

2.2 緒言

1 緒 言

高血圧症とは、血圧値が正常より高い状態が慢性的に継続している病態である。日本の有病者数は約 4300 万人と推定されている。高齢者における有病率は高く、今後の高齢化に伴って患者数が増加すると予測される。高血圧状態が続くことにより、脳心血管疾患や慢性腎臓病等の罹患及び死亡リスクが高まることが知られているため、血圧を適切なレベルにコントロールすることが重要である。

高血圧症の治療には生活習慣の修正を含む非薬物治療と薬物治療があるが、多くの場合、降圧目標を達成するために降圧薬による薬物治療が必要となる。日本の高血圧治療ガイドラインではカルシウム拮抗薬（CCB）、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、利尿薬、及び β 遮断薬を主要降圧薬と位置づけており、日本ではこれら作用機序の異なる複数の降圧薬が使用可能であるものの、降圧薬服用者のうち血圧 140/90 mmHg 未満の患者の割合は 50%未満にとどまる。その背景には、SBP の血圧コントロールが困難であるという問題が指摘されており、SBP の適切なコントロールを主軸とした積極的な治療戦略が必要と考えられる。また、近年、24 時間自由行動下で測定された血圧値が脳心血管疾患発症の予後予測能が高いとされているが、既存の降圧薬は、臨床現場では 24 時間にわたって十分な降圧効果を持続させることは難しいと指摘されている。このように、現状の高血圧治療にはアンメットメディカルニーズが存在する。

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696、以下 LCZ）は、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）に分類される薬剤である。海外においては、2015 年 7 月に米国で「左室駆出率（LVEF）の低下した心不全」を効能及び効果として承認されて以降、2020 年 5 月時点で世界 110 カ国以上で承認されている。国内においても「慢性心不全」を効能及び効果として 2020 年 6 月に承認された。

LCZ は、ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11；NEP）とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）を同時に阻害する。RAAS を阻害することにより、アンジオテンシン II による強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性が抑制され、降圧効果を示す。また、NEP を阻害することにより、生理活性を有するナトリウム利尿ペプチド（NP）の作用が増大し、血圧低下、血管拡張、利尿、尿中ナトリウム排泄、交感神経系抑制、肥大抑制、及び線維化抑制等の多面的な作用を示す。NEP の阻害は NP の作用を増大させるとともに、アンジオテンシン II の増加により RAAS を活性化するという、相反する作用を引き起こす。このため、NEP を阻害するのみでは NP によるベネフィットは限定的であると考えられる。しかし、LCZ 投与による NEP と RAAS の同時阻害では、NEP 阻害に伴う RAAS 活性化はもう一方の RAAS 阻害作用により抑制されるため、NEP 阻害によるベネフィットを最大限引き出すことができると期待される。すなわち、NEP 阻害作用と AT_1 受容体拮抗作用の相補的な作用により、RAAS 阻害による単独療法に比べて強い降圧効果が得られ、さらにはその多面的な作用による心、腎等に対する臓器保護

効果も期待できることから、現行の高血圧治療における医療ニーズを満たす新たな治療選択肢となることが期待される。

これらを背景にノバルティス社では LCZ の高血圧患者を対象とした臨床開発に着手した。高血圧患者を対象とした国内外の臨床試験結果から、新規作用機序を有する LCZ は、予測されるリスクは既存の降圧薬と同程度でありながら、既存の降圧薬を上回る優れた降圧効果を示し、その効果が 24 時間にわたり持続する薬剤であることが明らかとなった。

以上より、LCZ の「高血圧症」に対する期待されるベネフィットは予測されるリスクに比べて高く、現在の降圧治療の医療ニーズに合致した、臨床上意義の高い新規降圧薬であると考えられた。「高血圧症」を効能・効果とする製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。