132 (61.4)	11/ 57 (19.3)	< 0.0001 *
VAL vs. プラセボ	72/143 (50.3)	11/ 57 (19.3)	< 0.0001 *
LCZ 400 mg vs. プラセボ	94/142 (66.2)	11/ 57 (19.3)	< 0.0001 *
VAL + AHU 400 mg vs. VAL	88/143 (61.5)	72/143 (50.3)	0.0556
VAL + AHU 200 mg vs. VAL	101/144 (70.1)	72/143 (50.3)	0.0012 *
VAL + AHU 100 mg vs. VAL	93/141 (66.0)	72/143 (50.3)	0.0114 *
VAL + AHU 50 mg vs. VAL	81/132 (61.4)	72/143 (50.3)	0.0596
LCZ 400 mg vs. VAL	94/142 (66.2)	72/143 (50.3)	0.0109 *
LCZ 400 mg vs. VAL + AHU 200 mg	94/142 (66.2)	101/144 (70.1)	0.4786

Source：A2223 試験-Table 14.2-3.4a
p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，msSBP 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）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。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べ高く，VAL + AHU 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群でプラセボ群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の msDBP のレスポンダー率は，いずれも VAL 群より高く，VAL + AHU 200 mg 群は VAL 群に比べて有意に高かった（$p = 0.0344$）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の msDBP のレスポンダー率は，AHU の用量の増加に伴い高くなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の msDBP のレスポンダー率が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，有意な差はみられなかった。

Table 4-10　　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A2223 試験，FAS）

群間比較 (A vs. B)	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
VAL + AHU 400 mg vs. プラセボ	112/143 (78.3)	39/ 57 (68.4)	0.1727
VAL + AHU 200 mg vs. プラセボ	126/144 (87.5)	39/ 57 (68.4)	0.0034 *
VAL + AHU 100 mg vs. プラセボ	114/141 (80.9)	39/ 57 (68.4)	0.1260
VAL + AHU 50 mg vs. プラセボ	101/132 (76.5)	39/ 57 (68.4)	0.3369
VAL vs. プラセボ	111/143 (77.6)	39/ 57 (68.4)	0.2104
LCZ 400 mg vs. プラセボ	118/142 (83.1)	39/ 57 (68.4)	0.0184 *
VAL + AHU 400 mg vs. VAL	112/143 (78.3)	111/143 (77.6)	0.8884
VAL + AHU 200 mg vs. VAL	126/144 (87.5)	111/143 (77.6)	0.0344 *
VAL + AHU 100 mg vs. VAL	114/141 (80.9)	111/143 (77.6)	0.7148
VAL + AHU 50 mg vs. VAL	101/132 (76.5)	111/143 (77.6)	0.7256
LCZ 400 mg vs. VAL	118/142 (83.1)	111/143 (77.6)	0.1616
LCZ 400 mg vs. VAL + AHU 200 mg	118/142 (83.1)	126/144 (87.5)	0.4414

Source：A2223 試験-Table 14.2-3.5a
p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，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。

6）ABPM

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 4-11に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP は，すべての投与群でベースラインから低下した。

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，いずれの実薬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 $p < 0.0001$）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の maSBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及び LCZ 400 mg 群において VAL 群との変化量の投与群間差は有意であった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，投与群間に有意な差がみられた（$p = 0.0068$）。

Table 4-11　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2223 試験，FAS）

		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
VAL + AHU 400 mg	94	−12.14 (0.71)		
VAL + AHU 200 mg	98	−15.66 (0.69)		
VAL + AHU 100 mg	92	−14.33 (0.72)		
VAL + AHU 50 mg	95	−11.36 (0.70)		
VAL	93	−9.59 (0.71)		
LCZ 400 mg	90	−12.98 (0.71)		
プラセボ	35	−2.12 (1.15)		
		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
VAL + AHU 400 mg vs. プラセボ		−10.02 (1.35)	(−12.66, −7.38)	< 0.0001 *
VAL + AHU 200 mg vs. プラセボ		−13.54 (1.33)	(−16.16, −10.92)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. プラセボ		−12.22 (1.35)	(−14.86, −9.57)	< 0.0001 *
VAL + AHU 50 mg vs. プラセボ		−9.24 (1.34)	(−11.88, −6.61)	< 0.0001 *
VAL vs. プラセボ		−7.47 (1.35)	(−10.11, −4.82)	< 0.0001 *
LCZ 400 mg vs. プラセボ		−10.86 (1.35)	(−13.51, −8.20)	< 0.0001 *
VAL + AHU 400 mg vs. VAL		−2.56 (1.00)	(−4.52, −0.59)	0.0108 *
VAL + AHU 200 mg vs. VAL		−6.08 (0.98)	(−8.01, −4.15)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. VAL		−4.75 (1.00)	(−6.72, −2.78)	< 0.0001 *
VAL + AHU 50 mg vs. VAL		−1.78 (0.99)	(−3.72, 0.17)	0.0736
LCZ 400 mg vs. VAL		−3.39 (1.00)	(−5.36, −1.42)	0.0008 *
LCZ 400 mg vs. VAL + AHU 200 mg		2.69 (0.99)	(0.74, 4.63)	0.0068 *

Source：A2223 試験-Table 14.2-4.3
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，年齢区分，地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，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 は，すべての投与群でベースラインから低下した。

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，いずれの実薬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 $p < 0.0001$）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の 24 時間 maDBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 100 mg 群及び 200 mg 群において VAL 群との変化量の投与群間差は有意であった（いずれも $p < 0.05$）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の 24 時間 maDBP の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量

が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群との対比較では，有意な差はみられなかった。

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（A2223 試験，FAS）

		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
VAL + AHU 400 mg	94	−5.81 (0.44)		
VAL + AHU 200 mg	98	−7.03 (0.42)		
VAL + AHU 100 mg	92	−6.46 (0.44)		
VAL + AHU 50 mg	95	−5.36 (0.43)		
VAL	93	−5.23 (0.44)		
LCZ 400 mg	90	−6.20 (0.44)		
プラセボ	35	−0.79 (0.71)		
		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
VAL + AHU 400 mg vs. プラセボ		−5.02 (0.83)	(−6.65, −3.39)	< 0.0001 *
VAL + AHU 200 mg vs. プラセボ		−6.24 (0.82)	(−7.86, −4.63)	< 0.0001 *
VAL + AHU 100 mg vs. プラセボ		−5.67 (0.83)	(−7.30, −4.03)	< 0.0001 *
VAL + AHU 50 mg vs. プラセボ		−4.57 (0.83)	(−6.20, −2.95)	< 0.0001 *
VAL vs. プラセボ		−4.44 (0.83)	(−6.07, −2.82)	< 0.0001 *
LCZ 400 mg vs. プラセボ		−5.42 (0.83)	(−7.05, −3.78)	< 0.0001 *
VAL + AHU 400 mg vs. VAL		−0.58 (0.62)	(−1.79, 0.63)	0.3504
VAL + AHU 200 mg vs. VAL		−1.80 (0.61)	(−2.99, −0.61)	0.0031 *
VAL + AHU 100 mg vs. VAL		−1.22 (0.62)	(−2.44, −0.01)	0.0484 *
VAL + AHU 50 mg vs. VAL		−0.13 (0.61)	(−1.33, 1.07)	0.8311
LCZ 400 mg vs. VAL		−0.97 (0.62)	(−2.19, 0.24)	0.1172
LCZ 400 mg vs. VAL + AHU 200 mg		0.83 (0.61)	(−0.37, 2.02)	0.1758

Source：A2223 試験-Table 14.2-4.6
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，年齢区分，地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，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。

最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の昼間及び夜間の maSBP は，すべての投与群でベースラインから低下した。

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の昼間の maSBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，及び LCZ 400 mg 群において VAL 群との変化量の投与群間差は有意であった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。VAL + AHU 50 mg 群，

100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-4.9）。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の夜間の maSBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，及び LCZ 400 mg 群において VAL 群との変化量の投与群間差は有意であった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-4.10）。

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP は，すべての投与群でベースラインから低下した。

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の昼間の maDBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかったが，いずれも VAL 群との変化量の投与群間差は有意でなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群との対比較では，有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-4.11）。

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の夜間の maDBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 200 mg 群において VAL 群との変化量の投与群間差は有意であった（$p = 0.0333$，反復測定 ANCOVA）。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-4.12）。

最終評価時の ABPM による maSBP 及び maDBP の T / P 比

maSBP の T / P 比は，VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ 0.79，0.73，0.74，及び 0.78，VAL 群で 0.42，並びに LCZ 400 mg 群で 0.58 であった（A2223 試験-Table 14.2-4.5b）。

maDBP の T / P 比は，VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ 0.43，0.34，0.36，及び 0.35，VAL 群で 0.14，並びに LCZ 400 mg 群で 0.27 であった（A2223 試験-Table 14.2-4.8b）。

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 による脈圧は，すべての投与群でベースラインから低下した。

最終評価時の脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬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）。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の脈圧の変化量は，いずれも VAL 群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，有意な差がみられた（$p = 0.0024$，反復測定 ANCOVA）（A2223 試験-Table 14.2-4.22）。

夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の 24 時間 maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP は，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，すべての投与群でベースラインから低下した。

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，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの実薬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）。

Dipper では，VAL + AHU 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群の 24 時間 maSBP の変化量は，VAL 群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。また，LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，投与群間に有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-4.13）。Non-dipper では，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の maSBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，投与群間に有意な差がみられた（$p = 0.0276$，反復測定 ANCOVA）（A2223 試験-Table 14.2-4.14）。

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，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの実薬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 $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。

Dipper では，VAL + AHU 200 mg 群の 24 時間 maDBP の変化量は，VAL 群に比べて有意に大きかった（$p = 0.0413$，反復測定 ANCOVA）。また，LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，投与群間に有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-4.15）。Non-dipper では，VAL + AHU 100 mg 群及び 200 mg 群の 24 時間 maDBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。また，LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の対比較では，投与群間に有意な差はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-4.16）。

（3）探索的評価項目

最終評価時の UACR（幾何平均）は，VAL＋AHU 100 mg 群及び VAL 群でベースラインから有意に低下し（95% CI よりいずれも $p < 0.05$），VAL＋AHU 400 mg 群においては有意に上昇した（95% CI より $p < 0.05$）。その他の投与群ではベースラインからの有意な変動はみられなかった。

最終評価時の血漿中 BNP（幾何平均）は，VAL 群でベースラインから有意に低下し（95% CI より $p < 0.05$），プラセボ群では有意に上昇した（95% CI より $p < 0.05$）。その他の投与群ではベースラインからの有意な変動はみられなかった。

最終評価時の血漿中 mid-region pro-ANP（幾何平均）は，VAL＋AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群でベースラインから有意に低下した（95% CI よりいずれも $p < 0.05$）。その他の投与群ではベースラインからの有意な変動はみられなかった。

最終評価時の血漿中 cGMP（幾何平均）は，いずれの投与群でもベースラインからの有意な変動はみられなかった（A2223 試験-Table 14.2-8.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF における治験薬の投与期間の平均値は，各投与群で 54.2～57.5 日であり，中央値はいずれの投与群も 56 日であった（A2223 試験-Table 14.3-1.1）。

（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 4-13に示す。

Table 4-13　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（A2223 試験，SAF）

	VAL＋AHU 400 mg N = 143 n (%)	VAL＋AHU 200 mg N = 145 n (%)	VAL＋AHU 100 mg N = 141 n (%)	VAL＋AHU 50 mg N = 133 n (%)	VAL N = 143 n (%)	LCZ 400 mg N = 142 n (%)	プラセボ N = 58 n (%)	合計 N = 905 n (%)
有害事象	40(28.0)	31(21.4)	29(20.6)	25(18.8)	38(26.6)	42(29.6)	20(34.5)	225(24.9)
副作用	7(4.9)	9(6.2)	4(2.8)	7(5.3)	8(5.6)	8(5.6)	4(6.9)	47(5.2)
死亡	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(0.1)
重篤な有害事象	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.7)	8(0.9)
投与中止に至った有害事象	4 (2.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.3)	5 (3.5)	3 (2.1)	3 (5.2)	22(2.4)

Source：A2223 試験-Table 14.3.1-1.1，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 4-14に示す。

投与群別の有害事象発現率は，VAL + AHU 400 mg 群で 28.0%（40/143 名），VAL + AHU 200 mg 群で 21.4%（31/145 名），VAL + AHU 100 mg 群で 20.6%（29/141 名），VAL + AHU 50 mg 群で 18.8%（25/133 名），VAL 群で 26.6%（38/143 名），LCZ 400 mg 群で 29.6%（42/142 名），及びプラセボ群で 34.5%（20/58 名）であった。VAL + AHU 400 mg 群の発現率（28.0%）は VAL + AHU 50 mg～200 mg 群（18.8%～21.4%）と比べてわずかに高かったが，VAL 群（26.6%）及び LCZ 400 mg 群（29.6%）と同程度で，いずれの実薬投与群もプラセボ群（34.5%）と比べて低かった。

PT 別では，全体で，頭痛（2.3%）の発現率が最も高く，次いで下痢（1.9%），消化不良（1.5%），浮動性めまい，及び尿路感染（以上，各 1.3%），上気道感染及び咳嗽（以上，各 1.0%）の順に高かった。消化不良及び便秘の発現率はプラセボ群（それぞれ，5.2%及び 3.4%）で実薬投与群（各群それぞれ 0.7%～2.8%及び 0.0%～1.4%）と比較して高かった。プラセボ群と比較していずれかの実薬投与群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，頭痛，浮動性めまい，上気道感染，鼻咽頭炎であり，頭痛は VAL 群（4.2%，プラセボ群 1.7%）で，浮動性めまいは VAL + AHU 400 mg 群，VAL + AHU 200 mg 群，及び LCZ 400 mg 群（各 2.1%，プラセボ群 0.0%）で，上気道感染及び鼻咽頭炎は LCZ 400 mg 群（2.1%，プラセボ群 0.0%）で発現率が高かった。なお，浮動性めまいの発現率は，VAL 群で 0.0%であり，VAL + AHU 400 mg 群，VAL + AHU 200 mg 群，LCZ 400 mg 群ともに VAL 群と比較して高かった。

Table 4-14　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2223 試験，SAF）

SOC PT	VAL + AHU 400 mg N = 143 n (%)	VAL + AHU 200 mg N = 145 n (%)	VAL + AHU 100 mg N = 141 n (%)	VAL + AHU 50 mg N = 133 n (%)	VAL N = 143 n (%)	LCZ 400 mg N = 142 n (%)	プラセボ N = 58 n (%)	合計 N = 905 n (%)
合計	40 (28.0)	31 (21.4)	29 (20.6)	25 (18.8)	38 (26.6)	42 (29.6)	20 (34.5)	225 (24.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.7)	4 (0.4)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (2.8)	1 (1.7)	15 (1.7)
動悸	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	7 (0.8)
心房粗動	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (0.2)

SOC PT	VAL + AHU 400 mg N = 143 n (%)	VAL + AHU 200 mg N = 145 n (%)	VAL + AHU 100 mg N = 141 n (%)	VAL + AHU 50 mg N = 133 n (%)	VAL N = 143 n (%)	LCZ 400 mg N = 142 n (%)	プラセボ N = 58 n (%)	合計 N = 905 n (%)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
耳管機能障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
眼障害	4 (2.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (1.7)	10 (1.1)
結膜炎	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	5 (0.6)
眼そう痒症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
強膜色素沈着	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
潰瘍性角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	9 (6.3)	9 (6.2)	3 (2.1)	3 (2.3)	10 (7.0)	7 (4.9)	5 (8.6)	46 (5.1)
下痢	5 (3.5)	3 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (3.4)	17 (1.9)
腹痛	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	6 (0.7)
便秘	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (0.6)
消化不良	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (2.8)	1 (0.7)	3 (5.2)	14 (1.5)
単径ヘルニア	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪心	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
腹部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃酸過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
口唇潰瘍	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.8)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.8)	4 (2.8)	1 (0.7)	4 (6.9)	20 (2.2)
末梢性浮腫	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	6 (0.7)
突然死	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
適用部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
無力症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
活力増進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
疲労	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
異常感	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
血管穿刺部位血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
胆石症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	VAL + AHU 400 mg N = 143 n (%)	VAL + AHU 200 mg N = 145 n (%)	VAL + AHU 100 mg N = 141 n (%)	VAL + AHU 50 mg N = 133 n (%)	VAL N = 143 n (%)	LCZ 400 mg N = 142 n (%)	プラセボ N = 58 n (%)	合計 N = 905 n (%)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	11 (7.7)	8 (5.5)	9 (6.4)	10 (7.5)	5 (3.5)	13 (9.2)	3 (5.2)	59 (6.5)
尿路感染	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.7)	12 (1.3)
上気道感染	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.1)	0 (0.0)	9 (1.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.7)	5 (0.6)
細菌性膀胱炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
せつ	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
下気道感染	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻咽頭炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	7 (0.8)
副鼻腔炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アメーバ赤痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)
限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
手白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.7)	10 (1.1)
挫傷	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
皮膚損傷	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼内異物	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (3.4)	10 (1.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)

SOC PT	VAL + AHU 400 mg N = 143 n (%)	VAL + AHU 200 mg N = 145 n (%)	VAL + AHU 100 mg N = 141 n (%)	VAL + AHU 50 mg N = 133 n (%)	VAL N = 143 n (%)	LCZ 400 mg N = 142 n (%)	プラセボ N = 58 n (%)	合計 N = 905 n (%)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (3.5)	2 (1.4)	0 (0.0)	10 (1.1)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (3.5)	2 (1.4)	0 (0.0)	18 (2.0)
背部痛	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.6)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
関節リウマチ	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
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 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	6 (4.2)	5 (3.4)	5 (3.5)	4 (3.0)	6 (4.2)	6 (4.2)	2 (3.4)	34 (3.8)
頭痛	4 (2.8)	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (1.5)	6 (4.2)	3 (2.1)	1 (1.7)	21 (2.3)
浮動性めまい	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	12 (1.3)
味覚異常	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
灼熱感	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (0.2)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.3)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)
統合失調症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (1.7)	6 (0.7)
蛋白尿	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.1)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC PT	VAL + AHU 400 mg N = 143 n (%)	VAL + AHU 200 mg N = 145 n (%)	VAL + AHU 100 mg N = 141 n (%)	VAL + AHU 50 mg N = 133 n (%)	VAL N = 143 n (%)	LCZ 400 mg N = 142 n (%)	プラセボ N = 58 n (%)	合計 N = 905 n (%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
精液過少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.8)	4 (2.8)	5 (3.5)	3 (5.2)	21 (2.3)
喘息	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
労作性呼吸困難	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
上気道咳症候群	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (3.4)	9 (1.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.7)	2 (0.2)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (0.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	12 (1.3)
血管浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
そう痒症	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.6)
発疹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (1.7)	11 (1.2)
高血圧	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	7 (0.8)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source：A2223 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 VAL + AHU 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

治療期における投与群別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 4-15に示す。

投与群別の副作用の発現率は，VAL + AHU 400 mg 群で 4.9%（7/143 名），VAL + AHU 200 mg 群で 6.2%（9/145 名），VAL + AHU 100 mg 群で 2.8%（4/141 名），VAL + AHU 50 mg 群で 5.3%（7/133 名），VAL 群で 5.6%（8/143 名），LCZ 400 mg 群で 5.6%（8/142 名），及びプラセボ群で 6.9%（4/58 名）であり，いずれの実薬投与群間でも大きな差はなく，いずれもプラセボ群と比較し高くなかった。

PT 別では，全体で，消化不良（0.9%）の発現率が最も高く，次いで下痢，浮動性めまい，及び頭痛（以上，各 0.6%），便秘及び高血圧（以上，各 0.4%）の順に高かった。消化不良の発現

率はプラセボ群（3.4%）で実薬投与群（各群それぞれ 0.0%～1.4%）と比較して高かった。実薬投与群で発現率が 2%以上の副作用は，認められなかった。

Table 4-15　投与群別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A2223 試験，SAF）

SOC	VAL + AHU 400 mg N = 143		VAL + AHU 200 mg N = 145		VAL + AHU 100 mg N = 141		VAL + AHU 50 mg N = 133		VAL N = 143		LCZ 400 mg N = 142		プラセボ N = 58		合計 N = 905	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	7	(4.9)	9	(6.2)	4	(2.8)	7	(5.3)	8	(5.6)	8	(5.6)	4	(6.9)	47	(5.2)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	2	(1.4)	3	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.1)	3	(2.1)	2	(3.4)	14	(1.5)
便秘	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.7)	4	(0.4)
下痢	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	5	(0.6)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)
消化不良	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(3.4)	8	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.4)
疲労	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
異常感	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.3)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	11	(1.2)
浮動性めまい	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.6)
味覚異常	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.6)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(1.7)	2	(0.2)
尿路結石	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.1)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻部不快感	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)
血管浮腫	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
そう痒症	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)

SOC	VAL + AHU 400 mg N = 143		VAL + AHU 200 mg N = 145		VAL + AHU 100 mg N = 141		VAL + AHU 50 mg N = 133		VAL N = 143		LCZ 400 mg N = 142		プラセボ N = 58		合計 N = 905	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.7)	5	(0.6)
高血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.7)	4	(0.4)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Source：A2223 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 VAL + AHU 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 12 名に 13 件報告された。その内訳は，VAL + AHU 400 mg 群で 2 名（気管支炎が 1 名，突然死が 1 名），VAL + AHU 200 mg 群で 2 名（腹痛及び下痢が 1 名，統合失調症が 1 名），VAL + AHU 100 mg 群で 2 名（頭痛が 1 名，蕁麻疹が 1 名），VAL + AHU 50 mg 群で 1 名（疲労），VAL 群で 3 名（胸椎骨折が 1 名，高血圧が 2 名），LCZ 400 mg 群で 1 名（不眠症）及びプラセボ群で 1 名（尿路結石）であった（A2223 試験-Table 14.3.1-1.3 及び Listing 16.2.7-1.1）。なお，AHU 400 mg 群の突然死，AHU 200 mg 群の統合失調症，VAL 群の胸椎骨折，プラセボ群の尿路結石は，重篤な有害事象として報告された。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

投与群別の死亡一覧をTable 4-16に示す。

本試験では，1 名の死亡が報告された。死亡した被験者は VAL + AHU 400 mg 群の 62 歳男性（被験者 0164/00003）で，Day 29 に治験薬が最終投与され，Day 57 に心筋梗塞による突然死が報告された。本被験者は高血圧，肥大型心筋症，脂質異常症，及び糖尿病の既往を有しており，死因は治験薬との関連を否定された。

Table 4-16　投与群別の死亡一覧（A2223 試験，SAF）

投与群	実施国/施設/被験者番号	年齢/性別/人種	期	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)
VAL + AHU 400 mg	SVK/0164/00003	62/M/Ca	DB	21JUN2011	29	19JUL2011	57	一般・全身障害および投与部位の状態／突然死

Source：A2223 試験-Listing 14.3.2-1.1
実施国：SVK = スロバキア共和国
性別：M = 男性
人種：Ca = 白人
期：DB = 二重盲検治療期
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。

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の一覧をTable 4-17に示す。

治療期には，全体で 8 名の被験者に合計 8 件の重篤な有害事象が報告された。その内訳は，VAL + AHU 400 mg 群で 3 名（胆石症，血管浮腫，及び突然死が各 1 名），VAL + AHU 200 mg 群で 1 名（統合失調症），VAL + AHU 100 mg 群で 1 名（術後創感染），VAL 群で 1 名（胸椎骨折），LCZ 400 mg 群で 1 名（結腸癌）及びプラセボ群で 1 名（尿路結石）であった。VAL + AHU 50 mg 群では重篤な有害事象の報告はなかった。血管浮腫及び尿路結石以外の事象は治験薬との関連を否定された。

Table 4-17　　投与群別の重篤な有害事象一覧：治療期（A2223 試験，SAF）

投与群	実施国/施設/被験者番号	年齢/性別/人種	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]
VAL + AHU 400 mg	ARG/0004/00014	65/F/Ca	胆石症	DB	50	51	2	軽度	否定できる	5
	ARG/0014/00002	66/M/Ca	血管浮腫	DB	36	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	2
	SVK/0164/00003	62/M/Ca	突然死	DB	57	57	1	高度	否定できる	2
VAL + AHU 200 mg	USA/0519/00009	72/F/Bl	統合失調症	DB	52	—[c]	—[c]	高度	否定できる	2,5
VAL + AHU 100 mg	ESP/0193/00012	53/M/Ca	術後創感染	DB	36	57	22	中等度	否定できる	3,5
VAL	ESP/0191/00001	65/F/Ca	胸椎骨折	DB	51	—[c]	—[c]	高度	否定できる	2,5
LCZ 400 mg	USA/0509/00004	72/M/Bl	結腸癌	DB	1	—[c]	—[c]	軽度	否定できる	2,5
プラセボ	CAN/0053/00018	48/M/Ca	尿路結石	DB	6	—[c]	—[c]	高度	否定できない	2,3,5

Source：A2223 試験-Listing 14.3.2-1.2
実施国： ARG = アルゼンチン，CAN = カナダ，ESP = スペイン，SVK = スロバキア共和国，USA = 米国
性別：F = 女性，M = 男性
人種： Ca = 白人，Bl = 黒人
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の一覧をTable 4-18に示す。

投与群別の投与中止に至った有害事象の発現率は，VAL + AHU 400 mg 群で 2.8%（4/143 名），VAL + AHU 200 mg 群で 1.4%（2/145 名），VAL + AHU 100 mg 群で 1.4%（2/141 名），VAL + AHU 50 mg 群で 2.3%（3/133 名），VAL 群で 3.5%（5/143 名），LCZ 400 mg 群で 2.1%（3/142 名）及びプラセボ群で 5.2%（3/58 名）であった（A2223 試験 Table 14.3.1-1.7）。

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（VAL + AHU 400 mg 群及び VAL 群，各 2 名）だけであり，特定の投与群で特定の事象の発現により治験薬の投与中止に至った被験者が多くなるといった一定の傾向は認められなかった。

Table 4-18　投与群別の投与中止に至った有害事象一覧：治療期（A2223 試験，SAF）

投与群	実施国/施設/被験者番号	SAE	年齢/性別/人種	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]
VAL + AHU 400 mg	ARG/0014/00002	Yes	66/M/Ca	血管浮腫	DB	36	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	2
	SVK/0164/00003	Yes	62/M/Ca	突然死	DB	57	57	1	高度	否定できる	2
	USA/0506/00010	No	82/F/Ca	高血圧	DB	15	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	2
	USA/0508/00010	No	47/F/Bl	高血圧	DB	14	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
VAL + AHU 200 mg	ESP/0198/00007	No	55/F/Ca	そう痒症	DB	1	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	2
	USA/0519/00009	Yes	72/F/Bl	統合失調症	DB	52	—[c]	—[c]	高度	否定できる	2,5
VAL + AHU 100 mg	CAN/0052/00021	No	77/M/Ca	蕁麻疹	DB	2	—[c]	—[c]	高度	否定できない	2,3
	SVK/0161/00004	No	57/F/Ca	高血圧	DB	8	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
VAL + AHU 50 mg	ARG/0017/00005	No	67/F/Ca	低ナトリウム血症	DB	30	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	2
	CAN/0052/00006	No	66/M/Ca	高血圧	DB	8	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	2
	KOR/0106/00012	No	56/M/As	高カリウム血症	DB	12	20	9	軽度	否定できない	2
VAL	ESP/0191/00001	Yes	65/F/Ca	胸椎骨折	DB	51	—[c]	—[c]	高度	否定できる	2,5
	ROM/0142/00002	No	40/F/Ca	低ナトリウム血症	DB	1	—[c]	—[c]	軽度	否定できる	2
	SVK/0162/00005	No	55/M/Ca	高血圧	DB	31	—[c]	—[c]	高度	否定できる	2
	SVK/0173/00012	No	64/F/Ca	高血圧	DB	15	—[c]	—[c]	高度	否定できない	2
	SVK/0174/00005	No	57/F/Ca	血管浮腫	DB	24	—[c]	—[c]	軽度	否定できない	2
LCZ 400 mg	HUN/0070/00018	No	71/F/Ca	冠動脈疾患	DB	8	—[c]	—[c]	中等度	否定できる	2
	USA/0509/00004	Yes	72/M/Bl	結腸癌	DB	1	—[c]	—[c]	軽度	否定できる	2,5
	USA/0516/00002	No	48/M/Bl	拡張期血圧上昇	DB	34	34	1	中等度	否定できる	2
プラセボ	CAN/0053/00018	Yes	48/M/Ca	尿路結石	DB	6	—[c]	—[c]	高度	否定できない	2,3,5
	HUN/0070/00002	No	65/F/Ca	頻脈	DB	14	—[c]	—[c]	軽度	否定できる	2,3
	SVK/0173/00011	No	71/F/Ca	高血圧	DB	29	—[c]	—[c]	中等度	否定できない	2

Source：A2223 試験-Listing 14.3.2-1.3
実施国： ARG = アルゼンチン，CAN = カナダ，ESP = スペイン，HUN = ハンガリー，KOR = 韓国，ROM = ルーマニア，SVK = スロバキア共和国，USA = 米国
性別：F = 女性，M = 男性
民族： Ca = 白人，Bl = 黒人，As = アジア人
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又は血管浮腫が疑われる有害事象として，観察期に 3 名（そのうち 1 名は治療期に移行しなかった），治療期に 3 名が報告され，これらの事象は Angioedema Adjudication Committee による判定を受けた。観察期の 3 名の内訳は末梢性血管浮腫，適用部位腫脹，及び眼

部腫脹が各 1 名であった。治療期の 3 名の内訳は，血管浮腫が 2 名（VAL + AHU 400 mg 群及び VAL 群，各 1 名）及び末梢性血管浮腫が 1 名（VAL + AHU 400 mg 群）であった。

- 観察期
  - 末梢性血管浮腫（被験者 0053/00001）：49 歳，男性，白人
    被験者 0053/00001 は，Day −1 に ABPM 測定装置を装着後，左手に浮腫（末消性血管浮腫）が認められた。末梢性血管浮腫は処置を要することなく 5 時間後に消失した。治験担当医師は，末梢性血管浮腫は ABPM 測定装置を装着することによるものであり，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。なお，当該被験者は，治験期に移行し，Day 1 に LCZ 400 mg 群にランダム化されて，治験薬投与を継続し，試験を完了した。
  - 適用部位腫脹（被験者 0503/00009）：83 歳，女性，白人
    被験者 0503/00009 は，Day −1 に ABPM 測定を開始し，測定装置装着部位（左腕）に中等度の腫脹（適用部位腫脹）と疼痛が認められた。Day 1 に ABPM 測定装置が取り外され，その後適用部位腫脹は改善し，処置を要することなく Day 2 に消失した。治験担当医師は，適用部位腫脹は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。当該被験者は，Day 1 に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。
  - 眼部腫脹（被験者 0520/00004）：65 歳，男性，白人
    被験者 0520/00004 は，観察期の 7 日目に両眼の腫脹（眼部腫脹）が認められた。眼部腫脹は処置を要することなく発現 7 日目に消失した。治験担当医師は，眼部腫脹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。また，当該被験者は血圧が組入れ基準に適合せずランダム化されなかった。
- 治療期
  - 血管浮腫（被験者 0014/00002）：66 歳，男性，白人
    被験者 0014/00002 は VAL + AHU 400 mg 群で，Day 36 に背部に痒みを伴う浮腫（血管浮腫）が発現し，引っかき傷と丘疹が認められた。当該事象は，重篤な有害事象として報告され，治験薬の投与を中止した。治験担当医師は血管浮腫は基礎疾患の悪化及び薬物不耐性によると報告した。また，被験者はアナフィラキシー反応を有すると診断された。diphenhydramine topical cream 及び calamine で治療され，最終観察時点，被験者の状態は改善していたものの血管浮腫は消失していなかった。治験担当医師は，血管浮腫の治験薬との関連を否定できないと判断した。Angioedema Adjudication Committee により血管浮腫ではなく，接触性皮膚炎の可能性があると判断された。また，この事象の病因は特発性アレルギー性過敏症の可能性があると判断された。

- 血管浮腫（被験者 0174/00005）：57 歳，女性，白人
  被験者 0174/00005 は VAL 群で，Day 24 に血管浮腫が認められた。当該事象は非重篤で，Day 24 に治験薬の投与を中止した。当該事象は，最終評価時点で消失していなかった。治験担当医師は，血管浮腫の治験薬との関連を否定できないと判断した。Angioedema Adjudication Committee により，当該事象は血管浮腫であり，治験薬との関連を否定できないと判断された。
- 末梢性血管浮腫（被験者 0110/00006）：52 歳，男性，アジア人
  被験者 0110/00006 は VAL + AHU 400 mg 群で，Day 3 に右手の浮腫（末梢性血管浮腫），朝の硬直（筋骨格硬直），及び浮動性めまいが認められた。これらの事象は毎日起床時に発現し，末梢性血管浮腫は日中には消失した。治験薬の投与は変更することなく完了した。これらの事象は処置を要することなく，末梢性血管浮腫及び筋骨格硬直は Day 41 に，浮動性めまいは Day 47 に消失した。治験担当医師は，末梢性血管浮腫の治験薬との関連を否定できると判断した。Angioedema Adjudication Committee により末梢性血管浮腫は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

すべての血液学的検査項目において，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（A2223 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，「白血球数の 50%超の増加」が最も発現率が高かった（VAL + AHU 投与群 0.8%～3.6%，VAL 群 2.2%，LCZ 400 mg 群 3.8%，及びプラセボ群 0.0%）が，正常範囲を超えた被験者は，VAL + AHU 100 mg 群及び 400 mg 群に各 2 名だけで，ほとんどは正常範囲内の変動であった（A2223 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，VAL + AHU 投与群で−6.8～−13.0 µmol/L，及び LCZ 400 mg 群で−7.0 µmol/L，VAL 群で 0.5 µmol/L，プラセボ群で−10.5 µmol/L であり，VAL 群を除くいずれの投与群も減少した。尿酸以外の血液生化学的検査項目の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（A2223 試験-Table 14.3-2.4）。

血液生化学的検査項目の注目すべきベースラインからの変動のうち，「BUN の 50%超の増加」（VAL + AHU 投与群 10.9%～17.4%，VAL 群 17.6%，LCZ 400 mg 群 10.0%，及びプラセボ群 7.0%），「カリウムの 20%超の増加」（VAL + AHU 投与群 3.9%～5.6%，VAL 群 8.5%，LCZ 400 mg 群 7.1%，及びプラセボ群 3.5%）の発現率が高かったが，いずれも，ほとんどが正常範囲内の変動であり，正常範囲を超えたのは「BUN の 50%超の増加」で VAL + AHU 投与群 0.8%～

4.2%，VAL 群 0.7%，LCZ 400 mg 群 2.9%，及びプラセボ群 1.8%，「カリウムの 20%超の増加」で VAL + AHU 投与群 0.7%～2.2%，VAL 群 2.8%，LCZ 400 mg 群 2.9%，及びプラセボ群 0.0% であった。なお，「BUN の 50%超の増加」及び「カリウムの 20%超の増加」とも VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群での発現率は VAL 群より低かった。

正常範囲を超えて「ALT の 150%超の増加」がみられたのは VAL + AHU 400 mg 群 1.4%，VAL + AHU 50 mg 群 0.8%，LCZ 400 mg 群 0.7%，及び VAL 群 0.7%だけであり，また，正常範囲を超えて「AST の 150%超の増加」がみられたのは VAL + AHU 400 mg 群 0.7%，VAL + AHU 50 mg 群 0.8%，及び VAL 群 0.7%だけであった。

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とその割合をTable 4-19に示す。「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者の割合は，VAL + AHU 400 mg 群 1.4%，VAL + AHU 50 mg 群 0.8%，VAL 群 0.7%，「カリウムが 5.5 mmol/L 超」は，VAL + AHU 400 mg 群 2.8%，VAL + AHU 100 mg 群 2.2%，VAL + AHU 50 mg 群 3.9%，VAL 群 1.4%，LCZ 400 mg 群 1.4%，「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」は，VAL + AHU 400 mg 群 4.9%，VAL + AHU 200 mg 群 2.1%，VAL + AHU 100 mg 群 1.4%，VAL + AHU 50 mg 群 2.3%，VAL 群 2.1%，LCZ 400 mg 群 0.7%，プラセボ群 3.5%，「BUN が 14.28 mmol/L 超」は，VAL + AHU 200 mg 群 2.1%，LCZ 400 mg 群 1.4%，「Na が 130 mmol/L 未満」は，VAL + AHU 400 mg 群 0.7%，VAL 群 0.7%であった。血清クレアチニンの基準（176.8 µmol/L 超）に該当する被験者は認められなかった。

Table 4-19　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とその割合：治療期（A2223 試験，SAF）

		VAL + AHU 400 mg N = 143		VAL + AHU 200 mg N = 145		VAL + AHU 100 mg N = 141		VAL + AHU 50 mg N = 133		VAL N = 143		LCZ 400 mg N = 142		プラセボ N = 58	
臨床検査項目	基準	合計	n (%)	合計	n (%)	合計	n (%)	合計	n (%)	合計	n (%)	合計	n (%)	合計	n (%)
カリウム	≥ 6.0 mmol/L	142	2 (1.4)	144	0 (0.0)	139	0 (0.0)	129	1 (0.8)	142	1 (0.7)	140	0 (0.0)	57	0 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	142	4 (2.8)	144	0 (0.0)	139	3 (2.2)	129	5 (3.9)	142	2 (1.4)	140	2 (1.4)	57	0 (0.0)
	< 3.5 mmol/L	142	7 (4.9)	144	3 (2.1)	139	2 (1.4)	129	3 (2.3)	142	3 (2.1)	140	1 (0.7)	57	2 (3.5)
BUN	> 14.28 mmol/L	142	0 (0.0)	144	3 (2.1)	139	0 (0.0)	129	0 (0.0)	142	0 (0.0)	140	2 (1.4)	57	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 176.8 µmol/L	142	0 (0.0)	144	0 (0.0)	139	0 (0.0)	129	0 (0.0)	142	0 (0.0)	140	0 (0.0)	57	0 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	142	1 (0.7)	144	0 (0.0)	139	0 (0.0)	129	0 (0.0)	142	1 (0.7)	140	0 (0.0)	57	0 (0.0)

Source：A2223 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（各投与群−0.2～0.4 kg），特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2223 試験-Table 14.3-3.1）。

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その割合をTable 4-20に示す。

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，VAL + AHU 400 mg 群 7.0%，VAL + AHU 200 mg 群 6.3%，VAL + AHU 100 mg 群 8.5%，VAL + AHU 50 mg 群 9.8%，VAL 群 11.2%，LCZ 400 mg 群 9.2%，プラセボ群 10.5%であり，VAL + AHU 各用量群及び LCZ 400 mg 群は VAL 群及びプラセボ群より低かった。

Table 4-20　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（A2223 試験，SAF）

Visit	VAL + AHU 400 mg N = 143 N' n (%)	VAL + AHU 200 mg N = 145 N' n (%)	VAL + AHU 100 mg N = 141 N' n (%)	VAL + AHU 50 mg N = 133 N' n (%)	VAL N = 143 N' n (%)	LCZ 400 mg N = 142 N' n (%)	プラセボ N = 58 N' n (%)
ベースライン	143 2 (1.4)	144 3 (2.1)	141 6 (4.3)	133 5 (3.8)	142 15 (10.6)	141 6 (4.3)	58 6 (10.3)
Week 1	143 1 (0.7)	144 3 (2.1)	141 4 (2.8)	132 1 (0.8)	143 6 (4.2)	142 7 (4.9)	57 1 (1.8)
Week 2	142 2 (1.4)	143 3 (2.1)	138 5 (3.6)	129 5 (3.9)	141 2 (1.4)	138 3 (2.2)	56 3 (5.4)
Week 4	140 5 (3.6)	144 2 (1.4)	137 1 (0.7)	129 7 (5.4)	136 4 (2.9)	138 3 (2.2)	55 0 (0.0)
Week 8	138 2 (1.4)	141 3 (2.1)	135 5 (3.7)	125 4 (3.2)	133 6 (4.5)	137 4 (2.9)	53 2 (3.8)
最終評価時	143 2 (1.4)	144 3 (2.1)	141 5 (3.5)	132 4 (3.0)	143 6 (4.2)	142 4 (2.8)	57 2 (3.5)
Any visit (post-baseline)	143 10 (7.0)	144 9 (6.3)	141 12 (8.5)	132 13 (9.8)	143 16 (11.2)	142 13 (9.2)	57 6 (10.5)

Source：A2223 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

ベースライン「臨床的に意味のない所見」から最終評価時に「臨床的に意味のある所見」へと変化した被験者は，VAL + AHU 100 mg 群に 2 名，VAL 群，LCZ 400 mg 群，及びプラセボ群に各 1 名認められた（A2223 試験-Table 14.3-3.5）。

4.3.4 A1306 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-4-A1306 試験

試験の標題

A multi-center, randomized, double-blind, active-controlled, 8-week study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Japanese patients with essential hypertension

治験実施医療機関

61 医療機関（日本）

試験期間

2012 年 6 月 20 日（最初の被験者の最初の来院日）
2013 年 4 月 24 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

本態性高血圧患者を対象に，LCZ 200 mg 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オルメサルタン（OLM）20 mg に対する非劣性を検証する。非劣性が確立された場合は，msSBP のベースラインからの変化量を指標として LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性を検証する。

副次目的

- 投与 8 週間後の msSBP のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 400 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。
- 投与 8 週間後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，LCZ 200 mg 及び 400 mg の有効性を OLM 20 mg 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自由行動下血圧測定（ABPM）による脈圧を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の ABPM による 24 時間，昼間，及び夜間の平均収縮期血圧（maSBP）及び平均拡張期血圧（maDBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ の有効性を OLM と比較評価する。
- 投与 8 週間後の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量を夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に解析し，LCZ の有効性を OLM と比較評価する。
- 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 / 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），及び 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。

- LCZ 200 mg 及び 400 mg の安全性及び忍容性を OLM 20 mg と比較評価する。

探索目的

- 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）に対する LCZ の影響を検討する。
- LCZ の定常状態の薬物動態（PK）を評価する。

試験方法

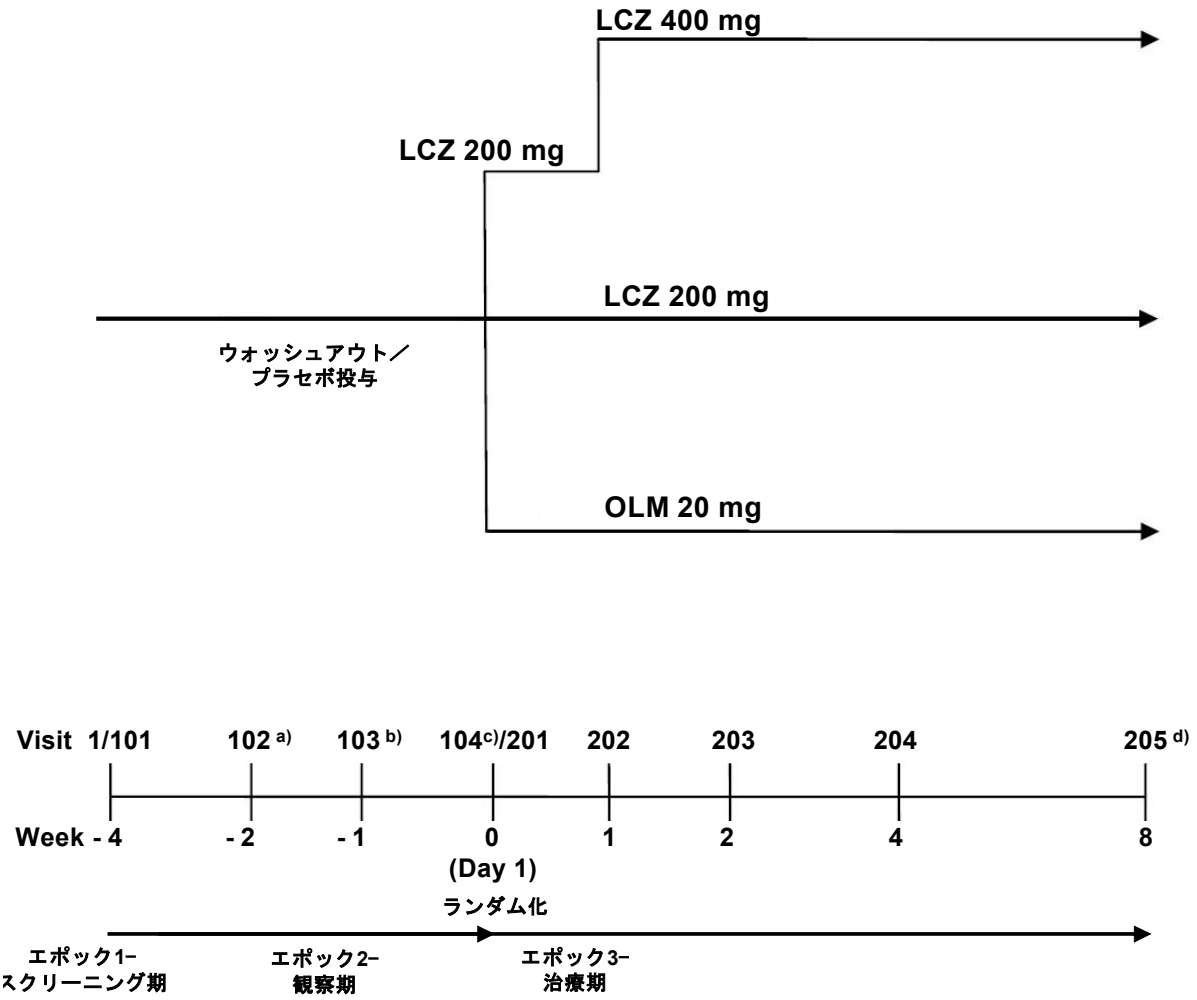
本試験は，日本人の本態性高血圧患者を対象に，LCZ の 2 用量（200 mg 及び 400 mg）又は OLM 20 mg を 8 週間投与して比較評価する，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。本試験は，エポック 1（スクリーニング期），エポック 2（観察期），及びエポック 3（治療期）の 3 期で構成された。

スクリーニング期では，Visit 1 又はそれ以前に患者から同意説明文書への署名を得て，Visit 1 に試験参加に関する被験者の適格性を評価した。組入れ基準を満たした被験者を観察期に組み入れた。

観察期では，既治療被験者は，観察期の開始時（Visit 101）に治験担当医師の指示及び添付文書に従って，使用中の降圧薬を中止又は漸減し，Visit 102 までに中止した。観察期は，既治療被験者では 3～4 週間，未治療被験者では 2 週間とし，単盲検でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を治療期に組み入れた。

治療期では，Visit 201（Week 0，Day 1）に，被験者を双方向 Web 自動応答システム（IWRS）により，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群に 1：1：1 の比でランダム化した。なお，65 歳以上の被験者が治験対象集団の約 30%を占めるようにした。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。

Figure 4-1　　試験のデザイン（A1306 試験）



Source：A1306 試験-Figure 9-3
a) 未治療被験者では，Visit 101 から 2 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 102 とした。
b) Visit 103 は血圧の選択基準に関する評価を再度実施する既治療被験者においてのみ実施した。
c) 既治療被験者では，Visit 103 から 1 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 104 とした。
d) 治療期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：1140 名（380 名／投与群）

目標完了被験者数：1026 名（342 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，1026 名（各投与群 342 名）である。脱落率を 10%と仮定し，目標ランダム化被験者数を計 1140 名（各投与群 380 名）と設定した。この完了被験者の目標数は，主要有効性評価項目である msSBP のベースラインからの変化量に基づいて算出した。msSBP の

ベースラインからの変化量の標準偏差は，過去のデータに基づき 14 mmHg と仮定した。msSBP のベースラインからの変化量の投与群間差が 3.5 mmHg であるという対立仮説の下，両側有意水準 0.05 の優越性検定において上記の完了被験者数が LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する統計学的に有意な差を見出す検出力は 90%となる。

この完了被験者数は，LCZ 200 mg 投与群の msSBP のベースラインからの変化量が OLM 20 mg 投与群よりも 1.5 mmHg 以上大きいという対立仮説の下，事前規定した非劣性限界 2 mmHg，片側有意水準 0.025 の非劣性検定において 90% 以上の検出力を得ることができる。

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
- 20 歳以上の男性又は女性の外来患者
- 未治療であるか，あるいは降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者：
    - 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断された患者，又は高血圧症の既往歴を有するが，Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
    - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，Visit 201 の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満，かつ Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は Visit 103）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
- Visit 201 とその直前の来院時の外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者
- 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遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者

主な除外基準を以下に示す。

- 重症高血圧の患者（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者）
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者
- 二次性高血圧症を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧症には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：腎実質性高血圧，腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄），大動脈縮窄，原発性アルドステロン症，クッシング病，褐色細胞腫，多発性嚢胞腎，薬剤誘発性高血圧
- 過去に LCZ の試験に参加し，実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者

用量及び投与方法

観察期：

Visit 101 の基準を満たした被験者に，単盲検下でプラセボ（2 錠及び 1 カプセル）を 1 日 1 回，既治療被験者には 3～4 週間，未治療被験者には 2 週間投与した。

治療期：

Visit 201 に組入れ基準を満たした被験者をランダム化し，以下の 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で割り付けた。

- LCZ 200 mg 群：LCZ 200 mg を 1 日 1 回 8 週間投与
- LCZ 400 mg 群：LCZ 200 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後に強制増量し，LCZ 400 mg を 1 日 1 回 7 週間投与
- OLM 20 mg 群：OLM 20 mg を 1 日 1 回 8 週間投与

Table 4-1に従って，被験者は治験薬（2 錠及び 1 カプセル）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。

Table 4-1　　治験薬投与錠数（A1306 試験）

期	治験薬	LCZ 200 mg 錠		OLM 20 mg カプセル	
		実薬	プラセボ	実薬	プラセボ
観察期	プラセボ	−	2	−	1
治療期	LCZ 200 mg	1	1	−	1
	LCZ 400 mg [a)]	2	−	−	1
	OLM 20 mg	−	2	1	−

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

本試験で検討した LCZ の用量（200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回）は，軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象とした第 II 相試験 2 試験（外国で実施された A2201 試験及び日本人を含むアジア人患者対象の A2219 試験）に基づき設定した。LCZ 200 mg 及び 400 mg のいずれの用量においても，外来測定による坐位血圧及び ABPM による血圧の両方に対してプラセボ及び対応する用量のバルサルタンよりも有意に高い降圧効果を示した。両試験における LCZ 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり，各用量における有害事象の全体の発現率はプラセボと同様であった。

対照薬選択の根拠

本試験では，降圧薬として世界中で市販されているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）である OLM を実薬対照として使用した。LCZ はアンジオテンシン II 受容体阻害作用とネプリライシン阻害作用を併せ持つため，ARB と同等以上の降圧効果が期待される。本試験では，LCZ の有効性及び安全性を評価するための基準として OLM 20 mg 群を設定した。OLM 20 mg は，本

試験の実施国である日本において最も使用されている用量であるため，本試験の実薬対照としてOLM 20 mg を選択した。

投与（観察）期間

スクリーニング期／観察期：既治療被験者は 3～4 週間，未治療被験者は 2 週間

治療期：8 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：被験者の血圧が治療期へのランダム化の基準を満たしているかどうかを適切に評価できること，試験前の降圧薬の影響を十分にウォッシュアウトできること，被験者の服薬遵守状況を評価できること，及び血圧のベースライン値を決定できることを目的として観察期を 2～4 週間と設定した。この方法は，ICH E12 ガイドライン及び欧州医薬品委員会（CPMP）ガイダンスに則している。

治療期：LCZ の各用量（200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回）の降圧効果を OLM（20 mg 1 日 1 回）と比較評価するための十分な期間を確保するために 8 週間と設定した。

Table 4-2　　検査・観察スケジュール（A1306 試験）

期		スクリーニング期	観察期				治療期				
Visit		1[b]	101[b]	102[c]	103[d]	104[e]	201	202	203	204	205[f]
週（Week）（既治療／未治療）		−4/−2	−4/−2	−2/-	−1/-		0 Day 1	1	2	4	8
日（Day）（既治療／未治療）	区分[a]	−28/−14	−28/−14	−14/-	−7/-		1	8	15	29	57
同意取得	D/S	X									
選択／除外基準	D	X	X	X	X		X				
スクリーニング記録	S	X		X	X	X	X				X
各期の中止・完了記録	D	X	X	X	X	X					X
ランダム化	DS						X				
IWRS への連絡	S	X	X	X	X	X	X				X
降圧薬の中止／漸減中止	S		X								
被験者背景情報	D	X									
既往歴／現病歴	D	X									
高血圧歴	D	X									
喫煙歴	D	X									
診察	S	X		X	X	X	X				X
身長	D	X									
体重	D	X									X
ウエストの周囲径	D	X									
血圧値／脈拍数	D	X		X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図検査	D	X									X
ABPM[g]	D/DS						X				X
総合的な臨床検査（空腹時）[h]	D/DS		X				X			X	X
簡易安全性臨床検査[i]	D/DS								X		

期		スクリーニング期	観察期				治療期				
Visit		1[b]	101[b]	102[c]	103[d]	104[e]	201	202	203	204	205[f]
週（Week）（既治療／未治療）		−4/−2	−4/−2	−2/-	−1/-		0 Day 1	1	2	4	8
日（Day）（既治療／未治療）	区分[a]	−28/−14	−28/−14	−14/-	−7/-		1	8	15	29	57
尿検査（尿試験紙）	D/DS		X								
妊娠検査[j]	D/DS		X				X				X
卵胞刺激ホルモン[k]	D/DS		X								
バイオマーカー測定[l]	D/DS						X				X
PK 評価用採血[m]	D/DS										X
前治療／併用薬	D	X		X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬交付	D/S		X	X	X		X	X	X	X	
治験薬管理	D/S			X	X	X	X	X	X	X	X
試験終了情報	S										X

Source：A1306 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) Visit 1 の時点で組入れ基準を満たした被験者では Visit 1 と Visit 101 を同時に行うことを可とした。
c) 未治療被験者では，単盲検プラセボ投与の開始（Visit 101）から 2 週間後に Visit 201 を実施した。未治療被験者では，Visit 101 から 2 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 102 とした。既治療被験者では，単盲検プラセボ投与の開始（Visit 101）から 2 週間後に Visit 102 を実施した。
d) Visit 103 は，既治療被験者においてのみ，以下の 2 つ状況で Visit 102 の 1 週間後に実施した：（1）Visit 102 の msSBP が 140 mmHg 未満の被験者では，次の来院を Visit 103 とした，及び（2）Visit 102 の msSBP が 140 mmHg 以上であったものの，次の来院時に 150 mmHg 未満であった場合は，Visit 102 の次の来院を Visit 201 ではなく Visit 103 とした。
e) 既治療被験者において Visit 103 から 1 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 104 とした。観察期中に試験を中止した被験者では，Visit 104 で規定されている項目を実施した。
f) 最終来院時の評価は，試験を中止した被験者でも実施した。ランダム化後から Visit 205 前に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。
g) ABPM は一部の被験者で実施した。ABPM 装置の着脱のため各評価につき 2 回来院した。ABPM はベースライン（Visit 201）における ABPM を問題なく完了した被験者のみ，Visit 205 に実施した。
h) 被験者が絶食していなかった場合，空腹時の臨床検査値を得るように臨床検査用検体の採取スケジュールを 2 日以内に調整した。
i) 簡易安全性臨床検査として，BUN，血清クレアチニン，カリウム，Na，及び肝機能検査値を評価した。
j) 妊娠可能な女性のみ。Visit 101 及び Visit 205 に血清妊娠検査を中央検査機関で実施し，Visit 201 に尿試験紙を用いた尿妊娠検査を実施医療機関で実施した。
k) 閉経しているか否かを確認するため，一部の女性被験者で実施した。
l) バイオマーカーは一部の被験者で測定した。
m) PK 評価用血液検体は，最終来院時（Visit 205 又は治療期中の中止時来院）に一部の被験者で採取した。

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

- Week 8（最終評価時）の msSBP のベースラインからの変化量

（2）重要な副次評価項目

- 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

（3）主な副次評価項目

- 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- ABPM による血圧
  最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量
  最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量
  最終評価時の昼間及び夜間の maDBP 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
- 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
- 最終評価時の夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量

（4）探索的評価項目

- 血漿中 NT-proBNP 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

- トラフ時のバルサルタン，LBQ657（sacubitrilat），及びサクビトリルの血漿中濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（RAN）：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。

- 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，治療期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対象集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 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療薬の投与群に基づき解析した。

（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 msSBP のベースライン（Week 0，Visit 201）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）で補完した。

LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性を，以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_{0,n}$：$\mu - \nu \geq \Delta$

$H_{1,n}$：$\mu - \nu < \Delta$

μ 及び ν は，それぞれ LCZ 200 mg 群及び OLM 20 mg 群における最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（μ, ν = 最終評価時 − ベースライン）の平均値をあらわし，Δ は非劣性限界として 2 mmHg を定義した。

群間比較の解析モデルとして，一元配置共分散分析（one-way analysis of covariance，以降，ANCOVA）モデルを用い，投与群を要因，msSBP のベースライン値を共変量として，最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を解析した。投与群間の比較は，片側有意水準 0.025 で実施した。投与群間差の両側 95% CI を示した。

非劣性検定の結果が統計学的に有意で，LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性が確立された場合に，優越性検定を実施した。LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する優越性を，以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した（μ 及び ν の定義は前述と同様）。

$H_{0,s}$：$\mu = \nu$

$H_{1,s}$：$\mu \neq \nu$

群間比較の解析モデルとして，非劣性検定と同じ ANCOVA モデルを用い，両側有意水準 0.05 で実施した。

重要な副次評価項目：

重要な副次評価項目は，最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量とした。投与後 1 時間ごとの maSBP を 24 時間にわたって算出した。1 時間ごとの maSBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量に対する投与群の影響を評価するため，各時間におけるベースラインからの変化量に対して一元配置反復測定共分散分析（one-way repeated measurement analysis of covariance，以降，反復測定 ANCOVA）モデルを用いた。各時間における maSBP のベースラインからの変化量は，最終評価時とベースラインの間で対応する各時間の maSBP の差を求めることにより算出した。投与群及び投与後時間（1～24 時間）を要因，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た。投与群内での影響を評価するため，ベースラインからの 1 時間ごとの変化量を要約した。また，24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差及びその 95% CI を示した。

副次評価項目：

- msDBP のベースラインからの変化量：msDBP のベースライン値を共変量として，主要評価項目と同様の解析を実施した。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP の血圧コントロール率，及び msSBP のレスポンダー率は，投与群を要因，msSBP 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て解析した。最終評価時の msDBP の血圧コントロール率及び msDBP のレスポンダー率は，msDBP のベースライン値を共変量として，同様の解析を実施した。
- 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，maSBP と同様の解析を実施した。
- 昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量：24 時間 maSBP 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 maSBP のベースラインからの変化量を解析した。このモデルには，投与群，時間（昼間，夜間），及び投与群と時間の交互作用を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として含めた。
- 昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，昼間及び夜間の maSBP と同様の解析を実施した。
- ABPM による脈圧のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間脈圧の平均値を共変量として，maSBP と同様の解析を実施した。
- 外来測定による脈圧のベースラインからの変化量：外来測定による脈圧のベースライン値を共変量として，msSBP と同様の解析を実施した。

- 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）：dipper 及び non-dipper 別に，maSBP 及び maDBP の記述統計量を示した。なお，ベースライン時の夜間の maSBP が昼間に比べて 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：血漿中 NT-proBNP について，投与群別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 201）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。

（4）PK

- PK の評価は SAF に対して行った。
- トラフ時のバルサルタン，sacubitrilat，及びサクビトリルの血漿中濃度の記述統計量を投与量別に算出した。

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被験者のうち，1161 名がランダム化され（LCZ 200 mg 群 387 名，400 mg 群 385 名，及び OLM 20 mg 群 389 名），ランダム化された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 1105 名（95.2%）が試験を完了した。試験を中止した被験者は LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 16 名（4.1%），14 名（3.6%），及び 26 名（6.7%）であり，LCZ 投与群の中止率は OLM 20 mg 群に比べて低かった。中止理由は，いずれの投与群でも有害事象及び効果不十分が多く，これらはいずれも LCZ 投与群に比べて OLM 20 mg 群で多かった。

Table 4-3　　被験者の内訳（A1306 試験，RAN）

	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	OLM 20 mg n (%)	合計 n (%)
ランダム化	387	385	389	1161
完了例数	371 (95.9)	371 (96.4)	363 (93.3)	1105 (95.2)
中止例数	16 (4.1)	14 (3.6)	26 (6.7)	56 (4.8)
中止理由				
有害事象	7 (1.8)	6 (1.6)	12 (3.1)	25 (2.2)
効果不十分	4 (1.0)	4 (1.0)	10 (2.6)	18 (1.6)
投与遵守違反	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
医師の判断	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	7 (0.6)
技術的な問題	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
同意撤回	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (0.3)

Source：A1306 試験-Table 14.1-1.3
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 1161 名が FAS 及び SAF に含まれ，1092 名（94.1%）が PPS に含まれた。

Table 4-4　　解析対象集団（A1306 試験）

解析対象集団	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	OLM 20 mg n (%)	合計 n (%)
RAN	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
FAS	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
SAF	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
PPS	368 (95.1)	365 (94.8)	359 (92.3)	1092 (94.1)

Source：A1306 試験-Table 14.1-3.1
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

FAS 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。

性別は男性が各投与群で 68.2%～73.5%を占め，被験者はすべて日本人であった。年齢の平均値は各投与群で 57.9～59.6 歳であり，65 歳以上の割合は各投与群で 30.7%～35.0%であった。人口統計学的特性及びその他の特性は，ほとんどの項目で投与群間に不均衡はなかったが，推算糸球体濾過量（eGFR）区分が 30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者の割合は，LCZ 200 mg 群（23.3%）で LCZ 400 mg 群（29.4%）及び OLM 20 mg 群（33.7%）より低かった。

Table 4-5　　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A1306 試験，FAS）

	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	合計 N = 1161
性別 – n (%)				
男性	264 (68.2)	268 (69.6)	286 (73.5)	818 (70.5)
女性	123 (31.8)	117 (30.4)	103 (26.5)	343 (29.5)
人種 – n (%)				
アジア人	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
民族 – n (%)				
日本	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
年齢（歳）				
n	387	385	389	1161
平均値	57.9	58.7	59.6	58.7
標準偏差	10.87	10.50	10.50	10.64
年齢区分（歳）– n (%)				
< 65	268 (69.3)	258 (67.0)	253 (65.0)	779 (67.1)
≥ 65	119 (30.7)	127 (33.0)	136 (35.0)	382 (32.9)
< 75	361 (93.3)	366 (95.1)	357 (91.8)	1084 (93.4)
≥ 75	26 (6.7)	19 (4.9)	32 (8.2)	77 (6.6)
BMI（kg/m^2）				
n	387	385	389	1161
平均値	25.4	25.3	25.6	25.4
標準偏差	3.66	3.93	3.79	3.80
BMI 区分（kg/m^2）– n (%)				
BMI < 20	17 (4.4)	19 (4.9)	17 (4.4)	53 (4.6)
20 ≤ BMI < 25	177 (45.7)	183 (47.5)	173 (44.5)	533 (45.9)
25 ≤ BMI < 30	150 (38.8)	144 (37.4)	156 (40.1)	450 (38.8)
BMI ≥ 30	43 (11.1)	39 (10.1)	43 (11.1)	125 (10.8)
高血圧罹病期間（年）				
n	386	384	388	1158
平均値	8.4	8.3	8.9	8.5
標準偏差	6.76	6.72	7.17	6.88
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2）– n (%)				
30 ≤ eGFR < 60	90 (23.3)	113 (29.4)	131 (33.7)	334 (28.8)
60 ≤ eGFR < 90	275 (71.1)	250 (64.9)	242 (62.2)	767 (66.1)
eGFR ≥ 90	22 (5.7)	22 (5.7)	16 (4.1)	60 (5.2)

	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	合計 N = 1161
糖尿病の合併 – n (%)				
あり	29 (7.5)	35 (9.1)	43 (11.1)	107 (9.2)
なし	358 (92.5)	350 (90.9)	346 (88.9)	1054 (90.8)

Source：A1306 試験-Table 14.1-4.1

ベースラインの msSBP，msDBP，外来測定による脈圧，24 時間 maSBP，24 時間 maDBP，及び ABPM による脈圧をTable 4-6に示す。

各投与群のベースラインの msSBP（平均値，以下同様）は 157.6～158.4 mmHg，msDBP は 93.8～94.8 mmHg，外来測定による脈圧は 63.4～63.8 mmHg，24 時間 maSBP は 147.3～148.7 mmHg，24 時間 maDBP は 91.8～92.9 mmHg，及び ABPM による脈圧は 55.1～55.8 mmHg であった。ベースラインの血圧に投与群間で不均衡はなかった。

Table 4-6　　ベースラインの血圧（A1306 試験，FAS）

	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	合計 N = 1161
msSBP (mmHg)				
n	387	385	389	1161
平均値	157.7	158.4	157.6	157.9
標準偏差	6.89	7.29	6.77	6.99
中央値	155.5	156.0	155.5	155.5
最小値	150.0	150.0	150.0	150.0
最大値	178.8	178.5	178.3	178.8
msDBP (mmHg)				
n	387	385	389	1161
平均値	94.3	94.8	93.8	94.3
標準偏差	9.38	9.76	9.65	9.60
中央値	94.5	96.5	95.0	95.5
最小値	66.8	58.0	59.3	58.0
最大値	109.5	109.8	109.5	109.8
外来測定による脈圧（mmHg）				
n	387	385	389	1161
平均値	63.4	63.6	63.8	63.6
標準偏差	10.25	11.33	11.14	10.91
中央値	62.5	62.0	61.5	62.0
最小値	44.3	40.5	42.5	40.5
最大値	103.8	102.3	99.3	103.8
24 時間 maSBP (mmHg)				
n	216	216	200	632
平均値	147.8	148.7	147.3	148.0
標準偏差	11.69	11.01	12.34	11.67

	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	合計 N = 1161
中央値	147.2	148.8	146.5	147.3
最小値	114.8	118.1	119.6	114.8
最大値	180.2	178.9	190.8	190.8
24 時間 maDBP (mmHg)				
n	216	216	200	632
平均値	92.7	92.9	91.8	92.5
標準偏差	11.16	10.23	10.49	10.63
中央値	93.0	93.9	91.1	93.0
最小値	63.0	64.1	61.9	61.9
最大値	117.7	114.5	116.3	117.7
ABPM による脈圧（mmHg）				
n	216	216	200	632
平均値	55.1	55.8	55.5	55.5
標準偏差	10.52	10.60	10.16	10.42
中央値	53.9	54.0	54.6	54.1
最小値	36.2	34.3	35.8	34.3
最大値	96.3	91.1	95.1	96.3

Source：A1306 試験-Table 14.1-4.2
24 時間 maSBP，24 時間 maDBP，及び ABPM による脈圧は，ベースライン及び最終評価時に ABPM が測定された被験者に基づく算出

有効性の結果

（1）主要評価項目

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 4-7に示す。

最終評価時の msSBP は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対し，最初に LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性を検証した。投与群間差（LCZ 200 mg 群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均（95% CI）は−5.01（−6.949, −3.061）mmHg であった。95% CI の上限が治験実施計画書で定義した非劣性限界である 2 mmHg を超えなかったことから，LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性が検証された（$p < 0.001$）。

非劣性が確立されたことから，LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する優越性検定を実施した。LCZ 200 mg 群における最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量は，OLM 20 mg 群に比べて有意に大きく（$p < 0.001$），LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する優越性が検証された。

LCZ 400 mg 群と OLM 20 mg 群との比較では，最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量における投与群間差（LCZ 400 mg 群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は−6.97 mmHg であった。

msSBP のベースラインからの変化量は LCZ 400 mg 群で OLM 20 mg 群に比べて有意に大きかった（$p < 0.001$）。また，LCZ 400 mg 群の変化量は，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。

Table 4-7　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

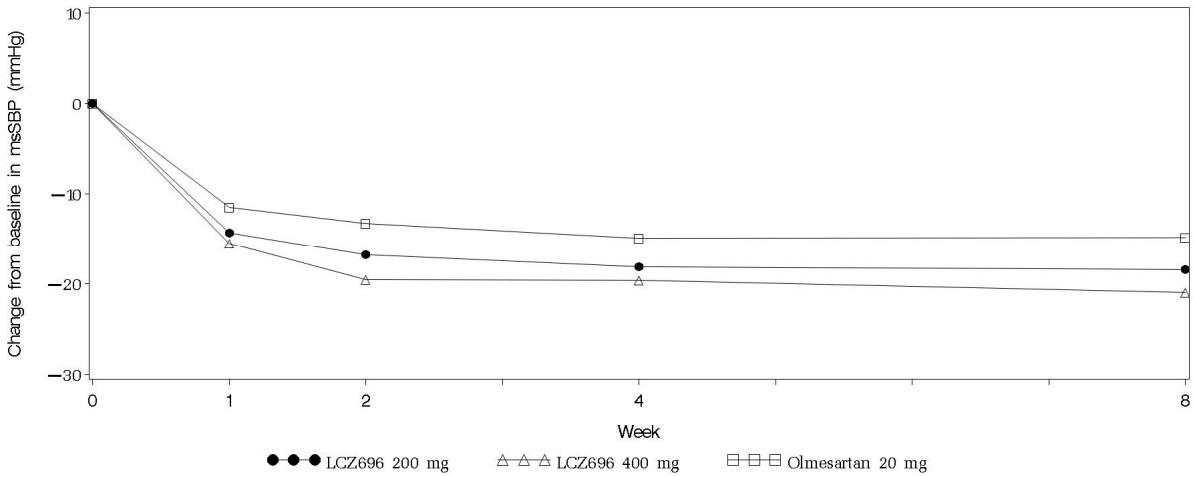
		ベースラインからの変化量			
投与群	N	LSmean (SE)			
LCZ 200 mg	387	−18.21 (0.702)			
LCZ 400 mg	385	−20.18 (0.704)			
OLM 20 mg	389	−13.20 (0.700)			
		ベースラインからの変化量の投与群間差			
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値（非劣性）	p 値（優越性）
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		−5.01 (0.991)	(−6.949, −3.061)	< 0.001*	< 0.001*
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−6.97 (0.993)	(−8.922, −5.025)		< 0.001*

Source：A1306 試験-Table 14.2-1.3
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。
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
* 以下の基準で有意であることを示す。
LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性検定は，非劣性限界 2 mmHg 及び片側有意水準 0.025 にて実施し，優越性検定は両側有意水準 0.05 で実施した。

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 4-2に示す。

LCZ 投与群の msSBP は，OLM 20 mg 群に比べて Week 1 から大きく低下し，その傾向は Week 8 まで維持された。LCZ 400 mg 群では，投与開始 1 週間は LCZ 200 mg を投与したため，Week 1 の msSBP は LCZ 200 mg 群と同程度であったが，LCZ 400 mg に増量 1 週間後の Week 2 以降，LCZ 400 mg 群の msSBP は LCZ 200 mg 群に比べて低下した。なお，Week 4 以降では msSBP はいずれの投与群でも安定して推移した。

Figure 4-2　　msSBP のベースラインからの変化量の推移（A1306 試験，FAS）



Source：A1306 試験-Table 14.2-1.5，Figure 14.2-1.3

（2）副次評価項目

1）最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msDBP 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 msDBP のベースラインからの変化量における投与群間差（LCZ 投与群－OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−1.85 mmHg 及び −2.89 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$）。また，LCZ 400 mg 群の変化量は，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。

Table 4-8　　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

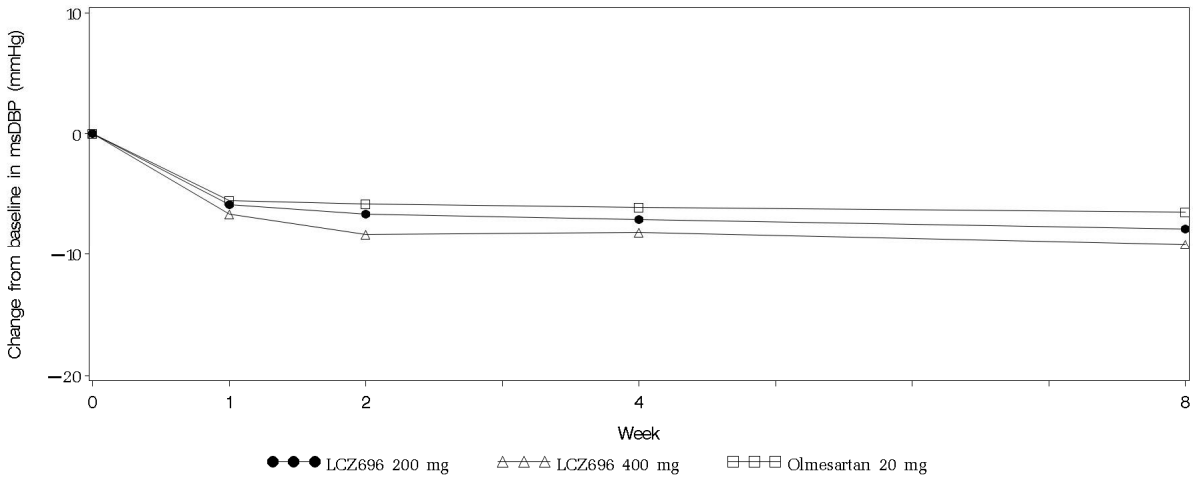
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 200 mg	387	−7.76 (0.404)		
LCZ 400 mg	385	−8.79 (0.406)		
OLM 20 mg	389	−5.91 (0.404)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		−1.85 (0.571)	(−2.976, −0.734)	0.001*
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−2.89 (0.572)	(−4.008, −1.762)	< 0.001*

Source：A1306 試験-Table 14.2-2.3
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。
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。

msDBP 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。

LCZ 投与群の msDBP は， OLM 20 mg 群に比べて Week 1 から大きく低下し，その傾向は Week 8 まで維持された。LCZ 400 mg 群では，投与開始 1 週間は LCZ 200 mg を投与したため，Week 1 での msDBP は LCZ 200 mg 群と同程度であったが，LCZ 400 mg に増量 1 週間後の Week 2 以降，LCZ 400 mg 群の msDBP は LCZ 200 mg 群に比べて低下した。

Figure 4-3　　msDBP のベースラインからの変化量の推移（A1306 試験，FAS）



Source：A1306 試験-Table 14.2-2.5，Figure 14.2-1.4

2）最終評価時の msSBP / msDBP 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。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 投与群において OLM 20 mg 群と比べていずれも有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。

Table 4-9　　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A1306 試験，FAS）

群間比較（A vs. B）	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	170/387 (43.9)	128/389 (32.9)	< 0.001 *
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	179/385 (46.5)	128/389 (32.9)	< 0.001 *

Source：A1306 試験-Table 14.2-3.1
p 値は，投与群を要因とし，msSBP 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 msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 53.0%，56.1%，及び 38.0%であり，LCZ 投与群において OLM 20 mg 群と比べてい

ずれも有意に高かった（いずれも $p < 0.001$，ロジスティック回帰モデル）（A1306 試験-Table 14.2-3.4）。

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 62.0%，63.1%，及び 55.8%であり，LCZ 投与群において OLM 20 mg 群と比べていずれも有意に高かった（いずれも $p < 0.05$，ロジスティック回帰モデル）（A1306 試験-Table 14.2-3.6）。

3）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 4-10に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 投与群において OLM 20 mg 群と比べていずれも有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。

Table 4-10　　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A1306 試験，FAS）

群間比較（A vs. B）	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	224/387 (57.9)	167/389 (42.9)	< 0.001 *
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	243/385 (63.1)	167/389 (42.9)	< 0.001 *

Source：A1306 試験-Table 14.2-3.8
p 値は，投与群を要因とし，msSBP 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 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 4-11に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 投与群において OLM 20 mg 群と比べていずれも有意に高かった（いずれも $p < 0.05$）。

Table 4-11　　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A1306 試験，FAS）

群間比較（A vs. B）	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	269/387 (69.5)	236/389 (60.7)	0.002 *
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	270/385 (70.1)	236/389 (60.7)	< 0.001 *

Source：A1306 試験-Table 14.2-3.10
p 値は，投与群を要因とし，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。

5）ABPM

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 4-12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における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均（95% CI）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ −4.66（−5.921，−3.401）mmHg 及び−6.20（−7.465，−4.943）mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$）。

Table 4-12　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

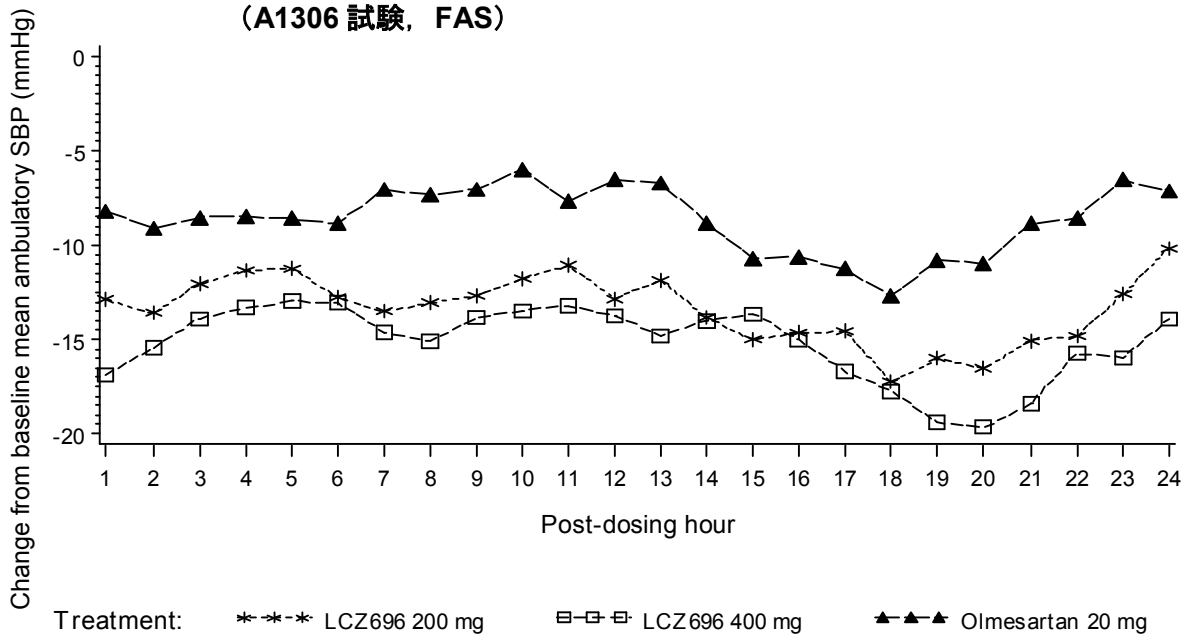
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 200 mg	216	−13.44 (0.445)		
LCZ 400 mg	216	−14.99 (0.445)		
OLM 20 mg	200	−8.78 (0.462)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		−4.66 (0.642)	(−5.921, −3.401)	< 0.001*
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−6.20 (0.642)	(−7.465, −4.943)	< 0.001*

Source：A1306 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，及び投与後時間（1～24 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。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による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 maSBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移をFigure 4-4に示す。

LCZ 投与群での最終評価時の maSBP は，投与開始後 24 時間にわたるすべての時点で，OLM 20 mg 群に比べて顕著に低下した。また，ほとんどの時点で，LCZ 400 mg 群の maSBP は LCZ 200 mg 群に比べて低下した。

Figure 4-4　最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量の 24 時間推移（A1306 試験，FAS）



Source：A1306 試験-Table 14.2-4.3，Figure 14.2-1.7

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 4-13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における投与群間差（LCZ 投与群－OLM 20 mg 群）の最小二乗平均（95% CI）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.08 mmHg 及び−2.88 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$）。

Table 4-13　最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

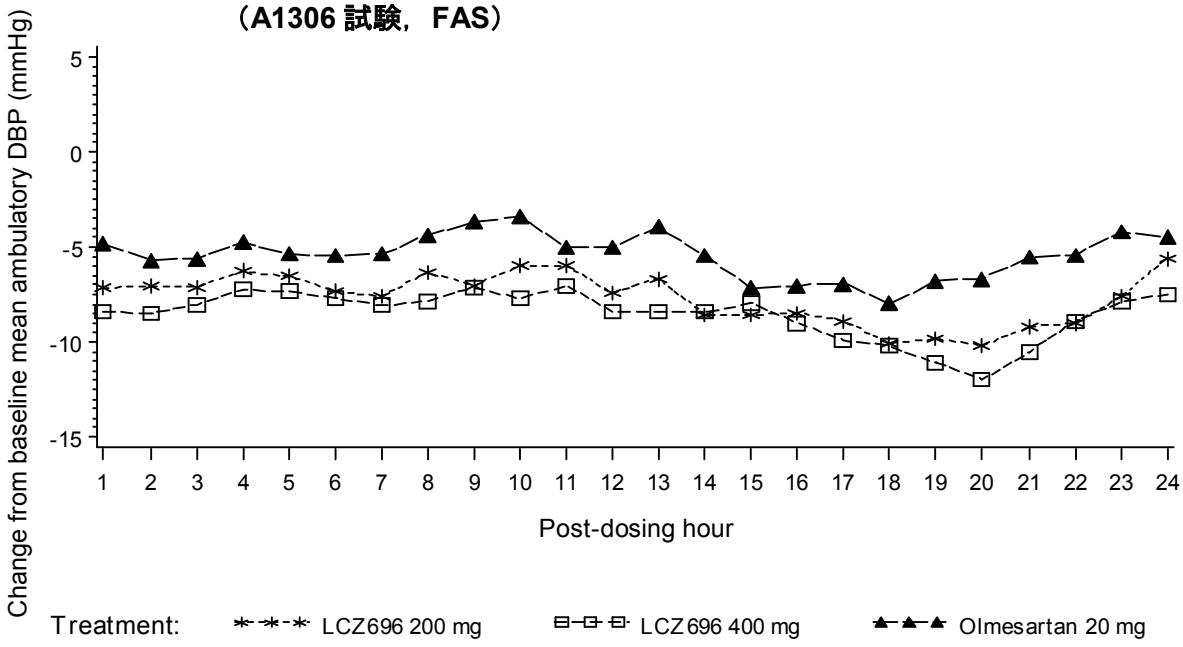
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 200 mg	216	−7.65 (0.295)		
LCZ 400 mg	216	−8.44 (0.295)		
OLM 20 mg	200	−5.56 (0.307)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		−2.08 (0.426)	(−2.921, −1.248)	< 0.001*
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−2.88 (0.426)	(−3.719, −2.046)	< 0.001*

Source：A1306 試験-Table 14.2-4.2
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，及び投与後時間（1～24 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。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による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 maDBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移をFigure 4-5に示す。

LCZ 投与群での最終評価時の maDBP は，投与開始後 24 時間にわたるすべての時点で，OLM 20 mg 群に比べて低下した。また，ほとんどの時点で，LCZ 400 mg 群の変化量は LCZ 200 mg 群に比べて低下した。

Figure 4-5　最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量の 24 時間推移（A1306 試験，FAS）



Source：A1306 試験-Table 14.2-4.4，Figure 14.2-1.8

最終評価時の昼間及び夜間の maSBP

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−12.60 mmHg，−14.44 mmHg，及び −7.87 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−4.72 mmHg 及び−6.57 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$，反復測定 ANCOVA）。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−15.13 mmHg，−16.09 mmHg，及び−10.65 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−4.49 mmHg 及び−5.45 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$，反復測定 ANCOVA）（A1306 試験-Table 14.2-4.11）。

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−7.01 mmHg，−8.00 mmHg，及び−4.95 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.06 mmHg 及び−3.05 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−8.82 mmHg，−9.42 mmHg，及び−6.79 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.03 mmHg 及び−2.64 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）（A1306 試験-Table 14.2-4.12）。

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（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−10.49 mmHg，−11.30 mmHg，及び−7.34 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−3.16 mmHg 及び−3.96 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$，ANCOVA）。また，LCZ 400 mg 群の変化量は，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった（A1306 試験-Table 14.2-5.1）。

7）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（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−5.79 mmHg，−6.57 mmHg，及び−3.20 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.59 mmHg 及び−3.37 mmHg であり，LCZ 投与群の変化量は OLM 20 mg 群に比べていずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$，反復測定 ANCOVA）（A1306 試験-Table 14.2-6.1）。

8）夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）

non-dipper における最終評価時の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP

non-dipper において，最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，OLM 20 mg 群に比べて LCZ 投与群でいずれも有意に大きかった（いずれも

$p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。また，LCZ 400 mg 群の昼間及び夜間の maSBP の変化量は，いずれも LCZ 200 mg 群より大きかった（A1306 試験-Table 14.2-4.15）。

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，OLM 20 mg 群に比べて LCZ 投与群でいずれも有意に大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）（A1306 試験-Table 14.2-4.16）。

dipper における最終評価時の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP

dipper において，最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，OLM 20 mg 群に比べて LCZ 投与群でいずれも大きかったものの，昼間の maSBP における LCZ 200 mg 群と OLM 20 mg 群，夜間の maSBP における LCZ 400 mg 群と OLM 20 mg 群との投与群間にいずれも有意な差はみられなかった（A1306 試験-Table 14.2-4.15）。

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，OLM 20 mg 群に比べて LCZ 投与群でいずれも有意な差はみられなかった（A1306 試験-Table 14.2-4.16）。

（3）探索的評価項目

1）バイオマーカー

496 名の被験者においてベースライン及び最終評価時に血漿中 NT-proBNP を測定した。ベースラインの血漿中 NT-proBNP の幾何平均値 は投与群間で類似していた（LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 7.866 pmol/L，7.680 pmol/L，及び 8.041 pmol/L）。ベースラインの血漿中 NT-proBNP の幾何平均値はすべての投与群で正常範囲内（75 歳以下：0～14.6 pmol/L，75 歳超：0～53 pmol/L）であった。いずれの投与群においても，血漿中 NT-proBNP は最終評価時にベースラインから低下した。最終評価時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化率（幾何平均より算出）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−38.6%，−39.4%，及び−25.6%であり，OLM 20 mg 群に比べて LCZ 投与群で大きな変化がみられた（A1306 試験-Table 14.2-8.1）。

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 200 mg 群及び 400 mg 群で 55.0 及び 55.3 日，OLM 20 mg 群で 54.2 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（A1306 試験，SAF）

投与期間（日）		LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389
記述統計量	n	387	385	389
	平均値	55.0	55.3	54.2
	標準偏差	8.47	7.62	10.76
	中央値	56.0	56.0	56.0
	最小値	1.0	1.0	2.0
	最大値	71.0	70.0	73.0

Source：A1306 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）＝最終投与日 − 初回投与日 ＋1

（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（A1306 試験，SAF）

	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
有害事象	135 (34.9)	136 (35.3)	152 (39.1)
副作用	18 (4.7)	17 (4.4)	17 (4.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.8)
投与中止に至った有害事象	7 (1.8)	6 (1.6)	12 (3.1)

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.1，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 200 mg 群で 34.9%（135/387 名），400 mg 群で 35.3%（136/385 名），及び OLM 20 mg 群で 39.1%（152/389 名）であり，LCZ 投与群の発現率は OLM 20 mg 群に比べてわずかに低かった。

SOC 別では，いずれの投与群も感染症および寄生虫症（LCZ 200 mg 群 17.8%，400 mg 群 17.7%，OLM 20 mg 群 16.7%，以下同順）の発現率が最も高かった。LCZ 400 mg 群では，次いで，臨床検査（4.1%，4.2%，5.4%），胃腸障害（2.3%，3.1%，4.9%），筋骨格系および結合組織障害（1.0%，3.1%，2.3%），皮膚および皮下組織障害（1.0%，3.1%，2.3%）の順に発現率が高かった。LCZ 200 mg 群では，次いで，神経系障害（4.9%，2.6%，4.4%），臨床検査，胃腸障害の順に発現率が高かった。SOC 別で OLM 20 mg 群と比較していずれかの LCZ 投与群で 1%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（17.8%，17.7%，16.7%）だけであった。

PT 別では，いずれの投与群も鼻咽頭炎（12.4%，12.2%，11.8%）の発現率が最も高かった。LCZ 400 mg 群では，次いで，インフルエンザ（0.3%，1.3%，0.3%），背部痛（0.0%，1.3%，0.3%）の発現率が高かった。LCZ 200 mg 群では，次いで，頭痛（1.8%，0.8%，1.0%），咽頭炎（1.3%，1.0%，0.3%），浮動性めまい（1.3%，0.5%，0.8%）の順に発現率が高かった。PT 別で OLM 20 mg 群と比較していずれかの LCZ 投与群で 1%以上発現率が高かった有害事象は，インフルエンザ（0.3%，1.3%，0.3%），咽頭炎（1.3%，1.0%，0.3%），及び背部痛（0.0%，1.3%，0.3%）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（A1306 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
合計	135 (34.9)	136 (35.3)	152 (39.1)
血液およびリンパ系障害			
合計	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害			
合計	3 (0.8)	2 (0.5)	8 (2.1)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
期外収縮	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
耳および迷路障害			
合計	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害			
合計	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.3)
結膜出血	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.5)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
胃腸障害			
合計	9 (2.3)	12 (3.1)	19 (4.9)
腹部不快感	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.8)
胃食道逆流性疾患	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
便秘	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
下痢	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (1.3)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
口唇浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
合計	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口渇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害			
合計	1 (0.3)	5 (1.3)	9 (2.3)
アルコール性脂肪肝	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
アルコール性肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害			
合計	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症			
合計	69 (17.8)	68 (17.7)	65 (16.7)
鼻咽頭炎	48 (12.4)	47 (12.2)	46 (11.8)
インフルエンザ	1 (0.3)	5 (1.3)	1 (0.3)

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
咽頭炎	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)
上気道感染	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)
膀胱炎	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)
胃腸炎	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
扁桃周囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
偽須毛包炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
外陰部炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アデノイド咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
手足口病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
膿皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻炎	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
副鼻腔炎	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症			
合計	4 (1.0)	5 (1.3)	12 (3.1)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
肉離れ	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
外傷後頚部症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
凍瘡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
足骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肋骨骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
刺創	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
臨床検査			
合計	16 (4.1)	16 (4.2)	21 (5.4)
血中ビリルビン増加	2 (0.5)	3 (0.8)	4 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.0)	3 (0.8)	4 (1.0)
血中カリウム増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
血中尿素増加	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図 ST-T 変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
単球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害			
合計	6 (1.6)	4 (1.0)	4 (1.0)
痛風	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
高カリウム血症	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
2 型糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
合計	4 (1.0)	12 (3.1)	9 (2.3)
背部痛	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (0.3)
筋肉疲労	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
変形性関節症	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.8)
脊椎すべり症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 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）			
合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
真珠腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害			
合計	19 (4.9)	10 (2.6)	17 (4.4)
頭痛	7 (1.8)	3 (0.8)	4 (1.0)
浮動性めまい	5 (1.3)	2 (0.5)	3 (0.8)
感覚鈍麻	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.8)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頚腕症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
群発頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害			
合計	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎嚢胞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
膀胱ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害			
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
合計	6 (1.6)	6 (1.6)	5 (1.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
上気道の炎症	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)
咳嗽	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
発声障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
合計	4 (1.0)	12 (3.1)	9 (2.3)
接触性皮膚炎	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)
発疹	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
過角化	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
嵌入爪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害			
合計	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.3)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.0)
不安定血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：A1306 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

治療期における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 200 mg 群で 4.7%（18/387 名），400 mg 群で 4.4%（17/385 名），及び OLM 20 mg 群で 4.4%（17/389 名）であり，いずれの投与群も同程度であった。

SOC 別では，LCZ 400 mg 群では臨床検査（LCZ 200 mg 群 0.8%，400 mg 群 1.3%，OLM 20 mg 群 1.5%，以下同順）の発現率が最も高かった。LCZ 200 mg 群では神経系障害（1.3%，0.5%，0.8%）の発現率が最も高く，次いで臨床検査，代謝および栄養障害（0.8%，0.3%，0.5%）の発現率が高かった。その他の SOC は，いずれの LCZ 投与群においても各 2 名以下の発現であった。SOC 別で OLM 20 mg 群と比較していずれかの LCZ 投与群で 1%以上発現率が高かった副作用は，認められなかった。

PT 別では，いずれの投与群においても各 2 名以下の発現であり，OLM 20 mg 群と比較していずれかの LCZ 投与群で 1%以上発現率が高かった副作用は認められなかった。

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（A1306 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
合計	18 (4.7)	17 (4.4)	17 (4.4)
血液およびリンパ系障害			
合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害			
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害			
合計	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害			
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害			
合計	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.8)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
便秘	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害			
合計	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝胆道系疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査			
合計	3 (0.8)	5 (1.3)	6 (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
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 (0.3)
血中カリウム増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
単球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害			
合計	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)
高カリウム血症	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害			
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害			
合計	5 (1.3)	2 (0.5)	3 (0.8)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害			
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
合計	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
咳嗽	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害			
合計	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害			
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
不安定血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.7
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）重症度別の有害事象

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 5 名に合計 7 件報告された。内訳は，LCZ 200 mg 群で 1 名（くも膜下出血），400 mg 群で 1 名（冠動脈硬化症と肝胆道系疾患），及び OLM 20 mg 群で 3 名（心房細動と上室

性頻脈が 1 名，胆管結石及び変形性関節症が各 1 名）であった（A1306 試験-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。それぞれの投与群で各 1 名が高度の有害事象により投与中止に至った（LCZ 200 mg 群；くも膜下出血，LCZ 400 mg 群；冠動脈硬化症と肝胆道系疾患，OLM 20 mg 群；心房細動と上室性頻脈）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，治療期に死亡の報告はなく，治験中止から 30 日間の追跡調査期間に 1 名（OLM 20 mg 群，心肺停止）の死亡が報告された。

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。

投与群別の重篤な有害事象の発現率は LCZ 200 mg 群で 0.3%（1/387 名），LCZ 400 mg 群で 0.3%（1/385 名），及び OLM 20 mg 群で 1.8%（7/389 名）であり，OLM 20 mg 群の発現率は LCZ 投与群と比べて高かった。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象はなく，いずれの事象も 1 名ずつの報告であった。

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，LCZ 200 mg 群のくも膜下出血（1 名），400 mg 群の肝胆道系疾患（1 名），OLM 20 mg 群の白内障（1 名）であった。これらのうち，投与中止に至った有害事象は，くも膜下出血及び肝胆道系疾患であった。

肝機能に関連する重篤な有害事象が 3 名にみられ，投与群別では LCZ 400 mg 群に 1 名（肝胆道系疾患）及び OLM 20 mg 群に 2 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，胆管結石）であった。

なお，治療期に報告された重篤な有害事象のうち，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失が確認されたが，それ以外の事象は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（A1306 試験，SAF）

PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
合計	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.8)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 (0.3)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.5
PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。

Table 4-19　投与群別の重篤な有害事象の一覧：治療期（A1306 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象 (PT)	発現日 (日) [a]	消失日 (日) [a]	持続期間 (日)	重症度	関連	処置 [b]	治療 [c]	分類 [d]
LCZ 200 mg	JPN/1634011	75/F/AS	くも膜下出血	14	— [e]	— [e]	高度	否定できない	4	1	18
LCZ 400 mg	JPN/1614019	62/F/AS	肝胆道系疾患	51	— [e]	— [e]	高度	否定できない	4	1	18
			冠動脈硬化症	51	— [e]	— [e]	高度	否定できる	4	10	18
OLM 20 mg	JPN/1602008	51/F/AS	変形性関節症	38	— [e]	— [e]	高度	否定できる	1	1	18
	JPN/1605001	40/M/AS	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	35	20	軽度	否定できる	4	1	18
	JPN/1607026	50/M/AS	脳梗塞	14	— [e]	— [e]	中等度	否定できる	4	1	18
	JPN/1611003	47/M/AS	胆管結石	58	— [e]	— [e]	高度	否定できる	1	10	18
	JPN/1614023	79/F/AS	上室性頻脈	11	— [e]	— [e]	高度	否定できる	4	10	18
	JPN/1632026	54/F/AS	橈骨骨折	13	— [e]	— [e]	中等度	否定できる	4	10	18
	JPN/1638018	70/F/AS	白内障	29	— [e]	— [e]	中等度	否定できない	1	1	18

Source：A1306 試験-Listing 14.3.2-1.2
実施国：JPN = 日本
性別：F = 女性，M = 男性
人種：AS = アジア人
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
c) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
d) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要
e) 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，中止に至った有害事象の一覧をTable 4-21に示す。

投与群別の投与中止に至った有害事象の発現率は LCZ 200 mg 群で 1.8%（7/387 名），LCZ 400 mg 群で 1.6%（6/385 名），及び OLM 20 mg 群で 3.1%（12/389 名）であり，LCZ 投与群の発現率は OLM 20 mg 群に比べて低かった。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（OLM 20 mg 群 4 名）だけであった。

投与中止に至った有害事象のうち，治験薬との関連を否定できなかった事象は，LCZ 200 mg 群の胃炎，悪心，便秘，及びくも膜下出血（各 1 名），LCZ 400 mg 群の肝胆道系疾患及びそう痒症（各 1 名），OLM 20 mg 群の高血圧，不安定血圧，血圧上昇，血管浮腫，及び蕁麻疹（各 1 名）であった。

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（A1306 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
合計	7 (1.8)	6 (1.6)	12 (3.1)
心臓障害			
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
冠動脈硬化症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害			
合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害			
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系疾患	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症			
合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
凍瘡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査			
合計	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	LCZ 200 mg N = 387 n (%)	LCZ 400 mg N = 385 n (%)	OLM 20 mg N = 389 n (%)
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 (0.3)
神経系障害			
合計	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
群発頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害			
合計	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.3)
高血圧	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.0)
不安定血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.6
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。

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（A1306 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	SAE	有害事象 (PT)	発現日 (日)[a]	消失日 (日)[a]	持続期間 (日)	重症度	関連	処置[b]	治療[c]	分類[d]
LCZ 200 mg	JPN/1612035	43/M/AS	No	高血圧	3	5	3	軽度	否定できる	4	10	18
	JPN/1614001	68/F/AS	No	血圧上昇	1	1	1	中等度	否定できる	4	10	18
	JPN/1622021	74/M/AS	No	胃炎	12	—[e]	—[e]	軽度	否定できない	4	10	18
			No	悪心	12	29	18	中等度	否定できない	4	10	18
			No	便秘	25	—[e]	—[e]	軽度	否定できない	4	10	18
	JPN/1631005	54/M/AS	No	群発頭痛	13	—[e]	—[e]	軽度	否定できる	4	10	18
	JPN/1634011	75/F/AS	Yes	くも膜下出血	14	—[e]	—[e]	高度	否定できない	4	1	18
	JPN/1636004	54/F/AS	No	咳嗽	11	—[e]	—[e]	軽度	否定できる	4	10	18
	JPN/1646009	63/F/AS	No	凍瘡	16	—[e]	—[e]	軽度	否定できる	4	1	18
LCZ 400 mg	JPN/1603028	56/F/AS	No	血中カリウム増加	18	38	21	軽度	否定できる	4	1	18
	JPN/1614019	62/F/AS	Yes	肝胆道系疾患	51	—[e]	—[e]	高度	否定できない	4	1	18
			Yes	冠動脈硬化症	51	—[e]	—[e]	高度	否定できる	4	10	18
	JPN/1614020	62/F/AS	No	血圧上昇	1	1	1	中等度	否定できる	4	10	18
	JPN/1615017	55/F/AS	No	頭痛	29	—[e]	—[e]	中等度	否定できる	4	10	18
	JPN/1617015	57/M/AS	No	そう痒症	2	5	4	軽度	否定できない	4	1	18
	JPN/1626005	56/M/AS	No	感覚鈍麻	19	—[e]	—[e]	軽度	否定できる	4	1	18
OLM 20 mg	JPN/1601013	45/M/AS	No	高血圧	13	—[e]	—[e]	軽度	否定できない	4	1	18
	JPN/1605001	40/M/AS	Yes	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	35	20	軽度	否定できる	4	1	18
	JPN/1607026	50/M/AS	Yes	脳梗塞	14	—[e]	—[e]	中等度	否定できる	4	1	18
	JPN/1608009	42/M/AS	No	高血圧	6	—[e]	—[e]	軽度	否定できる	4	1	18
	JPN/1608028	65/F/AS	No	高血圧	15	—[e]	—[e]	軽度	否定できる	4	1	18
	JPN/1614023	79/F/AS	No	心房細動	11	39	29	高度	否定できる	4	10	18
			Yes	上室性頻脈	11	—[e]	—[e]	高度	否定できる	4	10	18
	JPN/1620015	72/F/AS	No	不安定血圧	31	—[e]	—[e]	中等度	否定できない	4	1	18
	JPN/1620028	76/M/AS	No	頻脈	2	2	1	軽度	否定できる	4	1	18
	JPN/1632026	54/F/AS	Yes	橈骨骨折	13	—[e]	—[e]	中等度	否定できる	4	10	18
	JPN/1633007	69/M/AS	No	血圧上昇	19	—[e]	—[e]	中等度	否定できない	4	1	18
	JPN/1636013	57/F/AS	No	高血圧	30	—[e]	—[e]	中等度	否定できる	4	1	18
	JPN/1642002	66/M/AS	No	血管浮腫	9	12	4	軽度	否定できない	4	10	19
			No	蕁麻疹	9	—[e]	—[e]	軽度	否定できない	4	10	18

Source：A1306 試験-Listing 14.3.2-1.3
実施国：JPN = 日本
性別：F = 女性，M = 男性
人種：AS = アジア人
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
c) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
d) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要
e) 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有害事象として治験期間中（観察期中及び治療期中）に 3 名に発現した 4 件が Angioedema Adjudication Committee による判定を受けた。これらのうち，OLM 20 mg 群の 1 名に発現した 2 件（血管浮腫及び蕁麻疹）が血管浮腫と判定された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

すべての血液学的検査において，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かった（A1306 試験-Table 14.3-2.1）。

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 200 mg 群 3.9%，400 mg 群 2.3%，OLM 20 mg 群 3.9%）のみであり，正常範囲を超える変動ではなかった（A1306 試験-Table14.3-2.2）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査において，全般的に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かった。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 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群でそれぞれ−16.0 µmol/L 及び−28.1 µmol/L であり，いずれも OLM 20 mg 群の変化量−1.8 µmol/L より大きかった（A1306 試験-Table 14.3-2.1）。

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，「T-Bil の 100%超の増加」（LCZ 200 mg 群 6.5%，400 mg 群 7.0%，OLM 20 mg 群 3.1%，以下同順），「BUN の 50%超の増加」（9.6%，9.1%，8.8%），及び「カリウムの 20%超の増加」（3.4%，3.4%，3.4%）であった。これらのうち，正常範囲を超えた変動は，「T-Bil の 100%超の増加」（0.5%，0.5%，1.0%），「BUN の 50%超の増加」（1.8%，1.6%，1.8%），及び「カリウムの 20%超の増加」（1.3%，1.6%，0.8%）であり，半数以上が正常範囲内の変動であった（A1306 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 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，LCZ 200 mg 群，LCZ 400 mg 群，及び OLM 20 mg 群で，それぞれ 1.8%（7/387 名），1.6%（6/385 名），及び 0.8%（3/388 名）であったが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は，LCZ 400 mg 群の 1 名（0.3%）のみであった。このうち，LCZ 200 mg 群の 7 名中 4 名及び LCZ 400 mg 群の 6 名中 4 名で，高カリウムに対して治療することなく，最終評価時にカリウム値は正常範囲内又はベースライン値に戻った。「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は，LCZ 200 mg 群，LCZ 400 mg 群，及び OLM 20 mg 群で，それぞれ 0.3%（1/387 名），

0.5%（2/385 名），及び 0.3%（1/388 名）であった。このうち，LCZ 投与群 3 名のカリウム値は，低カリウムに対して治療することなく，最終評価時に正常範囲内又はベースライン値に戻った。

「BUN が 14.28 mmol/L 超」に該当した被験者は LCZ 200 mg 群の 1 名（0.3%）のみであった。当該被験者の BUN は，治療することなく最終評価時には 10.71 mmol/L となり，高めであったベースライン値（11.42 mmol/L）より低くなった。

「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者は LCZ 200 mg 群の 1 名（0.3%）のみであった。当該被験者の Na は，治療することなく最終評価時には正常範囲内に戻った。

なお，いずれの投与群も血清クレアチニン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（A1306 試験，SAF）

		LCZ 200 mg N = 387		LCZ 400 mg N = 385		OLM 20 mg N = 389	
臨床検査項目	基準	合計	n (%)	合計	n (%)	合計	n (%)
カリウム	≥ 6.0 mmol/L	387	0 (0.0)	385	1 (0.3)	388	0 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	387	7 (1.8)	385	6 (1.6)	388	3 (0.8)
	< 3.5 mmol/L	387	1 (0.3)	385	2 (0.5)	388	1 (0.3)
BUN	> 14.28 mmol/L	387	1 (0.3)	385	0 (0.0)	388	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 176.8 µmol/L	387	0 (0.0)	385	0 (0.0)	388	0 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	387	1 (0.3)	385	0 (0.0)	388	0 (0.0)

Source：A1306 試験-Table 14.3-2.3

（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（A1306 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，及び Table 14.3-3.5）。

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。

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該当した被験者の割合は，OLM 20 mg 群（4.9%）に比べて LCZ 投与群（LCZ 200 mg 群 8.0%，LCZ 400 mg 群 7.0%）で高かった。

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（A1306 試験，SAF）

	LCZ 200 mg N = 387		LCZ 400 mg N = 385		OLM 20 mg N = 389	
Visit	N’	n (%)	N’	n (%)	N’	n (%)
ベースライン	387	10 (2.6)	385	16 (4.2)	389	8 (2.1)
Week 1	387	9 (2.3)	385	11 (2.9)	389	4 (1.0)
Week 2	382	10 (2.6)	382	14 (3.7)	382	3 (0.8)
Week 4	378	5 (1.3)	379	6 (1.6)	370	7 (1.9)
Week 8	375	11 (2.9)	374	5 (1.3)	366	7 (1.9)
最終評価時	387	11 (2.8)	385	6 (1.6)	389	8 (2.1)
Any visit (post-baseline)	387	31 (8.0)	385	27 (7.0)	389	19 (4.9)

Source：A1306 試験-Table 14.3-3.6
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

ベースライン「臨床的に意味のない所見」から最終評価時に「臨床的に意味のある所見」へと変化した被験者は，LCZ 投与群各 1 名及び OLM 20 mg 群 6 名に認められた（A1306 試験-Table14.3-3.7）。

PK の結果

LCZ 200 mg 群 109 名及び 400 mg 群 110 名における定常状態のバルサルタン，sacubitrilat，及びサクビトリルのトラフ血漿中濃度を測定した。LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群におけるトラフ血漿中濃度の平均値は，バルサルタンがそれぞれ 259.733 ng/mL 及び 543.226 ng/mL，sacubitrilat がそれぞれ 2158.615 ng/mL 及び 4423.827 ng/mL，及びサクビトリルがそれぞれ 0.042 ng/mL 及び 33.206 ng/mL であった（A1306 試験-Table14.2-9.1）。

4.3.5 A2316 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-5-A2316 試験

試験の標題

A 14 week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in elderly patients with essential hypertension

治験実施医療機関

計 82 医療機関（中国，香港，日本，韓国，台湾，フィリピン，タイ）

試験期間

2012 年 8 月 14 日（最初の被験者の最初の来院日）

2013 年 7 月 4 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

アジア人の高齢者の本態性高血圧患者を対象に，LCZ 200 mg の有効性について，投与 10 週間後の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オルメサルタン（OLM）20 mg に対する優越性を検証する。

主要な副次目的

投与 10 週間後の自由行動下血圧測定（ABPM）による 24 時間平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。

その他の副次目的

- 投与 10 週間後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，LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。
- 投与 10 週間後の ABPM による 24 時間平均拡張期血圧（maDBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。
- 投与 4 週間後の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 100 mg の有効性を OLM 10 mg と比較評価する。
- 投与 14 週間後の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量を指標として，LCZ の有効性を OLM と比較評価する。
- 投与 4 週間後，10 週間後，及び 14 週間後の外来測定による脈圧を評価する。

- 投与 10 週間後の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量を指標に，LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。
- 投与 10 週間後の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量を夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に解析し，LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。
- 投与 4 週間後，10 週間後，及び 14 週間後の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満 / 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 4 週間後，10 週間後，及び 14 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 4 週間後，10 週間後，及び 14 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。
- LCZ の安全性及び忍容性を OLM と比較評価する。

試験方法

本試験は，アジア人の高齢者の本態性高血圧患者を対象に，LCZ の有効性を OLM と比較評価する，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。本試験はエポック 1（スクリーニング期），エポック 2（観察期），及びエポック 3（治療期）の 3 期で構成された。

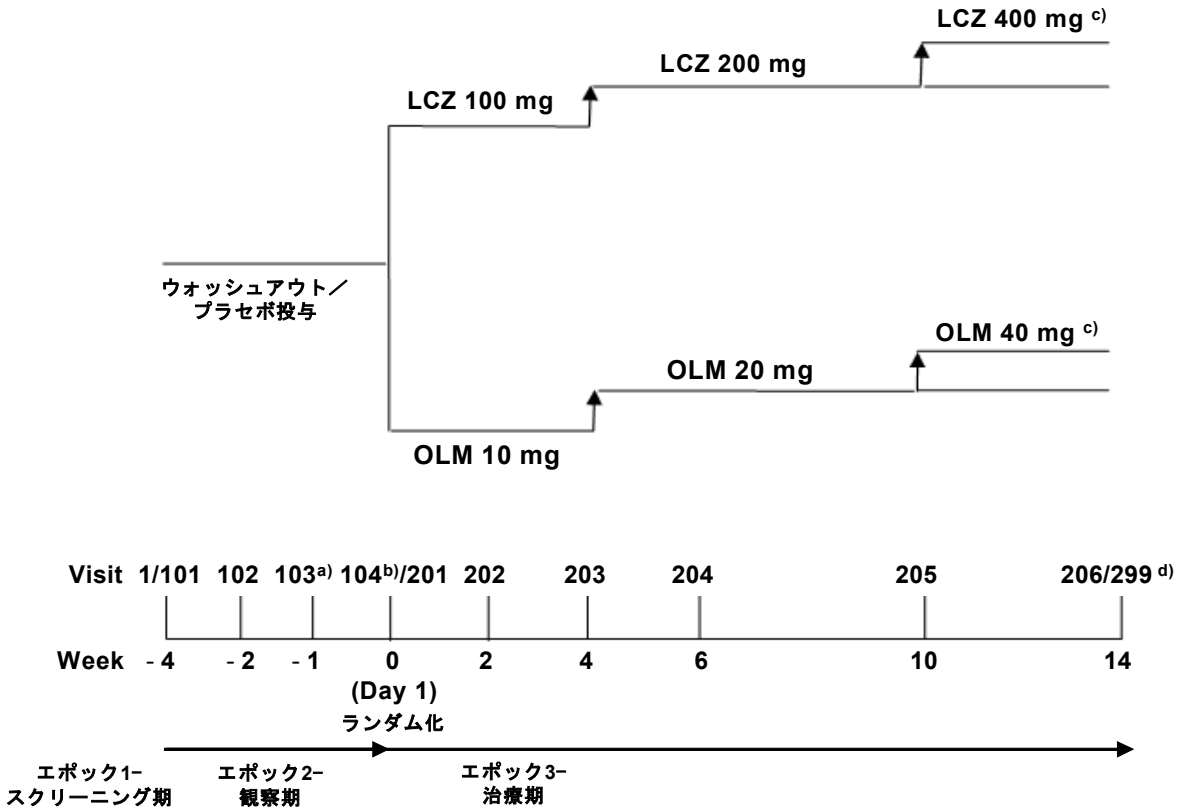
スクリーニング期では，Visit 1 において患者から同意説明文書への署名を得て，試験参加に関する被験者の適格性を評価した。組入れ基準を満たした被験者を観察期に組み入れた。

観察期では，既治療被験者は，観察期の開始時（Visit 101）に治験担当医師の指示及び添付文書に従って，使用中の降圧薬を中止又は漸減し，Visit 102 までに中止した。観察期は，既治療被験者では 3～4 週間，未治療被験者では 2 週間とし，単盲検でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を治療期に組み入れた。

治療期では，Visit 201（Week 0，Day 1）に，被験者を双方向自動応答システム（IRT）により，LCZ を投与する群（LCZ 群）又は OLM を投与する群（OLM 群）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 14 週間投与した。

Visit 201 に LCZ 群は LCZ 100 mg，OLM 群は OLM 10 mg で投与を開始し，それぞれ 1 日 1 回 4 週間投与した。Visit 203（Week 4）に LCZ 群は LCZ 200 mg，OLM 群は OLM 20 mg に，それぞれ強制漸増し，1 日 1 回 6 週間投与した。Visit 205（Week 10）に血圧コントロールが不十分であった被験者は，LCZ 群は LCZ 400 mg，OLM 群は OLM 40 mg に増量し，1 日 1 回 4 週間投与した。それ以外の被験者は，LCZ 群は LCZ 200 mg，OLM 群は OLM 20 mg を引き続き 1 日 1 回 4 週間投与した。

Figure 4-1　　試験のデザイン（A2316 試験）



Source：A2316 試験-Figure 9-1
a) Visit 103 は血圧の選択基準に関する評価を再度実施する既治療被験者においてのみ実施した。
b) Visit 103 を実施した後，Visit 201 にて被験者がランダム化の基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 104 とした。
c) Week 10 の時点で血圧コントロールが不十分な被験者（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）に限り，LCZ 又は OML の用量をそれぞれ 400 mg 又は 40 mg に増量した。
d) 治療期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：576 名（288 名／投与群）

目標完了被験者数：518 名（259 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，518 名（各投与群 259 名）である。脱落率を 10%と仮定し，目標ランダム化被験者を計 576 名（各投与群 288 名）と設定した。試験完了被験者の目標数は，主要有効性評価項目である msSBP のベースラインからの変化量に基づいて算出した。msSBP のベースラインからの変化量の標準偏差は，過去のデータに基づき 14 mmHg と仮定した。投与群間差が 4 mmHg であるという対立仮説の下，両側有意水準 0.05 の優越性検定において上記目標数が LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する統計学的に有意な差を見出す検出力は 90%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
- 65 歳以上の男性又は女性の患者
- 未治療であるか，あるいは降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者：
  - 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断された患者，又は高血圧症の既往歴を有するが，Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
  - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，Visit 201 の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満，かつ Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は Visit 103）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
- Visit 201 とその直前の来院時の外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者
- 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遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者

主な除外基準を以下に示す。

- 悪性高血圧又は重症高血圧の患者（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者）
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者
- 二次性高血圧症を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧症には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：腎実質性高血圧，腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄），大動脈縮窄，原発性アルドステロン症，クッシング病，褐色細胞腫，多発性嚢胞腎，薬剤誘発性高血圧
- 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヵ月以内の一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者
- Visit 1 前 12 ヵ月以内の心筋梗塞，冠動脈バイパス術又はあらゆる経皮的冠動脈インターベンションの既往歴を有する患者

用量及び投与方法

観察期：

Visit 101 の基準を満たした被験者に，単盲検下でプラセボ（2 錠及び 1 カプセル）を 1 日 1 回，既治療被験者には 3～4 週間，未治療被験者には 2 週間投与した。

治療期：

Visit 201 に組入れ基準を満たした被験者をランダム化し，以下の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比で割り付けた。いずれの投与群も，14 週間投与した。

- LCZ 群：Visit 201 より LCZ 100 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した。Visit 203 に LCZ 200 mg に強制漸増し，1 日 1 回 6 週間投与した。Visit 205 に血圧コントロールが不十分であった被験者（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）は，LCZ 400 mg に増量し，残りの 4 週間，1 日 1 回投与した。それ以外の被験者（msSBP が 140 mmHg 未満及び msDBP が 90 mmHg 未満）は，残りの 4 週間，引き続き LCZ 200 mg を 1 日 1 回投与した。
- OLM 群：Visit 201 より OLM 10 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した。Visit 203 に OLM 20 mg に強制漸増し，1 日 1 回 6 週間投与した。Visit 205 に血圧コントロールが不十分であった被験者（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）は，OLM 40 mg に増量し，残りの 4 週間，1 日 1 回投与した。それ以外の被験者（msSBP が 140 mmHg 未満及び msDBP が 90 mmHg 未満）は，残りの 4 週間，引き続き OLM 20 mg を 1 日 1 回投与した。

Table 4-1に従って，被験者は治験薬（2 錠及び 1 カプセル）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。

Table 4-1　　治験薬投与錠数（A2316 試験）

期	治験薬	LCZ 100 mg 錠		LCZ 200 mg 錠		OLM 10 mg / 20 mg / 40 mg カプセル			
		実薬	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬			プラセボ
						10 mg	20 mg	40 mg	
観察期	プラセボ		1		1				1
治療期	LCZ 群／								
	LCZ 100 mg [a)]	1			1				1
	LCZ 200 mg [b)]			1	1				1
	LCZ 400 mg [c)]			2					1
	OLM 群／								
	OLM 10 mg [a)]		1		1	1			
	OLM 20 mg [b)]				2		1		
	OLM 40 mg [c)]				2			1	

a) Visit 201 の開始用量（4 週間投与）
b) Visit 203 の強制漸増用量（6 週間投与，ただし Visit 205 で血圧コントロールが良好な被験者は最終投与まで継続）
c) Visit 205 に血圧コントロールが不十分な被験者への増量用量（4 週間投与）

用法・用量の設定根拠

本試験で検討した LCZ の用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg 1 日 1 回）は，軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象とした第 II 相試験 2 試験（外国で実施された A2201 試験及び日本人を含むアジア人患者対象の A2219 試験）の結果に基づき設定した。両試験において，いずれの用量においても，LCZ の安全性及び有効性が示されている。非高齢者の集団において，一般的な LCZ の開始用量は 200 mg と推定されているが，高齢者に投与する際，アジア諸国の治療ガイドラインでは低用量から投与を開始するよう推奨している。このため，本試験では LCZ 100 mg を含め

ることとした。用量漸増デザインは，3 種類すべての用量を評価するのに効率的な方法として選択した。

対照薬選択の根拠

本試験では，降圧薬として世界中で市販されているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）である OLM を実薬対照として使用した。LCZ はアンジオテンシン II 受容体阻害作用とネプリライシン阻害作用を併せ持つため，ARB に比べて優れた降圧効果を示すことが期待される。本試験では，LCZ の有効性及び安全性を評価するための基準として OLM 群を設定した。本試験の実施国であるアジア諸国では OLM の用量として 20 mg が最も高頻度に使用されているため，本用量を主要評価解析のために選択した。OLM の開始用量である 10 mg は，アジア諸国における高齢者に投与する際の添付文書の指示に従うものである。

投与（観察）期間

スクリーニング期／観察期：既治療被験者は 3～4 週間，未治療被験者は 2 週間

治療期：14 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：被験者の血圧が治療期へのランダム化の基準を満たしているかどうかを適切に評価できること，試験前の降圧薬の影響を十分にウォッシュアウトできること，被験者の服薬遵守状況を評価できること，及び血圧のベースライン値を決定できることを目的として観察期を 2～4 週間と設定した。この方法は，ICH E12 ガイドライン及び欧州医薬品委員会（CPMP）ガイダンスに則している。

治療期：LCZ の降圧効果を OLM と比較評価するための十分な期間を確保するために合計 14 週間と設定した。

Table 4-2　　検査・観察スケジュール（A2316 試験）

期		スクリーニング期	観察期				治療期						
Visit		1[b]	101[b),c)]	102[d)]	103[e)]	104[f)]	201	202	203	204	205	206[g)] 最終来院	299[h)]
週（Week）	区分[a)]	−4	−4	−2	−1		0 Day 1	2	4	6	10	14	
同意取得	DS	X											
選択／除外基準	DS	X		X	X	X	X						
Screening Disposition CRF	D	X											
Run-in Disposition CRF	D			X	X	X							
Treatment Disposition CRF	D											X	X
ランダム化	DS						X						
IRT への連絡	DS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
降圧薬の中止[c),i)]	DS		X										
既往歴／現病歴	DS	X											

期		スクリーニング期	観察期				治療期						
Visit		1[b]	101[b),c)]	102[d)]	103[e)]	104[f)]	201	202	203	204	205	206[g)] 最終来院	299[h)]
週（Week）	区分[a)]	−4	−4	−2	−1		0 Day 1	2	4	6	10	14	
家族歴	DS	X											
高血圧歴	DS	X											
喫煙歴	DS	X											
飲酒歴	DS	X											
総合的な診察	S	X					X					X	X
身長	DS	X											
体重	DS	X										X	X
ウェストの周囲径	DS	X										X	X
血圧値／脈拍数	DS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図検査	DS	X											
ABPM[j),k)]	DS						X				X[k)]		X[k)]
総合的な臨床検査（空腹時）[l)]	DS		X				X				X	X	X
簡易安全性臨床検査[m)]	DS							X	X	X			
尿検査（尿試験紙）	DS		X										
妊娠検査[n)]	DS	X					X					X	X
薬理遺伝学検査[o)]	DS						X						
前治療／併用薬[i)]	DS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	DS			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬交付[p)]	DS		X				X	X	X	X	X		
治験薬管理	S			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Source：A2316 試験-Table 9-3

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 = データベースに入力されたデータ

b) Visit 1 の時点で組入れ基準を満たした被験者では Visit 1 と Visit 101 を同時に行うことを可とした。

c) 漸減中止を要する降圧薬を試験開始前に使用していた被験者では，添付文書に従って当該降圧薬の投与を漸減中止した。漸減中止は，Visit 102 又はそれ以前に完了した。

d) 未治療被験者では，観察期の開始（Visit 101）から 2 週間後に Visit 201 を実施し，Visit 102 は実施しなかった。

e) Visit 103 は，既治療被験者においてのみ，以下の 2 つ状況で Visit 102 の 1 週間後に実施した：（1）Visit 102 の msSBP が 140 mmHg 未満の被験者では，次の来院を Visit 103 とした，及び（2）Visit 102 の msSBP が 140 mmHg 以上であったものの，次の来院時に 150 mmHg 未満であった場合は，Visit 102 の次の来院を Visit 201 ではなく Visit 103 とした。

f) Visit 103 を実施した後，Visit 201 にて被験者がランダム化の基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 104 とした。

g) 最終来院時の評価は，試験を中止した被験者でも実施した。治療期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

h)治療期中に試験中止となった被験者において実施した。

i) 試験開始前の降圧薬は，CRF「Prior and Concomitant Medication」に収集した。

j) 特定の実施医療機関の一部の被験者を対象に ABPM を実施した。

k) 投与後の ABPM は，ベースラインでの 24 時間にわたる ABPM を問題なく完了した被験者を対象にして，Visit 205 又は Visit 205 より前の試験中止時点で実施した。

l) 被験者が絶食していなかった場合，空腹時の臨床検査値を得るように臨床検査用検体の採取スケジュールを再調整した。

m) 簡易安全性臨床検査では，BUN，血清クレアチニン，カリウム，Na，肝機能検査，及び γ-GTP の検査を実施した。

n) 妊娠可能な女性のみ。Visit 1 及び Visit 206 に血清妊娠検査を中央検査機関で実施し，Visit 201 に尿試験紙を用いた尿妊娠検査を実施医療機関で実施した。

o) 薬理遺伝学的試験用の同意書に署名した被験者のみで実施した。

p) 各来院日では当該来院での全評価が終了した後に治験薬を投与するため，来院当日の朝に治験薬を服用しないよう被験者に注意喚起した。

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

- 10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量

（2）重要な副次評価項目

- 10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

（3）主な副次評価項目

- 4 週評価時及び 14 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量
- 10 週評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の 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）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の 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）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の 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）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の 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）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の 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）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP），及び 10 週評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量
- 10 週評価時の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量
- 10 週評価時の夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の maSBP 及び maDBP 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。
- 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，治療期に重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者。この補足的な有効性解析対象集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 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。

（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，10 週評価時の msSBP のベースライン（Week 0，Visit 201）からの変化量とした。Week 10 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 10 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 した。

LCZ 200 mg の OLM 20 mg 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。

$H_0：\mu_1 = \mu_2$

$H_1：\mu_1 \neq \mu_2$

μ_1 及び μ_2 は，それぞれ LCZ 200 mg 及び OLM 20 mg の 10 週評価時における msSBP のベースラインからの変化量（平均値）をあらわす。

群間比較の解析モデルとして，二元配置共分散分析（two-way analysis of covariance，以降，ANCOVA）モデルを用い，投与群及び地域を要因とし，ベースラインの msSBP を共変量として，10 週評価時における msSBP のベースラインからの変化量を解析した。投与群間の比較は，両側有意水準 0.05 で実施した。投与群間差の 95% CI を提示した。

重要な副次評価項目：

重要な副次評価項目は，10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量とした。投与後 1 時間ごとの maSBP を投与後 24 時間にわたって算出した。1 時間ごとの maSBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量に対する投与群の影響を評価するため，各時間におけるベー

スラインからの変化量に対して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）モデルを用いた。各時間における maSBP のベースラインからの変化量は，10 週評価時とベースラインの間で対応する各時間の maSBP の差を求めることにより算出した。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た。投与群内での影響を評価するため，ベースラインからの 1 時間ごとの変化量を要約した。また，24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差及びその 95% CI を推定した。

副次評価項目：

- 4 週評価時及び 14 週評価時における msSBP のベースラインからの変化量：主要評価項目と同様の解析を実施した。
- msDBP のベースラインからの変化量：4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時における msDBP のベースラインからの変化量について，msDBP のベースライン値を共変量として，主要評価項目と同様の解析を実施した。
- 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，maSBP と同様の解析を実施した。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP の血圧コントロール率，及び msSBP のレスポンダー率は，投与群及び地域を要因，msSBP 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て解析した。msDBP の血圧コントロール率及び msDBP のレスポンダー率は，msDBP のベースライン値を共変量として，同様の解析を実施した。
- 昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量：24 時間 maSBP 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 maSBP のベースラインからの変化量を解析した。このモデルには，投与群，地域，時間（昼間，夜間），及び投与群と時間の交互作用を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として含めた。
- 昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，昼間及び夜間の maSBP と同様の解析を実施した。
- 外来測定及び ABPM による脈圧のベースラインからの変化量：外来測定による脈圧は，ベースラインの外来における脈圧を共変量として msSBP と同様の解析を実施した。ABPM による脈圧は，ベースラインの 24 時間脈圧の平均値を共変量として maSBP と同様の解析を実施した。
- 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）：dipper 及び non-dipper 別に maSBP 及び maDBP の記述統計量を示した。なお，ベースライン時の夜間の maSBP が昼間に比べて 10%以上低下した被験者を dipper，それ以外を non-dipper と定義した。

（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 201）及び 14 週評価時の測定値，並びにベースラインから 14 週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被験者のうち，588 名がランダム化され（LCZ 群 296 名，OLM 群 292 名），ランダム化されたすべての被験者に治験薬が投与された。試験を完了した被験者は，全被験者で 545 名（92.7%）であり，LCZ 群で 272 名（91.9%），OLM 群で 273 名（93.5%）であった。試験を中止した被験者は，全被験者で 43 名（7.3%）であり，LCZ 群で 24 名（8.1%），OLM 群で 19 名（6.5%）であった。中止理由は LCZ 群では有害事象，OLM 群では効果不十分が多かった。

Table 4-3　　被験者の内訳（A2316 試験，RAN）

	LCZ n (%)	OLM n (%)	合計 n (%)
ランダム化	296	292	588
完了例数	272 (91.9)	273 (93.5)	545 (92.7)
中止例数	24 (8.1)	19 (6.5)	43 (7.3)
中止理由			
有害事象	11 (3.7)	5 (1.7)	16 (2.7)
効果不十分	1 (0.3)	6 (2.1)	7 (1.2)
追跡不能	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
医師の判断	5 (1.7)	1 (0.3)	6 (1.0)

	LCZ n (%)	OLM n (%)	合計 n (%)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
同意撤回	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)

Source：A2316 試験-Table 14.1-1.3
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 588 名が FAS 及び SAF に含まれた。PPS には 510 名（86.7%）が含まれた。

Table 4-4　　解析対象集団（A2316 試験）

解析対象集団	LCZ N = 296 n (%)	OLM N = 292 n (%)	合計 N = 588 n (%)
RAN	296 (100)	292 (100)	588 (100)
FAS	296 (100)	292 (100)	588 (100)
SAF	296 (100)	292 (100)	588 (100)
PPS	260 (87.8)	250 (85.6)	510 (86.7)

Source：A2316 試験-Table 14.1-3.1
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

FAS 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。

性別は男性が LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ 48.0%及び 52.1%を占めた。人種は黒人 1 名を除き，すべての被験者がアジア人であり，日本人の割合は LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ 38.2%及び 38.0%であった。年齢の平均値は LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ 70.5 歳及び 70.9 歳で，全被験者が 65 歳以上であり，75 歳以上の割合はそれぞれ 18.9%及び 24.3%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（A2316 試験，FAS）

	LCZ N = 296	OLM N = 292	合計 N = 588
性別 – n（%）			
男性	142 (48.0)	152 (52.1)	294 (50.0)
女性	154 (52.0)	140 (47.9)	294 (50.0)
人種 – n（%）			
黒人	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
アジア人	296 (100)	291 (99.7)	587 (99.8)

	LCZ N = 296	OLM N = 292	合計 N = 588
民族 – n（%）			
中国	64 (21.6)	58 (19.9)	122 (20.7)
日本	113 (38.2)	111 (38.0)	224 (38.1)
韓国	40 (13.5)	39 (13.4)	79 (13.4)
東南アジア	79 (26.7)	84 (28.8)	163 (27.7)
年齢（歳）			
n	296	292	588
平均値	70.5	70.9	70.7
標準偏差	4.67	4.67	4.67
年齢区分（歳）– n（%）			
< 75	240 (81.1)	221 (75.7)	461 (78.4)
≥ 75	56 (18.9)	71 (24.3)	127 (21.6)
高血圧罹病期間（年）			
n	291	287	578
平均値	11.2	10.8	11.0
標準偏差	9.08	8.20	8.65
BMI（kg/m^2）			
n	296	292	588
平均値	24.3	24.6	24.5
標準偏差	3.15	3.24	3.19
BMI 区分（kg/m^2）– n（%）			
BMI < 20	26 (8.8)	22 (7.5)	48 (8.2)
20 ≤ BMI < 25	159 (53.7)	141 (48.3)	300 (51.0)
25 ≤ BMI < 30	102 (34.5)	113 (38.7)	215 (36.6)
BMI ≥ 30	9 (3.0)	16 (5.5)	25 (4.3)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）			
N	296	291	587
平均値	71.9	71.8	71.8
標準偏差	16.09	15.94	16.00
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2）– n（%）			
30 ≤ eGFR < 60	67 (22.6)	62 (21.2)	129 (21.9)
60 ≤ eGFR < 90	186 (62.8)	185 (63.4)	371 (63.1)
eGFR ≥ 90	43 (14.5)	44 (15.1)	87 (14.8)
糖尿病の合併 – n（%）			
あり	46 (15.5)	52 (17.8)	98 (16.7)
なし	250 (84.5)	240 (82.2)	490 (83.3)

Source：A2316 試験-Table 14.1-4.1

ベースラインの msSBP，msDBP，外来測定による脈圧，24 時間 maSBP，24 時間 maDBP，及び ABPM による脈圧をTable 4-6に示す。

LCZ 群及び OLM 群のベースライン msSBP（平均値，以下同様）はそれぞれ 160.5 mmHg 及び 160.0 mmHg，msDBP はそれぞれ 84.6 mmHg 及び 85.2 mmHg，外来測定による脈圧はそれぞれ 75.9 mmHg 及び 74.8 mmHg であり，24 時間 maSBP はそれぞれ 147.4 mmHg 及び 145.7 mmHg，24 時間 maDBP はそれぞれ 84.9 mmHg 及び 83.5 mmHg，ABPM による脈圧はそれぞれ 62.5 mmHg 及び 62.2 mmHg であった。ベースラインの血圧に投与群間で不均衡はなかった。

Table 4-6　　ベースラインの血圧（A2316 試験，FAS）

	LCZ N = 296	OLM N = 292	合計 N = 588
msSBP (mmHg)			
n	296	292	588
平均値	160.5	160.0	160.3
標準偏差	8.41	7.99	8.20
中央値	158.1	158.3	158.3
最小値	149.8	149.5	149.5
最大値	180.3	178.8	180.3
msDBP (mmHg)			
n	296	292	588
平均値	84.6	85.2	84.9
標準偏差	9.74	9.83	9.78
中央値	84.0	84.4	84.3
最小値	60.5	59.0	59.0
最大値	106.3	107.0	107.0
外来測定による脈圧 (mmHg)			
n	296	292	588
平均値	75.9	74.8	75.4
標準偏差	11.09	11.09	11.10
中央値	75.3	75.5	75.3
最小値	47.0	46.0	46.0
最大値	104.8	112.8	112.8
24 時間 maSBP (mmHg)			
n	154	157	311
平均値	147.4	145.7	146.6
標準偏差	12.85	11.64	12.26
中央値	146.6	145.6	146.3
最小値	108.4	115.1	108.4
最大値	182.6	187.7	187.7
24 時間 maDBP (mmHg)			
n	154	157	311
平均値	84.9	83.5	84.2
標準偏差	9.04	9.28	9.18
中央値	86.2	83.8	84.7

	LCZ N = 296	OLM N = 292	合計 N = 588
最小値	64.5	61.8	61.8
最大値	105.0	108.0	108.0
ABPM による脈圧 (mmHg)			
n	154	157	311
平均値	62.5	62.2	62.3
標準偏差	11.01	10.02	10.50
中央値	62.0	62.6	62.6
最小値	37.8	38.4	37.8
最大値	93.5	105.8	105.8

Source：A2316 試験-Table 14.1-4.2
24 時間 maSBP，24 時間 maDBP，及び ABPM による脈圧は，ベースライン及び 10 週評価時に ABPM が測定された被験者に基づく算出

有効性の結果

（1）主要評価項目（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

FAS における 10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量をTable 4-7に示す。

10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量における群間比較の結果，LCZ 群の OLM 群に対する優越性が検証された。

10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−22.71 mmHg 及び−16.11 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−6.60 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

Table 4-7　10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2316 試験，FAS）

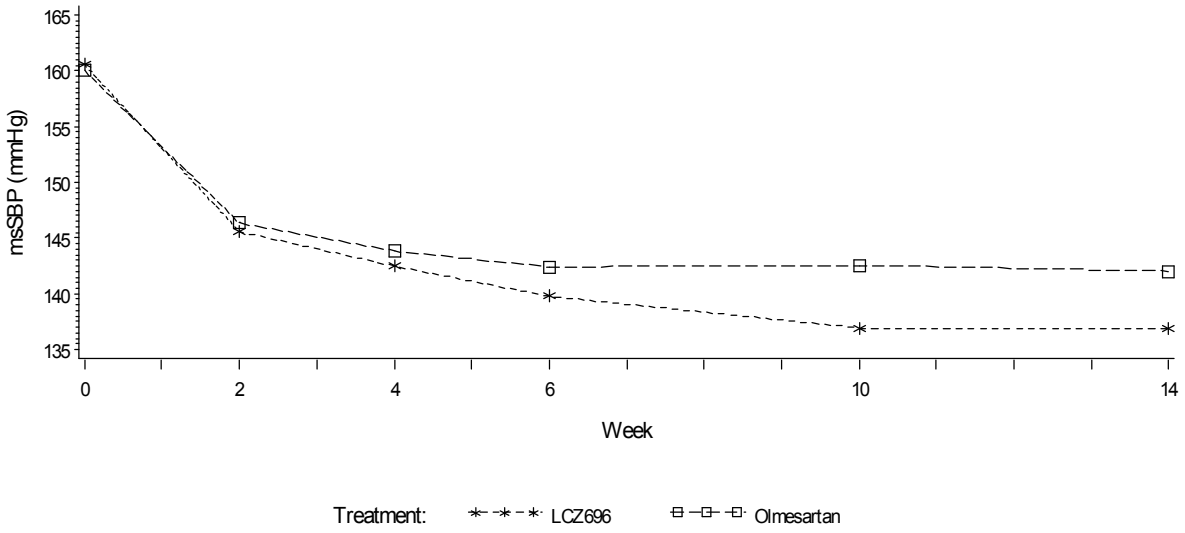
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ	295	−22.71 (0.91)		
OLM	291	−16.11 (0.92)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		−6.60 (1.27)	(−9.09, −4.12)	< 0.001*

Source：A2316 試験-Table 14.2-1.2b
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。
N = ベースライン及び 10 週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。

投与群ごとの msSBP の平均値の推移をFigure 4-2に示す。

LCZ 群の msSBP は，OLM 群に比べて Week 4 から Week 14 まで一貫して低値で推移した。msSBP の投与群間差は Week 4 では小さかったが，Week 10 にかけて増大し，その後は Week 14 まで安定して維持された。

Figure 4-2　　msSBP の平均値の推移（A2316 試験，FAS）



Source：A2316 試験-Table 14.2-1.3a，Figure 14.2-1.1

（2）副次評価項目

1）10 週評価時の ABPM による血圧及び msDBP のベースラインからの変化量

10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量をTable 4-8に示す。

10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−14.23 mmHg 及び−9.14 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−5.09 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（$p < 0.001$）。

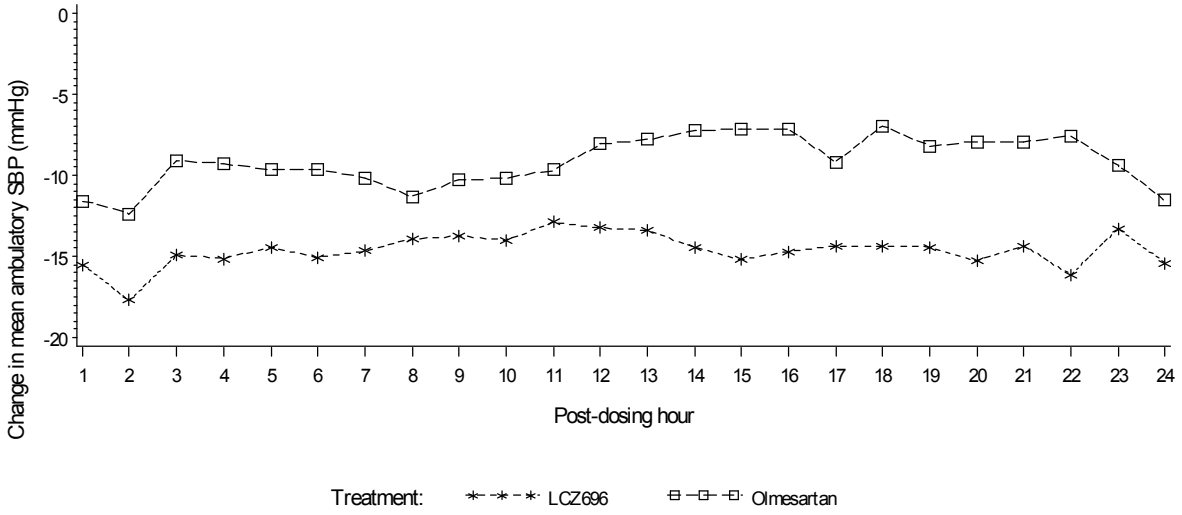
Table 4-8　10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2316 試験，FAS）

		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ	154	−14.23 (0.56)		
OLM	157	−9.14 (0.56)		
		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 vs. OLM		−5.09 (0.76)	(−6.58, −3.60)	< 0.001*

Source：A2316 試験-Table 14.2-5.1
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（1～24 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を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に ABPM による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。

10 週評価時の maSBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移をFigure 4-3に示す。10 週評価時の 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 LCZ 群が OLM 群に比べて大きかった。

Figure 4-3　10 週評価時の maSBP のベースラインからの変化量の 24 時間推移（A2316 試験，FAS）



Source：A2316 試験-Table 14.2-5.2a，Figure 14.2-1.6

10 週評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量をTable 4-9に示す。

10 週評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−6.95 mmHg 及び−4.47 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−2.47 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

Table 4-9　10 週評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2316 試験，FAS）

		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ	154	−6.95 (0.31)		
OLM	157	−4.47 (0.31)		
		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 vs. OLM		−2.47 (0.42)	(−3.30, −1.65)	< 0.001*

Source：A2316 試験-Table 14.2-5.5
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（1～24 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を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に ABPM による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。

10 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量をTable 4-10に示す。

10 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−8.58 mmHg 及び−6.49 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−2.09 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p = 0.001）。

Table 4-10　10 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2316 試験，FAS）

		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ	295	−8.58 (0.47)		
OLM	291	−6.49 (0.48)		
		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 vs. OLM		−2.09 (0.65)	(−3.37, −0.81)	0.001*

Source：A2316 試験-Table 14.2-2.2b
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。
N = ベースライン及び 10 週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。

2）4 週評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量

4 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）

4 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−17.64 mmHg 及び−15.81 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−1.83 mmHg であり，両群間の変化量に有意な差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-1.2a）。

4 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）

4 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−6.08 mmHg 及び−5.58 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−0.50 mmHg であり，両群間の変化量に有意な差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-2.2a）。

3）14 週評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量

14 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量（LCZ 200 mg 又は 400 mg vs. OLM 20 mg 又は 40 mg）

14 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−22.53 mmHg 及び−16.75 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−5.78 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（$p < 0.001$，ANCOVA）（A2316 試験-Table 14.2-1.2c）。

Week 10 において血圧コントロール不十分（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）で，LCZ を 400 mg（LCZ 群）又は OLM を 40 mg（OLM 群）に増量した被験者について，Week 10（増量前）及び Week 14（増量 4 週後）の msSBP を集計した。LCZ 群で 400 mg に増量した被験者は 105 名で，これらの被験者の 10 週評価時及び 14 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量の平均値は，それぞれ−13.79 mmHg 及び−18.64 mmHg であった。OLM 群で 40 mg に増量した被験者は 147 名で，これらの被験者の 10 週評価時及び 14 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量の平均値は，それぞれ−6.95 mmHg 及び−10.81 mmHg であった。いずれの投与群でも msSBP は Week 10 から Week 14 にかけてさらに低下した。これらの被験者の 10 週評価時及び 14 週評価時における msSBP のベースラインからの変化量は，LCZ 群で OLM 群に比べ明らかに大きかった（A2316 試験-Table 14.2-6.1a）。

14 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量（LCZ 200 mg 又は 400 mg vs. OLM 20 mg 又は 40 mg）

14 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−7.92 mmHg 及び−5.97 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ

群－OLM 群）は−1.95 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p＝0.004，ANCOVA）（A2316 試験-Table 14.2-2.2c）。

LCZ 群で Week 10 に LCZ 400 mg へ増量した 105 名の被験者において，10 週評価時及び 14 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量の平均値は，それぞれ−4.59 mmHg 及び−6.25 mmHg であり，OLM 群で OLM 40 mg へ増量した 147 名では，それぞれ−2.74 mmHg 及び−3.33 mmHg であった。いずれの投与群でも msDBP は Week 10 から Week 14 にかけてさらに低下した。これらの被験者の 10 週評価時及び 14 週評価時における msDBP のベースラインからの変化量は，LCZ 群で OLM 群に比べ明らかに大きかった（A2316 試験-Table 14.2-7.1a）。

4）4 週，10 週，及び 14 週評価時の脈圧のベースラインからの変化量

10 週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（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週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（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−14.21 mmHg 及び−9.76 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−4.45 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p＜0.001，ANCOVA）（A2316 試験-Table 14.2-3.2）。

10 週評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−7.29 mmHg 及び−4.62 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−2.66 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p＜0.001，反復測定 ANCOVA）（A2316 試験-Table 14.2-5.9）。

4 週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（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）

4 週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（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−11.57 mmHg 及び−10.38 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−1.19 mmHg であり両群間の変化量に有意な差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-3.2a）。

14 週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（LCZ 200 mg 又は 400 mg vs. OLM 20 mg 又は 40 mg）

14 週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（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−14.65 mmHg 及び−10.90 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−3.75 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p＜0.001，ANCOVA）（A2316 試験-Table 14.2-3.2b）。

5）10 週評価時の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量

10 週評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−14.32 mmHg 及び−10.02 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−4.30 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p = 0.001，反復測定 ANCOVA）。

10 週評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−13.97 mmHg 及び−7.68 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−6.28 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001，反復測定 ANCOVA）（A2316 試験-Table 14.2-5.3）。

昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量

10 週評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−7.04 mmHg 及び−4.88 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−2.16 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p = 0.005，反復測定 ANCOVA）。

10 週評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−6.70 mmHg 及び−3.61 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−3.09 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001，反復測定 ANCOVA）（A2316 試験-Table 14.2-5.7）。

6）夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の 10 週評価時の maSBP 及び maDBP（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

dipper 及び non-dipper のいずれにおいても，10 週評価時の投与後 1 時間ごとの maSBP のベースラインからの変化量（平均値）は，24 時間を通じてほとんどの時点で LCZ 群が OLM 群に比べて大きかった（A2316 試験-Table 14.2-5.2c）。

dipper 及び non-dipper のいずれにおいても，10 週評価時の投与後 1 時間ごとの maDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，24 時間を通じてほとんどの時点で LCZ 群が OLM 群に比べて大きかった（A2316 試験-Table 14.2-5.6c）。

7）4 週，10 週，及び 14 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率

10 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率をTable 4-11に示す。

10 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群において OLM 群に比べて有意に高かった（p < 0.001）。

Table 4-11　10 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A2316 試験，FAS）

群間比較	LCZ n/N (%)	OLM n/N (%)	p 値
LCZ vs. OLM	175/295 (59.3)	130/291 (44.7)	< 0.001 *

Source：A2316 試験-Table 14.2-4.1b
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 10 週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。

10 週評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（60.0%）において OLM 群（44.7%）に比べて有意に高かった（p < 0.001，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.2b）。

10 週評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（92.9%）において OLM 群（86.9%）に比べて有意に高かった（p = 0.017，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.3b）。

4 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）

4 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（47.5%）において OLM 群（41.2%）に比べて有意に高かった（p = 0.045，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.1a）。

4 週評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（48.5%）において OLM 群（43.0%）に比べて高かったが，有意な差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-4.2a）。

4 週評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（88.5%）において OLM 群（83.2%）に比べて高かったが，有意な差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-4.3a）。

14 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（LCZ 200 mg 又は 400 mg vs. OLM 20 mg 又は 40 mg）

14 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（58.6%）において OLM 群（43.3%）に比べて有意に高かった（p < 0.001，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.1c）。

14 週評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（59.0%）において OLM 群（44.0%）に比べて有意に高かった（p < 0.001，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.2c）。

14 週評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（90.2%）において OLM 群（84.2%）に比べて有意に高かった（p = 0.032，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.3c）。

8）4 週，10 週，及び 14 週評価時の msSBP のレスポンダー率

10 週評価時の msSBP のレスポンダー率（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週評価時の msSBP のレスポンダー率をTable 4-12に示す。

10 週評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 群において OLM 群に比べて有意に高かった（p < 0.001）。

Table 4-12　　10 週評価時の msSBP のレスポンダー率（A2316 試験，FAS）

群間比較	LCZ n/N (%)	OLM n/N (%)	p 値
LCZ vs. OLM	208/295 (70.5)	142/291 (48.8)	< 0.001 *

Source：A2316 試験-Table 14.2-4.4b
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 10 週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 週評価時の msSBP のレスポンダー率（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）

4 週評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 群（54.9%）において OLM 群（50.2%）に比べて高かったが，有意な差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-4.4a）。

14 週評価時の msSBP のレスポンダー率（LCZ 200 mg 又は 400 mg vs. OLM 20 mg 又は 40 mg）

14 週評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 群（69.5%）において OLM 群（49.5%）に比べて有意に高かった（p < 0.001，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.4c）。

9）4 週，10 週，及び 14 週評価時の msDBP のレスポンダー率

10 週評価時の msDBP のレスポンダー率（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

10 週評価時の msDBP のレスポンダー率をTable 4-13に示す。

10 週評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 群において OLM 群に比べて有意に高かった（p = 0.015）。

Table 4-13　10 週評価時の msDBP のレスポンダー率（A2316 試験，FAS）

群間比較	LCZ n/N (%)	OLM n/N (%)	p 値
LCZ vs. OLM	275/295 (93.2)	254/291 (87.3)	0.015*

Source：A2316 試験-Table 14.2-4.5b
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 10 週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 週評価時の msDBP のレスポンダー率（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）

4 週評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 群（89.5%）において OLM 群（84.2%）に比べて高かったが，有意な差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-4.5a）。

14 週評価時の msDBP のレスポンダー率（LCZ 200 mg 又は 400 mg vs. OLM 20 mg 又は 40 mg）

14 週評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 群（90.8%）において OLM 群（84.5%）に比べて有意に高かった（p = 0.022，ロジスティック回帰モデル）（A2316 試験-Table 14.2-4.5c）。

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 群及び OLM 群でそれぞれ 92.9 日及び 93.2 日であり，中央値はいずれの投与群も 98.0 日であった。

Table 4-14　投与群別の治験薬の投与期間：治療期（A2316 試験，SAF）

投与期間（日）		LCZ 群 N = 296	OLM 群 N = 292
記述統計量	n	296	292
	平均値	92.9	93.2
	標準偏差	17.94	17.27
	中央値	98.0	98.0
	最小値	2	4
	最大値	119	112

Source：A2316 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）＝最終投与日 − 初回投与日 + 1

（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（A2316 試験，SAF）

	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
有害事象	141 (47.6)	113 (38.7)
副作用	12 (4.1)	15 (5.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	7 (2.4)	2 (0.7)
投与中止に至った有害事象	10 (3.4)	5 (1.7)

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，及び Table 14.3.1-1.6

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 群で 47.6%（141/296 名），OLM 群で 38.7%（113/292 名）であり，LCZ 群で高かった。

SOC 別では，いずれの投与群も感染症および寄生虫症（LCZ 群 14.9%，OLM 群 12.0%，以下同順）の発現率が最も高く，次いで，代謝および栄養障害（8.4%，11.6%）の発現率が高かった。上記以外では，LCZ 群では筋骨格系および結合組織障害（7.8%，4.1%），胃腸障害（6.1%，4.8%），臨床検査（5.4%，3.4%）の順に発現率が高かった。SOC 別で OLM 群と比較して LCZ 群で 1%以上発現率が高い有害事象は，LCZ 群での発現率が高い順に感染症および寄生虫症（14.9%，12.0%），筋骨格系および結合組織障害（7.8%，4.1%），胃腸障害（6.1%，4.8%），臨床検査（5.4%，3.4%），神経系障害（5.1%，3.1%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（4.4%，1.0%），皮膚および皮下組織障害（3.7%，2.4%），血液およびリンパ系障害（1.4%，0.3%），心臓障害（1.4%，0.3%），耳および迷路障害（1.0%，0.0%），及び生殖系および乳房障害（1.0%，0.0%）であった。

PT 別では，LCZ 群では鼻咽頭炎（8.1%，6.2%）の発現率が最も高く，次いで，高尿酸血症（3.7%，6.5%），上気道感染（3.4%，2.1%），浮動性めまい（2.0%，0.7%），脂質異常症（1.7%，0.7%），下痢（1.7%，1.0%），頭痛（1.7%，1.4%）であった。PT 別で OLM 群と比較して LCZ 群で 1%以上発現率が高い有害事象は，LCZ 群での発現率が高い順に鼻咽頭炎（8.1%，6.2%），上気道感染（3.4%，2.1%），浮動性めまい（2.0%，0.7%），脂質異常症（1.7%，0.7%），アレルギー性鼻炎（1.4%，0.0%），胃炎（1.0%，0.0%），及び口内炎（1.0%，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（A2316 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
合計	141 (47.6)	113 (38.7)
血液およびリンパ系障害		
合計	4 (1.4)	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	2 (0.7)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.3)
大赤血球症	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害		
合計	4 (1.4)	1 (0.3)
心房細動	2 (0.7)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)
不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)
動悸	1 (0.3)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
合計	3 (1.0)	0 (0.0)
耳管狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)
メニエール病	1 (0.3)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害		
合計	5 (1.7)	6 (2.1)
白内障	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
マイボーム腺機能不全	1 (0.3)	0 (0.0)
高眼圧症	1 (0.3)	0 (0.0)
視神経乳頭陥凹	1 (0.3)	0 (0.0)
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.3)
翼状片	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害		
合計	18 (6.1)	14 (4.8)
下痢	5 (1.7)	3 (1.0)
胃炎	3 (1.0)	0 (0.0)
口内炎	3 (1.0)	0 (0.0)

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
腹部不快感	2 (0.7)	1 (0.3)
腹部膨満	2 (0.7)	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
消化不良	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.3)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	0 (0.0)	3 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.3)
舌炎	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐	0 (0.0)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
合計	4 (1.4)	4 (1.4)
疲労	1 (0.3)	0 (0.0)
全身性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.3)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (0.7)
肝胆道系障害		
合計	2 (0.7)	7 (2.4)
脂肪肝	1 (0.3)	2 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (0.3)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (0.7)
アルコール性肝炎	0 (0.0)	1 (0.3)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害		
合計	0 (0.0)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		
合計	44 (14.9)	35 (12.0)
鼻咽頭炎	24 (8.1)	18 (6.2)
上気道感染	10 (3.4)	6 (2.1)
胃腸炎	4 (1.4)	2 (0.7)
気管支炎	2 (0.7)	1 (0.3)
咽頭炎	2 (0.7)	2 (0.7)
歯肉炎	1 (0.3)	0 (0.0)

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
関節膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.3)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (0.7)
感染性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (0.7)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症		
合計	5 (1.7)	5 (1.7)
動物咬傷	1 (0.3)	1 (0.3)
節足動物咬傷	1 (0.3)	0 (0.0)
骨挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.3)	3 (1.0)
熱傷	1 (0.3)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.3)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査		
合計	16 (5.4)	10 (3.4)
血中クレアチニン増加	3 (1.0)	1 (0.3)
血中尿酸増加	3 (1.0)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	2 (0.7)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中カリウム増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.3)	0 (0.0)
A 型肝炎抗体陽性	1 (0.3)	0 (0.0)
単球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	2 (0.7)

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
代謝および栄養障害		
合計	25 (8.4)	34 (11.6)
高尿酸血症	11 (3.7)	19 (6.5)
脂質異常症	5 (1.7)	2 (0.7)
高コレステロール血症	3 (1.0)	2 (0.7)
食欲減退	2 (0.7)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.3)	2 (0.7)
痛風	1 (0.3)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	3 (1.0)
高脂血症	1 (0.3)	1 (0.3)
低血糖症	1 (0.3)	2 (0.7)
低カリウム血症	1 (0.3)	4 (1.4)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害		
合計	23 (7.8)	12 (4.1)
変形性関節症	3 (1.0)	1 (0.3)
関節痛	2 (0.7)	1 (0.3)
筋骨格硬直	2 (0.7)	2 (0.7)
筋肉痛	2 (0.7)	1 (0.3)
頚部痛	2 (0.7)	1 (0.3)
骨粗鬆症	2 (0.7)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.3)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.3)	5 (1.7)
肋軟骨炎	1 (0.3)	0 (0.0)
筋萎縮	1 (0.3)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.3)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.3)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格不快感	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.3)	0 (0.0)
神経障害性関節症	1 (0.3)	0 (0.0)
結節性変形性関節症	1 (0.3)	0 (0.0)
重感	1 (0.3)	0 (0.0)
腱痛	1 (0.3)	0 (0.0)
外骨腫	0 (0.0)	1 (0.3)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.3)
四肢痛	0 (0.0)	2 (0.7)
弾発指	0 (0.0)	1 (0.3)

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 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）		
合計	2 (0.7)	1 (0.3)
甲状腺の良性新生物	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頚部癌	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害		
合計	15 (5.1)	9 (3.1)
浮動性めまい	6 (2.0)	2 (0.7)
頭痛	5 (1.7)	4 (1.4)
傾眠	2 (0.7)	1 (0.3)
脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (0.7)
精神障害		
合計	1 (0.3)	2 (0.7)
不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害		
合計	3 (1.0)	6 (2.1)
血尿	1 (0.3)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.3)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.3)	2 (0.7)
急性腎前性腎不全	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路結石	0 (0.0)	1 (0.3)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	0 (0.0)	1 (0.3)
腎嚢胞	0 (0.0)	1 (0.3)
腎障害	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害		
合計	3 (1.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	2 (0.7)	0 (0.0)
乳房不快感	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
合計	13 (4.4)	3 (1.0)
咳嗽	4 (1.4)	2 (0.7)
アレルギー性鼻炎	4 (1.4)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (0.7)	0 (0.0)
アレルギー性咳嗽	1 (0.3)	0 (0.0)
喘息	1 (0.3)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
鼻漏	1 (0.3)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害		
合計	11 (3.7)	7 (2.4)
湿疹	2 (0.7)	2 (0.7)
そう痒症	2 (0.7)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.3)	0 (0.0)
過剰肉芽組織	1 (0.3)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.3)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.3)	0 (0.0)
脂腺障害	1 (0.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.3)
発疹	0 (0.0)	2 (0.7)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害		
合計	2 (0.7)	5 (1.7)
潮紅	1 (0.3)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.3)	3 (1.0)
低血圧	0 (0.0)	2 (0.7)

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 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

治療期における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 群で 4.1%（12/296 名），OLM 群 5.1%（15/292 名）であり，両群で同程度であった。

LCZ 群において SOC 別では，臨床検査（LCZ 群 1.4%，OLM 群 1.0%，以下同順）の発現率が最も高く，次いで，代謝および栄養障害（1.0%，1.4%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（0.7%，0.0%），神経系障害（0.7%，0.7%）の順に発現率が高かった。SOC 別で OLM 群と比較して LCZ 群で 1%以上発現率が高い副作用は認められなかった。

LCZ 群において PT 別では，咳嗽（0.7%，0.0%）の発現率が最も高く，PT 別で OLM 群と比較して LCZ 群で 1%以上発現率が高い副作用は認められなかった。

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（A2316 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
合計	12 (4.1)	15 (5.1)
血液およびリンパ系障害		
合計	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害		
合計	1 (0.3)	0 (0.0)
動悸	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害		
合計	0 (0.0)	2 (0.7)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.3)
下痢	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		
合計	0 (0.0)	1 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査		
合計	4 (1.4)	3 (1.0)
血中カルシウム減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.3)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		
合計	3 (1.0)	4 (1.4)
食欲減退	1 (0.3)	0 (0.0)
痛風	0 (0.0)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.3)	3 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害		
合計	1 (0.3)	1 (0.3)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.3)
筋力低下	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害		
合計	2 (0.7)	2 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害		
合計	1 (0.3)	2 (0.7)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	0 (0.0)	1 (0.3)

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
合計	2 (0.7)	0 (0.0)
咳嗽	2 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
合計	1 (0.3)	1 (0.3)
薬疹	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害		
合計	1 (0.3)	3 (1.0)
高血圧	1 (0.3)	2 (0.7)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.3)

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.6
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
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 群で，不整脈，心房細動，筋萎縮，子宮頚部癌，脳梗塞，及び浮動性めまいが各 1 名に，OLM 群で高血圧が 1 名に発現した（A2316 試験-Table 14.3.1-1.2）。LCZ 群のうち，不整脈，心房細動，子宮頚部癌，及び浮動性めまいにより試験が中止された。脳梗塞では治験薬が休薬され，筋萎縮では治験薬の用量を変更することなく継続された。OLM 群では，高血圧により試験が中止された（A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

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。

重篤な有害事象は，LCZ 群で 7 名（2.4%）に 8 件，OLM 群で 2 名（0.7%）に 2 件の報告があり，LCZ 群の発現率は OLM 群に比べて高かった。その内訳は，LCZ 群において，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 2 件が 1 名，並

びに不整脈，心房細動，脳梗塞，子宮頚部癌，筋萎縮，及び回転性めまいが各 1 名であり，OLM 群において，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び肝機能検査異常が各 1 名であった。

LCZ 群で発現した重篤な有害事象は，すべて治験薬との関連を否定された。LCZ 群の重篤な有害事象のうち，不整脈，心房細動，脳梗塞，子宮頚部癌，及び筋萎縮は重症度が高度であった。回転性めまいは，中等度で治験薬の投与は継続された。OLM 群に発現した重篤な有害事象のうち，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎は，治験薬との関連を否定できず，治験薬投与中止に至った。

肝機能に関連する重篤な有害事象として，LCZ 群で 1 名にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，OLM 群で 1 名に肝機能検査異常の報告があった。LCZ 群の 1 名は，ランダム化した日（Day 1）に ALT 及び AST の上昇（それぞれ 233 U/L 及び 286 U/L）がみられ，治験薬投与前から上昇していたものと考えられた。治験薬の投与は継続し，ALT 及び AST は治療期中に正常範囲内に回復した。当該被験者は試験を完了し，治験担当医師により本事象は治験薬との関連を否定された。OLM 群の 1 名では，Day 49 に ALT，AST，及び γ-GTP が上昇し（それぞれ 166 U/L，370 U/L，及び 294 U/L），本事象は軽度であったが，治験薬を投与中止した。治験担当医師は本事象の治験薬との関連を否定できないと判断した（A2316 試験-Listing 16.2.8-1.2）。

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（A2316 試験，SAF）

PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
合計	7 (2.4)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.3)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)
子宮頚部癌	1 (0.3)	0 (0.0)
筋萎縮	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.4
PT は LCZ 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，重篤な有害事象を複数回発現した場合，合計で 1 名として集計した。

Table 4-19　投与群別の重篤な有害事象の一覧：治療期（A2316 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象 (PT)	発現日 (日) [a]	消失日 (日) [a]	持続期間 (日)	重症度	関連	処置 [b]	治療 [c]	分類 [d]
LCZ 群	CHN/1001008	82/F/AS	筋萎縮	21	— [e]	— [e]	高度	否定できる	1	10	18
	CHN/1008004	73/M/AS	心房細動	48	58	11	高度	否定できる	4	1	18
	CHN/1012008	65/M/AS	脳梗塞	31	44	14	高度	否定できる	3	10	18
	CHN/1012012	73/F/AS	子宮頚部癌	53	— [e]	— [e]	高度	否定できる	4	10	18
	JPN/6022007	73/F/AS	不整脈	18	— [e]	— [e]	高度	否定できる	4	1	18
	THA/1112017	76/F/AS	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	15	15	軽度	否定できる	1	1	18
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	15	15	軽度	否定できる	1	1	18
	TWN/1097004	71/F/AS	回転性めまい	52	— [e]	— [e]	中等度	否定できる	1	10	18
OLM 群	JPN/6002005	77/F/AS	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	39	— [e]	— [e]	軽度	否定できない	4	1	18
	JPN/6024001	76/F/AS	肝機能検査異常	49	— [e]	— [e]	軽度	否定できない	4	1	18

Source：A2316 試験-Listing 14.3.2-1.2
実施国：CHN = 中国，JPN = 日本，THA = タイ，TWN = 台湾
性別：F = 女性，M = 男性
人種：AS = アジア人
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
c) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
d) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要
e) 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，投与中止に至った有害事象の一覧をTable 4-21に示す。

投与群別の投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ 群で 3.4%（10/296 名），OLM 群で 1.7%（5/292 名）であり，LCZ 群で OLM 群に比べて高かった。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象は，心房細動（LCZ 群 2 名）だけであった。

投与中止に至った有害事象のうち，治験薬との関連を否定できなかった事象は，LCZ 群 4 名（1.4%）に 6 件及び OLM 群 2 名（0.7%）に 2 件であり，いずれの投与群も発現被験者数は少ないものの，両群の比較では LCZ 群で多かった。治験薬との関連を否定できなかった事象の内訳は，LCZ 群では，頭痛，食欲減退，及び筋力低下の 3 件が 1 名，並びに浮動性めまい，高カリウム血症，及び薬疹が各 1 名，OLM 群では，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び肝機能検査異常が各 1 名であった。

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（A2316 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 群 N = 296 n (%)	OLM 群 N = 292 n (%)
合計	10 (3.4)	5 (1.7)
心臓障害	3 (1.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)
心房細動	2 (0.7)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (1.0)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.3)	0 (0.0)
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 (0.3)	0 (0.0)
子宮頚部癌	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.3)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	2 (0.7)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.3)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.3)

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.5
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
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。

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（A2316 試験，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	SAE	有害事象 (PT)	発現日 (日)[a]	消失日 (日)[a]	持続期間 (日)	重症度	関連	処置[b]	治療[c]	分類[d]
LCZ 群	CHN/1008004	73/M/AS	Yes	心房細動	48	58	11	高度	否定できる	4	1	18
	CHN/1012012	73/F/AS	Yes	子宮頚部癌	53	— e)	— e)	高度	否定できる	4	10	18
	HKG/1031002	82/M/AS	No	浮動性めまい	64	69	6	高度	否定できない	4	1	18
	JPN/6010008	71/M/AS	No	高カリウム血症	28	36	9	軽度	否定できない	4	1	18
	JPN/6022007	73/F/AS	Yes	不整脈	18	— e)	— e)	高度	否定できる	4	1	18
	JPN/6033001	72/M/AS	No	心房細動	7	8	2	中等度	否定できる	4	10	18
	KOR/1046002	71/F/AS	No	食欲減退	1	— e)	— e)	中等度	否定できない	4	1	18
			No	筋力低下	1	— e)	— e)	軽度	否定できない	4	1	18
			No	頭痛	1	— e)	— e)	中等度	否定できない	4	1	18
	KOR/1054002	65/M/AS	No	血中クレアチニン増加	22	— e)	— e)	中等度	否定できる	4	1	18
	PHL/1063016	71/F/AS	No	低ナトリウム血症	52	— e)	— e)	中等度	否定できる	4	1	18
	TWN/1093002	68/M/AS	No	薬疹	32	— e)	— e)	軽度	否定できない	4	10	18
OLM 群	HKG/1033001	73/M/AS	No	低血圧	43	— e)	— e)	中等度	否定できる	4	1	18
	JPN/6002005	77/F/AS	Yes	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	39	— e)	— e)	軽度	否定できない	4	1	18
	JPN/6024001	76/F/AS	Yes	肝機能検査異常	49	— e)	— e)	軽度	否定できない	4	1	18
	PHL/1069002	74/F/AS	No	低ナトリウム血症	16	— e)	— e)	中等度	否定できる	4	10	18
	THA/1113004	66/M/AS	No	鼻出血	19	22	4	中等度	否定できる	4	10	18
			No	高血圧	19	22	4	高度	否定できる	4	10	18

Source：A2316 試験-Listing 14.3.2-1.3
実施国：CHN = 中国，HKG = 香港，JPN = 日本，KOR = 韓国，PHL = フィリピン，THA = タイ，TWN = 台湾
性別：F = 女性，M = 男性
人種：AS = アジア人
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
c) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
d) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要
e) 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の報告はなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

すべての血液学的検査において，ベースラインからの平均変化量は，いずれの投与群においても小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（A2316 試験-Table 14.3-2.1）。

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」であり，LCZ 群 6 名（2.1%）及び OLM 群 11 名

（3.8%）に認められた。このうち，正常範囲上限を超えた変動は，OLM 群 3 名（1.0%）にのみ認められた（A2316 試験-Table14.3-2.2）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査において，ベースラインからの平均変化量は，全般的にいずれの投与群においても小さかった（A2316 試験-Table 14.3-2.1）。

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，LCZ 群での発現率が高い順に，「BUN の 50%超の上昇」（LCZ 群 16.3%，OLM 群 17.9%，以下同順），「カリウムの 20%超の上昇」（9.5%，9.3%），「カリウムの 20%超の低下」（3.4%，2.4%），「ビリルビンの 100%超の上昇」（2.4%，5.2%），「ALT の 150%超の上昇」（2.0%，3.4%），「グルコースの 50%超の上昇」（2.0%，2.4%），「血清クレアチニンの 50%超の上昇」（1.4%，2.1%），及び「AST の 150%超の上昇」（0.3%，2.1%）であった。これらのうち，正常範囲を超えた変動は，「BUN の 50%超の上昇」（LCZ 群 1.7%，OLM 群 5.2%，以下同順），「カリウムの 20%超の上昇」（3.7%，2.1%），「カリウムの 20%超の低下」（0.3%，0.7%），「ビリルビンの 100%超の上昇」（0.7%，1.0%），「ALT の 150%超の上昇」（1.4%，2.7%），「グルコースの 50%超の上昇」（2.0%，2.4%），「血清クレアチニンの 50%超の上昇」（1.0%，1.7%），及び「AST の 150%超の上昇」（0.3%，2.1%）であった（A2316 試験-Table14.3-2.2）。

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。

「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者は，LCZ 群 5 名（1.7%）及び OLM 群 2 名（0.7%）であり，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は LCZ 群の 1 名だけであった。「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者は，LCZ 群 18 名（6.1%）及び OLM 群 12 名（4.1%）であった。

「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者は各投与群に 1 名（いずれも 0.3%）であった。

なお，いずれの投与群も BUN，血清クレアチニン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（A2316 試験，SAF）

		LCZ 群 N = 296		OLM 群 N = 292	
臨床検査項目	基準	合計	n(%)	合計	n(%)
カリウム	≧ 6.0 mmol/L	295	1 (0.3)	291	0 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	295	5 (1.7)	291	2 (0.7)
	< 3.5 mmol/L	295	18 (6.1)	291	12 (4.1)
BUN	> 14.28 mmol/L	295	0 (0.0)	291	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 176.8 µmol/L	295	0 (0.0)	291	0 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	295	1 (0.3)	291	1 (0.3)

Source：A2316 試験-Table 14.3-2.3

（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，14 週評価時までのベースラインからの平均変化量は，いずれの投与群も小さかった（A2316 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.3）。

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。

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該当した被験者の割合は，LCZ 群 8.1%及び OLM 群 9.6%であり，LCZ 群に比べ OLM 群で高かった。

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（A2316 試験，SAF）

	LCZ 群 N = 296		OLM 群 N = 292	
Visit	N’	n (%)	N’	n (%)
ベースライン	296	9 (3.0)	292	19 (6.5)
Week 2	294	7 (2.4)	291	4 (1.4)
Week 4	289	4 (1.4)	288	5 (1.7)
4 週評価時	295	4 (1.4)	291	5 (1.7)
Week 6	286	7 (2.4)	283	8 (2.8)
Week 10	279	4 (1.4)	275	7 (2.5)
10 週評価時	295	4 (1.4)	291	7 (2.4)
Week 14	272	7 (2.6)	273	6 (2.2)
14 週評価時	295	7 (2.4)	291	6 (2.1)
Any visit (post-baseline)	295	24 (8.1)	291	28 (9.6)

Source：A2316 試験-Table 14.3-3.6
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

Visit 1 の心電図において，新たに発現した「臨床的に意味のある所見」は，OLM 群 1 名に認められ，LCZ 群では認められなかった（A2316 試験-Table 14.3-3.7）。

4.3.6 A2319 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-6-A2319 試験

試験の標題

A randomized, 8-week, double-blind, parallel-group, active-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of LCZ696 200 mg + amlodipine 5 mg in comparison with amlodipine 5 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to amlodipine 5 mg monotherapy treatment

治験実施医療機関

計 29 医療機関（中国，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，台湾）

試験期間

2012 年 8 月 27 日（最初の被験者の最初の来院日）

2013 年 5 月 25 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

アムロジピン（AML）5 mg で効果不十分な本態性高血圧患者を対象に，LCZ 200 mg と AML 5 mg を 8 週間併用投与したときの有効性について，自由行動下血圧測定（ABPM）による 24 時間平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量を評価項目として AML 5 mg 単独投与に対する優越性を検証する。

副次目的

- 投与 8 週間後の ABPM による 24 時間平均拡張期血圧（maDBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。
- 投与 8 週間後の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，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。
- 投与 8 週間後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，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。
- 投与 8 週間後の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。
- 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 / 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 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 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。
- LCZ 200 mg と AML 5 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。

試験方法

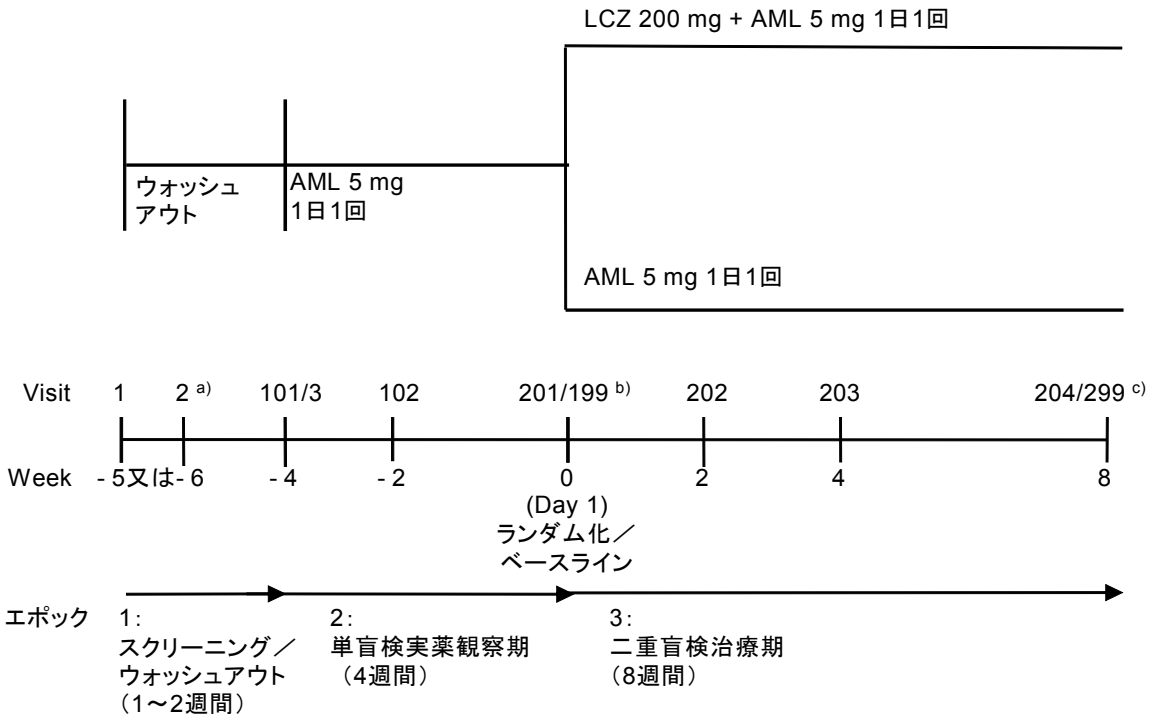
本試験は，AML 5 mg で効果不十分な本態性高血圧患者を対象とする多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。本試験はエポック 1（スクリーニング／ウォッシュアウト期），エポック 2（単盲検実薬観察期），及びエポック 3（二重盲検治療期）の 3 期で構成された。

スクリーニング／ウォッシュアウト期では，Visit 1 において患者から同意説明文書への署名を得て，試験参加に関する適格性を評価した。既治療被験者の場合，1～2 週間のウォッシュアウト期間を設け，Visit 1 に治験担当医師の指示及び添付文書に従って，使用中の降圧薬を中止又は Visit 101 までに漸減中止し，血圧を含む組入れ基準を満たした被験者を単盲検実薬観察期に組み入れた。未治療被験者の場合，1 週間のスクリーニング期を設け，血圧を含む組入れ基準を満たした被験者を単盲検実薬観察期に組み入れた。

単盲検実薬観察期では，被験者に AML 5 mg 及び LCZ 200 mg のプラセボを単盲検で 4 週間投与した。msSBP が 145 mmHg 以上，180 mmHg 未満で，かつ，適切な ABPM の測定結果が得られた被験者を，二重盲検治療期に組み入れた。

二重盲検治療期では，Visit 201（Day 1，Week 0）に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向自動応答システム（IRT）により LCZ 200 mg と AML 5 mg を併用投与する群（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群）又は AML 5 mg を単独投与する群（AML 5 mg 群）のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。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。

Figure 4-1　　試験のデザイン（A2319 試験）



Source：A2319 試験-Figure 9-1
a) Visit 2 は既治療被験者の msSBP が Visit 1 から 1 週間後の時点で 145 mmHg 未満であった場合，又は添付文書の指示に従って漸減中止を行うのに 1 週間を超える期間を必要とする降圧薬を使用していた場合に行う任意の来院とした。未治療被験者では Visit 2 を実施しなかった。
b) 単盲検実薬観察期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 199 とした。
c) 二重盲検治療期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：236 名（118 名／投与群）

目標完了被験者数：200 名（100 名／投与群）

被験者数設定の根拠

本試験の目標完了被験者数は 200 名（各投与群 100 名）である。脱落率を 15%と仮定して，236 名（各投与群 118 名）を本試験の目標ランダム化被験者数とした。被験者数は，主要有効性評価項目（最終評価時における 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量）に基づいて算出した。maSBP のベースラインからの変化量の標準偏差は，（過去のデータに基づき）13 mmHg と仮定した。maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差は 6 mmHg であるという対立仮説の下では，完了被験者数が各投与群につき 100 名あれば，両側有意水準 0.05 の優越性検定において LCZ 200 mg + AML 5 mg の AML 5 mg に対する統計学的に有意な差を見出す検出力は 90%になる。

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の患者
- 未治療であるか，あるいは降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者：
  - 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断された患者，又は高血圧症の既往歴を有するが，Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 と Visit 101 の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
  - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，ウォッシュアウト後（Visit 101）の外来測定による msSBP が 145 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
- AML 投与で効果不十分な患者：AML 5 mg による 4 週間の単盲検実薬観察期終了時［ランダム化来院時（Visit 201）］の外来測定による msSBP が 145 mmHg 以上，180 mmHg 未満の患者
- Visit 201 で ABPM を問題なく完了し，品質管理基準を満たした患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，単盲検実薬観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者

主な除外基準を以下に示す。

- 悪性高血圧又は重症高血圧の患者（WHO 分類のグレード 3：msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者）
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者
- 二次性高血圧症を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧症には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：腎実質性高血圧，腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄），大動脈縮窄，原発性アルドステロン症，クッシング病，褐色細胞腫，多発性嚢胞腎，薬剤誘発性高血圧
- 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヵ月以内の一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者
- Visit 1 前 12 ヵ月以内の心筋梗塞，冠動脈バイパス術又はあらゆる経皮的冠動脈インターベンションの既往歴を有する患者

用量及び投与方法

単盲検実薬観察期：

Visit 101 の基準を満たした被験者に，単盲検下で AML 5 mg 及び LCZ 200 mg のプラセボを 1 日 1 回 4 週間投与した。

二重盲検治療期：

Visit 201 に組入れ基準を満たした被験者をランダム化し，以下の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比で割り付けた。

- LCZ 200 mg + AML 5 mg 群：AML 5 mg 及び LCZ 200 mg を 1 日 1 回 8 週間投与
- AML 5 mg 群：AML 5 mg 及び LCZ 200 mg のプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与

Table 4-1に従って，被験者は治験薬 2 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。

Table 4-1　　治験薬投与錠数（A2319 試験）

期	治験薬	LCZ 200 mg 錠		AML 5 mg 錠
		実薬	プラセボ	実薬
単盲検実薬観察期	AML 5 mg	−	1	1
二重盲検治療期	LCZ 200 mg + AML 5 mg	1	−	1
	AML 5 mg	−	1	1

用法・用量の設定根拠

第 II 相試験（A2319 試験及び A2201 試験）の結果により，LCZ 200 mg の有効性が示されており，高血圧症治療のために最も使用される可能性がある用量と考えられた。このため，200 mg を二重盲検治療期中の LCZ の用量として選択した。

対照薬選択の根拠

本試験では，降圧薬として世界中で市販されている，長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬である AML を実対照薬として使用した。AML はこのクラスのなかで最も処方されている薬剤であり，血管平滑筋細胞に作用して末梢血管抵抗及び血圧を低下させる。本試験では，LCZ の有効性及び安全性を評価するための基準として AML 5 mg 群を設定した。AML 5 mg は本試験を実施するアジア諸国において最も使用されている用量であるため，本試験の実対照薬として AML 5 mg を選択した。

投与（観察）期間

スクリーニング／ウォッシュアウト期：1～2 週間

単盲検実薬観察期：4 週間

二重盲検治療期：8 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

単盲検実薬観察期：AML の効果のほとんどは投与開始 4 週後に認められるため，本試験では単盲検実薬観察期を 4 週間とした。

二重盲検治療期：被験薬の効果が最大に達するのに十分な期間を設けるため，二重盲検治療期は 8 週間とした。

Table 4-2　検査・観察スケジュール（A2319 試験）

期		スクリーニング／ウォッシュアウト期			単盲検実薬観察期			二重盲検治療期				
Visit [b]		1	2 [c]	3	101	102	199 [b]	201	202	203	204 [d] 最終来院	299 [b]
週（Week）	区分 [a]	−5 又は−6	(−5)		−4	−2		0 Day 1	2	4	8	
同意取得	DS	X										
選択／除外基準	DS	X	X		X	X		X				
ランダム化	DS							X				
Screening Disposition CRF	DS	X	X	X								
Run-in Disposition CRF	DS					X	X					
Treatment Disposition CRF	DS										X	X
IRT	DS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
降圧薬の中止／漸減中止 [e]	S	X	X									
被験者背景情報	DS	X										
既往歴／現病歴	DS	X										
高血圧歴	DS	X										
喫煙歴	DS	X										
総合的な診察	S	X									X	X
身長	DS	X										
体重	DS	X									X	X
ウエストの周囲径	DS	X									X	X
血圧値／脈拍数	DS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24 時間 ABPM [f]	DS							X			X	X
12 誘導心電図検査	DS	X										
総合的な臨床検査 [g]	DS	X						X			X	X
簡易安全性臨床検査 [h]	DS								X	X		
尿検査（尿試験紙）	DS	X										
妊娠検査 [i]	DS	X						X			X	X
薬理遺伝学検査 [j]	DS							X				
前治療／併用薬	DS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	DS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬交付 [k]	DS				X	X		X	X	X		
治験薬管理	S					X	X	X	X	X	X	X

Source：A2319 試験-Table 9-2

a) 区分：DS = データベースに入力されたデータ，S = 原資料にのみ記録したデータ

b) 単盲検実薬観察期中に試験を中止した被験者では中止来院を Visit 199 とした。二重盲検治療期中に試験を中止した被験者では中止来院を Visit 299 とした。

c) Visit 2 は既治療被験者の msSBP が Visit 1 から 1 週間後の時点で 145 mmHg 未満の場合，又は添付文書の指示に従って漸減中止を行うのに 1 週間を超える期間を必要とする降圧薬を使用している場合に行う任意の来院とした。未治療被験者では Visit 2 は行わなかった。

d) 最終来院時の評価は，Visit 204 よりも前に試験を中止したランダム化被験者でも実施した。

e) 漸減中止を要する降圧薬を試験開始前に使用していた被験者では，添付文書に従って当該降圧薬の投与を漸減中止した。漸減中止は，Visit 101 又はそれ以前に完了した。必要に応じ，ウォッシュアウト期は降圧薬の適切な漸減中止を行うために 1 週間延長することを可とした。

f) 最初の 24 時間 ABPM は，ランダム化（Visit 201）の前日（単盲検実薬観察期の治験薬の最終投与日に相当）に実施した。被験者は，ABPM 装置を装着するために規定の来院の 24 時間前に実施医療機関に来院した。その 24 時間後に来院し，ABPM 装置を取り外した。1 回目の測定が品質管理基準を満たしていない場合は，48 時間以内に 1 回のみ ABPM を再度実施することを可とした。ABPM を問題なく完了するまでは，被験者をランダム化してはならない（つまり，二重盲検治験薬の投与を開始してはならない）とした。ABPM が 2 回失敗に終わった被験者では試験を中止した。
g) 被験者は前日の夜より絶食している必要がある（総合的な臨床検査を行う予定来院日前日の午後 10 時以降は水以外の飲食物を摂取してはならない）とした。
h) 簡易安全性臨床検査として，T-Bil，AST，ALT，ALP，γ-GTP，BUN，血清クレアチニン，カリウム，及び Na を評価した。
i) 妊娠可能な女性のみ。Visit 1 及び Visit 204 に血清妊娠検査を中央検査機関で実施し，Visit 201 に尿試験紙を用いた尿妊娠検査を実施医療機関で実施した。
j) 薬理遺伝学的試験用の同意書に署名した被験者のみで実施した。
k) 各来院日では当該来院での全評価が終了した後に治験薬を投与するため，来院当日の朝に治験薬を服用しないよう被験者に注意喚起した。

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

- Week 8（最終評価時）の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

- 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 msSBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msDBP 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）及び ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の 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）
- 最終評価時の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP 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，二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 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，二重盲検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 のうち二重盲検治療期に重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，二重盲検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対象集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 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 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。

（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 24 時間 maSBP のベースライン（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二重盲検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。

LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の AML 5 mg 群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。

$H_0 : \mu = \nu$

$H_1 : \mu \neq \nu$

μ 及び ν は，それぞれ LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群の最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（平均値）をあらわす。

群間比較の解析モデルとして，反復測定共分散分析（ANCOVA）モデルを用い，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として，最終評価時における投与後 1 時間ごとの平均値のベースラインからの変化量を解析した（共分散構造に 1 次の自己回帰モデルを用いた）。地域は，解析用に割付けコードを開鍵する前に規定した。投与群間の比較は，両側有意水準 0.05 で実施した。投与群間差の 95% CI を示した。

上記の反復測定 ANCOVA を実施するため，各 ABPM の測定について，投与後時間と相当する 1 時間ごとの平均値を決定した。最終評価時の ABPM における投与時刻を基準時点として，ベースライン及び最終評価時の ABPM の両方について投与後時間（1～24 時間）を定義した。ベース

ライン時及び最終評価時とも，ABPM による投与後 1 時間ごとの maSBP は，各来院において投与後の各時間中に得られた ABPM による SBP 測定値の平均と定義した。投与後の各時間における平均値のベースラインからの変化量は，ベースライン時と最終評価時との間で対応する 1 時間ごとの平均値の差を求めることにより算出した。この 1 時間ごとの平均値のベースラインからの変化量を反復測定 ANCOVA モデルにおける従属変数として使用した。

副次評価項目：

- 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，主要評価項目と同様の解析を実施した。
- msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量：投与群及び地域を要因とし，ベースラインの msSBP を共変量とした ANCOVA モデルを用いて，最終評価時における msSBP のベースラインからの変化量を分析した。投与群間の比較は，両側有意水準 0.05 で実施した。投与群間差の 95% CI を提示した。最終評価時における msDBP のベースラインからの変化量は，ベースラインの msDBP を共変量として，同様の解析を実施した。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：最終評価時における msSBP / msDBP 及び msSBP の血圧コントロール率並びに msSBP のレスポンダー率は，投与群及び地域を要因とし，ベースラインの msSBP を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。msDBP の血圧コントロール率及びレスポンダー率は，ベースラインの msDBP を共変量として，同様の解析を実施した。
- 昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量：主要評価項目と同様に，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）における maSBP のベースラインからの変化量を解析した。このモデルには，地域，投与群，時間（昼間，夜間），及び投与群と時間の交互作用を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として含めた。昼間及び夜間の maDBP は，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，昼間及び夜間の maSBP と同様の解析を実施した。
- 外来測定及び ABPM による脈圧のベースラインからの変化量：外来測定による脈圧について，ベースラインの外来における脈圧を共変量として msSBP と同様の解析を実施した。ABPM による脈圧について，ベースラインの 24 時間脈圧の平均値を共変量として maSBP と同様の解析を実施した。

(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 201）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

二重盲検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被験者のうち，266 名がランダム化され（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 130 名，AML 5 mg 群 136 名），すべての被験者に治験薬が投与された。このうち 255 名（95.9%）が試験を完了した。試験を中止した被験者は 11 名（4.1%）であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 4 名（3.1%），AML 5 mg 群で 7 名（5.1%）であった。中止理由は治験実施計画書からの逸脱及び同意撤回が多かった。

Table 4-3　　被験者の内訳（A2319 試験，RAN）

	LCZ 200 mg + AML 5 mg n (%)	AML 5 mg n (%)	合計 n (%)
ランダム化	130	136	266
完了例数	126 (96.9)	129 (94.9)	255 (95.9)
中止例数	4 (3.1)	7 (5.1)	11 (4.1)
中止理由			
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.8)	4 (2.9)	5 (1.9)
同意撤回	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)

Source：A2319 試験-Table 14.1-1.3
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 266 名が FAS 及び SAF に含まれた。PPS には 237 名（89.1%）が含まれた。

Table 4-4　　解析対象集団（A2319 試験，RAN）

解析対象集団	LCZ 200 mg + AML 5 mg N = 130 n (%)	AML 5 mg N = 136 n (%)	合計 N = 266 n (%)
RAN	130 (100)	136 (100)	266 (100)
FAS	130 (100)	136 (100)	266 (100)
SAF	130 (100)	136 (100)	266 (100)
PPS	122 (93.8)	115 (84.6)	237 (89.1)

Source：A2319 試験-Table 14.1-3.1
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

FAS 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。

全体で，性別は男性が 58.6%を占めた。人種はすべてアジア人で，日本人の割合は 23.7%であった。年齢の平均値は 55.4 歳であり，65 歳以上の割合は 14.3%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（A2319 試験，FAS）

項目	LCZ 200 mg + AML 5 mg N = 130	AML 5 mg N = 136	合計 N = 266
性別 – n（%）			
男性	81 (62.3)	75 (55.1)	156 (58.6)
女性	49 (37.7)	61 (44.9)	110 (41.4)
人種 – n（%）			
アジア人	130 (100)	136 (100)	266 (100)
民族 – n（%）			
中国	22 (16.9)	21 (15.4)	43 (16.2)
日本	30 (23.1)	33 (24.3)	63 (23.7)
韓国	12 (9.2)	12 (8.8)	24 (9.0)
その他の東アジア	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
東南アジア	64 (49.2)	70 (51.5)	134 (50.4)
南アジア	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
年齢（歳）			
n	130	136	266
平均値	55.4	55.5	55.4
標準偏差	9.31	9.43	9.35

項目	LCZ 200 mg + AML 5 mg N = 130	AML 5 mg N = 136	合計 N = 266
年齢区分（歳） – n（%）			
< 65	110 (84.6)	118 (86.8)	228 (85.7)
≥ 65	20 (15.4)	18 (13.2)	38 (14.3)
< 75	127 (97.7)	132 (97.1)	259 (97.4)
≥ 75	3 (2.3)	4 (2.9)	7 (2.6)
高血圧罹病期間（年）			
n	129	135	264
平均値	8.7	8.6	8.6
標準偏差	6.69	7.18	6.93
BMI（kg/m^2）			
n	130	136	266
平均値	26.6	26.0	26.3
標準偏差	4.07	3.39	3.74
BMI 区分（kg/m^2） – n（%）			
BMI < 20	4 (3.1)	8 (5.9)	12 (4.5)
20 ≤ BMI < 25	45 (34.6)	44 (32.4)	89 (33.5)
25 ≤ BMI < 30	61 (46.9)	66 (48.5)	127 (47.7)
BMI ≥ 30	20 (15.4)	18 (13.2)	38 (14.3)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）			
n	130	134	264
平均値	82.7	81.7	82.2
標準偏差	18.78	16.95	17.84
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2） – n（%）			
30 ≤ eGFR < 60	10 (7.7)	12 (8.8)	22 (8.3)
60 ≤ eGFR < 90	80 (61.5)	87 (64.0)	167 (62.8)
eGFR ≥ 90	40 (30.8)	35 (25.7)	75 (28.2)
糖尿病の合併 – n（%）			
あり	16 (12.3)	15 (11.0)	31 (11.7)
なし	114 (87.7)	121 (89.0)	235 (88.3)

Source：A2319 試験-Table 14.1-4.1

ベースラインの msSBP，msDBP，外来測定による脈圧，24 時間 maSBP，24 時間 maDBP，及び ABPM による脈圧をTable 4-6に示す。

LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群の msSBP（平均値，以下同様）はそれぞれ 152.4 mmHg 及び 155.0 mmHg，msDBP はそれぞれ 89.2 mmHg 及び 90.1 mmHg，外来測定による脈圧はそれぞれ 63.1 mmHg 及び 64.8 mmHg，24 時間 maSBP はそれぞれ 138.3 mmHg 及び 139.6 mmHg，24 時間 maDBP はそれぞれ 85.9 mmHg 及び 86.4 mmHg，ABPM による脈圧はそれぞれ 52.4 mmHg 及び 53.2 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（A2319 試験，FAS）

項目	LCZ 200 mg + AML 5 mg N = 130	AML 5 mg N = 136	合計 N = 266
msSBP (mmHg)			
n	130	136	266
平均値	152.4	155.0	153.7
標準偏差	6.64	8.30	7.63
中央値	150.4	152.6	151.5
最小値	133.0	131.0	131.0
最大値	178.0	178.3	178.3
msDBP (mmHg)			
n	130	136	266
平均値	89.2	90.1	89.7
標準偏差	8.83	8.83	8.83
中央値	90.1	90.3	90.3
最小値	65.8	66.8	65.8
最大値	108.5	107.3	108.5
外来測定による脈圧 (mmHg)			
n	130	136	266
平均値	63.1	64.8	64.0
標準偏差	10.82	10.47	10.66
中央値	61.4	64.3	63.3
最小値	41.5	41.5	41.5
最大値	100.0	93.0	100.0
24 時間 maSBP (mmHg)			
n	123	128	251
平均値	138.3	139.6	139.0
標準偏差	10.03	10.38	10.21
中央値	138.2	138.9	138.6
最小値	106.1	116.1	106.1
最大値	159.1	167.9	167.9
24 時間 maDBP (mmHg)			
n	123	128	251
平均値	85.9	86.4	86.1
標準偏差	8.73	8.82	8.76
中央値	84.9	85.6	85.5
最小値	62.1	67.9	62.1
最大値	116.4	117.5	117.5
ABPM による脈圧 (mmHg)			
n	123	128	251
平均値	52.4	53.2	52.8
標準偏差	9.12	9.29	9.20
中央値	50.9	52.3	51.5

項目	LCZ 200 mg + AML 5 mg N = 130	AML 5 mg N = 136	合計 N = 266
最小値	35.8	36.6	35.8
最大値	80.4	86.5	86.5

Source：A2319 試験-Table 14.1-4.2
24 時間 maSBP，24 時間 maDBP，及び ABPM による脈圧は，ベースライン及び最終評価時に ABPM が測定された被験者に基づく算出

有効性の結果

（1）主要評価項目

FAS における最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量をTable 4-7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に対する群間比較の結果，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の AML 5 mg 群に対する優越性が示された。

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，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−13.93 mmHg 及び−0.82 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−13.11 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

Table 4-7　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2319 試験，FAS）

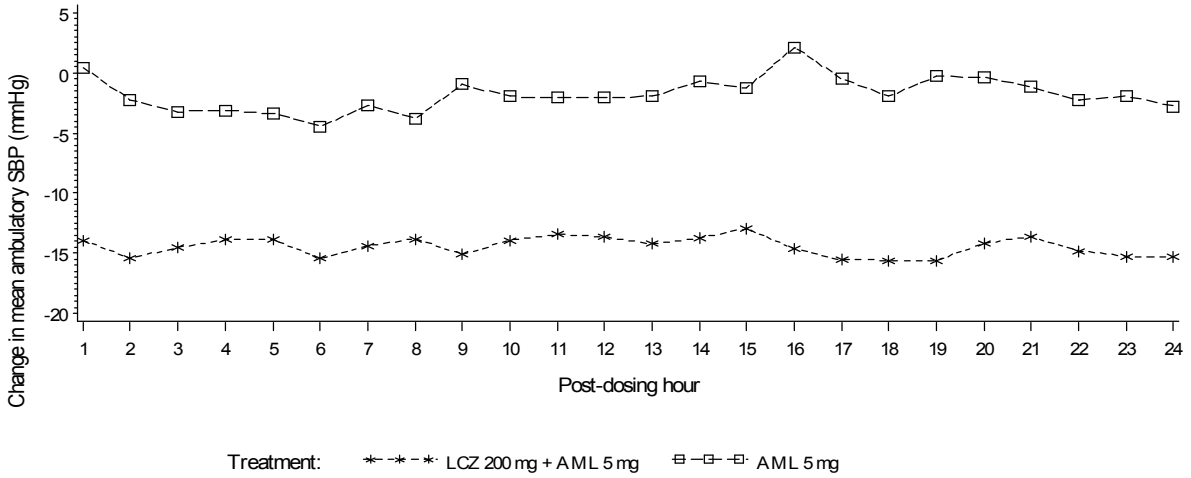
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 200 mg + AML 5 mg	123	−13.93 (0.56)		
AML 5 mg	128	−0.82 (0.56)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg		−13.11 (0.67)	(−14.43, −11.79)	< 0.001*

Source：A2319 試験-Table 14.2-1.1a
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，投与後時間（1～24 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を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による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。

最終評価時における maSBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移をFigure 4-2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 LCZ 200 mg + AML 5 mg 群が AML 5 mg 群に比べて大きかった。

Figure 4-2　最終評価時における maSBP のベースラインからの変化量の 24 時間推移（A2319 試験，FAS）



Source：A2319 試験-Table 14.2-1.2a，Figure 14.2-1.2

（2）副次評価項目

1）最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量

FAS における最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量をTable 4-8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，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−8.03 mmHg 及び−0.33 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−7.70 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

Table 4-8　最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2319 試験，FAS）

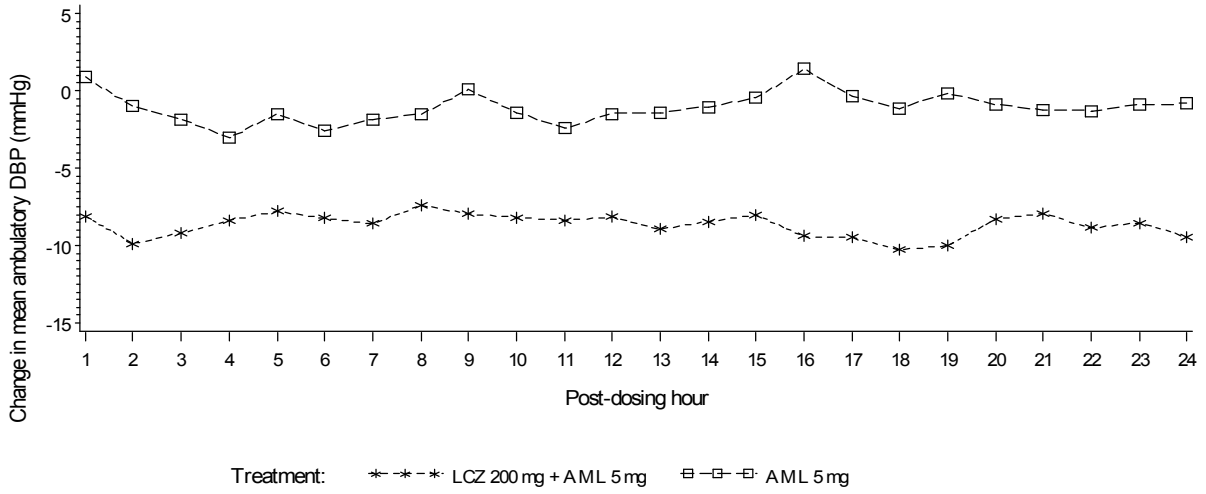
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 200 mg + AML 5 mg	123	−8.03 (0.38)		
AML 5 mg	128	−0.33 (0.37)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg		−7.70 (0.45)	(−8.59, −6.82)	< 0.001*

Source：A2319 試験-Table 14.2-2.1
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，投与後時間（1～24 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を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による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。

最終評価時における maDBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移をFigure 4-3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 LCZ 200 mg + AML 5 mg 群が AML 5 mg 群に比べて大きかった。

Figure 4-3　最終評価時における maDBP のベースラインからの変化量の 24 時間推移（A2319 試験，FAS）



Source：A2319 試験-Table 14.2-2.2a，Figure 14.2-1.4

2）最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量をTable 4-9に示す。

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 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−19.60 mmHg 及び−9.34 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−10.26 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

Table 4-9　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2319 試験，FAS）

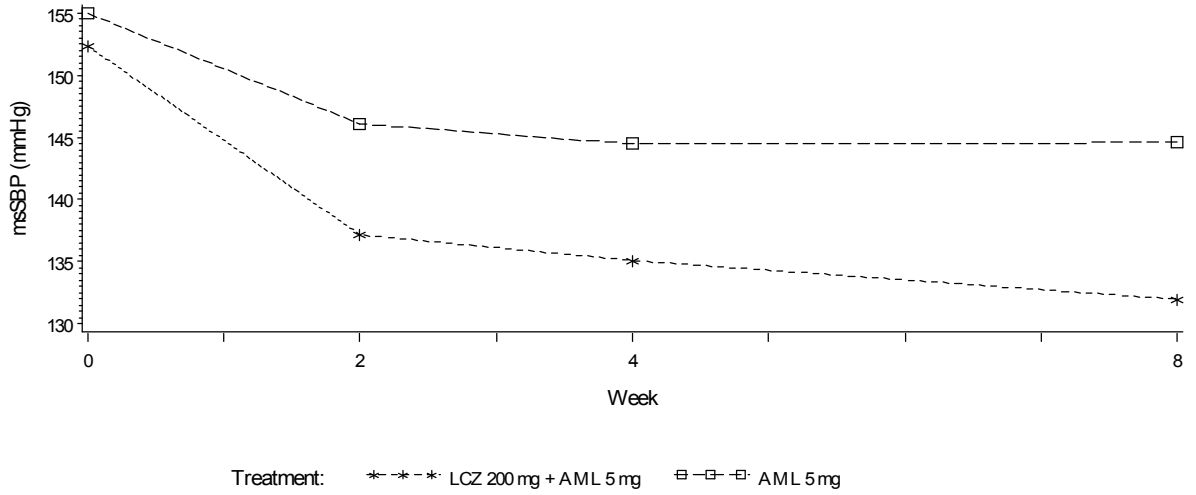
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 200 mg + AML 5 mg	130	−19.60 (1.35)		
AML 5 mg	136	−9.34 (1.33)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg		−10.26 (1.61)	(−13.44, −7.09)	< 0.001*

Source：A2319 試験-Table 14.2-3.2a
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。
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。

msSBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移をFigure 4-4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 200 mg + AML 5 mg 群の変化量は投与開始後早期の Week 2 で AML 5 mg 群より大きく，Week 8 まで更なる低下がみられた。

Figure 4-4　　msSBP のベースラインからの変化量の推移（A2319 試験，FAS）



Source：A2319 試験-Table 14.2-3.3a，Figure 14.2-1.5

3）最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量をTable 4-10に示す。

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 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−9.22 mmHg 及び−3.96 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−5.26 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

Table 4-10　　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2319 試験，FAS）

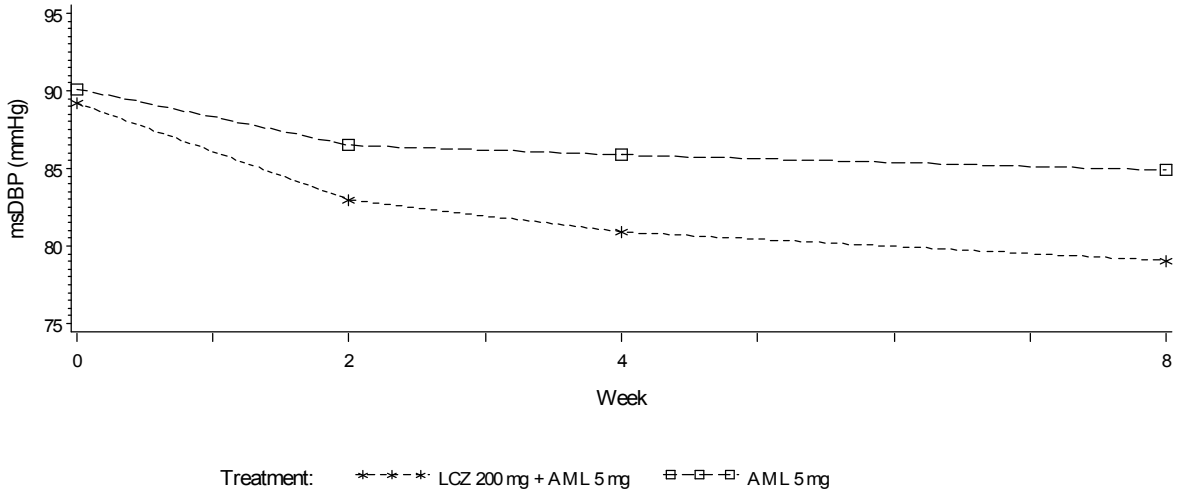
		ベースラインからの変化量		
投与群	N	LSmean (SE)		
LCZ 200 mg + AML 5 mg	130	−9.22 (0.83)		
AML 5 mg	136	−3.96 (0.82)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg		−5.26 (0.99)	(−7.21, −3.32)	< 0.001*

Source：A2319 試験-Table 14.2-3.5a
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。
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。

msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移をFigure 4-5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 200 mg + AML 5 mg 群の変化量は投与開始後早期の Week 2 で AML 5 mg 群より大きく，Week 8 まで更なる低下がみられた。

Figure 4-5　　msDBP のベースラインからの変化量の推移（A2319 試験，FAS）



Source：A2319 試験-Table 14.2-3.6a，Figure 14.2-1.7

4）最終評価時の msSBP / msDBP 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 4-11に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に高かった（p < 0.001）。

Table 4-11　　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A2319 試験，FAS）

群間比較	LCZ 200 mg + AML 5 mg n/N (%)	AML 5 mg n/N (%)	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg	89/130 (68.5)	46/136 (33.8)	< 0.001 *

Source：A2319 試験-Table 14.2-4.1
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 msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 72.3%（94/130 名）及び AML 5 mg 群で 35.3%（48/136 名）であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に高かった（p < 0.001，ロジスティック回帰モデル）（A2319 試験-Table 14.2-4.2）。

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 84.6%（110/130 名）及び AML 5 mg 群で 68.4%（93/136 名）であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に高かった（p = 0.002，ロジスティック回帰モデル）（A2319 試験-Table 14.2-4.3）。

5）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 4-12に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に高かった（p < 0.001）。

Table 4-12　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A2319 試験，FAS）

群間比較	LCZ 200 mg + AML 5 mg n/N (%)	AML 5 mg n/N (%)	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg	98/130 (75.4)	53/136 (39.0)	< 0.001 *

Source：A2319 試験-Table 14.2-4.4
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。

6）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 4-13に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に高かった（p = 0.001）。

Table 4-13　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A2319 試験，FAS）

群間比較	LCZ 200 mg + AML 5 mg n/N (%)	AML 5 mg n/N (%)	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg	112/130 (86.2)	95/136 (69.9)	0.001 *

Source：A2319 試験-Table 14.2-4.5
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。

7）最終評価時の昼間の maSBP 及び maDBP

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−14.19 mmHg 及び−1.75 mmHg であり，LCZ

200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に大きかった（p < 0.001，反復測定 ANCOVA）（A2319 試験-Table 14.2-2.3）。

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−7.99 mmHg 及び−0.71 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に大きかった（p < 0.001，反復測定 ANCOVA）（A2319 試験-Table 14.2-2.5）。

8）最終評価時の夜間の maSBP 及び maDBP

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−14.04 mmHg 及び 0.49 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に大きかった（p < 0.001，反復測定 ANCOVA）（A2319 試験-Table 14.2-2.3）。

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−8.53 mmHg 及び 0.33 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に大きかった（p < 0.001，反復測定 ANCOVA）（A2319 試験-Table 14.2-2.5）。

9）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（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−10.31 mmHg 及び −5.46 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に大きかった（p < 0.001，ANCOVA）（A2319 試験-Table 14.2-3.8）。

10）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（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−5.85 mmHg 及び−0.57 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて有意に大きかった（p < 0.001，反復測定 ANCOVA）（A2319 試験-Table 14.2-2.7）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

二重盲検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 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ 56.6 日及び 56.1 日であり，中央値はそれぞれ 56.5 日及び 56.0 日であった。

Table 4-14　投与群別の治験薬の投与期間：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）

投与期間（日）		LCZ 200 mg+ AML 5 mg N = 130	AML 5 mg N = 136
記述統計量	n	130	136
	平均値	56.6	56.1
	標準偏差	7.59	6.83
	中央値	56.5	56.0
	最小値	12	13
	最大値	74	70

Source：A2319 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）＝最終投与日 − 初回投与日 + 1

（2）有害事象

二重盲検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：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）

	LCZ 200 mg+ AML 5 mg N = 130 n (%)	AML 5 mg N = 136 n (%)
有害事象	26 (20.0)	29 (21.3)
副作用	5 (3.8)	1 (0.7)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：A2319 試験-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，及び Table 14.3.1-1.6

1）有害事象

二重盲検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 200 mg + AML 5 mg 群で 20.0%（26/130 名）及び AML 5 mg 群で 21.3%（29/136 名）であり，両群間で同程度であった。

SOC 別では，いずれの投与群も感染症および寄生虫症（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 8.5%，AML 5 mg 群 10.3%，以下同順）の発現率が最も高く，次いで代謝および栄養障害（4.6%，7.4%），神経系障害（3.1%，2.9%）の順に発現率が高かった。上記以外で，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群では耳および迷路障害（2.3%，0.0%），臨床検査（1.5%，1.5%），皮膚および皮下組織障害（1.5%，0.0%）の順に発現率が高かった。SOC 別で AML 5 mg 群と比較して LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 1%以上発現率が高かった有害事象は，耳および迷路障害（2.3%，0.0%），及び皮膚および皮下組織障害（1.5%，0.0%）であった。

PT 別では，いずれの投与群も鼻咽頭炎（3.8%，3.7%）の発現率が最も高かった。上記以外で，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群では浮動性めまい（2.3%，1.5%），上気道感染（2.3%，3.7%），回転性めまい（1.5%，0.0%），インフルエンザ（1.5%，1.5%），低カリウム血症（1.5%，2.9%）の順に発現率が高かった。PT 別で AML 5 mg 群と比較して LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 1%以上発現率が高かった有害事象は，回転性めまい（1.5%，0.0%）のみであった。

Table 4-16　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 200 mg+ AML 5 mg N = 130 n (%)	AML 5 mg N = 136 n (%)
合計	26 (20.0)	29 (21.3)
血液およびリンパ系障害		
合計	0 (0.0)	1 (0.7)
貧血	0 (0.0)	1 (0.7)
心臓障害		
合計	1 (0.8)	0 (0.0)
動悸	1 (0.8)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
合計	3 (2.3)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.8)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (1.5)	0 (0.0)
胃腸障害		
合計	0 (0.0)	3 (2.2)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)
下痢	0 (0.0)	1 (0.7)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
合計	0 (0.0)	1 (0.7)
発熱	0 (0.0)	1 (0.7)
肝胆道系障害		
合計	0 (0.0)	1 (0.7)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.7)

SOC PT	LCZ 200 mg+ AML 5 mg N = 130 n (%)	AML 5 mg N = 136 n (%)
感染症および寄生虫症		
合計	11 (8.5)	14 (10.3)
インフルエンザ	2 (1.5)	2 (1.5)
鼻咽頭炎	5 (3.8)	5 (3.7)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)
上気道感染	3 (2.3)	5 (3.7)
細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査		
合計	2 (1.5)	2 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害		
合計	6 (4.6)	10 (7.4)
糖尿病	1 (0.8)	1 (0.7)
脂質異常症	0 (0.0)	5 (3.7)
痛風	1 (0.8)	0 (0.0)
高脂血症	1 (0.8)	1 (0.7)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.7)
低血糖症	1 (0.8)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (1.5)	4 (2.9)
2 型糖尿病	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害		
合計	4 (3.1)	4 (2.9)
浮動性めまい	3 (2.3)	2 (1.5)
頭痛	1 (0.8)	2 (1.5)
腎および尿路障害		
合計	1 (0.8)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
合計	2 (1.5)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.8)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)

Source：A2319 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
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

二重盲検治療期における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 200 mg + AML 5 mg 群で 3.8%（5/130 名）及び AML 5 mg 群で 0.7%（1/136 名）であった。

SOC 別で，最も発現率が高かったのは，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の代謝および栄養障害（1.5%，0.0%）であり，その他の SOC はいずれかの投与群で各 1 名の発現であった。PT 別では，すべての副作用はいずれかの投与群で各 1 名の発現であった。

Table 4-17　投与群別の副作用発現被験者数及び発現率：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）

SOC PT	LCZ 200 mg+ AML 5 mg N = 130 n (%)	AML 5 mg N = 136 n (%)
合計	5 (3.8)	1 (0.7)
耳および迷路障害		
合計	1 (0.8)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.8)	0 (0.0)
胃腸障害		
合計	0 (0.0)	1 (0.7)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査		
合計	1 (0.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		
合計	2 (1.5)	0 (0.0)
高脂血症	1 (0.8)	0 (0.0)
低血糖症	1 (0.8)	0 (0.0)
神経系障害		
合計	1 (0.8)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害		
合計	1 (0.8)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.8)	0 (0.0)

Source：A2319 試験-Table 14.3.1-1.6
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
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）重症度別の有害事象

二重盲検治療期に報告された有害事象は，すべて軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった（A2319 試験-Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験の二重盲検治療期において，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

本試験の二重盲検治療期において，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

2）その他の重要な有害事象

本試験の二重盲検治療期において，血管浮腫が疑われる事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

すべての血液学的検査項目において，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，全般的に両群間で同様であった（A2319 試験-Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動は，「白血球数の 50%超の増加」が LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 2 名（1.6%）及び AML 5 mg 群で 1 名（0.8%），「白血球数の 50%超の減少」が LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 1 名（0.8%）に認められたが，いずれも正常範囲内の変動であった（A2319 試験-Table 14.3-2.2）。

2）血液生化学的検査

全般的に，血液生化学的検査項目において，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群のベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。（A2319 試験-Table 14.3-2.1）。

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，「BUN の 50%超の上昇」が LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 10 名（7.9%）及び AML 5 mg 群で 15 名（11.1%）に認められ，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の 1 名を除き，いずれも正常範囲内の変動であった。「カリウムの 20%超の低下」が LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 10 名（7.9%）及び AML 5 mg 群で 5 名（3.7%）に認められ，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の 2 名及び AML 5 mg 群の 3 名を除き，いずれも正常範囲内の変動であった。これら以外の血液生化学的検査項目で，両群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。上記以外で LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 2%以上に認められた項目は，「カリウムの 20%超の上昇」（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 6.3%，AML 5 mg 群 3.7%，以下同

順），「ビリルビンの 100%超の上昇」（2.4%，2.2%）であったが，「カリウムの 20%超の上昇」が認められた LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の 1 名を除き，いずれも正常範囲内の変動であった（A2319 試験-Table 14.3-2.2）。

二重盲検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 4-18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」に該当した被験者は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の 1 名（0.8%）であったが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者はいなかった。「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者 1 名は，治験薬の投与を変更することなく，次回の測定時には 5.5 mmol/L 以下に戻った。「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 15.4%（20/130 名）であり，AML 5 mg 群の 19.9%（27/136 名）よりわずかに低かった。血清カリウムがベースライン時に正常範囲内で，投与後正常範囲下限（3.3 mmol/L）未満に低下した被験者の割合は両群間で同程度であった［LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 6.4%（8/125 名）及び AML 5 mg 群 6.7%（9/135 名）］（A2319 試験-Table 14.3-2.5）。

Table 4-18　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：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）

		LCZ 200 mg+ AML 5 mg N = 130		AML 5 mg N = 136	
臨床検査項目	基準	合計	n (%)	合計	n (%)
カリウム	≥ 6.0 mmol/L	130	0 (0.0)	136	0 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	130	1 (0.8)	136	0 (0.0)
	< 3.5 mmol/L	130	20 (15.4)	136	27 (19.9)
BUN	> 14.28 mmol/L	130	0 (0.0)	136	0 (0.0)
血清クレアチニン	> 176.8 µmol/L	130	0 (0.0)	136	0 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	130	0 (0.0)	136	0 (0.0)

Source：A2319 試験-Table 14.3-2.3

（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に両群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

二重盲検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 4-19に示す。

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該当した被験者の割合は，AML 5 mg 群（11.0%）に比べて LCZ 200 mg + AML 5 mg 群（2.3%）で低かった。体位変

換による血圧変化の基準に該当した被験者において，浮動性めまいや低血圧に関連した有害事象の発現は認められなかった。

Table 4-19　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：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）

	LCZ 200 mg+ AML 5 mg N = 130		AML 5 mg N = 136	
Visit	N’	n (%)	N’	n (%)
ベースライン	130	2 (1.5)	136	4 (2.9)
Week 2	130	2 (1.5)	136	7 (5.1)
Week 4	128	1 (0.8)	135	2 (1.5)
Week 8	126	1 (0.8)	131	7 (5.3)
最終評価時	130	2 (1.5)	136	7 (5.1)
Any visit (post-baseline)	130	3 (2.3)	136	15 (11.0)

Source：A2319 試験-Table 14.3-3.6
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

Visit 1 の心電図検査において，新たに発現した「臨床的に意味のある所見」は認められなかった（A2319 試験-Table 14.3-3.7）。

4.3.7 A2315 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-7-A2315 試験

試験の標題

A multi-center, randomized, double-blind, active-controlled, 8-week study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in patients with essential hypertension

治験実施医療機関

計 54 医療機関（中国，台湾，韓国，フィリピン，タイ，香港，シンガポール）

試験期間

2013 年 4 月 16 日（最初の被験者の登録日）
2014 年 8 月 13 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

本態性高血圧患者を対象に，8 週時の平均坐位収縮期血圧（mean sitting systolic blood pressure, msSBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性を検証する。非劣性が確立された場合は，msSBP のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性を検証する。

副次目的

- 8 週時の msSBP のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 400 mg の有効性をオルメサルタン 20 mg と比較する。
- 8 週時の平均坐位拡張期血圧（mean sitting diastolic blood pressure，msDBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回投与の有効性をオルメサルタン 20 mg と比較する。
- 8 週時の外来測定による脈圧及び自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring, ABPM）による脈圧をオルメサルタンと比較する。
- 8 週時の 24 時間，昼間，及び夜間の自由行動下平均収縮期血圧（mean ambulatory systolic blood pressure，maSBP）並びに自由行動下平均拡張期血圧（mean ambulatory diastolic blood pressure，maDBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 の有効性をオルメサルタンと比較する。
- maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量を指標として，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に解析した場合の LCZ696 の効果をオルメサルタンと比較する。なお，ベー

スライン時の夜間（午後 10 時～午前 6 時）の自由行動下平均血圧が昼間（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。

- 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），msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満又は 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 msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満又は 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）を指標として，LCZ696 の効果をオルメサルタンと比較する。
- LCZ696 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性をオルメサルタン 20 mg 1 日 1 回投与と比較する。

探索目的

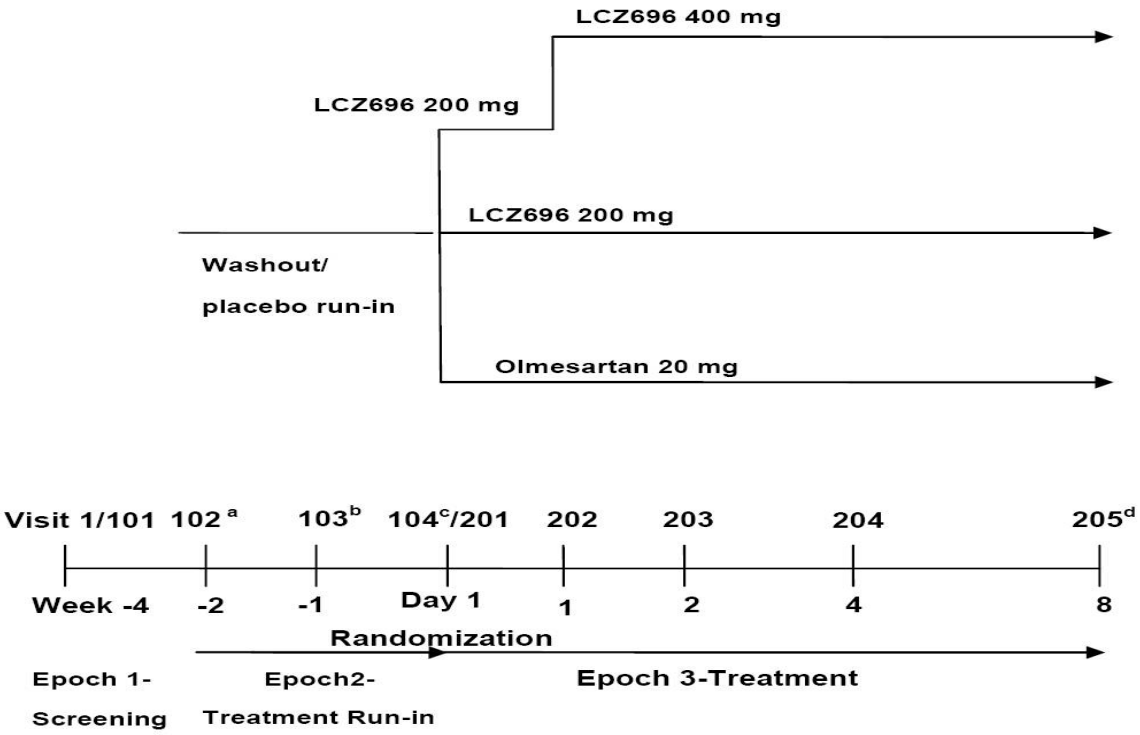
- 定常状態でのサクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタンの薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

試験方法

本試験は，軽症又は中等症のアジア人の本態性高血圧患者を対象に，LCZ696 200 mg 及び 400 mg の有効性及び安全性をオルメサルタン 20 mg と比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間，実薬対照比較試験である。本試験はスクリーニング期，単盲検プラセボ投与観察期，及び二重盲検治療期の 3 期で構成された（Figure 4-1）。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者を単盲検プラセボ投与観察期に組み入れた。既治療被験者は，単盲検プラセボ投与観察期の開始時（Visit 101）に，使用中の降圧薬を中止するか，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の指示及び添付文書に従って漸減して 2 週後（Visit 102）までに中止した。単盲検プラセボ投与観察期では，既治療被験者に 3～4 週間，無治療被験者に 2 週間，単盲検下でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を二重盲検治療期に組み入れた（Visit 201）。二重盲検治療期では，LCZ696 200 mg 群，LCZ696 400 mg 群，又はオルメサルタン群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した。なお，試験対象集団の約 80%を中国の実施医療機関で組み入れることとした。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。LCZ696 400 mg 群は LCZ696 200 mg を最初に 1 週間投与した後，400 mg に強制増量し（Visit 202），7 週間投与した。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2315 試験）



Source：Figure 9-1
a) Visit 101 の 2 週後（Visit 102）に血圧の組入れ基準を満たさなかった無治療被験者は，中止時来院を実施した。
b) Visit 103 は，Visit 102 に血圧の組入れ基準を満たさなかった既治療被験者のみで実施した。
c) Visit 103 の 1 週後に血圧の組入れ基準を満たさなかった既治療被験者は，中止時来院を実施した（Visit 104）。
d) ランダム化後 Visit 205 より前に試験を中止した被験者は，中止時来院を実施し，試験終了時検査を完了することとした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：1425 名（475 名／投与群）

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. 無治療であるか，又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者。
   - 無治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者，又は Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
   - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，Visit 201 の msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満，Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は Visit 103）の msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。

4. Visit 201 とその直前の来院での msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者。
5. 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，単盲検プラセボ投与観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者。

主な除外基準を以下に示す。

- 重症高血圧の患者（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上の患者）。
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者。
- 二次性高血圧症を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧症には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：腎実質性高血圧，腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄），大動脈縮窄，原発性アルドステロン症，クッシング病，褐色細胞腫，多発性嚢胞腎，薬剤誘発性高血圧。
- 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヵ月以内の一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者。
- Visit 1 前 12 ヵ月以内の心筋梗塞，冠動脈バイパス術，又は何らかの経皮的冠動脈インターベンションの既往歴を有する患者。

用量及び投与方法

LCZ696 は 200 mg 錠及びそのプラセボ，オルメサルタンは 20 mg カプセル及びそのプラセボが提供された。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 に登録した後，投与する薬剤の治験薬番号（投与群と用量レベルに対応）を入手した。ランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて，IRT 設置者が作成した。

単盲検プラセボ投与観察期：

適格性が確認された被験者にプラセボを 1 日 1 回，単盲検下で投与した。投与期間は，既治療被験者は 3～4 週間（血圧の組入れ基準を満たすための追加来院の要否による），無治療被験者は 2 週間とした。また，既治療被験者は，Visit 101 に降圧薬を中止するか，又は治験担当医師の指示及び添付文書に従って漸減して 2 週後（Visit 102）までに中止した。

二重盲検治療期：

いずれの投与群でも，治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。LCZ696 200 mg 群では LCZ696 200 mg を，オルメサルタン群ではオルメサルタン 20 mg を投与し，LCZ696 400 mg 群では LCZ696 200 mg を最初に 1 週間投与した後，400 mg に強制増量し，7 週間投与した。治験薬の用量調節は禁止し，重要な理由による短期間の中断は可とした。

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 分析者は PK 分析の結果をデータベース固定時まで厳密に保管した。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：2 週間
- 単盲検プラセボ投与観察期：2～4 週間
- 二重盲検治療期：8 週間

評価項目

有効性評価項目のベースラインはランダム化時（Day 1）とした。有効性・安全性の項目について 0，1，2，4，及び 8 週時に評価した。

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（8 週時）の msSBP のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

- 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

自由行動下血圧は，一部の被験者で測定した。

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査

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で評価された。

統計手法

（1）解析対象集団

- ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 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。
- Per-protocol 集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，二重盲検治療期を完了した被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱は，解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。8 週時の値が欠測の場合は last observation carried forward 法を適用し，ベースライン後の，二重盲検治療期の最後の測定値で補完した。

主要評価項目：

主要評価項目の検定には閉手順を適用し，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性検定の結果が統計学的に有意で，非劣性が確立された場合に，優越性検定を実施した。

非劣性は，帰無仮説（$H_{0,n}$：$\mu - \nu \geq \Delta$）及び対立仮説（$H_{1,n}$：$\mu - \nu < \Delta$）を設定して検証した。ここで，μ 及び ν はそれぞれ LCZ696 200 mg 群及びオルメサルタン群の最終評価時の msSBP のベースラインからの平均変化量を表し，Δ は非劣性限界として 2 mmHg と定義した。投与群と地域を要因，ベースライン値を共変量とする二元配置共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析した。非劣性検定の有意水準は片側 0.025 とした。投与群間の差の両側 95% 信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。投与群間の差の 95% CI の上限が 2 mmHg を超えない場合に，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性が示されることとした。

LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性は，帰無仮説（$H_{0,s}$：$\mu = \nu$）及び対立仮説（$H_{1,s}$：$\mu \neq \nu$）を設定して検証した（μ 及び ν の定義は前述と同様）。二元配置 ANCOVA モデルを用いて解析し，有意水準は両側 0.05 とした。投与群間の差の両側 95% CI を算出した。オルメサルタン群に比べて LCZ696 200 mg 群の msSBP のベースラインからの低下量が有意に大きい場合に，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示されることとした。

副次評価項目：

24 時間 maSBP は，投与後 1～24 時間の収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値から求めた。1 時間ごとの maSBP のベースラインからの変化量について，反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析し，投与群間の差の 95% CI を算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。モデルでは，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，ベースライン値を共変量とした。有意水準は両側 0.05 とした。

（3）安全性

二重盲検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 ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 17.0 を使用した。

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

臨床検査は，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。

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 2148 名のうち 2095 名が単盲検プラセボ投与観察期に組み入れられた。2095 名のうち 657 名（31.4%）が単盲検プラセボ投与観察期を中止し，1438 名が完了した。主な中止理由はランダム化不適格（21.1%）及び同意撤回（5.5%）であった（Table 14.1-1.2）。

二重盲検治療期では，単盲検プラセボ投与観察期を完了した 1438 名全員が LCZ696 200 mg 群，LCZ696 400 mg 群，又はオルメサルタン群にランダムに割り付けられ（LCZ696 200 mg 群 479 名，400 mg 群 473 名，オルメサルタン群 486 名，以下同順），治験薬を投与された。1438 名のうち 1373 名が二重盲検治療期を完了した。治験薬投与中止の割合は 3 群で同程度であった（5.0%，4.0%，4.5%）。全体で多かった中止理由は，同意撤回であった（3.1%，2.1%，2.3%）。

Table 4-1　被験者の内訳（A2315 試験，二重盲検治療期）

Disposition	LCZ696 200 mg N = 479 n (%)	LCZ696 400 mg N = 473 n (%)	Olmesartan 20 mg N = 486 n (%)	Total N = 1438 n (%)
Randomized	479 (100)	473 (100)	486 (100)	1438 (100)
Completed	455 (95.0)	454 (96.0)	464 (95.5)	1373 (95.5)
Discontinued	24 (5.0)	19 (4.0)	22 (4.5)	65 (4.5)
Reason for discontinuation				
Adverse event	5 (1.0)	4 (0.8)	6 (1.2)	15 (1.0)
Lack of efficacy	2 (0.4)	0	1 (0.2)	3 (0.2)
Lost to follow-up	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.2)
Physician decision	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
Protocol deviation	0	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.3)
Subject/guardian decision	15 (3.1)	10 (2.1)	11 (2.3)	36 (2.5)
Technical problems	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Source：Table 14.1-1.3

解析したデータセット

ランダム化された 1438 名のうち，1435 名（99.8%）が FAS，1434 名（99.7%）が SAF，1318 名が PPS に含まれた。いずれの投与群でも，ランダム化された被験者の 90%超が PPS に含まれた（Table 14.1-3.1）。

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。全体で，年齢の平均値は 57.7 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 25.4%であった。全体で男女の比率はほぼ 1：1 であった。被験者のほぼ全員がアジア人（99.9%）であり，中国人は全体の 85.0%であった。高血圧罹病期間の平均値は 10.2 年であり，被験者のほとんどが既治療（98.0%）であった。被験者の 16.2%が糖尿病を合併していた（Table 14.1-4.1）。

血圧のベースライン値は，msSBP が 157.9 mmHg，msDBP が 90.5 mmHg であった。24 時間，昼間，及び夜間の maSBP 及び maDBP を含め，血圧に関するパラメータのベースライン値は各投与群で同様であった（Table 14.1-4.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

FAS の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を Table 4-2 に示す。

最終評価時の msSBP は，LCZ696 200 mg 群，400 mg 群，及びオルメサルタン群のいずれもベースラインから低下した（Table 14.2-1.1a）。最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量について，最初に LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性を検証した。投与群間差（LCZ696 200 mg 群 − オルメサルタン群）の最小二乗平均（least squares mean，LSmean）（95% CI）は−2.33（−4.00～−0.66）mmHg であった。95% CI の上限が非劣性限界である 2 mmHg を超えなかったことから，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性が示された（$p < 0.001$）。

非劣性が確立されたことから，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性検定を実施した。LCZ696 200 mg 群の最終評価時の msSBP のベースラインからの低下量は，オルメサルタン群に比べて有意に大きかったことから（$p = 0.006$），LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示された。

Table 4-2　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2315 試験，FAS）

Treatment Group	N	LSmean change from baseline (SE)			
LCZ696 200 mg	477	−20.48 (0.61)			
LCZ696 400 mg	469	−21.67 (0.62)			
Olmesartan 20 mg	479	−18.15 (0.61)			
Treatment Comparison		LSmean difference in change from baseline (SE)	95% CI for LSmean difference	p-value	p-value
LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg		−2.33 (0.85)	(−4.00, −0.66)	< 0.001 *	0.006 **
LCZ696 400 mg vs Olmesartan 20 mg		−3.52 (0.86)	(−5.19, −1.84)		< 0.001 **

Source：Table 14.2-1.2a
血圧の単位は mmHg。
LSmean とその標準誤差（standard error，SE），95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，ベースライン値を共変量とする ANCOVA 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 msSBP が測定された被験者数
* 非劣性限界 2 mmHg 及び片側有意水準 0.025 で，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性が示される。
** 両側有意水準 0.05 で，LCZ696 200 mg（又は LCZ696 400 mg）のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示される。

（2）副次評価項目

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 4-3 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について，投与群間差（LCZ696 200 mg 群又は 400 mg 群 − オルメサルタン群）の LSmean は LCZ696 200 mg 群で−1.81 mmHg，400 mg 群で−2.50 mmHg であり，200 mg 群及び 400 mg 群のいずれもオルメサルタン群に比べて変化量は有意に大きかった（200 mg 群 p = 0.008，400 mg 群 p < 0.001）。

Table 4-3　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2315 試験，FAS）

Treatment Group	N	LSmean change from baseline (SE)	
LCZ696 200 mg	188	−12.07 (0.49)	
LCZ696 400 mg	184	−12.76 (0.49)	
Olmesartan 20 mg	182	−10.26 (0.49)	
Treatment Comparison	LSmean difference in change from baseline (SE)	95% CI for LSmean difference	p-value
LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg	−1.81 (0.68)	(−3.14, −0.47)	0.008 *
LCZ696 400 mg vs Olmesartan 20 mg	−2.50 (0.68)	(−3.85, −1.16)	< 0.001 *

Source：Table 14.2-4.1
血圧の単位は mmHg。
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間（1〜24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，ベースライン値を共変量とする反復測定 ANCOVA モデルを用いて算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。
N = ベースライン及び最終評価時に 24 時間 maSBP 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。

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（SAF）は投与群間で同程度であった［中央値（範囲）：LCZ696 200 mg 群 56.0（2～72）日，400 mg 群 56.0（2～68）日，オルメサルタン群 56.0（1～69）日］（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

二重盲検治療期（SAF）の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 4-4 に示す。

Table 4-4　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（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 200 mg N = 478 n (%)	LCZ696 400 mg N = 472 n (%)	Olmesartan 20 mg N = 484 n (%)
Patients with at least one AE	143 (29.9)	132 (28.0)	134 (27.7)
Patients with at least one serious AE	5 (1.0)	3 (0.6)	6 (1.2)
Patients who died	0	0	0
Patients who discontinued study drug due to AEs	5 (1.0)	4 (0.8)	6 (1.2)

Source：Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6
AE = adverse event

1）有害事象

二重盲検治療期の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率2%以上）を Table 4-5 に示す。

二重盲検治療期（SAF）に報告された有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群が 29.9%（143/478 名），400 mg 群が 28.0%（132/472 名），オルメサルタン群が 27.7%（134/484 名）であり，投与群間で同程度であった。

いずれの投与群も高脂血症の発現率が最も高かった（LCZ696 200 mg 群 3.3%，400 mg 群 4.7%，オルメサルタン群 4.3%，以下同順）。LCZ696 200 mg 群では，次いで，上気道感染（3.1%，1.1%，1.7%），高尿酸血症（2.9%，2.8%，3.3%），及び咳嗽（2.3%，1.1%，0.6%）の順に発現率が高かった。400 mg 群では，次いで，高尿酸血症，浮動性めまい（1.7%，2.3%，0.6%），及び血中ブドウ糖増加（1.0%，2.1%，2.7%）の順に発現率が高かった。いずれかの投与群で発現率2%以上の有害事象のうち，浮動性めまい及び咳嗽の発現率はオルメサルタン群に比べて LCZ696 200 mg 群又は 400 mg 群が高かった。

Table 4-5　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 2%以上）（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）

PT	LCZ696 200 mg N = 478 n (%)	LCZ696 400 mg N = 472 n (%)	Olmesartan 20 mg N = 484 n (%)
合計	143 (29.9)	132 (28.0)	134 (27.7)
高脂血症	16 (3.3)	22 (4.7)	21 (4.3)
高尿酸血症	14 (2.9)	13 (2.8)	16 (3.3)
浮動性めまい	8 (1.7)	11 (2.3)	3 (0.6)
血中ブドウ糖増加	5 (1.0)	10 (2.1)	13 (2.7)
咳嗽	11 (2.3)	5 (1.1)	3 (0.6)
上気道感染	15 (3.1)	5 (1.1)	8 (1.7)
頭痛	6 (1.3)	4 (0.8)	10 (2.1)

Source：Table 14.3.1-1.2

2）副作用

二重盲検治療期の副作用の発現率は LCZ696 200 mg 群が 4.0%（19/478 名），400 mg 群が 2.8%（13/472 名），オルメサルタン群が 2.3%（11/484 名）であり，200 mg 群でオルメサルタン群よりもやや高かった。いずれの副作用も，投与群内で 3 名以下での発現であった（Table 14.3.1-1.7）。

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 LCZ696 200 mg 群（0.4%，2/478 名），400 mg 群（0.2%，1/472 名），及びオルメサルタン群（0.2%，1/484 名）のいずれも低かった（Table 14.3.1-1.3）。

（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の報告はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

2）重篤な有害事象

二重盲検治療期の重篤な有害事象一覧を Table 4-6 に示す。

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群が 1.0%（5/478 名），400 mg 群が 0.6%（3/472 名），オルメサルタン群が 1.2%（6/484 名）といずれも低く，投与群間で同程度であった（Table 4-4）。いずれの事象も 1 名で発現した（Table 14.3.1-1.5）。

重篤な有害事象のうち，200 mg 群のそう痒症及びオルメサルタン群の高血圧は治験薬との関連が否定されなかった。そう痒症は，そう痒症の既往歴がある被験者で認められ，軽度で治験薬の

投与は継続された。重篤な高血圧が認められた被験者は，本事象により治験薬の投与を中止した（Table 4-6）。

Table 4-6　　重篤な有害事象一覧（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象 (PT)	発現日 (日) [a]	消失日 (日) [a]	持続期間 (日)	重症度	関連 [b]	処置 [c]	治療 [d]	分類 [e]
LCZ696 200 mg	CHN/1007071	64/M/As	胆管結石	57	During		高度	1	1	1	18
	CHN/1014008	63/M/As	尿管結石	28	31	4	中等度	1	1	10	18
	CHN/1014020	59/F/As	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	36	8	軽度	1	1	1	18
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	57	29	軽度	1	1	1	18
	CHN/1014035	63/M/As	そう痒症	42	After		軽度	2	1	10	18
	CHN/1026024	58/F/As	胆石症	6	During		中等度	1	4	1	18
LCZ696 400 mg	CHN/1013054	44/M/As	胃腸炎	25	After		高度	1	4	10	18
	CHN/1016018	75/F/As	変形性脊椎症	45	57	13	軽度	1	1	1	18
	CHN/1020047	50/M/As	甲状腺新生物	48	54	7	軽度	1	3	10	18
Olmesartan 20 mg	CHN/1001009	51/M/As	急性冠動脈症候群	1	After		中等度	1	4	10	18
	CHN/1005005	47/M/As	血中ビリルビン増加	15	29	15	中等度	1	1	1	18
	CHN/1018091	54/M/As	心房細動	27	After		高度	1	4	1	18
	CHN/1025050	84/F/As	高血圧	12	During		中等度	2	4	10	18
	KOR/1062019	82/M/As	狭心症	12	During		中等度	1	4	10	18
	THA/2022032	55/F/As	デング熱	46	54	9	中等度	1	3	10	18

Source：Listing 14.3.2-1.2
実施国： CHN = 中国，KOR = 韓国，THA = タイ
性別：M = 男性，F = 女性
人種：As = アジア人
消失日：During = 消失日不明，最終観察時までに「未回復」「不明」以外の転帰報告あり，After = 最終観察時も継続中
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 関連：1 = 関連なし，2 = 関連あり，3 = LCZ696 と関連あり，4 = LCZ696 以外の治験薬と関連あり，5 = LCZ696 及びその他の治験薬の両方と関連あり，又は特定不可能
c) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
d) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
e) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要

（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発現率は LCZ696 200 mg 群が 1.0%（5/478 名），400 mg 群が 0.8%（4/472 名），オルメサルタン群が 1.2%（6/484 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 4-4）。3 名（200 mg 群 2 名，オルメサルタン群 1 名）で認められた低血圧及び 2 名（200 mg 群，オルメサルタン群各 1 名）で認められた高血圧を除き，投与中止に至った有害事象はいずれも 1 名で発現した（Table 14.3.1-1.6）。

投与中止に至った有害事象のうち，200 mg 群の低血圧（2 名）及び高血圧，400 mg 群の発疹，高カリウム血症，口腔そう痒症，鼻部不快感，及び顔面腫脹，オルメサルタン群の高血圧及び頭痛（各 1 名）は治験薬との関連が否定されなかった（Listing 14.3.2-1.3）。

2）その他の重要な有害事象

本試験では，血管浮腫を注目すべき重要な有害事象と特定して評価した。

二重盲検治療期に血管浮腫が疑われる有害事象として 4 件が血管浮腫判定委員会で評価され，このうち 2 件が血管浮腫と判定された。内訳は，LCZ696 400 mg 群の 1 名に発現した顔面腫脹及びオルメサルタン群の 1 名に発現した眼瞼浮腫であった（Listing 14.3.2-1.4）。顔面腫脹は Day 4 に認められ，中等度であり，治験薬との関連は否定されなかった。本被験者は治験薬の投与を中止した。眼瞼浮腫は Day 3 に認められ，軽度であり，治験薬との関連は否定された。本被験者での治験薬の投与は継続された。顔面腫脹及び眼瞼浮腫はいずれも入院を必要とせず，最終観察時点までに消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

（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平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった（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，ほとんどの項目で，いずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.1）。

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 10%を超えて認められた項目は，「血液尿素窒素の 50%超の増加」（LCZ696 200 mg 群 11.7%，400 mg 群 9.8%，オルメサルタン群 14.4%）であった。いずれの血液生化学的検査項目も，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.2）。

LCZ696 200 mg 群の 3 名，400 mg 群の 1 名，及びオルメサルタン群の 1 名でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超えた（Table 14.3.1-1.8）。

3）重要な臨床検査値

二重盲検治療期の血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムについて，臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-7 に示す。

「血清カリウムが 5.5 mmol/L 超」には LCZ696 400 mg 群及びオルメサルタン群の各 1 名，「血清カリウムが 6.0 mmol/L 以上」には 400 mg 群の 1 名が該当した。「血清カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は，400 mg 群（7.5%）が 200 mg 群（3.8%）及びオルメサルタン群（3.5%）よりも高かった。

いずれの投与群にも，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常に該当した被験者はいなかった。

Table 4-7　血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナト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（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）

Laboratory test	Criterion	LCZ696 200 mg N = 478 n/M (%)	LCZ696 400 mg N = 472 n/M (%)	Olmesartan 20 mg N = 484 n/M (%)
Potassium	≥ 6.0 mmol/L	0/470 (0.0)	1/468 (0.2)	0/479 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	0/470 (0.0)	1/468 (0.2)	1/479 (0.2)
	< 3.5 mmol/L	18/470 (3.8)	35/468 (7.5)	17/479 (3.5)
Creatinine	> 176.8 µmol/L	0/470 (0.0)	0/468 (0.0)	0/479 (0.0)
Blood urea nitrogen	> 14.28 mmol/L	0/470 (0.0)	0/468 (0.0)	0/479 (0.0)
Sodium	< 130 mmol/L	0/470 (0.0)	0/468 (0.0)	0/479 (0.0)

Source：Table 14.3-2.3
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

最終評価時の座位及び立位の脈拍数について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.5）。

4.3.8 A2318 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-8-A2318 試験

試験の標題

A randomized, 8-week, double-blind, parallel-group, active-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 200 mg in comparison with olmesartan 20 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to olmesartan 20 mg treatment

治験実施医療機関

計 53 医療機関（アルゼンチン，グアテマラ，フィリピン，ロシア，スペイン，米国）

試験期間

2013 年 9 月 9 日（最初の被験者の登録日）
2014 年 8 月 14 日（開発計画に基づく早期中止日）
2014 年 8 月 14 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

本試験は，目標ランダム化被験者数に達する前に中止が決定された。中止理由は，LCZ696 の臨床開発での本試験の優先順位に基づくものであり，安全性又は有効性の理由ではなかった。中止決定時までに組み入れられた被験者は，治験実施計画書に規定のスケジュール及び手順に従って試験完了まで試験を継続できることとした。目標ランダム化被験者数 526 名に対し，実際にランダム化された被験者数は 376 名であった。

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

オルメサルタン 20 mg で効果不十分な本態性高血圧患者を対象に，8 週時の 24 時間の自由行動下平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性を検証する。

副次目的

- 8 週時の以下のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 200 mg の有効性をオルメサルタン 20 mg と比較する。
  - 自由行動下平均拡張期血圧（maDBP）
  - 平均坐位収縮期血圧（msSBP）及び平均坐位拡張期血圧（msDBP）
  - 平均脈圧

- 8 週時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下，msDBP が 90 mmHg 未満に低下，及びその両方に該当した被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 8 週時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満又は 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 msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満又は 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。
- LCZ696 200 mg の安全性及び忍容性をオルメサルタン 20 mg と比較する。

探索目的

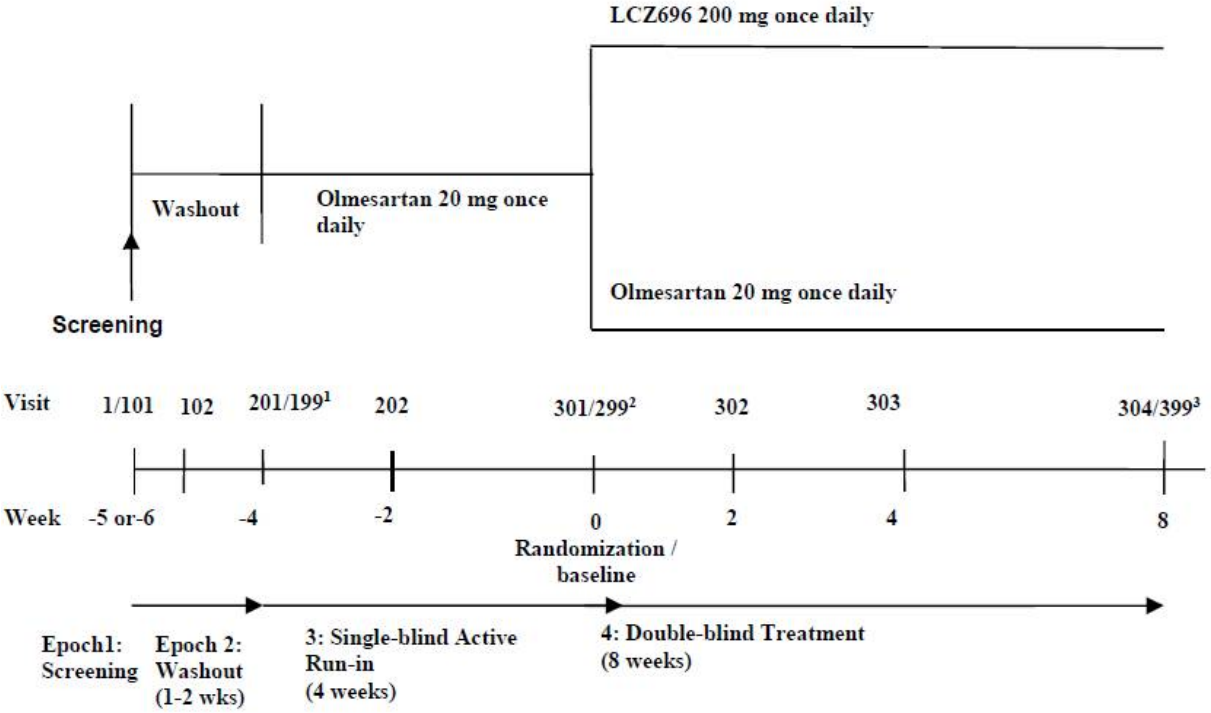
- 薬理遺伝学的アプローチにより，LCZ696 への反応，薬物間相互作用への相対的感受性，又は副作用の遺伝学的素因を予測できる遺伝学的要因を同定する。若しくは，LCZ696 の作用機序に関する情報を収集する。

試験方法

本試験は，オルメサルタン 20 mg で効果不十分な本態性高血圧患者を対象とした，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，ウォッシュアウト期，単盲検実薬投与観察期，及び二重盲検治療期の 4 期で構成された（Figure 4-1）。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者はウォッシュアウト期に移行した。既治療被験者は，ウォッシュアウト期の開始時（Visit 101）に治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の指示に従って使用中の降圧薬を中止した。Visit 101 の 1～2 週後（無治療被験者では 1 週後）に，血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を単盲検実薬投与観察期に組み入れた（Visit 201）。単盲検実薬投与観察期では，LCZ696 のプラセボ及びオルメサルタン 20 mg を単盲検下で 1 日 1 回 4 週間投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を二重盲検治療期に組み入れた（Visit 301）。二重盲検治療期では，LCZ696 群又はオルメサルタン群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。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。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2318 試験）



Source：Figure 9-1
1) Visit 201 の前に試験を中止した被験者は，中止時来院として Visit 199 を実施した。
2) 単盲検実薬投与観察期の開始後かつランダム化より前に試験を中止した被験者は，中止時来院として Visit 299 を実施した。
3) ランダム化後 Visit 304 より前に試験を中止した被験者は，中止時来院（Visit 399）を実施し，試験終了時検査を完了することとした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：526 名（263 名／投与群）

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. 無治療であるか，又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者。
   - 無治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者又は Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
   - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，ウォッシュアウト後の Visit 201 の msSBP が 145 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。

4. オルメサルタン 20 mg で効果不十分な患者［オルメサルタン 20 mg を 4 週間投与した単盲検実薬投与観察期の終了時（ランダム化来院時，Visit 301）の msSBP が 145 mmHg 以上，180 mmHg 未満の患者］。
5. Visit 301 で自由行動下血圧測定を問題なく完了した患者。
6. 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，単盲検実薬投与観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者。

主な除外基準を以下に示す。

- 悪性高血圧又は重症高血圧の患者（WHO 分類のグレード 3：msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上の患者）。
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者。
- 二次性高血圧症を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧症には以下が含まれる（ただし，これらに限定しない）：腎実質性高血圧，腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄），大動脈縮窄，原発性アルドステロン症，クッシング病，褐色細胞腫，多発性嚢胞腎，薬剤誘発性高血圧。
- 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヵ月以内の一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者。
- Visit 1 前 12 ヵ月以内の心筋梗塞，冠動脈バイパス術，又は何らかの経皮的冠動脈インターベンションの既往歴を有する患者。
- 重度の腎機能障害（ステージ 4 又は 5 の慢性腎臓病）を合併している患者：Visit 101 の推算糸球体濾過量（eGFR）（MDRD による簡易式）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者。
- Visit 1 の血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える，又は血清カリウムが 5.5 mmol/L を超える等，臨床的に重要な検査値異常が認められた患者。

用量及び投与方法

LCZ696 は 200 mg 錠及びそのプラセボ，オルメサルタンは 20 mg カプセル及びそのプラセボが提供された。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 に登録した後，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。

単盲検実薬投与観察期：

LCZ696 のプラセボ及びオルメサルタン 20 mg を単盲検下で 1 日 1 回 4 週間投与した。

二重盲検治療期：

LCZ696 群では LCZ696 200 mg を，オルメサルタン群ではオルメサルタン 20 mg をそれぞれ二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。

試験期間中，治験薬の用量調節は禁止し，重要な理由による短期間の中断は可とした。二重盲検治療期では，被験者，治験担当医師，治験協力者，評価担当者，及びデータ解析担当者に対し，ランダム化からデータベース固定時まで盲検性が維持された。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：1 週間
- ウォッシュアウト期：1～2 週間
- 単盲検実薬投与観察期：4 週間
- 二重盲検治療期：8 週間

評価項目

有効性評価項目のベースラインはランダム化時（Day 1）とした。有効性・安全性の項目について 0，2，4，及び 8 週時に評価した。

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（8 週時）の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査

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とし，二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 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，治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者。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，二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

（2）有効性

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。8 週時の値が欠測の場合は last observation carried forward 法を適用し，ベースライン後の，二重盲検治療期の最後の測定値で補完した。

主要評価項目に対し，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性を，帰無仮説（H_0：$\mu = \nu$）及び対立仮説（H_1：$\mu \neq \nu$）を設定して検証した。ここで，μ 及び ν はそれぞれ LCZ696 群及びオルメサルタン群の最終評価時の maSBP のベースラインからの平均変化量を表す。24 時間 maSBP は，投与後 1～24 時間の収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値から求めた。1 時間ごとの maSBP のベースラインからの変化量について，反復測定共分散分析（ANCOVA）を用いて解析し，投与群間の差の 95% CI を算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。モデルでは，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，ベースライン値を共変量とした。有意水準は両側 0.05 とした。オルメサルタン群に比べて LCZ696 群の maSBP のベースラインからの低下量が有意に大きい場合に，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示されることとした。

（3）安全性

二重盲検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 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 17.0 を使用した。

有害事象は発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（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，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。

試験成績

被験者の内訳

スクリーニングされた 765 名のうち，701 名がウォッシュアウト期に移行した（Table 14.1-1.1）。701 名のうち 575 名がウォッシュアウト期を完了し，126 名（18.0%）が中止した。主な中止理由は組入れ基準不適格（15.0%）及び同意撤回（1.7%）であった（Table 14.1-1.2）。単盲検

実薬投与観察期に組み入れられた 575 名のうち，376 名が単盲検実薬投与観察期を完了し，199 名（34.6%）が中止した。中止理由は，ランダム化不適格（29.6%）が最も多く，次いで同意撤回（2.1%），有害事象（1.0%）であった（Table 14.1-1.3）。

二重盲検治療期の被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

二重盲検治療期では，単盲検実薬投与観察期を完了した 376 名全員が LCZ696 群又はオルメサルタン群にランダムに割り付けられた（LCZ696 群 188 名，オルメサルタン群 188 名，以下同順）。そのうち 22 名（誤ってランダム化され，治験薬を投与されなかった 1 名を含む）が治験薬の投与を中止し，354 名が完了した。治験薬投与中止の割合は LCZ696 群がオルメサルタン群に比べて低かった（4.8%，6.9%）。全体で多かった中止理由は，有害事象（1.1%，2.7%），治験実施計画書からの逸脱（1.6%，1.6%），及び同意撤回（1.6%，0.5%）であった。有害事象による中止の頻度は LCZ696 群がオルメサルタン群に比べて低く，その他の中止理由の頻度は投与群間で同程度であった。

Table 4-1　　被験者の内訳（A2318 試験，二重盲検治療期）

Disposition	LCZ696 200 mg N = 188 n (%)	Olmesartan 20 mg N = 188 n (%)	Total N = 376 n (%)
Randomized	188 (100)	188 (100)	376 (100)
Completed	179 (95.2)	175 (93.1)	354 (94.1)
Discontinued	9 (4.8)	13 (6.9)	22 (5.9)
Reason for discontinuation			
Adverse event	2 (1.1)	5 (2.7)	7 (1.9)
Lack of efficacy	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Lost to follow-up	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Non-compliance with study treatment	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Physician decision	0	2 (1.1)	2 (0.5)
Protocol deviation	3 (1.6)	3 (1.6)	6 (1.6)
Subject/guardian decision	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (1.1)

Source：Table 14.1-1.4

解析したデータセット

ランダム化された 376 名のうち，誤ってランダム化され治験薬を投与されなかった 1 名が FAS 及び SAF から除外され，375 名（99.7%）が FAS 及び SAF，342 名（91.0%）が PPS に含まれた。いずれの投与群でも，ランダム化された被験者の 90%超が PPS に含まれた（Table 14.1-3.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS のベースラインの背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。全体で，年齢の平均値は 57.6 歳であり，65 歳以上及び 75 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 23.5%，

3.7%であった。全体で男女の比率はほぼ 1：1 であった。被験者の約 6 割が白人（57.6%）であり，次いでアジア人（17.9%），黒人（16.8%）が多かった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者の割合は 59.7%，30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の割合は 12.8%であった。被験者の 33.6%が糖尿病を合併していた（Table 14.1-4.1）。

血圧に関するパラメータのベースライン値は，投与群間で同程度であった。昼間の maSBP［平均値（標準偏差），以下同様］は 143.1（14.59）mmHg，夜間の maSBP は 133.0（16.24） mmHg，昼間の maDBP は 85.2（11.03）mmHg，夜間の maDBP は 76.4（11.80）mmHg であった（Table 14.1-4.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

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 4-2 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の最小二乗平均（LSmean）は LCZ696 群が−4.26 mmHg，オルメサルタン群が−1.07 mmHg であった。投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）の LSmean は−3.19 mmHg であり，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群で低下量が有意に大きかったことから（$p < 0.001$），LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示された。

Table 4-2　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2318 試験，FAS）

Treatment Group	N	LSmean change from baseline (SE)		
LCZ696 200 mg	167	−4.26 (0.60)		
Olmesartan 20 mg	164	−1.07 (0.61)		
Treatment Comparison		LSmean difference in change from baseline (SE)	95% CI for LSmean difference	p-value
LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg		−3.19 (0.78)	(−4.73, −1.65)	< 0.001 *

Source：Table 14.2-1.1a
血圧の単位は mmHg。
LSmean とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，maSBP のベースライン値を共変量とする反復測定 ANCOVA モデルを用いて算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。
N = ベースライン及び最終評価時に 24 時間 maSBP 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。

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（SAF）は投与群間で同程度であった［中央値（範囲）：LCZ696 群 56.0（4～70）日，オルメサルタン群 56.0（6～78）日］（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

二重盲検治療期（SAF）の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 4-3 に示す。

Table 4-3　有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 200 mg N = 188 n (%)	Olmesartan 20 mg N = 187 n (%)
Patients with at least one AE	44 (23.4)	41 (21.9)
Patients with at least one serious AE	0	2 (1.1)
Patients who died	0	0
Patients who discontinued study drug due to AEs	2 (1.1)	5 (2.7)

Source：Table 14.3.1-1.1b，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

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（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 4-4 に示す。

二重盲検治療期（SAF）に報告された有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群が 23.4%（44/188 名），オルメサルタン群が 21.9%（41/187 名）であり，投与群間で同程度であった。

いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象はいずれも発現率が LCZ696 群とオルメサルタン群で同程度であった。

Table 4-4　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 2%以上）（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）

PT	LCZ696 200 mg N = 188 n (%)	Olmesartan 20 mg N = 187 n (%)
合計	44 (23.4)	41 (21.9)
頭痛	5 (2.7)	6 (3.2)
浮動性めまい	2 (1.1)	4 (2.1)

Source：Table 14.3.1-1.1b

2）副作用

二重盲検治療期の副作用の発現率は LCZ696 群が 3.7%（7/188 名），オルメサルタン群が 2.7%（5/187 名）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した副作用はなかった（Table 14.3.1-1.6）。

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 LCZ696 群（0.5%，1/188 名），オルメサルタン群（1.6%，3/187 名）のいずれも低かった（Table 14.3.1-1.2）。

（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の報告はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

2）重篤な有害事象

二重盲検治療期の重篤な有害事象の一覧を Table 4-5 に示す。

二重盲検治療期の重篤な有害事象は LCZ696 群では報告されず，オルメサルタン群での重篤な有害事象の発現率は 1.1%（2/187 名）であった（Table 4-3）。重篤な有害事象はいずれも高度で，治験薬との関連は否定され，最終観察時点までに消失した。重篤な有害事象が認められたオルメサルタン群の 2 名のうち 1 名は，本事象により治験薬の投与を中止した。

Table 4-5　　重篤な有害事象一覧（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）

投与群	実施国/被験者番号	年齢/性別/人種	有害事象 (PT)	発現日 (日) [a]	消失日 (日) [a]	持続期間 (日)	重症度	関連 [b]	処置 [c]	治療 [d]	分類 [e]
Olmesartan 20 mg	RUS/1128011	44/M/Ca	甲状腺の良性新生物	30	45	16	高度	1	1	10	18
	USA/5002014	67/M/Ca	脳血管発作	7	18	12	高度	1	1	10	18

Source：Listing 14.3.2-1.2
実施国：RUS = ロシア，USA = 米国
性別：M = 男性，F = 女性
人種：Ca = 白人，As = アジア人，Oth = その他
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 関連：1 = 関連なし，2 = 関連あり，3 = LCZ696 と関連あり，4 = LCZ696 以外の治験薬と関連あり，5 = LCZ696 及びその他の治験薬の両方と関連あり，又は特定不可能
c) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
d) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
e) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要

（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発現率は LCZ696 群が 1.1%（2/188 名），オルメサルタン群が 2.7%（5/187 名）であり，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群が低かった（Table 4-3）。投与中止に至った各有害事象はいずれも 1 名で発現した（Table 14.3.1-1.5）。

投与中止に至った有害事象のうち，オルメサルタン群の血中カリウム増加及び上腹部痛は治験薬との関連が否定されなかった（Listing 14.3.2-1.3）。

2）その他の重要な有害事象

本試験では，血管浮腫を注目すべき重要な有害事象と特定して評価した。二重盲検治療期に血管浮腫の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.4）。

（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平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者は，いずれの投与群でもほとんどいなかった（Table 14.3-2.2）。

2）血液生化学的検査

ほとんどの血液生化学的検査項目で，最終評価時のベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.1）。

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 10%を超えて認められた項目は，「血液尿素窒素の 50%超の増加」（LCZ696 群 11.2%，オルメサルタン群 14.6%，以下同順）及び「ビリルビンの 100%超の増加」（5.3%，10.8%）であった。その他の血液生化学的検査項目について，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.2）。

3）重要な臨床検査値

二重盲検治療期の血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムについて，臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-6 に示す。

「血清カリウムが 3.5 mmol/L 未満」又は「血清カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合はいずれも低く，投与群間で同程度であった。

いずれの投与群にも，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常に該当した被験者はいなかった。

Table 4-6　血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナト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（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）

Laboratory test	Criterion	LCZ696 200 mg N = 188 n/M (%)	Olmesartan 20 mg N = 187 n/M (%)
Potassium	≥ 6.0 mmol/L	1/188(0.5)	1/185 (0.5)
	> 5.5 mmol/L	7/188 (3.7)	7/185 (3.8)
	< 3.5 mmol/L	5/188 (2.7)	5/185 (2.7)
Creatinine	> 176.8 µmol/L	0/188 (0.0)	0/185 (0.0)
Blood urea nitrogen	> 14.28 mmol/L	0/188 (0.0)	0/185 (0.0)
Sodium	< 130 mmol/L	0/188 (0.0)	0/185 (0.0)

Source：Table 14.3-2.3
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

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。ベースライン後に「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者の割合は，投与群間で同じであった 2 週時を除き，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群が低かった（Table 14.3-3.6）。二重盲検治療期の血圧に関連する有害事象として，LCZ696 群及びオルメサルタン群の各 2 名に低血圧が報告され，このうち LCZ696 群の 1 名が低血圧により治験薬の投与を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

4.3.9 VNP489A2102 試験（参考資料）

5.3.5.4-9-VNP489A2102 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, ascending single oral dose study of AHU377 to assess pharmacokinetics, safety, tolerability, and pharmacodynamics in mildly hypertensive subjects

治験実施医療機関

2 施設（ドイツ）

試験期間

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

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- AHU377 10～200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- AHU377 10～200 mg を単回経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の薬物動態（PK）を評価する。

副次目的

- AHU377 100 mg を単回経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の PK への食事の影響を評価する。
- 心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），環状グアノシン一リン酸（cGMP），ブラジキニン，エンドセリン-1，アンジオテンシン-1，及びアンジオテンシン-2 を検討することにより，LBQ657（活性体）の薬力学（PD）を評価する。

試験方法

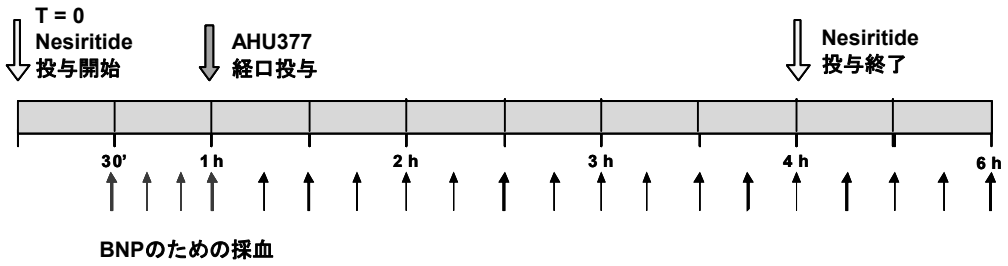
本試験は，軽度の高血圧症を有する被験者を対象とした単回経口投与試験で，以下の 2 つの Part から構成された。

Part 1：Part 1 は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量漸増，単回投与試験である。AHU377 10 mg（コホート A），30 mg（コホート B），100 mg（コホート C；空腹及び食後の 2 群），及び 200 mg（コホート E）を用量漸増法で単回経口投与した。各コホートにおいて 12 名の被験者を，AHU377 投与群（10 名）又はプラセボ群（2 名）にランダム化し，割付けら

れた治験薬を空腹時に経口投与した。コホート C においては，LBQ657 及び AHU377 の PK への食事の影響を検討するため，最初に空腹時に AHU377 を単回経口投与し PK と安全性を 72 時間評価した後，9 日目に同用量を食後に経口投与した。

Part 2：投与スケジュールをFigure 4-1に示す。nesiritide の静脈内投与（2 µg/kg を 60 秒間のボーラスで静脈内投与後，直ちに 0.01 µg/kg/min を 4 時間かけて点滴静脈内投与）は，朝食後 3 時間以上後に開始し，開始 1 時間後に，AHU377 又はプラセボを経口投与することにより，LBQ657（活性体）による中性エンドペプチターゼ（NEP）の抑制を評価した。コホート F（AHU377 200 mg 又はプラセボ）及び G（AHU377 30 mg 又はプラセボ）を計画し，各コホートにおいてそれぞれ 10 名を，2 グループ（AHU377，次いでプラセボの順に投与するグループとプラセボ，次いで AHU377 の順に投与するグループ）のいずれかに 1:1 の比でランダム化し，二重盲検，2×2 のクロスオーバー法にて検討した。

Figure 4-1　　投与スケジュール（VNP489A2102 試験）



Source：VNP489A2102 試験-Figure 3-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：

Part 1　48 名［コホート A～E 各 12 名（それぞれのコホートで AHU377 投与 10 名，プラセボ 2 名）；プラセボはコホート A～E より合計 8 名］

Part 2　20 名［コホート F 及び G 各 10 名（クロスオーバー法によりそれぞれのコホートで AHU377 投与 10 名，プラセボ 10 名）；プラセボはコホート F 及び G より合計 20 名］

計 68 名

目標完了被験者数：Part 1　48 名，Part 2　20 名，計 68 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 軽度の高血圧症を有し，スクリーニング検査で問題がない 21～65 歳の男性又は女性
- 喫煙 1 日 5 本以内
- 血圧，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系，又は電解質に影響する治療を受けていないこと
- スクリーニング時に臥位の収縮期血圧（SBP）が 140～160 mmHg で，拡張期血圧（DBP）が 87～95 mmHg であること

- 臥位から起立し 2 分後に SBP が 20 mmHg 以上又は DBP が 10 mmHg 以上低下しないこと，かつ心拍数が 20 bpm 以上上昇しないこと
- 女性については，子宮摘出術を受けていること，又は閉経していること

治験薬

治験薬をTable 4-1に示す。

Table 4-1　　治験薬（VNP489A2102 試験）

治験薬	剤型	含量
AHU377 カプセル，サイズ 1	カプセル	AHU377 5 mg 含有
AHU377 カプセル，サイズ 1	カプセル	AHU377 25 mg 含有
AHU377 カプセル，サイズ 0	カプセル	AHU377 100 mg 含有
AHU377 カプセル，サイズ 1 プラセボ（5 mg，25 mg）	カプセル	—
AHU377 カプセル，サイズ 0 プラセボ（100 mg）	カプセル	—
Nesiritide	バイアル	Nesiritide 1.5 mg

Source：VNP489A2102 試験-Table 3-3

用量及び投与方法

Part 1：プラセボ又は AHU377［10 mg（コホート A），30 mg（コホート B），100 mg（コホート C），及び 200 mg（コホート E）］を単回経口投与した。コホート C においては，最初に空腹時に AHU377 を単回経口投与し，9 日目に同用量を食後に経口投与した。

Part 2：nesiritide 2 µg/kg をボーラス静脈内投与後，直ちに 0.01 µg/kg/min を 4 時間点滴静脈内投与した。nesiritide の投与開始 1 時間後にプラセボ又は AHU377［200 mg（コホート F）及び 30 mg（コホート G）］を単回経口投与した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

Part 1

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日（Day −21～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期：4 日間（Day 1～4）
  - 治験薬の単回投与（Day 1）
  - 食事の影響：単回投与（第 1 期：空腹時，第 2 期：食後，各 1 回投与），第 1 期の試験期終了 5 日後に第 2 期のベースライン期（Day −1），翌日第 2 期の投与（Day 1）
- 試験終了時検査：試験期終了 1 週間後

Part 2

- スクリーニング期：治験薬投与開始前 21～2 日（Day −21～−2）
- ベースライン期（第 1 期）：1 日間（Day −1）
- 試験期（第 1 期）：4 日間（Day 1～4）
  - nesiritide の投与及び AHU377 又はプラセボの単回投与（Day 1）
- ベースライン期（第 2 期）：1 日間（Day −1），第 1 期の試験期終了 3 日後
- 試験期（第 2 期）：4 日間（Day 1～4）
  - nesiritide の投与及び AHU377 又はプラセボの単回投与（Day 1）
- 試験終了時検査：第 2 期の試験期終了後 5～8 日

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- AHU377 を単回経口投与後に血液及び尿を採取し，LBQ657 及び AHU377 の血漿中及び尿中濃度を測定し以下のパラメータを算出した。
  - PK パラメータ：AUC0-24h，AUCinf，AUClast，Cmax，Tmax，及び T1/2
  - 尿：24 時間（Part 1）又は 8 時間（Part 2）の蓄積尿による量及び排泄率

PD

- ANP，BNP，及び cGMP の血漿中濃度
- 血清中 Na 濃度
- アンジオテンシン-1，アンジオテンシン-2，エンドセリン-1，及びブラジキニンの血漿中濃度
- ANP，BNP，cGMP，Na，及びブラジキニンの尿中濃度とそれぞれの排泄速度を算出
- クレアチニンクリアランス

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与され，投与後安全性評価が少なくとも 1 回以上行われたすべての被験者を対象とした。
- PK / PD 解析対象集団：PK / PD の測定を完了したすべての被験者を対象とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類（SOC）を，事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は，投与群別に発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与群及び被験者別に示した。
- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別，投与群別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別，投与群別に示した。計量値データについては記述統計量を投与群別に算出した。
- 心電図：心電図異常所見を被験者別，投与群別に示した。

（4）PK

- PK パラメータについてはノンコンパートメント法にて算出した。
- 食事の影響は，対数変換した PK パラメータについて，一般線形混合効果モデル（固定効果；投与時期及び投与順序，変量効果；被験者）を用いて 90%信頼区間を算出した。

（5）PD

- Part 1 において，血漿中 PD パラメータについては，対数変換し線形混合効果モデル［固定効果；用量，時間，及び用量と時間の相互作用（用量・時間）］を用いて解析した。
- Part 1 において，尿中 Na 量については，以下の式に基づき算出した。
  尿中 Na 量（mmoL/h）＝［尿中 Na 濃度（mmol/L）］［尿量（L）］／24 h
  尿中 Na 量について，対数変換し線形混合効果モデル［固定効果；用量，時間，及び用量と時間の相互作用（用量・時間）］を用いて解析した。
- Part 2 において，血漿中 PD パラメータについては，対数変換し線形混合効果モデル［固定効果；用量，時間，用量と時間の相互作用（用量・時間），期，及び投与順序，変量効果；被験者］を用いて解析した。
- Part 2 において，尿中 Na 量について，対数変換し線形混合効果モデル［固定効果；用量，時間，用量と時間の相互作用（用量・時間），期，及び投与順序，変量効果；被験者］を用いて解析した。

試験成績

被験者の内訳

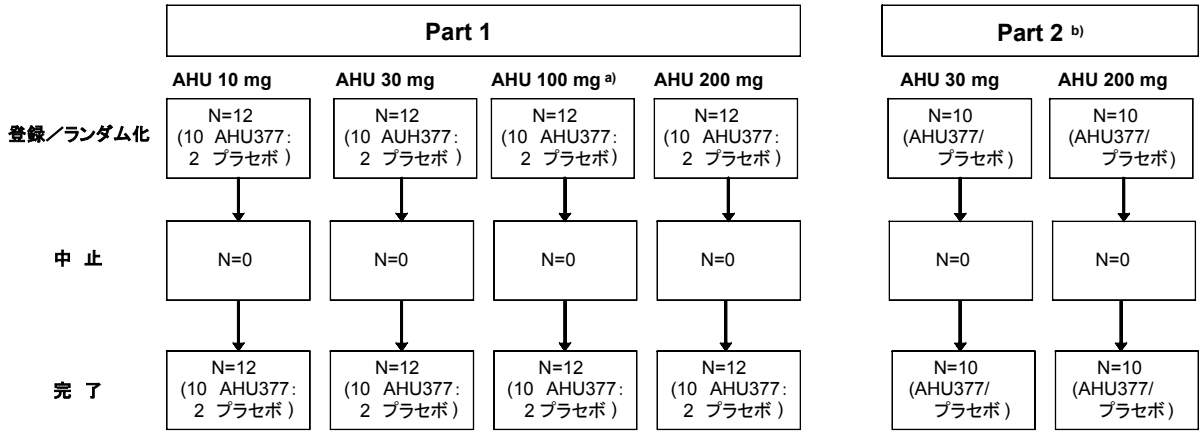
被験者の内訳をFigure 4-2に示す。

Part 1 において，各コホート 12 名，計 48 名が試験に登録，ランダム化され，それぞれのコホートで，10 名が AHU377 を，2 名がプラセボを投与された。AHU377 は，漸増法で 10 mg，30 mg，

100 mg，及び 200 mg が各 10 名に単回経口投与された。100 mg 投与のコホート C では空腹時と食後の計 2 回の投与が行われた。すべての被験者は試験を完了した。プラセボを投与された被験者はすべてのコホートをプールし，1 グループ 8 名として集計した。

Part 2 において，各コホート 10 名が試験に登録，ランダム化され，nesiritide 投与下でプラセボと AHU377（30 mg 又は 200 mg）がクロスオーバー法にて単回経口投与された。すべての被験者は試験を完了した。

Figure 4-2　　被験者の内訳（VNP489A2102 試験）



Source：VNP489A2102 試験-Appendix 3, Table 2.1.3
a) 食事の影響を検討するため，空腹時及び食後の 2 回投与された。
b) 2 期クロスオーバー法にて実施し，N = 5 は AHU377 次いでプラセボ，N = 5 はプラセボ次いで AHU377 の投与順序に割付けられた。

解析したデータセット

Part 1 及び Part 2 ともすべての被験者が治験実施計画に従い試験を完了し，安全性及び PK / PD の解析対象となった。

人口統計学的特性及びその他の特性

Part 1 では，92%が男性で，人口統計学的特性及びその他の特性はプラセボ群を含むすべての投与群で同様であった。

Part 2 では，80%が男性で，人口統計学的特性及びその他の特性は Part 1 と同様であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

Part 1 及び Part 2 とも，すべての被験者は AHU377 又はプラセボの単回投与を完了した。

（2）有害事象

1）有害事象

a）Part 1

Part 1 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 4-2に示す。

AHU377 投与後の有害事象の発現率は低く，用量に伴う増加は認められなかった。全体で有害事象は 48 名中 7 名（15%）に計 10 件発現した。プラセボ群及び AUH377 10 mg 群では有害事象は発現せず，30 mg 群では 1 名に 1 件，100 mg 群では 3 名に 5 件（空腹時と食後の 2 期），及び 200 mg 群では 3 名に 4 件の有害事象が発現した。最も発現数が多かった SOC は，「感染症および寄生虫症」（AHU377 200 mg 群で「鼻咽頭炎」及び「鼻炎」各 1 名）及び「神経系障害」（AHU377 30 mg 群で「浮動性めまい」1 名，100 mg 群空腹時で「体位性めまい」及び食後投与で「筋緊張低下」各 1 名）であった。

Table 4-2　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率-Part 1（VNP489A2102 試験, SAF）

SOC　PT	AHU377 10 mg N = 10 n (%)	AHU377 30 mg N = 10 n (%)	AHU377 100 mg 空腹時 N = 10 n (%)	AHU377 100 mg 食後 N = 10 n (%)	AHU377 200 mg N = 10 n (%)	プラセボ N = 8 n (%)
合計	–	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	–
胃腸障害	–	–	–	–	1 (10.0)	–
下痢	–	–	–	–	**1 (10.0)**	–
感染症および寄生虫症	–	–	–	–	2 (20.0)	–
鼻咽頭炎	–	–	–	–	1 (10.0)	–
鼻炎	–	–	–	–	1 (10.0)	–
筋骨格系および結合組織障害	–	–	1 (10.0)	–	–	–
関節痛	–	–	1 (10.0)	–	–	–
背部痛	–	–	1 (10.0)	–	–	–
神経系障害	–	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	–	–
浮動性めまい	–	1 (10.0)	–	–	–	–
体位性めまい	–	–	1 (10.0)	–	–	–
筋緊張低下	–	–	–	1 (10.0)	–	–
呼吸器，胸郭および縦隔障害	–	–	–	–	1 (10.0)	–
咽喉頭疼痛	–	–	–	–	1 (10.0)	–
皮膚および皮下組織障害	–	–	–	1 (10.0)	–	–
そう痒症	–	–	–	**1 (10.0)**	–	–

Source：VNP489A2102 試験-Appendix 3, Table 3.1.1, Table 3.1.2
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
治験薬との関連が否定できない有害事象は**太字**で示す。
1 回の投与で，同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 名と集計した。
同一被験者に同一の SOC の中で複数の有害事象が発現した場合は，SOC 合計では 1 名と集計した。

b）Part 2

Part 2 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 4-3に示す。

Part 2 では，nesiritide の投与下で AHU377 30 mg 群及び 200 mg 群の単回経口投与を行った。有害事象は，AHU377 30 mg 群で 10 名中 4 名（40%）に 11 件及び 200 mg 群で 10 名中 7 名（70%）に 27 件，プラセボ群では 20 名中 10 名（50%）に 20 件発現した。有害事象は nesiritide の薬理学的作用から予期できるものであった。最も多く発現した SOC は「血管障害」であった。「低血圧」が AHU377 200 mg 群に 4 名，30 mg 群に 1 名及びプラセボ群に 4 名であり，200 mg 群の 3 名は「蒼白」を伴っていた。「浮動性めまい」は，AHU377 200 mg 群 5 名，30 mg 群 2 名，及びプラセボ群 4 名に発現した。「体位性めまい」は AHU377 200 mg 群 1 名に発現した。「頭痛」は AHU377 200 mg 群 2 名，30 mg 群 1 名，及びプラセボ群 2 名であった。AHU377 200 mg 群の被験者 1 名において nesiritide の投与終了及び AHU377 投与 3 時間後に，「低血圧」及び一過性で短期間の「失神」がみられた。他の 1 名では nesiritide 投与開始 30 分後で AHU377 投与前に「血管迷

走神経性失神」が発現した。2 名の被験者において，nesiritide 投与中で AHU377 200 mg 投与 2～5 時間後に「悪心」及び「嘔吐」が各 1 件みられた。nesiritide の投与で AHU377 投与後にみられた低血圧に関連する症状の発現はプラセボ投与後よりも多くはなかった。プラセボ群の 3 名は有害事象の処置としてトレンデレンブルグ体位がとられ，AHU377 30 mg 群及び 200 mg 群の被験者でも同様の処置が実施された。これに加えて，AHU377 30 mg 群の 1 名において，「低血圧」の処置として輸液が行われ，200 mg 群の 1 名において AHU377 投与の 30 分前に同様の処置が実施された。すべての有害事象は nesiritide の 4 時間の投与終了後，速やかに回復した。

Table 4-3　投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率-Part 2（VNP489A2102 試験，SAF）

SOC　PT	AHU377 200 mg N = 10 n (%)	AHU377 30 mg N = 10 n (%)	プラセボ N = 20 n (%)
合計	7 (70.0)	4 (40.0)	10 (50.0)
心臓障害	–	1 (10.0)	1 (5.0)
心血管障害	–	–	**1 (5.0)**
頻脈	–	1 (10.0)	–
耳および迷路障害	–	1 (10.0)	1 (5.0)
耳鳴	–	**1 (10.0)**	**1 (5.0)**
胃腸障害	3 (30.0)	–	–
悪心	**2 (20.0)**	–	–
嘔吐	**2 (20.0)**	–	–
全身障害および投与局所様態	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (15.0)
疲労	**1 (10.0)**	**2 (20.0)**	**2 (10.0)**
異常感	**1 (10.0)**	–	**1 (5.0)**
末梢性浮腫	–	1 (10.0)	–
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	–	1 (5.0)
急性扁桃炎	–	–	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (10.0)	–	–
臨床検査	–	–	1 (5.0)
潜血陽性	–	–	**1 (5.0)**
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	–	1 (5.0)
関節痛	1 (10.0)	–	1 (5.0)
神経系障害	5 (50.0)	3 (30.0)	5 (25.0)
浮動性めまい	**5 (50.0)**	**2 (20.0)**	**4 (20.0)**
体位性めまい	**1 (10.0)**	–	–
頭痛	**2 (20.0)**	**1 (10.0)**	**2 (10.0)**
失神	**1 (10.0)**	–	–
血管迷走神経性失神	**1 (10.0)**	–	–

SOC　PT	AHU377 200 mg N = 10 n (%)	AHU377 30 mg N = 10 n (%)	プラセボ N = 20 n (%)
生殖系および乳房障害	–	–	1 (5.0)
骨盤痛	–	–	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (5.0)
冷汗	**2 (20.0)**	–	–
紅斑	–	–	1 (5.0)
多汗症	–	**2 (20.0)**	–
血管障害	6 (60.0)	1 (10.0)	4 (20.0)
低血圧	**4 (40.0)**	**1 (10.0)**	**4 (20.0)**
蒼白	**3 (30.0)**	–	–

Source：VNP489A2102 試験-Appendix 3, Table 3.1.1, Table 3.1.2
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
治験薬との関連が否定できない有害事象は**太字**で示す。
1 回の投与で，同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 名と集計した。
同一被験者に同一の SOC の中で複数の有害事象が発現した場合は，SOC 合計では 1 名と集計した。

2）副作用

a）Part 1

治験薬との関連が否定できなかったのは 2 件のみであった（AHU377 100 mg 群食後投与の「そう痒症」及び 200 mg の「軟便」）。

b）Part 2

多くの有害事象は治験薬（nesiritide 又は AHU377 と nesiritide の併用）との関連は否定されなかった。

3）重症度別の有害事象

a）Part 1

すべての有害事象は軽度であった。

b）Part 2

すべての有害事象は軽度か中等度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

Part 1 及び Part 2 とも，血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

a）Part 1

臨床的に意味のある変動所見は認められなかった。

b）Part 2

AHU377 200 mg 群の被験者において，SBP 及び DBP が，投与後 12 時間にわたりそれぞれ 30 mmHg 及び 15 mmHg 低下し，24 時間後までに回復した。プラセボ群においては，SBP 及び DBP はそれぞれ 10 mmHg 及び 5 mmHg 低下し，12 時間後には回復した。AHU377 30 mg 群では，SBP 及び DBP はプラセボ群と同様であった。

2）心電図

Part 1 及び Part 2 とも，臨床的に意味のある異常所見は認められなかった。

PK の結果

（1）AHU377 及び LBQ657 の PK パラメータ

1）Part 1

AHU377 を単回経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の PK パラメータをTable 4-4に示す。

AHU377 は経口投与後速やかに吸収され，LBQ657 に代謝された。

LBQ657 及び AHU377 の AUCinf 及び Cmax は，AHU377 の用量にほぼ比例して増加した。LBQ657 の T1/2 の平均値は 14.5～17.1 時間で，AHU377 は 1.0～2.3 時間であった。

LBQ657 の AUCinf 及び T1/2 に対する食事の影響はほとんどみられなかったが，Tmax は平均値で 2.9 時間から 5.2 時間に延長する傾向を示した。

LBQ657 未変化体の尿中排泄率は投与量に換算すると 31.9～35.8%（Table 4-5）で，AHU377 は 1.0%～1.5%であった。

Table 4-4　AHU377 を単回経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の PK パラメータ-Part 1（VNP489A2102 試験，PK 解析対象集団）

			10 mg (n = 10)	30 mg (n = 10)	100 mg (n = 10)	100 mg（食後） (n = 10)	200 mg (n = 10)
LBQ657	AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	10646 ± 2550	27397 ± 6455	79988 ± 12364	82953 ± 8493	191045 ± 60568
		中央値	10468	28593	78685	81954	178523
		最小値～最大値	6724 ～15060	17828 ～37435	61953 ～105436	69973 ～96269	132499 ～288055
		CV%	23.9	23.6	15.5	10.2	31.7
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	725 ± 116	2053 ± 435	7167 ± 1746	6069 ± 901	15050 ± 2036
		中央値	722	2215	7005	5995	15100
		最小値～最大値	521 ～903	1400 ～2550	4430 ～10000	4880 ～7550	12000 ～18700
		CV%	16.0	21.2	24.4	14.9	13.5
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	2.3 ± 0.5	2.5 ± 0.8	2.9 ± 1.2	5.2 ± 1.4	2.3 ± 0.8
		中央値	2.0	2.0	3.0	5.0	2.0
		最小値～最大値	2.0～3.0	1.5～4.0	2.0～6.0	4.0～8.0	1.5～4.0
		CV%	21.1	31.1	41.3	26.9	33.7
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	17.1 ± 1.0	15.6 ± 0.9	14.5 ± 1.7	14.5 ± 1.7	15.0 ± 1.8
		中央値	16.9	15.7	14.1	14.3	14.6
		最小値～最大値	15.8～19.0	14.3～17.3	13.2～19.0	13.1～19.0	12.5～18.4
		CV%	5.7	5.7	11.7	11.9	12.1
AHU377	AUCinf (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	215 ± 75	600 ± 235	1774 ± 403	1697 ± 406	3857 ± 1207
		中央値	179	596	1707	1704	3437
		最小値～最大値	131～356	273～922	1362～ 2370	1097～ 2496	2381～ 6328
		CV%	35.1	39.1	22.7	23.9	31.3
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	200 ± 61	462 ± 220	1367 ± 499	567 ± 187	2879 ± 945
		中央値	199	443	1450	572	2880
		最小値～最大値	78.1～301	141～847	411～2130	272～848	1370～ 4450
		CV%	30.3	47.6	36.5	32.9	32.8
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	1.5 ± 1.0	3.0 ± 0.9	0.8 ± 0.4
		中央値	0.5	0.5	1.0	3.0	0.7
		最小値～最大値	0.5～1.0	0.5～1.0	0.5～4.0	1.0～4.0	0.5～1.5
		CV%	37.2	37.2	70.0	31.3	48.4
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.4	1.9 ± 1.4	1.1 ± 0.1	2.3 ± 1.6
		中央値	1.0	1.1	1.4	1.1	1.8
		最小値～最大値	0.8～1.3	0.8～2.4	1.0～5.4	0.9～1.2	1.1～6.6
		CV%	13.7	37.5	73.4	11.8	70.6

Source：VNP489A2102 試験-Appendix 4, Table 15, Table 16, Table 17, Table 18, Table 19, Table 22, Table 23, Table 24, Table 25, Table 26
注：食後と記載された以外のすべての用量は空腹時に投与された。

Table 4-5　AHU377 を単回経口投与したときの LBQ657 の尿中排泄率-Part 1（VNP489A2102 試験，PK 解析対象集団）

	10 mg (n = 10)	30 mg (n = 10)	100 mg (n = 10)	100 mg（食後） (n = 10)	200 mg (n = 10)
用量当量（%）	32.3 ± 5.8 (0-24h)	35.3 ± 7.3 (0-24h)	32.9 ± 7.1 (0-24h)	31.9 ± 4.2 (0-24h)	35.8 ± 9.8 (0-24h)

Source：VNP489A2102 試験-Appendix 4, Table 34, Table 35, Table 36, Table 37, Table 38
注：食後と記載された以外のすべての用量は空腹時に投与された。
平均値 ± 標準偏差

2）Part 2

nesiritide 投与下での AHU377 30 mg 及び 200 mg 経口投与後 8 時間までの LBQ657 及び AHU377 の血漿中濃度から得られた PK パラメータ（Cmax，AUC0-t，Tmax）は，Part 1 での結果と類似していた。

PD の結果

（1）血漿中バイオマーカー

1）Part 1

AHU377 投与 4 時間後の血漿中 ANP 濃度は，すべての AHU377 投与群でプラセボ群に対し有意な上昇を示した（いずれも $p < 0.05$）。プラセボ群に対する幾何平均値の割合（95%信頼区間）から，AHU377 10 mg 群～200 mg 群で，約 66%（25%，120%）～190%（120%，285%）で上昇が認められた。

AHU377 投与 4 時間後の血漿中 cGMP 濃度は，すべての AHU377 投与群でプラセボ群に対し有意な上昇を示した（いずれも $p < 0.05$）。プラセボ群に対する幾何平均値の割合（95%信頼区間）から，AHU377 10 mg 群～200 mg 群で，43%（8%，90%）～131%（74%，205%）で上昇が認められた。

血漿中 ANP 濃度及び cGMP 濃度は，AHU377 200 mg 投与後の約 2 時間後にピークに達し，少なくとも 6 時間は持続した。

血漿中 BNP 濃度は，AHU377 100 mg 投与 4 時間後にプラセボに対し有意な上昇を示した（$p < 0.05$）が，測定値に定量限界以下が多く存在したため使用するモデルにより解析結果は異なった。

血漿中アンジオテンシン-1，アンジオテンシン-2，ブラジキニン，又はエンドセリン-1 値は，いずれの用量においても投与 4 時間後にはプラセボに対し有意な変化が認められなかった。

2）Part 2

Nesiritide 投与下での血漿中 ANP 濃度は AHU377 30 mg 群及び 200 mg 群で投与 2 時間後から 6 時間後までプラセボ群と比較し持続的で有意な上昇を示した（いずれも $p < 0.01$）。AHU377

200 mg 群では，投与 2 時間後の ANP 濃度（幾何平均値）はプラセボ群に対し 153%（95%信頼区間：84%，246%），及び 6 時間後に 227%（139%，348%）の上昇が認められた。AHU377 30 mg 群では，ANP 値は投与 4 時間後にピークでプラセボ群に対し 129%（67%，213%），2 時間後及び 6 時間後でそれぞれ 67%（22%，129%）及び 85%（35%，153%）の上昇が認められた。

血漿中 cGMP 濃度は AHU377 200 mg 群で投与 2 時間後から 6 時間後までプラセボ群と比較し持続的で有意な上昇を示した（いずれも $p < 0.01$）。投与 2 時間後の cGMP 濃度（幾何平均値）はプラセボ群に対し 59%（95%信頼区間：34%，90%）の上昇を示し，4 時間後に 152%（111%，200%）とピークに達し，その後の観察期間中は高値を維持した。AHU377 30 mg 群では，cGMP 値は投与 2 時間後に 21%（2%，45%）に上昇し，投与 5 時間後に 50%（26%，79%）の上昇とピークに達した。

血漿中 BNP，アンジオテンシン-1，アンジオテンシン-2，ブラジキニン，及びエンドセリン-1 値は，すべての AHU377 投与群においていずれの測定時点でもプラセボ群に対し有意な変化が認められなかった。

（2）尿中 Na 及びクレアチニン排泄

1）Part 1

尿中クレアチニン排泄は，ベースライン（Day −1）の 24 時間尿では各用量で一定であり，その後も変動は 15%以内であった。

尿中 Na 量は，ベースライン（Day −1）の 24 時間尿ではプラセボ群を含む各投与群間で一定であった。しかしながら，Na 量は安定しておらず，Day 1 ではすべての投与群で低下する傾向がみられた。プラセボ及び AHU377 投与後（Day 1）の 24 時間尿における Na 量の低下は，プラセボ群及び AHU377 10 mg 群では Day −1 に対し有意であった［それぞれの Day −1 と Day 1 の差の平均値（90%信頼区間；p 値）：−54.5 mmol/L（−77.5 mmol/L，−31.5 mmol/L；$p = 0.009$），−28.9 mmol/L（−49.3 mmol/L，−8.53 mmol/L；$p = 0.0243$）］が，30 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の減少は有意ではなかった。

ベースラインからの Na 量の変化はプラセボ群に対する幾何平均値の比［（AHU377 投与後／ベースライン）／（プラセボ投与後／ベースライン）］を算出した。プラセボ群に対する幾何平均値の比（90%信頼区間）は，AHU377 30 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群でそれぞれ 1.47 mmol/L（1.16 mmol/L，1.88 mmol/L），1.55 mmol/L（1.22 mmol/L，1.98 mmol/L），及び 1.42 mmol/L（1.12 mmol/L，1.82 mmol/L）であった。

2）Part 2

8 時間尿 Na 量は，投与前と比較して投与後に有意な変化が認められた（$p < 0.001$）。プラセボ群，AHU377 30 mg 群，及び 200 mg 群における 8 時間尿 Na 量（幾何平均値）は，投与前にそれぞれ 21.94 mmol/L，16.29 mmol/L，及び 15.11 mmol/L であり，投与後はそれぞれ 66.46 mmol/L，70.02 mmol/L，及び 54.24 mmol/L であった。AHU377 各用量群とプラセボ群の間に有意な差は認

められなかった。投与前後の有意な増加は Nesiritide の投与によるものと考えられる。血清 Na 濃度は投与後にわずかに減少した（$p < 0.001$）が，AHU377 各用量群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。

4.3.10　VNP489A2103 試験（参考資料）

5.3.5.4-10-VNP489A2103 試験

試験の標題

A randomized, double blind, placebo-controlled, time-lagged, parallel group, multiple ascending oral dose study to assess safety, tolerability, and mode of action of AHU377 administered alone and in combination with valsartan in healthy volunteers

治験実施医療機関

1 施設（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の投与日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- AHU377 400 mg 及び 600 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- AHU377 400 mg 及び 600 mg を単回経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の薬物動態を評価する。
- AHU377 10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を単独又はバルサルタン（VAL）320 mg と併用で 1 日 1 回 2 週間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- AHU377 10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を単独又は VAL 320 mg と併用で 1 日 1 回 2 週間反復投与したときの LBQ657 及び AHU377 の薬物動態を検討する。
- AHU377 10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg と VAL 320 mg を反復投与したときの薬物動態における相互作用を検討する。

副次目的

- AHU377 400 mg 及び 600 mg を単回経口投与したときの中性エンドペプチターゼ（NEP）抑制及びレニン－アンジオテンシン－アルドステロン系（RAAS）のバイオマーカーへの影響を検討する。
- AHU377 10 mg，30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg を単独又は VAL 320 mg と併用で 1 日 1 回 2 週間反復投与したときの NEP 抑制及び RAAS のバイオマーカーへの影響を検討する。

試験方法

本試験は，健康成人を対象とした，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間，反復経口投与試験である。本試験は，スクリーニング期，安定化期，ベースライン期，及び試験期で構成された。本試験では，以下の 7 つのコホートを設定した。本試験の試験デザインを Table 4-1に示す。

コホート A～E の試験期において，1 日 1 回 14 日間の反復経口投与を 2 回行った（試験期 1 及び試験期 2）。コホート A，B，C，及び E の試験期 1 に，それぞれ AHU377 10 mg，30 mg，100 mg，及び 200 mg を単独投与し，試験期 2 に，VAL 320 mg と各用量の AHU377 を併用投与した。各コホートにおいて 12 名の被験者を，VAL + AHU377 投与（8 名），VAL + プラセボ投与（2 名）又はプラセボ + プラセボ投与（2 名）にランダム化し，割付けられた治験薬を投与した。AHU377 の投与は，10 mg から開始し漸増法にて増量した。試験期 1 から次のコホートの試験期 1 への移行は，少なくとも 9 名の Day 13 までの安全性／忍容性データに基づき決定することとした。同様に，試験期 2 から次のコホートの試験期 2 への移行は，少なくとも 10 名の Day 26 までの安全性／忍容性データに基づき決定することとした。

コホート D では，試験期 1 に VAL 320 mg を投与し，試験期 2 に VAL 320 mg と AHU377 100 mg を併用投与した。コホート D では 12 名の被験者を VAL + AHU377 投与（8 名）及び VAL + プラセボ投与（4 名）にランダム化した。コホート D はコホート C と並行して実施したが，コホート C の試験期 1（AHU377 100 mg の単独投与）が完了し安全性／忍容性を確認した後，コホート D の試験期 2 を開始することとした。

コホート F 及び G では，試験期 0 にそれぞれ AHU377 400 mg 及び 600 mg を単回投与，試験期 1 にそれぞれ AHU377 400 mg 及び 600 mg を単独で 13 日間反復投与，及び試験期 2 に VAL 320 mg と AHU377 400 mg 及び 600 mg を併用で 14 日間反復投与を行った。

コホート F の実施は，以下の安全性／忍容性データに基づき決定した。

1）AHU377 400 mg 単回投与の前に，AHU377 200 mg を単独で 7 日間反復投与したときの安全性／忍容性データに問題がないことを確認した。

2）AHU377 400 mg 反復投与の前に，AHU377 400 mg 単回投与の安全性／忍容性データに問題がないことを確認した。

3）VAL + AHU377 400 mg 併用投与の前に，AHU377 200 mg を単独で 12 日間反復投与したときの安全性／忍容性データに問題がないことを確認した。

コホート G の実施は，以下の安全性／忍容性データに基づき決定した。

1）AHU377 600 mg 単回投与の前に，AHU377 400 mg を単独 12 日間反復投与したときの安全性／忍容性データに問題がないことを確認した。

2）AHU377 600 mg 反復投与の前に，AHU377 600 mg 単回投与の安全性／忍容性データに問題がないことを確認した。

3）AHU377 400 mg 反復投与の薬物動態の結果から推定した AHU377 600 mg 反復投与の LBQ657 の曝露量（AUC）が，非臨床試験のマーモセットでの範囲を超えないこと。

上記 7 コホートに加え，忍容性の理由から VAL の用量を 320 mg から 160 mg 又は 80 mg に減量する 4 コホートを計画したが，VAL 減量の必要はなく実施しなかった。

Table 4-1　　試験デザイン（VNP489A2103 試験）

				反復投与	
コホート	－	－	スクリーニング期，安定化期，ベースライン期	試験期 1（Day 1～14）	試験期 2（Day 15～28）
コホート A～C，E	－	－	スクリーニング期：21 日間 安定化期：4 日間 ベースライン期：1 日間	AHU377 10 mg，30 mg，100 mg，又は 200 mg（各コホート 8 名） 又は プラセボ（各コホート 4 名）	VAL 320 mg + AHU377 10 mg，30 mg，100 mg，又は 200 mg（各コホート 8 名） 又は VAL 320 mg + プラセボ（各コホート 2 名） 又は プラセボ + プラセボ（各コホート 2 名）
コホート D	－	－	スクリーニング期：21 日間 安定化期：4 日間 ベースライン期：1 日間	VAL 320 mg（8 名） 又は プラセボ（4 名）	VAL 320 mg + AHU377 100 mg（8 名） 又は VAL 320 mg + プラセボ（4 名）
	スクリーニング期，安定化期，ベースライン期	単回投与 試験期 0（Day 1～4）	評価期，ベースライン期	反復投与 試験期 1（Day 1～13）	試験期 2（Day 14～27）
コホート F，G	スクリーニング期：21 日間 安定化期：4 日間 ベースライン期（単回投与）：1 日間	AHU377 400 mg 又は 600 mg（各コホート 8 名） 又は プラセボ（各コホート 4 名）	評価期 a)：2 日間 ベースライン期：1 日間	AHU377 400 mg 又は 600 mg（各コホート 8 名） 又は プラセボ（各コホート 4 名）	VAL 320 mg + AHU377 400 mg 又は 600 mg（各コホート 8 名） 又は VAL 320 mg + プラセボ（各コホート 2 名） 又は プラセボ + プラセボ（各コホート 2 名）

Source：VNP489A2103 試験-Table 9-1
a) Day −1 及び−2：電解質（Na，カリウム），クレアチニンクリアランス，及び血漿中バイオマーカー
投与はすべて 1 日 1 回

目標被験者数

目標完了被験者数：

計 132 名（11 コホート各 12 名）

ただし，VAL を減量する必要がない場合は

計 84 名（7 コホート各 12 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書による同意をした者
- 18～50 歳の健康な男性又は女性
- 非喫煙者又は軽い喫煙者（～5 本／日）
- 収縮期血圧（SBP）が 90～140 mmHg で，拡張期血圧（DBP）が 50～90 mmHg，脈拍数が 40～90 bpm であること
- 女性については，子宮摘出術を受けていること，又は閉経していること
- 体重が 50 kg 以上，BMI が 18～27 kg/m^2 の範囲にある者

治験薬

治験薬をTable 4-2に示す。

Table 4-2　　治験薬（VNP489A2103 試験）

治験薬	剤型	含量
AHU377 カプセル，サイズ 1	カプセル	AHU377 5 mg 含有
AHU377 カプセル，サイズ 1	カプセル	AHU377 25 mg 含有
AHU377 カプセル，サイズ 0	カプセル	AHU377 100 mg 含有
プラセボカプセル，サイズ 1（AHU377 5 mg，25 mg 及び VAL 80 mg，160 mg）	カプセル	—
プラセボカプセル，サイズ 0（AHU377 100 mg）	カプセル	—
VAL カプセル，サイズ 1	カプセル	VAL 160 mg 含有

Source：VNP489A2103 試験-Table 9-2

用量及び投与方法

コホート A～C，及び E：試験期 1 では，AHU377［10 mg（コホート A），30 mg（コホート B），100 mg（コホート C），及び 200 mg（コホート E）］（8 名／コホート）又はプラセボ（4 名／コホート）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した。試験期 2 では，VAL 320 mg + AHU377［10 mg（コホート A），30 mg（コホート B），100 mg（コホート C），及び 200 mg（コホート E）］（8 名／コホート），VAL 320 mg + プラセボ（2 名／コホート），又はプラセボ + プラセボ（2 名／コホート）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した。

コホート D：試験期 1 では，VAL 320 mg（8 名）又はプラセボ（4 名）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した。試験期 2 では，VAL 320 mg + AHU377 100 mg（8 名）又は VAL 320 mg + プラセボ（4 名）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した。

コホート F 及び G：試験期 0 では，AHU377 400 mg（コホート F）及び 600 mg（コホート G）を単回経口投与し，試験期 1 では AHU377［400 mg（コホート F）及び 600 mg（コホート G）］

（8 名／コホート）又はプラセボ（4 名／コホート）を 1 日 1 回 13 日間反復投与した。試験期 2 では，VAL 320 mg + AHU377［400 mg（コホート F）及び 600 mg（コホート G）］（8 名／コホート），VAL 320 mg + プラセボ（2 名／コホート），又はプラセボ + プラセボ（2 名／コホート）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した。

被験者は，朝食の 30 分前に治験薬を服用した。空腹時 PK を評価する日は朝食を摂取せず，GLP-1 を測定する日は服用 1 時間後に朝食を摂取した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールで構成された。

コホート A～E：

- スクリーニング期：最大 21 日（Day −26～−5）
- 安定化期：3 日間（Day −4～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期 1：14 日間（Day 1～14）
- 試験期 2：14 日間（Day 15～28）
- 試験終了：最終投与から 8～14 日後（Day 36～42）

コホート F，G：

- スクリーニング期：最大 21 日（Day −26～−5）
- 安定化期：3 日間（Day −4～−2）
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期 0：4 日間（Day 1～4）
- 評価期：2 日間
- ベースライン期：1 日間（Day −1）
- 試験期 1：13 日間（Day 1～13）
- 試験期 2：14 日間（Day 14～27）
- 試験終了：最終投与から 8～14 日後（Day 35～41）

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体的検査

PK

- VAL，LBQ657，及び AHU377 の血漿中濃度を測定し以下のパラメータを算出した。
  - PK パラメータ：Tmax，Cmax，AUC0-24h，及び T1/2

PD

- 血漿中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）
- 血清中活性型レニン，血清中アンジオテンシン II，及び血清中アルドステロン
- 血清中エンドセリン 1 及び血漿中 GLP-1
- 尿中 Na 排泄

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：試験を完了したすべての被験者を対象とした。
- PD 解析対象集団：試験を完了し，評価可能な PD 測定結果を有するすべての被験者を対照とした。

（2）有効性

- 該当なし

（3）安全性

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

（4）PK

- PK パラメータについてはノンコンパートメント法にて算出し，記述統計量（平均値，標準偏差，CV，中央値，最小値，及び最大値）を示した。

（5）PD

- 被験者別に以下の変数を用いて解析した。

- ベースライン値：試験期 1 の Day 1 の投与前の測定値の平均値
- 試験期 1 の Day 13/14 の最大値（Emax）
- 試験期 2 の Day 27/28 の最大値（Emax）

試験成績

被験者の内訳

7 コホートに計 84 名が登録され，83 名が試験を完了し，1 名が試験を中止した。中止の 1 名はコホート D の被験者で，プラセボを 7 日投与したが，コンプライアンスが不十分であったため試験担当医師により試験が中止された。なお，治験実施計画書で VAL 減量用のコホートを計画したが，安全性に問題がなかったことから実施しなかった。

解析したデータセット

いずれのコホートにおいても，試験に参加したすべての被験者が安全性，薬物動態及び薬力学の解析対象となった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

全体でほとんどが男性（96.4%），白人（97.6%）で，年齢の平均値（標準偏差）は 36.7 歳（7.36 歳）であった。人口統計学的データ及び他の基準値の特性に，結果に影響するような投与法間の差はないと考えられた。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

コホート D プラセボ投与の 1 名（被験者番号 5411）は，プラセボを 7 日間投与後，試験を中止した。この 1 名以外は，治験実施計画書に従って治験薬が投与された。

（2）有害事象

1）有害事象

試験期 0，試験期 1，及び試験期 2 における投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率をそれぞれTable 4-3，Table 4-4，及びTable 4-5に示す。

試験期 0 の AHU377 の単回投与時に発現した有害事象は，AHU377 400 mg 投与で 8 名中 4 名（50%）に 5 件（傾眠が 2 件，鼻部不快感が 2 件，下痢が 1 件）及び AHU377 600 mg 投与で 8 名

中 1 名（12.5%）に 3 件（鼻部不快感，嗅覚錯誤，及び下痢が各 1 件）であった。プラセボ投与では有害事象はみられなかった。

試験期 1 の反復投与における有害事象の発現率は，AHU377 投与では 12.5%～100%であったが AHU377 の用量に依存したものではなく，VAL 投与では 62.5%，プラセボ投与では 50.0%であった。試験期 2 における有害事象の発現率は，VAL + AHU377 投与で 50.0%～87.5%であったが AHU377 の用量に依存したものではなく，VAL + プラセボ投与で 50.0%，プラセボ + プラセボ投与で 46.7%であった。

SOC で発現率が最も高かった胃腸障害の発現率は，試験期 1 の AHU377 投与で 0.0%～50.0%（AHU377 合計で 25.0%），試験期 2 の VAL + AHU377 投与で 0.0%～25.0%（合計で 7.1%）で，いずれも AHU377 の用量に依存したものではなかった。胃腸障害の発現率は，試験期 1 のプラセボ投与で 7.1%，試験期 2 の VAL + プラセボ投与で 16.7%，プラセボ + プラセボ投与で 13.3%であった。次いで発現率が高かった神経系障害の発現率は，試験期 1 の AHU377 投与で 0.0%～37.5%（AHU377 合計で 14.6%），試験期 2 の VAL + AHU377 投与で 37.5%～62.5%（AHU377 合計で 41.1%）であった。神経系障害の発現率は，試験期 1 のプラセボ投与で 10.7%，試験期 2 の VAL + プラセボ投与で 41.7%，プラセボ + プラセボ投与で 13.3%であった。

血圧低下に関連する有害事象として，浮動性めまい及び／又は体位性めまいが，試験期 1 の AHU377 投与の合計で 48 名中 3 名（6.3%），試験期 2 の VAL + AHU377 投与の合計で 56 名中 12 名（21.4%）にみられた。これらのうち 4 名は試験期 1 及び試験期 2 の投与期間を通して浮動性めまい及び／又は体位性めまいがみられた。4 名の内訳は，AHU377 100 mg，200 mg，400 mg，及びプラセボが各 1 名であった。試験期 2 の VAL + AHU377 10 mg 投与終了 5 日後，1 名に起立性低血圧が発現した。VAL + AHU377 30 mg 投与中の Day 26，別の 1 名に失神が発現した。起立性低血圧及び失神は，いずれも軽度で治験薬との関連は否定され，治療することなく消失が確認された。

Table 4-3　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率－試験期 0（VNP489A2103 試験，SAF）

		コホート F				コホート G			
		AHU377 400 mg N = 8		プラセボ N = 4		AHU377 600 mg N = 8		プラセボ N = 4	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		4	(50.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
胃腸障害									
合計		1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
	下痢	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
神経系障害									
合計		2	(25.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
	嗅覚錯誤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
	傾眠	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

呼吸器，胸郭および縦隔障害

		コホート F				コホート G			
		AHU377 400 mg N = 8		プラセボ N = 4		AHU377 600 mg N = 8		プラセボ N = 4	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		2	(25.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
	鼻部不快感	2	(25.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)

Source：VNP489A2103 試験-Table 14.3.1-1.1
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 名と集計した。
同一被験者に同一の SOC の中で複数の有害事象が発現した場合は，SOC 合計では 1 名と集計した。

Table 4-4 投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率－試験期 1（VNP489A2103 試験，SAF）

		AHU377												VAL		プラセボ	
		10 mg N = 8		30 mg N = 8		100 mg N = 8		200 mg N = 8		400 mg N = 8		600 mg N = 8		320 mg N = 8		N = 28	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	%	n	(%)
合計		1	(12.5)	4	(50.0)	6	(75.0)	8	(100)	7	(87.5)	3	(37.5)	5	(62.5)	14	(50.0)
心臓障害																	
合計		0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	動悸	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
	結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
胃腸障害																	
合計		0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	4	(50.0)	4	(50.0)	1	(12.5)	2	(25.0)	2	(7.1)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
	腹痛	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	3	(37.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	呼気臭	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
	口唇乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

全身障害および投与局所様態

		AHU377												VAL		プラセボ	
		10 mg N = 8		30 mg N = 8		100 mg N = 8		200 mg N = 8		400 mg N = 8		600 mg N = 8		320 mg N = 8		N = 28	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	%	n	(%)
合計		1	(12.5)	0	(0.0)	2	(25.0)	3	(37.5)	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	6	(21.5)
	胸痛	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	6	(21.5)
	冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	注射部位炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	注射部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症																	
合計		0	(0.0)	1	(12.5)	3	(37.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(12.5)	3	(37.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
	背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
	筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	3	(37.5)	3	(37.5)	0	(0.0)	4	(50.0)	3	(10.7)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(25.0)	3	(10.7)
	傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(25.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(3.6)
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(3.6)
	くしゃみ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害																	
合計		0	(0.0)	3	(37.5)	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(17.9)
	ざ瘡	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
	皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
	紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)
	そう痒症	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)

Source：VNP489A2103 試験-Table 14.3.1-1.1
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 名と集計した。
同一被験者に同一の SOC の中で複数の有害事象が発現した場合は，SOC 合計では 1 名と集計した。

Table 4-5　投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率－試験期 2（VNP489A2103 試験，SAF）

		VAL 320 mg + AHU377												VAL 320 mg + プラセボ		プラセボ + プラセボ	
		10 mg N = 8		30 mg N = 8		100 mg N = 16		200 mg N = 8		400 mg N = 8		600 mg N = 8		N = 12		N = 15	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		4	(50.0)	6	(75.0)	8	(50.0)	7	(87.5)	6	(75.0)	6	(75.0)	6	(50.0)	7	(46.7)
眼障害																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	涙液分泌低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害																	
合計		0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(13.3)
	腹部不快感	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹痛	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	肛門直腸不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
	口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	歯肉出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	耳下腺腫大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身障害および投与局所様態																	
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	1	(12.5)	4	(50.0)	1	(12.5)	1	(8.3)	3	(20.0)
	無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	1	(12.5)	4	(50.0)	1	(12.5)	1	(8.3)	2	(13.3)
	冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
感染症および寄生虫症																	
合計		1	(12.5)	4	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(8.3)	1	(6.7)
	鼻咽頭炎	1	(12.5)	4	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(8.3)	1	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害																	
合計		1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	背部痛	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	筋肉痛	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害																	
合計		3	(37.5)	3	(37.5)	6	(37.5)	5	(62.5)	3	(37.5)	3	(37.5)	5	(41.7)	2	(13.3)
	浮動性めまい	1	(12.5)	1	(12.5)	2	(12.5)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	4	(33.3)	0	(0.0)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)	1	(12.5)	2	(25.0)	2	(25.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
	異常感覚	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
	頭痛	1	(12.5)	1	(12.5)	2	(12.5)	2	(25.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(37.5)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
	失神	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害																	

		VAL 320 mg + AHU377										VAL 320 mg + プラセボ		プラセボ + プラセボ	
		10 mg N = 8		30 mg N = 8		100 mg N = 16		200 mg N = 8		400 mg N = 8		600 mg N = 8		N = 12		N = 15	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
	激越	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
	不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	気分変化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害																	
合計		0	(0.0)	2	(25.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(13.3)
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
皮膚および皮下組織障害																	
合計		0	(0.0)	1	(12.5)	1	(6.3)	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	3	(20.0)
	ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(6.7)
	紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	そう痒症	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害																	
合計		1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	起立性低血圧	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：VNP489A2103 試験-Table 14.3.1-1.1
N = SAF の被験者数
n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数
同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は 1 名と集計した。
同一被験者に同一の SOC の中で複数の有害事象が発現した場合は，SOC 合計では 1 名と集計した。

2）副作用

本試験で発現した有害事象のうち約 2/3 は関連性を否定されなかった。

3）重症度別の有害事象

報告された有害事象のうち高度は認められず，すべて軽度又は中等度で，多くは軽度であった。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

（5）臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査において，試験期間中に正常範囲を超える値が観察されたが，ほとんどは臨床的に意味のある所見ではなかった。

クレアチンキナーゼ（CK）の増加が 3 名にみられ，そのうち 2 名は VAL + AHU377 10 mg 及び VAL + AHU377 30 mg の投与終了時検査において，CK がそれぞれ 400 U/L 及び 427.5 U/L（正常範囲上限は 200 U/L）に上昇したが，10～21 日後には正常範囲内まで低下した。別の 1 名では VAL + AHU377 100 mg 投与中の Day 26 に CK が 2721 U/L に上昇したが，Day 29 には正常範囲内まで低下（168 U/L）した。この CK の上昇は入院中の過剰な身体活動が原因と考えられた。この被験者では，Day 26 に AST も 151 U/L に上昇したが（正常範囲上限は 34 U/L），Day 29 には 35.5 U/L に低下し，Day 35 には正常範囲内まで低下した（23 U/L）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

血圧低下に伴う有害事象については，有害事象の項に記述した。

投与開始前には体位変換による脈拍数の増加が認められなかったが，投与後に 2 回以上増加した被験者が，VAL 投与時で 3 名（「1 回のみ VAL 投与時以外」の被験者を含む）及び VAL + AHU377 投与時で 8 名に認められた。

2）心電図

心電図間隔の平均値において，臨床的に意味のある変化はみられなかった。また，心電図の異常所見で臨床的に意味があると評価されたものはなかった。

AHU377 10 mg 投与の被験者において，Day 16 に II，III，aVF，及び V4－V6 誘導で非特異的な T 波の変化が認められたが，心臓専門医により詳細な検討が行われ，心エコー，負荷心エコー，及びトロポニンと C-反応蛋白に異常がないことが確認された。同被験者の過去の心電図を再検討したところ，2003 年及び 2004 年の心電図に同様の T 波異常が見出された。したがって，本被験者は試験を継続し，本事象は有害事象として報告されなかった。

PK の結果

（1）AHU377 を単独投与したときの PK パラメータ

健康成人に AHU377 を単独で反復経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の PK パラメータをそれぞれTable 4-6及びTable 4-7に示す。AHU377 は経口投与後速やかに吸収され，活性体である LBQ657 に変換された。

1）LBQ657

LBQ657 の Tmax の平均値は 2.1～3.6 時間の範囲内にあった。定常状態の AUC0-24 及び Cmax の平均値は，AHU377 10 mg～600 mg の範囲内で用量に比例して増加した。対数用量に対する

AUC0-24 及び Cmax の傾きの推定値の 90%信頼区間は 0.87～0.96 であった（Day 13/14 及び Day 27/28，VNP489A2103 試験-Table 14.2-1.9，Table 14.2-1.10）。T1/2 の平均値は 5.8～8.2 時間であった。LBQ657 の AUC0-24 は，Day 1 に対し Day 13/14 において蓄積がみられたが，わずかであった（R = 1.22）。

2）AHU377

AHU377 の Tmax の平均値は 0.5～1.7 時間の範囲内にあった。定常状態の AUC0-24 及び Cmax の平均値は，用量の増加に伴い増加したが，用量に比例した増加より少なかった。対数用量に対する AUC0-24 及び Cmax の傾きの推定値の 90%信頼区間は 0.68～0.97 であった（Day 13/14 及び Day 27/28，VNP489A2103 試験-Table 14.2-1.9，Table 14.2-1.10）。AHU377 の T1/2 の平均値は 1.0～2.5 時間であり，急速に消失することが示された。14 日間の反復投与で AHU377 の蓄積はみられなかった。

Table 4-6　健康成人に AHU377 を単独で 14 日間反復経口投与したときの LBQ657 の PK パラメータ（VNP489A2103 試験，PK 解析対象集団）

			AHU377 10 mg (n = 8)	AHU377 30 mg (n = 8)	AHU377 100 mg (n = 8)	AHU377 200 mg (n = 8)	AHU377 400 mg (n = 8)	AHU377 600 mg (n = 8)
LBQ657 Day 1	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値	7260.7	22030.1	64576.5	119724.8	234551.0	367232.4
		± 標準偏差	± 1175.6	± 3106.4	± 11801.3	± 26327.8	± 32569.8	± 51941.2
		中央値	7484.8	21744.2	61410.4	123667.8	223466.2	361141.3
		最小値	5325.6	17701.7	47354.7	61040.6	198353.1	304094.8
		～最大値	～8952.2	～26681.7	～80637.3	～144012.7	～283875.3	～433883.0
		CV%	16.2	14.1	18.3	22.0	13.9	14.1
	Cmax (ng/mL)	平均値	721.3	2252.5	7031.3	13770.0	26712.5	41937.5
		± 標準偏差	± 116.0	± 399.5	± 1462.0	± 3938.7	± 4910.2	± 7091.4
		中央値	729.0	2235.0	6845.0	14400.0	26850.0	41300.0
		最小値	559.0	1770.0	4470.0	4760.0	19200.0	31500.0
		～最大値	～898.0	～2980.0	～8940.0	～17600.0	～32000.0	～52000.0
		CV%	16.1	17.7	20.8	28.6	18.4	16.9
	Tmax (h)	平均値	2.9	3.4	3.0	2.8	3.1	3.2
		± 標準偏差	± 0.6	± 2.0	± 0.5	± 0.7	± 1.0	± 0.5
		中央値	3.0	3.0	3.0	3.0	3.5	3.0
		最小値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0
		～最大値	～4.0	～8.0	～4.0	～4.0	～4.0	～4.0
		CV%	22.3	58.9	17.7	25.8	31.7	14.2
	T1/2 (h)	平均値	6.3	6.7	6.6	5.9	5.8	5.8
		± 標準偏差	± 0.9	± 1.3	± 1.0	± 0.7	± 0.6	± 0.9
		中央値	6.1	6.5	6.5	5.7	5.8	5.7
		最小値	5.4	5.3	5.4	4.9	4.9	4.6
		～最大値	～8.0	～9.5	～8.1	～6.7	～6.7	～7.1
		CV%	14.1	19.6	15.4	12.3	10.2	15.4
LBQ657 Day 13/14	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値	9155.2	29113.7	83318.9	153768.8	251047.4	390850.2
		± 標準偏差	± 1945.1	± 5644.6	± 14911.3	± 18276.4	± 29628.4	± 56252.0
		中央値	9611.4	29963.5	84277.4	149827.8	246961.9	375171.7
		最小値	5832.7	18836.1	62102.3	134918.1	210994.1	337771.6
		～最大値	～11837.2	～34662.8	～103708.2	～187280.9	～298667.4	～524541.6
		CV%	21.2	19.4	17.9	11.9	11.8	14.4
	Cmax (ng/mL)	平均値	918.9	2706.3	8082.5	17875.0	24712.5	40325.0
		± 標準偏差	± 167.5	± 486.1	± 1847.4	± 3788.6	± 6273.9	± 6664.8
		中央値	945.0	2685.0	8040.0	16600.0	23900.0	38900.0
		最小値	661.0	2020.0	4370.0	13200.0	16500.0	31200.0
		～最大値	～1100.0	～3470.0	～10300.0	～23500.0	～34000.0	～53800.0
		CV%	18.2	18.0	22.9	21.2	25.4	16.5
	Tmax (h)	平均値	2.1	2.4	3.6	2.5	2.3	3.2
		± 標準偏差	± 0.3	± 0.5	± 1.9	± 0.8	± 0.7	± 0.6
		中央値	2.0	2.0	3.0	2.1	2.0	3.1
		最小値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		～最大値	～3.0	～3.0	～8.0	～4.1	～4.0	～4.0
		CV%	16.4	21.8	52.5	30.2	31.6	20.2
	T1/2 (h)	平均値	7.6	7.8	7.2	6.4	6.6	8.2
		± 標準偏差	± 1.2	± 1.7	± 0.9	± 1.1	± 1.7	± 2.7
		中央値	7.8	7.4	7.3	6.3	6.3	7.5
		最小値	6.1	6.1	5.6	4.6	5.1	5.3
		～最大値	～9.9	～10.3	～8.3	～8.2	～10.2	～12.9
		CV%	16.1	21.4	13.0	17.5	25.1	32.3

Source：VNP489A2103 試験-Table 68～Table 80

Table 4-7　健康成人に AHU377 を単独で 14 日間反復経口投与したときの AHU377 の PK パラメータ（VNP489A2103 試験，PK 解析対象集団）

			AHU377 10 mg (n = 8)	AHU377 30 mg (n = 8)	AHU377 100 mg (n = 8)	AHU377 200 mg (n = 8)	AHU377 400 mg (n = 8)	AHU377 600 mg (n = 8)
AHU377 Day 1	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	247.8 ± 70.6	762.1 ± 327.1	2458.7 ± 1557.0	4189.5 ± 946.2	8112.6 ± 2794.9	11025.3 ± 2615.5
		中央値	235.8	641.5	2002.8	4210.3	7768.0	11815.4
		最小値 ～最大値	152.1 ～350.7	531.2 ～1467.4	1462.1 ～6266.3	2446.6 ～5440.1	4426.3 ～12710.8	6738.1 ～14532.3
		CV%	28.5	42.9	63.3	22.6	34.5	23.7
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	225.4 ± 63.1	545.3 ± 268.1	1647.4 ± 999.6	2770.0 ± 1173.4	4180.0 ± 2189.5	4977.5 ± 1947.5
		中央値	228.5	528.5	1180.0	2965.0	3870.0	5340.0
		最小値 ～最大値	127.0 ～302.0	190.0 ～877.0	888.0 ～3800.0	1130.0 ～4410.0	1310.0 ～8540.0	2350.0 ～7300.0
		CV%	28.0	49.2	60.7	42.4	52.4	39.1
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	0.5 ± 0.0	0.6 ± 0.2	1.2 ± 0.8	0.9 ± 0.5	1.3 ± 1.3	1.7 ± 0.8
		中央値	0.5	0.5	1.0	1.0	0.5	2.0
		最小値 ～最大値	0.5 ～0.5	0.5 ～1.0	0.5 ～3.0	0.5 ～2.0	0.5 ～4.0	0.5 ～3.0
		CV%	2.1	37.0	67.8	52.4	96.5	47.5
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.5	2.5 ± 0.7	2.5 ± 1.3	2.2 ± 0.7
		中央値	1.1	1.2	1.3	2.8	2.8	2.3
		最小値 ～最大値	0.8 ～1.3	0.9 ～1.5	1.0 ～2.4	1.3 ～3.2	0.7 ～4.2	1.2 ～3.2
		CV%	18.4	19.3	33.1	30.1	49.8	31.9
AHU377 Day 13/14	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	256.7 ± 71.5	973.9 ± 332.4	2644.0 ± 1184.9	4310.0 ± 1003.7	8718.7 ± 2824.3	10343.3 ± 2290.7
		中央値	237.7	908.0	2186.6	4383.4	8212.3	10622.0
		最小値 ～最大値	176.9 ～405.3	605.7 ～1509.7	1521.2 ～5233.1	3043.6 ～6269.1	5738.8 ～13580.6	7545.2 ～14020.2
		CV%	27.9	34.1	44.8	23.3	32.4	22.1
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	225.0 ± 64.8	733.4 ± 242.6	1375.0 ± 654.0	2427.5 ± 246.6	5361.3 ± 2502.7	4763.8 ± 1423.3
		中央値	222.0	670.5	1138.0	2395.0	4985.0	5210.0
		最小値 ～最大値	147.0 ～359.0	445.0 ～1110.0	703.0 ～2640.0	2140.0 ～2910.0	1950.0 ～9890.0	1580.0 ～6110.0
		CV%	28.8	33.1	47.6	10.2	46.7	29.9
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.2	1.5 ± 1.3
		中央値	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
		最小値 ～最大値	0.5 ～1.0	0.5 ～1.0	0.5 ～2.0	0.6 ～2.0	0.5 ～1.0	0.5 ～4.0
		CV%	31.2	31.4	48.3	37.4	18.9	91.7
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.8 ± 0.9	2.1 ± 1.0	1.9 ± 0.5	2.3 ± 1.3
		中央値	0.9	1.2	1.4	1.6	1.7	2.1
		最小値 ～最大値	0.7 ～1.4	1.1 ～1.6	1.1 ～3.5	1.3 ～4.0	1.4 ～2.7	1.1 ～4.6
		CV%	25.4	15.6	48.6	49.5	24.9	54.5

Source：VNP489A2103 試験-Table 57～Table 67

（2）VAL を単独投与したときの PK パラメータ

健康成人に VAL 320 mg を単独で反復経口投与したときの VAL の PK パラメータをTable 4-8に示す。

Tmax の平均値は 2.8 時間であった。Cmax 及び AUC0-24 はこれまでに VAL で報告されている結果と同様であった。T1/2 の平均値は 4.0～5.0 時間であった。14 日間の反復投与で VAL の蓄積はみられなかった。以上の結果は，これまでに報告されている VAL の PK データと一致している。

Table 4-8　健康成人に VAL 320 mg を単独で 14 日間反復経口投与したときの VAL の PK パラメータ（VNP489A2103 試験，PK 解析対象集団）

			VAL 320 mg Day 1 (n = 8)	VAL 320 mg Day 14 (n = 8)
VAL	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	40490.5 ± 9240.1	39111.9 ± 9818.0
		中央値	39723.7	40704.6
		最小値～最大値	25060.8～55696.5	24068.0～51409.6
		CV%	22.8	25.1
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5995.0 ± 941.0	5650.0 ± 1273.9
		中央値	6105.0	5690.0
		最小値～最大値	4160.0～7050.0	3910.0～7220.0
		CV%	15.7	22.5
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	2.8 ± 1.2	2.8 ± 0.7
		中央値	2.5	3.0
		最小値～最大値	1.0～4.0	2.0～4.0
		CV%	42.3	25.7
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	4.0 ± 0.7	5.0 ± 1.1
		中央値	3.8	4.9
		最小値～最大値	3.1～4.9	3.5～6.6
		CV%	17.6	22.9

Source：VNP489A2103 試験-Table 81，Table 82

（3）VAL 及び AHU377 を併用投与したときの PK パラメータ

VAL + AHU377 100 mg を併用で 14 日間反復経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の PK パラメータをTable 4-9及び VAL の PK パラメータをTable 4-10に示す。

AHU377 100 mg 単独投与に比べ，VAL と併用投与したときの AHU377 の AUC0-24 及び Cmax の平均値はそれぞれ 14%減少及び 17%減少，LBQ657 はそれぞれ 11%減少及び 2%増加，及び VAL はそれぞれ 5%減少及び 7%減少した。

Table 4-9　健康成人に VAL 320 mg 及び AHU377 100 mg を併用で 14 日間反復経口投与したときの LBQ657 及び AHU377 の PK パラメータ（VNP489A2103 試験，PK 解析対象集団）

			AHU377 100 mg Day 14 (n = 8)	AHU377 100 mg + VAL 320 mg Day 28 (n = 8)
LBQ657	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	83318.9 ± 14911.3	73778.2 ± 10016.3
		中央値	84277.4	72199.8
		最小値～最大値	62102.3～103708.2	62501.8～94381.3
		CV%	17.9	13.6
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	8082.5 ± 1847.4	8228.8 ± 1277.6
		中央値	8040.0	8230.0
		最小値～最大値	4370.0～10300.0	6510.0～10000.0
		CV%	22.9	15.5
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	3.6 ± 1.9	3.4 ± 0.5
		中央値	3.0	3.0
		最小値～最大値	2.0～8.0	3.0～4.0
		CV%	52.5	15.4
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	7.2 ± 0.9	7.3 ± 0.7
		中央値	7.3	7.6
		最小値～最大値	5.6～8.3	6.1～7.9
		CV%	13.0	9.6
AHU377	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	2644.0 ± 1184.9	2261.1 ± 809.5
		中央値	2186.6	2018.9
		最小値～最大値	1521.2～5233.1	1316.5～3893.1
		CV%	44.8	35.8
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	1375.0 ± 654.0	1140.5 ± 601.3
		中央値	1138.0	931.5
		最小値～最大値	703.0～2640.0	560.0～2210.0
		CV%	47.6	52.7
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.5
		中央値	1.0	1.5
		最小値～最大値	0.5～2.0	1.0～2.0
		CV%	48.3	35.6
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	1.8 ± 0.9	1.8 ± 0.8
		中央値	1.4	1.7
		最小値～最大値	1.1～3.5	1.1～3.1
		CV%	48.6	41.7

Source：VNP489A2103 試験-Table 64，Table 77，Table 84，及び Table 85

Table 4-10　健康成人に VAL 320 mg 及び AHU377 100 mg を併用で 14 日間反復経口投与したときの VAL の PK パラメータ（VNP489A2103 試験，PK 解析対象集団）

			VAL 320 mg Day 14 (n = 8)	VAL 320 mg + AHU377 100 mg Day 28 (n = 8)
VAL	AUC0-24 (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差	39111.9 ± 9818.0	36937.7 ± 13525.3
		中央値	40704.6	33798.4
		最小値～最大値	24068.0～51409.6	23789.0～57921.2
		CV%	25.1	36.6
	Cmax (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	5650.0 ± 1273.9	5246.3 ± 1789.4
		中央値	5690.0	5200.0
		最小値～最大値	3910.0～7220.0	2740.0～8390.0
		CV%	22.5	34.1
	Tmax (h)	平均値 ± 標準偏差	2.8 ± 0.7	3.1 ± 0.8
		中央値	3.0	3.0
		最小値～最大値	2.0～4.0	2.0～4.0
		CV%	25.7	26.7
	T1/2 (h)	平均値 ± 標準偏差	5.0 ± 1.1	4.3 ± 0.6
		中央値	4.9	4.3
		最小値～最大値	3.5～6.6	3.7～5.3
		CV%	22.9	13.2

Source：VNP489A2103 試験-Table 82，Table 83

（4）AHU377 及び VAL の相互作用

VAL，LBQ657，及び AHU377 の AUC0-24 及び Cmax について，AHU377 単独投与に対する VAL + AHU377 併用投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。すべてのコホートにおいて，90%信頼区間は 0.52 から 1.42 の範囲内にあった。AHU377 と VAL の相互作用はないことが示された。

PD の結果

（1）血漿中及び血清中バイオマーカー

1）ナトリウム利尿ペプチド

a) 血漿中 ANP 濃度

AHU377 投与後（試験期 1）の血漿中 ANP 濃度は，AHU377 30 mg，100 mg，400 mg，及び 600 mg で，プラセボと比べ有意な上昇を示した（$p < 0.0001$～0.0036）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.2）。AHU377 400 mg 及び 600 mg 単独投与後の血漿中 ANP 濃度の Emax（平均値 ± 標準偏差）は，それぞれ 37.9 ± 13.9 pg/mL 及び 36.7 ± 20.0 pg/mL であり，ベースライン（それぞれ 17.1 ± 5.7 pg/mL 及び 16.8 ± 9.2 pg/mL）から 2 倍以上高かった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.1）。

VAL + AHU377 投与後（試験期 2）の血漿中 ANP 濃度は，AHU377 10 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg で，VAL 投与と比べ有意な上昇を示した（p = 0.0104～0.0379）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.3）。VAL + AHU377 400 mg 及び 600 mg 投与後の血漿中 ANP の Emax はそれぞれ 25.4 ± 11.2 pg/mL 及び 26.0 ± 13.4 pg/mL であった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.1）。

AHU377 30 mg，100 mg，400 mg，及び 600 mg 投与における血漿中 ANP の Emax は，VAL + AHU377 投与後（試験期 2）で AHU377 投与後（試験期 1）より約 7～12 pg/mL 低かった（p = 0.0015～0.0540）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.4）。

b) 血漿中 cGMP 濃度

AHU377 投与後（試験期 1）の血漿中 cGMP 濃度は，AHU377 30 mg，100 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg で，プラセボと比べ有意な上昇を示した（P < 0.0001～0.0098）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.2）。AHU377 400 mg 及び 600 mg 投与後の血漿中 cGMP 濃度の Emax（平均値 ± 標準偏差）は，それぞれ 7.9 ± 1.7 pmol/mL 及び 9.0 ± 1.5 pmol/mL であり，ベースライン（それぞれ 5.1 ± 0.6 pmol/mL 及び 4.4 ± 0.9 pmol/mL）から 1.5～2 倍高かった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.1）。

VAL + AHU377 投与後（試験期 2）の血漿中 cGMP 濃度は，AHU377 すべての用量で，VAL 投与後（試験期 1）と比べ有意な上昇を示した（p < 0.0001～0.0274）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.3）。

AHU377 30 mg 以上の用量での血漿中 cGMP 濃度の Emax は，VAL + AHU377 投与後（試験期 2）で，AHU377 投与後（試験期 1）より低く，特に，AHU377 400 mg 及び 600 mg では，AHU377 投与及び VAL + AHU377 投与で有意な差が認められた（それぞれ p = 0.0312，0.0077）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.4）。

2）RAAS

a) 血清中活性型レニン

AHU377 投与後（試験期 1）の血清中活性型レニンは，AHU377 投与で，プラセボと比べ上昇する傾向を示したが，有意な差はなかった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.2）。VAL 投与では，血清中活性型レニンのベースラインの平均値 ± 標準偏差は 14.47 ± 4.91 ng/L で，投与後は 216.8 ± 48.46 ng/L であり，明らかな上昇がみられた（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.1）。

AHU377 100 mg 以上の用量で血清中活性型レニンの Emax は，VAL + AHU377 投与後（試験期 2）で，AHU377 投与後（試験期 1）より有意に高かった（P < 0.0001～0.0090）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.4）。VAL + AHU377 投与後の血清中活性型レニンの上昇の程度は，VAL 投与と同程度かそれ以下であった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.1）。

b) 血清中アンジオテンシン II

AHU377 投与後（試験期 1）の血清中アンジオテンシン II は，AHU377 投与で，プラセボと比べ上昇する傾向を示したが，有意な差は AHU377 200 mg（p = 0.0003）でのみ示され，効果は一定していなかった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.2）。VAL 投与では，血清中アンジオテンシン II のベースラインの平均値 ± 標準偏差は 10.09 ± 3.50 pg/mL で，投与後は 133.1 ± 53.82 pg/mL であり，明らかな上昇がみられた（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.1）。

AHU377 のすべての用量で，血清中アンジオテンシン II の Emax は，AHU377 投与後（試験期 1）と比べ VAL + AHU377 投与後（試験期 2）で有意に高かった（p = 0.0007 ～ 0.0076）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.4）。VAL + AHU377 投与後は VAL 投与後と同程度であった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.1）。

c) 血清中アルドステロン

AHU377 投与後（試験期 1）の血清中アルドステロンは，プラセボと比べ AHU377 400 mg（p = 0.0221）のみで有意な上昇を示した（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.2）。その他の AHU377 投与とプラセボの比較，VAL + AHU377 投与と VAL 投与の比較，又は VAL + AHU377 投与と AHU377 投与の比較において，有意な差は認められなかった。

3）その他の NEP の基質

a) 血清中エンドセリン 1

血清中エンドセリン 1 は，VAL + AHU377 30 mg 及び 100 mg 投与で VAL 投与と比較し，わずかな減少であったが有意であった（p = 0.0042 及び 0.0401）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.3）。

b) 血漿中 GLP-1

血漿中 GLP-1 は，治験薬投与 1 時間後に摂取した食事の影響により増加した。VAL + AHU377 600 mg 投与で AHU377 600 mg 投与と比べ有意な上昇を示したが（p = 0.0203）（VNP489A2103 試験-Table-14.2-2.4），プラセボ投与とは差がなかった。その他の比較では，有意な差は認められなかった。

（2）尿中 Na 排泄

Day 2 に AHU377 200 mg 及び 400 mg 投与並びに VAL 投与において，Day 15/16 に VAL + AHU377 200 mg 投与及び VAL 投与でプラセボ投与と比べ有意な尿中 Na 排泄増加が認められたが，持続したものではなかった（VNP489A2103 試験-Table-14.2-3.1）。

4.3.11　A1304 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-11-A1304 試験

試験の標題

A multi-center, open label study for evaluation of the safety, tolerability and efficacy of 8-week treatment with LCZ696 in Japanese hypertensive patients with renal dysfunction

治験実施医療機関

計 13 医療機関（日本）

試験期間

2012 年 5 月 21 日（最初の被験者の最初の来院日）
2013 年 3 月 4 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

腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- Week 8（最終評価時）の平均坐位収縮期血圧（msSBP）及び平均坐位拡張期血圧（msDBP）のそれぞれのベースラインからの変化量を指標として，腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の降圧効果を検討する。
- 最終評価時の血圧コントロール率（以下のとおり定義）を検討する。
  - msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合
  - msSBP が 130 mmHg 未満に低下した被験者の割合
  - msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合
- 最終評価時のレスポンダー率（以下のとおり定義）を検討する。
  - msSBP が 130 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
  - msDBP が 80 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

探索目的

- 腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の定常状態の薬物動態を検討する。
- 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）及び推算糸球体濾過量（eGFR）のベースラインからの変化量を検討する。

試験方法

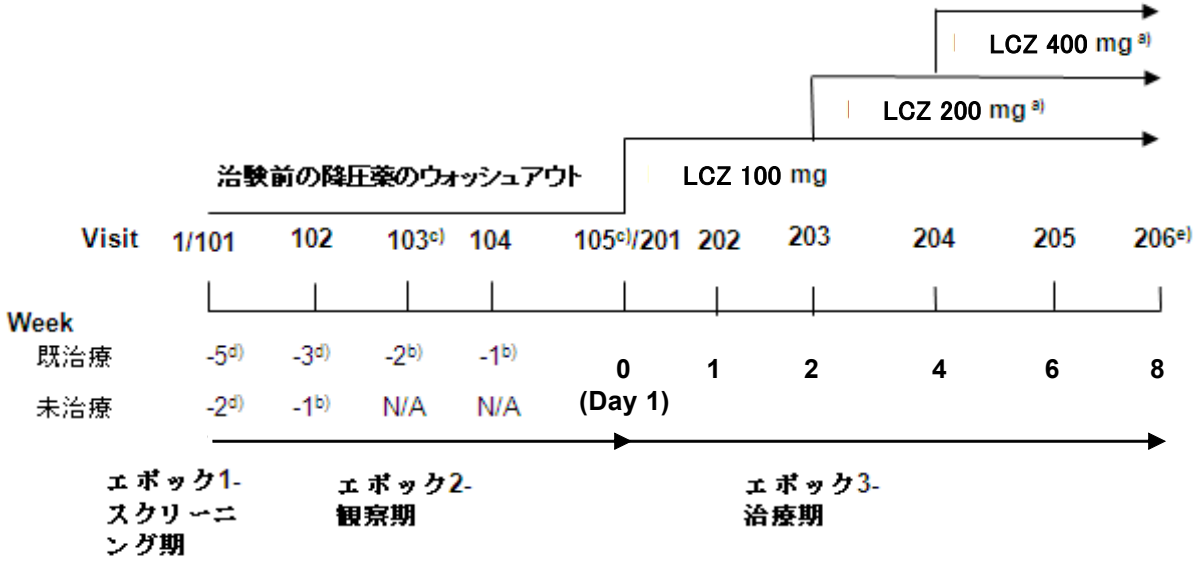
本試験は，腎機能障害を伴う日本人高血圧患者を対象に，LCZ696 を 8 週間投与する，多施設共同，非盲検試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。本試験は，エポック 1（スクリーニング期），エポック 2（観察期），及びエポック 3（治療期）の 3 期で構成された。

スクリーニング期では，Visit 1 又はそれ以前に患者から同意説明文書への署名を得て，Visit 1 に試験参加に関する被験者の適格性を評価した。組入れ基準を満たした被験者を観察期に組み入れた。

観察期では，既治療被験者は，観察期の開始時（Visit 101）に治験担当医師の指示及び添付文書に従って，使用中の降圧薬を中止又は漸減し，Visit 102 までに中止した。2 種類以上の降圧薬を服薬している被験者では，試験中の被験者の安全を考慮し，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外の 1 種類の薬剤の使用を継続することを可能とした。この場合，継続する降圧薬の種類及び用法・用量は Visit 102 から試験終了時まで変更しないこととした。観察期は，既治療被験者では 3～5 週間，未治療被験者では 1～2 週間であり，この間，単盲検でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者は，治療期に移行した。

治療期では，Visit 201（Week 0，Day 1）に LCZ696 100 mg で投与を開始した。LCZ696 は 1 日 1 回 8 週間経口投与し，治験実施計画書に定められた安全性及び有効性の基準に従い 200 mg，次いで 400 mg に増量した。

Figure 4-1　　試験のデザイン（A1304 試験）



Source：A1304 試験-Figure 3-3
a) Visit 203 又は 204 あるいはそれ以降に msDBP が 80 mmHg 以上又は msSBP が 130 mmHg 以上で，安全性に問題がなければ，LCZ696 の用量を 100 mg から 200 mg 又は 200 mg から 400 mg に増量した。
b) 血圧が組入れ基準を満たさなかった場合，未治療被験者では Visit 102，既治療被験者では Visit 103 及び Visit 104 を必要に応じ実施した。
c) Visit 104 の 1 週間後に試験を中止した既治療被験者では，この中止来院を Visit 105 とした。Visit 102 の 1 週間後に試験を中止した未治療被験者では，この中止来院を Visit 103 とした。
d) Visit 1/101 は，既治療被験者では Week −5/−4/−3，未治療被験者では Week −2/−1 に実施した。Visit 102 は，既治療被験者では Week −3/−2/−1，未治療被験者では Week −1 に実施した。
e) 治療期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：56 名

目標治療期登録被験者数：28 名

目標完了被験者数：25 名

被験者数設定の根拠

本試験の主要目的は，腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の安全性及び忍容性を検討することである。この主要目的を達成するための試験完了被験者数の目標数は 25 名である。治療期前の脱落率を 50%，治療期中の脱落率を 10%と仮定し，計 56 名を組み入れることとした。

有害事象の発現率を 7%と仮定すると，LCZ696 投与例 25 名のうち，84%の被験者に少なくとも 1 つの有害事象が認められることが期待される。

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
- 20 歳以上の男性又は女性の外来患者

- 腎所見：腎機能障害を合併している高血圧患者で腎機能が Visit 1 の少なくとも 4 週間前から安定している患者
  なお，Visit 101 における eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上，60 mL/min/1.73 m^2 未満を腎機能障害とし，eGFR は以下の日本人用の式を用いて算出する：
  $eGFR = 194 \times 血清クレアチニン^{-1.094} \times 年齢^{-0.287}$（× 0.739；女性）
- 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）：
  Visit 201 の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満の患者
  又は
  未治療患者（未治療又は Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）：
  Visit 1 及び Visit 201 の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満の患者
- 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遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者

主な除外基準を以下に示す。

- 重症高血圧の患者（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者）
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者
- 以下のその他の腎障害を有する患者：
  - 透析を受けている患者
  - eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満の患者又は腎不全と診断された患者
- 過去に LCZ696 の試験に参加し，実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者

用量及び投与方法

観察期：

Visit 101 に観察期に組み入れ，単盲検で LCZ696 100 mg プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回，既治療被験者には 3～5 週間，未治療被験者には，1～2 週間投与した。

治療期：

Visit 201 に組入れ基準を満たした被験者に，LCZ696 の 1 日 1 回 8 週間の投与を開始した。LCZ696 の用量は，LCZ696 100 mg で開始し，Visit 203 又はそれ以降に msDBP が 80 mmHg 以上又は msSBP が 130 mmHg 以上で，安全性の問題が認められない場合，200 mg に増量した。LCZ696 200 mg に増量した被験者において，Visit 204 又はそれ以降に msDBP が 80 mmHg 以上又は msSBP が 130 mmHg 以上で，安全性の問題が認められない場合，400 mg に増量した。なお，治験実施計画書にて安全性の問題を，「カリウムが 5.5 mEq/L を超えた場合，血清クレアチニンの 20%以上の増加，その他，自他覚症状があって増量すると安全性に問題があると考えられる場合など」とした。

被験者は治験薬を 1 日 1 回，朝，食後又は食前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。LCZ696 の用量が 100 mg，200 mg，又は 400 mg の場合に，それぞれ LCZ696 100 mg 錠 1 錠，LCZ696 200 mg 錠 1 錠，又は LCZ696 200 mg 錠 2 錠を，1 日 1 回服用した。

用法・用量の設定根拠

軽症又は中等症の本態性高血圧症を有するアジア人患者（日本人を含む）を対象とする用量設定試験（A2219 試験）で，LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果，これらの用量は，msDBP，msSBP，自由行動下血圧測定による平均拡張期血圧（maDBP），自由行動下血圧測定による平均収縮期血圧（maSBP），及び脈圧の低下作用の点でプラセボよりも効果が高いことが示され，用量の増加に伴いさらなる降圧効果が認められた。また，この試験における LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり，有害事象の全体の発現率は LCZ696 とプラセボで同様であった。

軽度，中等度（A2204 試験），又は重度の腎機能障害（A2205 試験）を有する患者を対象とする薬物動態試験において，腎機能障害を有する被験者に LCZ696 400 mg の 1 日 1 回投与を実施した。これらの試験の有害事象のほとんどは体位変換又は血圧に関連するもので，予測される降圧作用の範囲を超える特別な有害事象プロファイルは認められなかった。なお，これらの試験の結果から，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者で LCZ696 の投与開始量を調節する必要はないと考えられたが，重度の腎機能障害の患者では，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者及び健康被験者に比べて LBQ657（sacubitrilat）の曝露量が増加することが薬物動態データにより示唆されるため，注意が必要であると考えられた。

本試験では，腎機能障害を伴う高血圧患者を対象集団としているため，被験者の安全に配慮しながら血圧に応じて LCZ696 の投与量を最小用量の 100 mg から 200 mg，最終的には 400 mg へと徐々に増量することとした。

投与（観察）期間

スクリーニング期／観察期：既治療被験者は 3～5 週間，未治療被験者は 1～2 週間

治療期：8 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-1に示す。

投与期間の設定根拠

観察期：試験前に投与していた降圧薬をウォッシュアウトして，被験者の特性を一致させるために，治療期の開始前に 1～5 週間の観察期（プラセボ投与）を設定した。

治療期：治験薬の 8 週間投与は，対象とする患者集団における LCZ696 の安全性及び有効性を検討するために十分な期間であると判断した。

Table 4-1　検査・観察スケジュール（A1304 試験）

期		スクリーニング期	観察期					治療期					
Visit		1	101 [b)]	102 [c)]	103 [c)]	104 [c)]	105 [d)]	201	202	203	204	205	206 [e)]
週（Week）（既治療／未治療）		−5/−2	−5/−2	−3/−1	−2/-	−1/-		0	1	2	4	6	8
日（Day）	区分 [a)]	−35/−14	−35/−14	−21/−7	−14/-	−7/-		1	8	15	29	43	57
同意取得	D/S	X											
選択／除外基準	D	X	X	X	X	X		X					
スクリーニング記録	S	X		X	X	X	X	X					X
各期の中止・完了記録	D	X	X	X	X	X	X						X
1 次登録	S	X											
2 次登録	S							X					
併用禁止降圧薬の中止／漸減	S		X										
被験者背景情報	D	X											
既往歴	D	X											
高血圧歴	D	X											
喫煙歴	D	X											
診察	S	X					X	X					X
身長	D	X											
体重	D	X											X
ウエストの周囲径	D	X											
血圧値／脈拍数	D	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図検査	D	X											X
総合的な臨床検査（空腹時）	D/DS		X					X			X		X
簡易安全性臨床検査 [f)]	D/DS								X	X		X	
UACR	D/DS							X					X
妊娠検査 [g)]	D/DS		X					X					X
卵胞刺激ホルモン [h)]	D/DS		X										
PK 評価用採血	D/DS									X[i)]	X[i)]	X[i)]	X
前治療／併用薬	D	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	D	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬交付	D/S		X	X	X	X		X	X	X	X	X	
治験薬管理	D/S			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
試験終了情報	S												X

Source：A1304 試験-Table 6-1

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) Visit 1 の時点で組入れ基準を満たした被験者では Visit 1 と Visit 101 を同時に行うことを可とした。

c) 血圧が組入れ基準を満たさなかった場合，未治療被験者では Visit 102，既治療被験者では Visit 103 及び Visit 104 を必要に応じ実施した。

d) Visit 104 の 1 週間後に試験を中止した既治療被験者では，この中止来院を Visit 105 とした。観察期中に試験を中止した被験者では Visit 105 で規定されている項目を実施した。Visit 102 の 1 週間後に試験を中止した未治療被験者では，この中止来院を Visit 103 とした。

e) 治療期中，Visit 206 よりも前に試験を中止した被験者では最終来院時の評価を実施し，この中止来院を Visit 299 とした。

f) 簡易安全性臨床検査として，BUN，血清クレアチニン，カリウム，及び Na を評価した。

g) 妊娠可能な女性のみ。Visit 101 及び 206 に血清妊娠検査を中央検査機関で実施し，Visit 201 に尿試験紙を用いた尿妊娠検査を実施医療機関で実施した。

h) 閉経しているか否かを確認するため，一部の女性被験者で実施した。

i) 治験薬の用量を変更した来院時に PK 評価用血液検体を採取した。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- 本試験の主要評価項目は腎機能障害を伴う高血圧患者における安全性評価であり，有効性の評価は副次評価項目として解析した。

（2）副次評価項目

- 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 130 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 130 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）
- 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 80 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）

（3）探索的評価項目

- UACR 及び eGFR 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

- トラフ時のバルサルタン（VAL），sacubitrilat，及びサクビトリル（AHU377）の血漿中濃度
- eGFR と VAL，sacubitrilat，及び AHU377 の血漿中濃度の関連性

統計手法

（1）解析対象集団

- 治療期組入れ集団（TRTAG）：治療期に組み入れられたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：LCZ696 を 1 回以上投与されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（FAS）：治療期に組み入れられたすべての被験者。ただし，特定の組入れ基準を満たさなかった被験者は FAS から除外した。

また，本試験では LCZ696 の増量を可としたことから，集計は投与法別又は実投与法別に実施した。対象とした被験者の定義を以下に示す。

- 投与法別
  - LCZ696 100 mg：試験期間中に LCZ696 の最大用量が 100 mg であった被験者
  - LCZ696 200 mg：試験期間中に LCZ696 の最大用量が 200 mg であった被験者
  - LCZ696 400 mg：試験期間中に LCZ696 の最大用量が 400 mg であった被験者
- 実投与法別：同一被験者に複数の実投与法がある場合，各実投与法の対象として集計した。
  - LCZ696 100 mg：試験期間中に LCZ696 100 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ696 200 mg：試験期間中に LCZ696 200 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ696 400 mg：試験期間中に LCZ696 400 mg を 1 回以上投与された被験者

（2）有効性

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

副次評価項目：

- 有効性の結果は，全被験者での集計に加え，投与法別に集計した。
- ベースラインは Visit 201（Week 0）の測定値，最終評価時は Visit 206（Week 8）の測定値とし，Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を用いて 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（ベースライン以降）で補完することとした。
- msSBP 及び msDBP について，ベースライン以降の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。
- 最終評価時の各血圧コントロール率及び各レスポンダー率を要約した。

探索的評価項目：

- UACR 及び eGFR について，ベースライン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，記述統計量を投与法別に示した。

（3）安全性

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 治験薬の投与期間（日）は，全被験者での集計に加え，投与法別に集計した。また，実投与法別の被験者数とその割合について，2 週間ごとの評価時期別に集計した。
- 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実投与法別，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。有害事象は発現時の投与法に基づき集計した。

- 臨床検査は，ベースライン（Visit 201）及びベースライン以降の測定値，並びに各測定時のベースラインからの変化量について，記述統計量を投与法別に示した。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，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法別に要約した。
- 「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法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。

（4）PK

- PK の評価は SAF に対して行った。
- VAL，sacubitrilat，及び AHU377 のトラフ血漿中濃度について，記述統計量を実投与法別に示した。

試験成績

被験者の内訳

投与法別の被験者の内訳をTable 4-2に示す。

治療期に組み入れられた被験者数は 32 名であり，すべての被験者に LCZ696 100 mg の投与が開始された。このうち 31 名（96.9%）が試験を完了した。治療期中に試験を中止した被験者は 1 名であり，LCZ696 100 mg 投与中に中止した。中止理由は，有害事象（頭痛）の発現であった。

治験薬の投与について，32 名のうち 26 名は LCZ696 100 mg から LCZ696 200 mg に増量し，26 名のうち 18 名は LCZ696 200 mg から LCZ696 400 mg に増量した（Table 4-11）。

Table 4-2　　投与法別の被験者の内訳（A1304 試験，TRTAG）

	LCZ696 100 mg n (%)	LCZ696 200 mg n (%)	LCZ696 400 mg n (%)	全被験者 n (%)
治療期に組み入れられた被験者数	6	8	18	32
完了例数	5 (83.3)	8 (100)	18 (100)	31 (96.9)
中止例数	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
中止理由				
有害事象	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

Source：A1304 試験-Table 14.1-1.3
割合（%）は各投与法で治療期に組み入れら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 4-3に示す。

TRTAG の全被験者 32 名が FAS 及び SAF に含まれた。

Table 4-3　　投与法別の解析対象集団（A1304 試験，TRTAG）

	LCZ696 100 mg N = 6 n (%)	LCZ696 200 mg N = 8 n (%)	LCZ696 400 mg N = 18 n (%)	全被験者 N = 32 n (%)
FAS	6 (100)	8 (100)	18 (100)	32 (100)
SAF	6 (100)	8 (100)	18 (100)	32 (100)

Source：A1304 試験-Table 14.1-3.1
割合（%）は各投与法で治療期に組み入れら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

TRTAG における投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性をTable 4-4に示す。

性別は全被験者のうち男性が 75.0%を占め，被験者はすべて日本人であった。全被験者の年齢の平均値は 65.8 歳であり，65 歳以上の割合は 65.6%であった。全被験者のベースライン eGFR は

60 mL/min/1.73 m^2 未満であり，15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満が 7 名（21.9%），30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満が 25 名（78.1%）であった。

Table 4-4　投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性（A1304 試験，TRTAG）

項目	LCZ696 100 mg N = 6	LCZ696 200 mg N = 8	LCZ696 400 mg N = 18	全被験者 N = 32
性別 – n（%）				
男性	4 (66.7)	4 (50.0)	16 (88.9)	24 (75.0)
女性	2 (33.3)	4 (50.0)	2 (11.1)	8 (25.0)
人種 – n（%）				
アジア人	6 (100)	8 (100)	18 (100)	32 (100)
民族 – n（%）				
日本	6 (100)	8 (100)	18 (100)	32 (100)
年齢（歳）				
平均値	69.0	71.3	62.3	65.8
標準偏差	5.10	8.80	9.04	9.12
年齢区分（歳）– n（%）				
< 65	0 (0.0)	2 (25.0)	9 (50.0)	11 (34.4)
≥ 65	6 (100)	6 (75.0)	9 (50.0)	21 (65.6)
< 75	5 (83.3)	5 (62.5)	18 (100)	28 (87.5)
≥ 75	1 (16.7)	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (12.5)
高血圧罹病期間（年）				
平均値	6.5	10.5	9.8	9.4
標準偏差	3.02	7.17	6.94	6.44
BMI（kg/m^2）				
平均値	24.0	24.4	26.2	25.3
標準偏差	4.08	2.21	3.35	3.31
eGFR 区分（mL/min/1.73 m^2）– n（%）				
15 ≤ eGFR < 30	2 (33.3)	2 (25.0)	3 (16.7)	7 (21.9)
30 ≤ eGFR < 60	4 (66.7)	6 (75.0)	15 (83.3)	25 (78.1)
UACR（mg/mmol）				
平均値	16.03	114.13	75.89	74.23
標準偏差	18.491	259.785	185.064	187.467
糖尿病の合併 – n（%）				
あり	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (16.7)	6 (18.8)
なし	5 (83.3)	6 (75.0)	15 (83.3)	26 (81.3)

Source：A1304 試験-Table 14.1-4.1，Table 14.2-5.1

投与法別のベースラインの msSBP 及び msDBP をTable 4-5に示す。

全被験者におけるベースラインの msSBP（平均値，以下同様）は 151.6 mmHg，msDBP は 86.9 mmHg であった。

Table 4-5　投与法別のベースラインの血圧（A1304 試験，TRTAG）

項目	LCZ696 100 mg N = 6	LCZ696 200 mg N = 8	LCZ696 400 mg N = 18	全被験者 N = 32
msSBP (mmHg)				
n	6	8	18	32
平均値	146.5	153.6	152.4	151.6
標準偏差	4.99	14.43	9.33	10.26
中央値	145.8	148.0	149.1	148.0
最小値	142.0	140.3	140.5	140.3
最大値	155.8	175.5	176.0	176.0
msDBP (mmHg)				
n	6	8	18	32
平均値	80.0	81.0	91.8	86.9
標準偏差	5.41	14.56	7.66	10.79
中央値	78.0	77.0	90.6	88.4
最小値	76.5	65.8	73.5	65.8
最大値	90.8	108.5	106.3	108.5

Source：A1304 試験-Table 14.1-4.2

有効性の結果

（1）最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量

FAS における最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量をTable 4-6に示す。

最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の平均変化量は，全被験者でそれぞれ−20.50 mmHg 及び−8.32 mmHg であった。

Table 4-6　最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量（A1304 試験，FAS）

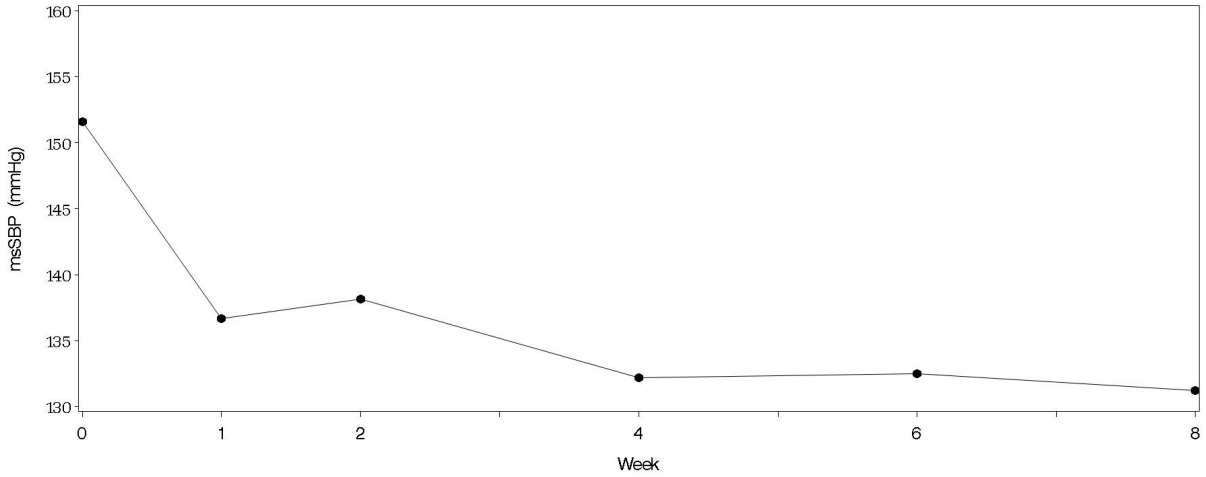
		ベースラインからの変化量	
		平均値（標準偏差）	
投与法別	N	msSBP	msDBP
LCZ696 100 mg	6	−19.71 (12.314)	−7.17 (4.690)
LCZ696 200 mg	8	−27.19 (10.557)	−9.94 (7.557)
LCZ696 400 mg	18	−17.79 (10.701)	−7.99 (6.385)
全被験者	32	−20.50 (11.329)	−8.32 (6.308)

Source：A1304 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2
血圧の単位は mmHg。

FAS における msSBP 及び msDBP の平均値の推移をFigure 4-2及びFigure 4-3に示す。

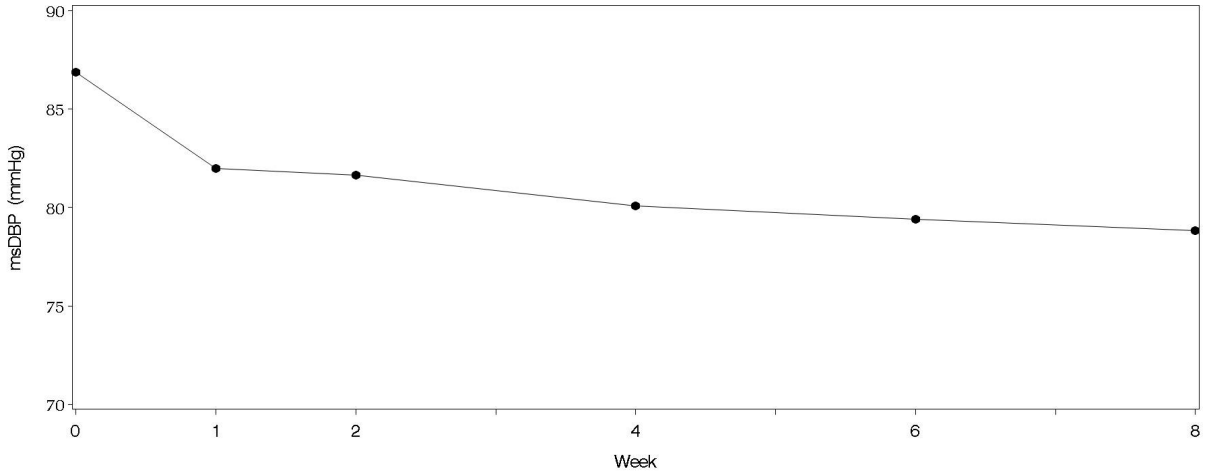
msSBP 及び msDBP はいずれも Week 1 で明らかに低下した。

Figure 4-2　　msSBP（平均値）の推移（A1304 試験，FAS）



Source：A1304 試験-Table 14.2-1.1，Figure 14.2-1.1

Figure 4-3　　msDBP（平均値）の推移（A1304 試験，FAS）



Source：A1304 試験-Table 14.2-1.2，Figure 14.2-1.2

（2）最終評価時の msSBP / msDBP 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 4-7に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，全被験者で 25.0%であった。

最終評価時の msSBP 及び msDBP の血圧コントロール率は，全被験者でそれぞれ 50.0%及び 46.9%であった（A1304 試験-Table 14.2-2.2 及び Table 14.2-2.3）。

Table 4-7　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A1304 試験，FAS）

投与法別	n/N	%
LCZ696 100 mg	4/6	66.7
LCZ696 200 mg	3/8	37.5
LCZ696 400 mg	1/18	5.6
全被験者	8/32	25.0

Source：A1304 試験-Table 14.2-2.1
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

（3）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 4-8に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，全被験者で 59.4%であった。

Table 4-8　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A1304 試験，FAS）

投与法別	n/N	%
LCZ696 100 mg	4/6	66.7
LCZ696 200 mg	6/8	75.0
LCZ696 400 mg	9/18	50.0
全被験者	19/32	59.4

Source：A1304 試験-Table 14.2-3.1
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

（4）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 4-9に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，全被験者で 71.9%であった。

Table 4-9　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A1304 試験，FAS）

投与法別	n/N	%
LCZ696 100 mg	5/6	83.3
LCZ696 200 mg	7/8	87.5
LCZ696 400 mg	11/18	61.1
全被験者	23/32	71.9

Source：A1304 試験-Table 14.2-3.2
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

（5）探索的評価項目

UACR のベースラインからの変化量

全被験者における UACR の幾何平均値は，ベースラインが 7.263 mg/mmol，最終評価時が 6.167 mg/mmol であり，15.1%低下した（A1304 試験-Table 14.2-5.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

投与法別の治験薬の投与期間をTable 4-10に，評価時期別，実投与法別の被験者数とその割合をTable 4-11に示す。

全被験者における投与期間の平均値は 55.4 日で，中央値は 56.0 日であった。

Table 4-10　投与法別の治験薬の投与期間：治療期（A1304 試験，SAF）

投与期間（日）		LCZ696 100 mg N = 6	LCZ696 200 mg N = 8	LCZ696 400 mg N = 18	全被験者 N = 32
記述統計量	n	6	8	18	32
	平均値	49.2	55.9	57.3	55.4
	標準偏差	15.33	0.35	2.83	7.22
	中央値	55.5	56.0	56.5	56.0
	最小値	18.0	55.0	53.0	18.0
	最大値	57.0	56.0	67.0	67.0

Source：A1304 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）＝最終投与日 − 初回投与日 ＋1

Table 4-11　評価時期別，実投与法別の被験者数とその割合：治療期（A1304 試験，SAF）

評価時期	M	LCZ696 100 mg n (%)	LCZ696 200 mg n (%)	LCZ696 400 mg n (%)
Week 0 ～ Week < 2	32	32 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2 ～ Week < 4	32	10 (31.3)	22 (68.8)	0 (0.0)
Week 4 ～ Week < 6	31	6 (19.4)	9 (29.0)	16 (51.6)
Week 6 ～ Week ≤ 8	31	5 (16.1)	8 (25.8)	18 (58.1)

Source：A1304 試験-Table14.3-1.2
M は各評価時期の開始時点での SAF 被験者数，M を分母として割合（%）を算出した。
同一の評価時期に，複数の実投与法がある被験者は，最上位の実投与法に分類した。

（2）有害事象

治療期における発現時の実投与法別の有害事象，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 4-12に示す。

Table 4-12　発現時の実投与法別の有害事象，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（A1304 試験，SAF）

	LCZ696 100 mg N = 32 n (%)	LCZ696 200 mg N = 26 n (%)	LCZ696 400 mg N = 18 n (%)	全被験者 N = 32 n (%)
有害事象	10 (31.3)	0 (0.0)	5 (27.8)	14 (43.8)
副作用	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (6.3)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

Source：A1304 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，及び Table 14.3.1-1.6

1）有害事象

治療期における発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 4-13に示す。

全被験者における有害事象の発現率は 43.8%（14/32 名）であった。

SOC 別では，全被験者で，感染症および寄生虫症（18.8%）の発現率が最も高く，次いで，胃腸障害（9.4%）が高く，その他の有害事象は各 1 名（3.1%）の発現であった。

PT 別では，全被験者で，鼻咽頭炎（18.8%）の発現率が最も高く，その他の有害事象は各 1 名（3.1%）の発現であった。

Table 4-13　発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A1304 試験，SAF）

SOC PT	LCZ696 100 mg N = 32 n (%)	LCZ696 200 mg N = 26 n (%)	LCZ696 400 mg N = 18 n (%)	全被験者 N = 32 n (%)
合計	10 (31.3)	0 (0.0)	5 (27.8)	14 (43.8)
心臓障害				
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
眼障害				
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
アレルギー性結膜炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
胃腸障害				
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (11.1)	3 (9.4)
便秘	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
末梢性浮腫	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

SOC PT	LCZ696 100 mg N = 32 n (%)	LCZ696 200 mg N = 26 n (%)	LCZ696 400 mg N = 18 n (%)	全被験者 N = 32 n (%)
感染症および寄生虫症				
合計	5 (15.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	6 (18.8)
膀胱炎	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
鼻咽頭炎	5 (15.6)	0 (0.0)	1 (5.6)	6 (18.8)
傷害，中毒および処置合併症				
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
熱傷	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
代謝および栄養障害				
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
痛風	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害				
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
神経系障害				
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害				
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)

Source：A1304 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 は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の有害事象を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。

2）副作用

治療期における発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 4-14に示す。

副作用は，全被験者 32 名のうち 2 名（6.3%）に 2 件（頭痛及びそう痒症）発現した。

Table 4-14　発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A1304 試験，SAF）

SOC PT	LCZ696 100 mg N = 32 n (%)	LCZ696 200 mg N = 26 n (%)	LCZ696 400 mg N = 18 n (%)	全被験者 N = 32 n (%)
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (6.3)
神経系障害				
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害				
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.1)

Source：A1304 試験-Table 14.3.1-1.3
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，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。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の副作用を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。

3）重症度別の有害事象

治療期に報告された有害事象の重症度は，いずれも軽度であり，中等度又は高度の有害事象は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2）重篤な有害事象

本試験の治療期において，重篤な有害事象の報告はなかった。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

治療期における発現時の実投与法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 4-15に示す。

LCZ696 100 mg の投与開始 15 日目に，被験者 1 名に頭痛が発現し試験を中止した。頭痛は軽度で，治療することなく発現 8 日目に消失した。本事象は，治験薬との関連を否定できないと判断された（Listing 14.3.2-1.3）。

Table 4-15　発現時の実投与法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（A1304 試験，SAF）

PT	LCZ696 100 mg N = 32 n (%)	LCZ696 200 mg N = 26 n (%)	LCZ696 400 mg N = 18 n (%)	全被験者 N = 32 n (%)
合計	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

Source：A1304 試験-Table 14.3.1-1.6

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末梢性浮腫が 1 名に報告された。本事象は Angioedema Adjudication Committee で審議され，血管浮腫を否定された。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

全被験者において，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小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動があった被験者は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3-2.2）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査項目は，ほぼすべての項目でベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変動は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3-2.1）。

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，全被験者 32 名のうち，「BUN の 50%超の増加」が 6 名（18.8%）に報告された。このうち，1 名（3.1%）は正常範囲内の変動であったが，5 名（15.6%）は正常範囲を超えた増加であった。「Na の 5%超の減少」が 1 名（3.1%）に報告されたが，正常範囲内の変動であった（A1304 試験-Table 14.3-2.2）。

eGFR の最終評価時のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は −0.5（5.41） mL/min/1.73 m^2 とわずかであった（A1304 試験-Table 14.3-2.1）。

治療期における投与法別のカリウム，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 4-16に示す。

「カリウムが 6.0 mmol/L 超」又は「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者は認められなかった。「カリウムが 5.5 mmol/L 超」は 1 名に認められた。当該被験者ではベースラインのカリウムは 4.9 mmol/L で正常範囲内（3.3 mmol/L 以上 5.1 mmol/L 以下）であり，Week 4 に 5.8 mmol/L に上昇した。Week 6 には正常範囲内の 5.0 mmol/L に戻り，試験終了時まで治験薬投与（LCZ696 200 mg）を中断することなくカリウムは正常範囲内で推移した。「Na が 130 mmol/L 未満」となった被験者は認められなかった。

Table 4-16　投与法別のカリウム，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（A1304 試験，SAF）

		LCZ696 100 mg N = 6		LCZ696 200 mg N = 8		LCZ696 400 mg N = 18		全被験者 N = 32	
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	6	0 (0.0)	8	0 (0.0)	18	0 (0.0)	32	0 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	6	0 (0.0)	8	1 (12.5)	18	0 (0.0)	32	1 (3.1)
	< 3.5 mmol/L	6	0 (0.0)	8	0 (0.0)	18	0 (0.0)	32	0 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	6	0 (0.0)	8	0 (0.0)	18	0 (0.0)	32	0 (0.0)

Source：A1304 試験-Table 14.3-2.5

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

全被験者におけるバイタルサインの最終評価時の平均変化量は，体重が−0.68 kg，坐位脈拍数が 1.6 bpm，立位脈拍数が 2.7 bpm であった（A1304 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.3）。

治療期における投与法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 4-17に示す。

全被験者のうち，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者は，ベースライン後のいずれかの評価時点で 5 名（15.6%）に認められた。これらの被験者のうち，浮動性めまいを発現した被験者は認められなかった。

Table 4-17　投与法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（A1304 試験，SAF）

	LCZ696 100 mg N = 6		LCZ696 200 mg N = 8		LCZ696 400 mg N = 18		全被験者 N = 32	
Visit	N’	n (%)	N’	n (%)	N’	n (%)	N’	n (%)
ベースライン	6	0 (0.0)	8	2 (25.0)	18	1 (5.6)	32	3 (9.4)
Week 1	6	0 (0.0)	8	1 (12.5)	18	0 (0.0)	32	1 (3.1)
Week 2	6	0 (0.0)	8	1 (12.5)	18	1 (5.6)	32	2 (6.3)
Week 4	6	0 (0.0)	8	0 (0.0)	18	1 (5.6)	32	1 (3.1)
Week 6	5	0 (0.0)	8	1 (12.5)	18	1 (5.6)	31	2 (6.5)
Week 8	5	0 (0.0)	8	0 (0.0)	18	2 (11.1)	31	2 (6.5)
最終評価時	6	0 (0.0)	8	0 (0.0)	18	2 (11.1)	32	2 (6.3)
Any visit (post-baseline)	6	0 (0.0)	8	2 (25.0)	18	3 (16.7)	32	5 (15.6)

Source：A1304 試験-Table 14.3-3.6
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

全被験者のうち 1 名において，最終評価時に上室性期外収縮が認められた。本事象は Week 8 の LCZ696 400 mg 最終投与後の Day 58 に発現し，最終確認時に消失していなかったが，治験担当医師により治験薬との関連を否定された。その他の被験者では，ベースライン及び最終評価時の心電図において，新たに発現した「臨床的に意味のある所見」は認められなかった（A1304 試験-Table14.3-3.7）。

PK の結果

VAL 及び sacubitrilat のトラフ血漿中濃度は，LCZ696 100 mg から 400 mg で用量に比例して上昇した（A1304 試験-Figure 14.2-4.1）。トラフ時の血漿中 sacubitrilat 濃度は，eGFR の低下に伴い増加する傾向がみられた（A1304 試験-Figure 14.2-4.2）。

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では，評価資料とした臨床試験のうち，日本人を対象とした B1301 試験（PARALLEL-HF）（主要パート）の単盲検実薬投与観察期に発現したすべての死亡及び重篤な副作用，並びに二重盲検治療期に LCZ696 群で発現したすべての死亡及び重篤な副作用の叙述を示す。なお，同一被験者に死亡に至った事象と重篤な副作用が発現した場合は，死亡の項に併せて叙述を示した。

5.1 B1301 試験（PARALLEL-HF）（死亡）

5.1.1 単盲検実薬投与観察期

5.1.1.1 単盲検実薬投与観察期中に試験中止した被験者での死亡

該当する被験者はいなかった。

5.1.2 二重盲検治療期

5.1.2.1 LCZ696 群

被験者 1002-003 – 死亡（死亡），重篤な有害事象（心不全）

被験者背景：65 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（死亡），2. 重篤な有害事象（心不全）

本被験者は慢性心不全（1996 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 16.2%）の現病歴があった。主な病因は，非虚血性（原因不明）であった。関連する既往歴及び合併症は心臓ペースメーカー挿入，うっ血性心筋症，完全房室ブロック，及び脂質異常症であった。喫煙者（5 本／日，58 年間）であった。アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は furosemide, carvedilol，eplerenone，及び pravastatin であった。前治療薬は alacepril（50 mg）であった。

2015 年 9 月 28 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 3380 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 10 月 6 日～10 月 18 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2015 年 10 月 19 日），心電図でペーシング調律が認められた。被験者はランダム化され，2015 年 10 月 20 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2015 年 11 月 16 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 200（2016 年 5 月 6 日），労作性呼吸困難，夜間起坐呼吸，下肢浮腫，及び肺に軽度の捻髪音が発現した。Day 205（2016 年 5 月 11 日），身体的苦痛（physical distress）及び呼吸困難が発現した。翌日（Day 206），胸部 X 線で肺うっ血が認められた。Day 207（2016 年 5 月 13 日），心不全増悪（中等度）が発現し，被験者は入院した。心エコー及び胸部 X 線が実施された（結果

の報告なし）。LCZ696 に対する措置はなかった。Carperitide，dobutamine，及び furosemide が投与された。Day 214（2016 年 5 月 20 日），被験者は退院した。

Day 248（2016 年 6 月 23 日，LCZ696 最終投与から 8 日後），被験者は心臓死により死亡した。LCZ696 の最終投与日は 2016 年 6 月（日付不明）であった。

治験担当医師は，心不全と LCZ696 との関連を否定できないと判断した。

被験者 1003-001 – 死亡（感染），重篤な有害事象（慢性心不全，肺炎）

被験者背景：81 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（感染），2. 重篤な有害事象（慢性心不全，肺炎）

本被験者は慢性心不全（2013 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 29%）の現病歴があった。主要な病因は，虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は，心筋梗塞，高血圧，及び高尿酸血症であった。元喫煙者であった（7.5pack-years，30 年間，1990 年に禁煙）。アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は alprazolam，eplerenone，furosemide，trapidil，febuxostat，acetylsalicylic acid，carvedilol，及び ephedrine であった。前治療薬は imidapril（2.5 mg）であった。

2015 年 11 月 12 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 728 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 11 月 27 日～2015 年 12 月 13 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2015 年 12 月 14 日），心電図で異常はなかった。被験者はランダム化され，2015 年 12 月 15 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 31（2016 年 1 月 14 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 966（2018 年 8 月 6 日），胸部不快感，呼吸困難（difficulty in breathing），労作時喘鳴，及び起坐呼吸を認めた。Day 969（2018 年 8 月 9 日），症状の悪化を認めた。胸部 X 線で胸水，心エコー検査で心拡大が認められ，駆出率が 20%に減少し，心電図で心房細動を認めた。BNP は 1337 pg/mL であった。慢性心不全と診断され，被験者は入院した。Day 973（2018 年 8 月 13 日），心エコー検査で心室性期外収縮（premature ventricular contraction）及び期外収縮が認められた。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Carperitide，furosemide，注射用水，amiodarone，heparin，sodium chloride，及び milrinone が投与された。被験者は酸素吸入を継続していた。Day 973（2018 年 8 月 13 日），尿道バルーンカテーテル法が実施され，尿量は徐々に増えた。Day 974（2018 年 8 月 14 日），入院中に肺炎を認めた。Ceftriaxone 及び azulene が投与された。

Day 997（2018 年 9 月 6 日），被験者の状態が改善せず，Day 998（2018 年 9 月 7 日）に全身のコントロールのため高度治療室（HCU）に移された。Dopamine，biapenem，及び minocycline が投与された。

Day 1013（2018 年 9 月 24 日），心不全に続発した肺炎により被験者は死亡した。LCZ696 の最終投与日は Day 1012（2018 年 9 月 23 日）であった。

治験担当医師は，慢性心不全及び肺炎と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1003-004 – 死亡（悪性新生物），重篤な有害事象（慢性心不全，扁平上皮癌），有害事象による治験薬の投与中止（扁平上皮癌）

被験者背景：72 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（悪性新生物），2. 重篤な有害事象（慢性心不全，扁平上皮癌），3. 有害事象による治験薬の投与中止（扁平上皮癌）

本被験者は慢性心不全（2010 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 30%）の現病歴があった。主な病因は，虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は脂質異常症，心房細動，狭心症，経皮的冠インターベンション，及び末梢動脈閉塞性疾患であった。元喫煙者（20 本／日，50 年間，2005 年に禁煙）であった。アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は furosemide，eplerenone，acetylsalicylic acid，bisoprolol，及び verapamil であった。前治療薬は enalapril（2.5 mg）であった。

2016 年 6 月 16 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1930 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 7 月 1 日～7 月 13 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2016 年 7 月 14 日），心電図でペーシング調律及び心房細動が認められた。被験者はランダム化され，2016 年 7 月 15 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 35（2016 年 8 月 18 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 63（2016 年 9 月 15 日），慢性心不全が発現した。Day 71（2016 年 9 月 23 日），咳嗽増悪及び呼吸時の不快感を発現し，被験者は入院した。LCZ696 に対する措置はなかった。Isosorbide dinitrate，furosemide（静脈内投与，30 mg に増量），及び heparin が投与され，酸素療法も実施された。Day 84（2016 年 10 月 6 日），慢性心不全は消失し，被験者は退院した。同日，間質性肺疾患が発現した。Day 84（2016 年 10 月 6 日），LCZ696 が 100 mg bid に減量され，その後間質性肺疾患のため中断された。Dexamethasone，ambroxol，methylprednisolone，及び prednisolone が投与された。

Day 202（2017 年 2 月 1 日），リンパ節生検のため入院し，Day 207（2017 年 2 月 6 日）に超音波ガイド下右鎖骨上リンパ節生検が実施された。2 日後（2017 年 2 月 8 日），被験者は扁平上皮癌と診断された。扁平上皮癌のため，LCZ696 の投与を中止し，最終投与日は Day 133（2016 年 11 月 24 日）であった。2017 年 3 月 11 日，被験者は退院した。

2017 年 5 月 23 日（LCZ696 最終投与から 180 日後），悪性新生物のため死亡した。

治験担当医師は，慢性心不全と LCZ696 との関連を否定できない，扁平上皮癌と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1005-003 – 死亡（急性心イベント），重篤な有害事象（心不全，急性心イベント）

被験者背景：73 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（急性心イベント），2. 重篤な有害事象（心不全，急性心イベント）

本被験者は慢性心不全（2005 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 32%）の現病歴があった。主な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は高血圧，心筋梗塞，経皮的冠インターベンション，狭心症，脂質異常症，心房細動，及び高血圧性腎症であった。喫煙者であった（46.5pack-years，50 年間）。アルコールの摂取量は 1～2 杯／日であった。関連する併用薬は pravastatin，acetyl salicylic acid，spironolactone，diltiazem，carvedilol，furosemide，ezetimibe，及び apixaban であった。

2015 年 9 月 9 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1260 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 9 月 24 日～2015 年 10 月 6 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2015 年 10 月 7 日），心電図で心房細動を認めた。被験者はランダム化され，2015 年 10 月 8 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 89（2016 年 1 月 4 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg に増量した。

Day 826（2018 年 1 月 10 日），心不全を発現した。Day 828（2018 年 1 月 12 日），心電図の結果より，心不全であることが確認され，被験者は入院した。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Caperitide 及び dobutamine が投与され，酸素療法も実施された。Day 849（2018 年 2 月 2 日），被験者は心不全から回復し，退院した。

Day 1038（2018 年 8 月 10 日），被験者は突然死した。LCZ696 の最終投与日は Day 1038（2018 年 8 月 10 日）であった。

治験担当医師は，急性心イベント及び心不全と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1006-001 – 死亡（心臓死），重篤な有害事象（心不全，心室性頻脈 7 件，不整脈）

被験者背景：66 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（心臓死），2. 重篤な有害事象（心不全，心室性頻脈 7 件，不整脈）

本被験者は慢性心不全（2000 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 22%）の現病歴があった。主な病因は，非虚血性（特発性）であった。関連する既往歴及び合併症は心臓再同調療法，心室性頻脈，うっ血性心筋症，及び脂質異常症であった。喫煙者（31pack-years，31 年間）であった。アルコール摂取量は，5 杯／日超であった。関連する併用薬は carvedilol，amiodarone，furosemide，digoxin，eicosapentaenoic acid ethyl ester，trichlormethiazide，及び aliskiren であった。前治療薬は enalapril（10 mg）であった。

2015 年 12 月 25 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 2340 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 1 月 9 日～1 月 21 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。

Day 0（2016 年 1 月 22 日），心電図でペーシング調律が認められた。被験者はランダム化され，2016 年 1 月 23 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2016 年 2 月 19 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 77（2016 年 4 月 8 日），被験者は心不全のため入院した。LCZ696 に対する措置はなかった。酸素療法が実施され，furosemide，carperitide，dobutamine，azosemide，及び warfarin が投与された。Day 93（2016 年 4 月 24 日），被験者は心不全から回復し，退院した。

Day 122（2016 年 5 月 23 日），被験者は心室性頻脈（1 件目）のため入院した。植込み型心臓除細動器が挿入された。テレメトリーにより，静脈血栓症及び抗頻拍ペーシング（anti tachycardia pacing）が確認された。LCZ696 に対する措置はなかった。Warfarin 及び amiodarone が投与された。Day 125（2016 年 5 月 26 日），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

Day 164（2016 年 7 月 4 日），被験者は心室性頻脈（2 件目）のため入院した。LCZ696 に対する措置はなかった。Day 166（2016 年 7 月 6 日），カテーテルアブレーションが施行された。Potassium aspartate 及び mexiletine が投与された。Day 184（2016 年 7 月 24 日），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

Day 196（2016 年 8 月 5 日），被験者は心室性頻脈（3 件目）のため入院した。LCZ696 に対する措置はなかった。Day 198（2016 年 8 月 7 日），肺臓炎（非重篤）が発現した。Potassium aspartate，mexiltine，paracetamol，sultamicillin tosilate，及び warfarin が投与された。Day 203（2016 年 8 月 12 日），肺臓炎は消失した。Day 210（2016 年 8 月 19 日），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

Day 271（2016 年 10 月 19 日），被験者は心室性頻脈（4 件目）のため入院した。カテーテルアブレーションが施行された。Day 288（2016 年 11 月 5 日），静脈血栓症が発現した。LCZ696 に対する措置はなかった。Nifekalant，warfarin，mexiletine，及び amiodarone が投与された。Day 309（2016 年 11 月 26 日），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

Day 451（2017 年 4 月 17 日），被験者は心室性頻脈（5 件目）のため入院した。LCZ696 に対する措置はなかった。Azosemide が投与された。Day 464（2017 年 4 月 30 日），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

Day 504（2017 年 6 月 9 日），被験者は心室性頻脈（6 件目）のため入院した。カテーテルアブレーションが施行された。LCZ696 に対する措置はなかった。Carvedilol，warfarin potassium，及び mexiletine が投与された。Day 533（2017 年 7 月 28 日），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

Day 583（2017 年 8 月 27 日），被験者は心室性頻脈（7 件目）のため入院した。LCZ696 に対する措置はなかった。Tolvaptan 及び warfarin が投与された。Day 595（2017 年 9 月 8 日），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

Day 865（2018 年 6 月 5 日），被験者は不整脈のため入院した。CT スキャンにより心拡大が認められた。Epinephrine が投与された。被験者は心突然死により死亡し，LCZ696 の最終投与日は Day 865（2018 年 6 月 5 日）であった。

治験担当医師は心室性頻脈（1 件目及び 3 件目）及び心不全と LCZ696 との関連を否定できる，心室性頻脈（2 件目及び 4～7 件目）と LCZ696 との関連を否定できないと判断した。

被験者 1006-004 – 死亡（心臓死），重篤な有害事象（心室細動）

被験者背景：67 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（心臓死），2. 重篤な有害事象（心室細動）

本被験者は慢性心不全（2012 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 34.8%）の現病歴があった。主な病因は，非虚血性（拡張型心筋症）であった。関連する既往歴及び合併症はうっ血性心筋症，心房細動，脂質異常症，及び心室性頻脈であった。元喫煙者（0.5pack-years，1 年間，1970 年に禁煙）であった。アルコール摂取量は，5 杯／日超であった。関連する併用薬は carvedilol， digoxin， rivaroxaban， eplerenone， furosemide， amiodarone， tolvaptan， 及び trichlormethiazide であった。前治療薬は enalapril（5 mg）であった。

2016 年 10 月 27 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 796 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 11 月 11 日～11 月 23 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2016 年 11 月 24 日），心拍数は 69 bpm であり，心電図で心房細動及び異常 Q 波が認められた。被験者はランダム化され，2016 年 11 月 25 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。

Day 224（2017 年 7 月 6 日），被験者は心室細動のため入院した。心拍数は 40～50 bpm であった。電気的除細動及び心マッサージが実施された。被験者は心マッサージによる腹腔内出血と診断された。赤血球輸血が実施された。Day 225（2017 年 7 月 7 日），心室細動のため LCZ696 の投与を中断した。Magnesium sulfate，amiodarone，nifekalant，potassium chloride，epinephrine，heparin，及び dobutamine が投与された。

Day 233（2017 年 7 月 15 日），被験者は心臓死により死亡し，LCZ696 の最終投与日は Day 224（2017 年 7 月 6 日）であった。

治験担当医師は，心室細動と LCZ696 との関連を否定できないと判断した。

被験者 1012-001 – 死亡（呼吸不全），重篤な有害事象（急性心不全 2 件，大腸ポリープ，急性腎障害，敗血症，誤嚥性肺炎），注目すべき重要な有害事象（肝機能異常）

被験者背景：67 歳，女性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（呼吸不全），2. 重篤な有害事象（急性心不全 2 件，大腸ポリープ，急性腎障害，敗血症，誤嚥性肺炎），3. 注目すべき重要な有害事象（肝機能異常）

被験者は慢性心不全（2015 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 22.5%）の現病歴があった。主な病因は非虚血性（高血圧性）であった。関連する既往歴及び合併症は，出血性卒中，高血圧，心房細動，虚血性脳卒中，及び心房血栓症であった。元喫煙者であった（11pack-years，22 年間，2005 年に禁煙）。アルコール摂取量は 1～2 杯／日であった。関連する併用薬は bisoprolol，spironolactone，furosemide，及び warfarin であった。前治療薬は imidapril（5 mg）であった。

2015 年 9 月 30 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 2320 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 10 月 15 日～2015 年 10 月 27 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2015 年 10 月 28 日），心電図で心房細動を認めた。被験者はランダム化され，2015 年 10 月 29 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2015 年 11 月 25 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。Day 57（2015 年 12 月 24 日），低血圧により LCZ696 を 100 mg bid に減量した。

Day 400（2016 年 12 月 1 日），被験者は急性心不全（1 件目）を発現し，入院した。Day 401（2016 年 12 月 2 日），本事象のため LCZ696 の投与を一時中断した。Day 407（2016 年 12 月 8 日），CT スキャンで大腸ポリープを認めた。Heparin，furosemide，potassium canrenoate，warfarin，bisoprolol，及び azosemide が投与された。

Day 417（2016 年 12 月 18 日），急性心不全は消失し，翌日被験者は退院した。

Day 518（2017 年 3 月 29 日），被験者は入院し，内視鏡的粘膜切除術を受けた。Day 519（2017 年 3 月 30 日），被験者は回復し，退院した。

Day 882（2018 年 3 月 28 日），肝機能異常を認め，AST は 229 U/L，ALT は 93 U/L，ALP は 703 U/L，及びビリルビンは 1.64 mg/dL であった。LCZ696 の中断を継続し，新たな治療は報告されなかった。

Day 963（2018 年 6 月 17 日）被験者は呼吸時の不快感を認め，急性心不全及び急性腎障害で入院し，非侵襲的陽圧換気療法を受けた。翌日（Day 964），気管内挿管され，機械的換気を継続した。Day 964（2018 年 6 月 18 日），被験者は敗血症と診断された。持続的代替療法が実施され，norepinephrine，furosemide，potassium canrenoate，heparin，dobutamine，vasopressin，hydrocortisone sodium succinate，teicoplanin，clindamycin，cefazolin，magnesium sulfate，及び nafamostat mesilate が投与された。Day 982（2018 年 7 月 6 日），血液透析が行われた。Day 987

（2018 年 7 月 11 日），血行動態は安定した。Day 996（2018 年 7 月 20 日），治験担当医師は敗血症が消失したと判断し，被験者は退院した。

最終報告時，肝機能異常は継続中であった。

Day 1042（2018 年 9 月 4 日），被験者は心血管の病因に続発した呼吸不全により死亡した。LCZ696 の最終投与日は Day 400（2016 年 12 月 1 日）であった。

治験担当医師は，急性心不全，大腸ポリープ，急性腎障害，敗血症，誤嚥性肺炎，及び肝機能異常と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1012-010 – 死亡（心不全），重篤な有害事象（急性心不全）

被験者背景：79 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（心不全），2. 重篤な有害事象（急性心不全）

被験者は慢性心不全（2010 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 19.2%）の現病歴があった。主な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は心筋梗塞，経皮的冠インターベンション，虚血性心筋症，冠動脈バイパス移植，脂質異常症，貧血，心房細動，心室性期外収縮，及び心臓再同調療法であった。喫煙者（20 本／日，60 年間）であった。アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は acetylsalicylic acid，rosuvastatin，nicorandil，warfarin，carvedilol，eplerenone，denopamine，及び azosemide であった。前治療薬は imidapril（5 mg）であった。

2016 年 11 月 25 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1080 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 12 月 10 日～2016 年 12 月 21 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2016 年 12 月 22 日），SBP / DBP は 112/78 mmHg，心拍数は 90 bpm であり，心電図でペーシング調律が認められた。被験者はランダム化され，2016 年 12 月 23 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。

Day 29（2017 年 1 月 20 日），低血圧を認めた（SBP / DBP は 82/54 mmHg）。Day 78（2017 年 3 月 10 日），咳嗽を発現した。Day 114（2017 年 4 月 15 日）から，低血圧及び咳嗽のため，LCZ696 の投与を一時中断した。Ambroxol 及び dextromethorphan が投与された。Day169（2017 年 6 月 9 日），LCZ696 を 50 mg bid に減量して投与を再開した。Day 236（2017 年 8 月 15 日），被験者は咳嗽及び低血圧から回復した。

Day 650（2018 年 10 月 3 日），心不全が NYHA 心機能分類 III 度に分類された。Day 657（2018 年 10 月 10 日），被験者は急性心不全と診断され，翌日入院した。Day 658（2018 年 10 月 11 日），低血圧を認めた（非重篤，SDB / DBP は未報告）。NT-proBNP は 6060 pg/mL であった。Day 663（2018 年 10 月 16 日）から低血圧のため LCZ696 の投与を一時中断した。Day 678（2018 年 10 月 31 日），NT-proBNP は 3133 pg/mL であった。Pimobendan，dobutamine，deslanoside，carvedilol，digoxin，bisoprolol，tolvaptan，potassium canrenoate，furosemide，enalapril，amiodarone，

edoxaban，azosemide，及び spironolactone が投与された。Day 679（2018 年 11 月 1 日），被験者は長期療養型施設に転院した。Day 733（2018 年 12 月 25 日），急性心不全が悪化した。Day 739（2018 年 12 月 31 日），不整脈（心室細動）を繰り返し発現し，続いて心停止に至った。同日，被験者は心不全により死亡した。LCZ696 の最終投与日は Day 662（2018 年 10 月 15 日）であった。

最終報告時，低血圧は継続中であった。

治験担当医師は，急性心不全と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1014-010 – 死亡（呼吸不全），重篤な有害事象（心室細動，誤嚥性肺炎），有害事象による治験薬の投与中止（心室細動）

被験者背景：69 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（呼吸不全），2. 重篤な有害事象（心室細動，誤嚥性肺炎），3. 有害事象による治験薬の投与中止（心室細動）

被験者は慢性心不全（2015 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 32%）の現病歴があった。主要な病因は，虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は，糖尿病，貧血，脂質異常症，高血圧，心筋梗塞，経皮的冠インターベンションであった。元喫煙者であった（23 pack-years，23 年間，1991 年に禁煙）。アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は atorvastatin，prasugrel，acetylsalicylic acid，及び bispoprolol であった。前治療薬は，enalapril（2.5 mg）であった。

2016 年 12 月 14 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 676 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 12 月 22 日～2017 年 1 月 3 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2017 年 1 月 4 日），心拍数は 73 bpm であり，心電図で異常はなかった。被験者はランダム化され，2017 年 1 月 5 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。

Day 20（2017 年 1 月 24 日），被験者は交通事故に巻き込まれ，心肺停止，心原性ショック，蘇生後脳症，及び心室性期外収縮（非重篤）で入院した。冠動脈造影検査の結果は安定していた。心電図で上室性期外収縮，心室性期外収縮（premature ventricular contraction），完全右脚ブロック，及び QT 短縮が認められた。全身 CT スキャンで異常所見は認められなかった。血中クレアチンホスホキナーゼは 167 U/L（正常範囲：50～250 U/L）であり，同日 1474 U/L に増加した。心室細動により LCZ696 の投与を中止し，LCZ696 の最終投与は Day 20（2017 年 1 月 24 日）であった。被験者は酸素吸入を受け，dopamine，isosorbide，heparin，bisoprolol，landiolol，vecuronium，norepinephrine，cefazoline，electrolytes，acetated Ringer，nicorandil，lidocaine，clopidogrel，spironolactone，及び acetylsalicylic acid が投与された。2017 年 1 月 27 日，心電図で心拍数は 140 bpm であった。同日，ヘモグロビンは 8.7～9 g/dL であった。2017 年 1 月 28 日，心電図で心房細動が認められた。2017 年 2 月 14 日，心電図で T 波増高が認められた。2017 年 2 月 16

日，被験者は心原性ショックから回復した。2017 年 3 月 9 日，心電図で上室性期外収縮が認められた。2017 年 3 月 22 日，被験者は退院した。

2017 年 5 月 2 日（LCZ696 最終投与から 98 日後），被験者は誤嚥性肺炎を認め，入院した。夜間譫妄及び発熱があった。Paracetamol，carbohydrates-potassium chloride，ceftriaxone，meropenem，piperacillin，及び levofloxacin が投与され，補液を静脈内投与された。体温は正常化していた。2017 年 7 月 28 日，被験者は心室細動，蘇生後脳症，及び心室性期外収縮（premature ventricular contraction）から回復し，長期療養施設に転院した。2017 年 8 月 14 日（LCZ696 最終投与 202 日後），被験者は呼吸不全で死亡した。

治験担当医師は，心室細動と LCZ696 との関連を否定できない，誤嚥性肺炎と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1015-003 – 死亡（心筋梗塞），重篤な有害事象（心筋梗塞，甲状腺癌）

被験者背景：73 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（心筋梗塞），2. 重篤な有害事象（甲状腺癌）

被験者は慢性心不全（2006 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 25.7%）の現病歴があった。主な病因は，虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は心筋梗塞，経皮的冠インターベンション，冠動脈バイパス移植，狭心症，脂質異常症，及び心房細動であった。元喫煙者であった（50 pack-years，50 年間，2014 年に禁煙）。アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は atorvastatin，bisoprolol，torasemide，及び edoxaban であった。前治療薬は candesartan（8 mg）であった。

2015 年 9 月 14 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 763 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 9 月 29 日～2015 年 10 月 12 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2015 年 10 月 13 日），心電図で異常 Q 波が認められた。被験者はランダム化され，2015 年 10 月 14 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 31（2015 年 11 月 13 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 820（2018 年 1 月 10 日），被験者に胸痛及び冷汗が認められ，血管造影で心筋梗塞を認めたため入院した。SBP / DBP は 93/63 mmHg，心拍数は 59 bpm，体温は 36.1°C，酸素飽和度（oxygen partial pressure）は 98%であった。心電図で異常 Q 波が認められた。Day 821（2018 年 1 月 11 日）から心筋梗塞のため，LCZ696 の投与を一時中断した。血管内超音波検査で動脈硬化症が認められた。右冠動脈の 2 箇所にステントを留置した。Prasugrel，dopamine，heparin，acetylsalicylic acid，edoxaban，epinephrine，magnesol，isosorbide dinitrate，及び furosemide が投与された。被験者は心肺蘇生，BIPAP，及び気管内挿管を行った。Day 823（2018 年 1 月 13 日），心原性ショック，呼吸困難，心室細動を発現した。SBP / DBP は 108/78 mmHg，心拍数は 98 bpm

であった。同日，被験者は心筋梗塞により死亡した。LCZ696 の最終投与日は Day 820（2018 年 1 月 10 日）であった。

2018 年 1 月 15 日，剖検の結果，甲状腺癌が確認された。2018 年 6 月 8 日に，甲状腺癌は重篤な有害事象と判断された。

治験担当医師は，心筋梗塞及び甲状腺癌と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1018-005 – 死亡（敗血症），重篤な有害事象（敗血症性ショック，インフルエンザ性肺炎，インフルエンザ），有害事象による治験薬の投与中止（インフルエンザ）

被験者背景：77 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（敗血症），2. 重篤な有害事象（敗血症性ショック，インフルエンザ性肺炎，インフルエンザ），3. 有害事象による治験薬の投与中止（インフルエンザ）

被験者は慢性心不全（2012 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 33.6%）の現病歴があった。主要な病因は，虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は，糖尿病，狭心症，経皮的冠インターベンション，心筋梗塞，脂質異常症，高血圧，腎症，高尿酸血症，腎動脈狭窄症，及び心室性頻脈であった。元喫煙者であった（52 pack-years，32 年間，1990 年に禁煙）。アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は rosuvastatin，clopidogrel，sitagliptin，miglitol，amiodarone，mitiglinide，febuxostat，tolvaptan，azosemide，amlodipine，及び furosemide であった。前治療薬は irbesartan（50 mg）であった。

2015 年 10 月 5 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 2590 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 10 月 20 日～2015 年 11 月 1 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。

Day 0（2015 年 11 月 2 日），心電図で異常 Q 波が認められた。被験者はランダム化され，2015 年 11 月 3 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 30（2015 年 12 月 2 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 798（2018 年 1 月 8 日），被験者は敗血症性ショック，インフルエンザ性肺炎，及びインフルエンザで入院した。また慢性心不全及び呼吸窮迫症候群（いずれも非重篤）が認められた。インフルエンザのため LCZ696 の投与を中止し，最終投与日は Day 798（2018 年 1 月 8 日）であった。被験者は心停止し，鎮静下で挿管された。電気的除細動を行い，心肺補助装置の使用を継続した。冠動脈造影が実施された（結果は未報告）。インフルエンザウイルス検査の結果，B 型インフルエンザ陽性であった。クレアチニンは 1.87 mg/dL（正常範囲：0.6～1.1 mg/dL），BNP は 804.2 ng/dL，CRP は 0.18 mg/dL，及び eGFR は 27.9 mL/min/1.73 m^2 であった。2018 年 1 月 9 日（LCZ696 最終投与から 1 日後），スワン・ガンツカテーテル及び大動脈内バルーンポンプを留置した。血圧維持のため輸血が行われ，補液が投与された。Noradrenaline 及び heparin が投与された。2018 年 1 月 10 日，カリウムは 6 mEq/L（正常範囲：報告なし），クレアチニンは

3.42 mg/dL，CRP は 7.73 mg/dL，eGFR は 14.4 mL/min/1.73 m^2 であった。Calcicol，glucose，Humulin R，Dobutrex，Pitressin が投与され，持続的血液透析濾過を行った。2018 年 1 月 11 日（LCZ696 最終投与から 3 日後），被験者の血液循環は改善し，動静脈（VAV）体外式膜型人工肺（ECMO）療法を継続した。循環維持のため補液投与及び輸血が行われた。2018 年 1 月 15 日（LCZ696 最終投与から 7 日後），被験者は心不全に続発した敗血症で死亡した。

最終報告時，急性呼吸窮迫症候群及び慢性心不全は継続中であった。

治験担当医師は，敗血症性ショック，インフルエンザ性肺炎，及びインフルエンザと LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1022-003 – 死亡（悪性新生物），重篤な有害事象（心不全，胆嚢胆管炎，胆管細胞癌，胆汁うっ滞性黄疸，胆管炎），有害事象による治験薬の投与中止（胆管細胞癌），注目すべき重要な有害事象（胆嚢胆管炎，胆管細胞癌，胆汁うっ滞性黄疸）

被験者背景：77 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（悪性新生物），2. 重篤な有害事象（心不全，胆嚢胆管炎，胆管細胞癌，胆汁うっ滞性黄疸，胆管炎），3. 有害事象による治験薬の投与中止（胆管細胞癌），4. 注目すべき重要な有害事象（胆嚢胆管炎，胆管細胞癌，胆汁うっ滞性黄疸）

被験者は慢性心不全（2008 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 33%）の現病歴があった。主要な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は糖尿病，心筋梗塞，脂質異常症，高血圧，虚血性脳卒中，及び頚動脈閉塞，頚動脈狭窄，狭心症，経皮的冠インターベンション，及び僧帽弁閉鎖不全症であった。元喫煙者であった（47 pack-years，2005 年に禁煙）。アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は acarbose，acetylsalicylic acid，clopidogrel，nicorandil，atorvastatin，carvedilol，glimepiride，及び torasemide であった。前治療薬は olmesartan（10 mg）であった。

2015 年 8 月 19 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 662 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 9 月 3 日～2015 年 9 月 15 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2015 年 9 月 16 日），心電図で異常 Q 波が認められた。中央検査機関での測定値は，ALT 15 U/L，AST 18 U/L，ALP 318 U/L，及び総ビリルビン 0.5 mg/dL であった。被験者はランダム化され，Day 1（2015 年 9 月 17 日）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 420（2016 年 11 月 9 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 854（2018 年 1 月 17 日），息切れを認め，心不全を発現した。BNP は 350.7 pg/mL（正常範囲：0～19.5 pg/mL），心電図で QRS は 130 msec であった。Day 910（2018 年 3 月 14 日），BNP は 435.3 pg/mL であった。心電図で QRS は 132 msec であった。同日，QRS 幅延長（prolonged electrocardiogram QRS complex）（非重篤）を認めた。

Day 966（2018 年 5 月 9 日），BNP は 391.8 pg/mL であった。Day 975（2018 年 5 月 18 日），被験者は予定された冠動脈造影のため入院した。検査の結果，臨床的に重要な狭窄を認め，両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）の適用となった。翌日（2018 年 5 月 19 日），被験者は退院した。Day 987（2018 年 5 月 30 日），被験者は CRT-D 導入のため計画入院した。心臓再同期療法を受け，ペースメーカーが留置された。心電図で QRS は 129 msec であった。LCZ696 に対する措置はなかった。Lidocaine，sodium chloride，solita T1，buprenorphine，cefazolin，gentamicin，acetylsalicylic acid，sodium picosulfate，sodium bicarbonate，及び sodium phosphate monobasic が投与された。Day 995（2018 年 6 月 7 日），被験者は心不全から回復し，退院した。

Day 1029（2018 年 7 月 11 日），発熱及び倦怠感を認めた。腹部超音波検査の結果，胆嚢腫大が認められ，肝腫瘍が疑われた。胆嚢胆管炎及び胆管細胞癌と診断され，被験者は入院した。医療機関での臨床検査の測定値は，ALT 454 U/L（正常範囲：8～45 U/L），AST 275 U/L（正常範囲：13～37 U/L），LDH 466 U/L（正常範囲：122～228 U/L），ALP 1276 U/L（正常範囲：118～335 U/L），GGTP 393 U/L（正常範囲：12～49 U/L），総ビリルビン 1.71 mg/dL（正常範囲：0.3～1.3 mg/dL）であった。胆管細胞癌のため LCZ696 の投与を中止し，最終投与日は Day 1029（2018 年 7 月 11 日）であった。2018 年 7 月 14 日，胸腹部 CT スキャンの結果，胆管細胞癌が疑われた。Ampicillin，glucose，paracetamol，sodium chloride，solita-T1，sulbactam，amino acids/electrolytes/glucose が投与された。2018 年 7 月 20 日，ampicillin 及び sulbactam の投与を中止した。2018 年 7 月 28 日，胆嚢胆管炎は消失し，被験者は退院した。

2018 年 10 月 3 日（LCZ696 最終投与から 84 日後），被験者は胆汁うっ滞性黄疸のため入院した。肝臓 CT スキャンの結果，肝臓及び肝内胆管拡張に境界が不明瞭な腫瘤を認めた。医療機関での臨床検査の測定値は，ALT 206 U/L，AST 175 U/L，GGTP 1125 U/L，総ビリルビン 7.42 mg/dL，ALP 3171 U/L，LDH 320 U/L，及び CA19-9 2988.94 U/mL（正常範囲：0～37 U/mL）であった。2018 年 10 月 4 日，内視鏡的逆行性胆道ドレナージが実施された。Osmosal，sodium chloride，amino acids/electrolytes/glucose，diclofenac，glucagon，midazolam，pentazocine，sulperazon，vonoprazan，及び sennosides が投与された。2018 年 10 月 10 日，被験者は退院した。

2018 年 10 月 17 日（LCZ696 最終投与から 97 日後），発熱を認め，胆管炎で被験者は入院した。医療機関での臨床検査の測定値は，ALT 168 U/L，AST 99 U/L，ALP 2831 U/L，総ビリルビン 7.65 mg/dL，LDH 215 U/L，及び GGTP 730 U/L であった。Cefmetazole が投与された。2018 年 10 月 26 日，cefmetazole の投与を終了した。2018 年 11 月 1 日，被験者は緩和ケアを選択した。2018 年 11 月 6 日，癌疼痛のため tramadol が投与された。

2018 年 11 月 13 日（LCZ696 最終投与から 125 日後），悪性新生物のため被験者は死亡した。最終報告時，胆汁うっ滞性黄疸は継続中であった。

治験担当医師は，心不全，胆嚢胆管炎，胆管細胞癌，胆汁うっ滞性黄疸，及び胆管炎と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1024-007 – 死亡（心不全），重篤な有害事象（発熱，大腿骨頚部骨折，肺炎，胆管結石，慢性心不全，敗血症）

被験者背景：82 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（心不全），2. 重篤な有害事象（発熱，大腿骨頚部骨折，肺炎，胆管結石，慢性心不全，敗血症）

被験者は慢性心不全（2007 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 22%）の現病歴があった。主要な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は狭心症，経皮的冠インターベンション，冠動脈バイパス移植，心筋梗塞，脂質異常症，大動脈瘤，高尿酸血症，心室性期外収縮，及び胆管結石であった。元喫煙者であった（20 pack-years，2006 年に禁煙）。アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は acetylsalicylic acid，pitavastatin，spironolactone，nicorandil，febuxostat，carvedilol，及び furosemide であった。前治療薬は losartan（25 mg）であった。

2016 年 11 月 2 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1830 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 11 月 17 日～2016 年 11 月 29 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2016 年 11 月 30 日），心電図で右脚ブロックを認めた。被験者はランダム化され，2016 年 12 月 1 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2016 年 12 月 28 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 365（2017 年 11 月 30 日），よろめき，風邪症状，炎症反応の増加，及び発熱で被験者は入院した。胸部 X 線，CT スキャン，血液検査が実施され，心不全の悪化傾向は認められなかった。インフルエンザ抗原検査の結果は陰性であった。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Salbactum が投与された。Day 370（2017 年 12 月 5 日），被験者は発熱から回復し，退院した。

Day 506（2018 年 4 月 20 日），左大腿骨頚部骨折で被験者は入院した。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Day 527（2018 年 5 月 11 日），観血的整復術及び骨折固定術が実施された。Day 566（2018 年 6 月 19 日），長期療養施設に転院した。Day 597（2018 年 7 月 20 日），大腿骨頚部骨折から回復した。

Day 597（2018 年 7 月 20 日），胸部 X 線で左中肺葉に肺炎を認め，肺炎及び胆管結石の悪化と診断されて入院した。CRP は 4.78 mg/dL（正常範囲：0.3 mg/dL）であった。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Day 604（2018 年 7 月 27 日），CRP は 1.60～1.65 mg/dL であった。Sulperazon 及び salbactum が投与された。Day 607（2018 年 7 月 30 日），内視鏡的逆行性胆道膵管造影及び総胆管切開切石術が実施された。Day 611（2018 年 8 月 3 日），肺炎及び胆管結石から回復し，退院した。Day 672（2018 年 10 月 3 日），低血圧のため LCZ696 を 100 mg に減量した。

Day 679（2018 年 10 月 10 日），心不全の悪化（NYHA 心機能分類 IV 度）で入院した。SBP / DBP は 82/46 mmHg，心拍数は 40 bpm，血中クレアチニンは 1.43 mg/dL（正常範囲：0.30～0.90 mg/dL），BNP は 6772.9 pg/mL であった。Day 680（2018 年 10 月 11 日）から，慢性心不全のため LCZ696 の投与を一時中断した。Dobutamine，tolvaptan，及び morphine が投与され，酸素療法も実施された。Day 691（2018 年 10 月 22 日），発熱を認め，血液検査の結果，強い炎症反応を認めた。グラム陽性球菌が検出された。尿検査の結果，感染症の徴候が認められた。クレアチニンは 1.41 mg/dL，CRP は 0.50，BNP は 6386.7 であった。Day 692（2018 年 10 月 23 日），血液培養で大腸菌が検出され，敗血症と報告された。Ampicillin 及び Unacid が投与された。Day 699（2018 年 10 月 30 日），敗血症から回復した。

Day 700（2018 年 10 月 31 日），酸素飽和度が徐々に低下し，徐脈，心停止を発現した。被験者は心不全で死亡した。LCZ696 の最終投与日は Day 679（2018 年 10 月 10 日）であった。

治験担当医師は，発熱，大腿骨頚部骨折，肺炎，胆管結石，慢性心不全，及び敗血症と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1028-003 – 死亡（多臓器機能不全症候群），重篤な有害事象（慢性心不全 2 件，血管ステント狭窄 2 件，糖尿病，パーキンソニズム，腎機能障害，心不全，多臓器機能不全症候群）

被験者背景：72 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（多臓器機能不全症候群），2. 重篤な有害事象（慢性心不全 2 件，血管ステント狭窄 2 件，糖尿病，パーキンソニズム，腎機能障害，心不全，多臓器機能不全症候群）

被験者は慢性心不全（2002 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 25.4%）の現病歴があった。主要な病因は，非虚血性（拡張型心筋症）であった。関連する既往歴及び合併症は，うっ血性心筋症，糖尿病，完全房室ブロック，心臓再同調療法，高血圧性腎症，腎症，高血圧，末梢動脈閉塞性疾患，心房細動，糖尿病性腎症，及びパーキンソニズムであった。喫煙者であった（51 pack-years，52 年間）。アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は teneligliptin，azosemide，warfarin，eplerenone，clopidogrel，及び insulin aspart であった。前治療薬は irbesartan（100 mg）であった。

2015 年 12 月 17 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 577 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 12 月 25 日～2016 年 1 月 6 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2016 年 1 月 7 日），心電図で異常はなく，クレアチニンは 0.88 mg/dL，BUN は 19 mg/dL，eGFR は 65.4 mL/min/SA，SBP / DBP は 122/59 mmHg，及び心拍数は 61 bpm であった。被験者はランダム化され，2016 年 1 月 8 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2016 年 2 月 4 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 90（2016 年 4 月 6 日），被験者は呼吸困難及び歩行困難を認め，慢性心不全の悪化と診断され，翌日入院した。心電図及び心エコー検査では臨床的に重要な変化は認められず，胸部 X 線

では軽度のうっ血が認められた。慢性心不全のため，Day 91（2016 年 4 月 7 日）から LCZ696 の投与を一時中断した。被験者は nicardipine，furosemide，carperitide，ringer-lactate，azelnidipine-olmesartan medoxomil，indapamide，及び warfarin を投与され，酸素療法が実施された。Day 102（2016 年 4 月 18 日），駆出率は 34.9%であった。Day 112（2016 年 4 月 28 日），SBP / DBP は 103/61 mmHg であった。Day 128（2016 年 5 月 14 日），被験者は慢性心不全から回復し，退院した。

Day 145（2016 年 5 月 31 日），LCZ696 を 50 mg bid に減量して投与を再開した。

Day 168（2016 年 6 月 23 日），被験者は脱力及び下肢重感を認めた。下肢の血管超音波検査では，右浅大腿動脈に血管ステント狭窄（1 件目）が認められた。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Day 178（2016 年 7 月 3 日），被験者は入院し，Day 179（2016 年 7 月 4 日）に右浅大腿動脈の血行再建術が実施された。Day 182（2016 年 7 月 7 日），被験者は血管ステント狭窄から回復し，退院した。Day 208（2016 年 8 月 2 日），LCZ696 を 100 mg bid に，Day 222（2016 年 8 月 16 日），200 mg bid に増量した。

Day 334（2016 年 12 月 6 日），HbA1c は 8.3%（正常範囲：4.6%～6.2%）であり，被験者は糖尿病の悪化と診断された。Day 348（2018 年 12 月 20 日），被験者はパーキンソニズムの悪化を認め，入院した。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。被験者は teneligliptin を投与された。Day 404（2017 年 2 月 14 日），被験者はパーキンソニズムから回復し，退院した。Day 572（2017 年 8 月 1 日），被験者は糖尿病の悪化から回復した（HbA1c は 7.4）。

Day 782（2018 年 2 月 27 日），血管超音波検査で両側浅大腿動脈に血管ステント狭窄（2 件目）が認められた。Day 787（2018 年 3 月 4 日），被験者は入院した。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Day 790（2018 年 3 月 7 日），被験者はリハビリを開始した。Day 820（2018 年 4 月 6 日），被験者は血管ステント狭窄（2 件目）から回復し，退院した。

Day 910（2018 年 7 月 5 日），被験者は中等度の脱水を認め，腎機能障害と診断されて入院した（クレアチニンは 2.76 mg/dL，eGFR は 18.6 mL/min/SA）。Day 910（2018 年 7 月 5 日）から腎機能障害のため，LCZ696 の投与を一時中断した。被験者は Ringer lactate 及び furosemide を投与された。Day 917（2018 年 7 月 12 日），被験者は腎機能障害から回復し，退院した。Day 987（2018 年 9 月 20 日），LCZ696 を 50 mg bid に減量して再開し，Day 1015（2018 年 10 月 18 日）に 100 mg bid に増量した。

Day 1027（2018 年 10 月 30 日），被験者は呼吸時の不快感を認め，心不全の悪化（2 件目）で入院した。Day 1027（2018 年 10 月 30 日）から，心不全のため，LCZ696 の投与を一時中断した。被験者は glyceryl trinitrate，furosemide，carperitide，azelnidipine，olmesartan，及び azelnidipineolmesartan medoxomil を投与された。

Day 1043（2018 年 11 月 15 日），被験者は回盲部の炎症に誘発された多臓器機能不全症候群を発現した。心不全の程度は NYHA 心機能分類 IV 度であった。Day 1043（2018 年 11 月 15 日），

被験者は心不全で死亡した。LCZ696 の最終投与日は Day 1027（2018 年 10 月 30 日）であった。被験者の死亡時，多臓器機能不全症候群は継続中であった。

治験担当医師は慢性心不全 2 件，血管ステント狭窄 2 件，糖尿病，パーキンソニズム，腎機能障害，心不全，及び多臓器機能不全症候群と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1032-004 – 死亡（感染），重篤な有害事象（敗血症）

被験者背景：72 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（感染），2. 重篤な有害事象（敗血症）

被験者は慢性心不全（2012 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 26.2%）の現病歴があった。主要な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は，心筋梗塞，経皮的冠インターベンション，脂質異常症，高血圧，心房粗動，順応性自動制御換気（adaptive servo ventilation），及び心臓再同調療法であった。元喫煙者（6 pack-years，1970 年に禁煙）であった。アルコール摂取量は 1～2 杯／日であった。関連する併用薬は acetylsalicylic acid，carvedilol，pravastatin sodium，azosemide，amiodarone，及び pimobendan であった。前治療薬は olmesartan（10 mg）であった。

2015 年 11 月 10 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1390 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 11 月 18 日～2015 年 11 月 30 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2015 年 12 月 1 日），心電図でペーシング調律が認められた。被験者はランダム化され，2015 年 12 月 2 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 21（2015 年 12 月 22 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 91（2016 年 3 月 1 日），心不全（非重篤）のため LCZ696 を 100 mg bid に減量した。

Day 133（2016 年 4 月 12 日），心不全（非重篤）のため LCZ696 を 50 mg bid に減量した。

Day 375（2016 年 12 月 10 日），被験者は敗血症及び心不全のため入院した。胸部 X 線では，両側腹水，心膜液，心拡大，また両側肺下葉に肺炎を示す浸潤影が認められた。血液培養検査では黄色ブドウ球菌，表皮ブドウ球菌，及びスタフィロコッカス・ホミニスが認められた。翌日（2016 年 12 月 11 日），敗血症及び心不全のため LCZ696 の投与を一時中断し，再開されなかった。Day 378（2016 年 12 月 13 日），心エコーで，感染又は炎症の影響を示す前尖肥厚が認められ（anterior leaflet looked thickened），左心房肥大及び左心室肥大も認められた。左室拡張終期径（LVDd）は 44 mm/m^2 であった。また肥大，壁運動異常，心基部中央下部／前外側の壁運動消失，心基部の I-S の一部にも壁運動消失が認められた。また心房中隔下部の壁運動消失が認められ，駆出率（EF）は 25～30%（中等度），E/A <1，e'は 4.7，E/e'は 12.8，僧帽弁口血流速波形（TMF）は弛緩異常パターンであり，右心房が肥大し，右心室も肥大していた。Day 384（2016 年 12 月 19 日），被験者は肺出血及び高血糖を認めた（いずれも非重篤）。被験者は albumin human，dobutamine，paracetamol，vitamedin，heparin，hetastarch，nafamostat mesilate，potassium

chloride，sulbacillin, antithrombin，cefazolin，norepinephrine，thrombomodulin alfa，vancomycin，clindamycin，rifampicin，furosemide，kidmin，mineric 5，multivitamins，nafamostat mesilate，sodium chloride，sodium bicarbonate，ephedrine，insulin human，carbazochrome sodium sulfonate，vasopressin，immunoglobulin，及び phenylephrine を投与された。持続血液透析濾過法が実施され，Day 382（2016 年 12 月 17 日）～Day 392（2016 年 12 月 27 日）に器械的換気が実施された。

Day 392（2016 年 12 月 27 日），被験者は感染のため死亡した。LCZ696 の最終投与は Day 375（2016 年 12 月 10 日）であった。

治験担当医師は，敗血症と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1040-004 – 死亡（多臓器機能不全症候群），重篤な有害事象（心不全，肺炎，ブドウ球菌感染 2 件，腎症，脊椎圧迫骨折，心室性頻脈，心原性ショック，薬物性肝障害，播種性血管内凝固，多臓器機能不全症候群），注目すべき重要な有害事象（肝臓うっ血，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害）

被験者背景：81 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（多臓器機能不全症候群），2. 重篤な有害事象（心不全，肺炎，ブドウ球菌感染 2 件，腎症，脊椎圧迫骨折，心室性頻脈，心原性ショック，薬物性肝障害，播種性血管内凝固，多臓器機能不全症候群），3. 注目すべき重要な有害事象（肝臓うっ血，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害）

本被験者は慢性心不全（1992 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 19.7%）の現病歴があった。主な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は心筋梗塞，心室性期外収縮，腎嚢胞，結腸癌，網膜静脈閉塞，胆嚢ポリープ，脂質異常症，腎症，膵嚢胞，及び右脚ブロックであった。元喫煙者（5 本／日，1 年間，1954 年に禁煙）で，アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は rosuvastatin，amiodarone，azosemide，furosemide，warfarin，及び bisoprolol であった。前治療薬は perindopril（2 mg）であった。

2016 年 5 月 4 日，肺炎を発現し，salbutamol，bromohexine，sodium chloride，及び ceftriaxone が投与された。2016 年 5 月 6 日，心不全を発現し，furosemide が投与された。2016 年 5 月 10 日に心不全が消失し，2016 年 5 月 17 日に肺炎が消失した。

2016 年 7 月 5 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 3730 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 7 月 20 日～2016 年 8 月 1 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2016 年 8 月 2 日），心電図で右脚ブロックが認められ，SBP / DBP は 106/68 mmHg，心拍数は 59 bpm であった。カリウムは 4 mEq/L，BUN は 26 mg/dL，クレアチニンは 1.12 mg/dL，eGFR は 48.4 mL/min/SA，ALT は 11 U/L，AST は 22 U/L，ALP は 114 U/L，及びビリルビンは 1.5 mg/dL であった。被験者はランダム化され，2016 年 8 月 3 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2016 年 8 月 30 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 388（2017 年 8 月 25 日），被験者は心不全のため入院した。翌日（2017 年 8 月 26 日），医療機関での臨床検査の測定値は，ALT 125 U/L（正常範囲：1～30 U/L），AST 163 U/L（正常範囲：1～30 U/L）で，肝臓うっ血が認められた。同日，LCZ696 の投与を Day 391（2017 年 8 月 28 日）から一時中断することとした。Furosemide 及び carperitide が投与された。Day 395（2017 年 9 月 1 日），肝臓うっ血は消失した。Day 398（2017 年 9 月 4 日），ペースメーカーを挿入した。翌日（2017 年 9 月 5 日），LCZ696 200 mg の投与が再開された。Day 408（2017 年 9 月 14 日），低血圧（非重篤）を発現した。同日，低血圧のため LCZ696 の投与を一時中断した。心不全の悪化に対して，furosemide 及び tolvaptan が投与された。Day 419（2017 年 9 月 25 日），低血圧から回復した。Day 435（2017 年 10 月 11 日），被験者は退院した。

Day 445（2017 年 10 月 21 日），軽度の肺炎を発現した。Day 447（2017 年 10 月 23 日），血中ビリルビン増加を発現した［医療機関での臨床検査の測定値：AST 21 U/L，ALT 11 U/L，ビリルビン 3.2 mg/dL（正常範囲：0.2～1.2 mg/dL）］。同日，被験者は入院した。翌日（2017 年 10 月 24 日），肺炎が悪化した。Paracetamol，aspirin，acetaminophen，chlorpheniramine，caffeine，magnesium oxide，dextromethorphan，dl-methylephedrine hydrochloride，lactomin，amylolytic bacillus，sulperazon，ambroxol，piperacillin + tazobactum，cefcapene pivoxil，及び levofloxacin が投与された。Day 461（2017 年 11 月 6 日），肺炎が消失した。

Day 485（2017 年 11 月 30 日），ブドウ球菌感染が発現した。Paracetamol，ceftriaxone，vancomycin，及び gentamycin が投与された。Day 499（2017 年 12 月 14 日），ブドウ球菌感染が消失した。同日，腎症が発現した。クレアチニンは 2.58 mg/dL，eGFR は 19 mL/min/SA，及び BUN は 24.7 mg/dL であった。Day 503（2017 年 12 月 18 日），脊椎圧迫骨折を発現した。Paracetamol 及び Ultracet が投与された。Day 541（2018 年 1 月 25 日），腎症は消失した。

Day 586（2018 年 3 月 11 日），心室性頻脈（連続 42 回）及びブドウ球菌感染（非重篤，2 件目）を発現した。悪寒，頭部ふらふら感，及び発熱が認められた。酸素療法（酸素飽和度は 90%～98%）が行われ，リドカインが投与された。Day 587（2018 年 3 月 12 日），被験者の意識レベルは II 20（Japan coma scale）であった。血圧は 66～80 mmHg で推移した。心室性頻脈（連続 10 回）が認められた。Paracetamol，heparin，furosemide，bisoprolol lidocaine，及び dopamine が投与された。中心静脈カテーテルが挿入された。アルブミン 25% 50 mL 及び piperacillin + tazobactum の投与が開始された。同日，心不全の悪化（高度）及び心原性ショックを発現した。Day 588（2018 年 3 月 13 日），四肢痛（非重篤）を発現した。翌日（2018 年 3 月 14 日），血液培養の結果，MRSA 陽性であった。Day 590（2018 年 3 月 15 日），尿培養の結果，MRSA 陽性であった。Piperacillin + tazobactum の投与を中止し，linezolid の投与を開始した。Day 591（2018 年 3 月 16 日），薬物性肝障害を発現した。医療機関での臨床検査の測定値は，AST 507 U/L，ALT 121 U/L，ALP 175 U/L，及び総ビリルビン 2.9 mg/dL であった。Daptomycin 及び漢方薬（traditional medicine，詳細不明）が投与された。Day 592（2018 年 3 月 17 日），尿量は 1078 mL/日で，furosemide の投与が開始された。顔面浮腫，帯黄変色（yellowish discoloration），及び末梢冷感を

発現した。Day 593（2018 年 3 月 18 日），医療機関での臨床検査の測定値は，総ビリルビン 2.6 mg/dL，AST 471 U/L，ALT 210 U/L，及びクレアチニン 1.69 mg/dL であった。Furosemide を増量した。Day 594（2018 年 3 月 19 日），中央検査機関での測定値は，ALT 179 U/L，AST 315 U/L，ALP 163 U/L，及び総ビリルビン 2.7 mg/dL であった。Day 595（2018 年 3 月 20 日），心室性頻脈（連続 5 回）が認められた。Day 596（2018 年 3 月 21 日），医療機関での臨床検査の測定値は，総ビリルビン 2.6 mg/dL，AST 74 U/L，ALT 99 U/L，クレアチニン 0.95 mg/dL，及びカリウム 3.2 mmol/L であった。Day 597（2018 年 3 月 22 日），播種性血管内凝固を発現した。血小板数は 95000/µL，フィブリン分解産物は 33.5 µg/mL，及び INR は 1.44 であった。播種性血管内凝固の合計スコアは 5 であった。Recomodulin が投与された。Day 598（2018 年 3 月 23 日），被験者の意識は清明であった。突然，悪寒と戦慄が認められた。体温は 36.8°C であった。酸素飽和度は 70%～80%，酸素流量は 4 L に増加した。胸部 X 線で肺うっ血が認められた。同日，尿量は 238 mL/日であった。翌日（2018 年 3 月 24 日），血圧が 80 mmHg 未満のため noradrenaline の投与が開始された。Solita T1 が投与された。舌根沈下が認められ，意識レベルは III 300 であった。酸素流量は増加したが，血圧は測定できなかった。Day 599（2018 年 3 月 24 日），被験者は多臓器機能不全症候群で死亡し，LCZ696 の最終投与日は Day 408（2017 年 9 月 14 日）であった。

最終報告時，脊椎圧迫骨折，心室性頻脈，心原性ショック，ブドウ球菌感染（2 件目），心不全，薬物性肝障害，及び播種性血管内凝固は継続中であった。

治験担当医師は，心不全 2 件，肺炎 2 件（軽度 1 件，中等度 1 件），ブドウ球菌感染 2 件，腎症，脊椎圧迫骨折，心室性頻脈，心原性ショック，播種性血管内凝固，多臓器機能不全症候群，肝臓うっ血，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1041-005 – 死亡（死亡）

被験者背景：77 歳，女性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：死亡（死亡）

被験者は慢性心不全（2010 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 34%）の現病歴があった。主要な病因は，非虚血性（拡張型心筋症）であった。関連する既往歴及び合併症は全身性強皮症，シェーグレン症候群，及びうっ血性心筋症であった。非喫煙者で，アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は ketoprofen，hyaluronate，mosapride，mecobalamin，beraprost，anti-diarrheal microorganisms，trichlormethiazide，及び carvedilol であった。前治療薬は candesartan（4 mg）であった。

2015 年 9 月 10 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 3980 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 9 月 25 日～2015 年 10 月 7 日に LCZ696 50 mg bid を投与された。Day 0（2015 年 10 月 8 日），心電図で異常はなかった。被験者はランダム化され，2015 年 10 月 9 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。

Day 14（2015 年 10 月 22 日），SBP / DBP は 94/56 mmHg，心拍数は 101 bpm であった。同日，低血圧（非重篤）のため，LCZ696 を 50 mg bid に減量した。

Day 638（2017 年 7 月 7 日），被験者は帯状疱疹（非重篤）を発現した。Valaciclovoir 及び vidarabine が投与された。Day 644（2017 年 7 月 13 日），肝機能異常が認められた（非重篤）。Day 646（2017 年 7 月），被験者は突然死した（死因不明）。LCZ696 の最終投与は 2017 年 7 月（日付不明）であった。

治験担当医師は，死亡と LCZ696 との関連を否定できないと判断した。

被験者 1041-009 – 死亡（突然死）

被験者背景：67 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：死亡（突然死）

本被験者は慢性心不全（2010 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 31%）の現病歴があった。主な病因は非虚血性（拡張型心筋症）であった。関連する既往歴及び合併症は高血圧，脂質異常症，うっ血性心筋症，及び機械的換気であった。非喫煙者で，アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は ezetimibe，carvedilol，及び furosemide であった。前治療薬は azilsartan（40 mg）であった。

2015 年 12 月 17 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1570 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 12 月 25 日～2016 年 1 月 6 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2016 年 1 月 7 日），心電図は正常で，SBP / DBP は 164/70 mmHg，心拍数は 60 bpm であった。被験者はランダム化され，2016 年 1 月 8 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2016 年 2 月 4 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg に増量した。

Day 795（2018 年 3 月 12 日），網膜静脈閉塞（非重篤）を発現した。Ranibizumab，flurescein，indocyanine green，及び triamcinolone が投与された。

Day 898（2018 年 6 月 23 日），被験者は意識を失い，心肺蘇生法は成功せず，突然死した（死因不明）。LCZ696 の最終投与日は 2016 年 6 月（日付不明）であった。

治験担当医師は，本事象（死亡）と LCZ696 との関連を否定できないと判断した。

被験者 1045-006 – 死亡（悪性新生物），重篤な有害事象（急性骨髄性白血病，腎機能障害，低血圧，呼吸不全），注目すべき重要な有害事象（舌腫脹，肝機能異常）

被験者背景：60 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（悪性新生物），2. 重篤な有害事象（急性骨髄性白血病，腎機能障害，低血圧，呼吸不全），3. 注目すべき重要な有害事象（舌腫脹，肝機能異常）

本被験者は慢性心不全（2014 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 31%）の現病歴があった。主な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は 2 型糖尿病，糖尿病性腎症，狭心症，経皮的冠インターベンション，心筋梗塞，高血圧，及び肺炎であった。喫煙者（41 pack-years を 41 年間）で，アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は vidagliptin, miglitol，acetylsalicylic acid + lansoprazole，及び carvedilol であった。前治療薬は telmisartan（40 mg）であった。

2016 年 6 月 13 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 979 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 6 月 28 日～2016 年 7 月 10 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2016 年 7 月 11 日），心電図で異常はなく，SBP / DBP は 124/70 mmHg，心拍数は 77 bpm であった。カリウムは 3.8 mEq/L，BUN は 15 mg/dL，クレアチニンは 0.73 mg/dL，eGFR は 84.1 mL/min/SA，ALT は 23 U/L，AST は 25 U/L，ALP は 286 U/L，及びビリルビンは 0.6 mg/dL であった。被験者はランダム化され，2016 年 7 月 12 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。

Day 28（2016 年 8 月 8 日），急性骨髄性白血病と診断された。同日，治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 126（2016 年 11 月 14 日），被験者は急性骨髄性白血病のため入院した。翌日，化学療法が開始された。Idarubicin，cytarabine，cefepime，及び loxoprofen が投与された。Day 131（2016 年 11 月 19 日），SBP / DBP が 90/40 mmHg で低血圧（非重篤）と診断された。Day 135（2016 年 11 月 23 日），低血圧のため LCZ696 の投与を中断し，その後再開されなかった。Dopamine が投与された。Day 140（2016 年 11 月 28 日），低血圧は消失した。Day 158（2016 年 12 月 16 日），骨髄穿刺が行われた。生検の結果，細胞密度が 50%で骨髄細胞数は正常範囲内で，異なる系統の各成熟段階の細胞が認められ，骨髄巨核球数は 2～3/HPF で正常範囲内であった。Day 161（2016 年 12 月 19 日），骨髄穿刺で血液学的寛解が確認された。Day 162（2016 年 12 月 20 日），被験者は退院した。

被験者は化学療法を継続し，急性骨髄性白血病のため Day 183（2017 年 1 月 10 日）から Day 554（2018 年 1 月 16 日）までに 4 回入院した。

Day 567（2018 年 1 月 29 日），低血圧を発現し，LCZ696 の投与を中断した。

Day 574（2018 年 2 月 5 日），被験者は化学療法のため入院し，骨髄生検で細胞密度が 50%で骨髄細胞数は正常範囲内であった。各成熟段階で細胞株及びヘモジデリン沈着症が認められた。

Day 581（2018 年 2 月 12 日），舌腫脹（非重篤，軽度）を発現した。舌腫脹に対する処置は報告されなかった。治験担当医師は，本事象の潜在的要因は Day 508（2017 年 12 月 1 日）に開始した busulfan 及び口内炎と判断し，嗽薬を投与した。舌腫脹は血管浮腫ではないと判断した。Day 583（2018 年 2 月 14 日），血尿（非重篤）を発現した。血圧の範囲は 150～159 mmHg であった。同日，急性骨髄性白血病のため臍帯血移植が実施された。翌日（2018 年 2 月 15 日），体液貯留，全身性の浮腫，及び体重増加を発現した。Day 599（2018 年 3 月 2 日），ALP は 359 IU/L であった。Day 600（2018 年 3 月 3 日），軽度の肝機能異常及び腎機能障害（いずれも非重篤）を発現した。医療機関での臨床検査の測定値は，AST 50 IU/L（正常範囲：8～38 U/L）及び ALT 45 U/L（正常範囲：4～43 U/L）であった。Neuphagen が投与された。Day 601（2018 年 3 月 4 日），ALT は 77 IU/L であった。Day 625（2018 年 3 月 28 日），ビリルビンが 2.2 mg/dL（医療機関での臨床検査の測定値，正常範囲：0.3～1 mg/dL）で高度の肝機能異常が認められた。Day 627（2018 年 3 月 30 日），医療機関での臨床検査の測定値は，AST 288 IU/L，ALT 242 IU/L，ALP 611 IU/L（正常範囲：105～340 U/L），及びビリルビン 3.5 mg/dL であった。翌日（2018 年 3 月 31 日），医療機関での臨床検査の測定値は，AST 154 IU/L，ALT 310 IU/L，ALP 619 IU/L，及びビリルビン 2.5 mg/dL であった。Glycyrrhizanate が投与された。Day 680（2018 年 5 月 22 日），腎機能障害を発現した。Day 682（2018 年 5 月 24 日），日中に傾眠を発現した。腹部膨満が認められ，浮腫は悪化傾向であった。利尿薬を増量した。Day 684（2018 年 5 月 26 日），血圧の範囲は 70～79 mmHg で昇圧剤を必要とした。利尿薬を増量するも，浮腫は悪化した。翌日（2018 年 5 月 27 日），低血圧を発現した。Day 686（2018 年 5 月 28 日），代謝性アシドーシスを併発し，血漿交換が実施された。腎機能の悪化が認められため，透析が開始された。Day 689（2018 年 5 月 31 日），グラム陽性球菌及びメチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出され，vancomycin 及び piperacillin + tazobactum が投与された。

Day 690（2018 年 6 月 1 日），呼吸不全を発現した。血圧の範囲は 70～79 mmHg で呼吸速度は約 12 サイクル／分であった。昇圧剤を増量し，挿管した。低血圧に対し，dobutamine，dopamine，及び norepinephrine が投与された。Day 696（2018 年 6 月 6 日），グラム陽性球菌が検出され，linezolid が投与された。代謝性アシドーシスが継続中のため，同日，透析を実施した。Day 697（2018 年 6 月 8 日），酵母及びメチシリン耐性表皮ブドウ球菌が検出された。Day 702（2018 年 6 月 13 日），不十分な酸素化（inadequate oxygenation）が認められ，血圧は約 100 mmHg であった。Daptomycin が投与された。Day 704（2018 年 6 月 15 日），血行動態が不安定になった。呼吸性アシドーシスが認められた。心拍数は 90～99 bpm であった。徐脈が頻回にみられた。翌日（2018 年 6 月 16 日），呼吸が弱くなり心停止し，無脈性電気活動が認められた。Day 706（2018 年 6 月 17 日），悪性新生物のため被験者は死亡し，LCZ696 の最終投与日は Day 134（2016 年 11 月 22 日）であった。

舌腫脹は血管浮腫判定委員会で血管浮腫と判定されなかった。

治験担当医師は，急性骨髄性白血病，腎機能障害，低血圧，呼吸不全，舌腫脹，及び肝機能異常と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1053-003 – 死亡（悪性新生物），重篤な有害事象（肺の悪性新生物），有害事象による治験薬の投与中止（肺の悪性新生物，収縮期血圧低下）

被験者背景：75 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 死亡（悪性新生物），2. 重篤な有害事象（肺の悪性新生物），3. 有害事象による治験薬の投与中止（肺の悪性新生物，収縮期血圧低下）

本被験者は慢性心不全（2000 年に診断，NYHA 心機能分類 III 度，LVEF 26%）の現病歴があった。主な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は心筋梗塞，経皮的冠インターベンション，貧血，脂質異常症，持続的気道陽圧，睡眠時無呼吸症候群，及び腎症であった。元喫煙者（40 本／日を 39 年間，2000 年に禁煙）で，アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は fluvastatin，aspirin + magnesium carbonate，sarpogrelate，nicorandil，azosemide，warfarin，及び bisoprolol であった。前治療薬は candesartan（4 mg）であった。

2016 年 12 月 7 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1200 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 12 月 22 日～2017 年 1 月 3 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2017 年 1 月 4 日），心電図で左脚ブロック及び異常 Q 波が認められ，SBP / DBP は 137/82 mmHg，心拍数は 86 bpm であった。被験者はランダム化され，2017 年 1 月 5 日（Day 1），LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2017 年 2 月 1 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 252（2017 年 9 月 13 日），肺の悪性新生物が発現した。上気道感染（非重篤）も発現した。被験者は 2017 年 8 月からの呼吸困難を訴え，聴診で右肺野に間欠的なラ音を聴取し，胸部 X 線で右肺野に陰影が認められた。C 反応性蛋白は 0.8（単位の報告なし）であった。胸部 CT で多発性の縦隔リンパ節腫大及び右下葉の胸壁に隣接した陰影が認められた。右下葉に浸潤影（consolidation）が広がり，胸水が認められた。肺周辺部で，網状影及び pale の密度上昇が認められ，間質性変化が疑われた。Day 256（2017 年 9 月 17 日），上気道感染は消失した。Day 266（2017 年 9 月 27 日），PET スキャンで右肺門部に肺癌及びリンパ節への多発性転移が認められ，右胸膜播種（pleural dissemination）が疑われた。Day 269（2017 年 9 月 30 日），肺の悪性新生物のため被験者は入院した。同日，胸部不快感及び咳嗽が認められ，SBP / DBP は 80/49 mmHg，心拍数は 66 bpm，酸素飽和度は 91%であった。収縮期血圧低下が認められた。心房細動（非重篤）も認められた。低血圧及び肺の悪性新生物のため LCZ696 の投与を中止し，最終投与日は Day 268（2017 年 9 月 29 日）であった。酸素吸入が行われ，carbocisteine 及び norepinephrine が投与された。同日，胸部 CT で右下葉の浸潤影の増大，右側に肺の軽度の間質性変化を伴う多量の胸水が認められた。多発性の縦隔リンパ節腫大は頭蓋部の下方まで達した。右肺門部に腫瘤，縦隔及び右上室に多発性のリンパ節腫大，右下葉の浸潤影及び胸水の増大，心拡大，心嚢液貯留が

認められた。2017 年 9 月 30 日（LCZ696 最終投与から 1 日後），胸腔ドレナージが実施された。2017 年 10 月 4 日，胸水の細胞診の結果は，クラス II であった。同日，心房細動は消失した。2017 年 10 月 10 日，胸膜癒着術が実施された。2017 年 10 月 16 日（LCZ696 最終投与から 17 日後），病理組織学的検査で悪性新生物を示唆する細胞核が腫大した異型細胞の増加が認められた。Day 299（2017 年 10 月 30 日），病理組織学的検査で肺の悪性新生物（小細胞癌）が確認された。被験者は酸素吸入を継続し，理学療法及び作業療法が開始された。2017 年 11 月 2 日，心エコーで LVEF は 18%であった。2017 年 11 月 8 日，etoposide の 1 コース目の治療が開始された。2017 年 11 月 20 日，被験者は退院し，肺の悪性新生物に対して化学療法が継続された。

2017 年 11 月 28 日（LCZ696 最終投与から 60 日後），肺の悪性新生物に対する化学療法のため入院した。Etoposide の 2 コース目の治療を受けた。2017 年 12 月 4 日，被験者は退院した。

2017 年 12 月 18 日，間質性肺疾患が認められ，造影 CT で縦隔リンパ節への転移，腹部リンパ節転移の縮小，左下葉にすりガラス陰影，及び右胸水の減少が確認された。2017 年 12 月 19 日（LCZ696 最終投与から 81 日後），被験者は入院し etoposide の 3 コース目の治療を受けた。2017 年 12 月 25 日，被験者は退院した。

2018 年 1 月 5 日，CT で左下葉にすりガラス陰影が認められた。2018 年 1 月 9 日（LCZ696 最終投与から 102 日後），被験者は入院し etoposide の 4 コース目の治療を受けた。2018 年 1 月 15 日，被験者は退院した。

2018 年 2 月 5 日（LCZ696 最終投与から 129 日後），CT で抗腫瘍効果による部分寛解が維持され，全身状態の改善が確認された。右上葉に著明なすりガラス陰影が認められた。2018 年 3 月 2 日，CT で鎖骨下部及び腹腔内リンパ節腫大に加え，縦隔・肺門部の主病変の拡大が認められ，呼吸状態の悪化により癌の進行が示唆された。Azosemide が投与された。2018 年 3 月 16 日，胸部 X 線で右胸水が認められた。2018 年 3 月 19 日（LCZ696 最終投与から 171 日後），悪性新生物に対する胸腔穿刺のため入院した。間質性肺炎に対し，sodium chloride，methylprednisolone，及び dexamethasone が投与された。翌日（2018 年 3 月 20 日），被験者の状態を考慮し，対症療法が開始された。Steroids が投与された。2018 年 3 月 30 日，被験者は退院した。

2018 年 4 月 13 日（LCZ696 最終投与から 196 日後），悪性新生物のため被験者は死亡した。LCZ696 の最終投与日は Day 268（2017 年 9 月 29 日）であった。

治験担当医師は，収縮期血圧低下と LCZ696 との関連を否定できない，肺の悪性新生物と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

5.2 B1301 試験（PARALLEL-HF）（重篤な副作用）

5.2.1 単盲検実薬投与観察期

5.2.1.1 単盲検実薬投与観察期中に試験中止した被験者での重篤な有害事象

被験者 1017-003 – 重篤な有害事象（心原性ショック），有害事象による治験薬の投与中止（心原性ショック）

被験者背景：65 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：非ランダム化

事象：1. 重篤な有害事象（心原性ショック），2. 有害事象による治験薬の投与中止（心原性ショック）

本被験者は慢性心不全（2012 年に診断，NYHA 心機能分類 III 度，LVEF 33%）の現病歴があった。主な病因は，虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は脂質異常症，高血圧，冠動脈疾患，経皮的冠インターベンション，心筋梗塞，及び冠動脈バイパスであった。元喫煙者（38.9 pack-years，38 年間，2012 年に禁煙）であった。アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は acetylsalicylic acid，spironolactone，furosemide，diltiazem，azosemide，carvedilol，rosuvastatin，ezetimibe，及び warfarin であった。前治療薬は losartan（25 mg）であった。

2016 年 7 月 22 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1060 pg/mL であった。同日，心電図で異常 Q 波が認められた。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2016 年 8 月 6 日～8 月 12 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。

2016 年 8 月 12 日，浮動性めまい，頭痛，及び心原性ショックが発現し，被験者は入院した。被験者はショック状態であり，心拍数は 30～39 bpm であった。心電図で結節性調律が認められた。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 36.5 秒（正常範囲：24～36 秒），BNP は 85.8（正常範囲：0～18.4，単位の報告なし），プロトロンビン時間国際標準比は 2.12（正常範囲：0.80～1.20），カリウムは 4.5 mEq/L，及びプロトロンビン活性は 33.7%（正常範囲：80%～130%）であった。

2016 年 8 月 13 日，APTT は 166.8 秒であった。スワン・ガンツカテーテルが挿入された。大動脈内バルーンポンプが右大腿動脈に挿入された。心原性ショックのため，単盲検実薬投与観察期の LCZ696 投与を中止した。被験者は試験を中止し，単盲検実薬投与観察期の LCZ696 の最終投与日は 2016 年 8 月 12 日であった。sodium chloride，heparin，insulin human，glucose，dopamine，norepinephrine，metoclopramide，calcium polystyrene sulfonate，Solacet F，及び etilefrine が投与され，酸素療法が実施された。2016 年 8 月 14 日，大動脈内バルーンポンプが除去された。2016 年 8 月 15 日，心拍数は 70～80 bpm であった。単回～2 連発の心室性期外収縮（ventricular premature

complex）を伴う第一度房室ブロック（1st degree block）が発現した。2016 年 8 月 20 日，不整脈及び徐脈は認められなかった。同日，心原性ショックは消失し，被験者は退院した。

被験者はランダム化されず，単盲検実薬投与観察期脱落と判断された。

治験担当医師は，心原性ショックと単盲検実薬投与観察期の LCZ696 との関連を否定できないと判断した。

5.2.2 二重盲検治療期

5.2.2.1 LCZ696 群

被験者 1018-006 – 重篤な有害事象（心不全，慢性心不全 2 件）

被験者背景：79 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：重篤な有害事象（心不全，慢性心不全 2 件）

本被験者は慢性心不全（2000 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 26.6%）の現病歴があった。主な病因は虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は心筋梗塞，脂質異常症，嚢胞性肺疾患，高血圧，糖尿病，経皮的冠インターベンション，腎嚢胞，及び肝嚢胞であった。アルコール摂取量は 1 杯／日未満であった。関連する併用薬は carvedilol，amiodarone，atorvastatin，linagliptin，mitiglinide，azosemide，及び ezetimibe であった。前治療薬は losartan（25 mg）であった。

2015 年 10 月 5 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1790 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 10 月 20 日～11 月 1 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0（2015 年 11 月 2 日），心電図で左脚ブロックが認められた。ALT は 29 U/L（正常範囲：報告なし），AST は 32 U/L（正常範囲：報告なし），クレアチニンは 1.32 mg/dL（正常範囲：0.6～1.1 mg/dL），及び eGFR は 41 mL/min/SA（正常範囲：60～150 mL/min/SA）であった。被験者はランダム化され，2015 年 11 月 3 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。

Day 431（2017 年 1 月 6 日），呼吸困難（difficulty in breathing），胸部圧迫感（tightness in chest），及び起坐呼吸が認められ，心不全が発現した。Day 435（2017 年 1 月 10 日），両下肢浮腫が認められ，心不全により被験者は入院した。心電図で異常はなく，BNP は 2383.1 pg/mL（正常範囲：報告なし），ALT は 76 U/L（正常範囲：6～30 U/L），AST は 50 U/L（正常範囲：13～33 U/L），クレアチニンは 1.69 mg/dL（正常範囲：0.6～1.1 mg/dL），及び eGFR は 31.1（単位及び正常範囲の報告なし）であった。同日，胸部 X 線で著明な頸動脈拡張，両側胸水，軽度の血管陰影の増強（increase in intensity of vascular shadows）が認められた。Carperitide，furosemide，osmosal，及び azosemide が投与された。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。Day 443（2017 年 1 月 18 日），心不全は消失し，被験者は退院した。

Day 630（2017 年 7 月 24 日），倦怠感及び動悸が認められ，慢性心不全（1 件目）が発現した。Day 633（2017 年 7 月 27 日），腎うっ血及び肝臓うっ血が認められ，被験者は慢性心不全で入院した。胸部 X 線で両側胸水が認められ，BNP は 2808.7 pg/mL であった。ALT は 95 U/L，AST は 59 U/L，クレアチンホスホキナーゼは 318（正常範囲：62～287，いずれも単位の報告なし），クレアチニン 2.12 mg/dL，及び eGFR は 24.2（単位の報告なし）であった。Day 639（2017 年 8 月 2 日），ALT は 44 U/L，AST は 23 U/L，クレアチニンは 1.5 mg/dL，及び eGFR は 35.4（単位の報告なし）であった。Furosemide 及び azosemide が投与された。同日，肝機能，腎機能，及び心拡大は改善した。Day 640（2017 年 8 月 3 日），慢性心不全は消失し，被験者は退院した。

Day 980（2018 年 7 月 9 日），慢性心不全（2 件目）が発現した。BNP は 4545.1 pg/mL であった。心電図及び胸部 X 線でうっ血の悪化が認められた。Azosemide 及び furosemide が投与された。Day 983（2018 年 7 月 12 日），慢性心不全のため入院した。同日，本事象のため LCZ696 の投与を中止し，最終投与日は Day 983（2018 年 7 月 12 日）であった。2018 年 7 月 20 日（LCZ696 最終投与から 8 日後），慢性心不全は消失し，翌日被験者は退院した。

治験担当医師は，心不全，慢性心不全（1 件目）と LCZ696 との関連を否定できる，慢性心不全（2 件目）と LCZ696 との関連を否定できないと判断した。

被験者 1032-002 – 重篤な有害事象（心不全 2 件，脱水，心房細動，交通事故，高カリウム血症）

被験者背景：57 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：重篤な有害事象（心不全 2 件，脱水，心房細動，交通事故，高カリウム血症）

本被験者は慢性心不全（2006 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 33.3%）の現病歴があった。主な病因は，虚血性であった。関連する既往歴及び合併症は心筋梗塞，経皮的冠インターベンション，脂質異常症，高血圧，便秘，及び上気道感染であった。元喫煙者（28 パック／年を 28 年間，2006 年に禁煙）で，アルコール摂取量は，1 杯／日未満であった。関連する併用薬は bufferin，azosemide，bisoprolol，magnesium oxide，ambroxol，cefcapene pivoxil hydrochloride，carbocisteine，及び acetylsalicylic acid であった。前治療薬は candesartan（4 mg）であった。

スクリーニング時（2015 年 10 月 5 日），NT-proBNP は 1390 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 10 月 14 日～10 月 26 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。被験者はランダム化され，2015 年 10 月 28 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 0（2015 年 10 月 27 日），カリウムは 4.4 mEq/L（3.6～4.8 mEq/L）であった。SBP / DBP は 133/80 mmHg，心拍数は 56 bpm，心電図で所見は認められなかった。Day 29（2015 年 11 月 25 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 140（2016 年 3 月 15 日），軽度の心不全が発現し，azosemide，furosemide，及び spironolactone が投与された。Day 156（2016 年 3 月 29 日），BNP は 263.7 pg/mL（正常範囲：0～18.4 pg/mL）であった。Day 188（2016 年 5 月 2 日），疲労及び咳嗽が認められた。心電図で負荷

（stress）が認められ，BNP は 2068.3 pg/mL であった。同日，酸素吸入及び carperitide の投与を開始した。Day 203（2016 年 5 月 17 日），咳嗽及び下肢浮腫が認められ，中等度の心不全（悪化）（1 件目）のため入院した。胸部 X 線及び血液検査でうっ血が認められ，心胸郭比は 55.7%，両側に胸水が認められた。同日，経鼻酸素吸入が開始された。Day 204（2016 年 5 月 18 日），心臓リハビリテーションが開始された。Day 207（2016 年 5 月 21 日），胸部 X 線でうっ血の改善が認められた。Day 213（2016 年 5 月 27 日），胸部 X 線でうっ血は認められず，心拡大は改善した。Day 216（2016 年 5 月 30 日），BNP は 156.8 pg/mL （正常範囲：0～18.4 pg/mL）であった。Day 219（2016 年 6 月 2 日），心エコー及び胸部 X 線でうっ血は認められなかった。翌日（2016 年 6 月 3 日），経鼻酸素吸入を中止した。Day 224（2016 年 6 月 7 日），心カテーテル検査が実施された。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。本事象に対して，carperitide，furosemide，potassium canrenoate，indapamide が投与された。Day 225（2016 年 6 月 8 日），被験者は心不全から回復し，退院した。

Day 335（2016 年 9 月 26 日），被験者は脱水［カリウム：6 mEq（正常範囲：3.6～4.8 mEq）］を認め，Day 339（2016 年 9 月 30 日）に入院した。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。本事象に対して，solita T1 が点滴投与された。Day 342（2016 年 10 月 3 日），被験者は退院した（ナトリウム：139.4 mEq/L，カリウム：5 mEq/L）。Day 350（2016 年 10 月 11 日），被験者は脱水から回復した（ナトリウム：141.4 mEq/L，カリウム：4.7 mEq/L）。

Day 386（2016 年 11 月 16 日），軽度の心不全が発現し，aminophylline 及び furosemide が投与された。Day 391（2016 年 11 月 21 日），被験者は心不全から回復した。

Day 399（2016 年 11 月 29 日），被験者は労作時の息切れを訴え，中等度の心不全を発現した。Day 414（2016 年 12 月 14 日），夜間の咳嗽及び不眠症が発現した。翌日（2016 年 12 月 15 日），咳嗽の悪化，嘔吐，及び下痢が認められた。Day 416（2016 年 12 月 16 日），本事象のため被験者は入院した。胸部 X 線で下肺野に陰影が認められた。心電図で，心拍数 93 bpm，RR 0.6 秒，PR 0.9 秒，QRS 0.516 秒，QT 0.416 秒，QTC 0.512/0.436，軸 14°，SV1 0.35 mV，RV6 1.50 mV，R S 2.46 mV，6S7 6 連続する 2 つの心室性期外収縮，T43 6 下壁梗塞（inferior infarction）の可能性，T41 6 QT 延長，633 6 ST T 異常，T01 4 R 波の不十分な増高，V2，V3，307 4 左心房拡大，V1，122 2 時計回転，及び 139 2 低電位であった。心室性期外収縮が疑われた。同日，陽圧呼吸療法が開始された。Day 418（2016 年 12 月 18 日），経鼻酸素吸入が開始された。翌日（2016 年 12 月 19 日），胸部 X 線で胸水のわずかな増加が認められた。2016 年 12 月 21 日，胸部 X 線で胸水のわずかな減少が認められた。Day 426（2016 年 12 月 26 日），胸部 X 線で胸水及び心拡大の改善が認められた。Day 427（2016 年 12 月 27 日），入院中に軽度の心房細動（重篤）及び心房粗動（非重篤）が発現した。同日，心電図で心拍数 123 bpm，915～6 高度の頻脈，RR 0.473 秒，48E 4 WPW 症候群（B タイプ）が疑われ，PR 0.109 秒，B81～2 不確定な不整脈，QRS 0.113 秒，QT 0.341 秒，QTc 0.495/0.437，軸 16°，SV1 0.49 mV，RV6 1.09 mV，R＋S 2.58 mV であった。本事象（心不全 2 件目，心房細動，及び心房粗動）による LCZ696 に対する措置はなかった。

Furosemide，spironolactone，azosemide，carperitide，indapamide，thiamylal，amiodarone hydrochloride，atropine，amidotrizoic acid，dopamine hydrochloride が投与された。Day 428（2016 年 12 月 28 日），被験者は退院した。Day 479（2017 年 2 月 17 日），心カテーテルアブレーションのため入院し，経食道心エコー検査が実施された。Day 482（2017 年 2 月 20 日），心カテーテルアブレーションが実施された。Day 485（2017 年 2 月 23 日），被験者は退院した。Day 549（2017 年 4 月 28 日），被験者は心不全から回復した。

Day 629（2017 年 7 月 17 日），被験者は交通事故のため転倒し，入院した。全身の CT スキャンで明らかな頭蓋内出血は認められず，右第 3 肋骨骨折，右膝挫滅，挫傷による疼痛が認められた。右足首捻挫も認められ，副子固定が行われた。本事象による LCZ696 に対する措置はなかった。本事象に対して，paracetamol，ketoprofen，lidocaine，cefdinir，sulperazon，cefcapene pivoxil，及び minocycline hydrochloride が投与された。Day 631（2017 年 7 月 19 日），被験者は退院した。Day 693（2017 年 9 月 19 日），被験者は本事象（交通事故）から回復した。

Day 706（2017 年 10 月 2 日），軽度の高カリウム血症が発現した（検査結果の報告なし）。Day 720（2017 年 10 月 16 日），中等度の高カリウム血症のため被験者は入院した（検査結果の報告なし）。Day 721（2017 年 10 月 17 日），カリウムは 6.0 mEq で，LCZ696 を 1 日休薬した。Sodium chloride が投与された。翌日（2017 年 10 月 18 日），カリウムは 5.3 mEq に低下し，LCZ696 100 mg bid の投与が再開された。Day 723（2017 年 10 月 19 日），被験者は退院した。

被験者は試験を終了し，Day 1188（2019 年 1 月 27 日）に LCZ696 を最終投与された。

最終報告時，心房粗動，心房細動，及び高カリウム血症は継続中であった。

治験担当医師は，高カリウム血症と LCZ696 との関連を否定できない，心不全（2 件），脱水，心房細動，交通事故と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

被験者 1037-002 – 重篤な有害事象（心室性頻脈 7 件，心サルコイドーシス），有害事象による治験薬の投与中止（心室性頻脈 1 件目）

被験者背景：71 歳，男性，アジア人

ランダム化された投与群：LCZ696 群

事象：1. 重篤な有害事象（心室性頻脈 7 件，心サルコイドーシス），2. 有害事象による治験薬の投与中止（心室性頻脈 1 件目）

本被験者は慢性心不全（2011 年に診断，NYHA 心機能分類 II 度，LVEF 31%）の現病歴があった。主な病因は非虚血性（不明）であった。関連する既往歴及び合併症は心房細動，脂質異常症，心室性頻脈，心室性期外収縮，脳底動脈狭窄，及び高血圧であった。元喫煙者（30 本／日を 40 年間，2014 年に禁煙）で，アルコール摂取量は，3～4 杯／日超であった。関連する併用薬は amiodarone hydrochloride，mexiletine hydrochloride，amlodipine besilate，carvedilol，及び rosuvastatin であった。前治療薬は telmisartan（20 mg）であった。

2015 年 8 月 7 日（スクリーニング時），NT-proBNP は 1220 pg/mL であった。被験者は単盲検実薬投与観察期に移行し，2015 年 8 月 20 日～9 月 3 日に LCZ696 50 mg bid が投与された。Day 0

（2015 年 9 月 4 日），心電図で異常はなく，SBP / DBP は 133/65 mmHg，心拍数は 52 bpm であった。被験者はランダム化され，2015 年 9 月 5 日（Day 1）に LCZ696 100 mg bid の投与を開始した。Day 28（2015 年 10 月 2 日），治験実施計画書に従い LCZ696 を 200 mg bid に増量した。

Day 36（2015 年 10 月 10 日），被験者は意識を消失し入院した。心電図で高度の心室性頻脈（1 件目）が認められた。血圧は 70～80（単位の報告なし）であった。電気的除細動が行われ，洞調律に戻った。本事象のため LCZ696 の投与を中止し，最終投与日は Day 36（2015 年 10 月 10 日）であった。Lidocaine，magnesol，adenosine triphosphate disodium salt，amiodarone，及び telmisartan が投与された。2015 年 10 月 16 日（LCZ696 最終投与から 7 日後），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

2015 年 12 月 20 日（LCZ696 最終投与から 72 日後），持続性の脈拍数増加及び浮動性めまいが発現した。同日，心電図で高度の心室性頻脈（2 件目）が認められた。翌日（2015 年 12 月 21 日），被験者は入院した。心電図で QRS：0.18 秒, QT：0.34 秒，QTc：0.54/0.46，軸：38°，SV1：1.21 mV，RV6：2.41 mV，R + S：3.62 mV，心拍数 154 bpm，呼吸速度 0.38 秒，心室性頻脈，完全左脚ブロック，及び側壁梗塞（lateral wall infarction）が認められた。同日，電気的除細動が行われ，洞調律に戻った。Lidocaine 及び thiamylal が投与された。2015 年 12 月 28 日（LCZ696 最終投与から 80 日後），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

2016 年 4 月 11 日（LCZ696 最終投与から 185 日後），中等度の心室性頻脈（3 件目）が発現した。同日，被験者は入院し，心電図及び胸部 X 線検査が行われた（結果の報告なし）。2016 年 4 月 13 日（LCZ696 最終投与から 187 日後），カテーテルアブレーション，足関節上腕血圧比，及び心室遅延電位の検査が実施された。2016 年 4 月 18 日，放射線核種の心臓負荷試験が実施された。2016 年 4 月 21 日，心臓 MRI 検査が実施された（結果の報告なし）。Carvedilol 及び amiodarone hydrochloride が投与された。2016 年 4 月 25 日，植込み型ループ式心電計が挿入された。2016 年 4 月 26 日（LCZ696 最終投与から 200 日後），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

2016 年 6 月 22 日（LCZ696 最終投与から 257 日後），冷汗，腹痛，背部痛が認められ，ろれつ不良であった。同日，心室性頻脈（4 件目）を発現し，入院した。心電図で心室性頻脈，心室内伝導障害，左室肥大が認められ，心拍数は 144/分，呼吸速度は 0.41 秒であった。同日に実施された心電図で，呼吸速度は 0.49 秒，心室性頻脈，心室内伝導障害，異常 Q 波：左室肥大が認められ，心拍数は 120 bpm であった。無脈性電気活動，心臓マッサージ，及び adrenaline の投与が開始された。一時ペースメーカー植込み及び除細動が行われた。心エコーで中隔の菲薄化（中隔壁運動低下）が認められた。翌日（2016 年 6 月 23 日），心室性頻脈が発現したが，電気的除細動により洞調律に戻った。2016 年 7 月 5 日，両室ペーシング機能付き植込み型除細動器が挿入された。2016 年 7 月，陽電子放射断層撮影法で心臓に明らかな貯留は認められなかった。Amiodarone, dopamine，lidocaine，epinephrine，及び magnesol が投与された。2016 年 7 月 21 日（LCZ696 最終

投与から 286 日後），被験者は退院した。2016 年 7 月 29 日（LCZ696 最終投与から 294 日後，被験者は心室性頻脈から回復した。

2016 年 8 月 24 日（LCZ696 最終投与から 320 日後），心サルコイドーシスの検査のため入院した。本事象に対する処置は報告されなかった。2016 年 8 月 26 日（LCZ696 最終投与から 322 日後），気管支肺胞洗浄及び経気管支的肺生検を含む気管支鏡検査が実施された。重要な所見は認められなかった。同日，被験者は退院した。

2016 年 9 月 12 日（LCZ696 最終投与から 339 日後），中等度の心室性頻脈（5 件目）を発現した。心拍数は 150 bpm，ショック療法が実施，中止された。2016 年 9 月 15 日，抗頻脈ペーシングが行われた。Amiodarone の用量を調節した。持続性の心室性頻脈のため，植込み型除細動器の使用及び Aspenon 40 mg の投与が開始された。2016 年 10 月 10 日，両室ペーシング機能付き植込み型除細動器によるショック療法が複数回行われた。2016 年 11 月 2 日（LCZ696 最終投与から 390 日後），被験者は入院した。2016 年 11 月 7 日（LCZ696 最終投与から 395 日後），カテーテルアブレーションが実施された。Amiodarone，aprindine，及び bisoprolol fumarate が投与された。2016 年 11 月 9 日（LCZ696 最終投与から 397 日後），被験者は心室性頻脈から回復し，退院した。

2017 年 4 月 1 日（LCZ696 最終投与から 540 日後），高度の心室性頻脈（6 件目）が発現し，抗頻脈ペーシングにより回復した。2017 年 6 月 9 日（LCZ696 最終投与から 609 日後），除細動のため被験者は入院した。Amiodarone を増量した。Amiodarone hydrochloride の投与，除細動が行われた。2017 年 6 月 16 日（LCZ696 最終投与から 616 日後），被験者は退院した。2017 年 7 月 14 日（LCZ696 最終投与から 644 日後），被験者は心室性頻脈から回復した。

2018 年 2 月 6 日（LCZ696 最終投与から 851 日後），心室性頻脈（7 件目）が発現し，被験者は入院した。Olmesartan medoxomil，bisoprolol fumarate，及び amlodipine besilate が投与された。2018 年 2 月 15 日（LCZ696 最終投与から 860 日後），被験者は退院した。2018 年 3 月 9 日（LCZ696 最終投与から 882 日後），ペーシング調律が認められた。同日，被験者は心室性頻脈から回復した。

Day 1232（2019 年 1 月 18 日），被験者は試験を終了した。最終報告時，心サルコイドーシスは継続中であった。

治験担当医師は，心室性頻脈（1 件目）と LCZ696 との関連を否定できない，心室性頻脈（2～7 件目），心サルコイドーシスと LCZ696 との関連を否定できると判断した。