2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 10
臨床試験一覧表 11
1 製品開発の根拠 13
1.1 目標適応症及び開発の根拠 13
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 13
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 14
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 16
1.2 臨床開発計画 18
1.2.1 臨床開発計画の概略 18
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 20
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 21
2 生物薬剤学に関する概括評価 21
3 臨床薬理に関する概括評価 21
4 有効性の概括評価 24
4.1 有効性評価の計画 24
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 24
4.1.2 有効性の評価方法 25
4.2 国内検証試験の用法・用量設定の根拠 29
4.3 目標適応症に対する有効性 30
4.3.1 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びその他の特性 30
4.3.2 対象集団の特性 31
4.3.3 有効性の結果 32
4.3.4 バイオマーカーに対する LCZ の影響 44
4.4 特別な患者集団での有効性 45
4.4.1 部分集団での検討 45
4.4.2 特別な患者集団での検討 48
4.5 既存の治療薬で効果不十分な患者での有効性 53
4.5.1 AML 5 mg 単独療法で効果不十分な患者への上乗せ効果（A2319 試験） 53
4.5.2 OLM 20 mg で効果不十分な患者での切り替え（A2318 試験） 56
4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 59

4.6.1 長期投与時の有効性 59
4.6.2 休薬による血圧への影響 60
4.7 有効性と用法・用量の関係 61
4.7.1 用量 61
4.7.2 用法 62
4.7.3 特別な患者集団での検討 63
4.8 有効性の結論 66
5 安全性の概括評価 67
5.1 安全性評価の計画 67
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 67
5.1.2 安全性の評価方法 68
5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 69
5.1.4 安全性の解析方法 69
5.2 曝露状況 71
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 71
5.4 有害事象 72
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 72
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 78
5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 82
5.5 臨床検査及びその他の検査 106
5.5.1 臨床検査 106
5.6 バイタルサイン，心電図，及び身体的所見 107
5.6.1 バイタルサイン 107
5.6.2 心電図 108
5.7 特別な患者集団での安全性 108
5.7.1 内因性要因 108
5.7.2 外因性要因 115
5.8 中止した試験及び進行中の試験 115
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 115
5.9.1 市販後の使用経験 115
5.10 安全性に関するその他の事項 115
5.10.1 過量投与 115
5.10.2 乱用を誘発する可能性 116
5.10.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 116
5.10.4 離脱症状及び反跳現象 116
5.10.5 妊娠，出産，及び授乳 116
5.11 安全性の結論 117

6 ベネフィットとリスクに関する結論 118
6.1 治療の背景 118
6.1.1 疾患又は症状 118
6.1.2 現行の治療 118
6.2 ベネフィット 119
6.3 リスク 123
6.4 ベネフィット・リスク評価 126
7 参考文献 128

表 一 覧

Table 1-1 降圧目標（JSH2019） 15
Table 1-2 高血圧症の適応取得のための臨床データパッケージ 20
Table 3-1 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1306 試験） 22
Table 3-2 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1304 試験） 22
Table 4-1 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 OLM の効果の比較（A1306 試験，FAS） 32
Table 4-2 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS） 34
Table 4-3 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及びレスポンダー率（A1306 試験，FAS） 35
Table 4-4 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及びレスポンダー率（A1306 試験，事後解析，FAS） 36
Table 4-5 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（A1306 試験，FAS） 37
Table 4-6 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） 38
Table 4-7 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） 39
Table 4-8 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（A1306 試験，FAS） 41
Table 4-9 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（A1306 試験，FAS） 42
Table 4-10 最終評価時の maSBP の早朝血圧のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS） 43
Table 4-11 最終評価時の maSBP の夜間最低血圧のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS） 44

Table 4-12 Week 10 評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2316 試験，FAS） 49
Table 4-13 主要評価時の平均 CASP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS） 51
Table 4-14 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） 54
Table 4-15 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） 55
Table 4-16 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） 57
Table 4-17 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2318 試験，FAS） 58
Table 4-18 LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg まで増量した被験者での msSBP の推移（A2316 試験，FAS） 64
Table 5-1 安全性データを併合した試験及び評価の目的 69
Table 5-2 投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF） 73
Table 5-3 投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF） 75
Table 5-4 発現時の実投与法別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全体の発現率 2%以上）：治療期（A2219E1 試験，SAF） 76
Table 5-5 投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（A2216 試験，SAF） 77
Table 5-6 死亡例一覧（A2223 試験，A1306 試験，A2216 試験，SAF） 78
Table 5-7 投与群別の「低血圧」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 83
Table 5-8 投与群別の「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 84
Table 5-9 投与群別の「高カリウム血症」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 86
Table 5-10 投与群別の「腎機能障害」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 88
Table 5-11 投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 91
Table 5-12 投与群別の「肝毒性」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 93
Table 5-13 投与群別の「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 96
Table 5-14 投与群別の「低血糖」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 98

Table 5-15 投与群別の「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 101
Table 5-16 投与群別の「脱水」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 102
Table 5-17 投与群別の「過敏症」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF） 104
Table 6-1 LCZ の重要なベネフィットの要約（A1306 試験，二重盲検治療期，FAS） 119

図 一 覧

Figure 1-1 LCZ による薬理作用（NEP 阻害による NP 系の亢進と RAAS 阻害） 17
Figure 4-1 試験デザイン（A1306 試験） 25
Figure 4-2 msSBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移（A1306 試験，FAS） 33
Figure 4-3 msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移（A1306 試験，FAS） 34
Figure 4-4 最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A1306 試験，FAS） 38
Figure 4-5 最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A1306 試験，FAS） 40
Figure 4-6 最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2319 試験，FAS） 54
Figure 4-7 最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2319 試験，FAS） 55
Figure 4-8 最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2318 試験，FAS） 57
Figure 4-9 最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2318 試験，FAS） 58
Figure 4-10 msSBP（平均値）の推移（A2219 試験及び A2219E1 試験，TRT） 60

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
Aβ	Amyloide β	アミロイドβ
AAC	Angioedema Adjudication Committee	血管浮腫判定委員会
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADA	American Diabetes Association	―
ADR	adverse drug reaction	薬物有害反応
AESI	Adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
AHU	sacubitril	サクビトリル
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	amlodipine	アムロジピン
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
APP	aminopeptidase P	アミノペプチダーゼ P
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT_1	angiotensin II type 1	アンジオテンシン II タイプ 1
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積
AUEC	area under the effect-curve	効果-曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)^2］
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
CADP	central arterial diastolic pressure	中心大動脈拡張期血圧
CASP	central arterial systolic pressure	中心大動脈収縮期血圧
CCB	calcium channel blocker	カルシウム拮抗薬
CDS	core data sheet	企業中核データシート
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cl	chloride	塩素，クロール
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	—
CNP	C-type natriuretic peptide	C 型ナトリウム利尿ペプチド
CPP	central pulse pressure	中心脈圧
Ctrough	trough drug plasma (serum/blood) concentration	トラフ時の血漿（血清／血液）中薬物濃度
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Emax	maximum effect	最大効果
ENR	enrolled population	登録された対象集団
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCTZ	hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	LVEF の保たれた心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	LVEF の低下した心不全
HLT	High Level Term	高位用語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IRT	interactive response technology	双方向自動応答システム
ITT	intention-to-treat	―
IUD	intrauterine device	子宮内避妊器具
IUS	intrauterine system	子宮内避妊システム
IVRS	interactive voice response system	双方向電話自動応答システム
IWRS	interactive web response system	双方向ウェブ自動応答システム
LCZ	—	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
LLN	lower limit normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	—
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
maDBP	mean ambulatory diastolic blood pressure	自由行動下測定による平均拡張期血圧
MAP	mean arterial pressure	平均動脈圧
maSBP	mean ambulatory systolic blood pressure	自由行動下測定による平均収縮期血圧
MDRD	modification of diet in renal disease	―
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集日本語版
MR-proANP	mid-regional pro-atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体中間フラグメント
msDBP	mean sitting diastolic blood pressure	平均坐位拡張期血圧
msSBP	mean sitting systolic blood pressure	平均坐位収縮期血圧
NA	not applicable	該当なし
Na	sodium	ナトリウム
NEP	neprilysin	ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11）
NEPi	neutral endopeptidase inhibitors	中性エンドペプチダーゼ阻害薬
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
NP	natriuretic peptide	ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP	N-terminal-pro natriuretic peptide	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
OLM	olmesartan	オルメサルタン
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PKD	polycystic kidney disease	多発性嚢胞腎
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	Per-protocol 集団
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
PRC	plasma renin concentration	血漿中レニン濃度
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
PTT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	―
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
RAN	randomized population	ランダム化集団
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RUN	Run-in set	観察期組入れ集団
RWITT	randomized withdrawal intention-to-treat	ランダム化退薬期の intention-to-treat
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T / P	trough / peak	トラフ／ピーク
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン
TIA	transient ischemic cerebral attack	一過性脳虚血発作
TRT	treated set	投与された集団
TRTAG	treatment assignment set	治療期組入れ集団
UACR	urinary albumin creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAL	valsaltan	バルサルタン
WFAS	withdrawal period full analysis set	退薬期の最大の解析対象集団
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
エポック	試験の目的に合せて設定された試験全体の各ステージ。代表的なエポックには，患者の適格性の判定，前治療のウォッシュアウト，被験者への治療の実施，治療終了後の被験者の追跡調査がある。
増量	本書中，強制増量と任意増量は以下のとおり定義した。 • 強制増量：試験デザイン上，規定の Visit で被験者全員が増量する場合 • 任意増量：各試験で定めた基準に該当した被験者のみが増量する場合
血圧値の分類	以下の高血圧治療ガイドライン 2009（JSH 2009）（日本高血圧学会 2009）の血圧レベルに基づく I 度，II 度，及び III 度高血圧を，本書ではそれぞれ軽症，中等症，及び重症と表記した。なお，下表の血圧分類は最新の高血圧治療ガイドライン 2019（JSH 2019）（日本高血圧学会 2019）でも同一である。

重症度	JSH に基づく分類	収縮期血圧（mmHg）		拡張期血圧（mmHg）
軽症	I 度高血圧	140-159	又は	90-99
中等症	II 度高血圧	160-179	又は	100-109
重症	III 度高血圧	≥ 180	又は	≥ 110

推算糸球体濾過量（eGFR）算出方法		
国内の実施医療機関 (Matsuo et al. 2009)	男性：$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 194 \times (血清クレアチニン値)^{-1.094} \times (年齢)^{-0.287}$	
	女性：$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 194 \times (血清クレアチニン値)^{-1.094} \times (年齢)^{-0.287} \times 0.739$	
外国の実施医療機関 (Levey et al. 2006)	男性：$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 175 \times (血清クレアチニン値)^{-1.154} \times (年齢)^{-0.203}$	
	女性：$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 175 \times (血清クレアチニン値)^{-1.154} \times (年齢)^{-0.203} \times 0.742$	
	黒人：$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 175 \times (血清クレアチニン値)^{-1.154} \times (年齢)^{-0.203} \times 1.212$（女性の場合はさらに× 0.742）	

腎機能障害の分類

本書では，腎機能障害の分類を以下のとおり定義した。

eGFR 分類

腎機能障害の分類	eGFR (mL/min/1.73 m^2)
正常	90 以上
軽度	60 以上 90 未満
中等度	30 以上 60 未満
高度	15 以上 30 未満
重度	30 未満

クレアチニンクリアランス分類

腎機能障害の分類	クレアチンクリアランス (mL/min)
正常	81 以上
軽度	50 以上 80 未満
中等度	30 以上 50 未満
高度	30 未満

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号 資料区分 添付資料番号	国内/外国/国際共同	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/ 投与量（mg）/ 投与経路*	被験者数 （目標/ 登録/ 完了）	対象	投与期間
有効性及び安全性試験								
申請する適応症に関する比較対照試験	A2219 評価 (5.3.5.1-1)	国際共同	有効性, 安全性, 用量設定	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	LCZ 100，200，200→400# プラセボ QD	392/ 389/ 362	軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 8 週間 退薬期: 1 週間
	A2201 評価 (5.3.5.1-2)	外国	有効性, 安全性, 用量設定	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ，VAL 及び AHU 対照, 並行群間	LCZ 100，200，200→400# VAL 80，160，160→320# AHU 200，プラセボ QD	1320/ 1328/ 1215	軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 8 週間 ランダム化 退薬期: 1 週間
	A2223 評価 (5.3.5.1-3)	外国	有効性, 安全性, 用量設定	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ，VAL 及び AHU 対照, 並行群間	LCZ 200→400# VAL/AHU 160/100→320/200#→320/400 #, 160/100→320/200 #, 160/50→320/100 #, 160/50→320/50# VAL 160→320 # プラセボ QD	910/ 907/ 853	軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 8 週間
	A1306 評価 (5.3.5.1-4)	国内	有効性, 安全性, PK	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, OLM 対照, 並行群間	LCZ 200，200→400# OLM 20 QD	1140/ 1161/ 1105	軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 8 週間
	A2316 評価 (5.3.5.1-5)	国際共同	有効性, 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, OLM 対照, 並行群間	LCZ 100→200#→400 † OLM 10→20#→40 † QD	576/ 588/ 545	高齢者の本態性高血圧患者	治療期: 14 週間
	A2319 評価 (5.3.5.1-6)	国際共同	有効性, 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, AML 併用対照, 並行群間	LCZ 200 + AML 5 AML 5 QD	236/ 266/ 255	AML 効果不十分な軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 8 週間
	A2216 評価 (5.3.5.1-7)	国際共同	有効性, 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, OLM 対照, 並行群間	LCZ 200→400 #+AML (2.5～5)及び HCTZ (6.25～25)併用可 OLM 20→40 #+AML (2.5～5)及び HCTZ (6.25～25)併用可 QD	432/ 454/ 367	高齢で脈圧の高い本態性高血圧患者	治療期: 52 週間
	A2318 参考 (5.3.5.1-8)	外国	有効性, 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, OLM 対照, 並行群間	LCZ 200 OLM 20 QD	526/ 376/ 354	OLM 効果不十分な軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 8 週間

試験の種類	試験番号 資料区分 添付資料番号	国内/外国/国際共同	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/ 投与量（mg）/ 投与経路*	被験者数 （目標/ 登録/ 完了）	対象	投与期間
	A2315 参考 (5.3.5.1-9)	外国	有効性, 安全性, PK	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, OLM 対照, 並行群間	LCZ 200，200→400# OLM 20 QD	1425/ 1438/ 1373	軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 8 週間
	A2224 参考 (5.3.5.1-10)	外国	PD, 安全性	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, OLM 対照, 並行群間	LCZ 200→400 #+AML (2.5～10)併用可 OLM 20→40 #+ AML (2.5～10)併用可 QD	100/ 115/ 102	脈圧の高い軽症～中等症本態性高血圧患者	治療期: 52 週間
非対照試験	A2219E1 評価 (5.3.5.2-1)	国際共同	安全性, 有効性	多施設共同, 非盲検, 非対照	LCZ 200→400 †+AML (5～10)及び HCTZ (6.25～25)併用可 LCZ 200→100 ‡ QD	344/ 341/ 320	A2219 試験完了後の本態性高血圧患者	治療期: 52 週間
	A1304 評価 (5.3.5.2-2)	国内	安全性, 有効性, PK	多施設共同, 非盲検, 非対照	LCZ 100→200†→400 † QD	28**/ 32/ 31	腎機能障害を伴う高血圧患者	治療期: 8 週間
	A1305 評価 (5.3.5.2-3)	国内	安全性, 有効性	多施設共同, 非盲検, 非対照	LCZ 200→400 †+降圧薬の併用又は増量可 QD	34**/ 35/ 35	重症高血圧患者	治療期: 8 週間

*：特記のない限り，投与経路は経口

#：強制増量，†：任意増量，‡：任意減量

VAL：バルサルタン，AHU：サクビトリル，OLM：オルメサルタン，AML：アムロジピン，HCTZ：ヒドロクロロチアジド

QD: 1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投与

**：目標治療期登録被験者数

A2318 試験は開発計画の変更に伴い試験を早期中止した。

1 製品開発の根拠

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り，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。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）の循環血中濃度が上昇し，血管拡張作用，ナトリウム排泄作用，利尿作用，抗肥大作用，及び抗線維化作用等の多面的な作用を示す。また，アンジオテンシン II タイプ 1（AT_1）受容体拮抗作用を介して RAAS を抑制することで，アンジオテンシン II による強力な血管収縮，体液貯留，交感神経活性を抑制することによって降圧効果を示す。

LCZ は NEP と RAAS の同時阻害という 2 つの作用を 1 剤で可能とした薬剤であり，降圧効果に加え上述の多面的な効果が期待されることから，「高血圧症」及び「慢性心不全」を目標適応症として臨床開発に着手した。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 ヵ国以上で承認され，推定 100 万人以上の患者に投与されている。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。

本文書では「高血圧症」の適応症に対する臨床開発データを中心に概括する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

高血圧症（以下，高血圧）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り，原因を特定できない本態性高血圧症と，特定の疾患を原因として二次的に発生する二次性高血圧症とに分類される。高血圧症患者の約 90%は本態性高血圧症である。血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積で規定され，心拍出量及び末梢血管抵抗には主に食塩摂取量と排泄能で規定される体液量，心収縮力，心拍数，交感神経機能や RAAS 等を主体とする脈管作動物質等多くの要因が関与している。高血圧の発症にはこれら心拍出量の増加と末梢血管抵抗の上昇が関与し，高血圧状態が続くことにより脳心血管疾患，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（日本高血圧学会 2019，日本高血圧学会 2019a）。

高血圧は，全世界では約 10 億人に影響を及ぼし，年間 900 万人以上の死亡に関与していると言われている（Noubiap et al. 2019）。日本でも，高血圧は脳心血管疾患死亡の最大の要因となっており，年間約 10 万人が高血圧に起因する脳心血管疾患により死亡しているとされる（日本高血圧学会 2019）。

日本の高血圧治療ガイドライン 2019（以下，JSH2019）（日本高血圧学会 2019）では，収縮期血圧（SBP）140 mmHg 以上又は拡張期血圧（DBP）90 mmHg 以上，若しくはその両方を満たす場合を高血圧と定義しており，日本の高血圧有病者数は約 4300 万人と推定されている。2016 年

国民健康・栄養調査によると，日本の高血圧有病率（SBP 140 mmHg 以上，DBP 90 mmHg 以上，又は降圧薬服用中）は，40～74 歳で男性 60%，女性 41%，75 歳以上では男性 74%，女性 77%であり，高齢者でより高い（厚生労働省 2017）。血圧は加齢とともに上昇するため，人口の高齢化に伴い，高血圧の罹患者数はさらに増加すると予測される。健康日本 21（第 2 次）では，国民の SBP 平均値を 4 mmHg 低下させることを目標としており，これにより脳卒中死亡者数は男性で 8.9%，女性で 5.8%（男女計で年間約 1 万人）減少し，冠動脈疾患死亡数は男性で 5.4%，女性で 7.2%（男女計で年間約 5 千人）減少すると推計されている（日本高血圧学会 2019）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

高血圧治療の目的

高血圧治療の目的は，高血圧の持続によってもたらされる脳心血管疾患の発症・進展・再発の抑制とともに，それらによる死亡を減少させること，また，高血圧患者がより健康で QOL を保った日常生活ができるように支援することである（日本高血圧学会 2019）。

高血圧治療，及び降圧目標

高血圧治療は，生活習慣の修正を含む非薬物治療と薬物治療により行われる。しかし，減塩を中心とした食事療法や運動等の生活習慣の修正だけで十分な降圧効果が得られる高血圧患者は一部であり，多くの場合，降圧目標を達成するために降圧薬の投与が必要とされる。JSH2019 では，積極的適応がない場合の高血圧に対する第一選択薬としてカルシウム拮抗薬（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，及び利尿薬が挙げられている。これらに β 遮断薬を加えた 5 種類が主要降圧薬と位置づけられており，個々の患者の病態に応じた薬物療法が推奨されている。

また，JSH2019 では，高血圧に対する降圧目標を個々の患者における年齢や合併症（脳心血管疾患，慢性腎臓病，糖尿病等）の有無等に応じて設定している（Table 1-1）。

Table 1-1 降圧目標（JSH2019）

	診察室血圧（mmHg）	家庭血圧（mmHg）
75 歳未満の成人 a)	< 130/80	< 125/75
脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし）		
冠動脈疾患患者		
CKD 患者（蛋白尿陽性）b)		
糖尿病患者		
抗血栓薬服用中		
75 歳以上の高齢者 c)	< 140/90	< 135/85
脳血管障害患者（両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり，または未評価）		
CKD 患者（蛋白尿陰性）b)		

a) 未治療で診察室血圧 130～139 / 80～89 mmHg の場合は，低・中等リスク患者では生活習慣修正を開始または強化し，高リスク患者では概ね 1 ヵ月以上の生活習慣修正にて降圧しなければ，降圧薬治療の開始を含めて，最終的に 130/80 mmHg 未満を目指す。既に降圧薬治療中で 130～139 / 80～89 mmHg の場合は，低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し，高リスク患者では降圧薬治療の強化を含めて，最終的に 130/80 mmHg 未満を目指す。

b) 随時尿で 0.15 g/gCr 以上を蛋白尿陽性とする。

c) 併存疾患等によって一般に降圧目標が 130/80 mmHg 未満とされる場合，75 歳以上でも忍容性 があれば個別に判断して 130/80 mmHg 未満を目指す。

現状における問題点

高血圧を治療することは脳心血管疾患の発症・進展・再発の抑制の観点から極めて重要である。そのため，日本では 2000 年に高血圧治療ガイドラインが策定されて以来，積極的な薬物治療が推奨されてきた。しかし，異なる作用機序を有する複数の降圧薬が利用可能となった現在でも血圧を適切にコントロールすることは必ずしも容易でない。さらに，JSH2019 で改訂された最新の降圧目標値は，前版の高血圧治療ガイドライン（2014 年公表）に比べ，全体的に厳格化されたこと（主には 75 歳未満の症例での降圧目標値が 140/90 mmHg 未満から 130/80 mmHg 未満に変更）から，JSH2019 の目標値を適用すべき現時点では，血圧コントロールの現状はさらに厳しいものと推察される。

実際に，全国的な循環器疾患基礎調査からの報告（NIPPON DATA）によると，降圧薬服用者のうち血圧 140/90 mmHg 未満の患者の割合は過去 36 年間（1980 年から 2016 年）にわたり改善がみられているものの，2016 年の時点で男性では約 40%前後，女性では約 45%前後にとどまっている（三浦 2019）。また，降圧薬服用者のうち JSH2019 で改訂された降圧目標 130/80 mmHg 未満を達成した患者は，年齢を問わずわずか 2 割前後にとどまっているという報告もある（Asayama et al. 2019）。このように，血圧コントロール率はいまだ不十分であることは明らかであり，特に，SBP の血圧コントロールは困難であるという問題が指摘されている（Mancia and Grassi 2002）。SBP は DBP や脈圧（SBP と DBP の差）に比べて予後予測能が高く，SBP コント

ロール不良は脳卒中，心筋梗塞，心不全発症と関連する。また，SBP は加齢による血管弾性の喪失（動脈硬化）やそれによる血管コンプライアンスの低下等により上昇する（Franklin et al. 1997, Williams et al. 2008）ため，高齢者では収縮期高血圧の頻度が高い。したがって，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，近年では，家庭あるいは 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）は脳心血管疾患リスク予測能が高いとされ，脳心血管疾患発症抑制のためには，睡眠時の夜間血圧を含め，24 時間を通じた血圧レベルの平均値（「24 時間血圧レベル」）を管理することが求められる。特に，高血圧患者の夜間血圧（睡眠時）は昼間血圧（覚醒時）よりも変動性が小さく，脳心血管疾患発症との関連がより強いとされる。また，夜間血圧の下降度が小さい non-dipper や夜間血圧が昼間血圧より高い riser，あるいは早朝起床後の血圧が特異的に高い早朝高血圧では，脳心血管疾患及び腎障害の発症・進展リスクが高いことが知られている。そのため，JSH2019 では，夜間高血圧及び早朝高血圧を脳心血管疾患の重要なリスク因子と捉え，これらを含めた 24 時間にわたる厳格な血圧管理を求めている。しかしながら，既存の降圧薬は，臨床現場では 24 時間にわたって十分な効果を持続させることは難しいことが指摘されている（日本高血圧学会 2019）。

24 時間にわたる降圧効果があるとされる薬剤として長時間作用型ジヒドロピリジン系 CCB や ARB（オルメサルタン等）が報告されているものの（日本高血圧学会 2019，苅尾 2020），24 時間にわたり安定した強力な降圧作用を発揮し，さらなる良好な血圧コントロールをもたらす新規の薬剤があれば臨床上の意義は大きいと考えられる。

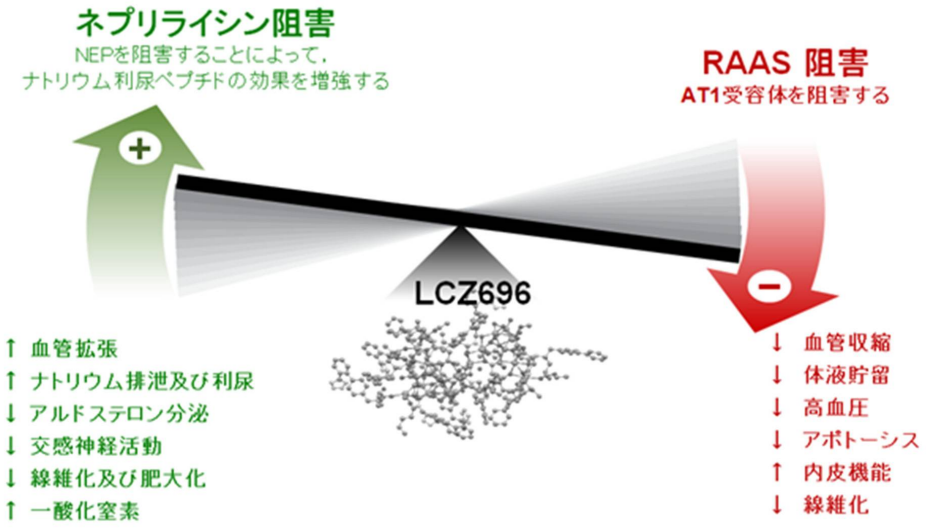
以上のとおり，現在の高血圧治療ではいまだ降圧目標達成率が十分ではないという問題がある。目標とする降圧を達成するためには，1 日 1 回投与で確実な降圧効果を発揮し，かつ 24 時間血圧レベル，昼間・夜間血圧，早朝血圧を適切にコントロール可能な新規メカニズムの薬剤が必要と考える。加えて，今後，罹患者数がさらに増加することが見込まれ，重層的な臓器障害の状態にあると考えられる高齢者の血圧管理においては，安全に投与でき，かつ，SBP を確実に下げる降圧治療が臨床的に重要である。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

LCZ はアニオン性のサクビトリルとバルサルタン，ナトリウムカチオン，そして水分子をそれぞれ 1：1：3：2.5 のモル比で含む塩複合体であり，NEP と RAAS を同時に阻害する薬剤である。LCZ は投与後速やかに溶解し，バルサルタン及びプロドラッグであるサクビトリルに解離する。バルサルタンは国内外で汎用されている ARB のひとつで，AT_1 受容体拮抗作用により RAAS を抑制し，アンジオテンシン II による強力な血管収縮，体液貯留，交感神経活性を抑制することによって降圧効果を示す。プロドラッグであるサクビトリルはエステラーゼにより加水分解され，NEP を強力かつ特異的に阻害する sacubitrilat に速やかに変換される。Sacubitrilat の NEP 阻害作用により NP の分解が抑制され，NP 系が増強される（Figure 1-1，1.13.1-1-2.5）。

NP 系と RAAS はそれぞれに拮抗する作用を持つ。NP は血管拡張作用，ナトリウム排泄作用，及び利尿作用を有し，RAAS 活性を阻害し，交感神経系を抑制させ，抗増殖作用及び抗肥大作用を示す（Figure 1-1）。NP 系は，主として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）及び C 型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）があり，これらは血圧及び血漿量の調節を担い，心血管系の恒常性に重要な役割を果たしている。NP はその制御機構の一つである NEP により分解されるため，NEP を阻害することにより，NP の作用が増大すると考えられる。これにより，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と考えられる（Kishimoto et al. 2011，de Bold 2011，Potter et al. 2009，Kuhn 2009，Porzionato et al. 2010）。その一方で，NEP は NP 以外の血管作動性ペプチド（ブラジキニン，アンジオテンシン II，エンドセリン，アドレノメデュリン等）の分解にも関与することから，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 による血管拡張作用，ナトリウム排泄作用，肥大抑制作用，線維化抑制作用等のベネフィットは限定的であると考えられる。しかしながら，LCZ 投与による NEP と RAAS の同時阻害では，NEP 阻害に伴う RAAS 活性化はバルサルタンの AT_1 拮抗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（1.13.1-1-2.5）。

Figure 1-1　　LCZ による薬理作用（NEP 阻害による NP 系の亢進と RAAS 阻害）



以上のとおり，LCZ は NEP と RAAS を同時に阻害することにより，血管収縮抑制及び血管拡張作用により，血圧低下をもたらすことができると考えられる。

また，血圧に直接関与する臓器は血管，心臓，腎臓であり，高血圧治療の目的である脳心血管疾患の発症及び進展を抑制するには，降圧に加えてこれらの臓器保護が有用と考えられる。LCZ には，線維化／肥大化の誘導機構に対する阻害作用（ARB 成分）と抗線維化／抗肥大化の機構

に対する促進作用（NEP 阻害成分）を併せ持つという優れた面がある。そのため，LCZ は高血圧患者において，標的臓器保護作用（心臓，血管及び腎臓保護作用を含む）を示す可能性がある。実際に，LVEF の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした臨床試験（PARADIGM-HF）で，ACE 阻害薬（エナラプリル）と比較して，LCZ は心血管死及び心不全による入院からなる主要複合エンドポイントの発現を有意に抑制し（1.13.1-1-2.5），海外では「LVEF の低下した心不全」，国内では「慢性心不全」を効能及び効果として承認されている。また，LVEF の保たれた心不全（HFpEF）患者を対象とした臨床試験（PARAGON-HF）では，LCZ は ARB（バルサルタン）と比較して，心血管死及び心不全による全入院（初回及び再入院）の主要複合エンドポイントを約 13%減少（p = 0.06）させ，腎イベント（複合腎エンドポイント：腎不全による死亡，末期腎不全，eGFR のベースラインから 50%以上の低下）のリスクを減少（50%減少）させたことが報告されている（Solomon et al. 2019）。PARADIGM-HF 試験，PARAGON-HF 試験とも大部分の被験者が高血圧を合併していたことを踏まえると，高血圧患者でも同様の臓器保護効果が期待できると考える。さらに，臓器障害と関連するバイオマーカーとされる中心血圧（上行大動脈の血圧）は動脈壁の硬化（血管弾性の低下）を反映するとされるが，その進展にはアンジオテンシン II が，修復には NP が関与すると報告されている（Nichols and Epstein 2009）。LCZ は ARB によるアンジオテンシン II 低下作用と sacubitrilat による NP 増強作用を併せ持つことから，血管弾性が改善され中心血圧の低下が期待される。

LCZ は NEP 阻害という従来の降圧薬とは異なる新規作用機序を有し，NEP と RAAS の同時阻害という 2 つの作用を 1 剤で可能とした薬剤である。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。

1.2 臨床開発計画

本項では「高血圧症」の適応取得のための開発計画について記載する。

1.2.1 臨床開発計画の概略

LCZ は，アジア人に多いとされる食塩感受性高血圧を含む，幅広い患者集団に有効であることが期待される。そのため，LCZ の「高血圧症」の適応取得のための臨床開発は，アジア地域を中心に進めることとし，ICH E12 及び「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」を参照し，以下に示す開発計画を策定した。

2020 年 4 月に中国において，2020 年 6 月にロシアにおいて承認申請がなされており，2021 年 6 月 30 日時点で両国で「高血圧症」に対して本剤が承認されている。

1.2.1.1 開発計画の概略

国内では，健康被験者を対象に，本剤 20 mg，80 mg，200 mg，400 mg，及び 600 mg の忍容性を確認するため，単回投与の薬物動態（PK）試験（A1101 試験）を計画し，本試験と米国で実施した PK 試験（A2102 試験）の結果に基づいて日本人と非日本人間で PK を比較することとした。A1101 試験の結果から，日本人の 600 mg 単回投与時までの忍容性が確認され，さらに日本人と非日本人間で PK の類似性が確認された。

国内に先行して外国では，欧米を中心に PK/薬力学（PD），薬物相互作用，PD，特別な患者集団での PK を検討する目的で，健康被験者を対象とした臨床薬理試験，及び欧米を中心に第 II 相用量設定試験（100，200，400 mg，1 日 1 回投与；A2201 試験）を実施した。A2201 試験の結果から LCZ の降圧効果が確認されたことから，A1101 試験でも忍容性が確認された用量（100，200，400 mg）を用い，日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象として用量設定試験を計画・実施した（A2219 試験）。A2219 試験で，トラフ時の平均坐位 SBP・DBP でプラセボと比較して有意な降圧効果が認められたことより，想定している開発コンセプト及び開発計画の妥当性（臨床データパッケージの妥当性），並びに第 III 相臨床試験の試験方法の妥当性（主に試験デザイン，対象／選択基準，用法・用量，対照薬，主要評価項目，症例数等）につき「医薬品[redacted]相談」にて医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議した。その結果，「[redacted]」との助言の上で，「[redacted]」との見解を得た（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。そこで，本協議結果を踏まえ，第 III 相の検証試験として日本人の本態性高血圧患者を対象とし，既存の ARB のうち国内外で有効性及び安全性が確立されており，かつ ARB として最も汎用されているオルメサルタンを対照とした二重盲検比較試験（A1306 試験）を国内で実施する計画とした。

また，高齢者の高血圧患者に対する本剤の有効性・安全性を評価する目的で，オルメサルタンを対照とした二重盲検比較試験（A2316 試験）を実施する計画とした。さらに，国内で第一選択薬のうち最も使用頻度の高い CCB であるアムロジピン 5 mg で効果不十分な高血圧患者に対し，本剤の上乗せ効果及び安全性を確認する目的で，アムロジピン単独療法を対照とした二重盲検比較試験（A2319 試験）を実施する計画とした。A2316 試験及び A2319 試験はいずれも日本を含むアジア地域共同で実施する計画とした。また，オルメサルタン 20 mg で効果不十分な高血圧患者を対象に，オルメサルタンから本剤に切り替えた際の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験（A2318 試験）を実施する計画とした。

その他，特別な患者集団として，日本人の腎機能障害を有する高血圧患者及び重症高血圧患者に対する本剤の安全性及び有効性を確認するために，非盲検試験を計画した（A1304 試験，A1305 試験）。また，高齢で脈圧の高い高血圧患者に対し，本剤の中心血圧に対する効果を評価する目的で，オルメサルタンを対照とした二重盲検比較試験（A2216 試験）を実施した。

本剤の長期投与時（1 年間）の降圧効果の安定性及び安全性は，A2219 試験の継続となる A2219E1 試験，及び A2216 試験により評価する計画とした。

なお，新たな生物薬剤学試験及び臨床薬理試験は実施していない（1.13.1-1-2.7.1，1.13.1-1-2.7.2）。

本申請での臨床データパッケージを Table 1-2 及び臨床試験一覧表に示す。なお，Table 1-2 に示したいずれの試験でも，用法として 1 日 1 回投与を用いた。

Table 1-2　　高血圧症の適応取得のための臨床データパッケージ

試験の種類・目的		試験の概要	試験番号	実施地域	資料区分
有効性 安全性	用量設定	プラセボ対照	A2219	国際共同	評価
		プラセボ及び実薬（AHU，VAL）対照	A2201	外国	評価
		AHU 用量比の適切性の検討，プラセボ及び実薬（VAL）対照	A2223	外国	評価
	検証	実薬（OLM）対照	A1306	国内	評価
		実薬（OLM）対照	A2315	外国	参考
	上乗せ	AML で効果不十分な高血圧患者，LCZ を上乗せ投与時の検討，実薬（AML）対照	A2319	国際共同	評価
	切替え	OLM で効果不十分な高血圧患者，LCZ への切替え時の検討，実薬（OLM）対照	A2318	外国	参考
	長期投与	長期投与時	A2219E1	国際共同	評価
		探索的試験，高血圧患者，血管機能への影響，実薬（OLM）対照	A2224	外国	参考
	特別な 患者集団	高齢者の高血圧患者，実薬（OLM）対照	A2316	国際共同	評価
		高齢の脈圧の高い高血圧患者，中心血圧の評価，実薬（OLM）対照	A2216	国際共同	評価
		腎機能障害を伴う高血圧患者	A1304	国内	評価
		重症高血圧患者	A1305	国内	評価

AHU＝サクビトリル，AML＝アムロジピン，OLM＝オルメサルタン，VAL＝バルサルタン

A2318 試験は開発計画の変更に伴い試験を早期中止した。

A2216 試験は，有効性評価では特別な患者集団を対象とした試験，安全性評価では長期投与試験として取り扱った。

1.2.1.2　進行中・計画中の臨床試験

本効能効果の承認申請時点で，高血圧患者を対象とした進行中の臨床試験はない。

1.2.2　　治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

LCZ の開発プログラムにおける臨床試験は，いずれも ICH E12 並びに「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）に基づいて計画され，適時 PMDA とも相談の機会を設け，その結果に基づいて決定した。試験デザインの詳細は臨床試験一覧表に，有効性の評価項目，及び解析方法の詳細は 4.1.2 項に，A1306 試験で用いた用法・用量の設定根拠は 4.2 項に示す。

安全性の評価に関しては，LCZ の安全性を適切に評価するため， 心不全及び高血圧の臨床開発プログラム全体で治験依頼者から独立した外部のデータモニタリング委員会（DMC）を設置し，評価を実施した。また，LCZ の臨床試験では血管浮腫や血管浮腫様事象を評価するため，治験依頼者から独立した外部の血管浮腫判定委員会（AAC）を設置し，評価を実施した。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に際して，製造法及び分析法の変更はなく，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

現在，国内では 50 mg，100 mg，又は 200 mg を含有するフィルムコーティング錠が市販されている。日本人の高血圧患者に対する用法は 1 日 1 回，用量として開始用量及び通常用量を LCZ696 200 mg，最高 1 日投与量を LCZ696 400 mg と設定しており，市販製剤 100 mg 錠及び 200 mg 錠の生物学的同等性については心不全を適応症とする初回申請時に評価済みである（1.13.1-1-2.7.1）。

3 臨床薬理に関する概括評価

本申請に際して，新たな臨床薬理試験は実施していない。健康被験者，高血圧患者及び心不全患者における本剤の吸収，分布，代謝，排泄，及び薬物間相互作用については，心不全を適応症とする初回申請時に評価済みである（1.13.1-1-2.7.2）。また，高血圧患者におけるサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの曝露量は健康被験者と類似していた（A2119 試験及び B2225，1.13.1-1-2.7.2）。

A1306 試験において，LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの日本人高血圧患者 219 名（LCZ696 200 mg：109 名，LCZ696 400 mg：110 名）の投与 8 週目の薬物動態（Ctrough）について検討した（Table 3-1）。LCZ696 200 mg 及び 400 mg の投与で，sacubitrilat 及びバルサルタンの血漿中トラフ値は用量とともに増加した。

Table 3-1 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1306 試験）

PK パラメータ	LCZ696 200 mg	LCZ696 400 mg
n	109	110
サクビトリル		
Ctrough (ng/mL)	0.042 ± 0.252	33.2 ± 249
Sacubitrilat		
Ctrough (ng/mL)	2160 ± 1740	4420 ± 3030
バルサルタン		
Ctrough (ng/mL)	260 ± 381	543 ± 865

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-9.1
平均値 ± 標準偏差

A1304 試験において，LCZ696 100 mg を初回用量（200 mg 及び 400 mg へは段階的に漸増）とし，1 日 1 回 8 週間反復投与したときの LCZ696 の薬物動態（Ctrough）について検討した。本試験は，LCZ696 100～400 mg の用量範囲で，sacubitrilat 及びバルサルタンの血漿中トラフ値は用量とともに増加した（Table 3-2）。また，eGFR と血漿中トラフ値との関係から，eGFR の低下に伴い sacubitrilat の血漿中トラフ値が増加する傾向がみられた（1.13.1-1-2.7.2）。

Table 3-2 各投与量の LCZ696 を 1 日 1 回 8 週間反復投与したときの血漿中トラフ値（A1304 試験）

PK パラメータ	投与量 (mg)		
	100	200	400
n	5	8	18
サクビトリル			
Ctrough (ng/mL)	ND	0.128 ± 0.361	53.1 ± 223
Sacubitrilat			
Ctrough (ng/mL)	2160 ± 624	6400 ± 4830	8570 ± 5150
バルサルタン			
Ctrough (ng/mL)	141 ± 63.6	548 ± 759	591 ± 808

Source：5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-4.1
n は各評価時の前日まで当該投与量を服薬していた被験者の数
平均値 ± 標準偏差，ND：定量限界以下

高血圧患者に LCZ696 100 mg～400 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，血漿中 cGMP 濃度が増加し（$p < 0.05$，ANCOVA），血漿中 ANP 濃度及び尿中 ANP 量も増加する傾向が認められた。また，高血圧患者に LCZ696 100 mg～400 mg を反復投与したとき，血漿中レニン濃度はベースラインと比べて大きく上昇した（A2201 試験，1.13.1-1-2.7.2）。

アジア人の食塩感受性高血圧患者に，LCZ696 400 mg 又はバルサルタン 320 mg を初回投与したとき，尿中 Na 量のベースラインからの変化量及び 24 時間累積尿中 Na 量はバルサルタン投与に比べて LCZ696 投与の方が大きく増加した。1 日 1 回 28 日間反復投与したときの Day28 の尿中 Na 量は，両投与ともベースラインと同程度であった。Day 28 の 6 時間及び 24 時間累積尿中 Na 量のいずれも，LCZ696 投与とバルサルタン投与の間に有意な差は認められなかった（A2222 試験，1.13.1-1-2.7.2）。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

日本人の高血圧患者に対する本剤の有効性は，「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」に基づき実施した，用量設定試験（A2201 試験及び A2219 試験），検証試験（A1306 試験），上乗せ試験（A2319 試験），長期投与試験（A2219E1 試験），特別な患者集団を対象とした試験（A2316 試験，A2216 試験，A1304 試験，及び A1305 試験），及びサクビトリル用量比の適切性を確認した試験（A2223 試験）の計 10 試験を評価資料として検討した（臨床試験一覧表）。そのうち，本書では，日本人の推奨用法・用量を決定するための主要な試験である A2219 試験（アジア人の高血圧患者を対象とした国際共同試験）及びその継続試験である A2219E1 試験，並びに A1306 試験（日本人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした国内試験）の結果を中心に本剤の有効性を検討した。特別な患者集団での本剤の有効性は，アジア人の高齢者（65 歳以上）の高血圧患者を対象とした A2316 試験，日本人を含む高齢（60 歳以上）で脈圧の高い高血圧患者を対象とした A2216 試験，日本人の腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験，日本人の重症高血圧患者を対象とした A1305 試験の結果に基づいて評価した。また，既存の治療薬で効果不十分な患者での有効性を検討するため，国内で広く処方されている AML への上乗せ効果を A2319 試験で評価した。OLM 20 mg で効果不十分な高血圧患者での切り替えによる LCZ の有効性を検討した A2318 試験は，開発計画の変更に伴い早期中止したため参考資料として結果を参照した。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

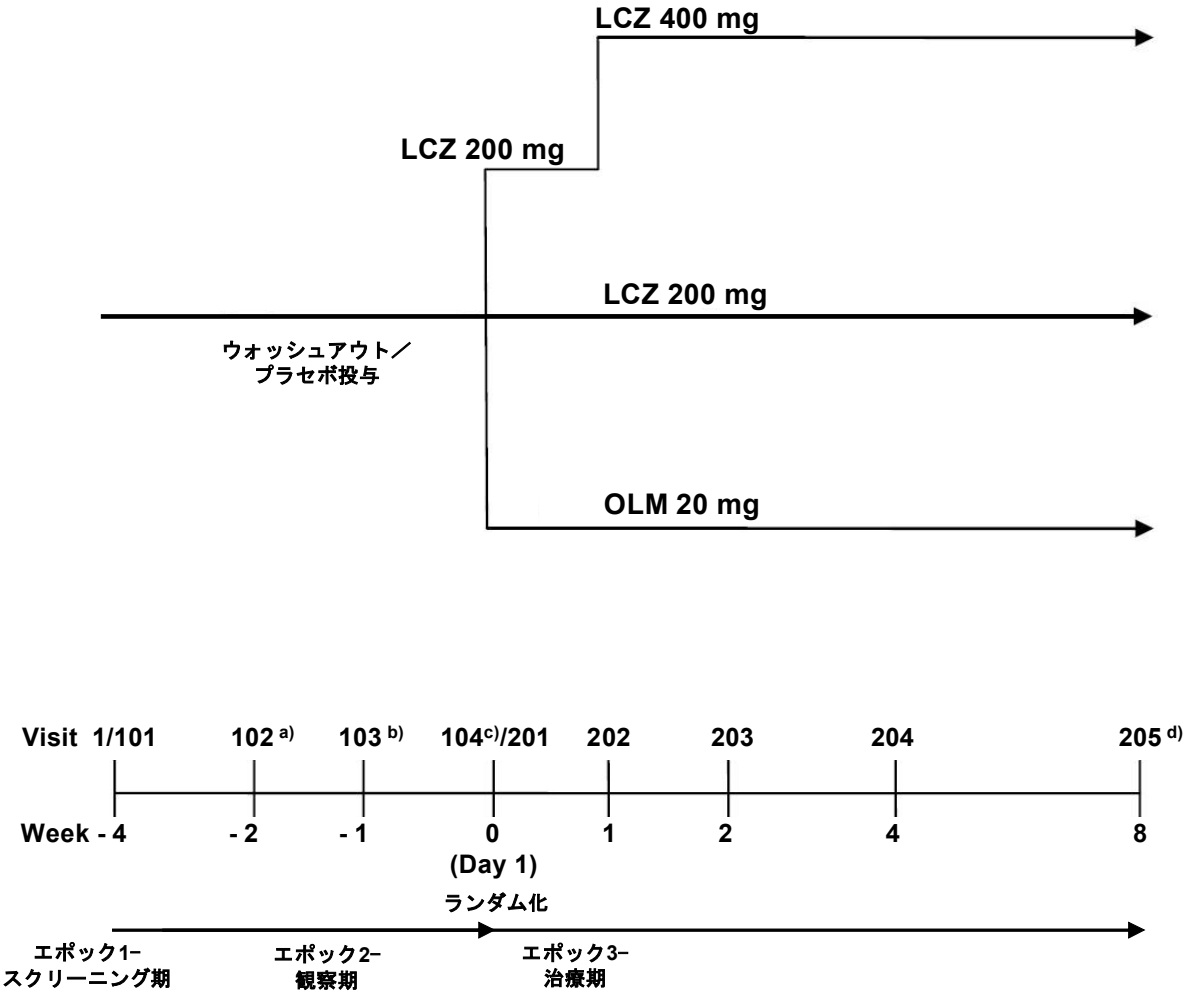
以下に，有効性の主な評価対象とした A1306 試験の概略を示す。A2219 試験，A2219E1 試験，特別な患者集団を対象とした A2316 試験，A2216 試験，A1304 試験，A1305 試験の概略は 2.7.3-1.1.1 項に示す。A2319 試験及び参考試験とした A2318 試験の概略は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

検証試験として実施した A1306 試験は，日本人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に，LCZ の 2 用量（200 mg 及び 400 mg）を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を OLM 20 mg と比較評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。

本試験は，スクリーニング期，観察期（2～4 週間），及び治療期（8 週間）の 3 期で構成された。観察期に，既治療被験者は使用中の降圧薬を中止又は漸減中止し，単盲検でプラセボが投与された。観察期を完了後，組入れ基準を満たした被験者は治療期開始時（Visit 201，Week 0，Day 1）に，双方向 Web 自動応答システム（IWRS）により，LCZ 200 mg 群，LCZ 400 mg 群（200 mg から開始して Week 1 に 400 mg に強制増量），又は OLM 20 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化され，二重盲検下で割り付けられた治験薬を 1 日 1 回 8 週間投与された。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。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン（A1306 試験）



Source：5.3.5.1-4-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，試験を中止し，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，試験を中止し，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。

4.1.2　　有効性の評価方法

本項では，主に検証試験（A1306 試験）で用いた有効性の評価項目，解析対象集団，及び統計解析方法を示す。その他の試験については，「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.2.1 評価項目

有効性評価項目は，「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）に基づきいずれも設定した。降圧効果を評価する試験での主要評価項目は，対照薬群と比較した場合における被験薬群のトラフ時（次回の服薬直前）の血圧の治療前値からの変化値とされている。用量設定試験である A2219 試験では，先に実施した A2201 試験結果との比較を考慮し，「ベースラインからのトラフ平均坐位拡張期血圧（msDBP）の変化量」を主要評価項目とした。第 III 相試験である A1306 試験では，A2201 試験及び A2219 試験の結果から，LCZ が収縮期血圧のコントロールに有用であることが示されたこと，また，平均坐位収縮期血圧（msSBP）の方が心血管系アウトカムとより密接に関連していることから（日本高血圧学会 2009），臨床的評価として重要視されている msSBP を主要評価項目として選択した。特別な患者集団を対象とした試験のうち，高齢で脈圧の高い高血圧患者を対象とした A2216 試験では，中心血圧に対する LCZ の効果を評価する目的で，主要評価項目を中心大動脈収縮期血圧（CASP）とした。

A1306 試験の副次評価項目は，以下のとおり設定した。なお，事後解析として，JSH 2019 で改訂された年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の降圧目標に基づく血圧コントロール率及びレスポンダー率も示した。他の試験でも，以下の評価項目は A1306 試験と同じ定義を用いた。A1306 試験と異なる定義を用いた試験は [2.7.3-1.2.1 項] 及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」にその定義を示した。

- 外来測定による血圧
  - 外来測定による脈圧：msSBP と msDBP の差
  - 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
    JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析では，msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80 mmHg 未満に低下した 75 歳未満の被験者，及び msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した 75 歳以上の被験者の割合
  - 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
    JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析では，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 75 歳未満の被験者，及び 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 75 歳以上の被験者の割合
  - 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
    JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析では，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 75 歳未満の被験者，及び

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 75 歳以上の被験者の割合

- ABPM による血圧
  - 24 時間，昼間，及び夜間の自由行動下測定による平均収縮期血圧（maSBP），平均拡張期血圧（maDBP）：1 時間ごとの maSBP 又は maDBP の平均値
    - 24 時間 maSBP，maDBP：投与後 1～24 時間の測定値の平均
    - 昼間の maSBP，maDBP：午前 6 時～午後 10 時の測定値の平均
    - 夜間の maSBP，maDBP：午後 10 時～翌日午前 6 時の測定値の平均
  - 夜間降圧のタイプ（dipper，non-dipper）別の血圧
    - dipper：ベースライン時の夜間（午後 10 時～翌日午前 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
    - non-dipper：上記以外の被験者
  - 早朝血圧：起床から起床後 1 時間以内まで，及び起床後 1 時間から 2 時間以内までのそれぞれの血圧値の平均を用い，それら起床時刻以降 2 時間以内に測定された血圧値の平均
  - 夜間最低血圧：夜間（午後 10 時～翌日午前 6 時）に測定された 1 時間ごとの平均値のうち，最も低い血圧値

4.1.2.2 解析対象集団

有効性の主な解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）とした。

4.1.2.3 統計解析方法

（1）統計解析方法

- 主要評価項目

A1306 試験の主要評価変数は，最終評価時（Week 8）の msSBP のベースライン（Week 0）からの変化量とし，主要解析は FAS での主要評価変数に対する解析とした。主要目的は，有効性の主要評価変数について，OLM 20 mg に対する LCZ 200 mg の非劣性検定を実施し，非劣性が確立された場合に優越性検定を実施し，優越性を検証することであった。

非劣性検定では，仮説「LCZ 200 mg は OLM 20 mg に比べて Δ 以上劣っていない」に対する帰無仮説「LCZ 200 mg は OLM 20 mg に比べて Δ 以上劣っている」を検定した。帰無仮説の検定結果が有意であった場合，LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する非劣性が確立されたものとした。

- 非劣性検定の帰無仮説及び対立仮説：$H_{0,n}: \mu - \nu \geq \Delta$ vs. $H_{1,n}: \mu - \nu < \Delta$（片側有意水準 0.025）

μ 及び ν は，それぞれ LCZ 200 mg 群と OLM 20 mg 群での msSBP のベースラインからの変化量（最終評価時 − ベースライン）を示し，Δ は非劣性限界を示す。「臨床試験における対照群の選

択とそれに関連する諸問題（平成 13 年 2 月 27 日，医薬審発第 136 号）」では，非劣性限界はプラセボと比較した際に実対照薬に確実に期待される最小の効果（値）を超えるべきではないとされている。OLM を投与した外国試験成績のメタアナリシスの結果（Püchler et al. 2001），実対照薬である OLM 20 mg を 8 週間投与した際の msSBP のベースラインからのプラセボ調整後の変化量は 9.77 mmHg であった。A1306 試験では，前述の外国試験成績及び臨床的観点に基づき，9.77 mmHg の約 1/5 に相当する 2 mmHg を非劣性限界として設定した。

優越性検定では，仮説「LCZ 200 mg は OLM 20 mg と等しくない」に対する帰無仮説「LCZ 200 mg は OLM 20 mg と等しい」を検定した。帰無仮説の検定結果が有意であった場合，LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性が検証されたものとした。

- 優越性の帰無仮説及び対立仮説：$H_{0,s}: \mu = \nu$ vs. $H_{1,s}: \mu \neq \nu$（両側有意水準 0.05）

μ 及び ν は，それぞれ前述と同様である。

非劣性検定の結果が有意であり，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する閉検定手順を用いた（Morikawa and Yoshida 1995）。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は，投与群を要因とし，msSBP のベースライン値を共変量とした一元配置共分散分析（one-way analysis of covariance，ANCOVA）を用いて解析した。

- 副次評価項目

副次評価項目のうち，最終評価時の msDBP，脈圧，早朝血圧及び夜間最低血圧のベースラインからの変化量に対する群間比較は，投与群を要因とし，それぞれの評価項目のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

ABPM による 24 時間 maSBP は，ベースラインから最終評価時の 1 時間ごとの変化量を，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た反復測定 ANCOVA モデルにより解析した。昼間及び夜間の maSBP，24 時間，昼間，及び夜間 maDBP についても，maSBP と同様に解析した。

血圧コントロール率及びレスポンダー率は，治療期の評価時点別に，投与群別に要約した。群間比較は，投与群を要因とし，血圧のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いた。

詳細については，「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

（2）部分集団解析

本剤の有効性に対する影響を検討するため，A1306 試験での以下の人口統計学的特性及びその他の特性別の部分集団解析の結果を示す。さらに，A2219 試験での性別及び年齢別，A1304 試験での腎機能別の部分集団解析の結果も示す。主な評価項目は最終評価時の血圧（msSBP 及び msDBP，maSBP 及び maDBP）のベースラインからの変化量とし，各部分集団の記述統計量を算出した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 腎機能［eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 60 未満，60 以上。ただし，A1304 試験では 30 未満，30 以上］
- ベースラインの msDBP（90 mmHg 未満，90 mmHg 以上）
- 糖尿病合併（有，無）
- 夜間降圧のタイプ別（dipper，non-dipper）

なお，事後解析として実施した A2316 試験での年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の部分集団解析結果も併せて示す。

（3）併合解析

本剤の有効性は，アジア人の高血圧患者を対象とした国際共同試験（A2219 試験）及びその継続試験である A2219E1 試験，並びに日本人を対象とした国内検証試験（A1306 試験）を中心に各試験の結果に基づき評価することとした。よって，併合解析は実施していない。

4.2 国内検証試験の用法・用量設定の根拠

国内検証試験（A1306 試験）の用法・用量は，先に外国で実施した軽症又は中等症の高血圧患者を対象に実施した臨床試験（A2201 試験）の結果を参考に，日本を含むアジアで実施した臨床試験（A2219 試験）の結果を踏まえて設定した。

A2219 試験では，LCZ の 3 用量の msSBP 及び msDBP に対する降圧効果はプラセボと比べて有意に大きく，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群間では主要評価項目の msDBP に対する降圧効果は LCZ 400 mg 群で最大であり，副次評価項目の msSBP では用量の増加に伴い降圧効果が増加することが確認された。FAS の最終評価時（Week 8）の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 投与群 − プラセボ群）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−11.86 mmHg，−12.57 mmHg，及び−15.38 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて msSBP が低下した。また，ABPM を用いて検討した 24 時間 maSBP 及び maDBP では，LCZ 100 mg に比べて LCZ 200 mg 及び 400 mg でさらなる降圧効果が確認された。FAS の最終評価時（Week 8）の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 投与群 − プラセボ群）は，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−13.26 mmHg，−15.37 mmHg，及び−16.17 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて maSBP が低下した。最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は LCZ 100 mg，200 mg，400 mg でそれぞれ 47.0%（47/100 名），49.0%（48/98 名），54.2%（52/96 名）であり，msSBP / msDBP の血圧コントロール率は LCZ の用量の増加に伴い上昇した。安全性については，LCZ の用量に依存した有害事象の発現率の増加は認められず，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与による安全性上の問題は認められなかった。なお，A2219 試験では，全集団の約 45%を日本人被験者が占めていたことから，全集団と日本人集団との有効性及び安全

性の結果の一貫性を検討した結果，両集団での有効性及び安全性に大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.2 項，2.7.4-2.1.1 項，5.1.1.1 項）。

本剤の用法については，A2201 試験及び A2219 試験で実施した 24 時間 ABPM の結果から，LCZ 1 日 1 回投与により 24 時間を通じて適切な降圧効果が確認された。また，A2201 試験及び A2219 試験の結果から LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg の maDBP 及び maSBP のトラフ/ピーク（T / P）比はいずれも 0.5 以上であったことから，1 日 1 回の用法で十分な降圧効果が得られたことが示されている。

以上より，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg でプラセボに優る降圧効果，並びに安全性が確認されたことから，本剤の臨床推定用量範囲は 100 mg～400 mg であると推定した。そのうち，随時血圧だけでなく 24 時間を通じて確実に降圧効果を示す LCZ 200 mg を通常用量として設定し，国内検証試験（A1306 試験）の検討用量を選択した。なお，第 III 相試験の実施にあたっては，PMDA との「医薬品[redacted]相談」の結果，[redacted]と判断したことから，LCZ 200 mg に加え，400 mg を検証試験の検討用量に追加し（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日），A1306 試験では，LCZ 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を確認するよう試験を計画した。

4.3 目標適応症に対する有効性

本項では，検証試験（A1306 試験）の結果を中心に，被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びその他の特性を示し，本剤の降圧効果及び血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。なお，その他の試験に関する有効性の結果は，[2.7.3-3.2 項] 及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

4.3.1 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びその他の特性

日本人の軽症又は中等症の高血圧患者単独での検証試験として実施した A1306 試験は，LCZ の 2 用量（200 mg 及び 400 mg）を 1 日 1 回 8 週間投与したときの有効性及び安全性を OLM 20 mg と比較評価した，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。

A1306 試験は，スクリーニング期，観察期，及び治療期（8 週間）の 3 期で構成された。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，被験者は治療期に LCZ 200 mg，400 mg（LCZ 200 mg を 1 週間投与後，LCZ 400 mg に強制増量），又は OLM 20 mg のいずれかを二重盲検下で投与された。有効性の主要評価項目は最終評価時（Week 8）の msSBP のベースライン（Week 0）からの変化量であり，主な副次評価項目は最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量，外来測定及び ABPM による脈圧，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，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）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であった。

A1306 試験では，ランダム化された 1161 名［ランダム化集団（RAN）：LCZ 200 mg 群 387 名，400 mg 群 385 名，及び OLM 20 mg 群 389 名］のうち，1105 名が試験を完了した。試験を中止した被験者は OLM 20 mg 群（26 名）と比べて LCZ 投与群（LCZ 200 mg 群 16 名，400 mg 群 14 名）で少なく，主な中止理由はいずれの投与群も有害事象及び効果不十分であった。RAN のすべての被験者が FAS に含まれた。FAS での各投与群の性別は男性が 68.2%～73.5%，年齢の平均値は 58～60 歳であり，65 歳以上の割合は 30.7%～35.0%であった。人種はすべて日本人であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で明らかな不均衡はなかったが，eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 以上 60 未満であった被験者の割合は LCZ 200 mg 群で 23.3%であり，LCZ 400 mg 群（29.4%）及び OLM 20 mg 群（33.7%）に比べて小さかった。また，糖尿病合併ありの被験者は，LCZ 投与群（LCZ 200 mg 群 7.5%，400 mg 群 9.1%）に比べて OLM 20 mg 群（11.1%）でわずかに多かった。ベースラインの血圧（平均値）はいずれの投与群も同程度であり，msSBP 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 及び 24 時間 maDBP は 91.8～92.9 mmHg であった。また，ベースライン時の夜間降圧のタイプが dipper であった被験者の割合は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群で，それぞれ 26.1%，22.9%，23.7%であった（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-1.3，Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

4.3.2 対象集団の特性

「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」では，多様な背景を有する本態性高血圧患者を対象とすべきであり，DBP と SBP の両方の上昇を示す軽症又は中等症の患者が含まれることが望ましいとしている。軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした用量設定試験（A2201 試験及び A2219 試験）では msDBP を中心に選択基準を設定し，検証試験（A1306 試験）では msSBP により選択基準を設定したが，いずれの試験も参加した被験者の多くは DBP と SBP の両方が上昇しており，選択基準の違いによる患者背景の大きな違いはみられなかった [2.7.3-3.1.3 項]。年齢は，外国試験及び国際共同試験では 18 歳以上，国内試験では 20 歳以上の被験者を対象とし，A2201 試験を除き選択基準で年齢の上限は設けなかった。また，心血管障害及び脳血管障害の既往歴又は合併症を有する患者に対しても，除外基準に抵触しない限り試験対象とした。糖尿病患者については，第 III 相試験以降，コントロール良好な糖尿病患者であれば試験対象とした。

また，特別な患者集団として，市販後に本剤の投与が予想される高齢者の高血圧患者（A2316 試験），高齢で脈圧の高い高血圧患者（A2216 試験），腎機能障害を伴う高血圧患者（A1304 試験），及び重症高血圧患者（A1305 試験）についてもそれぞれの試験で対象とした。

4.3.3 有効性の結果

4.3.3.1 降圧効果

（1）msSBP のベースラインからの変化量

A1306 試験では，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 に対する非劣性検定（非劣性限界 2 mmHg）を実施し，非劣性が確立された場合に優越性検定を実施するという閉検定手順を採用した。

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（Table 4-1）。

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 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−18.21 mmHg，−20.18 mmHg，及び−13.20 mmHg であった。非劣性検定での LCZ 200 mg 群と OLM 20 mg 群との比較では，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 であり，95% CI の上限が事前に設定した非劣性限界（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確立された（$p < 0.001$）。また，LCZ 200 mg 群の変化量は 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，ベースラインからの変化量の投与群間差（LCZ 400 mg 群 – OLM 20 mg 群）は−6.97 mmHg であり，LCZ 400 mg 群の変化量は OLM 20 mg 群に比べて大きかった。

Table 4-1 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 OLM の効果の比較（A1306 試験，FAS）

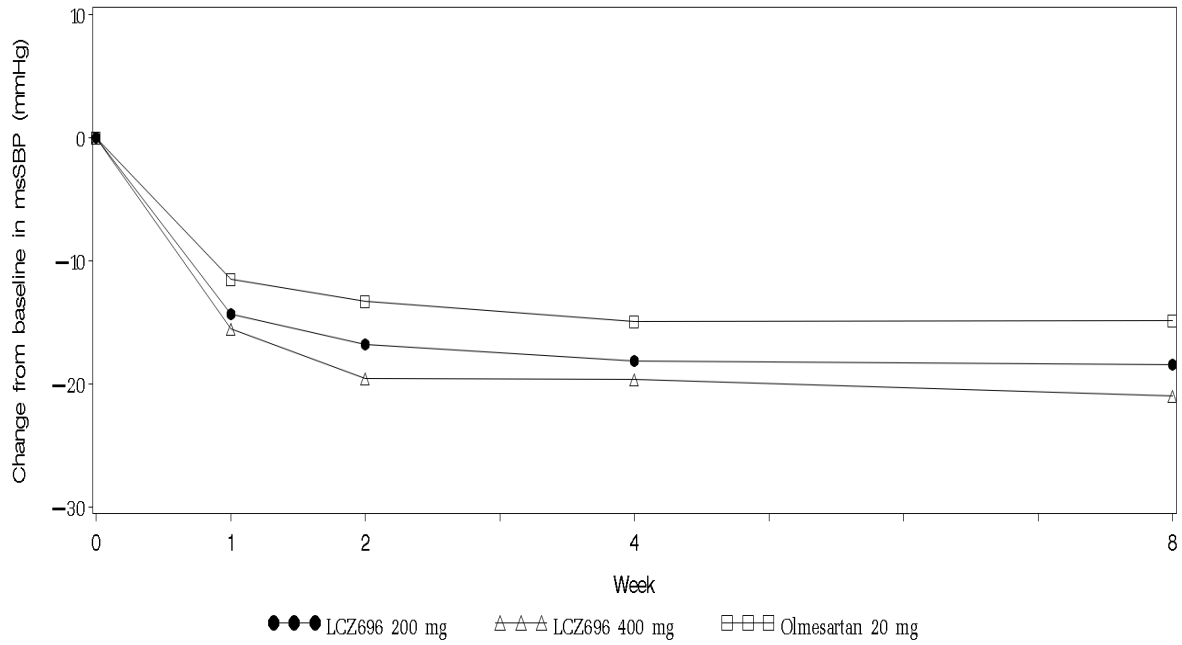
		ベースラインからの変化量（mmHg）			
投与群	N	LSmean（SE）			
LCZ 200 mg	387	−18.21 (0.702)			
LCZ 400 mg	385	−20.18 (0.704)			
OLM 20 mg	389	−13.20 (0.700)			
		ベースラインからの変化量の投与群間差			
群間比較		LSmean（SE）	95% CI	p 値（非劣性）[a]	p 値（優越性）[b]
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		−5.01 (0.991)	(−6.949, −3.061)	< 0.001*	< 0.001**
LCZ 400 mg vs.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

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-1.3
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
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。
* 片側有意水準 0.025 で有意であることを示す。
** 両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。
a）非劣性限界（2 mmHg）を設定し，LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性を確認した。
b）LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する優越性を検証した。

投与開始後の msSBP は，いずれの投与群もベースラインに比べて低下した。

LCZ 200 mg 群の msSBP の変化量（平均値）は，OLM 20 mg 群に比べて Week 1 から大きく，その傾向は Week 8 まで維持された。LCZ 400 mg 群の msSBP の変化量は，Week 2 以降，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。なお，Week 4 以降では，msSBP の変化量はいずれの投与群も安定して推移した（Figure 4-2）。

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



Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Figure 14.2-1.3

（2）msDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msDBP は，いずれの投与群もベースラインから低下した（Table 4-2）。

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 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−7.76 mmHg，−8.79 mmHg，及び−5.91 mmHg であった。

変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）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，いずれの LCZ 群も OLM 20 mg 群に比べて低下した。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 4-2 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

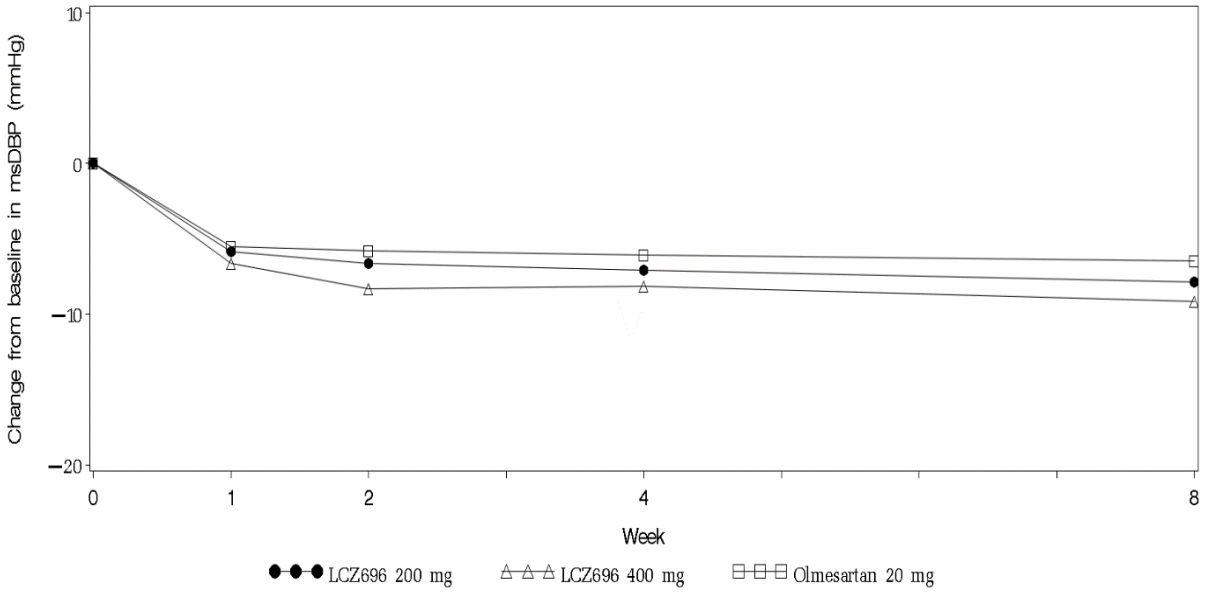
投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
LCZ 200 mg	387	−7.76 (0.404)		
LCZ 400 mg	385	−8.79 (0.406)		
OLM 20 mg	389	−5.91 (0.404)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean（SE）	95% CI	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		−1.85 (0.571)	(−2.976, −0.734)	0.001
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−2.89 (0.572)	(−4.008, −1.762)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

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-2.3
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
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。

投与開始後の msDBP は，いずれの投与群もベースラインに比べて低下した。

LCZ 200 mg 群の msDBP の変化量（平均値）は，OLM 20 mg 群に比べて Week 1 から大きく，その傾向は Week 8 まで維持された。LCZ 400 mg 群の msDBP の変化量は，Week 2 以降，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。なお，Week 4 以降では，msDBP の変化量はいずれの投与群も安定して推移した（Figure 4-3）。

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



Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Figure 14.2-1.4

（3）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 のレスポンダー率，及び msDBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった（Table 4-3）。また，8 週間を通し，いずれの時点も，LCZ 投与群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP のレスポンダー率，及び msDBP のレスポンダー率は，OLM 20 mg 群に比べて高かった（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-3.2，Table 14.2-3.9，Table 14.2-3.11）。

Table 4-3　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及びレスポンダー率（A1306 試験，FAS）

	群間比較（A vs. B）	投与群 A n / N (%)	投与群 B n / N (%)	オッズ比	95% CI	p 値
msSBP / msDBP の血圧コントロール率 a)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	170/387 (43.9)	128/389 (32.9)	1.67	(1.23, 2.26)	< 0.001
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	179/385 (46.5)	128/389 (32.9)	2.00	(1.47, 2.71)	< 0.001
msSBP のレスポンダー率 a)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	224/387 (57.9)	167/389 (42.9)	1.86	(1.39, 2.48)	< 0.001
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	243/385 (63.1)	167/389 (42.9)	2.40	(1.79, 3.22)	< 0.001
msDBP のレスポンダー率 b)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	269/387 (69.5)	236/389 (60.7)	1.66	(1.20, 2.31)	0.002
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	270/385 (70.1)	236/389 (60.7)	1.87	(1.34, 2.61)	< 0.001

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.8，Table 14.2-3.10
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
a) オッズ比，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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
b) オッズ比，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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

A1306 試験では，事後解析として JSH 2019 の年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の降圧目標に基づく msSBP / msDBP の血圧コントロール率及びレスポンダー率を算出した（Table 4-4）。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 400 mg 群では OLM 20 mg 群に比べて高かったが［オッズ比（95% CI）1.77（1.21～2.59），以下同様］，LCZ 200 mg 群では OLM 20 mg 群と同程度であった［1.28（0.86～1.89）］。また，LCZ 400 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は LCZ 200 mg 群に比べて高かった（17.6%，21.8%）。最終評価時の msSBP のレスポンダー率及び msDBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった。また，LCZ 400 mg 群のレスポンダー率は LCZ 200 mg 群に比べて高かった。

Table 4-4　最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及びレスポンダー率（A1306 試験，事後解析，FAS）

	群間比較（A vs. B）	投与群 A n / N (%)	投与群 B n / N (%)	オッズ比	95% CI	p 値
msSBP / msDBP の血圧コントロール率 a)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	68/ 387 (17.6)	56/ 389 (14.4)	1.28	(0.86, 1.89)	0.220
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	84/ 385 (21.8)	56/ 389 (14.4)	1.77	(1.21, 2.59)	0.003
msSBP のレスポンダー率 a)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	171/ 387 (44.2)	141/ 389 (36.2)	1.39	(1.04, 1.86)	0.024
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	201/ 385 (52.2)	141/ 389 (36.2)	1.91	(1.43, 2.55)	< 0.001
msDBP のレスポンダー率 b)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	200/ 387 (51.7)	174/ 389 (44.7)	1.36	(1.02, 1.82)	0.035
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	214/ 385 (55.6)	174/ 389 (44.7)	1.65	(1.23, 2.21)	< 0.001

Source：5.3.5.3-3-A1306 試験-Table 14.2-3.1nc，Table 14.2-3.8nc，Table 14.2-3.10nc
N = ベースライン及び最終評価時（Week 8 又は LOCF）に血圧が測定された被験者数
a) オッズ比，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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
b) オッズ比，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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

（4）外来測定による脈圧

最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）は，いずれの投与群もベースラインから低下した（Table 4-5）。

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。

変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）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，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて脈圧が低下した。

Table 4-5　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（A1306 試験，FAS）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
LCZ 200 mg	387	−10.49 (0.471)		
LCZ 400 mg	385	−11.30 (0.472)		
OLM 20 mg	389	−7.34 (0.470)		
		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		−3.16 (0.665)	(−4.460, −1.850)	< 0.001
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−3.96 (0.666)	(−5.270, −2.658)	< 0.001

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-5.1
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
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，脈圧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。

4.3.3.2　血圧日内変動に及ぼす影響

24 時間，昼間，及び夜間の maSBP 及び maDBP，並びに早朝血圧，夜間最低血圧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 のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP は，いずれの投与群もベースラインから低下した（Table 4-6）。

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 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−13.44 mmHg，−14.99 mmHg，及び−8.78 mmHg であった。

変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−4.66 mmHg，−6.20 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて maSBP が低下した。また，変化量は，LCZ 200 mg 群よりも LCZ 400 mg 群で大きかった。

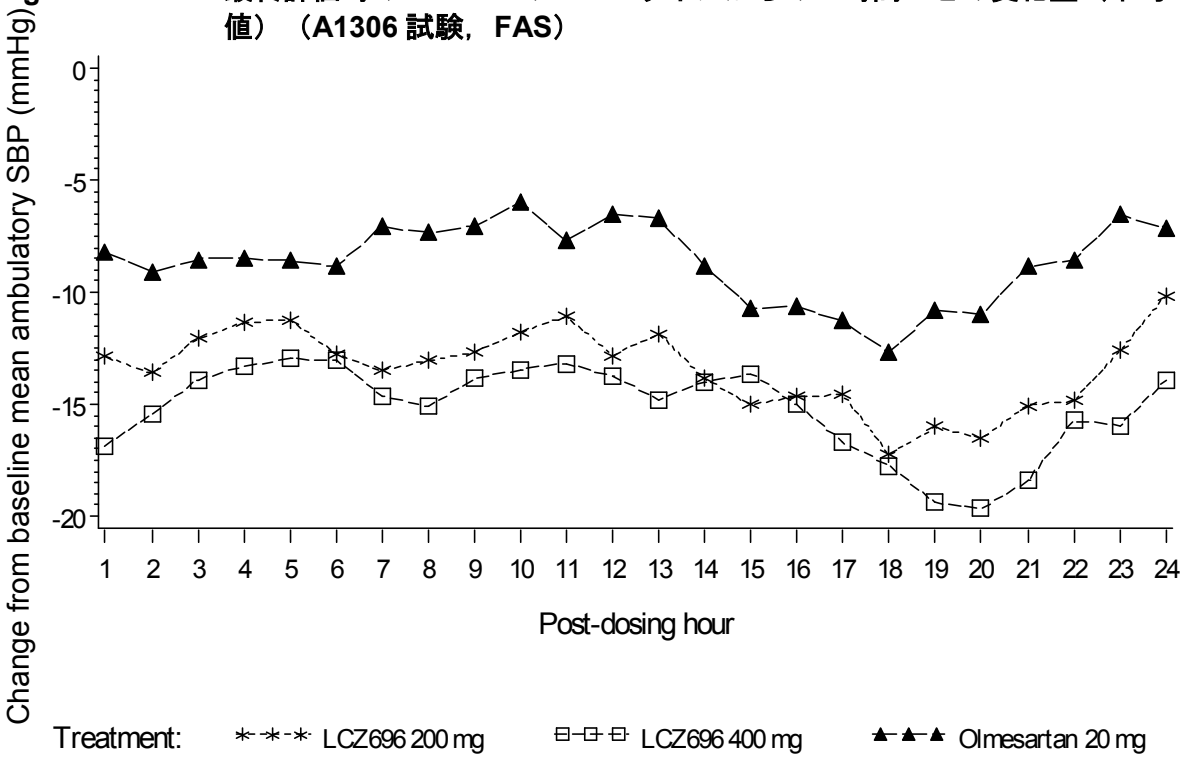
Table 4-6 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） 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：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.1
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
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，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む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

LCZ 投与群での最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）は，24 時間にわたるすべての時点で，OLM 20 mg 群に比べて大きかった。また，ほとんどの時点で，LCZ 400 mg 群の変化量は LCZ 200 mg 群に比べて大きかった（Figure 4-4）。

Figure 4-4 最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A1306 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Figure 14.2-1.7

最終評価時の 24 時間 maDBP は，いずれの投与群もベースラインから低下した（Table 4-7）。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−7.65 mmHg，−8.44 mmHg，及び−5.56 mmHg であった。

変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.08 mmHg，−2.88 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて maDBP が低下した。また，LCZ 400 mg 群の変化量は LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。

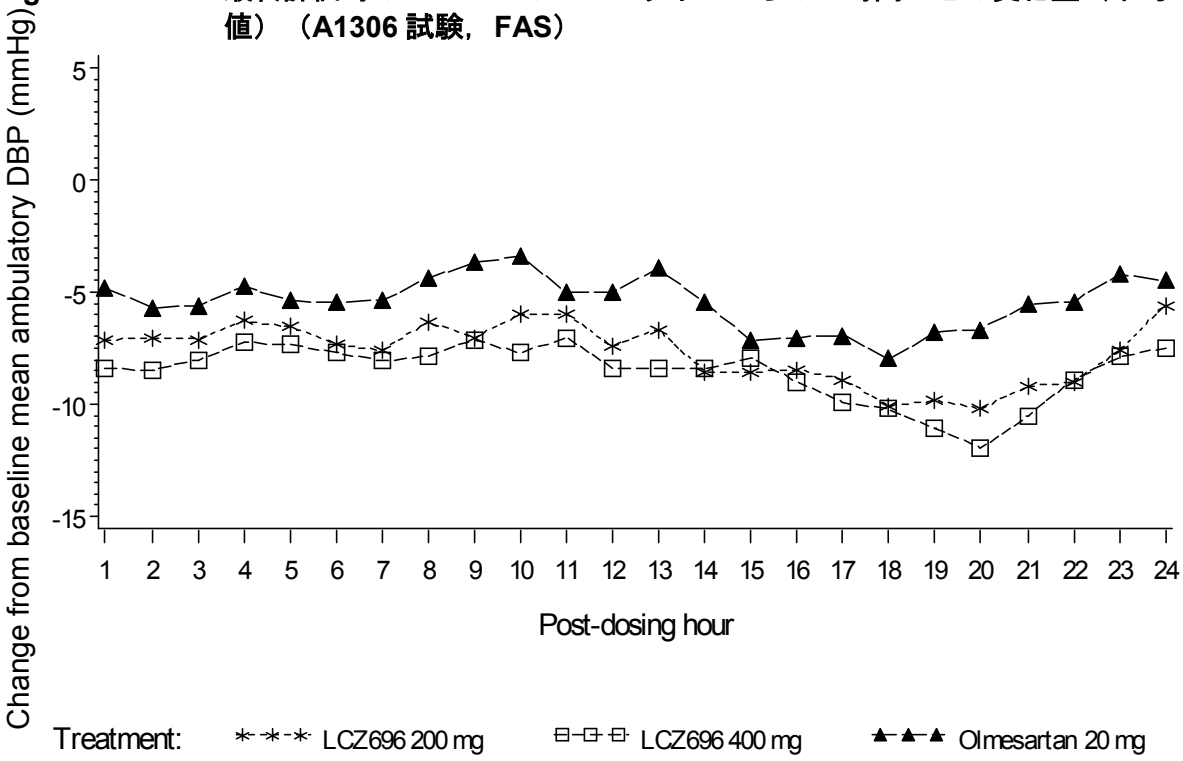
Table 4-7　最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

		ベースラインからの変化量（mmHg）		
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：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.2
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
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，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む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

LCZ 投与群での最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）は，24 時間にわたるすべての時点で，OLM 20 mg 群に比べて大きかった。また，ほとんどの時点で，LCZ 400 mg 群の変化量は LCZ 200 mg 群に比べて大きかった（Figure 4-5）。

Figure 4-5　最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A1306 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Figure 14.2-1.8

- 最終評価時の昼間及び夜間の maSBP

最終評価時の昼間及び夜間の maSBP は，いずれの投与群もベースラインから低下した（Table 4-8）。

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。変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−4.72 mmHg，−6.57 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて昼間の maSBP が低下した。また，変化量は，LCZ 200 mg 群よりも LCZ 400 mg 群で大きかった。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（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。変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−4.49 mmHg，−5.45 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて夜間の maSBP が低下した。また，変化量は，LCZ 200 mg 群よりも LCZ 400 mg 群で大きかった。

Table 4-8　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（A1306 試験，FAS）

			ベースラインからの変化量（mmHg）		
	投与群	N	LSmean（SE）		
昼間	LCZ 200 mg	216	−12.60 (0.747)		
	LCZ 400 mg	216	−14.44 (0.747)		
	OLM 20 mg	200	−7.87 (0.776)		
			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		−4.72 (1.077)	(−6.837, −2.607)	< 0.001
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−6.57 (1.078)	(−8.686, −4.452)	< 0.001
			ベースラインからの変化量（mmHg）		
	投与群	N	LSmean（SE）		
夜間	LCZ 200 mg	216	−15.13 (0.747)		
	LCZ 400 mg	216	−16.09 (0.747)		
	OLM 20 mg	200	−10.65 (0.776)		
			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		−4.49 (1.077)	(−6.601, −2.371)	< 0.001
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−5.45 (1.078)	(−7.562, −3.328)	< 0.001

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.11
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
昼間：午前 6 時～午後 10 時
夜間：午後 10 時～翌日午前 6 時
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び時間（昼間，夜間）を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と時間との交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

- 最終評価時の昼間及び夜間の maDBP

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP は，いずれの投与群もベースラインから低下した（Table 4-9）。

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）の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.06 mmHg，−3.05 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて昼間の maDBP が低下した。また，LCZ 400 mg 群の変化量は，LCZ 200 mg 群に比べてやや大きかった。

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）の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.03 mmHg，−2.64 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて夜間の maDBP が低下した。また，LCZ 400 mg 群の変化量は，LCZ 200 mg 群に比べてやや大きかった。

Table 4-9 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（A1306 試験，FAS）

	投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
昼間	LCZ 200 mg	216	−7.01 (0.506)		
	LCZ 400 mg	216	−8.00 (0.506)		
	OLM 20 mg	200	−4.95 (0.526)		
			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		−2.06 (0.729)	(−3.493, −0.628)	0.005
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−3.05 (0.730)	(−4.478, −1.612)	< 0.001
	投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
夜間	LCZ 200 mg	216	−8.82 (0.506)		
	LCZ 400 mg	216	−9.42 (0.506)		
	OLM 20 mg	200	−6.79 (0.526)		
			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		−2.03 (0.729)	(−3.464, −0.599)	0.006
	LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−2.64 (0.730)	(−4.071, −1.205)	< 0.001

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.12
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
昼間：午前 6 時～午後 10 時
夜間：午後 10 時～翌日午前 6 時
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び時間（昼間，夜間）を要因，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし，投与群と時間との交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

- 最終評価時の早朝血圧

最終評価時の maSBP の早朝血圧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 maSBP の早朝血圧は，いずれの投与群もベースラインから低下した。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−12.79 mmHg，−15.23 mmHg，及び−7.23 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−5.56 mmHg，−8.00 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて maSBP の早朝血圧が低下した。

また，maSBP と同様に，最終評価時の maDBP の早朝血圧は，いずれの投与群もベースラインから低下した。変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.69 mmHg，−4.01 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて maDBP の早朝血圧が低下した（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-7.2）。

LCZ 投与群の早朝血圧は，ベースラインから大きく低下し，OLM 20 mg 群を上回る降圧効果がみられた。

Table 4-10 最終評価時の maSBP の早朝血圧のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
LCZ 200 mg	216	−12.79 (0.922)		
LCZ 400 mg	216	−15.23 (0.923)		
OLM 20 mg	199	−7.23 (0.960)		
		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		−5.56 (1.331)	(−8.174, −2.948)	< 0.001
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−8.00 (1.333)	(−10.620, −5.384)	< 0.001

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-7.1
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
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，maSBP の早朝血圧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。

- 最終評価時の夜間最低血圧

最終評価時の maSBP の夜間最低血圧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 maSBP の夜間最低血圧は，いずれの投与群もベースラインから低下した。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−16.68 mmHg，−16.32 mmHg，及び−10.63 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−6.05 mmHg，−5.69 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて maSBP の夜間最低血圧が低下した。

また，maSBP と同様に，最終評価時の maDBP の夜間最低血圧は，いずれの投与群もベースラインから低下した。変化量の投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−3.20 mmHg，−2.75 mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて maDBP の夜間最低血圧が低下した（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-7.4）。

LCZ 投与群の夜間最低血圧は，ベースラインから大きく低下し，OLM 20 mg 群を上回る降圧効果がみられた。

Table 4-11　最終評価時の maSBP の夜間最低血圧のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
LCZ 200 mg	216	−16.68 (0.806)		
LCZ 400 mg	216	−16.32 (0.807)		
OLM 20 mg	200	−10.63 (0.839)		
		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		−6.05 (1.164)	(−8.332, −3.762)	< 0.001
LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg		−5.69 (1.164)	(−7.977, −3.404)	< 0.001

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-7.3
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
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，maSBP の夜間最低血圧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。

4.3.4　バイオマーカーに対する LCZ の影響

NEP 阻害作用及び AT_1 受容体拮抗作用，腎臓及び心血管に対する臓器保護作用に関連するバイオマーカーの主な結果を本項に示す [2.7.3-3.4 項]。その他のバイオマーカーを検討した試験の結果については，「1.13.1-1-2.7.2」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」，及び第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

4.3.4.1　NEP 阻害及び AT_1 受容体拮抗作用に関するバイオマーカー

NEP 阻害作用に関連するバイオマーカーとして血漿中 cGMP 濃度及び血漿中 ANP 濃度，AT_1 受容体拮抗作用に関連するバイオマーカーとして PRC を検討した。

血漿中 cGMP 濃度は，A2201 試験では，最終評価時の血漿中 cGMP 濃度（幾何平均）は，VAL 投与群（VAL 80 mg，160 mg，320 mg 群）ではベースラインから減少する傾向がみられたのに対し，LCZ 投与群及び AHU 200 mg 群では増加した。なお，プラセボ群では，血漿中 cGMP 濃度の変化はみられなかった。血漿中 ANP 濃度（幾何平均）及び PRC は LCZ 投与群でいずれもベースラインから増加した（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-5.4，Table 14.2-5.5）。

以上より，LCZ を投与したとき，高血圧患者での NEP 阻害及び AT_1 受容体拮抗作用が示唆された。

4.3.4.2　腎保護作用に関連するバイオマーカー

腎保護作用に関連するバイオマーカーとして尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）を検討した。

A2201 試験，A2219 試験，及び A1304 試験では，高血圧患者又は腎機能障害を伴う高血圧患者に LCZ を 8 週間投与したとき，UACR はベースラインから減少する傾向を示し，腎臓に対する

保護作用が示唆された（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-5.6，5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-7.1，5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-5.1）。

4.3.4.3 心保護作用に関連するバイオマーカー

心保護作用に関連するバイオマーカーとして，血漿中 MR-proANP 濃度，血漿中 BNP 濃度，及び血漿中 NT-proBNP 濃度を高血圧患者及び心不全患者で検討した。

A2219 試験では，血漿中 MR-proANP 濃度，血漿中 BNP 濃度，及び血漿中 NT-proBNP 濃度は，いずれもベースラインから低下した（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-7.1）。

A1306 試験では，最終評価時の血漿中 NT-proBNP 濃度は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群で同程度に減少し，それぞれの減少の程度は OLM 20 mg 群に比べて大きかった（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-8.1）。

なお，LVEF が保持された心不全患者を対象に，LCZ の有効性，安全性，及び忍容性を VAL との比較により評価した B2214 試験では，主要評価項目である Week 12 評価時の LCZ 群の血漿中 NT-proBNP 濃度は，VAL 群と比べて有意に減少した。また，LVEF が低下した心不全患者を対象に，LCZ のエナラプリルに対する優越性を検証した B2314 試験では，探索的評価項目である 4 週時，8 ヵ月時の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均は，いずれの時点でもエナラプリル群と比べて小さく，結果の解釈には留意が必要であるものの，投与群間に差がみられた。LVEF が低下した日本人の心不全患者を対象に，LCZ の有効性及び安全性をエナラプリルとの比較により評価した B1301 試験では，主要な副次評価項目である LCZ 群の NT-proBNP 濃度の対ベースライン比の幾何平均は，いずれの評価時点でもエナラプリル群と比べて小さく，結果の解釈には留意が必要であるものの，投与群間に有意な差がみられた（1.13.1-1-2.7.3）。

以上より，LCZ を投与したとき，高血圧患者及び心不全患者での心保護作用が示唆された。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

4.4.1.1 主な人口統計学的特性及びその他の特性

A2219 試験及び A1306 試験を中心に検討した，ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性（性別，年齢，腎機能，ベースラインの msDBP，及び糖尿病合併の有無）別の部分集団解析による有効性の結果を示す [2.7.3-3.3.2 項]。

性別

A2219 試験の男性と女性はそれぞれ 275 名（70.7%），114 名（29.3%）であり，A1306 試験ではそれぞれ 818 名（70.5%），343 名（29.5%）であった。A2219 試験のベースラインの msSBP 及び msDBP に男女間で大きな違いはみられなかった。A1306 試験ではベースラインの msSBP は男女間で大きな違いはみられなかったが，msDBP では男性に比べて女性で低かった。最終評価時

の msSBP 及び msDBP の変化量（平均値）は，性別にかかわらず，いずれの LCZ 投与群（A2219 試験：LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群，A1306 試験：LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群）もプラセボ群又は OLM 20 mg 群に比べて大きかった。いずれの LCZ 投与群も msSBP 及び msDBP の変化量は，男性に比べて女性で大きい傾向がみられたが，これらの傾向はプラセボ群又は OLM 20 mg 群でも同様にみられ，LCZ による男女間の降圧効果に大きな違いはないと考えた。

年齢

A2219 試験の高齢者（65 歳以上）の割合は全体の約 10%（41/389 名）であった。高齢者のベースラインの msSBP は非高齢者に比べて高かったが，msDBP では非高齢者に比べて低い傾向がみられた。最終評価時の msSBP 及び msDBP の変化量（平均値）は，高齢者及び非高齢者ともに LCZ 投与群（LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群）はプラセボ群に比べて大きく，高齢者，非高齢者によらず降圧効果がみられた。

A1306 試験では，高齢者は全体の約 30%（382/1161 名）を占めていた。高齢者のベースラインの msSBP は，非高齢者（779 名）と同程度であったが，msDBP では非高齢者に比べて低い傾向がみられた。高齢者のベースラインの外来測定による脈圧は，非高齢者に比べて大きかった。高齢者，非高齢者にかかわらず，最終評価時の msSBP，msDBP，及び脈圧のベースラインからの変化量（平均値）はいずれの LCZ 投与群（LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群）も OLM 20 mg 群に比べて大きかった。最終評価時の msSBP の変化量は，LCZ 投与群での非高齢者と高齢者で大きな違いはみられなかったが，msDBP の変化量は非高齢者に比べて高齢者で小さかった。また，最終評価時の外来測定による脈圧の変化量は，非高齢者に比べて高齢者でやや大きい傾向がみられた。

高齢者の高血圧患者を対象とした A2316 試験では，75 歳未満（461 名）及び 75 歳以上（127 名）による部分集団解析を実施した。ベースラインの msSBP は 75 歳未満と 75 歳以上の被験者で大きな違いはみられなかったが，msDBP では 75 歳未満に比べて 75 歳以上の被験者で低い傾向がみられた。Week 10 評価時（LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較）の msSBP 及び msDBP の変化量（平均値）は，75 歳未満及び 75 歳以上の被験者ともに，OLM 群に比べて LCZ 群で大きかった。LCZ 群での Week 10 評価時の msSBP の変化量は，75 歳未満に比べて 75 歳以上の被験者でやや大きかったが，msDBP の変化量ではやや小さかった。

以上より，非高齢者，高齢者ともに，msSBP 及び msDBP が低下したことから，高齢者においても LCZ を投与することで，SBP 及び脈圧を低下させることができると考えられた。

腎機能

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験では，ベースラインの eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 未満と 30 以上の被験者は，それぞれ 7 名，25 名であった。ベースラインの msSBP 及び msDBP は，30 未満に比べて 30 以上の被験者で高かった。最終評価時の msSBP

及び msDBP（平均値）は，30 未満及び 30 以上の被験者ともに，ベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の変化量（平均値）は，30 未満に比べて 30 以上の被験者でいずれも大きかったが，これはベースラインの違いによるものと考えられる。

A1306 試験では，ベースラインの eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 以上 60 未満，60 以上 90 未満，及び 90 以上の被験者は，それぞれ 334 名，767 名，及び 60 名であった。ベースラインの msSBP は，30 以上 60 未満と 60 以上の被験者で大きな違いはみられなかったが，msDBP では 30 以上 60 未満に比べて 60 以上の被験者で高かった。最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，eGFR 別（30 以上 60 未満，60 以上）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて大きく，LCZ の降圧効果に eGFR 別で大きな違いはみられなかった。

特定の部分集団では被験者数が少なく，解釈には注意が必要であるものの，eGFR 別の降圧効果に大きな違いはなかった。

ベースラインの msDBP

A1306 試験では，ベースラインの msDBP（mmHg）が 90 未満と 90 以上の被験者は，それぞれ 349 名，812 名であった。90 未満の被験者のベースラインの msSBP は 90 以上の被験者と同程度であった。最終評価時の msSBP 及び msDBP の変化量（平均値）は，90 未満及び 90 以上の被験者ともに，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて大きかった。最終評価時の msSBP の変化量（平均値）は，90 未満と 90 以上の被験者で同程度であったが，最終評価時の msDBP の変化量では 90 未満に比べて 90 以上の被験者で大きかった。

糖尿病合併

A1306 試験では，糖尿病合併ありとなしの被験者は，それぞれ 107 名，1054 名であった。ベースラインの msSBP は糖尿病合併ありに比べてなしの被験者で低く，msDBP では高い傾向がみられた。最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，糖尿病合併ありとなしの被験者ともに，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて大きかった。最終評価時の msSBP 及び msDBP の変化量（平均値）は，糖尿病合併ありの被験者に比べてなしの被験者で大きい傾向がみられた。

糖尿病合併ありの被験者数が少なく，解釈には注意が必要であるものの，糖尿病の合併有無別の降圧効果に大きな違いはなかった。

以上より，特定の部分集団では被験者数が少なく，解釈には注意が必要であるものの，いずれの部分集団に対しても本剤は有効であり，降圧効果に大きな違いはみられなかった。

4.4.1.2 夜間降圧のタイプ（dipper，non-dipper）

夜間降圧のタイプ（dipper，non-dipper）別の本剤の有効性を，昼間，及び夜間の maSBP 及び maDBP を指標に検討した A1306 試験の結果を示す [2.7.3-3.3.3 項]。

dipper と non-dipper の被験者は，それぞれ 250 名，382 名であった。non-dipper での昼間のベースラインの maSBP は dipper に比べて低く，夜間のベースラインの maSBP では dipper に比べて高かった。昼間及び夜間の maSBP の変化量（最小二乗平均）は，夜間降圧のタイプにかかわらず，いずれの LCZ 投与群（LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群）も OLM 20 mg 群に比べて大きかった。特に non-dipper の昼間及び夜間の maSBP については，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて msSBP が低下した。なお，昼間及び夜間の maDBP についても，maSBP と同様の傾向が dipper 及び non-dipper でみられた。

4.4.2 特別な患者集団での検討

4.4.2.1 高齢者の高血圧患者（A2316 試験）

A2316 試験は，日本人を含むアジア人の高齢者（65 歳以上）の高血圧患者を対象に，LCZ の有効性及び安全性を OLM と比較評価した，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。本試験は，スクリーニング期，観察期，及び治療期（14 週間）の 3 期で構成された。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，治療期開始時に LCZ 群又は OLM 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。最初の 4 週間は LCZ 100 mg 又は OLM 10 mg を投与し，その後 LCZ 200 mg 又は OLM 20 mg に強制増量し，6 週間投与した。Week 10 で，血圧コントロールが不十分であった被験者については，それぞれ LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg に任意増量し，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 4 週間投与した。主要評価項目は Week 10 評価時（LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較）の msSBP のベースラインからの変化量とし，主な副次評価項目は，Week 10 評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量であった。

本試験では，ランダム化された 588 名（RAN：LCZ 群 296 名，OLM 群 292 名，以後同順）のうち，545 名（272 名，273 名）が試験を完了した。試験を中止した被験者は OLM 群（19 名）に比べて LCZ 群（24 名）で多く，LCZ 群での主な中止理由は有害事象であった。RAN のすべての被験者が FAS に含まれた。FAS での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。各投与群での性別は男性がそれぞれ 48.0%，52.1%であった。年齢の平均値はいずれも 71 歳であり，75 歳以上の割合はそれぞれ 18.9%，24.3%であった。人種は，黒人 1 名を除き，アジア人であった。eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 以上 60 未満の被験者の割合は，それぞれ 22.6%，21.2%であった。糖尿病合併ありの被験者の割合は，それぞれ 15.5%，17.8%であった。ベースラインの血圧（平均値）はいずれの投与群でも同程度であり，msSBP は 160.5 mmHg，160.0 mmHg，msDBP は 84.6 mmHg，85.2 mmHg，外来測定による脈圧は 75.9 mmHg，74.8 mmHg，

24 時間 maSBP は 147.4 mmHg，145.7 mmHg，24 時間 maDBP は 84.9 mmHg，83.5 mmHg，ABPM による脈圧は 62.5 mmHg，62.2 mmHg であった（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-1.3，Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

FAS での Week 10 評価時（LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較）の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−6.60 mmHg であり，投与群間に有意な差がみられた（$p < 0.001$）（Table 4-12）。なお，Week 14 評価時（LCZ 200 mg 又は 400 mg と OLM 20 mg 又は 40 mg の比較）も LCZ 群は OLM 群に比べ msSBP が低下したが，Week 4 評価時（LCZ 100 mg と OLM 10 mg の比較）では大きな差はみられなかった。Week 10 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 群で−14.23 mmHg，OLM 群で−9.14 mmHg であった。変化量の投与群間差（95% CI）は，−5.09（−6.58～−3.60）mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて maSBP が低下した。Week 10 評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群で 59.3%，OLM 群で 44.7%であり［オッズ比（95% CI）2.13（1.49～3.05）］，高齢者の高血圧患者での良好な降圧効果が確認された [2.7.3-3.3.1.1 項]。

Table 4-12　Week 10 評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2316 試験，FAS）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） 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：5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-1.2b
N = ベースライン及び Week 10 評価時に血圧が測定された被験者数
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。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

4.4.2.2　高齢で脈圧の高い高血圧患者（A2216 試験）

A2216 試験は，日本人を含む高齢で脈圧の高い高血圧患者を対象に，LCZ の有効性及び安全性を OLM と比較した，多施設共同，ランダム化，二重盲検，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，観察期，二重盲検治療期（12 週間），及び二重盲検継続治療期（52 週間）の 4 期で構成された。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，二重盲検治療期開始時に LCZ 群又は OLM 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。最初に LCZ 群は LCZ 200 mg，OLM 群は OLM 20 mg を 4 週間投与し，その後 LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg に強制増量し，8 週間投与した。二重盲検継続治療期では，LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg を 40 週間投与した。二重盲検継続治療期の開始時に降圧目標（msSBP が 140 mmHg 未満及び msDBP が 90 mmHg 未満）に達していた被験者では，LCZ 又は OLM の単独投与を継続したが，血圧コントロールが不十分であった被験者

では，LCZ 又は OLM に追加して，各国の規制／医療慣行に応じて，非盲検下で AML，HCTZ の順に併用することを可能とした。AML，HCTZ の追加又は増量は Week 12 から Week 24 までとした。Week 24 以降は，AML 及び HCTZ の用量を維持して併用した。主要評価項目は主要評価時（Week 12）の平均 CASP のベースラインからの変化量，主な副次評価項目は，主要評価時（Week 12）の平均中心脈圧（CPP）のベースラインからの変化量であった。

本試験では，ランダム化された 454 名（LCZ 群 229 名，OLM 群 225 名，以下同順）のうち 367 名（80.8%）が試験を完了した。治験薬投与を中止した被験者は，LCZ 群で 45 名（19.7%），OLM 群で 42 名（18.7%）であり，主な中止理由はいずれの投与群も同意撤回及び有害事象であった。ランダム化されたすべての被験者が FAS に含まれた。FAS での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。各投与群での性別は男性がそれぞれ 52.0%，52.4%であった。年齢の平均値はそれぞれ 68.2 歳，67.2 歳であり，75 歳以上の割合はそれぞれ 14.0%，12.0%であった。人種は，いずれの投与群も白人が約 64%であった。eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 以上 60 未満の被験者の割合は，それぞれ 12.7%，14.7%であった。糖尿病の合併ありの被験者の割合はそれぞれ 28.4%，28.9%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。全被験者での中心血圧の測定値（平均値）は，CASP は 144.0 mmHg，144.9 mmHg，中心大動脈拡張期血圧（CADP）は 89.0 mmHg，91.1 mmHg，CPP は 54.97 mmHg，53.78 mmHg であった。ベースラインの血圧（平均値）は，msSBP は 161.1 mmHg，161.8 mmHg，msDBP は 86.8 mmHg，87.7 mmHg，外来測定による脈圧は 74.35 mmHg，74.14 mmHg，24 時間 maSBP は 145.3 mmHg，144.6 mmHg，24 時間 maDBP は 85.7 mmHg，86.6 mmHg，及び ABPM による脈圧は 59.6 mmHg，58.0 mmHg であった（5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-1.3b，Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

FAS での主要評価時の平均 CASP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群で−12.57 mmHg，OLM 群で−8.90 mmHg であった。変化量の投与群間差（95% CI）は−3.66 mmHg（−6.45，−0.87）であり，投与群間に有意な差がみられた（p = 0.010，ANCOVA）（Table 4-13）。主要評価時の平均 CADP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群で−6.10 mmHg，OLM 群で−4.97 mmHg であった。変化量の投与群間差は−1.13 mmHg であり，CADP の低下はいずれの投与群も同程度であった。主要評価時の平均大動脈脈波伝播速度（PWV）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群で−0.68 m/s，OLM 群で−0.57 m/s であった。変化量の投与群間差は−0.11 m/s であり，PWV の低下はいずれの投与群も同程度であった。

主要評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群で−20.84 mmHg，OLM 群で−14.57 mmHg であった。変化量の投与群間差は−6.27 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて msSBP が低下した。主要評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群で−7.86 mmHg，OLM 群で−5.58 mmHg であった。変化量の投与群間差は−2.28 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて msDBP が低下した。

高齢で脈圧の高い高血圧患者に LCZ を投与した場合に，msSBP 及び msDBP の良好な降圧効果が確認されると同時に，中心血圧についても降圧効果がみとめられた [2.7.3-3.3.1.2 項]。

Table 4-13　主要評価時の平均 CASP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）

投与群	n	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
LCZ	207	−12.57 (1.01)		
OLM	206	−8.90 (1.01)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
投与群間比較		LSmean（SE）	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		−3.66 (1.42)	(−6.45, −0.87)	0.010*

Source：5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-1.2a
N = ベースライン及び主要評価時に血圧が測定された被験者数
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，CASP 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。

4.4.2.3　腎機能障害を伴う高血圧患者（A1304 試験）

A1304 試験は，腎機能障害を伴う日本人高血圧患者［eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 15 以上 60 未満］を対象に，LCZ の安全性及び有効性を評価した，多施設共同，非盲検試験である。本試験は，スクリーニング期，観察期，及び治療期（8 週間）の 3 期で構成された。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，治療期に LCZ 100 mg から投与を開始した。Week 2 又はそれ以降に目標血圧値に達しない場合，安全性に問題がなければ 200 mg，次いで 400 mg に増量した。主要評価項目は安全性とし，主な副次評価項目は，最終評価時（Week 8）の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量であった。

本試験の治療期には，32 名が組み入れられ，うち 31 名が試験を完了した。試験を中止した 1 名の中止理由は，有害事象であった。治療期に組み入れられたすべての被験者［TRTAG（治療期組入れ集団）］32 名が FAS に含まれた。TRTAG での人口統計学的特性及びその他の特性では，性別は男性が多く（75.0%），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 66 歳であり，65 歳以上の割合は 65.6%であった。eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 15 以上 30 未満であった被験者の割合は 21.9%，30 以上 60 未満であった被験者の割合は 78.1%であった。ベースラインの msSBP 及び msDBP（平均値）は，それぞれ 151.6 mmHg，86.9 mmHg であった。全被験者（32 名）が LCZ 100 mg で投与を開始し，うち 26 名が LCZ 100 mg から 200 mg に増量し，26 名中 18 名がさらに 400 mg へ増量した（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-1.3，Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2，Table 14.3-1.2）。

FAS での最終評価時の msSBP 及び msDBP は，ベースラインから低下した。全被験者での最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ−20.50 mmHg 及び−8.32 mmHg であった。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）及び msSBP 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）はそれぞれ 25.0%及び 59.4%であり，腎機能障害を伴う高血圧患者に対する良好な降圧効果が確認された [2.7.3-3.3.1.3 項]。

4.4.2.4 重症高血圧患者（A1305 試験）

A1305 試験は，日本人の重症高血圧患者（msSBP が 180 mmHg 以上又は msDBP が 110 mmHg 以上）を対象に，LCZ の安全性及び有効性を評価した多施設共同，非盲検試験である。本試験は，スクリーニング期，観察期，及び治療期（8 週間）の 3 期で構成された。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，治療期に LCZ 200 mg から投与を開始した。Week 2 又はそれ以降に目標血圧値に達しない場合，安全性に問題がなければ，400 mg に増量し，Week 4 又はそれ以降に，目標血圧値に達しない場合，安全性に問題がなければ，降圧薬（ARB，ACE 阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外）を追加，又は併用中の降圧薬を増量することを可能とした。主要評価項目は安全性とし，主な副次評価項目は，最終評価時（Week 8）の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量であった。

本試験の治療期には 35 名が組み入れられ，すべての被験者が試験を完了した。治療期に組み入れられたすべての被験者（TRTAG）が FAS に含まれた。TRTAG での人口統計学的特性及びその他の特性では，性別は男性が多く（94.3%），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 51 歳であり，65 歳以上の割合は 11.4%であった。eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 以上 60 未満であった被験者の割合は 28.6%であった。ベースラインの msSBP 及び msDBP（平均値）は，それぞれ 173.4 mmHg，112.4 mmHg であった。治療期開始後，ほとんどの被験者（32/35 名）が LCZ 200 mg から 400 mg に増量し，32 名中 21 名がさらに他の降圧薬を追加投与した。最も多く投与された他の降圧薬は CCB（17/21 名）であり，次いで利尿薬（3/21 名），β 遮断薬（2/21 名）であった。最終の投与法別では，LCZ 200 mg が 3 名，400 mg が 11 名，LCZ 400 mg + 他の降圧薬が 21 名であった（5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-1.3，Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2，Table 14.3-1.2，Listing 16.2.5-1.3a）。

FAS での最終評価時の msSBP 及び msDBP は，ベースラインから低下した。全被験者での最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ−35.31 mmHg 及び−22.12 mmHg であった。最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及び msSBP レスポンダー率は，それぞれ 40.0%，85.7%であり，重症高血圧患者に対する良好な降圧効果が確認された [2.7.3-3.3.1.4 項]。

4.5 既存の治療薬で効果不十分な患者での有効性

4.5.1 AML 5 mg 単独療法で効果不十分な患者への上乗せ効果（A2319 試験）

日本人を含むアジア人で AML 5 mg 投与で効果不十分の高血圧患者を対象に，LCZ 200 mg と AML 5 mg を 8 週間併用投与した際の有効性を A2319 試験で評価した。

A2319 試験は，LCZ 200 mg と AML 5 mg を併用投与したときの有効性及び安全性を評価した，多施設共同，ランダム化，実薬（AML）対照，二重盲検，並行群間比較試験である。本試験は，スクリーニング期／ウォッシュアウト期，単盲検実薬観察期，及び二重盲検治療期（8 週間）の 3 期で構成された。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，単盲検実薬観察期に単盲検下で AML 5 mg の実薬及び LCZ 200 mg のプラセボを投与し，二重盲検治療期に 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。主要評価項目は最終評価時（Week 8）の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量とし，主な副次評価項目は，最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量であった。

本試験では 266 名（RAN：LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 130 名，AML 5 mg 群 136 名，以後同順）がランダム化され，うち 255 名（126 名，129 名）が試験を完了した。試験を中止した被験者は LCZ 200 mg + AML 5 mg 群（3.1%）に比べて AML 5 mg 群（5.1%）でやや多く，主な中止理由は LCZ 200 mg + AML 5 mg 群では同意撤回，AML 5 mg 群では治験実施計画書からの逸脱であった。RAN のすべての被験者が FAS に含まれた。FAS での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。性別は男性が 58.6%，年齢の平均値は 55 歳であり，65 歳以上の割合は 14.3%であった。人種はすべてアジア人で，日本人の割合は 23.7%であった。LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群のベースラインの血圧（平均値）は，msSBP でそれぞれ 152.4 mmHg，155.0 mmHg，msDBP で 89.2 mmHg，90.1 mmHg，24 時間 maSBP で 138.3 mmHg，139.6 mmHg，24 時間 maDBP で 85.9 mmHg，86.4 mmHg であった（5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.1-1.3，Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

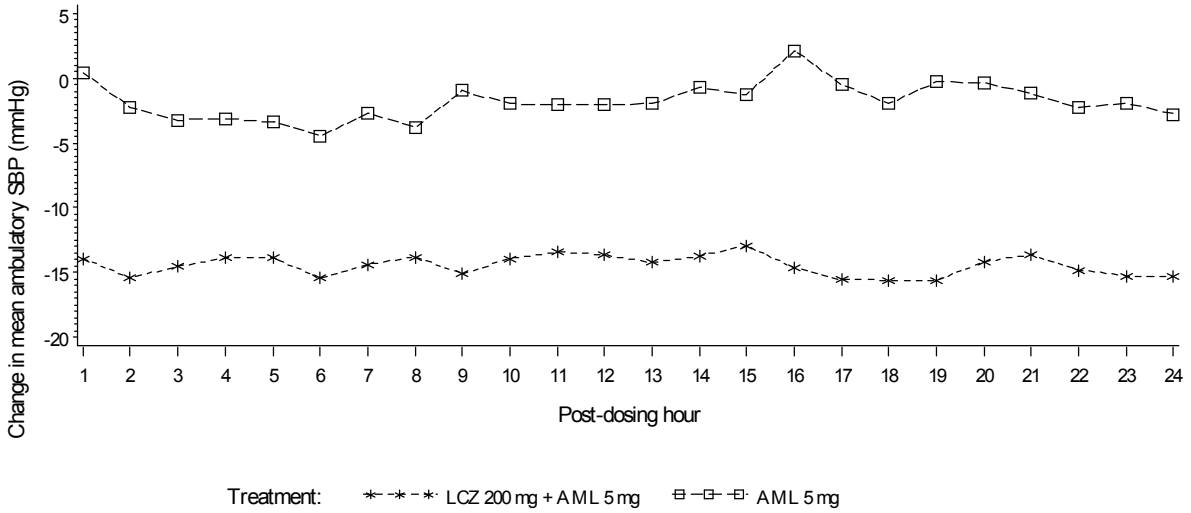
最終評価時の 24 時間 maSBP は LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でいずれもベースラインから低下した（Table 4-14）。最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−13.93 mmHg，−0.82 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−13.11 mmHg であり，投与群間に有意な差がみられた（$p < 0.001$）。また，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群での最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）は，24 時間にわたるすべての時点で，AML 5 mg 群に比べて大きかった（Figure 4-6）。

Table 4-14　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）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） 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：5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-1.1a
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
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，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む反復測定 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。

Figure 4-6　最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2319 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-6-A2319 試験-Figure 14.2-1.2

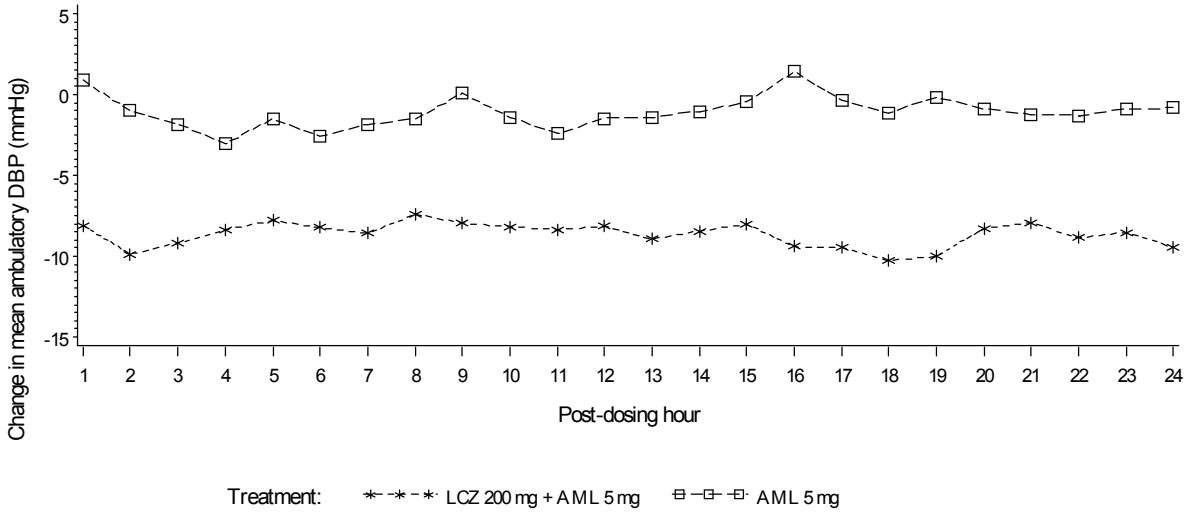
最終評価時の 24 時間 maDBP は LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でいずれもベースラインから低下した（Table 4-15）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−8.03 mmHg，−0.33 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−7.70 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて maDBP が低下した。また，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群での最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）は，24 時間にわたるすべての時点で，AML 5 mg 群に比べて大きかった（Figure 4-7）。

Table 4-15 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）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） 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：5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-2.1
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
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，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む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

Figure 4-7 最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2319 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-6-A2319 試験-Figure 14.2-1.4

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，−9.34 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−10.26 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 群に比べて msSBP が低下した（5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-3.2a）。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，−3.96 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−5.26 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて msDBP が低下した（5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-3.5a）。

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 群で 68.5%，AML 5 mg 群で 33.8%であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）4.04（2.35～6.95）］（5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-4.1）。

以上より，AML 5 mg の単独療法で効果不十分であった高血圧患者に，LCZ 200 mg を併用することにより，安定したさらなる降圧効果が確認された。

4.5.2 OLM 20 mg で効果不十分な患者での切り替え（A2318 試験）

OLM 20 mg 投与で効果不十分の高血圧患者を対象に，LCZ 200 mg を 8 週間投与した際の有効性を A2318 試験で評価した。本試験の目標ランダム化被験者数は 526 名であったが，開発計画の変更に伴い早期中止となった。その結果，376 名がランダム化された。

A2318 試験は，OLM 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，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（8 週間）の 4 期で構成された。治験薬の用法は 1 日 1 回とし，単盲検実薬投与観察期に LCZ のプラセボ及び OLM 20 mg を単盲検下で 4 週間投与し，二重盲検治療期では，LCZ 群又は OLM 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化し，LCZ 群は LCZ 200 mg，OLM 群は OLM 20 mg を 8 週間投与した。主要評価項目は最終評価時（Week 8）の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量とし，主な副次評価項目は，最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量であった。

本試験では 376 名（LCZ 群 188 名，OLM 群 188 名，以下同順）がランダム化され，うち 354 名（179 名，175 名）が試験を完了した。治験薬投与中止の割合は LCZ 群（4.8%）が OLM 群（6.9%）に比べて低く，主な中止理由は，LCZ 群では治験実施計画書からの逸脱及び同意撤回，OLM 群では有害事象であった。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 OLM 群 1 名を除く，計 375 名（99.7%）が FAS に含まれた。FAS のベースラインの人口統計学的特性及びその他の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，性別は男性が 51.2%，年齢の平均値は 57.6 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 23.5%であった。人種は，白人が最も多く（57.6%），次いでアジア人（17.9%），黒人（16.8%）が多かった。ベースラインの血圧（平均値）は，いずれの投与群も同程度であった。昼間の maSBP は LCZ 200 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 142.8 mmHg，143.3 mmHg，夜間の maSBP は 132.7 mmHg，133.2 mmHg，昼間の maDBP は 84.8 mmHg，85.7 mmHg，夜間の maDBP は 76.0 mmHg，76.9 mmHg であった（5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.1-1.4，Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

FAS での最終評価時の 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 群が−4.26 mmHg，OLM 群が−1.07 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は −3.19 mmHg であり，投与群間に有意な差がみられた（$p < 0.001$）（Table 4-16）。LCZ 群での最

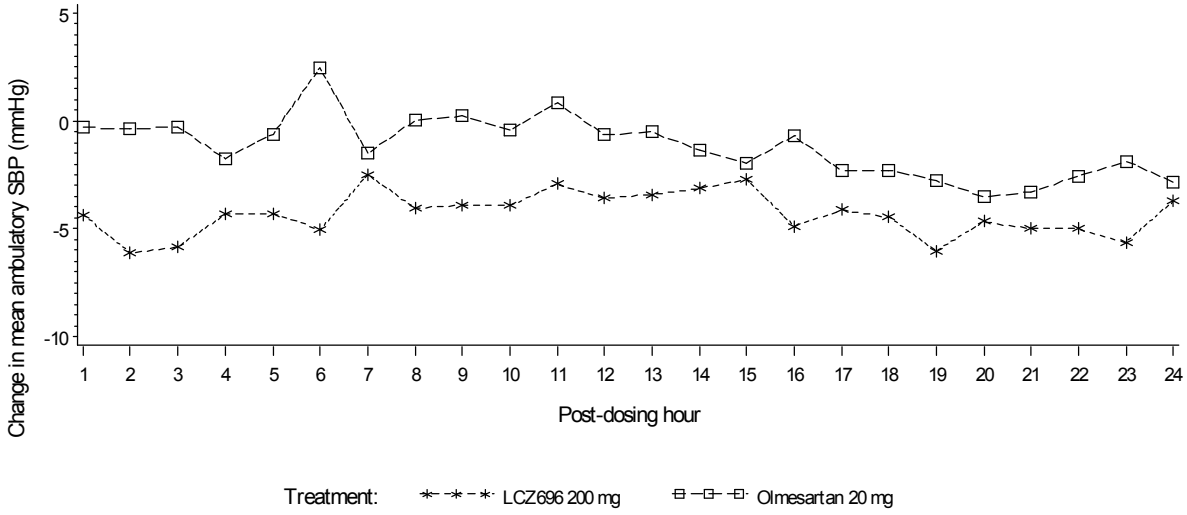
終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）は，24 時間にわたるすべての時点で OLM 群に比べて大きかった（Figure 4-8）。

Table 4-16　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）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
LCZ 200 mg	167	−4.26 (0.60)		
OLM 20 mg	164	−1.07 (0.61)		
		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		−3.19 (0.78)	(−4.73, −1.65)	< 0.001 *

Source：5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-1.1a
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
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，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の交互作用を含む反復測定 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）。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

Figure 4-8　最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2318 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-8-A2318 試験-Figure 14.2-1.2

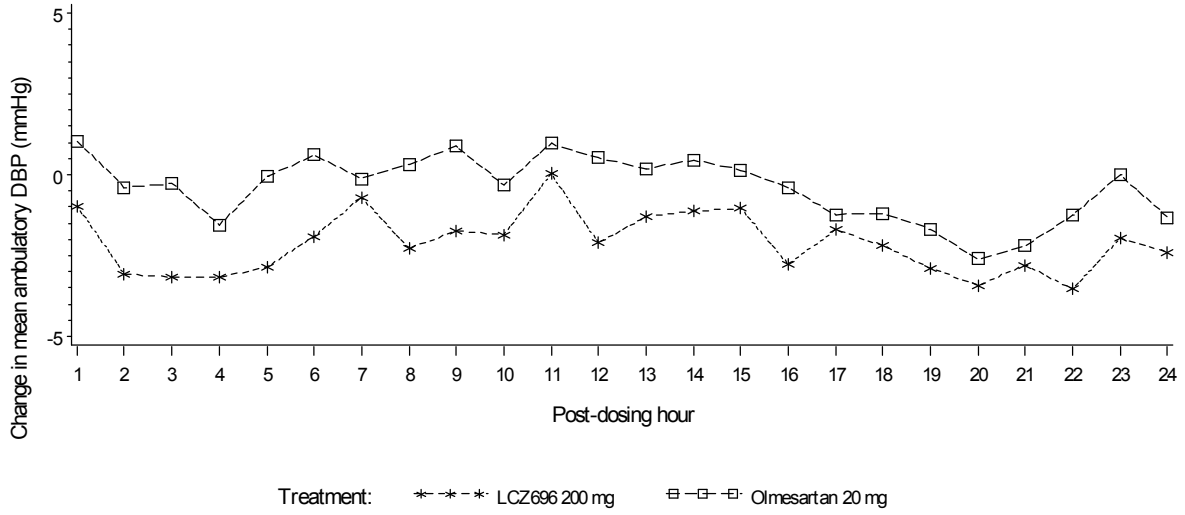
最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群で −2.27 mmHg，OLM 群で−0.35 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は −1.92 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて maDBP が低下した（Table 4-17）。LCZ 群での最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）は，24 時間にわたるすべての時点で OLM 群に比べて大きかった（Figure 4-9）。

Table 4-17 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2318 試験，FAS）

投与群	N	ベースラインからの変化量（mmHg） LSmean（SE）		
LCZ 200 mg	167	−2.27 (0.39)		
OLM 20 mg	164	−0.35 (0.39)		
		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		−1.92 (0.50)	(−2.91, −0.93)	< 0.001

Source：5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-2.1
N = ベースライン及び最終評価時に 24 時間 maDBP が測定された被験者数
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，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の交互作用を含む反復測定 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）。

Figure 4-9 最終評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2318 試験，FAS）



Source：5.3.5.1-8-A2318 試験-Figure 14.2-1.4

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 群で −14.21 mmHg，OLM 群で−10.03 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は −4.17 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて msSBP が低下した（5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-3.2a）。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 群で −7.52 mmHg，OLM 群で−4.47 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は −3.05 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて msDBP が低下した（5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-3.5a）。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群では 40.4%，OLM 群では 27.8%であり，LCZ 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は OLM 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.83（1.16～2.88）］（5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-4.1）。

以上より，OLM 20 mg で効果不十分であった高血圧患者に対し，LCZ 200 mg を投与することによる降圧効果が示唆された。

4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

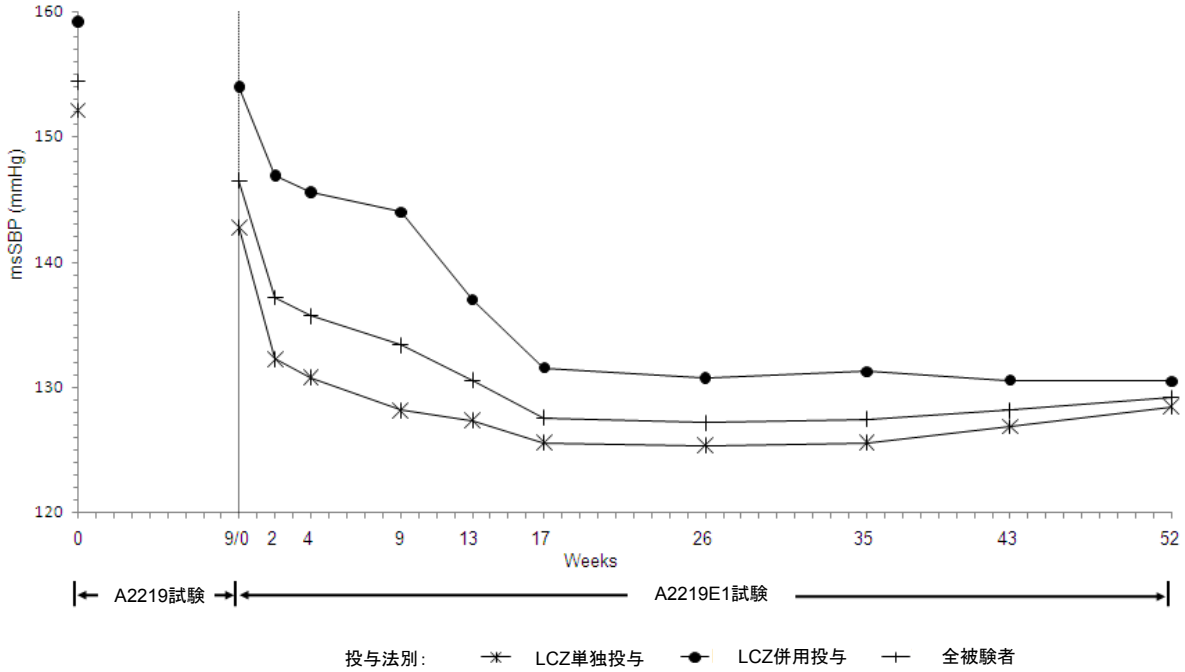
A2219 試験を完了した被験者を対象に継続して実施した A2219E1 試験の結果に基づき，本剤を長期投与した際の有効性を検討した。また，本剤の退薬が血圧に及ぼす影響を検討するため，A2219 試験の治療期（8 週間）終了後に設けた退薬期（Week 8～9 の 1 週間）の結果，並びに A2201 試験のランダム化退薬期（Week 8～9 の 1 週間）での結果に基づき，本剤の耐薬性を評価した。A2219 試験の退薬期では全被験者にプラセボを単盲検で 1 週間投与した。A2201 試験のランダム化退薬期では，治療期（8 週間）を完了した被験者を対象に，治療期に投与された治験薬（LCZ，VAL，AHU）を継続投与する群又はプラセボ群のいずれかに被験者を割り当て，二重盲検下で血圧の推移を検討した。なお，治療期に LCZ を投与され，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群を LCZ プラセボ投与群（LCZ 100 mg，200 mg，400 mg プラセボ群）とした。同様に，VAL，AHU についても，それぞれ VAL プラセボ投与群，AHU プラセボ投与群とした。

4.6.1 長期投与時の有効性

A2219E1 試験の全集団での msSBP 及び msDBP（平均値）は，Week 2 以降にそれぞれ 140 mmHg 未満，90 mmHg 未満に低下し，その後 12 ヵ月を通して降圧効果は持続した（Figure 4-10，5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Figure 14.2-1.1）。

最終評価時（Week 52）の msSBP 及び msDBP のベースライン（A2219 試験の Week 0）からの変化量（平均値）は，全被験者でそれぞれ−24.7 mmHg，−16.2 mmHg であり，LCZ 併用投与［LCZ 単独投与で血圧コントロールできなかった被験者（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）で他の降圧薬を併用投与した集団］でそれぞれ−28.2 mmHg，−17.3 mmHg であった。最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及び msSBP レスポンダー率は，全被験者でそれぞれ 75.3%，90.6%であった（2.7.3-3.2.1.5.1 項，3.2.2.5.1 項，3.2.4.5.1 項，3.2.5.5.1 項）。

Figure 4-10　　msSBP（平均値）の推移（A2219 試験及び A2219E1 試験，TRT）



Source：5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Figure 14.2-1.3

日本人集団での msSBP 及び msDBP（平均値）は，いずれも 12 ヵ月を通して降圧効果は持続した（5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Figure 14.2-1.1j，Figure 14.2-1.3j）。

最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，全被験者でそれぞれ−24.1 mmHg，−16.1 mmHg であり，LCZ 併用投与でそれぞれ−28.0 mmHg，−17.1 mmHg であった。最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及び msSBP レスポンダー率は，全被験者でそれぞれ 75.8%，90.4%であった（2.7.3-3.2.1.5.2 項，3.2.2.5.2 項，3.2.4.5.2 項，3.2.5.5.2 項）。

以上より，長期投与試験の全集団及び日本人集団において LCZ の単独又は併用投与により長期にわたる安定した降圧効果がみられた。

4.6.2　　休薬による血圧への影響

A2219 試験では，LCZ 投与終了後の Week 8（治療期終了時）から Week 9（退薬期終了時）にかけて，いずれの LCZ 投与群も msSBP 及び msDBP は上昇したものの，ベースラインより低い血圧を維持していた [2.7.3-5.2.2 項]。

A2201 試験では，ランダム化退薬期に msSBP 及び msDBP は実薬プラセボ投与群（LCZ プラセボ投与群，VAL プラセボ投与群，及び AHU プラセボ投与群）はいずれも上昇したが，ベースラインに比べて低い血圧を維持していた。Week 9 の msSBP がベースラインに比べて 20 mmHg 以上

上昇した被験者は，LCZ プラセボ投与群で 5 名であり，VAL プラセボ投与群及び AHU プラセボ投与群ではそれぞれ 8 名，3 名であった。Week 9 の msDBP がベースラインに比べて 10 mmHg 以上上昇した被験者は，LCZ プラセボ投与群で 3 名であり，VAL プラセボ投与群及び AHU プラセボ投与群ではそれぞれ 4 名，3 名であった。ベースラインに比べて msSBP 又は msDBP が上昇した被験者の割合は，実薬プラセボ投与群で大きな違いはなかった [2.7.3-5.2.1 項]。

以上より，本剤の休薬後もベースラインを上回る血圧の上昇はみられず，反跳現象はみられなかった。

4.7 有効性と用法・用量の関係

4.7.1 用量

4.7.1.1 開始用量及び通常用量

日本人の高血圧患者に対する用法・用量を，日本人を含むアジア人の高血圧患者を対象とした用量設定試験（A2219 試験）及び長期投与試験（A2219E1 試験），並びに日本人を対象とした検証試験（A1306 試験）の結果を中心に検討した。

A2219 試験では LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg の降圧効果を検討した。その結果，LCZ 投与群（LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群）での最終評価時のベースラインからの msSBP（変化量）は，プラセボ群に比べて大きく，LCZ のプラセボに対する優れた降圧効果が確認された。一部被験者を対象に実施した ABPM でも，LCZ 投与群での最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP（変化量）は，いずれもプラセボ群に比べて大きく，LCZ はプラセボに比べて優れた降圧効果を示した。本剤の用量間での降圧効果をみると，msDBP の変化量では LCZ 400 mg 群で最大であり，msSBP の変化量は LCZ の用量増加に伴う降圧効果の増加がみられた。用量間の ABPM の降圧効果については，LCZ 200 mg 群での 24 時間 maSBP の変化量は，LCZ 100 mg 群に比べて大きかった。24 時間 maDBP（変化量）についても同様の傾向がみられた。LCZ 投与群での msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP のレスポンダー率も，LCZ の用量の増加に従い上昇した [2.7.3-3.2 項]。また，A2219 試験を完了した被験者を対象に継続して実施された長期投与試験（A2219E1 試験）では，340 名の被験者が LCZ 200 mg で治療を開始した。LCZ 200 mg で治療を開始した 340 名のうち，100 mg へ減量を要した被験者は 12 名（うち日本人 4 名）であり，全体の約 4%であった（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

上記の成績を踏まえ，日本人の高血圧患者を対象に実施した検証試験（A1306 試験）では，msSBP のベースラインからの変化量を指標に，LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性検定を実施し，非劣性が確立された場合に優越性検定を実施して優越性を検証した。その結果，LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する非劣性が確立され，さらに，LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性が検証された。msDBP（変化量）についても，OLM 20 mg 群に比べて，LCZ 200 mg 群で大きかった。また，最終評価時のベースラインからの 24 時間 maSBP 及び maDBP（変化

量）は，LCZ 200 mg 群で OLM 20 mg 群に比べて大きかった（2.7.3-3.2.1.2 項，3.2.2.2 項，3.2.3.2 項）。

これらの試験結果より，LCZ 200 mg で投与を開始することにより，随時血圧のみならず 24 時間を通じて，確実に降圧を示すことが確認できたことから，LCZ 200 mg を開始用量及び通常用量に設定した。

4.7.1.2 最高用量

国内外の臨床試験の結果，LCZ 400 mg を投与することで LCZ 200 mg と比較してさらなる降圧効果が認められた。

A2219 試験では，最終評価時の msSBP 及び msDBP に加え，msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP レスポンダー率を指標とした本剤の降圧効果について，LCZ 400 mg 群で LCZ 200 mg 群を上回る効果が確認された（2.7.3-4.1.2 項）。

A1306 試験での最終評価時の msSBP 及び msDBP では，LCZ 200 mg 群に比べて 400 mg 群でさらなる低下がみられた。また，最終評価時のベースラインからの 24 時間 maSBP 及び maDBP（変化量）も，LCZ 200 mg 群に比べて LCZ 400 mg 群で大きかった。LCZ 400 mg 群の maSBP 及び maDBP の変化量（平均値）は，ほとんどの時点で，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。有効性の副次評価項目として評価した msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群に比べて LCZ 400 mg 群で高かった（43.9%，46.5%，以下同順）。同様に，msSBP レスポンダー率は，LCZ 200 mg 群に比べて LCZ 400 mg 群で高かった（57.9%，63.1%）。JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析でも，msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群に比べて LCZ 400 mg 群で高かった（17.6%，21.8%）。同様に，msSBP レスポンダー率も LCZ 200 mg 群に比べて LCZ 400 mg 群で高かった（44.2%，52.2%）。

また，LCZ 200 mg で投与開始後，目標血圧値（msSBP が 140 mmHg 未満及び msDBP が 90 mmHg 未満）を達成できなかった場合に LCZ 400 mg へ増量することが可能であった A2219E1 試験では，LCZ 400 mg へ増量した被験者は全体の 59.0%（201/341 名）を占めており，これらの患者においては，LCZ 200 mg から 400 mg へ増量する必要があることが示された（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-1.1）。LCZ 400 mg へ増量したこれらの患者を含む全集団での msSBP 及び msDBP（平均値）は，Week 2 以降にそれぞれ 140 mmHg 未満，90 mmHg 未満に低下し，その後 12 ヵ月を通していずれも降圧効果は持続した（2.7.3-5.1.1 項）。

以上より，LCZ 400 mg を投与することにより，より強力かつ持続的な降圧効果を示すことが確認され，LCZ 200 mg で効果が不十分な場合に増量するための最大用量として LCZ 400 mg を設定した。

4.7.2 用法

A2219 試験で LCZ 100 mg，200 mg，400 mg を 1 日 1 回投与したときのトラフ時（前日の投与から約 24 時間後）の msSBP 及び msDBP での降圧効果はプラセボに比べて大きかった

[2.7.3-3.2.1.1.1 項，3.2.2.1.1 項]。また，A1306 試験で，LCZ 200 mg 群での msSBP の変化量は，OLM 群に比べて有意に大きく，LCZ 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回投与したときの msSBP 及び msDBP での降圧効果は，1 日 1 回投与した OLM 20 mg に比べて大きかった[2.7.3-3.2.2.1 項，3.2.2.2 項]。

A2219 試験及び A1306 試験では一部の被験者を対象に ABPM を用いて本剤の 24 時間にわたる効果の持続性を検討した。その結果，A2219 試験では LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群の最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP は，いずれもベースラインから低下し，24 時間にわたってプラセボ群よりも低値で推移し，安定した降圧効果がみられた [2.7.3-3.2.3.1.1 項]。また，A1306 試験ではいずれの投与群も最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP はベースラインから低下した。LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の 24 時間 maSBP 及び maDBP の変化量は，24 時間にわたるすべての時点で，OLM 20 mg 群に比べて大きく，24 時間にわたる安定した降圧効果を示した。なお，24 時間 maSBP 及び maDBP に加え，A1306 試験では昼間及び夜間，早朝血圧，夜間最低血圧について検討した結果，いずれも LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群は OLM 20 mg 群に比べて低下し，本剤の優れた持続効果が示された [2.7.3-3.2.3.2 項]。

また，トラフ時と血圧が最大下降を示すピーク時の降圧度の比である T / P 比を検討した結果（A2201 試験及び A2219 試験），LCZ 100 mg，200 mg，400 mg 群の maSBP 及び maDBP での T / P 比は，いずれもプラセボ群に比べて大きく，「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」で T / P 比の規定値として提案されている 0.5 を上回った（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-4.3b，5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.3b）。

以上の成績より本剤を 1 日 1 回投与することで 24 時間安定した降圧効果を得られると考え，本剤の用法は「1 日 1 回」とすることが適切であると判断した。

4.7.3 特別な患者集団での検討

本項では，特別な患者集団での有効性の結果（4.4.2 項）に基づく，各集団での用法・用量を検討した。

4.7.3.1 高齢者の高血圧患者

高齢者（65 歳以上）の高血圧患者を対象とした A2316 試験では，LCZ 群の被験者は LCZ 100 mg から投与を開始し，Week 4 に 200 mg へ強制増量し，200 mg を 6 週間投与後，Week 10 に目標血圧値（msSBP が 140 mmHg 未満又は msDBP が 90 mmHg 未満）に達しない場合，さらに 400 mg へ任意増量した。同様に，OLM 群の被験者は OLM 10 mg から投与を開始し，順次，20 mg，40 mg へ増量した。

主要評価項目である Week 10 評価時（LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較）の msSBP の変化量（最小二乗平均）は，OLM 群に比べて LCZ 群で有意に大きかった（投与群間差：−6.60 mmHg）。また，Week 14 評価時（LCZ 200 mg 又は 400 mg と OLM 20 mg 又は 40 mg の比較）の msSBP の変化量も OLM 群に比べて LCZ 群で大きかった。Week 10 評価時及び Week 14 評価時の msDBP

の変化量についても同様に，OLM 群に対する LCZ 群の優れた降圧効果が示された。一方，Week 4 評価時（LCZ 100 mg と OLM 10 mg の比較）では，LCZ 群と OLM 群間での msSBP 及び msDBP の変化量の投与群間に大きな差はみられなかった。このことから高齢者で確実な降圧効果を示すためには，LCZ 200 mg 以上の投与が必要であることが示唆された [2.7.3-3.3.1.1 項]。さらに，LCZ 100 mg から 200 mg へ強制増量後，目標血圧値に達せず，Week 10 で 400 mg に増量した被験者の割合は約 35%（105/296 名）であり，さらなる血圧コントロールを要するために 400 mg へ増量する被験者がみられた（Table 4-18）。

LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg まで増量した被験者の msSBP の推移を Table 4-18 に示す。LCZ 400 mg まで増量した被験者（105 名）での msSBP の変化量（平均値）は，Week 4 評価時と Week 10 評価時で大きく異ならなかったものの（それぞれ−12.38 mmHg，−13.79 mmHg），Week 14 評価時では−18.64 mmHg とさらなる降圧効果が示された。なお，msDBP の変化量（平均値）も同様に，Week 10 評価時に比べて（−4.59 mmHg），Week 14 評価時で大きかった（−6.25 mmHg）（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-7.1a）。以上より，高齢者の高血圧患者においても，効果が不十分な場合には，400 mg まで増量する必要性があると考えられる。

Table 4-18　LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg まで増量した被験者での msSBP の推移（A2316 試験，FAS）

	LCZ 400 mg N = 105			OLM 40 mg N = 147		
		実測値	ベースラインからの変化量		実測値	ベースラインからの変化量
	n	平均値（SD）	（mmHg）	n	平均値（SD）	（mmHg）
ベースライン	105	164.81 (8.140)	-	147	161.59 (8.118)	-
Week 4 評価時	105	152.42 (13.012)	−12.38 (12.548)	147	150.18 (13.614)	−11.40 (12.242)
Week 10 評価時	105	151.02 (10.522)	−13.79 (12.298)	147	154.64 (10.954)	−6.95 (10.848)
Week 14 評価時	105	146.16 (14.250)	−18.64 (15.201)	147	150.78 (14.467)	−10.81 (14.065)

Source：5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-6.1a
N = 1 回でも LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg に増量した被験者数
n = ベースライン及び各評価時点に血圧が測定された被験者数

さらに，LCZ 200 mg で投与を開始した A1306 試験では，65 歳以上の高齢者が全体の約 30%であり，本試験の部分集団解析において本剤の降圧効果に対する年齢の影響を検討した。その結果，非高齢者（779 名）及び高齢者（382 名）にかかわらず，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群での msSBP 及び msDBP の変化量は，OLM 20 mg 群に比べていずれも大きかった。LCZ 投与群での msSBP の変化量は，非高齢者と高齢者で大きな違いはみられず，msDBP の変化量は非高齢者に比べて高齢者で小さかったが，LCZ の降圧効果について，高齢者及び非高齢者による大きな違いはみられなかった。最終評価時の外来測定による脈圧の変化量では非高齢者に比べて高齢者でやや大きい傾向がみられた [2.7.3-3.3.2.2 項]。

以上より，非高齢者の高血圧患者と同様，高齢者の高血圧患者に LCZ 200 mg から投与を開始することで最適な降圧効果が得られ，また効果不十分な患者に対しては 400 mg へ増量することでさらなる降圧効果が期待できると考える。特に，高齢者に対して本剤を投与すると，SBP 及び脈圧を適切に下げることができると考える。

4.7.3.2 腎機能障害を伴う高血圧患者

LCZ の薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討した結果，腎機能障害患者の sacubitrilat の曝露量は健康被験者と比較して高かった（1.13.1-1-2.7.2-2.4.1 項）。

A1304 試験では，腎機能障害を伴う日本人高血圧患者［eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 15 以上 60 未満］を対象に，開始用量を LCZ 100 mg とし，目標血圧値（msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80 mmHg 未満）に達しない場合，安全性に問題がなければ 200 mg，次いで 400 mg に増量した。トラフ時の血漿中 sacubitrilat 濃度は，eGFR の低下に伴い上昇する傾向がみられた（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-4.1a，Figure 14.2-4.1a）。

LCZ 100～400 mg を投与したときの，最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ−20.50 mmHg，−8.32 mmHg であり，良好な降圧効果を示した。Week 2 以降に LCZ 100 mg から 200 mg へ増量した被験者の割合は 81.3%（26/32 名）であり，さらに Week 4 以降に LCZ 200 mg から 400 mg へ増量した被験者の割合は 56.3%（18/32 名）であった。確実な降圧効果を得るためには，ほとんどの被験者が 200 mg への増量を必要とし，約半数の被験者が 400 mg へのさらなる増量を要した [2.7.3-3.3.1.3 項]。なお，LCZ を増量した被験者は，eGFR 別（30 未満，30 以上）でそれぞれ 2 名，6 名（LCZ 200 mg まで増量），3 名，15 名（LCZ 400 mg まで増量）であった（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-1.1a）。

また，LCZ 200 mg で投与を開始した A1306 試験での eGFR 別（30 以上 60 未満：334 名，60 以上：827 名）部分集団解析では，最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，eGFR 別（30 以上 60 未満，60 以上）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて大きかった。最終評価時の msSBP 及び msDBP の変化量（平均値）は，eGFR 別で大きな違いはみられなかった [2.7.3-3.3.2.3 項]。

以上より，腎機能障害を伴う高血圧患者に本剤を投与したとき，腎機能障害の程度別にかかわらず，良好な降圧効果が認められ，また，忍容性も認められたことから [2.7.4-5.1.2.2 項]，腎機能障害のある高血圧患者に対して用量調節の必要はなく，腎機能が正常な高血圧患者と同じ用法・用量による治療が可能であると考える。しかしながら，腎機能障害のある高血圧患者では LCZ の血中濃度が上昇するおそれがあり，血漿中 sacubitrilat 濃度は eGFR の低下に伴い上昇する傾向がみられたことから，LCZ 投与時は血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察するよう，添付文書（案）で注意喚起した。さらに，重度の腎機能障害のある患者では投与経験が少なく（4.4.1.1 項），臨床試験では血液透析中の患者は組入れ除外としていたことから，これらの患者では LCZ 投与の可否を慎重に判断し，投与時は血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態

を十分に観察することに加え，重度の腎機能障害のある患者では低用量から開始することを考慮する旨，血液透析中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は徐々に行う旨，添付文書（案）で注意喚起した。

4.7.3.3 重症高血圧患者

重症高血圧患者に対する本剤の降圧効果は，A1305 試験で検討した。本試験では日本人の重症高血圧患者を対象に，開始用量を LCZ 200 mg とし，目標血圧値（Week 2 に msSBP が 160 mmHg 未満かつ msDBP が 100 mmHg 未満，Week 4 又はそれ以降に msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満）に達しない場合，安全性に問題がなければ LCZ 400 mg へ増量した。400 mg に増量した被験者では，治験実施計画書の規定に従い，降圧薬（ARB，ACE 阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外）を追加又は併用中の降圧薬を増量することを可能とした。

治療期開始後，ほとんどの被験者（91.4%，32/35 名）が LCZ 200 mg から 400 mg に増量し，32 名中 21 名がさらに他の降圧薬を追加投与した。最終の投与法別では，LCZ 200 mg が 3 名，LCZ 400 mg が 11 名，LCZ 400 mg + 他の降圧薬が 21 名であった（5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.3-1.2）。全被験者での最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ−35.31 mmHg，−22.12 mmHg であった [2.7.3-3.3.1.4 項]。

以上より，重症高血圧患者に対しても本剤の 1 日 1 回の投与による降圧効果が認められたことから，軽症又は中等症の高血圧患者と同じ用法・用量による治療が可能であると考える。

4.8 有効性の結論

日本人の高血圧患者に対する本剤の有効性は，計 10 試験（評価資料）に基づき評価した。その結果，軽症又は中等症の高血圧患者に対する LCZ 200 mg 及び 400 mg の 1 日 1 回投与による強力な降圧効果が確認され，高齢者の高血圧患者，腎機能障害を伴う高血圧患者，及び重症高血圧患者に対しても良好な降圧効果が確認された。また，CCB（AML 5 mg）単独投与で効果不十分な高血圧患者には，本剤と併用することでさらなる降圧効果が示され，OLM 20 mg 投与で効果不十分な高血圧患者が本剤に切り替えた場合も，本剤の降圧効果が示唆された。

有効性の評価資料とした 10 試験のうち，日本人の推奨用法・用量を決定するための主要な試験として位置付けた 3 試験（A2219 試験，A2219E1 試験，及び A1306 試験）の結果，A2219 試験では LCZ 100 mg～400 mg でプラセボに比べて優れた降圧効果が示された。本剤の長期投与時の有効性を検討した A2219E1 試験では，本剤の投与により 12 ヵ月を通じて安定した降圧効果が得られることが示された。また，本剤と他の降圧薬（CCB 又は CCB + 利尿薬）を併用することでさらなる降圧効果が得られ，長期にわたって良好な降圧効果が得られることが確認された。日本人の高血圧患者を対象に，本剤の有効性及び安全性を OLM 20 mg と比較検討した国内検証試験（A1306 試験）では，最終評価時（Week 8）の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果，LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する非劣性が確立され，さらに優越性が検証された。msDBP に対する降圧効果，外来測定による脈圧，msSBP / msDBP の血圧コントロール率に

ついても OLM 20 mg に比べて優れた降圧効果が示された。さらに，ABPM による 24 時間，昼間，夜間の maSBP 及び maDBP に対しても，24 時間にわたって本剤は OLM 20 mg を上回る強力な降圧効果を示すことが確認され，早朝血圧及び夜間最低血圧を含め，24 時間の血圧レベルを適切に維持することが示された。なかでも，夜間血圧の下降度が小さい non-dipper の高血圧患者では，昼間だけでなく夜間の maSBP / maDBP の下降度も OLM 20 mg に比べて本剤で大きく，本剤の投与により，non-dipper の夜間の血圧が適切にコントロールされることが確認された。

同様の降圧効果は，日本人を含む高齢者の高血圧患者を対象とした A2316 試験からも確認でき，一般的に SBP 及び脈圧の上昇が顕著とされる高齢者の高血圧患者に対しても，msSBP 及び外来測定による脈圧では，OLM 20 mg に比べて本剤での低下が確認された。さらに，高齢で脈圧の高い高血圧患者を対象とした A2216 試験から，LCZ 投与による msSBP の良好な降圧効果が確認されると同時に，中心血圧についても降圧効果が確認された。国内検証試験で実施した年齢別の部分集団解析結果からも，高齢者の高血圧患者に対して，OLM 20 mg を上回る本剤の一貫した降圧効果が示された。

以上より，LCZ 200 mg 及び 400 mg は強力な降圧効果を示し，かつ 24 時間にわたり確実な降圧効果を示すことが確認された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

日本人の高血圧患者に対する LCZ の安全性は，「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」に基づき，国内で実施した 3 試験｛検証試験（A1306 試験），特別な患者集団を対象とした試験［腎機能障害を伴う高血圧患者（A1304 試験），重症高血圧患者（A1305 試験）］｝，日本が参加した国際共同試験として実施した 5 試験｛用量設定試験（A2219 試験），上乗せ試験（A2319 試験），長期投与試験（A2219E1 試験，A2216 試験），特別な患者集団を対象とした試験［高齢者の高血圧患者（A2316 試験）］｝，外国で実施した 2 試験［用量設定試験（A2201 試験），サクビトリル用量比の適切性を確認した試験（A2223 試験）］の合計 10 試験を評価資料として，これらの試験結果に基づき評価した（臨床試験一覧表）。また，外国で実施した 3 試験［検証試験（A2315 試験，A2318 試験），長期投与試験（A2224 試験）］を参考資料とし，これらの試験結果も参照した。その他，腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 2 試験（A2204 試験，A2205 試験）の試験結果及び市販後安全性情報は，安全性に関するその他の情報源として参照した。

本書では，LCZ の安全性を評価する上で，試験ごとの検討では傾向が評価しにくい安全性データを包括的に検討することが必要であると考え，短期プラセボ対照試験として 3 試験（A2219 試

験，A2201 試験，A2223 試験），短期比較対照試験として 8 試験（A2219 試験，A2201 試験，A2223 試験，A1306 試験，A2316 試験，A2319 試験，A2315 試験，A2318 試験）の安全性データをそれぞれ併合し，全集団と日本人集団別に集計し，評価した。データベースの規模が大きい全集団での安全性を主に記載し，日本人集団の結果は 5.7.1.1（1）項に提示した。さらに，評価資料のうち，長期投与試験である A2219E1 試験，A2216 試験，特別な患者集団を対象とした A2316 試験（高齢者の高血圧患者），A1304 試験（腎機能障害を伴う高血圧患者），A1305 試験（重症高血圧患者）を，個々の試験結果に基づき評価した。参考資料とした外国の長期投与試験である A2224 試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図とした。

5.1.2.2 評価方法

有害事象は，A2216 試験を除く第 II 相試験では治験薬投与開始後に，第 III 相試験及び A2216 試験では試験参加同意取得後に生じた「あらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

有害事象の収集方法は，いずれの試験も同様であり，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が，被験者の報告，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。なお，第 III 相試験及び A2216 試験では，被験者の安全確保，及び治験薬の肝毒性の潜在性を検討する際の信頼性向上のために，試験開始前に肝臓に関する有害事象として，1）特に注目すべき有害事象，2）医学的に重要な有害事象の 2 つのカテゴリーをあらかじめ特定し（2.7.4-Table 7-1），肝臓に関する有害事象の追跡調査要件を指定した（2.7.4-Table 7-2）。医学的に重要な有害事象の定義に該当する事象が発現した場合，治験担当医師は，重篤な有害事象と同じ手順で治験依頼者へ報告した。

また，LCZ の臨床試験では，AAC を設置し，腫脹，浮腫，血管浮腫等のあらかじめリスト化した血管浮腫に関連する基本語（PT）別の有害事象を発現した場合に，治験担当医師は「Adjudication Questionnaire for an Angioedema Event form」に，報告された事象，事象に対する処置，及び転帰等を記録し，可能な限り速やかに治験依頼者に報告することとした。治験依頼者は，「Adjudication Questionnaire for an Angioedema Event form」及び関連する文書を確認し，血管浮腫が疑われる事象（自動血圧測定装置の装着による腫脹等治験薬との関連を完全に否定できる事象以外）を AAC に送付し，血管浮腫か否かの判定を依頼した。また，LCZ 開発プログラムでは，治験依頼者から独立した外部の DMC を設置し，安全性データを評価した。

有害事象の重症度は，いずれの試験も「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 分類で判定した。

治験薬との関連は，治験担当医師が，いずれの試験も 2 段階［第 III 相試験及び A2216 試験では reasonable possibility No（関連なし），Yes（関連あり），A2216 試験を除く第 II 相試験では not suspected（関連を否定できる），suspected（関連を否定できない）］で判定した。本書では，reasonable possibility Yes 及び suspected と判定された有害事象を治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）と定義した。

有害事象の標準化には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用し，英語の有害事象名の翻訳には MedDRA 日本語版（以下，MedDRA/J）を使用した。

臨床検査の評価では，「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（2.7.4-Table 1-6）及び「カリウム，クレアチニン，BUN，Na の臨床的に注目すべき測定値」の基準（2.7.4-Table 1-7）を，また，バイタルサインの評価では，「体位変換に伴う血圧変化」の基準（2.7.4-1.1.2.1.3 項）を定義し評価した。

5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

5.1.3.1 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）は，「治療期に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」とした。なお，A2219E1 試験の試験総括報告書では，安全性評価対象は Treated set（TRT）としたが，SAF と TRT は同義であるため，本書では SAF と表記した。

5.1.3.2 安全性データの併合

安全性データを併合した試験及び評価の目的を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 安全性データを併合した試験及び評価の目的

試験の種類	評価の目的	併合対象の試験	全安全性解析対象(名)	日本人安全性解析対象(名)
短期プラセボ対照試験	• LCZ 単独投与群とプラセボ群の安全性の比較 • LCZ の用量間（100，200，400 mg）の安全性の比較	A2219，A2201 [a]，A2223 [a]	合計：2622 LCZ 単独：936	合計 [d]：179 LCZ 単独 [d]：136
短期比較対照試験	• LCZ 単独投与群とプラセボ群及び他の降圧薬（OLM，VAL）単独投与群の安全性の比較 • LCZ と AML 併用投与時と AML 単独投与時の安全性の比較	A2219，A2201 [a]，A2223 [a]，A1306 [b]，A2316 [b]，A2319 [c]，A2315 [b]，A2318 [b]	合計：6446 LCZ 単独：3142 LCZ all：3272	合計：1627 LCZ 単独：1021 LCZ all：1051

Source：5.3.5.3-2-Table 1.1-1A，5.3.5.3-4-Table 1.1-1B，5.3.5.3-2-Table 1.1-1BJ，5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-2.1j
a) 実薬 AHU 及び VAL を含む，b) 実薬 OLM，c) 実薬 AML，d) 日本人を含むのは A2219 試験のみ
LCZ 単独 = LCZ が単独投与されたすべての被験者，LCZ all = LCZ が投与されたすべての被験者

5.1.4 安全性の解析方法

有害事象は，有害事象発現被験者数及び発現率を，投与群別，重症度別，治験薬との関連別に集計した。なお，有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別，PT 別の頻度分布表で示す。各有害事象の発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合

とした。同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。また，同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

器官別又は症候群別の有害事象の解析（5.4.3 項）では，LCZ の EU 医薬品リスク管理計画（RMP）version 1.4 及び日本の RMP version 2.0 の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク，並びに自発報告及び文献で LCZ との関連が報告され，企業中核データシート（CDS）version 2.1 で薬物有害反応（ADR）とされている過敏症（頻度不明）について（2.7.4-Table 2-28），定義に応じ（2.7.4-Table 7-4），MedDRA 標準検索式（SMQ）別，PT 別等の頻度分布表を提示した。

臨床検査値は，連続変数はベースライン，最終評価時，及び各評価時点の実測値，並びにベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。カテゴリカル変数は頻度と割合を算出した。また，基準範囲に基づきベースライン及びベースライン後の最悪値のシフトテーブルを作成した。治療期に，「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，及び「カリウム，クレアチニン，BUN，Na の臨床的に注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数と割合を投与群別に算出した。

バイタルサインは，ベースライン，最終評価時，及び各評価時点の実測値，並びにベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また，「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数と割合を投与群別に算出した。

心電図は，治験担当医師が心電図の「臨床的に有意な所見」の有無を判定し，ベースライン及び最終評価時のシフトテーブルを投与群別に作成した。

なお，短期プラセボ対照試験及び短期比較対照試験では，各投与群とは別に，LCZ が単独投与されたすべての被験者を LCZ 単独投与群，LCZ が投与されたすべての被験者を LCZ all 群（短期比較対照試験のみ）として，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図の結果を要約した。長期投与試験である A2219E1 試験では，LCZ の用量調節及び他の降圧薬の併用を許容したため，全被験者に加え，有害事象は有害事象発現時の実投与法別（2.7.4-Table 1-10）に，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図は，試験期間中の投与法別（2.7.4-Table 1-11）にそれぞれの結果を要約した。

また，LCZ の安全性に対する被験者背景及びその他のベースライン特性の影響を評価する目的で，以下のベースラインの要因別に部分集団解析を行った。本書では，有害事象の部分集団解析の結果を 5.7.1.1 項に示す。また，日本人被験者の結果も，部分集団解析の結果と同様に 5.7.1.1（1）項に示す。

- 性別（男，女）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上，75 歳未満，75 歳以上）
- 腎機能障害（eGFR 分類：正常，軽度，中等度，高度）
    - eGFR（mL/min/1.73 m^2）分類
        - 正常：90 以上

- 軽度：60 以上 90 未満
- 中等度：30 以上 60 未満
- 高度：30 未満

5.2 曝露状況

曝露状況の詳細は「2.7.4-1.2.2 項」に示す。

短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験ともに，投与群別の治験薬投与期間の中央値は 56.0～61.0 日の範囲であり，投与群間で大きな違いは認められなかった。また，短期比較対照試験の日本人集団（SAF 1627 名）の治験薬投与期間の中央値は，いずれの投与群も 56.0 日であった（5.3.5.3-4-Table 1.2-2A，1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 1.2-2B+，5.3.5.3-2-Table 1.2-2BJ，Table 1.3-1BJ）。

長期投与試験 A2219E1 試験の治験薬投与期間の中央値は全体で 358.0 日，日本人集団で 357.0 日であった（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-1.1，5.3.5.3-2-Table 14.3-1.1J）。

長期投与試験 A2216 試験の二重盲検期の治験薬投与期間の中央値は，いずれの投与群も 364.0 日であった（5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-1.1）。

特別な患者集団を対象とした臨床試験における治療期の治験薬投与期間の中央値は，A2316 試験（高齢者の高血圧患者）ではいずれの投与群も 98.0 日（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.3-1.1），A1304 試験（腎機能障害を伴う高血圧患者）では 56.0 日（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3-1.1），A1305 試験（重症高血圧患者）では 56.0 日（5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.3-1.1）であった。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性，ベースライン血圧及び脈拍の詳細は「2.7.4-1.3 項」に示す。

短期プラセボ対照試験の RAN/FAS 全体（N = 2624）では，男性が 58.3%を占めた。人種は白人が 67.8%，アジア人が 22.0%であった。日本人は 6.8%であった。年齢の平均値は 56 歳，eGFR は 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が約 10%であった。ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 157.1 mmHg 及び 96.5 mmHg であった。プラセボ群及び LCZ 100～400 mg 群間では，プラセボ群，LCZ 400 mg 群で 65 歳以上の被験者が他の群と比較してわずかに高かった（5.3.5.3-2-Table 1.3-1A，Table 1.3-2A）。

短期比較対照試験の RAN/FAS 全体（N = 6449）では，男性が 58.1%を占めた。人種は白人が 31.0%，アジア人が 63.4%であった。日本人は 25.2%であった。年齢の平均値は 58 歳，eGFR は 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が約 14%であった。ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 157.60 mmHg 及び 93.09 mmHg であった。プラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，及び VAL 群間では，アジア人の割合が LCZ 単独投与群及び OLM 群で高く，65 歳以上の被験者の割合が OLM 群で高かった。これは，第 III 相試験がアジア地域だけで実施されたこと，65 歳以上の高齢者の高血圧患者を対象とした A2316 試験に OLM 群が含まれたためである。

LCZ＋AML 群，AML 群間では，いずれの項目も投与群間で不均衡は認められなかった（1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 1.3-1.1B+，Table 1.3-1B+，Table 1.3-2B+）。

長期投与試験 A2219E1 試験の SAF 全体（N＝341）では，男性が 71.0%，日本人が 46.0%を占め，年齢の平均値は 52 歳であった。eGFR は 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が約 14%であった。ベースライン（先行する A2219 試験の Week 0）の msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 154.4 mmHg 及び 99.7 mmHg であった（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2，5.3.5.3-2-Table 14.1-1.1e）。

長期投与試験 A2216 試験の FAS 全体（N＝454）では，男性が 52.2%を占めた。人種は白人が 64.3%，アジア人が 13.7%であった。日本人は 1.3%であった。年齢の平均値は 68 歳であった。eGFR は 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が約 14%であった。ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 161.45 mmHg 及び 87.20 mmHg であった。65 歳以上の被験者の割合は LCZ 群（70.3%）で OLM 群（59.6%）よりもやや高かった。その他の項目は，投与群間で不均衡は認められなかった（5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

安全性評価の対象となった被験者には，軽症及び中等症高血圧患者に加えて重症高血圧患者も含まれ，また，65 歳以上の高齢者高血圧患者，腎機能障害等の合併症を有する高血圧患者も含まれた。したがって，安全性評価の対象は多様な背景を有しており，市販後に LCZ の投与が想定される患者集団と大きな違いはないと考える。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 5-2 に示す。

有害事象発現率は，LCZ 単独投与群［30.2%（283/936 名）］とプラセボ群［31.9%（103/323 名）］で同程度であり，いずれの LCZ の用量もプラセボ群の発現率と比較して同程度であった［LCZ 100 mg 群 28.9%（74/256 名），200 mg 群 29.3%（79/270 名），400 mg 群 31.7%（130/410 名）］。また，LCZ 単独投与群の副作用発現率（5.7%）はプラセボ群（7.4%）と比較して低く，いずれの LCZ の用量もプラセボ群の発現率と同程度又は低く，LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった（LCZ 100 mg 群 2.7%，200 mg 群 7.4%，400 mg 群 6.3%）（5.3.5.3-4-Table 2.1-3A）。

PT 別の有害事象では，LCZ 単独投与群で上咽頭炎（3.3%）の発現率が最も高く，次いで，頭痛（2.5%），上気道感染（2.4%）の順に発現率が高かった。このうち，上気道感染の発現率は，プラセボ群と比較して LCZ 単独投与群で 1%以上高かったが（プラセボ群 1.2%，LCZ 単独投与群 2.4%），LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった（LCZ 100 mg 群

4.3%，200 mg 群 1.1%，400 mg 群 2.0%）。また，PT 別の副作用では，LCZ 単独投与群で浮動性めまい（0.6%）の発現率が最も高く，次いで，頭痛（0.5%），消化不良（0.4%）の順に発現率が高かったが，いずれの発現率も 1%未満と低かった（5.3.5.3-4-Table 2.1-3A）。

重症度が高度の有害事象発現率は，LCZ 単独投与群（0.6%）の方がプラセボ群（2.2%）と比較して低く，LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向も認められなかった（LCZ 100 mg 群 0.8%，200 mg 群 0.4%，400 mg 群 0.7%）。PT 別では，LCZ 単独投与群で 2 名以上に発現した高度の有害事象はなく，いずれも 1 名で発現した（5.3.5.3-4-Table 2.1-2A）。

以上より，LCZ 単独投与時の有害事象発現率はプラセボ投与時と同程度であり，発現した有害事象もプラセボ投与時と大きな違いは認められなかった。また，LCZ の用量増加に伴って有害事象の発現率や，高度の有害事象発現率が高くなる傾向も認められなかった。

Table 5-2　投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）

PT		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 100 mg N = 256 n (%)	LCZ 200 mg N = 270 n (%)	LCZ 400 mg N = 410 n (%)	LCZ 単独投与 N = 936 n (%)	VAL N = 636 n (%)	VAL + AHU N = 562 n (%)	AHU N = 165 n (%)
Any PT	合計	103 (31.9)	74 (28.9)	79 (29.3)	130 (31.7)	283 (30.2)	147 (23.1)	125 (22.2)	46 (27.9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (3.1)	11 (4.3)	8 (3.0)	12 (2.9)	31 (3.3)	7 (1.1)	4 (0.7)	4 (2.4)
Headache	頭痛	17 (5.3)	5 (2.0)	9 (3.3)	9 (2.2)	23 (2.5)	19 (3.0)	11 (2.0)	5 (3.0)
Diarrhoea	下痢	7 (2.2)	3 (1.2)	1 (0.4)	8 (2.0)	12 (1.3)	8 (1.3)	9 (1.6)	3 (1.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (1.2)	11 (4.3)	3 (1.1)	8 (2.0)	22 (2.4)	8 (1.3)	5 (0.9)	2 (1.2)
Dizziness	浮動性めまい	7 (2.2)	2 (0.8)	3 (1.1)	7 (1.7)	12 (1.3)	5 (0.8)	9 (1.6)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	4 (2.4)
Hypertension	高血圧	7 (2.2)	0	0	0	0	2 (0.3)	4 (0.7)	3 (1.8)

Source：5.3.5.3-4-Table 2.1-1A
PT は LCZ 400 mg 群での発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

5.4.1.2　短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 5-3 に示す。

LCZ 単独投与とプラセボ及び他の降圧薬（OLM，VAL）との比較

LCZ 単独投与群の有害事象発現率は，プラセボ群及び OLM 群と同程度であったが，VAL 群と比較して高かった［プラセボ群 31.9%（103/323 名），LCZ 単独投与群 32.3%（1014/3142 名），OLM 群 32.5%（440/1352 名），VAL 群 23.1%（147/636 名），以下同順］。一方，LCZ 単独投与群の副作用発現率は，プラセボ群と比較して低く，OLM 群及び VAL 群と同程度であった（7.4%，4.4%，3.6%，4.1%）（5.3.5.3-4-Table 2.1-3B）。

PT 別の有害事象では，プラセボ群と比較して LCZ 単独投与，OLM，VAL のいずれかの実薬投与群で発現率が 1%以上高かった有害事象は，上咽頭炎（3.1%，5.1%，5.0%，1.1%），血中ブドウ糖増加（0%，0.5%，1.1%，0.2%），高脂血症（0.3%，1.4%，1.7%，0%），高尿酸血症（0.3%，1.4%，2.7%，0.2%）であった。このうち，上咽頭炎，高脂血症，高尿酸血症の発現率は，LCZ 単独投与群でプラセボ群及び VAL 群と比較して高かったが，OLM 群と比較して同程度又は低かった（5.3.5.3-4-Table 2.1-1B）。また，PT 別の副作用は，LCZ 単独投与群では，浮動性めまい（0.4%）の発現率が最も高く，次いで，頭痛（0.3%）の順に発現率が高かったが，いずれの発現率も 1%未満と低かった（5.3.5.3-4-Table 2.1-3B）。

LCZ 単独投与群の高度の有害事象発現率は，プラセボ群と比較して低く，OLM 群及び VAL 群と同程度であった（2.2%，0.6%，0.6%，1.4%）。なお，PT 別では，LCZ 単独投与群で認められた高度の有害事象は，2 名に発現した浮動性めまいを除き，いずれも 1 名で発現し，特定の高度の事象が高頻度に認められることはなかった（5.3.5.3-4-Table 2.1-2B）。

以上より，LCZ 単独投与時の有害事象発現率は，プラセボ及び OLM 投与時と同程度であり，VAL 投与時と比較して高かったが，LCZ 単独投与時に発現した有害事象は OLM 及び VAL 投与時と大きな違いはなかった。また，LCZ 単独投与時に高度の有害事象発現率が OLM 及び VAL 投与時と比較して高くなる傾向も認められなかった。

LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

LCZ + AML 群及び AML 群の有害事象発現率はそれぞれ 20.0%（26/130 名）及び 21.3%（29/136 名），副作用発現率はそれぞれ 3.8%及び 0.7%であった（5.3.5.3-4-Table 2.1-3B）。

PT 別の有害事象では，LCZ + AML 群で上咽頭炎（3.8%）の発現率が最も高く，次いで，上気道感染及び浮動性めまい（各 2.3%）の順に発現率が高かった。LCZ + AML 群で AML 群と比較して 1%以上高かった事象は，回転性めまい（LCZ + AML 群 1.5%，AML 群 0%）であった（5.3.5.3-4-Table 2.1-1B）。PT 別の副作用では，LCZ + AML 群で 2 名以上に発現した副作用はなく，いずれも 1 名で発現した（5.3.5.3-4-Table 2.1-3B）。

LCZ + AML 群及び AML 群ではいずれも，高度の有害事象は認められなかった（5.3.5.3-4-Table 2.1-2B）。

以上より，LCZ と AML 併用投与時の有害事象発現率は AML 単独投与時と同程度であり，回転性めまいの発現率は LCZ と AML 併用投与時にわずかに高かったものの，その他の有害事象及びその発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。また，LCZ と AML 併用投与時に高度の有害事象の発現はなかった。

Table 5-3 投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF）

PT		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ + AML N = 130 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	AML N = 136 n (%)	VAL N = 636 n (%)	VAL + AHU N = 562 n (%)	AHU N = 165 n (%)
Any PT	合計	103 (31.9)	1014 (32.3)	26 (20.0)	1040 (31.8)	440 (32.5)	29 (21.3)	147 (23.1)	125 (22.2)	46 (27.9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (3.1)	161 (5.1)	5 (3.8)	166 (5.1)	68 (5.0)	5 (3.7)	7 (1.1)	4 (0.7)	4 (2.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (1.2)	59 (1.9)	3 (2.3)	62 (1.9)	17 (1.3)	5 (3.7)	8 (1.3)	5 (0.9)	2 (1.2)
Headache	頭痛	17 (5.3)	53 (1.7)	1 (0.8)	54 (1.7)	24 (1.8)	2 (1.5)	19 (3.0)	11 (2.0)	5 (3.0)
Dizziness	浮動性めまい	7 (2.2)	46 (1.5)	3 (2.3)	49 (1.5)	12 (0.9)	2 (1.5)	5 (0.8)	9 (1.6)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.3)	44 (1.4)	0	44 (1.3)	37 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	0	0
Diarrhoea	下痢	7 (2.2)	24 (0.8)	0	24 (0.7)	10 (0.7)	0	8 (1.3)	9 (1.6)	3 (1.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	18 (0.6)	2 (1.5)	20 (0.6)	6 (0.4)	4 (2.9)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	7 (0.2)	0	7 (0.2)	3 (0.2)	0	0	1 (0.2)	4 (2.4)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	6 (0.2)	0	6 (0.2)	5 (0.4)	5 (3.7)	1 (0.2)	0	0
Hypertension	高血圧	7 (2.2)	5 (0.2)	0	5 (0.2)	9 (0.7)	0	2 (0.3)	4 (0.7)	3 (1.8)

Source：5.3.5.3-4-Table 2.1-1B
PT は LCZ 単独投与群での発現率の高い順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

5.4.1.3 長期投与試験

A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF での，発現時の実投与法別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全体の発現率 2%以上）を Table 5-4 に示す。

SAF 全体では，有害事象発現率は 63.9%（218/341 名），副作用発現率は 10.9%であった（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.5）。

PT 別の有害事象では，上咽頭炎（18.2%）の発現率が最も高く，次いで浮動性めまい（8.8%），上気道感染（7.6%）の順に発現率が高かった。PT 別の副作用では，1%以上の被験者で発現した事象は，浮動性めまい（3.2%）及び高尿酸血症（1.2%）であった。

重症度別では，高度の有害事象発現率は 3.5%であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。また，高度の有害事象のうち，全体で 2 名以上の被験者で発現した事象は，失神 2 名（いずれも発現時の実投与法 LCZ 200 mg）であり，その他の事象はいずれも 1 名で発現し，特定の高度の事象が高頻度に認められることはなかった（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.3）。なお，高度の「失神」はいずれも重篤な有害事象と報告されたが，治験担当医師によって治験薬との関連を否定された。

投与期間別では，初回発現時期別の有害事象発現率は，Day 1～91 が 42.2%（144/341 名），Day 92～182 が 13.7%（46/335 名），Day 183～273 が 5.5%（18/329 名），Day 274 以降が 3.1%（10/323 名）であり，初回発現時期が Day 1～91 であった被験者の割合が最も高く，投与期間の

延長に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，PT 別の有害事象でも，投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.3-4-Table 14.3.1-3.1）。

Table 5-4　発現時の実投与法別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全体の発現率 2%以上）：治療期（A2219E1 試験，SAF）

PT		LCZ 100 mg N = 12 n (%)	LCZ 200 mg N = 340 n (%)	LCZ 400 mg N = 201 n (%)	LCZ 400 mg+ AML N = 112 n (%)	LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total [a)] N = 341 n (%)
Any PT	合計	6 (50.0)	147 (43.2)	78 (38.8)	53 (47.3)	188 (55.3)	53 (46.9)	218 (63.9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (8.3)	37 (10.9)	15 (7.5)	15 (13.4)	49 (14.4)	15 (13.3)	62 (18.2)
Dizziness	浮動性めまい	2 (16.7)	13 (3.8)	6 (3.0)	9 (8.0)	21 (6.2)	9 (8.0)	30 (8.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3)	20 (5.9)	4 (2.0)	1 (0.9)	25 (7.4)	1 (0.9)	26 (7.6)
Headache	頭痛	2 (16.7)	6 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.8)	9 (2.6)	2 (1.8)	11 (3.2)
Cough	咳嗽	0	4 (1.2)	2 (1.0)	3 (2.7)	6 (1.8)	3 (2.7)	9 (2.6)
Haematuria	血尿	0	6 (1.8)	2 (1.0)	0	8 (2.4)	0	8 (2.3)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (8.3)	5 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.9)	7 (2.1)	1 (0.9)	8 (2.3)
Pharyngitis	咽頭炎	0	3 (0.9)	2 (1.0)	3 (2.7)	5 (1.5)	3 (2.7)	8 (2.3)
Dyspepsia	消化不良	0	6 (1.8)	0	1 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.9)	7 (2.1)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	6 (1.8)	3 (1.5)	0	7 (2.1)	0	7 (2.1)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.3)	5 (2.5)	1 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.9)	7 (2.1)
Palpitations	動悸	0	4 (1.2)	3 (1.5)	1 (0.9)	7 (2.1)	1 (0.9)	7 (2.1)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (8.3)	5 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.9)	7 (2.1)	1 (0.9)	7 (2.1)

Source：5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.2
PT は全体の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の投与法で，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
提示されていない投与法では有害事象の発現はなかった。
a)単独投与から併用投与へ変更した被験者も存在するため被験者数は単独投与と併用投与の合計と一致しない。

A2216 試験

A2216 試験 SAF での，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 5-5 に示す。

投与群別の有害事象発現率は，LCZ 群で 57.6%（132/229 名），OLM 群で 53.8%（121/225 名）であり，投与群間で同程度であった。投与群別の副作用発現率は LCZ 群で 10.0%，OLM 群で 7.1%であり，LCZ 群で高かった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.6）。

LCZ 群では，PT 別の有害事象で上咽頭炎の発現率が最も高く（LCZ 群 7.0%，OLM 群 5.3%，以下同順），次いで，頭痛（6.1%，4.4%），浮動性めまい（5.2%，5.3%）の順に発現率が高かった。これらの事象の発現率は OLM 群と同程度であった。咳嗽の発現率は LCZ 群で 4.4%，OLM 群で 0.9%であり，末梢性浮腫の発現率は LCZ 群で 2.6%，OLM 群で 0.9%であった。PT 別の副作用では，いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった事象は，浮動性めまい（2.6%，0.9%），末梢性浮腫（1.3%，0.4%），及び低血圧（0.4%，1.3%）であった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.6）。

LCZ 群の高度の有害事象発現率は 4.4%で，OLM 群の 4.9%と同程度であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，LCZ 群で認められた高度の有害事象はいずれも 1 名で発現し，特定の高度の事象が高頻度に認められることはなかった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.2）。

投与期間別では，LCZ 群での初回発現時期別の有害事象発現率は，Day 1～91 が 32.3%（74/229 名），Day 92～182 が 16.7%（34/203 名），Day 183～273 が 7.9%（15/191 名），Day 274 以降が 4.8%（9/188 名）であり，初回発現時期が Day 1～91 であった被験者の割合が最も高く，投与期間の延長に伴って高くなる傾向は認められなかった。また，PT 別の有害事象でも，投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-3.1）。

Table 5-5 投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（A2216 試験，SAF）

PT		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Any PT	合計	132 (57.6)	121 (53.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (7.0)	12 (5.3)
Headache	頭痛	14 (6.1)	10 (4.4)
Dizziness	浮動性めまい	12 (5.2)	12 (5.3)
Cough	咳嗽	10 (4.4)	2 (0.9)
Influenza	インフルエンザ	7 (3.1)	5 (2.2)
Diarrhoea	下痢	6 (2.6)	5 (2.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (2.6)	2 (0.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (2.6)	6 (2.7)
Abdominal pain	腹痛	5 (2.2)	1 (0.4)
Arthralgia	関節痛	5 (2.2)	7 (3.1)
Nausea	悪心	5 (2.2)	2 (0.9)
Back pain	背部痛	3 (1.3)	10 (4.4)
Hypotension	低血圧	2 (0.9)	5 (2.2)

Source：5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.1b
PT は LCZ 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の投与法で，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

以上より，LCZ 長期投与時に発現率が高かった有害事象は短期投与時と大きな違いはなく，投与期間の延長により，高度の有害事象を含め，有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

評価資料及び参考資料とした高血圧患者対象の 13 試験では，A2223 試験の治療期に 1 名（VAL 320 mg + AHU 400 mg 群），A1306 試験の治療期後追跡調査期に 1 名（治療期 OLM 群），A2216 試験の治療期に 3 名（LCZ 400 mg 群 1 名，OLM 20 mg 群 2 名）の死亡が報告された。A2223 試験，A1306 試験，A2216 試験で報告された死亡例一覧を Table 5-6 に示す。

A2216 試験の治療期に死亡した，LCZ 400 mg 群の被験者の死因は，心筋梗塞及び肺塞栓症であった。本被験者は心筋梗塞，心臓ペースメーカー挿入，及び膵炎の既往を有しており，治験担当医師は死亡と治験薬との関連を否定した。

Table 5-6 死亡例一覧（A2223 試験，A1306 試験，A2216 試験，SAF）

試験番号	投与期	死亡時治療法(治療期)	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因		最終投与日(Day)[a]	死亡日(Day)[a]	治験薬との関連
					Reported term	PT			
A2223	治療期	VAL 320 mg + AHU 400 mg	0164/00003	62/M/Ca	SUDDEN DEATH	突然死	29	57	否定できる
A1306	治療期後追跡調査	–(OLM 20 mg)	1620028	76/M/As	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	2	4	否定できない
A2216	治療期	LCZ 400 mg	1041031	72/M/Ca	suspected myocardial infarction	心筋梗塞	87	87	関連なし
A2216	治療期	OLM 20 mg	1001025	65/M/Oth	Cardiorespiratory arrest	心肺停止	278	279	関連なし
A2216	治療期	OLM 20 mg	2042016	61/M/As	Respiratory failure	呼吸不全	3	10	関連なし

Source：5.3.5.1-3-A2223 試験-12.3.1 項，5.3.5.3-5-A2223 試験-Listing 14.3.2-1.1，5.3.5.1-4-A1306 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.5-1.1，5.3.5.1-7-A2216 試験-12.3.1 項，5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 14.3.2-1.1
性別：F = 女性，M = 男性
人種：As = アジア人，Ca = 白人，Oth = その他
– : 治療期以外のため，該当データなし
a) ランダム化 visit 日を Day 1 とした。

5.4.2.2 重篤な有害事象

本項では，治療期中に発現した重篤な有害事象を示す。

（1）短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での，重篤な有害事象発現率は LCZ 単独投与群［0.6%（6/936 名）］とプラセボ群［0.3%（1/323 名）］で同程度であり，LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向も認められなかった［LCZ 100 mg 群 0.4%（1/256 名），200 mg 群 0.4%（1/270 名），400 mg 群 1.0%（4/410 名）］（5.3.5.3-4-Table 2.1-4A）。

PT 別では，LCZ 単独投与群で認められた重篤な有害事象はいずれも 1 名で発現した。LCZ 単独投与群の重篤な有害事象のうち，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，肝機能異常であった。また，重篤な有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者は 3 名であり，その内訳は，結腸癌，背部痛及び呼吸困難（同一被験者 1 名），肝機能異常であった。このうち，

肝機能異常は最終観察時までに消失したが，その他の事象はいずれも最終観察時に持続中であった。なお，中止した 3 名以外の被験者は，発現した重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，薬物治療又は非薬物治療により治験薬の投与継続が可能であった。

（2）短期比較対照試験

LCZ 単独投与とプラセボ及び他の降圧薬（OLM，VAL）との比較

短期比較対照試験 SAF での，LCZ 単独投与群の重篤な有害事象発現率は，プラセボ群，OLM 群，及び VAL 群と同程度であった［プラセボ群 0.3%（1/323 名），LCZ 単独投与群 0.7%（23/3142 名），OLM 群 1.3%（17/1352 名），VAL 群 0.6%（4/636 名）］（5.3.5.3-4-Table 2.1-4B）。

PT 別では，LCZ 単独投与群で認められた重篤な有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名）を除き，いずれも 1 名で発現した。LCZ 単独投与群の重篤な有害事象のうち，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，短期プラセボ対照試験で報告された肝機能異常に加え，くも膜下出血，肝胆道系疾患，及びそう痒症であった。また，重篤な有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者は，短期プラセボ対照試験の 3 名のほか，6 名に報告され計 9 名であった。短期プラセボ対照試験の 3 名以外の内訳は，くも膜下出血，冠動脈硬化症及び肝胆道系疾患（同一被験者 1 名），心房細動，子宮頚部癌，不整脈，並びに胃腸炎であった。このうち，冠動脈硬化症及び不整脈は最終観察時に持続中であったが，その他の事象は最終観察時までに消失した。なお，中止した 9 名以外の被験者は，発現した重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，薬物治療又は非薬物治療により治験薬の投与継続が可能であった。

LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

LCZ + AML 群及び AML 群では，重篤な有害事象は報告されなかった（2.7.4-Table 2-21）。

（3）長期投与試験

A2219E1 試験

A2219E1 試験の SAF 全体での，重篤な有害事象発現率は，3.8%（13/341 名）であった（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.7）。

PT 別では，SAF 全体で認められた重篤な有害事象は，虫垂炎及び失神（いずれも発現時の実投与法 LCZ 200 mg，各 2 名）を除き，いずれも 1 名で発現した。重篤な有害事象のうち，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，脳梗塞であった。また，重篤な有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者は 2 名であり，その内訳は，脳梗塞及び失神であった。脳梗塞は，後遺症が残るものの薬物治療により消失し，失神は，入院したものの処置を要することな

く消失した。なお，中止した 2 名以外の被験者は，発現した重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬又は減量，薬物治療又は非薬物治療により治験薬の投与継続が可能であった。

A2216 試験

A2216 試験の SAF での，LCZ 群の重篤な有害事象発現率は 7.0%（16/229 名）であり，OLM 群の 5.8%（13/225 名）と同程度であった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.4）。

PT 別では，LCZ 群で認められた重篤な有害事象は，心房細動（2 名）を除き，いずれも 1 名で発現した。LCZ 群の重篤な有害事象は，すべて治験薬との関連が否定された。また，重篤な有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者は LCZ 群で 6 名 7 件報告され，その内訳は，心筋梗塞及び肺塞栓症（同一被験者），貧血，虚血性脳卒中，骨端症，合併症を伴う虫垂炎，並びに起立性低血圧であった。心筋梗塞及び肺塞栓症を発現した 1 名は，当該事象のために死亡した。また，虚血性脳卒中は，後遺症は残るものの最終観察時までに消失し，合併症を伴う虫垂炎，起立性低血圧は最終観察時までに消失したが，貧血及び骨端症は最終観察時に持続中であった。なお，中止した 6 名以外の被験者は，発現した重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，薬物治療又は非薬物治療により治験薬の投与継続が可能であった。

5.4.2.3 治験薬投与中止に至った有害事象

（1）短期プラセボ対照試験

治験薬投与中止に至った有害事象発現率は，LCZ 単独投与群［1.2%（11/936 名）］の方がプラセボ群［3.7%（12/323 名）］と比較して低く，また，いずれの LCZ の用量もプラセボ群の発現率と比較して低く，LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった［LCZ 100 mg 群 0.4%（1/256 名），200 mg 群 1.9%（5/270 名），400 mg 群 1.2%（5/410 名）］（5.3.5.3-4-Table 2.1-5A）。

PT 別では，LCZ 単独投与群で認められた治験薬投与中止に至った有害事象は，いずれも 1 名で発現した。LCZ 単独投与群の治験薬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いと判断された事象は，6 名 6 件報告された。その内訳は，痛風，低血圧，そう痒症，女性化乳房，血圧上昇，及び肝機能異常であった。このうち，低血圧，そう痒症，血圧上昇，及び肝機能異常は最終観察時までに消失したが，その他の事象は最終観察時も持続中であった。

（2）短期比較対照試験

LCZ 単独投与とプラセボ及び他の降圧薬（OLM，VAL）との比較

LCZ 単独投与群の治験薬投与中止に至った有害事象発現率は，プラセボ群と比較して低く，OLM 群及び VAL 群と同程度であった［プラセボ群 3.7%（12/323 名），LCZ 単独投与群 1.4%（45/3142 名），OLM 群 2.1%（28/1352 名），VAL 群 1.1%（7/636 名）］（5.3.5.3-4-Table 2.1-5B）。

PT 別では，LCZ 単独投与群で 2 名以上に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は，低血圧（4 名），血圧上昇（3 名），心房細動，悪心，高カリウム血症，頭痛，そう痒症，及び高血圧（各 2 名）であった。LCZ 単独投与群の治験薬投与中止に至った有害事象のうち，治験担当医師によって治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，短期プラセボ対照試験の 6 名 6 件のほかに，14 名 20 件報告された。短期プラセボ対照試験の 6 名以外の内訳は，低血圧及び高カリウム血症（各 2 名），食欲減退，筋力低下，及び頭痛（同一被験者 1 名），胃炎，悪心，及び便秘（同一被験者 1 名），口腔そう痒症，鼻部不快感，及び顔面腫脹（同一被験者 1 名），浮動性めまい，薬疹，くも膜下出血，肝胆道系疾患，そう痒症，高血圧，発疹（各 1 名）であった。このうち，高カリウム血症（2 名），低血圧（2 名中 1 名），浮動性めまい，悪心，くも膜下出血，肝胆道系疾患，そう痒症，口腔そう痒症，鼻部不快感，及び顔面腫脹は最終観察時までに消失したが，その他の事象は最終観察時も持続中であった。

LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

LCZ＋AML 群及び AML 群では，治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった（2.7.4-Table 2-25）。

（3）長期投与試験

A2219E1 試験

A2219E1 試験の SAF 全体の治験薬投与中止に至った有害事象発現率は，2.1%（7/341 名）であった（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.8）。

PT 別では，治験薬投与中止に至った有害事象は，いずれも 1 名で発現した。治験薬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いと判断された事象は，脳梗塞，てんかん，及び血管浮腫であった。脳梗塞は重篤と判断されたが，後遺症が残るものの薬物治療により消失した。てんかんは最終観察時も持続中であった。血管浮腫は AAC により「血管浮腫」と判定されたが，処置を要することなく消失した。

A2216 試験

A2216 試験 SAF での，投与群別の治験薬投与中止に至った有害事象発現率は，LCZ 群では 7.0%（16/229 名）であり，OLM 群の 6.2%（14/225 名）と同程度であった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.5）。

PT 別では，LCZ 群の治験薬投与中止に至った有害事象は，浮動性めまい（2 名）を除き，いずれも 1 名で発現した。LCZ 群の治験薬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いと判断された事象は 6 名 12 件報告された。その内訳は，上腹部痛，軟便，熱感，食欲減退，浮動性めまい，及びうつ病（同一被験者 1 名），悪心及び浮動性めまい（同一被験者 1 名），腹痛，血中カリウム増加，胃炎，並びに痛風であった。このうち，胃炎，悪心及び浮動性

めまい（同一被験者 1 名），並びに腹痛は最終観察時までに消失したが，その他の事象は最終観察時も持続中であった。

以上より，LCZ 投与時に重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は少なく，また，LCZ の用量増加に伴って特定の事象の発現率が高くなる傾向も，長期投与に伴って発現率が高くなる傾向も認められなかった。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，LCZ の重要な特定された又は潜在的なリスクである「低血圧」，「ショック／失神／意識消失」，「高カリウム血症」，「腎機能障害／腎不全」，「血管浮腫」，「肝毒性（肝炎を含む）」，「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」，「間質性肺炎」，「低血糖」，「横紋筋融解症」，「中毒性表皮壊死融解症」，「中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑」，「天疱瘡／類天疱瘡」，「認知機能障害」，「スタチンとの薬物間相互作用」，「脱水」，並びに特に注目すべき有害事象である「過敏症」について評価した（5.1.4 項）。これらの事象につき，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験，特別な患者集団ごとに有害事象，関連する臨床検査，バイタルサイン等を包括的に評価した。なお，特別な患者集団のうち，腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験及び重症高血圧患者を対象とした A1305 試験は有害事象のみ，高齢者の高血圧患者を対象とした A2316 試験の結果は，短期比較対照試験に含めて評価した。短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験，特別な患者集団を対象とした試験結果の詳細は「2.7.4-2.1.5 項」に示す。本項で評価の対象とした各有害事象の定義は「2.7.4-Table 7-4」に示す。

なお，高血圧患者に対する LCZ の安全性の評価資料及び参考資料としたいずれの試験でも，妊娠可能な女性被験者は適切な避妊法を使用していない場合は対象除外としており，かつ，妊婦又は授乳婦を対象除外とするか，あるいは高齢者（60 歳又は 65 歳以上）を対象としていた。したがって，LCZ の重要な特定されたリスクである「胚-胎児毒性／致死性」及び重要な潜在的リスクである「母乳からの曝露による新生児／乳児毒性」に該当する事象の報告はなかった。

5.4.3.1 低血圧，及びショック／失神／意識消失

降圧薬は，過度の血圧低下が懸念される。また，過度の血圧低下はショック，失神，意識消失に至る可能性があり，ショック／失神／意識消失は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，「低血圧」及び「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象を定義し評価した。また，脈拍及び「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者の割合も併せて評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.1 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での LCZ 単独投与群の「低血圧」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群と同程度であり，いずれの LCZ 用量もプラセボ群と比較して低かった［プラセボ群 2.5%

（8/323 名），LCZ 100 mg 群 0.8%（2/256 名），200 mg 群 1.9%（5/270 名），400 mg 群 2.2%（9/410 名），LCZ 単独投与群 1.7%（16/936 名）］。短期プラセボ対照試験での「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象発現率は，LCZ 単独投与群［0.2%（2/936 名）］とプラセボ群［0.3%（1/323 名）］のいずれでも低かった。LCZ の用量別では，LCZ 200 mg 群と 400 mg 群の各 1 名に認められた。

短期比較対照試験での LCZ 単独投与群の「低血圧」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群，OLM 群と同程度であり，VAL 群と比較して高かった（Table 5-7）。LCZ 単独投与群で，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，浮動性めまい（12 名），低血圧（6 名），体位性めまい，起立性低血圧，失神寸前の状態，及び失神（各 1 名）であった。重症度は，浮動性めまいが 2 名で高度と判断された以外，いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の報告はなかった。また，4 名が低血圧（LCZ 200 mg），1 名が浮動性めまい（LCZ 200 mg）のため治験薬投与を中止した以外，その他は，治験薬の休薬，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 5 名の事象のうち，低血圧（1 名）は最終観察時点で持続していたが，その他はいずれも最終観察時までに消失が確認された。短期比較対照試験での「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，VAL 群のいずれでも低かった（Table 5-8）。

Table 5-7　投与群別の「低血圧」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Hypotension (NMQ) (broad)	低血圧 (NMQ) (broad)	8 (2.5)	56 (1.8)	59 (1.8)	22 (1.6)	5 (0.8)
Severity						
Mild	軽度	6 (1.9)	49 (1.6)	52 (1.6)	16 (1.2)	5 (0.8)
Moderate	中等度	2 (0.6)	5 (0.2)	5 (0.2)	6 (0.4)	0
Severe	高度	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	4 (1.2)	21 (0.7)	22 (0.7)	7 (0.5)	2 (0.3)
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	2 (0.6)	5 (0.2)	5 (0.2)	3 (0.2)	0
Dizziness (PT)	浮動性めまい (PT)	7 (2.2)	46 (1.5)	49 (1.5)	12 (0.9)	5 (0.8)
Dizziness postural (PT)	体位性めまい (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	0
Hypotension (PT)	低血圧 (PT)	0	7 (0.2)	7 (0.2)	5 (0.4)	0
Labile blood pressure (PT)	不安定血圧 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Loss of consciousness (PT)	意識消失 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Orthostatic hypotension (PT)	起立性低血圧 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Syncope (PT)	失神 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT は NMQ 内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

同一被験者が，同一 NMQ 内で複数の PT を発現した場合，NMQ の合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

Table 5-8 投与群別の「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Shock/syncope/unconsciousness	ショック／失神／意識消失	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	0
Severity						
Mild	軽度	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)	0
Moderate	中等度	0	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0
Severe	高度	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
Loss of consciousness (PT)	意識消失 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Syncope (PT)	失神 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT はアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一リスク内で複数の PT を発現した場合，リスクの合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「低血圧」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 10.9%（37/341 名），LCZ 単独投与時で 7.6%（26/340 名），LCZ 併用投与時で 9.7%（11/113 名）であった。SAF 全体の「低血圧」に関連する有害事象の初回発現時期は Day 15 から 332 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。SAF 全体で治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，浮動性めまい（11 名），低血圧（3 名），及び失神（1 名）であった。失神 2 名は高度かつ重篤と判断され，うち 1 名は失神（LCZ 200 mg）により治験薬投与を中止した。その他の事象は，いずれも軽度又は中等度であり，治験薬の休薬又は減量，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 1 名の失神は，最終観察時までに消失が確認された。A2219E1 試験での「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 1.2%（4/341 名），LCZ 単独投与で 1.2%（4/340 名），LCZ 併用投与で 0%であった。認められた事象は，失神（3 名）及び失神寸前の状態（1 名）であった。

長期投与試験 A2216 試験での「低血圧」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群［7.4%（17/229 名）］と OLM 群［8.9%（20/225 名）］で同程度であった。LCZ 群の「低血圧」に関連する有害事象の初回発現時期は Day 4 から 316 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなか

った。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，浮動性めまい（6 名），低血圧及び起立性低血圧（各 1 名）であった。起立性低血圧 1 名は中等度かつ重篤と判断され，治験薬投与を中止した。その他の事象は，いずれも軽度又は中等度で非重篤であった。重篤な起立性低血圧（1 名）及び浮動性めまい（2 名）は治験薬の投与中止に至ったが，その他の事象はいずれも，治験薬の休薬，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 3 名の事象のうち，浮動性めまい（1 名）は最終観察時点で持続していたが，その他の事象は最終観察時までに消失が確認された。A2216 試験での「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群で 0.4%（1/229 名），OLM 群で 1.8%（4/225 名）であり，いずれの群でも低かった。LCZ 群で認められた事象は失神（1 名）であった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験，重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では「低血圧」及び「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

バイタルサインでは，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，並びに長期投与試験である A2219E1 試験及び A2216 試験のいずれでも，LCZ 投与後に脈拍の変化はほとんど認められず，「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者の割合も LCZ 投与後に高くなる傾向は認められなかった。また，短期比較対照試験で，ベースライン後のいずれかの評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者の割合は，プラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，VAL 群で同程度であった。

以上より，LCZ 投与後に「低血圧」及び「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，プラセボ，OLM と比較して発現率が増加する傾向や，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が著しく高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，治験薬の休薬又は減量，薬物治療又は非薬物治療で，あるいは処置を要することなく管理可能であった。

しかしながら，降圧薬の投与により症候性低血圧があらわれるおそれがあるため，特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与するよう添付文書（案）で注意喚起した。また，著しい低血圧が生じた場合には適切な処置を行う必要があると考える。

5.4.3.2　高カリウム血症

NEP を阻害する薬剤がカリウムに与える影響は現時点では不明であるものの，RAAS を抑制する薬剤では，アルドステロンの分泌を抑制することによってカリウム値が上昇することがあり（Perazella 2000），高カリウム血症は VAL 及び LCZ の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。そこで本項では，「高カリウム血症」に関連する有害事象を定義し評価した。また，臨床検査の「カリウムの臨床的に注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合，ベ

ースライン後の最高値がベースライン後に基準値上限を超えた被験者数とその割合も併せて評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.2 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での LCZ 単独投与群の「高カリウム血症」に関連する有害事象発現率は，0.2%（2/936 名）と低く，LCZ の用量別では，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の各 1 名に認められた。

短期比較対照試験での「高カリウム血症」に関連する有害事象発現率は，いずれの投与群でも低かった（Table 5-9）。LCZ 単独投与群で，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，高カリウム血症（6 名），及び血中カリウム増加（2 名）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な有害事象の報告はなかった。また，血中カリウム増加により 1 名（LCZ 400 mg），高カリウム血症により 2 名（LCZ 100 mg 及び 400 mg）が治験薬投与を中止した以外，その他の事象は，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 3 名の事象はいずれも最終観察時までに消失が確認された。

Table 5-9　投与群別の「高カリウム血症」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Hyperkalaemia (NMQ)	高カリウム血症 (NMQ)	0	16 (0.5)	16 (0.5)	8 (0.6)	2 (0.3)
Severity						
Mild	軽度	0	15 (0.5)	15 (0.5)	7 (0.5)	2 (0.3)
Moderate	中等度	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Severe	高度	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	8 (0.3)	8 (0.2)	3 (0.2)	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	3 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	0
Blood potassium increased (PT)	血中カリウム増加 (PT)	0	7 (0.2)	7 (0.2)	1 (0.1)	0
Hyperkalaemia (PT)	高カリウム血症 (PT)	0	9 (0.3)	9 (0.3)	7 (0.5)	2 (0.3)

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT は NMQ 内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一 NMQ 内で複数の PT を発現した場合，NMQ の合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験では「高カリウム血症」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

長期投与試験 A2216 試験での「高カリウム血症」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群［1.3%（3/229 名）］と OLM 群［0.9%（2/225 名）］で同程度であった。LCZ 群の「高カリウム血症」に関連する有害事象の初回発現時期は Day 113 及び 282 であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，血中カリウム増加（1 名）であった。重症度はいずれも軽度又は

中等度であり，重篤な事象はなかった。血中カリウム増加は治験薬の投与中止に至ったが，高カリウム血症はいずれも特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 1 名の血中カリウム増加は，最終観察時までに軽快していた。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験，重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では「高カリウム血症」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

臨床検査では，短期比較対照試験の治療期のいずれかの評価時点でカリウムが「5.5 mmol/L 超」，「6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者の割合は，いずれも，LCZ 単独投与群［5.5 mmol/L 超 1.4%（43/3118 名），6.0 mmol/L 以上 0.2%（7/3118 名），以下同順］でプラセボ群［1.9%（6/321 名），0.3%（1/321 名）］，VAL 群［2.7%（17/625 名），0.6%（4/625 名）］，OLM 群［1.0%（13/1343 名），0.1%（1/1343 名）］と同程度であった。カリウムがベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値上限を超えた被験者の割合は，LCZ 単独投与群でプラセボ群と比較して高かったが，OLM 群及び VAL 群と同程度であった。また，長期投与試験 A2219E1 試験の治療期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 SAF 全体で 0.9%（3/340 名）であり，「6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は認められず，LCZ の長期投与に伴ってその割合が増加する傾向は認められなかった。カリウムがベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値上限を超えた被験者の割合も，LCZ の長期投与に伴って増加する傾向は認められなかった。長期投与試験 A2216 試験の治療期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，OLM 群［5.9%（13/222 名）］と比較して，LCZ 群［8.0%（18/224 名）］でわずかに高かった。一方，「6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者の割合は，OLM 群［2.7%（6/222 名）］と比較して LCZ 群［0.9%（2/224 名）］でやや低かった。カリウムがベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値上限を超えた被験者の割合は，LCZ 群と OLM 群で同程度であった。

以上より，LCZ 投与後に「高カリウム血症」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，OLM，VAL の発現率と同程度で，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，重篤な有害事象はなく，治験薬の投与中止に至った事象は少なく，いずれの事象も軽度又は中等度であり，特に処置を要することなく管理可能であった。

しかしながら，LCZ によるアルドステロンの分泌抑制によって，高カリウム血症の患者で高カリウム血症を増悪させる可能性がある。そのため，このような患者では，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，投与は避ける必要があると考える。また，高カリウム血症のリスク因子のある患者（腎機能障害，糖尿病，低アルドステロン症の患者又はカリウム含量が高い食事を摂取している患者等）では，血清カリウム値をモニタリングするよう，添付文書（案）で注意喚起した。

5.4.3.3 腎機能障害／腎不全

非臨床試験の結果から，LCZ では腎保護効果が示唆されている（1.13.1-1-2.4-3.1.2 項）。しかしながら，RAAS を抑制する薬剤では，輸出細動脈拡張等による糸球体濾過圧の低下によって腎機能障害を悪化させる可能性があり，腎不全は VAL 及び LCZ の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。そこで本項では，「腎機能障害」に関連する有害事象を腎不全等も含めて定義し評価した。また，臨床検査の「クレアチニン，BUN の臨床的に注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合，並びにクレアチニン及び BUN のベースライン後の最高値がベースライン後に基準値上限を超えた被験者数とその割合も併せて評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.3 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での「腎機能障害」に関連する有害事象発現率は，LCZ 単独投与群［0.2%（2/936 名）］とプラセボ群［0.3%（1/323 名）］のいずれでも低く，LCZ の用量別では，LCZ 100 mg 群と 200 mg 群の各 1 名に認められた。

短期比較対照試験での LCZ 単独投与群の「腎機能障害」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群，OLM 群，VAL 群と同程度であった（Table 5-10）。LCZ 単独投与群で，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，血中尿素増加，血中クレアチニン増加，及び腎機能障害（各 1 名）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な有害事象の報告はなかった。また，血中クレアチニン増加（LCZ 100 mg）により 1 名が治験薬投与を中止した以外，いずれの事象も，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 1 名の事象は最終観察時に持続中であった。

Table 5-10 投与群別の「腎機能障害」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Acute renal failure (SMQ) (broad)	急性腎不全(SMQ) (broad)	1 (0.3)	15 (0.5)	16 (0.5)	16 (1.2)	1 (0.2)
Severity						
Mild	軽度	1 (0.3)	13 (0.4)	14 (0.4)	14 (1.0)	1 (0.2)
Moderate	中等度	0	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0
Severe	高度	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	3 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.3)	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Acute kidney injury (PT)	急性腎障害 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Blood creatinine increased (PT)	血中クレアチニン増加 (PT)	0	3 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.3)	0
Blood urea increased (PT)	血中尿素増加 (PT)	0	6 (0.2)	6 (0.2)	4 (0.3)	0
Glomerular filtration rate decreased (PT)	糸球体濾過率減少 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Oliguria (PT)	乏尿 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Proteinuria (PT)	蛋白尿 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Renal failure (PT)	腎不全 (PT)	0	0	0	2 (0.1)	0
Renal impairment (PT)	腎機能障害 (PT)	0	2 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.4)	1 (0.2)
Urine output decreased (PT)	尿量減少 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT は SMQ 内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一 SMQ 内で複数の PT を発現した場合，SMQ の合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「腎機能障害」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 2.9%（10/341 名），LCZ 単独投与時で 2.4%（8/340 名），LCZ 併用投与時で 1.8%（2/113 名）であった。「腎機能障害」に関連する有害事象の初回発現時期は，Day 1 から 365 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。いずれの事象も，治験担当医師によって治験薬との関連を否定されており，重篤な事象はなく，重症度はいずれも軽度であり，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

長期投与試験 A2216 試験での「腎機能障害」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群で 2.2%（5/229 名），OLM 群で 0.4%（1/225 名）であり，LCZ 群の方が高かった。LCZ 群で，「腎機能障害」に関連する有害事象の初回発現時期は Day 29 から 338 であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。いずれの事象も，治験担当医師によって治験薬との関連を否定され，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。また，重篤な事象はなく，いずれも特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験では「腎機能障害」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では，1 名の被験者に尿中蛋白陽性が発現した。本事象は軽度であり，最終観察時点で持続中であったものの，治験担当医師によって治験薬との関連を否定された。

臨床検査では，短期比較対照試験の治療期のいずれかの評価時点で「クレアチニン 176.8 μmol/L 超」，「BUN 14.28 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，いずれの投与群も低く，プラセボ群［クレアチニン 0.3%（1/322 名），BUN 0.3%（1/322 名），以下同順］，LCZ 単独投与群［0.0%（1/3118 名），0.1%（4/3118 名）］，OLM 群（0%，0%），VAL 群［0.3%（2/625 名），0.3%（2/625 名）］で大きな違いは認められなかった。クレアチニンがベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値上限を超えた被験者の割合は，LCZ 単独投与群でプラセボ群と比較して高かったが，OLM 群と比較して低く，VAL 群と同程度であった。一方，BUN がベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値上限を超えた被験者の割合は，LCZ 単独投与群でプラセボ群及び VAL 群と同程度であり，OLM 群と比較して低かった。また，長期投与試験

A2219E1 試験 SAF 全体で，治療期のいずれかの評価時点で「クレアチニン 176.8 µmol/L 超」及び「BUN 14.28 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は各 0.3%（1/340 名）であり，LCZ の長期投与に伴ってその割合が増加する傾向は認められなかった。クレアチニン及び BUN がベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値上限を超えた被験者の割合も，LCZ の長期投与に伴って増加する傾向は認められなかった。A2216 試験 SAF 全体で，治療期のいずれかの評価時点で「クレアチニン 176.8 µmol/L 超」，「BUN 14.28 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，LCZ 群でそれぞれ 0.9%（2/224 名）及び 1.3%（3/224 名）であり，OLM 群でそれぞれ 2.3%（5/221 名）及び 3.6%（8/222 名）であった。また，クレアチニン及び BUN がベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値上限を超えた被験者の割合は，いずれも LCZ 群と OLM 群で同程度であった。

以上より，LCZ 投与後に「腎機能障害」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，プラセボ，OLM，VAL の発現率と概ね同程度で，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，重篤な有害事象はなく，治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度であり，処置を要することなく管理可能であった。

しかしながら，LCZ は RAAS を抑制する薬剤であることから，腎動脈狭窄のある患者では，腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させる可能性がある。そのため，このような患者では，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，投与は避ける必要があると考える。また，腎機能障害のある患者では，LCZ の血中濃度が上昇するおそれがあるため，LCZ 投与時は腎機能及び血清カリウム値等の患者の状態を十分に観察するよう，添付文書（案）で注意喚起した。さらに，重度の腎機能障害のある患者への投与経験は少ないこと（4.4.1.1 項），臨床試験では血液透析中の患者は組入れ除外としていたことから，これらの患者では LCZ 投与の可否を慎重に判断し，投与時は腎機能及び血清カリウム値等の患者の状態を十分に観察することに加え，重度の腎機能障害のある患者では低用量から開始することを考慮する旨，血液透析中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は徐々に行う旨，添付文書（案）で注意喚起した。

5.4.3.4 血管浮腫

ブラジキニンの分解には，ACE，APP，NEP 等が関与している。LCZ は酵素選択性が高く，上記の 3 酵素のうち，ブラジキニンの分解における主要な経路である ACE，APP への関与がほとんどない。NEP はブラジキニンの分解における主要な経路ではないものの，LCZ の NEP 阻害作用によりブラジキニンが蓄積し，結果的に血管透過性の亢進をもたらし，血管浮腫が発現する可能性がある。非臨床試験の結果から，LCZ による血管浮腫の発現リスクは低いことが示唆されている（1.13.1-1-2.4-3.2.2 項）。しかしながら，ARB 投与でも血管浮腫が報告されており（Toh et al. 2012），血管浮腫が発現した患者に，ARB を投与し再度血管浮腫が発現したことが報告されて

おり（Lin and Shah 2008），血管浮腫は VAL 及び LCZ の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。そこで本項では，AAC により「血管浮腫」と判定された事象を集計し，評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.4 項」に示す。

短期プラセボ対照試験で「血管浮腫」は，LCZ 単独投与群及びプラセボ群では認められず，VAL 群の 1 名にのみ認められた。

短期比較対照試験での「血管浮腫」の発現率は，プラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，VAL 群のいずれの投与群でも低かった（Table 5-11）。LCZ 単独投与群の「血管浮腫」は治験薬との関連を否定できないと判断され，重症度は中等度であり，非重篤であった。本事象は，治験薬投与中止，薬物治療又は非薬物治療により消失した。

Table 5-11　投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Angioedema (AAC confirmed)	血管浮腫（AAC 判定）	0	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)
Severity						
Mild	軽度	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.2)
Moderate	中等度	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
Eyelid oedema (PT)	眼瞼浮腫 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Swelling face (PT)	顔面腫脹 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Urticaria (PT)	蕁麻疹 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT はリスク内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「血管浮腫」の発現率は，SAF 全体で 0.3%（1/341 名），LCZ 単独投与時で 0.3%（1/340 名），LCZ 併用投与時では認められなかった。「血管浮腫」の初回発現時期は Day 237 であった。治験薬との関連を否定できないと判断され，重症度は軽度で，重篤な有害事象ではなかった。本事象の発現により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止以外，特に処置を要することなく発現日同日に消失した。

長期投与試験 A2216 試験での「血管浮腫」の発現率は，LCZ 群で 0.4%（1/229 名）であり，OLM 群では認められなかった。LCZ 群の「血管浮腫」の初回発現時期は Day 338 であった。治

験薬との関連を否定できると判断され，重症度は軽度であり，重篤な事象ではなかった。特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験及び重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では「血管浮腫」を発現した被験者はいなかった。

以上より，LCZ 投与により「血管浮腫」は認められるものの，その発現率は低く，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，認められた「血管浮腫」は，いずれも重症度は軽度又は中等度であり，重篤な有害事象ではなく，投与中止及び治療により消失するか，特に処置を要することなく管理可能であった。

血管浮腫の既往歴のある患者では血管浮腫が発現するリスクが高いため，このような患者に対しては投与禁忌とした。また，LCZ と ACE 阻害剤の併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し，血管浮腫のリスクが増加する可能性があることから，高血圧患者に対しても LCZ と ACE 阻害薬の切換え時はウォッシュアウト期間を設けることとする。

5.4.3.5 肝毒性（肝炎を含む）

非臨床試験では，LCZ による肝毒性発現リスクの増加は示唆されておらず，サクビトリル及びその代謝物である sacubitrilat，並びに VAL の肝代謝は限定的である。しかしながら，薬剤性の肝毒性は，いずれの薬剤でも誘発される可能性を否定できない。また，肝炎は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，「肝毒性」に関連する有害事象を肝炎も含めて定義し評価した。また，「肝機能検査値異常」の基準に該当した被験者数とその割合についても併せて評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.5 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での「肝毒性」に関連する有害事象発現率は，LCZ 単独投与群とプラセボ群のいずれでも低く，LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向も認められなかった［プラセボ群 0.6%（2/323 名），LCZ 100 mg 群 0.4%（1/256 名），200 mg 群 0.7%（2/270 名），400 mg 群 0.7%（3/410 名），LCZ 単独投与群 0.6%（6/936 名）］。「肝炎」に関連する有害事象［非感染性肝炎（SMQ）］は，LCZ 単独投与群及びプラセボ群では認められなかったが，VAL 群では 1 名に認められた。

短期比較対照試験での LCZ 単独投与群の「肝毒性」に関連する有害事象発現率は，OLM 群と比較して低く，プラセボ群及び VAL 群と比較して高かった（Table 5-12）。「肝炎」に関連する有害事象［非感染性肝炎（SMQ）］は，LCZ 単独投与群及びプラセボ群では認められなかったが，OLM で 2 名，VAL 群で 1 名に認められた。LCZ 単独投与群で，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常（各 2 名），高ビリルビン血症，肝胆道系疾患，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及び血中ビリルビン増加（各 1 名）であった。また，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（各 2 名），肝機

能異常及び肝胆道系疾患（各 1 名）が重篤な有害事象として報告され，重症度が高度であった肝機能異常（LCZ 400 mg）及び肝胆道系疾患（LCZ 400 mg）の各 1 名は本事象の発現により治験薬投与を中止した。その他，重篤な事象はなく，重症度はいずれも軽度又は中等度であり，薬物治療により，又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。なお，肝機能異常により治験薬投与を中止した被験者は，Hy's law に相当する肝機能検査値異常が認められため，以下に詳細を示す。

- **肝機能異常：A2219 試験 LCZ 400 mg 群，被験者 0121/00016，50 歳，女性，台湾**
  本被験者は，Day 15 に高度の肝機能異常を発現し，同日治験薬投与を中止した（最終投与は Day 14）。Day 15 の肝機能検査値は，ALT が 5060 U/L（基準値上限：31 U/L，以下同様），AST が 10890 U/L（31 U/L），T-Bil が 2.65 mg/dL（1.2 mg/dL），ALP が 222 U/L（220 U/L）であった。本被験者は，これらの肝機能検査値の上昇の前に漢方薬を服薬していた。有害事象の最終観察時の肝機能検査値は，ほぼ基準範囲内に回復した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できないと判断した。また，肝臓を専門とする外部コンサルタントにより，臨床経過は全身性過敏反応と概ね一致するものであると判断された。なお，追跡調査で，事象名が肝機能異常から急性肝炎へと変更された。肝機能値の詳細を含む本被験者の追跡調査の詳細は 5.3.5.3-6-SCS Appendix 3 に示す。

Table 5-12 投与群別の「肝毒性」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Drug related hepatic disorders comprehensive search (SMQ) (broad)	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ) (broad)	2 (0.6)	54 (1.7)	55 (1.7)	37 (2.7)	2 (0.3)
Severity						
Mild	軽度	2 (0.6)	49 (1.6)	50 (1.5)	33 (2.4)	1 (0.2)
Moderate	中等度	0	3 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.2)
Severe	高度	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	8 (0.3)	9 (0.3)	3 (0.2)	0
SAEs	重篤な有害事象	0	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.2)	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0
Alanine aminotransferase increased (PT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (PT)	0	13 (0.4)	14 (0.4)	11 (0.8)	0
Aspartate aminotransferase increased (PT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (PT)	0	9 (0.3)	9 (0.3)	5 (0.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased (PT)	血中アルカリホスファターゼ増加 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Blood bilirubin abnormal (PT)	血中ビリルビン異常 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Blood bilirubin increased (PT)	血中ビリルビン増加 (PT)	1 (0.3)	16 (0.5)	16 (0.5)	6 (0.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased (PT)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (PT)	0	7 (0.2)	7 (0.2)	2 (0.1)	0
Hepatic enzyme increased (PT)	肝酵素上昇 (PT)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Hepatic function abnormal (PT)	肝機能異常 (PT)	0	3 (0.1)	3 (0.1)	9 (0.7)	0
Hepatic steatosis (PT)	脂肪肝 (PT)	0	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.2)	0
Hepatitis (PT)	肝炎 (PT)	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.2)
Hepatobiliary disease (PT)	肝胆道系疾患 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Hepatomegaly (PT)	肝腫大 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	1 (0.2)
Hyperbilirubinaemia (PT)	高ビリルビン血症 (PT)	0	3 (0.1)	3 (0.1)	0	0
Liver disorder (PT)	肝障害 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Liver function test abnormal (PT)	肝機能検査異常 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Liver function test increased (PT)	肝機能検査値上昇 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Liver injury (PT)	肝損傷 (PT)	0	3 (0.1)	3 (0.1)	0	0
Transaminases increased (PT)	トランスアミナーゼ上昇 (PT)	1 (0.3)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT は SMQ 内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一 SMQ 内で複数の PT を発現した場合，SMQ の合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「肝毒性」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 2.6%（9/341 名），LCZ 単独投与時で 2.4%（8/340 名），LCZ 併用投与時で 0.9%（1/113 名）であった。「肝炎」に関連する有害事象［非感染性肝炎（SMQ）］は，いずれの群でも認められなかった。「肝毒性」に関連する有害事象の初回発現時期は，Day 15 から 361 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名），血中アルカリホスファターゼ増加，高ビリルビン血症，肝機能異常（各 1 名）であった。重症度はいずれも軽度であり，重篤な事象はなく，いずれの事象も，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

長期投与試験 A2216 試験での「肝毒性」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群［1.7%（4/229 名）］と OLM 群［2.2%（5/225 名）］で同程度であった。「肝炎」に関連する有害事象［非感染性肝炎（SMQ）］は，いずれの群でも認められなかった。LCZ 群の「肝毒性」に関連する有害事象の初回発現時期は Day 36 から 212 であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象はなく，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験では「肝毒性」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では「肝毒性」に関連する有害事象が 2 名で発現した。1 名の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は重篤と判断されたが，治験担当医師によって治験薬との関連を

否定されており，治験薬の休薬により消失した。その他の事象はいずれも軽度であり，特に処置を要することなく治験薬投与継続が可能であった。

臨床検査では，短期比較対照試験の LCZ 単独投与群でベースライン後に「ALT 又は AST が基準値上限 3 倍超」に該当した被験者の割合（0.3%）は，プラセボ群（0.3%），OLM 群（0.6%），VAL 群（0.3%）と同程度であった。なお，LCZ 単独投与群では，重篤な有害事象として肝胆道系疾患が報告された 1 名の被験者が「ALT 又は AST が基準値上限 10 倍超」及び「ALT 又は AST が基準値上限 3 倍超，及び肝関連有害事象」の基準に該当したが，Hy's law には該当しなかった。また，重篤な有害事象として胆管結石が報告された 1 名の被験者及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告された 1 名の被験者が，「ALT 又は AST が基準値上限 10 倍超」の基準に該当したが，Hy's law には該当しなかった。また，最終投与後の医療機関での測定値であるため，集計上は含まれないものの，重篤な有害事象として肝機能異常が報告された 1 名の被験者では Hy's law に相当する肝機能検査値異常が認められた。いずれの被験者も，最終観察時点までにほぼ基準範囲内に回復した。また，長期投与試験である A2219E1 試験の SAF 全体で，「ALT 又は AST が基準値上限 3 倍超」，「ALT 又は AST が基準値上限 10 倍超」に該当した被験者の割合はそれぞれ 1.2%（4/341 名），0.3%（1/341 名）と低く，また，Hy's law 等に該当した被験者はいなかった。A2216 試験では，「ALT 又は AST が基準値上限 3 倍超」に該当した被験者の割合は，LCZ 群［0.9%（2/229 名）］と OLM 群［1.3%（3/225 名）］で同程度であった。

以上より，LCZ 投与により「肝毒性」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，OLM と比較して概ね低く，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が著しく高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，治験薬の休薬，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは処置を要することなく管理可能であった。LCZ 投与により「肝炎」に関連する有害事象は認められなかったものの，1 名の被験者で治験薬との関連は否定できない Hy's law に相当する肝機能異常が認められたことから，肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うよう，添付文書（案）で注意喚起した。

5.4.3.6 無顆粒球症／白血球減少／血小板減少

VAL の自発報告に基づき，無顆粒球症／白血球減少／血小板減少は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象を定義し評価した。また，臨床検査で，ベースライン後の好塩基球，好酸球，好中球，白血球，血小板の最低値がベースライン後に基準値下限を下回った被験者数とその割合，白血球及び血小板のベースラインからの変動が 50%超の減少に該当した被験者数とその割合も併せて評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.6 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での LCZ 単独投与群の「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象発現率は，0.1%（1/936 名）と低く，プラセボ群では認められなかった。

短期比較対照試験での「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，VAL 群のいずれでも低かった（Table 5-13）。LCZ 単独投与群で，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，血小板減少症（1 名）のみであった。LCZ 単独投与群で認められた事象はいずれも，重症度は軽度又は中等度であり，重篤な事象ではなく，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

Table 5-13　投与群別の「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Agranulocytosis, leukopenia or thrombocytopenia	無顆粒球症／白血球減少／血小板減少	0	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	0
Severity						
Mild	軽度	0	3 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	0
Moderate	中等度	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
Leukopenia (PT)	白血球減少症 (PT)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Thrombocytopenia (PT)	血小板減少症 (PT)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT はリスク内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一リスク内で複数の PT を発現した場合，リスクの合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 0.6%（2/341 名），LCZ 単独投与時で 0.6%（2/340 名），LCZ 併用投与時では認められなかった。「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象の初回発現時期は，Day 1 から 176 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。いずれの事象も，治験担当医師によって治験薬との関連を否定されており，重篤な事象はなく，重症度はいずれも軽度又は中等度であり，処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

長期投与試験 A2216 試験では，「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験及び重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では，「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

血液学的検査では，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，並びに長期投与試験である A2219E1 試験及び A2216 試験のいずれでも，ベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値下限を下回った被験者の割合は，いずれも投与群間で同程度であった。また，ベースラインからの変動が 50%超の減少に該当した被験者の割合も，いずれの投与群でも低かった。

以上より，LCZ 投与後に「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，OLM，VAL の発現率と同程度で，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象はなく，いずれの事象も軽度又は中等度であり，処置を要することなく管理可能であった。

「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」は LCZ の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，高血圧患者に対しても注意喚起が必要と考える。

5.4.3.7 間質性肺炎

VAL の自発報告に基づき，間質性肺炎は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，「間質性肺炎」に関連する有害事象を定義し評価した。

短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験，特別な患者集団のいずれでも，「間質性肺炎」に関連する有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.5.7 項）。

LCZ 投与後に「間質性肺炎」に関連する有害事象は認められなかったものの，LCZ の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，高血圧患者に対しても注意喚起が必要と考える。

5.4.3.8 低血糖

VAL の自発報告に基づき，低血糖は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，「低血糖」に関連する有害事象を定義し評価した。また，臨床検査で，ベースライン後の血糖の最低値がベースライン後に基準値下限を下回った被験者数とその割合，血糖のベースラインからの変動が 50%超の減少に該当した被験者数とその割合も併せて評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.8 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での LCZ 単独投与群では「低血糖」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

短期比較対照試験での「低血糖」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，VAL 群のいずれでも低かった（Table 5-14）。LCZ 単独投与群で認められた事象はいずれも，治験薬との関連を否定されており，重症度は軽度であり，重篤な事象はなく，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

Table 5-14　投与群別の「低血糖」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Hypoglycemia	低血糖	0	4 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.3)	0
Severity						
Mild	軽度	0	4 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.3)	0
Moderate	中等度	0	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0	1 (0.0)	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia (PT)	低血糖 (PT)	0	4 (0.1)	5 (0.2)	4 (0.3)	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT はリスク内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一リスク内で複数の PT を発現した場合，リスクの合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験では，「低血糖」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

長期投与試験 A2216 試験での「低血糖」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群［0.4%（1/229 名）］と OLM 群［0.4%（1/225 名）］のいずれでも低かった。LCZ 群の「低血糖」に関連する有害事象（低血糖 2 件）の初回発現時期は Day 107 及び 109 であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。重症度はいずれも軽度であり，重篤ではなく，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験及び重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では，「低血糖」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

臨床検査では，血糖がベースライン基準範囲内からベースライン後に基準値下限を下回った被験者の割合は，短期比較対照試験では LCZ 単独投与群でプラセボ群と比較して高かったが，OLM 群及び VAL 群と同程度であり，A2216 試験では LCZ 群で OLM 群と比較して高かった。また，血糖のベースラインからの変動が 50%超の減少に該当した被験者の割合は，短期プラセボ対

照試験，短期比較対照試験，並びに長期投与試験である A2219E1 試験及び A2216 試験のいずれの投与群でも低かった。

以上より，LCZ 投与後に「低血糖」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，OLM，VAL の発現率と概ね同程度で，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象はなく，いずれの事象も軽度であり，処置を要することなく管理可能であった。

しかしながら，低血糖は LCZ の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，高血圧患者に対しても注意喚起が必要と考える。

5.4.3.9 横紋筋融解症

VAL の自発報告に基づき，横紋筋融解症は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，横紋筋融解症（PT）を評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.9 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での LCZ 単独投与群の横紋筋融解症の発現率は，0.1%（1/936 名）と低く，プラセボ群では認められなかった。横紋筋融解症は LCZ 400 mg 群の 1 名（A2219 試験）に発現した。本事象は軽度，非重篤であり，Day 64 に発現した。本事象は特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であり，治験薬との関連を否定された。

短期比較対照試験での LCZ 単独投与群の横紋筋融解症の発現率は，0.0%（1/3142 名）と低く，プラセボ群，OLM 群，VAL 群では認められなかった。

長期投与試験である A2219E1 試験及び A2216 試験，腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験，並びに重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では，横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった。

以上より，LCZ 投与後に横紋筋融解症が 1 名に認められたものの，軽度，非重篤であり，処置を要することなく管理可能であった。

しかしながら，横紋筋融解症は LCZ の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，高血圧患者に対しても注意喚起が必要と考える。

5.4.3.10 中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑

VAL の自発報告に基づき，中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，「中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑」に関連する有害事象を定義し評価した。

短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験，特別な患者集団のいずれでも，「中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑」に関連する有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.5.10 項）。

LCZ 投与後に「中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑」に関連する有害事象は認められなかったものの，LCZ の添付文書で重大な副作用とされていることから，高血圧患者に対しても注意喚起が必要と考える。

5.4.3.11 天疱瘡／類天疱瘡

VAL の自発報告に基づき，天疱瘡／類天疱瘡は VAL の添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで本項では，「天疱瘡／類天疱瘡」に関連する有害事象を定義し評価した。

短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験，特別な患者集団のいずれでも，「天疱瘡／類天疱瘡」に関連する有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.5.11 項）。

LCZ 投与後に「天疱瘡／類天疱瘡」に関連する有害事象は認められなかったものの，LCZ の添付文書で重大な副作用とされていることから，高血圧患者に対しても注意喚起が必要と考える。

5.4.3.12 認知機能障害

NEP は脳内アミロイドβ（Aβ）の分解に関与する酵素の一つであり，NEP 阻害による理論上のリスクとして，Aβ代謝への影響，及び脳への Aβの潜在的な蓄積が考えられる。そこで本項では，「認知機能障害」に関連する有害事象を定義し，評価した。

短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験，特別な患者集団のいずれでも，「認知機能障害」に関連する有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.5.12 項）。

5.4.3.13 スタチンとの薬物間相互作用

非臨床データにより，LCZ は OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーターを阻害することが示されている（1.13.1-1-2.7.2-2.1.3.4 項）。このため，LCZ はスタチン類のような OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の全身曝露量を増加させる可能性がある。そこで本項では，「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象を定義し，評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.13 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での LCZ 単独投与群の「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群と比較してやや高かったものの，LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった［プラセボ群 0.3%（1/323 名），LCZ 100 mg 群 0.8%（2/256 名），200 mg 群 1.1%（3/270 名），400 mg 群 1.2%（5/410 名），LCZ 単独投与群 1.1%（10/936 名）］。

短期比較対照試験での「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，VAL 群のいずれでも低かった（Table 5-15）。LCZ 単独投与群では，短期プラセボ対照試験の LCZ 400 mg 群の 1 名を除き，いずれも治験担当医師によって治験薬との関連を否定された。また，重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象はなく，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

Table 5-15　投与群別の「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Statin-related events (CMQ) (broad)	スタチンとの薬物間相互作用関連事象 (CMQ) (broad)	1 (0.3)	17 (0.5)	17 (0.5)	4 (0.3)	3 (0.5)
Severity						
Mild	軽度	1 (0.3)	13 (0.4)	13 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.2)
Moderate	中等度	0	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)
Severe	高度	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	1 (0.2)
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
Muscle spasms (PT)	筋痙縮 (PT)	1 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)
Myalgia (PT)	筋肉痛 (PT)	0	11 (0.4)	11 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.3)
Rhabdomyolysis/myopathy (SMQ) (narrow)	横紋筋融解症／ミオパチー (SMQ) (narrow)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Rhabdomyolysis (PT)	横紋筋融解症 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT は CMQ 又は SMQ 内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一 CMQ 又は SMQ 内で複数の PT を発現した場合，CMQ 又は SMQ の合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 0.9%（3/341 名），LCZ 単独投与時で 0.9%（3/340 名），LCZ 併用投与時では認められなかった。SAF 全体の「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象の初回発現時期は，Day 13 から 342 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。いずれの事象も，治験薬との関連は否定された。重症度はいずれも軽度又は中等度で，重篤な事象はなかった。1 名は治験薬投与を中止したが，その他の事象はいずれも，薬物治療又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 1 名の事象は最終観察時点で持続中であった。

長期投与試験 A2216 試験での「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群［0.9%（2/229 名）］と OLM 群［0.9%（2/225 名）］で同程度であった。LCZ 群の「スタ

チンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象の初回発現時期は Day 237 及び 271 であった。いずれも治験薬との関連が否定された。重症度はいずれも軽度であり，重篤ではなく，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験及び重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では，「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

以上より，LCZ 投与後に「スタチンとの薬物間相互作用」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，OLM の発現率と同程度で，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，重篤な有害事象はなく，重症度は軽度又は中等度で，治験薬投与を中止した 1 名を除き，いずれも薬物治療又は非薬物治療により，あるいは特に処置を要することなく管理可能であった。

LCZ はスタチン類のような OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の全身曝露量を増加させる可能性があるため，添付文書（案）で併用注意とした。

5.4.3.14 脱水

LCZ の NEP 阻害作用によるナトリウム利尿ペプチドの分解阻害の結果，ナトリウム利尿作用が発現する可能性がある。そこで本項では，「脱水」に関連する有害事象を定義し，評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.14 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での「脱水」に関連する有害事象発現率は，LCZ 単独投与群［0.2%（2/936 名）］とプラセボ群［0.3%（1/323 名）］のいずれでも低く，LCZ の用量別では，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の各 1 名に認められた。

短期比較対照試験での「脱水」に関連する有害事象発現率は，LCZ 単独投与群とプラセボ群のいずれでも低く，OLM 群及び VAL 群では認められなかった（Table 5-16）。LCZ 単独投与群で，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，口内乾燥及び口渇（各 1 名）であった。重症度はいずれも軽度であり，重篤な事象はなく，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

Table 5-16 投与群別の「脱水」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Dehydration-related event definition	脱水に関連する事象	1 (0.3)	4 (0.1)	4 (0.1)	0	0
Severity						
Mild	軽度	1 (0.3)	4 (0.1)	4 (0.1)	0	0
Moderate	中等度	0	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
Dry mouth (PT)	口内乾燥 (PT)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Thirst (PT)	口渇 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT はアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一リスク内で複数の PT を発現した場合，リスクの合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「脱水」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 0.6%（2/341 名），LCZ 単独投与時で 0.6%（2/340 名），LCZ 併用投与時では認められなかった。SAF 全体の「脱水」に関連する有害事象の初回発現時期は，Day 92 及び 247 であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。いずれの事象も，治験担当医師によって治験薬との関連を否定されており，重篤な事象はなく，重症度はいずれも軽度であり，薬物治療により，又は特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

長期投与試験 A2216 試験での「脱水」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群［0.9%（2/229 名）］と OLM 群［1.3%（3/225 名）］で同程度であった。LCZ 群の「脱水」に関連する有害事象の初回発現時期は Day 195 及び 348 であった。いずれも治験担当医師によって治験薬との関連を否定された。また，重症度はいずれも軽度であり，重篤な事象はなかった。また，特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験及び重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では，「脱水」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

以上より，LCZ 投与後に「脱水」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，プラセボ及び OLM の発現率と同程度で，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が高くなる傾向は認められなかった。また，重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象はなく，ほとんどの事象が軽度であり，処置を要することなく管理可能であった。

しかしながら，LCZ の NEP 阻害作用によるナトリウム利尿ペプチドの分解阻害の結果，ナトリウム利尿作用が発現し，脱水があらわれるおそれがあるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うよう，添付文書（案）で注意喚起した。

5.4.3.15 過敏症

薬剤性の過敏症は，いずれの薬剤でも誘発される可能性を否定できず，LCZ の最新の CDS version 2.1 でも，自発報告及び文献で LCZ との関連が報告された過敏症（発疹，そう痒症，アナ

フィラキシー反応を含む）が頻度不明の ADR とされている。そこで本項では，「過敏症」に関連する有害事象を定義し，評価した。本項で示した結果の詳細は「2.7.4-2.1.5.15 項」に示す。

短期プラセボ対照試験での LCZ 単独投与群の「過敏症」に関連する有害事象発現率は，プラセボ群と同程度であり，また，LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向も認められなかった［プラセボ群 2.8%（9/323 名），LCZ 100 mg 群 2.7%（7/256 名），200 mg 群 3.3%（9/270 名），400 mg 群 2.2%（9/410 名），LCZ 単独投与群 2.7%（25/936 名）］。

短期比較対照試験での LCZ 単独投与群の「過敏症」に関連する有害事象発現率は，VAL 群と比較して高く，プラセボ群及び OLM 群と同程度であった（Table 5-17）。LCZ 単独投与群で，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，そう痒症（6 名），発疹（5 名），薬疹（2 名），並びに湿疹，好酸球数増加，好酸球増加症，紅斑，口腔内潰瘍形成，顔面腫脹，及び全身性そう痒症（各 1 名）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な有害事象はそう痒症が 1 名（LCZ 200 mg）に認められた。また，そう痒症で 2 名（LCZ 200 mg，LCZ 400 mg，各 1 名），薬疹で 1 名（LCZ 200 mg），発疹で 1 名（LCZ 400 mg），顔面腫脹で 1 名（LCZ 400 mg）が治験薬投与を中止した以外，その他は，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。中止した 5 名の事象のうち，薬疹及び発疹以外は最終観察時までに消失が確認された。

Table 5-17　投与群別の「過敏症」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Hypersensitivity (SMQ) (broad)	過敏症(SMQ) (broad)	9 (2.8)	88 (2.8)	89 (2.7)	27 (2.0)	11 (1.7)
Severity						
Mild	軽度	6 (1.9)	74 (2.4)	75 (2.3)	23 (1.7)	8 (1.3)
Moderate	中等度	3 (0.9)	14 (0.4)	14 (0.4)	3 (0.2)	2 (0.3)
Severe	高度	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	20 (0.6)	20 (0.6)	3 (0.2)	2 (0.3)
SAEs	重篤な有害事象	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	5 (0.2)	5 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)
Allergic bronchitis (PT)	アレルギー性気管支炎 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Allergic cough (PT)	アレルギー性咳嗽 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	1 (0.2)
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)
Application site rash (PT)	適用部位発疹 (PT)	0	0	0	0	0
Asthma (PT)	喘息 (PT)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
Bronchial hyperreactivity (PT)	気管支反応性亢進 (PT)	1 (0.3)	0	0	0	0
Conjunctivitis (PT)	結膜炎 (PT)	1 (0.3)	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.3)
Conjunctivitis allergic (PT)	アレルギー性結膜炎 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
Dermatitis (PT)	皮膚炎 (PT)	0	3 (0.1)	3 (0.1)	0	2 (0.3)
Dermatitis allergic (PT)	アレルギー性皮膚炎 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0

		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n (%)	LCZ all N = 3272 n (%)	OLM N = 1352 n (%)	VAL N = 636 n (%)
Dermatitis atopic (PT)	アトピー性皮膚炎 (PT)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Dermatitis contact (PT)	接触皮膚炎 (PT)	0	6 (0.2)	7 (0.2)	1 (0.1)	0
Dermatitis infected (PT)	感染性皮膚炎 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Drug eruption (PT)	薬疹 (PT)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Drug hypersensitivity (PT)	薬物過敏症(PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Eczema (PT)	湿疹 (PT)	1 (0.3)	7 (0.2)	7 (0.2)	5 (0.4)	0
Eosinophil count increased (PT)	好酸球数増加 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Eosinophilia (PT)	好酸球増加症 (PT)	0	3 (0.1)	3 (0.1)	0	0
Erythema (PT)	紅斑 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Eyelid oedema (PT)	眼瞼浮腫 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Flushing (PT)	潮紅 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Generalised oedema (PT)	全身性浮腫 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Gingival swelling (PT)	歯肉腫脹 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.1)	0
Henoch-Schonlein purpura nephritis (PT)	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎 (PT)	0	0	0	1 (0.1)	0
Lip oedema (PT)	口唇浮腫 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Mouth ulceration (PT)	口腔内潰瘍形成 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
Photosensitivity reaction (PT)	光線過敏性反応 (PT)	0	0	0	0	0
Pruritus (PT)	そう痒症 (PT)	1 (0.3)	13 (0.4)	13 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.5)
Pruritus generalised (PT)	全身性そう痒症 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Rash (PT)	発疹 (PT)	0	12 (0.4)	12 (0.4)	4 (0.3)	0
Rhinitis allergic (PT)	アレルギー性鼻炎 (PT)	1 (0.3)	14 (0.4)	14 (0.4)	2 (0.1)	0
Seasonal allergy (PT)	季節性アレルギー (PT)	2 (0.6)	3 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	0
Stomatitis (PT)	口内炎 (PT)	1 (0.3)	5 (0.2)	5 (0.2)	0	0
Swelling face (PT)	顔面腫脹 (PT)	0	1 (0.0)	1 (0.0)	0	0
Urticaria (PT)	蕁麻疹 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)

Source：5.3.5.3-5-Table 2.1-8B，Table 11.1.1～Table 11.1.4
PT は SMQ 内でアルファベット順に提示した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
同一被験者が，同一 SMQ 内で複数の PT を発現した場合，SMQ の合計で 1 名として集計した。
プラセボ群，LCZ 単独投与群，LCZ all 群，OLM 群，VAL 群のみ抜粋して提示した。

長期投与試験 A2219E1 試験での「過敏症」に関連する有害事象発現率は，SAF 全体で 8.2%（28/341 名），LCZ 単独投与時で 7.4%（25/340 名），LCZ 併用投与時で 3.5%（4/113 名）であった。「過敏症」に関連する有害事象の初回発現時期は，Day 1 から 356 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められなかった。重篤な事象はなく，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。血管浮腫（5.4.3.4 項）以外いずれの事象も，薬物治療により，又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であり，治験担当医師によって治験薬との関連を否定された。

長期投与試験 A2216 試験での「過敏症」に関連する有害事象発現率は，LCZ 群［4.8%（11/229 名）］と OLM 群［4.4%（10/225 名）］で同程度であった。LCZ 群の「過敏症」に関連する有害事象の初回発現時期は，Day 27 から 338 の範囲であり，初回発現時期に特定の傾向は認められな

かった。LCZ 群で発現した「過敏症」に関連する有害事象はいずれも，重症度は軽度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。また，いずれの事象も薬物治療又は非薬物治療により，あるいは特に処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であり，治験薬との関連を否定された。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験では，アレルギー性結膜炎及びそう痒症が各 1 名の被験者で発現した。そう痒症は，治験担当医師によって治験薬との関連を否定できないと判断されたが，いずれの事象も軽度であり，薬物治療又は非薬物治療によって治験薬投与継続可能であった。重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では「過敏症」に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

以上より，LCZ 投与後に「過敏症」に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，プラセボ，OLM の発現率と同程度であり，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が著しく高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは処置を要することなく管理可能であった。

5.5 臨床検査及びその他の検査

5.5.1 臨床検査

カリウム（高値）は 5.4.3.2 項，クレアチニン（高値）及び BUN（高値）は 5.4.3.3 項，肝機能検査値（高値）は 5.4.3.5 項，好酸球（低値），好塩基球（低値），好中球（低値），白血球（低値）及び血小板（低値）は 5.4.3.6 項，血糖（低値）は 5.4.3.8 項に有害事象と併せて示したため，本項ではこれら以外の項目を評価した。

5.5.1.1 血液学的検査

短期プラセボ対照試験及び短期比較対照試験の LCZ 単独投与群，長期投与試験 A2219E1 試験の SAF 全体，並びに長期投与試験 A2216 試験の LCZ 群で，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。また，短期プラセボ対照試験及び短期比較対照試験の LCZ 単独投与群，並びに長期投与試験 A2216 試験の LCZ 群のいずれでも，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低かった。長期投与試験 A2219E1 試験の SAF 全体では，「白血球数の 50%超の増加」［7.4%（25/338 名）］が 5%以上の被験者で認められたが，ほとんどの被験者は基準範囲内の変動であった（2.7.4-3.1 項）。

以上より，いずれの血液学的検査項目も，LCZ 投与時に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.5.1.2 血液生化学的検査

ループ利尿薬及びサイアザイド系利尿薬では，高尿酸血症及び尿酸値の上昇が報告されている（日本高血圧学会 2019）。短期プラセボ対照試験及び短期比較対照試験の LCZ 単独投与群，長期投与試験 A2219E1 試験の SAF 全体，並びに長期投与試験 A2216 試験の LCZ 群で，尿酸が減少する傾向が認められたが，尿酸を含め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に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

「血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動」の基準では，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験では，「BUN の 50%超の増加」及び「カリウムの 20%超の増加」以外に，LCZ 単独投与群で 5%以上の被験者で認められた項目はなかった。また，長期投与試験 A2219E1 試験でも，いくつかの項目で「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」の基準に該当した被験者がみられたが，いずれの項目も，ほとんどの被験者は基準範囲内での変動であった。長期投与試験 A2216 試験では，「BUN の 50%超の増加」が LCZ 群及び OLM 群のいずれも 20%以上の被験者で認められた。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は，短期プラセボ対照試験では，LCZ 単独投与群でプラセボ群と比較して低く，LCZ の用量増加に伴って被験者の割合が増加する傾向も認められなかった。また，短期比較対照試験でも，LCZ 単独投与群の「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は，プラセボ群，OLM 群，及び VAL 群と同程度であり，また，LCZ + AML 群で AML 群と比較して低かった。長期投与試験 A2219E1 試験では該当した被験者の割合は SAF 全体で 2.6%（9/340 名）であり，LCZ の長期投与に伴いその割合が増加する傾向も認められなかった。長期投与試験 A2216 試験では LCZ 群では認められず，OLM 群で 1.4%（3/222 名）であった。「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者は，短期比較対照試験の LCZ 単独投与群で 0.1%（2/3118 名）及び長期投与試験 A2216 試験の LCZ 群で 0.4%（1/224 名）のみであり，短期プラセボ対照試験の LCZ 単独投与群及び長期投与試験 A2219E1 試験では該当した被験者はいなかった（2.7.4-3.2 項）。

以上より，いずれの血液生化学的検査項目も，LCZ 投与時に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.6 バイタルサイン，心電図，及び身体的所見

5.6.1 バイタルサイン

脈拍及び血圧の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者の割合については，5.4.3.1 項で検討した。

5.6.2 心電図

短期プラセボ対照試験 A2219 試験，短期比較対照試験 A1306 試験，長期投与試験 A2219E1 試験における標準 12 誘導心電図の結果，LCZ 投与による心電図の特異的な変化は認められなかった。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 内因性要因

5.7.1.1 部分集団での検討

本項では，日本人集団における安全性，及び部分集団［性，年齢，腎機能障害］別の安全性を，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，及び長期投与試験の有害事象の結果に基づき評価した。

（1）日本人集団

短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 3 試験のうち，日本人が含まれた A2219 試験の日本人集団の結果を示す。

A2219 試験 SAF 389 名中 179 名が日本人であった。A2219 試験の日本人集団における有害事象発現率は，LCZ 単独投与群［36.0%（49/136 名）］でプラセボ群［25.6%（11/43 名）］と比較して高かったが，全集団と同様に LCZ の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった［LCZ 100 mg 群 30.2%（13/43 名），200 mg 群 41.7%（20/48 名），400 mg 群 35.6%（16/45 名）］。PT 別で LCZ 単独投与群で発現率が最も高かった有害事象は，全集団と同様，上咽頭炎（11.8%）であり，その発現率はプラセボ群（16.3%）と比較して低かった。重症度が高度と判断された有害事象はなく，また，死亡及び重篤な有害事象も認められなかった。なお，LCZ 単独投与群で治験薬投与中止に至った有害事象は，女性化乳房（LCZ 200 mg）であった。本事象は，治験薬との関連を否定できないと判断され，最終観察時も持続中であった。

短期比較対照試験

短期比較対照試験における日本人集団の結果は，LCZ 単独投与群及び OLM 群と比較して他の投与群の被験者数が少ないことから，LCZ 単独投与群と OLM 群に注目して要約する。

短期比較対照試験では，ランダム化された全集団 4639 名中 1627 名が日本人であった。日本人集団の有害事象発現率は，LCZ 単独投与群と OLM 群で同程度であった［LCZ 単独投与群 37.8%（386/1021 名），OLM 群 40.6%（203/500 名），以下同順］。PT 別で LCZ 単独投与群で発現率が最も高かった有害事象は，全集団と同様，上咽頭炎であり，その発現率は OLM 群と同程度であった（13.2%，12.6%）。重症度が高度と判断された有害事象の発現率は，LCZ 単独投与群（0.3%）と OLM 群（0.6%）で同程度であった。PT 別では，LCZ 単独投与群で発現した高度の

有害事象は不整脈，くも膜下出血，冠動脈硬化症，及び肝胆道系疾患が各 1 名であった。このうち，くも膜下出血及び肝胆道系疾患は治験担当医師によって治験薬との関連を否定できないと判断された。なお，高度と判断された事象はいずれも重篤な有害事象として報告され，本事象の発現により治験薬投与を中止したが，不整脈及び冠動脈硬化症以外の事象は，最終観察時までに消失が確認された。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ 単独投与群（1.7%）とOLM 群（2.8%）で同程度であった。PT 別では，LCZ 単独投与群で発現した治験薬投与中止に至った事象は，血圧上昇（2 名），冠動脈硬化症，不整脈，心房細動，便秘，胃炎，悪心，凍瘡，血中カリウム増加，高カリウム血症，頭痛，感覚鈍麻，群発頭痛，くも膜下出血，女性化乳房，咳嗽，そう痒症，高血圧，肝胆道系疾患（各 1 名）であった。このうち，治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，女性化乳房，くも膜下出血，肝胆道系疾患，高カリウム血症，胃炎，悪心，便秘，そう痒症であった。このうち，女性化乳房，胃炎及び便秘以外は，最終観察時までに消失が確認された。

長期投与試験

長期投与試験である A2219E1 試験及び A2216 試験のうち，A2216 試験の日本人被験者数は 6 名（LCZ 群 2 名，OLM 群 4 名）と少ないことから，A2219E1 試験の結果を示す。

長期投与試験 A2219E1 試験では，SAF 341 名中 157 名が日本人であった。

A2219E1 試験の日本人集団における有害事象発現率は 66.2%（104/157 名）であり，全集団［63.9%（218/341 名）］と同程度であった。PT 別では，全集団と同様，上咽頭炎（30.6%）の発現率が最も高く，次いで，浮動性めまい（7.0%），季節性アレルギー及び挫傷（各 3.8%）の順に発現率が高かった。重症度別では，1 名の被験者が高度の脳梗塞を発現し，本事象は重篤な有害事象として報告された。重篤な有害事象は，脳梗塞の 1 名の他に虫垂炎が 1 名報告された。脳梗塞を発現した被験者は，本事象の発現により治験薬投与を中止し，薬物療法により後遺症が残るものの回復した。虫垂炎が認められた 1 名は治験薬を休薬した。虫垂炎は薬物治療及び非薬物治療により消失した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 名で発現し（脳梗塞，てんかん，不眠症），脳梗塞及びてんかんは，治験担当医師により治験薬との関連を否定できないと判断された。前述のとおり，重篤な有害事象である脳梗塞を発現した被験者は後遺症が残るものの回復したが，てんかん及び不眠症は最終観察時に持続中であった。

以上より，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験 A2219E1 の日本人集団の安全性を評価した結果，日本人集団で発現した有害事象は，全集団と大きな違いはなかった。また，国内で実施した検証試験である A1306 試験の安全性の結果は短期比較対照試験の結果と大きな違いはなかった。したがって，日本人で特有に認められる安全性上の問題は認められなかった。

（2）性別

短期プラセボ対照試験の LCZ 単独投与群では，有害事象発現率は男性と女性で同程度であった。短期比較対照試験の LCZ 単独投与群では，男性と比較して女性で発現率が高かったが，OLM 群でも同様の傾向であった。PT 別では，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験ともに，上咽頭炎の発現率が高かったが，性別で大きな違いは認められなかった（2.7.4-5.1.1.2-(1)項，5.1.1.2-(2)項）。

長期投与試験 A2219E1 試験でも，性別の有害事象発現率は，男性と女性で同程度であった。PT 別では，性別によらず，全体では，上咽頭炎，浮動性めまい，上気道感染の発現率が高かった。上気道感染の発現率は男性と比較して女性で高かったが，その他の事象の発現率は性別で大きな違いは認められなかった。長期投与試験 A2216 試験でも，性別の有害事象発現率は，男性と女性で同程度であった。PT 別では，性別によらず，両群ともに上咽頭炎，浮動性めまい，頭痛の発現率が高かった（2.7.4-5.1.1.2-(3)項）。

以上より，LCZ 投与時の有害事象及びその発現率は，性別で大きな違いは認められなかった。

（3）年齢

短期プラセボ対照試験の LCZ 単独投与群では，有害事象発現率は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であり［65 歳未満 30.1%（232/772 名），65 歳以上 31.1%（51/164 名），以下同順］，また，65 歳未満／以上の年齢区分ともに，LCZ の用量増加に伴う発現率の増加も認められなかった。短期比較対照試験の LCZ 単独投与群では，65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現率がやや高かった［30.7%（656/2139 名），35.7%（358/1003 名）］が，プラセボ群，OLM 群，VAL 群でも同様の傾向であった。なお，PT 別では，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験ともに，65 歳未満／以上の区分にかかわらず上咽頭炎の発現率が高かったが，65 歳未満／以上の区分でその発現率に大きな違いは認められなかった。

長期投与試験 A2219E1 試験では，SAF 全体の年齢別の有害事象発現率は，65 歳未満と比較して 65 歳以上でやや高かった［63.2%（192/304 名），70.3%（26/37 名）］。PT 別では，65 歳未満で，上咽頭炎，浮動性めまい，上気道感染の順に，65 歳以上で，上咽頭炎，浮動性めまい及び動悸の順に発現率が高かったが，いずれの事象も，65 歳以上の発現率が 65 歳未満と比較して著しく高くなる傾向は認められなかった。長期投与試験 A2216 試験では，年齢別の有害事象発現率は，LCZ 群では 65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かったが［47.1%（32/68 名），62.1%（100/161 名）］，いずれの年齢区分も LCZ 群と OLM 群で大きな違いはなかった。PT 別では，LCZ 群の 65 歳未満で，浮動性めまい，上咽頭炎，上気道感染及び咳嗽の順に，65 歳以上で，上咽頭炎，頭痛，浮動性めまいの順に発現率が高かったが，65 歳以上で 65 歳未満と比較してこれらの事象の発現率が著しく高くなる傾向は認められなかった。

短期プラセボ対照試験，短期比較試験ともに LCZ 単独投与群では 75 歳以上で 75 歳未満と比較して発現率が高くなる傾向は認められなかった（2.7.4-5.1.1.3-(1)項，5.1.1.3-(2)項）。長期投与試験 A2216 試験でも，75 歳未満／以上の年齢区分で発現率に大きな違いは認められなかった（2.7.4-5.1.1.3-(3)項）。

以上より，短期比較対照試験及び長期投与試験における LCZ 投与時の有害事象発現率は 65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かった。しかしながら，プラセボ群及び OLM 群でも同様の結果であり，75 歳未満と比較して 75 歳以上の被験者で高くなる傾向は認められなかった。また，PT 別では，65 歳以上で発現率が著しく高くなる事象は認められなかった。

（4）腎機能障害

短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験，長期投与試験いずれも，腎機能障害が高度の被験者はほとんどいなかったため，腎機能障害が中等度，軽度，及び正常の 3 区分で評価した。

短期プラセボ対照試験の LCZ 単独投与群では，腎機能の低下に伴い発現率が高くなる傾向は認められなかった［正常 26.5%（65/245 名），軽度 31.5%（190/603 名），中等度 29.6%（24/81 名），以下同順］。PT 別では，いずれの腎機能障害区分も，上咽頭炎，頭痛，及び上気道感染の発現率が高かった（2.7.4-5.1.1.4-(1)項）。短期比較対照試験の LCZ 単独投与群の有害事象発現率は，正常と比較し，腎機能障害が軽度及び中等度で高い傾向が認められた［26.5%（190/717 名），33.1%（656/1981 名），37.6%（164/436 名）］。OLM 群でも，同様に腎機能の低下に伴い発現率が増加する傾向が認められた。PT 別では，上咽頭炎の発現率は，正常と比較して腎機能障害が軽度及び中等度で高かったが，その他の事象は，腎機能障害区分で大きな違いは認められなかった（2.7.4-5.1.1.4-(2)項）。

長期投与試験 A2219E1 試験では，SAF 全体の有害事象発現率は，腎機能の低下に伴い高くなる傾向が認められた［52.4%（33/63 名），64.5%（147/228 名），75.0%（36/48 名）］。なお，PT 別では，上咽頭炎の発現率は，正常と比較して腎機能障害が軽度及び中等度で高かったが，その他の事象は，腎機能の低下に伴いその発現率が著しく高くなる傾向は認められなかった。長期投与試験 A2216 試験では，LCZ 群の腎機能障害別の有害事象発現率は，腎機能の低下に伴い高くなる傾向は認められず［56.9%（29/51 名），59.7%（89/227 名），48.3%（14/29 名）］，腎機能障害がいずれの重症度も OLM 群［53.8%（35/65 名），55.1%（70/228 名），48.5%（16/33 名）］と同程度であった（2.7.4-5.1.1.4-(3)項）。

以上より，短期比較対照試験及び長期投与試験における LCZ 投与時の有害事象発現率は腎機能の低下に伴いわずかに増加する傾向が認められた。LCZ 群でみられた部分集団間の有害事象発現率の差異は，主に上咽頭炎の発現率の差異が影響していると考えられ，OLM 群でも同様の傾向が認めれらた。

5.7.1.2 特別な患者集団での検討

（1）高齢者の高血圧患者

日本人を含むアジア人の高齢者（65 歳以上）の高血圧患者を対象とした A2316 試験では，治験薬投与期間の中央値は，いずれの投与群も 98.0 日であった。なお，LCZ 群では 296 名中 105 名の被験者が LCZ 400 mg に増量し，OLM 群では 292 名中 147 名が OLM 40 mg に増量した（2.7.4-1.2.2.4.1 項）。

LCZ 群の有害事象発現率は 47.6%（141/296 名）であり，OLM 群の 38.7%（113/292 名）と比較して高かったが，副作用発現率は 4.1%であり，OLM 群の 5.1%と同程度であった（5.3.5.3-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.1b，Table 14.3.1-1.6）。PT 別では，LCZ 群では上咽頭炎の発現率が最も高く，次いで高尿酸血症，上気道感染の順に発現率が高かった。このうち上咽頭炎及び上気道感染の発現率は OLM 群と比較し LCZ 群で高かったが，高尿酸血症は OLM 群と比較し LCZ 群で低かった。重症度別では，高度の有害事象の発現率は OLM 群（0.3%）と比較し LCZ 群（2.0%）で高かったが，いずれの群でも 2 名以上で発現した高度の事象はなかった（5.3.5.3-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.2）。治療期に死亡した被験者はいなかった（5.3.5.3-5-A2316 試験-Listing 14.3.2-1.1）。重篤な有害事象発現率は OLM 群（0.7%）と比較して LCZ 群（2.4%）で高かったが，LCZ 群で報告された重篤な有害事象はいずれも治験担当医師によって治験薬との関連を否定された（5.3.5.3-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.4，5.3.5.1-5-A2316 試験-Listing 14.3.2-1.2）。また，治験薬投与中止に至った有害事象の発現率も，OLM 群（1.7%）と比較して LCZ 群（3.4%）で高かった。LCZ 群で治験薬投与中止に至った有害事象のうち，治験担当医師により治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，4 名 6 件（浮動性めまい，高カリウム血症，食欲減退，筋力低下，頭痛，薬疹）であった。最終観察時点で，浮動性めまい，高カリウム血症は消失が確認されたが，その他の事象は持続中であった。

以上より，65 歳以上の高血圧患者で報告された有害事象は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，LCZ 1 日 1 回 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与は，65 歳以上の高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。

高齢者の高血圧患者に対する LCZ の用法・用量

A2316 試験の結果から，65 歳以上の高血圧患者で報告された有害事象は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，LCZ 1 日 1 回 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与は，65 歳以上の高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。また，短期プラセボ対照試験の年齢別の部分集団の結果から，65 歳以上の被験者で LCZ の用量増加に伴う有害事象発現率の増加はなかった。短期比較対照試験及び長期投与試験での年齢別の部分集団の結果，LCZ 単独投与群の有害事象の発現率は 65 歳以上で 65 歳未満と比較してやや高かったが，同

様の傾向がプラセボ群でも認められており，また，特に懸念すべき安全性の問題はみられなかった（5.7.1.1（3）項）。

以上より，65 歳以上の高血圧患者に対して用量調節の必要はなく，65 歳未満の高血圧患者と同じ用量・用法による治療が可能と考える。しかしながら，一般的に高齢者では生理機能の低下がみられ，過度の降圧により脳梗塞等が起こるおそれがあることから，低用量から投与を開始するなど慎重に投与することが必要であると考える。

（2）腎機能障害を伴う高血圧患者

中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験では，32 名の被験者が LCZ 100 mg で治療を開始し，26 名が 200 mg へ，そのうち 18 名が 400 mg へ増量した（2.7.4-1.2.2.4.2 項）。

SAF 全体における有害事象発現率は 43.8%（14/32 名），副作用発現率は 6.3%（2/32 名）であった。PT 別では，2 名以上の被験者で認められた有害事象は上咽頭炎であり，その他の有害事象はいずれも 1 名で発現した。なお，副作用は，頭痛及びそう痒症が各 1 名であり，報告された有害事象はすべて軽度であった。腎機能障害別の有害事象発現率は，中等度の腎機能障害患者が 40.0%（10/25 名），高度の腎機能障害患者が 57.1%（4/7 名）であった。

治療期に，腎機能障害が高度の 1 名の被験者が，LCZ 100 mg 投与時に発現した軽度の頭痛により治験薬投与を中止した。頭痛は，治験担当医師により治験薬との関連を否定できないと判断されたが，治験薬投与中止後，特に処置を要することなく消失した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

SAF 全体における eGFR の最終評価時のベースラインからの平均変化量（SD）は−0.5（5.41） mL/min/1.73 m^2 と小さく，腎機能の低下は認められなかった。また，個々の被験者でみても，LCZ 投与後に eGFR が大きく低下する被験者はいなかった（2.7.4-5.1.2.2 項）。

以上より，中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験の被験者数は少なく，解釈には留意が必要であるものの，当該試験で報告された有害事象及びその発現率は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，LCZ 1 日 1 回 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与は，中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。

腎機能障害を伴う高血圧患者に対する LCZ の用法・用量

LCZ の薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討した結果，腎機能障害患者の sacubitrilat の曝露量は健康被験者と比較して高く（1.13.1-1-2.7.2-2.4.1 項），また，中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者（A1304 試験）では，腎機能（eGFR）の低下に伴いトラフ時の血漿中 sacubitrilat 濃度が増加する傾向が認められた（3 章）。しかしながら，A1304 試験の結果から，中等度又は高

度の腎機能障害を伴う高血圧患者で報告された有害事象及びその発現率は，A1306 試験等軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，LCZ 1 日 1 回 100 mg，200 mg，及び 400 mg 投与は，中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。また，短期プラセボ対照試験の腎機能障害区分の部分集団の結果から，いずれの腎機能障害区分でも，LCZ の用量増加に伴う有害事象発現率の増加はなかった。なお，短期比較対照試験及び長期投与試験での腎機能障害別の部分集団の結果，LCZ 投与時の有害事象の発現率は腎機能（eGFR）の低下に伴いわずかに増加する傾向が認められたが，これは主に上咽頭炎の発現率の差異が影響していると考えられ，OLM でも同様の傾向がみられており，特に懸念すべき安全性の問題は認められなかった（5.7.1.1（4）項）。

以上より，腎機能障害のある高血圧患者に対して用量調節の必要はなく，腎機能が正常な高血圧患者と同じ用量・用法による治療が可能と考える。しかしながら，腎機能障害のある高血圧患者では LCZ の血中濃度が上昇するおそれがあることから，このような患者に対して LCZ を投与する際は，腎機能及び血清カリウム値等の患者の状態を十分に観察するよう，添付文書（案）で注意喚起した。また，重度の腎機能障害のある患者への投与経験は少ないこと（4.4.1.1 項），臨床試験では血液透析中の患者は組入れ除外としていたことから，これらの患者では LCZ 投与の可否を慎重に判断し，投与時は腎機能及び血清カリウム値等の患者の状態を十分に観察することに加え，重度の腎機能障害のある高血圧患者では低用量から開始することを考慮する旨，血液透析中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は徐々に行う旨，添付文書（案）で注意喚起した。

（3）重症高血圧患者

重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では，35 名の被験者が LCZ 200 mg で治療を開始し，35 名中 32 名が 400 mg へ増量した。また，400 mg へ増量した被験者 32 名中 21 名が ARB，ACE 阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬を追加，又は併用していた降圧薬を増量した（2.7.4-1.2.2.4.3 項）。

SAF 全体での有害事象発現率は 48.6%（17/35 名），副作用発現率は 5.7%（2/35 名）であった。2 名以上の被験者で認められた PT 別の有害事象は，上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，及び高尿酸血症であり，その他の有害事象はいずれも 1 名で認められた。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。なお，治療期に 1 名の被験者で，重篤な有害事象とし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が認められた。いずれの事象も，治験担当医師により治験薬との関連を否定された。また，その重症度は軽度であり，治験薬を一時休薬したが，その他特に処置を要することなく消失した。死亡，治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4-5.1.2.3 項）。

以上より，重症高血圧患者を対象とした A1305 試験の被験者数は少なく，解釈には留意が必要であるものの，報告された有害事象及びその発現率は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と概ね同様であり，LCZ 1 日 1 回 200 mg 及び 400 mg 投与は，重症高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。

5.7.2 外因性要因

5.7.2.1 薬物相互作用

薬物相互作用に関する追加試験は実施していない。

5.8 中止した試験及び進行中の試験

高血圧患者に対する LCZ の安全性評価に使用した臨床試験はいずれも完了している。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.9.1 市販後の使用経験

LCZ は，Entresto®の販売名で 2015 年 7 月 7 日（国際誕生日）に米国で初めて承認されて以来，2020 年 5 月時点で，世界 110 ヵ国以上で承認されており，左室駆出率の低下した心不全の治療薬として使用されている。国内では，慢性心不全を適応症として 2020 年 6 月に承認されている。

市販後の使用経験として，これまでに PSUR 1～7 が作成されている。国際誕生日である 2015 年 7 月 7 日から 2019 年 7 月 31 日までの期間中に収集された安全性情報が評価されている。

安全性の理由により規制当局又は製造販売業者が取った措置で，製造販売承認の取り下げ又は中止，製造販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

なお，全世界から集積された安全性情報は海外本社にて定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の CDS version 2.1 に反映されている。最新の CDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示した。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

A2219E1 試験で 4 名に過量投与が報告された。4 名中 1 名は LCZ 800 mg を計 4 日，3 名は LCZ 800 mg を 1 日服用したが，LCZ 過量投与後に低血圧等の安全性上懸念となる有害事象を発現した被験者はいなかった。また，臨床薬理試験で健康被験者を対象に LCZ を 1 日最大 1200 mg まで単回投与，900 mg を 14 日間反復投与した結果，安全性に特定の問題はなく，忍容であった（2.7.4-5.4 項）。

LCZ の過量投与により著しい血圧低下が生じ，意識レベルの低下，循環虚脱に至るおそれがある。著しい低血圧の場合は，適切な処置を行う必要がある。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

薬物乱用に関連する特別な臨床試験は実施していない。なお，非臨床試験及び臨床試験で LCZ の依存性を示唆する結果は認められなかった。

5.10.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転に対する影響を調べた特別な試験は実施していない。LCZ の自動車運転及び機械操作に対する影響，精神機能の障害を示唆するデータは得られていないが，めまいは報告されており，A1306 試験での浮動性めまいの発現率は LCZ 群（200 mg 群 1.3%，400 mg 群 0.5%）と OLM 群（0.8%）で同程度であった（2.7.4-5.7 項）。降圧薬は，一般的に降圧作用に基づくめまいやふらつきが認められることがあることから，LCZ の投与においても高所作業，自動車運転等危険を伴う機械を操作する際には注意が必要である。

5.10.4 離脱症状及び反跳現象

短期プラセボ対照試験のうち A2219 試験及び A2201 試験では，治療期（8 週間）終了後に退薬期（1 週間）を設定し，LCZ 休薬時の離脱症状及び血圧の反跳現象の有無を評価した。いずれの試験でも，LCZ を休薬後もベースラインを上回る血圧の上昇は認められなかった（2.7.3-5.2 項）。

5.10.5 妊娠，出産，及び授乳

5.10.5.1 妊婦

LCZ のラット及びウサギを用いた胚・胎児に関する試験では，ラット及びウサギで胚・胎児死亡を含む胚・胎児毒性が確認され，ウサギで催奇形性が認められた。なお，胚毒性及び胎児死亡は，AHU 及び VAL の生殖発生毒性試験でも認められている。VAL のラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の高用量群では，出生児において出生後の発生・発達の遅延，体重増加の抑制及び生存率の低下が認められた。AHU のラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験の高用量群では，軽度の可逆的な体重低下が認められた（1.13.1-1-2.4-5.5 項，2.4-7 項）。

なお，妊娠中の女性に対する LCZ の安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。高血圧患者に対する LCZ の安全性の評価資料及び参考資料とした 13 試験で，試験期間中に妊娠した被験者はいなかった。PSUR ver7 の調査期間（2018 年 8 月 1 日～2019 年 7 月 31 日）中に安全性データベースに報告された事象のうち，「胎児障害（SMQ narrow）」，「新生児障害（SMQ narrow）」，「妊娠中絶および流産のリスク（SMQ broad）」に該当した事象が 2 名（無胎芽妊娠，自然流産，各 1 名）に報告された。

以上より，非臨床試験の結果から LCZ の発生毒性が示唆されること，また，RAAS を抑制する薬剤では，発生毒性のリスクを否定できないことから，妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対する LCZ の投与は禁忌とする。

5.10.5.2 授乳

非臨床試験では，授乳中ラットに放射性標識した LCZ を投与した結果，sacubitrilat の乳汁中への移行が認められた。また，授乳中ラットに放射性標識をした VAL を投与した結果，VAL の乳汁中への移行が認められた。なお，VAL の乳汁中/血漿中曝露量比は低かった（1.13.1-1-2.4-4.4 項）。

なお，授乳中の女性に対する LCZ の安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。また，高血圧患者に対する LCZ の安全性の評価資料及び参考資料とした 13 試験は，いずれも授乳婦を対象除外とするか高齢者を対象としていたことから，授乳中の女性の組入れはなく，LCZ の授乳中の女性への投与経験はない。

以上より，LCZ がヒトの乳汁中に排泄されるかは不明であるが，ラットで乳汁中に sacubitrilat 及び VAL の移行が報告されていること，授乳中の女性を対象とした特別な臨床試験は実施していないことから，授乳中の女性への投与を避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させることが望ましいと考え，注意喚起することとした。

5.11 安全性の結論

高血圧患者を対象とした国内試験 3 試験，日本を含む国際共同試験 5 試験，外国試験 2 試験，合計 10 試験を中心に LCZ 投与時の安全性を評価した。その結果，軽症から重症の高血圧患者，高齢者の高血圧患者，中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者，いずれの患者でも，LCZ 投与時の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は低く，発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高血圧患者に対する LCZ 投与は忍容であった。また，LCZ を単独投与したときの安全性プロファイルは，OLM，VAL 単独投与時と大きな違いはなく，LCZ 100 mg，200 mg，400 mg の範囲で用量増加に伴う有害事象発現率の増加も認められなかった。さらに，LCZ 長期投与時に発現率が高かった有害事象は短期投与時と大きな違いはなく，投与期間の延長により，高度の有害事象を含め，有害事象の発現率が増加する傾向もなかった。

LCZ 投与に関連する安全性上のリスクを評価するにあたり，LCZ の EU RMP version 1.4 及び日本の RMP version 2.0 の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク，並びに自発報告及び文献で LCZ との関連が報告され，CDS version 2.1 で ADR とされている過敏症（発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む）（頻度不明）に注目した。その結果，いずれの事象も，LCZ 投与時の発現率は低く，また，プラセボ，OLM，VAL 投与時と比較して発現率が増加する傾向や，LCZ の長期投与に伴ってその発現率が著しく高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは処置を要することなく管理可能であった。

以上より，軽症から重症の高血圧患者，高齢者の高血圧患者，中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者，いずれの患者でも，LCZ 100 mg，200 mg，400 mg の 1 日 1 回投与は忍容であり，LCZ の安全性プロファイルは，ARB の OLM，VAL と大きな違いは認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

高血圧とは，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り，高血圧状態が続くことにより脳心血管疾患，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。

日本の高血圧有病者数は約 4300 万人と推定されており，特に高齢者の有病率が高く，今後の高齢化に伴い，患者数はさらに増加すると予測される。また，日本では，高血圧は脳心血管疾患死亡の最大の要因であり，年間約 10 万人が高血圧に起因する脳心血管疾患により死亡しているとされる（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

高血圧治療の目的は，高血圧に伴う脳心血管疾患の発症及び進展を抑制し，それらによる死亡を減少させることである。高血圧治療は，生活習慣の修正を含む非薬物治療と薬物治療により行われる。しかしながら，生活習慣の修正だけで十分な降圧が得られる高血圧患者は一部であり，多くの場合には降圧薬の投与が必要となる。

現在，日本では，異なる作用機序を有する 5 種類の降圧薬（CCB，ARB，ACE 阻害薬，利尿薬，β 遮断薬）の単独又は併用による薬物治療が主として行われているものの，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，ABPM は脳心血管疾患発症リスクの予測能が高いとされており，脳心血管疾患の発症抑制のためには，24 時間を通じた血圧レベルの平均値を厳格に管理することが求められている。しかしながら，既存の降圧薬は，臨床現場では 24 時間にわたって十分な効果を持続させることは難しいことが指摘されている（1.1.2 項）。

以上より，目標とする降圧を達成するために，1 日 1 回投与で確実な降圧効果を発揮し，かつ 24 時間血圧レベル，昼間・夜間血圧，早朝血圧を適切にコントロール可能な新規メカニズムの薬剤が必要と考える。さらには，高血圧治療の目的である脳心血管疾患の発症及び進展を抑制するには，降圧に加えて，血圧に直接関与する臓器である血管，心臓，腎臓の臓器保護が有用と考えられる（1.1.3 項）。

6.2 ベネフィット

LCZ は，NEP と RAAS の同時阻害という 2 つの作用を 1 剤で可能とした新規作用機序を有する薬剤である。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（1.1.3 項）。

そこで，現在の治療の背景（1.1.2 項，6.1 項）を考慮し，高血圧患者に対する LCZ の重要なベネフィットを以下の項目とし，評価資料とした試験，特に日本人高血圧患者を対象とした検証試験 A1306 試験の成績を中心に評価した（Table 6-1）。

- 降圧効果，血圧コントロール率の改善：msSBP，msDBP，msSBP / msDBP の血圧コントロール率
- 24 時間にわたる確実な降圧効果：24 時間 maSBP，24 時間 maDBP

Table 6-1 LCZ の重要なベネフィットの要約（A1306 試験，二重盲検治療期，FAS）

	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389
降圧効果，血圧コントロール率の改善			
msSBP			
ベースラインからの変化量（mmHg）			
LSmean（SE）	−18.21 (0.702)	−20.18 (0.704)	−13.20 (0.700)
投与群間差（vs. OLM 20 mg）			
LSmean（SE）	−5.01 (0.991)	−6.97 (0.993)	—
95% CI	(−6.949, −3.061)	(−8.922, −5.025)	
p 値（非劣性）[a]	< 0.001*	—	
p 値（優越性）[b]	< 0.001**	< 0.001	
msDBP			
ベースラインからの変化量（mmHg）			
LSmean（SE）	−7.76 (0.404)	−8.79 (0.406)	−5.91 (0.404)
投与群間差（vs. OLM 20 mg）			
LSmean（SE）	−1.85 (0.571)	−2.89 (0.572)	—
95% CI	(−2.976, −0.734)	(−4.008, −1.762)	
p 値	0.001	< 0.001	
msSBP / msDBP の血圧コントロール率			
msSBP/msDBP コントロール率(%)	43.9	46.5	32.9
vs. OLM 20 mg			
オッズ比	1.67	2.00	—
95%CI	(1.23, 2.26)	(1.47, 2.71)	
p 値	< 0.001	< 0.001	

	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389
24 時間にわたる確実な降圧効果			
24 時間 maSBP			
	n = 216	n = 216	n = 200
ベースラインからの変化量（mmHg）			
LSmean（SE）	−13.44 (0.445)	−14.99 (0.445)	−8.78 (0.462)
投与群間差（vs. OLM 20 mg）			
LSmean（SE）	−4.66 (0.642)	−6.20 (0.642)	—
95% CI	(−5.921, −3.401)	(−7.465, −4.943)	
p 値	< 0.001	< 0.001	
24 時間 maDBP			
	n = 216	n = 216	n = 200
ベースラインからの変化量 (mmHg)			
LSmean（SE）	−7.65 (0.295)	−8.44 (0.295)	−5.56 (0.307)
投与群間差（vs. OLM 20 mg）			
LSmean（SE）	−2.08 (0.426)	−2.88 (0.426)	—
95% CI	(−2.921, −1.248)	(−3.719, −2.046)	
p 値	< 0.001	< 0.001	

Source：5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-2.3，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.2

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

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

msSBP（又は msDBP）：最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% 信頼区間（CI），及び p 値は，投与群を要因とし，msSBP（又は msDBP）のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。

* 片側有意水準 0.025 で有意であることを示す。

** 両側有意水準 0.05 で有意であることを示す。

msSBP/msDBP の血圧コントロール率：オッズ比，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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

maSBP（又は maDBP）：最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95%信頼区間（CI），及び p 値は，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（又は 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む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

a）非劣性限界（2 mmHg）を設定し，LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性を確認した。
b）LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する優越性を検証した。

（1）優れた降圧効果を示す

1）優れた降圧効果と SBP / DBP の血圧コントロール率を示す

ARB の中で最も汎用されている OLM を対照としたランダム化比較試験（A1306 試験）で，主要評価項目である最終評価時（Week 8）の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果，LCZ 200 mg の OLM に対する優越性が検証され（投与群間差 −5.01 mmHg，95% CI −6.949，−3.061），LCZ 400 mg でも msSBP の変化量は OLM に比べて大きかった。最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量，及び msSBP / msDBP の血圧コントロール率

（140/90 mmHg 未満を達成した被験者の割合）についても，本剤の OLM に対する優れた降圧効果が確認できた。なお，JSH2019 における高血圧患者の降圧目標値（75 歳未満で 130/80 mmHg 未満，75 歳以上で 140/90 mmHg 未満）を用いた事後解析結果（4.3.3.1 項）では，血圧コントロール率は LCZ 200 mg 群では OLM 群と同程度であったが，LCZ 400 mg 群では OLM 群に比べて高かった。

SBP を 4 mmHg 低下させることで脳卒中及び冠動脈疾患死亡数は大幅に減少することが見込まれることから，国内における第一選択薬の一つである OLM との比較で，本剤（LCZ 200 mg）が SBP で約 5 mmHg という降圧差を示したことは，脳心血管疾患予防の観点からも，臨床的な意義が大きいと考えられる。また，LCZ 400 mg において LCZ 200 mg よりも，msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量は大きく，msSBP / msDBP の血圧コントロール率は高かったことから，増量によりさらなる降圧効果を得ることが可能と考えた。

2）長期にわたり安定した降圧効果が持続し，良好な血圧コントロールを示す

LCZ は単独長期投与，CCB 又は CCB＋利尿薬との併用長期投与により，12 ヵ月を通して安定した降圧効果を示し，最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は 75.3%であった（A2219E1 試験，4.6.1 項）。一方で，長期投与に伴い有害事象の発現率が増加する傾向はみられず，忍容性は良好であった。複数の有効な降圧薬が利用可能な現在においても，降圧薬服用者のうち血圧 140/90 mmHg 未満の患者の割合が 50%未満にとどまることから，LCZ 単独あるいは併用投与により，長期間にわたって良好な血圧管理が可能となることは，臨床的な意義が大きいと考える。

3）幅広い背景の高血圧患者において良好な降圧効果を示す

高齢者の高血圧患者を対象とした試験において，本剤の OLM に対する優れた降圧効果が確認され（A2316 試験），高齢者が約 30%含まれる A1306 試験において実施した年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の部分集団解析においても同様の結果が得られた。また，腎機能障害を伴う日本人高血圧患者，日本人重症高血圧患者に対しても，良好な降圧効果が確認された（A1304 及び A1305 試験，4.7.3 項）。さらに，食塩感受性高血圧患者において，本剤投与は降圧効果を示す（1.13.1-1-2.7.6-A2222 試験）とともに，尿中 Na 量のベースラインからの変化量及び 24 時間累積尿中 Na 量の一時的な増加がみられた（A2222 試験，3 項，1.13.1-1-2.7.2）。

また，LCZ 200 mg 投与により，CCB（AML 5 mg）の単独療法あるいは OLM 20 mg 投与で効果不十分であった高血圧患者においてもさらなる降圧効果を示した（A2319 及び A2318 試験，4.5 項）。したがって，既存の治療薬で効果不十分であった高血圧患者において本剤を併用，または本剤に切り替えることで，さらなる降圧効果が期待できる。

以上のとおり，本剤は，年齢，腎機能障害，重症度によらず，良好な降圧効果を示した。また，本邦に比較的多いとされる食塩感受性高血圧患者や，既存の降圧薬で効果不十分であった患者を含む，幅広い背景の高血圧患者において，有用な治療選択肢となり得ると考えられる。

（2）1 日 1 回投与で 24 時間にわたり確実な降圧効果を示す

1）24 時間にわたり安定した降圧効果を発揮する

A1306 試験で，最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量の群間比較の結果，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群で，OLM 群に比べて maSBP 及び maDBP が低下した。また，LCZ 400 mg 群の変化量は，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった（4.3.3.2 項）。

LCZ 投与群での maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量は，24 時間にわたるすべての時点で，OLM 群に比べて大きかった。また，ほとんどの時点で，LCZ 400 mg 群の変化量は LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。

同様の傾向は，高齢の高血圧患者や OLM 20 mg 投与で効果不十分であった高血圧患者においても認められた（A2316 試験，A2318 試験）。

また，A1306 試験では昼間・夜間血圧，早朝血圧についても，いずれも LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群は OLM 群に比べて低下した（4.3.3.2 項）。

以上より，LCZ は 1 日 1 回投与により OLM に優る 24 時間持続した降圧効果が確認された。24 時間を通じた血圧レベルは，脳心血管疾患発症リスクの予測能が高いとされており，本剤が早朝血圧を含め，24 時間の血圧レベルを低下させたことは，臨床的に意義が大きいと考えられる。また，LCZ 400 mg において，LCZ 200 mg よりも，より良好なコントロールが 24 時間にわたり得られたことから，増量によりさらなる良好なコントロールを得ることが可能と考える。

2）non-dipper 型高血圧患者での昼間・夜間血圧を低下させ，血圧サーカディアンリズムを改善する

A1306 試験で，本剤は夜間降圧のタイプ（dipper / non-dipper）によらず最終評価時の昼間・夜間の maSBP / maDBP をベースラインから十分に低下（maSBP で 11 mmHg 以上，maDBP で 6 mmHg 以上）させることが示された。non-dipper では，昼間・夜間の maSBP / maDBP の下降度は OLM 20 mg 群に比べていずれも LCZ 投与群で大きく，LCZ の投与により non-dipper の夜間血圧を適切にコントロールした（2.7.3-3.3.3.2 項，5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.16，Table 14.2-4.18）。

高血圧患者の夜間血圧（睡眠時）は昼間血圧（覚醒時）よりも変動性が小さく，脳心血管疾患発症との関連がより強いとされている（日本高血圧学会 2019）。LCZ は，夜間血圧の下降度が小さい non-dipper の高血圧患者に対しても夜間血圧を降圧し，血圧サーカディアンリズムを改善したという点で，臨床的な意義があると考える。

（3）臓器保護効果が期待できる

LVEF の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした大規模臨床試験で， LCZ は ACE 阻害薬と比較して，心血管死及び心不全による入院からなる主要複合エンドポイントの発現を有意に抑制し（1.1.3 項），海外では「LVEF の低下した心不全」，国内では「慢性心不全」を効能及び効果として既に承認されている。また，LVEF の保たれた心不全（HFpEF）患者を対象とした大規模臨床試験では，LCZ は ARB と比較して，心血管死及び心不全によるすべての入院からなる主要複合エンドポイントを減少させ，複合腎イベントのリスクを減少させた（1.1.3 項）。いずれの試験も大部分の被験者が高血圧を合併していたことを踏まえると，高血圧患者でも同様の臓器保護効果が期待できると考える。高血圧患者を対象とした臨床試験における臓器保護作用に関連するバイオマーカーの結果からも，腎臓及び心臓に対する保護作用が示唆された（4.3.4 項）

また，高齢の脈圧の高い高血圧患者を対象とした A2216 試験で，Week 12 の平均 CASP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果，本剤の OLM に対する優越性が示された（投与群間差−3.66 mmHg）。中心血圧は動脈壁の硬化を反映するとされ，血管に対する臓器保護効果が期待できると考える。

6.3 リスク

本剤を高血圧患者に投与した際に観察された有害事象は，いずれも発現率は低く，また，LCZ の用量増加に伴って高くなることはなかった。発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，重篤な事象や投与中止に至った事象はほとんどみられなかった。また，1 年間の長期投与で投与期間の延長に伴って発現率が上昇する傾向はみられなかった。

最新の EU RMP 及び日本の RMP に基づき，「低血圧」，「腎機能障害／腎不全」，「高カリウム血症」，「血管浮腫」，「肝炎」，「ショック／失神／意識消失」，「無顆粒球症／白血球減少／血小板減少」，「間質性肺炎」，「低血糖」，「横紋筋融解症」，「中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑」，及び「天疱瘡／類天疱瘡」を重要な特定されたリスク，「脱水」を重要な潜在的リスクとした。これらの事象について，短期比較対照試験の併合データの LCZ 単独投与群での発現状況を評価した結果，発現率はいずれも低く（2%以下），またプラセボ，OLM，VAL 群と安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象はほとんどみられなかった。また，1 年間の長期投与（A2219E1 試験，A2216 試験）で，遅発的にリスクが上昇する傾向もみられなかった（5.4.3 項）。

添付文書（案）で重大な副作用にあげた事象のうち，低血圧，腎機能障害／腎不全，高カリウム血症，血管浮腫について以下に記載した。

低血圧

LCZ 投与後に低血圧に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は低く，プラセボ群，OLM 群，VAL 群と大きな違いはなかった。また，治験薬の投与中止に至った事象は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，治験薬の休薬，薬物治療又は非薬物治療により，あるいは特に処置を要することなく管理可能であった。

しかしながら，降圧薬は，過度の血圧低下を生じる可能性が否定できず，また，LCZ の薬理作用にもとづき低血圧があらわれる可能性があるため，添付文書案では特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することを注意喚起した。

腎機能障害／腎不全

LCZ 投与後に腎機能障害／腎不全に関連する有害事象は認められるものの，その発現率は，OLM，VAL の発現率と同程度で低かった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。治験薬の投与中止に至った者は少なく，いずれの事象も，特に処置を要することなく管理可能であった。

非臨床試験の結果から，LCZ では腎保護効果が示唆されている。臨床試験では，探索的な結果であるが，中等度及び高度の腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした試験（A1304 試験）で，本剤投与により UACR の低下がみられた。しかしながら，RAAS を抑制する薬剤では，輸出細動脈拡張等による糸球体濾過圧の低下によって腎機能障害を悪化させる可能性がある。腎不全はバルサルタンの添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

上記のとおり，LCZ 投与後に認められる腎機能障害／腎不全に関連する有害事象は管理可能であると考えられる。しかしながら，重度腎機能障害患者では，健康被験者と比べてサクビトリルの活性代謝物（sacubitrilat）の AUC が約 2.7 倍に増加し（1.13.1-1-2.7.2-2.4.1 項），かつ投与経験も少ないこと，臨床試験では血液透析中の患者は組入れ除外としていたことから，これらの患者では LCZ 投与の可否を慎重に判断し，投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察するよう，添付文書案にて注意喚起した。さらに，重度腎機能障害患者では低用量から投与開始することを考慮する旨，血液透析中の患者では低用量から投与を開始し，増量する場合は徐々に行う旨，添付文書案にて注意喚起した。

高カリウム血症

LCZ 投与後に高カリウム血症に関連する有害事象は認められるものの，OLM，VAL の発現率と同程度で低かった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。短期比較対照試験で LCZ が単独投与された 3142 名中 3 名が治験薬投与を中止した以外，いずれの事象も，特に処置を要することなく管理可能であった。

NEP を阻害する薬剤がカリウムに与える影響は現時点では不明であるものの，RAAS を抑制する薬剤では，アルドステロンの分泌を抑制することによってカリウム値が上昇することがあり

（Perazella 2000），高カリウム血症はバルサルタンの添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

以上を踏まえ，高カリウム血症のリスク因子のある患者では血清カリウム値をモニタリングすることを添付文書案で注意喚起し，高カリウム血症が発現した場合には，カリウム摂取量の減量等適切な処置を行うよう記載した。

血管浮腫

LCZ 投与により血管浮腫に関連する有害事象は認められるものの，プラセボ，OLM，VAL の発現率と同程度で低かった。なお，LCZ 投与群における発現率は，短期比較対照試験，A2219E1 試験，A2216 試験のそれぞれで 0.1%未満，0.3%，0.4%であり，計 3 名が血管浮腫を発症したが，いずれも重症度は軽度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。2 名は治験薬の投与を中止したが，残りの 1 名にみられた事象は，特に処置を要することなく管理可能であった。

ブラジキニンの分解には，ACE，APP，NEP 等が関与している。LCZ は酵素選択性が高く，上記の 3 酵素のうち，ブラジキニンの分解における主要な経路である ACE，APP への関与がほとんどない。NEP はブラジキニンの分解における主要な経路ではないものの，LCZ の NEP 阻害作用によりブラジキニンが蓄積し，結果的に血管透過性の亢進をもたらし，血管浮腫が発現する可能性がある。非臨床試験の結果から，LCZ による血管浮腫の発現リスクは低いことが示唆されている（1.13.1-1-2.4-3.2.2 項）。しかしながら，ARB 投与でも血管浮腫が発現したこと（Toh et al. 2012）や，血管浮腫を発現した患者に，ARB を投与し再度血管浮腫が発現したことが報告されており（Lin and Shah 2008），血管浮腫はバルサルタンの添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

以上を踏まえ，LCZ の薬理作用に基づき血管浮腫を生じ得る可能性があることから，添付文書案では血管浮腫の既往歴のある患者での本剤の使用は禁忌とした。また，本剤と ACE 阻害剤の併用により相加的にブラジキニンの分解を阻害し，血管浮腫の発現リスクが増加する可能性があることから，ACE 阻害薬との併用は禁忌とし，さらに本剤を ACE 阻害薬から切り替えて使用する場合，及び本剤から ACE 阻害薬に切り替えて使用する場合にはウォッシュアウト期間を設けるよう，添付文書案にて注意喚起した。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

推奨する使用法は，臨床試験の成績に基づき以下のとおり設定した。これらの設定根拠の詳細は[1.8.2]に示した。

効能・効果	高血圧症
用法・用量	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。

総合的なベネフィットとリスク

現在，日本では複数の有効な降圧薬が存在するが，血圧を適切にコントロールすることは容易ではなく，脳心血管疾患の発症及び進展を抑制するために，1 日 1 回投与で確実な降圧効果を示し，かつ 24 時間にわたり血圧レベルを適切にコントロールすることが可能な新規メカニズムの薬剤が必要と考える。

LCZ は，NEP と RAAS の同時阻害という 2 つの作用を 1 剤で可能とした新規作用機序を有する薬剤である。LCZ は，A1306 試験を中心とした臨床試験で，第一選択薬の一つとして位置づけられている ARB の中で最も汎用されている OLM と比べて，msSBP，msDBP を低下させ，msSBP / msDBP コントロール率を改善した。さらには，高齢者の高血圧患者や，腎機能障害を伴う高血圧患者，既存の治療薬で効果不十分であった高血圧患者等，幅広い背景の高血圧患者において有用な治療選択肢となり得ることが示された。また，LCZ の 1 日 1 回投与で 24 時間にわたる確実な降圧効果を示し，脳心血管疾患発症の高リスク患者である non-dipper 型高血圧患者で昼間・夜間血圧を低下させ，血圧サーカディアンリズムを改善した。さらに，LCZ 投与により，高血圧患者でも心・腎・血管等に対する臓器保護作用が期待できると考えられる（6.1 項）。

LCZ 投与で報告された有害事象は，RAAS 抑制薬を含む降圧薬で一般的にみられる事象であり，いずれも発現頻度は低く，重篤な事象や投与中止に至った事象はほとんどみられなかった。RAAS に作用する薬剤や一般的な降圧薬でみられる既知のリスクである，低血圧，腎機能障害／腎不全，高カリウム血症，及び血管浮腫についても，いずれも発現頻度は低く，投与中止を要する重大な事象の発現はほとんどみられなかった。上記のリスクは，添付文書案で適切に注意喚起することで最小化できると考えた。

以上より，安全性上のリスクは管理可能な範囲であり，第一選択薬の一つとして位置付けられる ARB と比較して，高血圧治療上の明らかなベネフィットが示されたことから，高血圧患者に対する LCZ 投与のベネフィットはリスクを上回ると考えた。

以上，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，幅広い背景の高血圧患者に対して，既存の降圧薬を上回る優れた降圧効果を一貫して示し，その効果が 24 時間にわたり持続する降圧薬である。したがって，LCZ を日本人高血圧患者に対する第一選択薬として医療現場へ提供し，高血圧の治療成績を向上させる臨床的意義は大きく，本剤は従来の降圧治療のアンメットニーズを充足する薬剤であると考える。

7 参考文献

[Asayama K, Kinoshita Y, Watanabe S, et al. (2019)] Impact of diastolic blood pressure threshold for the young population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS). J Hypertens; 37(3):652-3.

[de Bold AJ (2011)] Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. Can J Physiol Pharmacol; 89(8):527-31.

[Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. (1997)] Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation; 96(1):308-15.

[Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, et al. (2011)] Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. FEBS J; 278(11):1830-41.

[Kuhn M (2009)] Function and dysfunction of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors: lessons from genetic mouse models and implications for human diseases. Handb Exp Pharmacol; (191):47-69.

[Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. (2006)] Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med; 145(4):247-54.

[Lin RY and Shah SN (2008)] Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol; 101(2):185-92.

[Mancia G and Grassi G (2002)] Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. J Hypertens; 20(8):1461-4.

[Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. (2009)] Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis; 53(6):982-92.

[Morikawa T and Yoshida M (1995)] A useful testing strategy in phase III trials: combined test of superiority and test of equivalence. J Biopharm Stat; 5(3):297-306.

[Nichols WW and Epstein BJ (2009)] Actions of selected cardiovascular hormones on arterial stiffness and wave reflections. Curr Pharm Des; 15(3):304-20.

[Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. (2019)] Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. Heart; 105(2):98-105.

[Perazella MA (2000)] Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med; 109(4):307-14.

[Porzionato A, Macchi V, Rucinski M, et al. (2010)] Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Int Rev Cell Mol Biol; 280:1-39.

[Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. (2009)] Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol; (191):341-66.

[Püchler K, Laeis P, Stumpe KO (2001)] Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. J Hypertens Suppl; 19(1):S41-8.

[Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. (2019)] Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med; 381(17):1609-20.

[Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. (2012)] Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. Arch Intern Med; 172(20):1582-9.

[Williams B, Lindholm LH, Sever P (2008)] Systolic pressure is all that matters. Lancet; 371(9631):2219-21.

苅尾七臣 (2020) パーフェクト 24 時間 血圧コントロール Up to date 循環器個別予見医療への指針. 第二版; 東京:ワイリー・パブリッシング・ジャパン, p. 192-9. (available upon request)

[厚生労働省 (2017)] 平成 28 年 国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省健康局健康課栄養指導室.

日本高血圧学会 (2009) 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京:ライフサイエンス出版. (available upon request)

日本高血圧学会 (2019) 高血圧治療ガイドライン 2019. 東京:ライフサイエンス出版. (available upon request)

日本高血圧学会 (2019a) 高血圧診療ステップアップ. 東京:診断と治療社. (available upon request)

三浦克之 (2019) 新旧（1980-2020 年）のライフスタイルからみた国民代表集団大規模コホート研究:NIPPON DATA80/90/2010/2020（H30-循環器等-指定-002）平成 30 年度総括・分担研究報告書. (available upon request)