2.4 非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
補足事項 3
1 緒言 4
2 非臨床試験計画の概要 5
3 薬理試験 5
4 薬物動態試験 5
5 毒性試験 5
5.1 曝露量の比較 5
6 安全性の総合評価 11
7 結論 11
8 参考文献 11

表 一 覧

Table 5-1 LCZ 400 mg を投与した高血圧患者における曝露量の要約 7
Table 5-2 LCZ の毒性試験の無毒性量／最大耐量における曝露量比 7
Table 5-3 AHU の毒性試験の無毒性量／最大耐量における曝露量比 9

図 一 覧

Figure 1-1 LCZ の構造式 5

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ARNI	angiotensin receptor neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AT_1 receptor	angiotensin II type 1	アンジオテンシン II タイプ 1
Cmax	maximum serum concentration	最高血清中薬物濃度
NEP	neprilysin; neutral endopeptidase 24.11	ネプリライシン；中性エンドペプチダーゼ 24.11
NP	natriuretic peptide	ナトリウム利尿ペプチド
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

補足事項

用語	定義
薬剤名の表記方法	文章及び図表中では以下の表記を用いた。

一般名	本書での表記
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（LCZ696）	LCZ
サクビトリル（AHU377）	AHU
Sacubitrilat（LBQ657）	LBQ
バルサルタン（VAL489）	VAL

被験物質の検討濃度及び用量に関する表記	本概括評価に記載した化合物の検討濃度及び用量については遊離塩基で表記し，遊離塩基ではない場合は換算係数に基づき遊離塩基換算量を括弧内に併記した。また，公表文献については記載内容に基づき表記した。LCZ の三ナトリウムヘミ五水和物及びナトリウム無水和物の換算係数については 1.131 及び 1.078，AHU のナトリウム塩及びカルシウム塩の換算係数については 1.053 及び 1.046 を用いた。

1 緒言

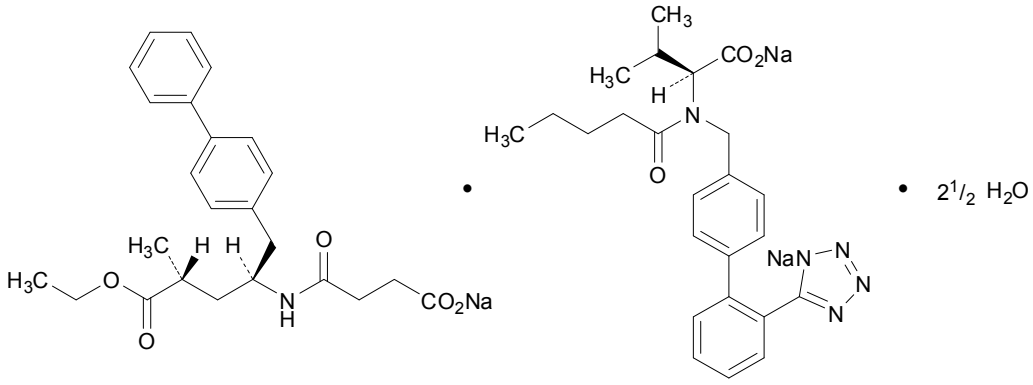
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696，以下 LCZ）は，アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（angiotensin receptor neprilysin inhibitor，ARNI）に分類される世界で初めての薬剤であり，国内では「慢性心不全」及び「高血圧症」を目標適応症として開発が進められ，2020 年に「慢性心不全」を効能又は効果として承認されている。今回，エンレスト錠の効能又は効果として「高血圧症」を追加申請する。

LCZ は，[redacted] 個のサクビトリル構造部（アニオン），[redacted] 個のバルサルタン構造部（アニオン），[redacted] 個のナトリウムカチオン，及び[redacted] 個の水分子から複合体を形成しており，化学名は Monosodium 4-{[(2*S*,4*R*)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino}-4-oxobutanoate—disodium (2*S*)-3-methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-1-id-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanoate (1/1) hemipentahydrate である。LCZ の構造式を Figure 1-1 に示す。

LCZ は，投与後速やかに溶解し，サクビトリル（AHU377，以下 AHU）及びバルサルタン（VAL489，以下 VAL）に解離する。AHU はプロドラッグであり，エステラーゼにより加水分解され，ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11，neprilysin，NEP）に対して強力かつ選択的な阻害作用を有する sacubitrilat（LBQ657，以下 LBQ）に変換される。また，VAL はアンジオテンシン II タイプ 1（angiotensin II type 1，AT_1）受容体拮抗作用を有する。したがって，LCZ は NEP 阻害作用によりナトリウム利尿ペプチド（natriuretic peptide，NP）の濃度を上昇させる（NP 系亢進）とともに，AT_1 受容体拮抗作用によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）を抑制する。NP 系亢進及び RAAS 抑制は相補的に作用すると考えられることから，NEP 阻害及び AT_1 受容体拮抗作用を有する LCZ は優れた降圧効果のみならず，腎臓及び心血管系に対する臓器保護作用が期待される。

高血圧症患者における LCZ の安全性，忍容性，薬物動態，並びに有効性の発現時間及び持続期間については，臨床第 II 相及び第 III 相試験で評価されており，これまでの臨床試験の結果から，高血圧症における本剤の用量及び用法は「通常，成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減するが，最大投与量は 1 回 400 mg を 1 日 1 回とする。」とすることを予定している。LCZ 400 mg の用量は，AHU 約 200 mg 及び VAL 約 200 mg の用量に相当する。本概括評価では，非臨床試験の曝露量との比較を LCZ の予定最高臨床用量（400 mg 1 日 1 回）での曝露量を用いて行った。

Figure 1-1 LCZ の構造式



2 非臨床試験計画の概要

LCZ の薬理，薬物動態，及び毒性に関する非臨床試験成績については，先の承認申請時（慢性心不全）にすべて提出しており，既に評価されている。したがって，今回の効能追加申請に際し，新たに提出する非臨床試験の資料はない。

3 薬理試験

新たな薬理試験は実施していない。先の承認申請時では，ヒトレニン及びアンジオテンシノーゲン遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックラット，高血圧自然発症ラット，Dahl 食塩感受性ラットなどの種々の高血圧モデル動物において LCZ の血圧低下作用が示されている。

4 薬物動態試験

新たな薬物動態試験は実施していない。

5 毒性試験

新たな非臨床毒性試験は実施していない。高血圧症患者におけるヒト曝露量と非臨床毒性試験における無毒性量又は最大耐量における全身曝露量との比較を以下に示す。

5.1 曝露量の比較

LCZ のヒト予定最高臨床用量（1 日 1 回 400 mg）における曝露量を Table 5-1 に示す。LCZ のラット，ウサギ及びサルを用いた毒性試験の曝露量とヒトの曝露量との比較を Table 5-2 に，AHU のラット，マウス，ウサギ及びマーモセットを用いた毒性試験の曝露量とヒトの曝露量との比較を Table 5-3 に示す。LCZ のラット及びサルを用いた毒性試験の無毒性量における AHU，LBQ 及び VAL の曝露量は，予定最高臨床用量におけるヒト曝露量に比較して概ね低値を示した

が，サルを用いた反復投与毒性試験試験の最大耐量における LBQ 及び VAL の曝露量は，ヒト曝露量に比較して高値であった。

Table 5-1 LCZ 400 mg を投与した高血圧患者における曝露量の要約

AHU		LBQ		VAL	
AUCtau	Cmax	AUCtau	Cmax	AUCtau	Cmax
3400	2470	143000	14900	33000	5300

Souce: 1.13.1-5.3.3.4-9-B2225 試験

単位：AUCtau: ng•hr/mL，Cmax: ng/mL

測定値は 27 例の患者の平均値を示す

Table 5-2 LCZ の毒性試験の無毒性量／最大耐量における曝露量比

動物種/試験の種類 [試験番号]	用量 (mg/kg) 無毒性量/最大耐量	性	AHU				LBQ				VAL			
			AUC [b]	Cmax [b]	曝露量比 [a]		AUC [b]	Cmax [b]	曝露量比 [a]		AUC [b]	Cmax [b]	曝露量比 [a]	
					AUC 比	Cmax 比			AUC 比	Cmax 比			AUC 比	Cmax 比
ラット/26 週間 [0670620]	30 無毒性量	雄	15.3	12.6	0.005	0.005	3620	1600	0.025	0.11	8650	1240	0.26	0.23
		雌	74.4	61.7	0.022	0.025	6720	4140	0.047	0.28	7560	3080	0.23	0.58
	100 最大耐量	雄	253	87.2	0.074	0.035	14700	4930	0.10	0.33	28400	4660	0.86	0.88
		雌	239	206	0.070	0.083	15700	10600	0.11	0.71	25900	5060	0.78	0.95
サル/ 39 週間 [0670621]	30 無毒性量	雄	2640	1270	0.78	0.51	30300	8680	0.21	0.58	9990	813	0.30	0.15
		雌	2000	1020	0.59	0.41	24100	6680	0.17	0.45	7010	825	0.21	0.16
	300 最大耐量	雄	93400	36900	27	15	659000	141000	4.6	9.5	69800	9330	2.1	1.8
		雌	111000	38300	33	16	569000	146000	4.0	9.8	65200	10600	2.0	2.0
ラット/受胎能 [0970613] [c]	150 無毒性量	雄	518	329	0.15	0.13	54450	19200	0.38	1.3	80250	12990	2.4	2.5
		雌	437	189	0.13	0.077	28950	8610	0.20	0.58	48900	8640	1.5	1.6
ラット/ 胚・胎児発生 [0670390]	30 無毒性量	雌	NA	NA	NA	NA	5950	1970	0.042	0.13	13400	3020	0.41	0.57

動物種/試験の種類[試験番号]	用量(mg/kg)無毒性量/最大耐量	性	AHU				LBQ				VAL			
			AUC [b]	Cmax [b]	曝露量比 [a]		AUC [b]	Cmax [b]	曝露量比 [a]		AUC [b]	Cmax [b]	曝露量比 [a]	
					AUC 比	Cmax 比			AUC 比	Cmax 比			AUC 比	Cmax 比
ウサギ/胚・胎児発生[0670280]	3無毒性量	雌	52.9	15.0	0.016	0.006	1930	491	0.014	0.033	41100	2850	1.2	0.54

Source: 1.13.1-2.6.7

単位： AUC0-24h = ng•hr/mL，Cmax = ng/mL

NA = Not available. AHU の血中濃度が検出限界未満のため TK パラメータは算出しなかった

a = 1 日 400 mg を投与したヒト曝露量（B2225 試験，Table 5-1）を基に算出

b = 投与期間終了時の測定値

c = ラット 13 週間（試験 0670283）の 100 mg/kg 群の測定値から算出

Table 5-3 AHU の毒性試験の無毒性量／最大耐量における曝露量比

動物種/ 試験の種類 [試験番号]	用量 (mg/kg) 無毒性量/ 最大耐量	性	AHU AUC	AHU Cmax	曝露量比 [a] AUC 比	曝露量比 [a] Cmax 比	LBQ AUC	LBQ Cmax	曝露量比 [a] AUC 比	曝露量比 [a] Cmax 比
ラット/ 2 週間	150	雄	1310	383	0.39	0.16	82500	22700	0.58	1.5
[0470084]	無毒性量	雌	2630	497	0.77	0.20	81300	10300	0.57	0.69
ラット/ 26 週間	600	雄	11800	7070	3.5	2.9	341000	48000	2.4	3.2
[1370484]	無毒性量	雌	7480	2940	2.2	1.2	347000	131000	2.4	8.8
マーモセット/ 52 週間	25	雄	75200	40700	22	16	34200	17100	0.24	1.1
[0570307]	無毒性量	雌	36000	9990	11	4.0	26600	8440	0.19	0.57
	200	雄	556000	236000	164	96	401000	122000	2.8	8.2
	最大耐量	雌	694000	269000	204	109	482000	137000	3.4	9.2
マウス/ がん原性	1200	雄	55000	17200	16	7.0	759000	230000	5.3	15
[0870374] [b]	無毒性量	雌	33800	17900	9.9	7.2	510000	268000	3.6	18
ラット/ がん原性	400	雄	9710	2370	2.9	0.96	266000	53900	1.9	3.6
[0870373] [c]	無毒性量	雌	5610	1850	1.7	0.75	214000	74500	1.5	5.0
ラット/ 受胎能	750	雄	11200	2350	3.3	0.95	249000	50500	1.7	3.4
[1370483] [d]	無毒性量	雌	23000	3100	6.8	1.3	201000	69800	1.4	4.7
ラット/ 胚・胎児発生	750	雌	38000	24600	11	10	659000	67000	4.6	4.5
[0570301] [e]	最大耐量									
ウサギ/ 胚・胎児発生	200	雌	16400	2030	4.8	0.82	679000	68200	4.7	4.6
[0770644] [e]	最大耐量									

動物種/	用量 (mg/kg)	性	AHU				LBQ			
試験の種類	無毒性量/		AUC	Cmax	曝露量比 [a]		AUC	Cmax	曝露量比 [a]	
[試験番号]	最大耐量				AUC 比	Cmax 比			AUC 比	Cmax 比
ラット/ 出生前後	250	雄	1460	585	0.43	0.24	70600	33800	0.49	2.3
[1070349] [f]		雌	2500	938	0.74	0.38	104000	21800	0.73	1.5

Source: 1.13.1-2.6.7

単位： AUC0-24h = ng•hr/mL，Cmax = ng/mL

a = 1 日 400 mg を投与したヒト曝露量（B2225 試験，Table 5-1）を基に算出

b = 0770896 試験の 1200 mg/kg 群（ 試験 72 日）の測定値から算出

c = 0770711 試験の 400 mg/kg 群（ 試験 72 日）の測定値から算出

d = 0770711 試験の 800 mg/kg 群（ 試験 72 日）の測定値から算出

e =胚・胎児発生に関する無毒性量

f = 0770711 試験の 400 mg/kg 群（ 試験 27 日）の測定値から算出

6 安全性の総合評価

先の承認申請時に提出したとおり，LCZ，AHU 及び LBQ の安全性薬理試験を実施した。また，LCZ の毒性プロファイルを，LCZ，AHU，LBQ，及び VAL の毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，局所刺激性試験，及びその他の毒性試験）成績に基づいて総合的に評価した。

安全性薬理試験では，投与に関連した心血管系，中枢神経系及び呼吸系における有害な変化は認められなかった。反復投与毒性試験において，LCZ 投与により AT_1 受容体拮抗作用に関連した腎臓の変化（傍糸球体細胞の肥大／過形成）及びその二次的変化と考えられる赤血球系パラメータの低下，LCZ の降圧作用に関連したと考えられる心臓重量の低下，並びに AHU の局所刺激性に関連した胃腸管の変化が認められた。無毒性量設定の根拠とした毒性変化は胃腸管，腎臓及び赤血球系パラメータの変化であった。無毒性量における曝露量は予定最高臨床用量における曝露量に比較して概ね低値を示したが，臨床試験において高血圧患者に対する LCZ 投与は忍容であった。

LCZ に遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。催奇形性及び胚・胎児致死作用を含む胚・胎児毒性が認められたことから，妊婦での使用は制限され，妊娠可能な女性では効果的な避妊法が必要とされる。

以上，LCZ の毒性試験でみられた主な毒性変化は本薬の薬理作用又は局所刺激性に関連した変化であり，臨床における良好な忍容性及び有効性を踏まえると，高血圧症の治療を目的とした患者への投与を妨げるものではないと判断した。

7 結論

非臨床薬理試験において，LCZ は種々の高血圧モデル動物で血圧低下作用を示している。LCZ は ARNI として，NP の作用亢進と同時に RAAS の抑制により安定した降圧作用を示し，腎臓及び心血管系に対する臓器保護作用が期待される。

また，LCZ の承認申請用法・用量の妥当性は，非臨床安全性試験成績からも支持されると考えられた。

8 参考文献

該当なし