

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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。

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する内容は CTD2.5 の 2 項「生物薬剤学に関する概括評価」と重複するため、CTD2.5 を参照することとした。

## 2.7.2 臨床藥理試驗

本申請に際して、新たな臨床薬理試験は実施していない。

臨床薬理試験に関する内容は CTD2.5 の 3 項「臨床薬理に関する概括評価」と重複するため、CTD2.5 を参照することとした。

### 2.7.3 臨床的有効性

## 目 次

目 次	2
表 一 覧	4
図 一 覧	9
略号一覧	11
用語の定義一覧	14
補足事項	15
1 背景及び概観	16
1.1 有効性評価の計画	16
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	16
1.2 有効性の評価方法	24
1.2.1 有効性の評価項目及び血圧の測定方法	24
1.2.2 無作為割付, 盲検化	28
1.2.3 解析対象集団	28
1.2.4 統計解析方法	29
1.2.5 部分集団の検討	32
2 個々の試験結果の要約	34
2.1 比較対照試験	34
2.1.1 用量設定試験 (A2219 試験)	34
2.1.2 検証試験 (A1306 試験)	35
2.2 長期投与試験 (A2219E1 試験)	36
2.3 特別な患者集団における臨床試験	37
2.3.1 高齢者の高血圧患者 (A2316 試験)	37
2.3.2 高齢で脈圧の高い高血圧患者 (A2216 試験)	38
2.3.3 腎機能障害を伴う高血圧患者 (A1304 試験)	39
2.3.4 重症高血圧患者 (A1305 試験)	40
3 全試験を通しての結果の比較と解析	41
3.1 試験対象集団	41
3.1.1 選択・除外基準の比較	41
3.1.2 被験者の内訳	42
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性	48
3.2 全有効性試験の結果の比較検討	64
3.2.1 msSBP のベースラインからの変化量	64
3.2.2 msDBP のベースラインからの変化量	72
3.2.3 ABPM	79
3.2.4 msSBP / msDBP の血圧コントロール率	97

3.2.5	レスポンド率	101
3.2.6	外来測定による脈圧	108
3.3	部分集団における結果の比較	109
3.3.1	特別な患者集団における臨床試験	109
3.3.2	人口統計学的特性及びその他の特性格の部分集団解析	127
3.3.3	夜間降圧のタイプ (dipper, non-dipper)	133
3.4	バイオマーカーに対する LCZ の影響	137
3.4.1	NEP 阻害及び AT <sub>1</sub> 受容体拮抗作用に関するバイオマーカー	137
3.4.2	腎保護作用に関連するバイオマーカー	137
3.4.3	心保護作用に関連するバイオマーカー	138
4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	139
4.1	用法・用量の検討	139
4.1.1	用量-血中濃度関係	139
4.1.2	用量-反応関係	140
4.1.3	用法に関する検討	142
4.1.4	特別な患者集団及び部分集団での検討	143
4.2	用法・用量に関するまとめ	146
5	効果の持続, 耐薬性	148
5.1	効果の持続	148
5.1.1	長期投与時の降圧効果の持続	148
5.2	有効性に関する離脱症状及び反跳現象	148
5.2.1	A2201 試験	148
5.2.2	A2219 試験	150
6	付 録	151

## 表 一 覧

Table 1-1	有効性を評価した臨床試験の概要 .....	17
Table 1-2	有効性評価項目一覧 .....	25
Table 1-3	血圧の測定及び算出方法 .....	26
Table 1-4	血圧の評価項目及びその定義 .....	26
Table 1-5	解析対象集団の定義 .....	28
Table 3-1	被験者の内訳 (A2219 試験, RAN) .....	42
Table 3-2	被験者の内訳 (A1306 試験, RAN) .....	43
Table 3-3	投与方法別の被験者の内訳 (A2219E1 試験, TRT) .....	45
Table 3-4	被験者の内訳 (A2316 試験, RAN) .....	45
Table 3-5	被験者の内訳 (A2216 試験, RAN) .....	46
Table 3-6	投与方法別の被験者の内訳 (A1304 試験, TRTAG) .....	47
Table 3-7	投与方法別の被験者の内訳 (A1305 試験, TRTAG) .....	47
Table 3-8	主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2219 試験, RAN) .....	48
Table 3-9	ベースラインの血圧 (A2219 試験, RAN) .....	49
Table 3-10	主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A1306 試験, FAS) .....	50
Table 3-11	ベースラインの血圧 (A1306 試験, FAS) .....	52
Table 3-12	投与方法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2219E1 試験, TRT) .....	54
Table 3-13	主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2316 試験, FAS) .....	55
Table 3-14	ベースラインの血圧 (A2316 試験, FAS) .....	56
Table 3-15	主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2216 試験, FAS) .....	58
Table 3-16	ベースラインの血圧 (A2216 試験, FAS) .....	59
Table 3-17	主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A1304 試験, TRTAG) .....	62
Table 3-18	主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A1305 試験, TRTAG) .....	63
Table 3-19	最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS) .....	65
Table 3-20	最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	66
Table 3-21	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) .....	68
Table 3-22	最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2319 試験, FAS) .....	69
Table 3-23	最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2318 試験, FAS) .....	70
Table 3-24	最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2219E1 試験, TRT) .....	70

Table 3-25	最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団) .....	71
Table 3-26	最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS) .....	72
Table 3-27	最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	74
Table 3-28	最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A1306 試験, FAS) .....	75
Table 3-29	最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2319 試験, FAS) .....	76
Table 3-30	最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2318 試験, FAS) .....	77
Table 3-31	最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2219E1 試験, TRT) .....	77
Table 3-32	最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団) .....	78
Table 3-33	最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS) .....	79
Table 3-34	最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS) .....	80
Table 3-35	最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	83
Table 3-36	最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	84
Table 3-37	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) .....	85
Table 3-38	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) .....	87
Table 3-39	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) .....	89
Table 3-40	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) .....	90
Table 3-41	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) .....	91
Table 3-42	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) .....	92
Table 3-43	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) .....	92
Table 3-44	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) .....	94

Table 3-45	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) .....	95
Table 3-46	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) .....	96
Table 3-47	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219 試験, FAS) .....	97
Table 3-48	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	97
Table 3-49	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A1306 試験, FAS) .....	98
Table 3-50	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A1306 試験, 事後解析, FAS) .....	99
Table 3-51	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2319 試験, FAS) .....	99
Table 3-52	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2318 試験, FAS) .....	100
Table 3-53	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219E1 試験, TRT) .....	100
Table 3-54	msSBP / msDBP の血圧コントロール率の経時推移 (A2219E1 試験, TRT) .....	101
Table 3-55	最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団) .....	101
Table 3-56	最終評価時の msSBP のレスポonder率 (A2219 試験, FAS) .....	102
Table 3-57	最終評価時の msDBP のレスポonder率 (A2219 試験, FAS) .....	102
Table 3-58	最終評価時の msSBP のレスポonder率 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	103
Table 3-59	最終評価時の msDBP のレスポonder率 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	103
Table 3-60	最終評価時の msSBP のレスポonder率 (A1306 試験, FAS) .....	104
Table 3-61	最終評価時の msSBP のレスポonder率 (A1306 試験, 事後解析, FAS) .....	104
Table 3-62	最終評価時の msDBP のレスポonder率 (A1306 試験, FAS) .....	105
Table 3-63	最終評価時の msDBP のレスポonder率 (A1306 試験, 事後解析, FAS) .....	105
Table 3-64	最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2319 試験, FAS) .....	106
Table 3-65	最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2318 試験, FAS) .....	106
Table 3-66	最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2219E1 試験, TRT) .....	107

Table 3-67	最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団) .....	108
Table 3-68	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 (A2219 試験, FAS) .....	108
Table 3-69	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) .....	109
Table 3-70	Week 10 評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2316 試験, FAS) .....	110
Table 3-71	Week 10 評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2316 試験, FAS) .....	111
Table 3-72	Week 10 評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (A2316 試験, FAS) .....	112
Table 3-73	Week 10 評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (A2316 試験, FAS) .....	113
Table 3-74	Week 10 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 (A2316 試験, FAS) .....	114
Table 3-75	Week 10 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 (A2316 試験, FAS) .....	115
Table 3-76	Week 10 評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2316 試験, FAS) .....	116
Table 3-77	Week 10 評価時の msSBP のレスポonder率 (A2316 試験, FAS) .....	116
Table 3-78	Week 10 評価時の msDBP のレスポonder率 (A2316 試験, FAS) .....	117
Table 3-79	Week 10 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 (A2316 試験, FAS) .....	117
Table 3-80	主要評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	118
Table 3-81	主要評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	118
Table 3-82	主要評価時の maSBP のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	119
Table 3-83	主要評価時の maDBP のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	120
Table 3-84	主要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 (A2216 試験, FAS) .....	121
Table 3-85	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) .....	122
Table 3-86	主要評価時の平均 CADP のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	123
Table 3-87	主要評価時の平均 CPP のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	123

Table 3-88	主要評価時の PWV のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	124
Table 3-89	主要評価時の MAP のベースラインからの変化量 (A2216 試験, FAS) .....	124
Table 3-90	年齢別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS) .....	128
Table 3-91	年齢別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS) .....	128
Table 3-92	年齢別の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 (平均値) (A1306 試験, FAS) .....	129
Table 3-93	eGFR 別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1304 試験, FAS) .....	130
Table 3-94	eGFR 別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1304 試験, FAS) .....	130
Table 3-95	eGFR 別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS) .....	131
Table 3-96	eGFR 別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS) .....	131
Table 3-97	ベースラインの msDBP 別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS) .....	132
Table 3-98	ベースラインの msDBP 別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS) .....	132
Table 3-99	最終評価時の夜間降圧のタイプ別 (dipper 及び non-dipper) の 24 時間 maSBP 及び maDBP (A2219 試験, FAS) .....	134
Table 3-100	最終評価時の夜間降圧のタイプ別 (dipper 及び non-dipper) の昼間及び夜間の maSBP (A1306 試験, FAS) .....	136
Table 4-1	最終評価時の LCZ の降圧効果 (A2219 試験, A1306 試験, FAS) .....	140
Table 4-2	LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg まで増量した被験者の msSBP の推移 (A2316 試験, FAS) .....	144
Table 5-1	Week 9 の msSBP 及び msDBP のベースライン (Week 0) からの上昇程度別の被験者の割合 (A2201 試験, RWITT) .....	149
Table 6-1	選択基準及び除外基準 (評価資料) .....	151

## 図 一 覧

Figure 1-1	試験のデザイン (A2219 試験) .....	19
Figure 1-2	試験デザイン (A1306 試験) .....	21
Figure 1-3	試験デザイン (A2219E1 試験) .....	22
Figure 3-1	msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A2219 試験, FAS) .....	65
Figure 3-2	msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	67
Figure 3-3	msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A1306 試験, FAS) .....	69
Figure 3-4	msSBP (平均値) の推移 (A2219 試験及び A2219E1 試験, TRT) .....	71
Figure 3-5	msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A2219 試験, FAS) .....	73
Figure 3-6	msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A2219 試験, FAS, 日本人集団) .....	74
Figure 3-7	msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A1306 試験, FAS) .....	76
Figure 3-8	msDBP (平均値) の推移 (A2219 試験及び A2219E1 試験, TRT) .....	78
Figure 3-9	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) (A2219 試験, FAS) .....	80
Figure 3-10	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) (A2219 試験, FAS) .....	81
Figure 3-11	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) .....	86
Figure 3-12	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) .....	88
Figure 3-13	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) .....	93
Figure 3-14	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) .....	94
Figure 3-15	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) .....	95
Figure 3-16	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) .....	96
Figure 3-17	msSBP (平均値) の推移 (A2316 試験, FAS) .....	111
Figure 3-18	Week 10 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) (A2316 試験, FAS) .....	113
Figure 3-19	主要評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量 (平均値) (A2216 試験, FAS) .....	120

Figure 3-20	主要評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量 (平均値) (A2216 試験, FAS) .....	121
Figure 3-21	msSBP 及び msDBP (平均値) の推移 (A1304 試験, FAS) .....	125
Figure 3-22	msSBP 及び msDBP (平均値) の推移 (A1305 試験, FAS) .....	126

## 略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
A $\beta$	Amyloide $\beta$	アミロイド $\beta$
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
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
AT1	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
AUC <sub>tau</sub>	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) <sup>2</sup> ]
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	環状グアノシンーリン酸
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
C <sub>max</sub>	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	—

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
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
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	$\gamma$ -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
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	sodium	ナトリウム

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
NEP	nepriylsin	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
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
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

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ULN	upper limit normal	基準値上限
VAL	valsartan	バルサルタン
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	試験の目的に合わ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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
血圧値の分類	以下の高血圧治療ガイドライン 2009（JSH 2009） <a href="#">[日本高血圧学会 2009]</a> 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） <a href="#">[日本高血圧学会 2019]</a> でも同一である。

重症度	JSH に基づく分類	収縮期血圧 (mmHg)	又は	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 <a href="#">[Matsuo et al. 2009]</a>	男性：eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 194 × (血清クレアチニン値) <sup>-1.094</sup> × (年齢) <sup>-0.287</sup>
	女性：eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 194 × (血清クレアチニン値) <sup>-1.094</sup> × (年齢) <sup>-0.287</sup> × 0.739
外国の実施医療機関 <a href="#">[Levey et al. 2006]</a>	男性：eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 175 × (血清クレアチニン値) <sup>-1.154</sup> × (年齢) <sup>-0.203</sup>
	女性：eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 175 × (血清クレアチニン値) <sup>-1.154</sup> × (年齢) <sup>-0.203</sup> × 0.742
	黒人：eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 175 × (血清クレアチニン値) <sup>-1.154</sup> × (年齢) <sup>-0.203</sup> × 1.212 (女性の場合はさらに× 0.742)

## 補足事項

用語	定義																														
試験の表記方法	<p>治験実施計画書番号は、試験番号で示した。</p> <p>例) CLCZ696A1306→A1306 試験</p>																														
薬剤名の表記方法	<table border="1"> <thead> <tr> <th>一般名／分類</th> <th colspan="2">日本語又は英語表記</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アムロジピンベシル酸塩</td> <td>アムロジピン</td> <td>AML</td> </tr> <tr> <td>アンジオテンシン変換酵素阻害薬</td> <td>ACE 阻害薬</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>アンジオテンシン II 受容体拮抗薬</td> <td>-</td> <td>ARB</td> </tr> <tr> <td>カルシウム拮抗薬</td> <td>Ca 拮抗薬</td> <td>CCB</td> </tr> <tr> <td>ヒドロクロロチアジド</td> <td>-</td> <td>HCTZ</td> </tr> <tr> <td>サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物</td> <td>-</td> <td>LCZ</td> </tr> <tr> <td>サクビトリル</td> <td>-</td> <td>AHU</td> </tr> <tr> <td>オルメサルタンメドキシミル</td> <td>オルメサルタン</td> <td>OLM</td> </tr> <tr> <td>バルサルタン</td> <td>-</td> <td>VAL</td> </tr> </tbody> </table>	一般名／分類	日本語又は英語表記		アムロジピンベシル酸塩	アムロジピン	AML	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬	-	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	-	ARB	カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬	CCB	ヒドロクロロチアジド	-	HCTZ	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	-	LCZ	サクビトリル	-	AHU	オルメサルタンメドキシミル	オルメサルタン	OLM	バルサルタン	-	VAL
一般名／分類	日本語又は英語表記																														
アムロジピンベシル酸塩	アムロジピン	AML																													
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬	-																													
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	-	ARB																													
カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬	CCB																													
ヒドロクロロチアジド	-	HCTZ																													
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	-	LCZ																													
サクビトリル	-	AHU																													
オルメサルタンメドキシミル	オルメサルタン	OLM																													
バルサルタン	-	VAL																													
投与群の記載方法	<p>併用投与群の表記方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各単剤を併用投与した場合は、併用した薬剤とその用量を+を用いて記載した。</li> </ul> <p>例) LCZ 400 mg 単剤と AML 単剤を併用投与された群 →LCZ 400 mg + AML 群</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各単剤の併用投与で、用量を問わず併用投与群全体を総称する場合</li> </ul> <p>例) LCZ 単剤と AML 単剤を併用投与された群 →LCZ + AML 群</p> <p>単剤投与群の表記方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>用量にかかわらず、単剤投与群全体を総称する場合</li> </ul> <p>例) LCZ のみが投与された群→LCZ 投与群、 OLM のみが投与された群→OLM 投与群</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>当該試験で使用されている実薬群 (LCZ) 及び複数の実薬対照群 (VAL 及び AHU) を用量を問わず総称する場合</li> </ul> <p>例) LCZ 投与群及び VAL 投与群→実薬投与群 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→実薬プラセボ投与群</p>																														

## 1 背景及び概観

### 1.1 有効性評価の計画

#### 1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

日本人の本態性高血圧（以下、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。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）の結果を中心に述べる。なお，A2219 試験及び A2219E1 試験については，全集団の結果に加え，日本人集団の結果も示した。また，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。さらに，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アムロジピン（AML）への上乗せ効果を A2319 試験で評価した。オルメサルタン（OLM）20 mg で効果不十分な高血圧患者での切替えによる 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。

なお，本剤の有効性は個々の試験成績に基づいて評価した。

有効性を評価した臨床試験の概要を [Table 1-1](#) に示す。試験のデザインを [1.1.1 項](#)及び「[2.7.6 個々の試験のまとめ](#)」に示す。

**Table 1-1 有効性を評価した臨床試験の概要**

試験の種類	対照	相 試験名 /実施国	用法・用量 (mg)	投与（観察）期間	有効性 評価対象 被験者数	資料 区分
比較対照						
用量設定	プラセボ	第 II 相 A2219 試験 /国際共同	1 日 1 回，経口投与 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 100, 200, 200 → 400 (強制増量)</li> <li>プラセボ</li> </ul> 退薬期 <ul style="list-style-type: none"> <li>プラセボ (単盲検)</li> </ul>	観察期：4～6 週 治療期：8 週 退薬期：1 週	FAS 389 PPS 354	評価
	プラセボ 及び実薬	第 II 相 A2201 試験 /外国	1 日 1 回，経口投与 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 100, 200, 200 → 400 (強制増量)</li> <li>VAL 80, 160, 160 → 320 (強制増量)</li> <li>AHU 200</li> <li>プラセボ</li> </ul> ランダム化退薬期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 100, 200, 400</li> <li>VAL 80, 160, 320</li> <li>AHU 200</li> <li>プラセボ</li> </ul>	観察期：4 週 治療期：8 週 ランダム化 退薬期：1 週	ITT 1317 PPS 1209	評価
		第 II 相 A2223 試験 <sup>a)</sup> /外国	1 日 1 回，経口投与 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 200 → 400 (強制増量)</li> <li>AHU/VAL 50/160 → 50/320, 50/160 → 100/320, 100/160 → 200/320, 100/160 → 200/320 → 400/320 (強制増量)</li> <li>VAL 160 → 320 (強制増量)</li> <li>プラセボ</li> </ul>	観察期：3～4 週 治療期：8 週	FAS 905 PPS 813	評価
検証	実薬	第 III 相 A1306 試験 /国内	1 日 1 回，経口投与 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 200, 200 → 400 (強制増量)</li> <li>OLM 20</li> </ul>	観察期：2～4 週 治療期：8 週	FAS 1161 PPS 1092	評価
上乗せ	実薬	第 III 相 A2319 試験 /国際共同	1 日 1 回，経口投与 観察期 <ul style="list-style-type: none"> <li>AML 5</li> </ul> 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 200 + AML 5</li> <li>AML 5</li> </ul>	ウォッシュアウト 期：1～2 週 観察期：4 週 治療期：8 週	FAS 266 PPS 237	評価
切替え	実薬	第 III 相 A2318 試験 /外国	1 日 1 回，経口投与 観察期 <ul style="list-style-type: none"> <li>OLM 20</li> </ul> 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 200</li> <li>OLM 20</li> </ul>	ウォッシュアウト 期：1～2 週 観察期：4 週 治療期：8 週	FAS 375	参考

試験の種類	対照	相 試験名 /実施国	用法・用量 (mg)	投与（観察）期間	有効性 評価対象 被験者数	資料 区分
長期投与	-	第 II 相 A2219E1 試験 /国際共同	1 日 1 回，経口投与 治療期 試験薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCZ 200 → 400 又は 100 (任意増量又は減量)</li> <li>レスキュー薬</li> <li>• AML 5 → 10 (任意追加/増量)</li> <li>• HCTZ 6.25 → 25 (任意追加/増量)</li> </ul>	治療期：52 週	TRT 341 <sup>b)</sup> 評価	
特別な患者集団						
高齢者の 高血圧	実薬	第 III 相 A2316 試験 /国際共同	1 日 1 回，経口投与 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCZ 100 → 200 (強制増量) → 400 (任意増量)</li> <li>• OLM 10 → 20 (強制増量) → 40 (任意増量)</li> </ul>	観察期：2~4 週 治療期：14 週	FAS 588 PPS 510	評価
高齢で脈圧の 高い高血圧 <sup>c)</sup>	実薬	第 II 相 A2216 試験 /国際共同	1 日 1 回，経口投与 治療期，継続投与期 試験薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCZ 200 → 400 (強制増量)</li> <li>• OLM 20 → 40 (強制増量)</li> <li>レスキュー薬</li> <li>• AML 2.5 → 5 (任意追加/増量)</li> <li>• HCTZ 6.25 → 25 (任意追加/増量)</li> </ul>	観察期：2~4 週 治療期：12 週 継続投与期：40 週	FAS 454 PPS 380	評価
腎機能障害を 伴う高血圧	-	第 III 相 A1304 試験 /国内	1 日 1 回，経口投与 治療期 <sup>d)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCZ 100 → 200 → 400 (任意増量)</li> </ul>	観察期：1~5 週 治療期：8 週	FAS 32	評価
重症高血圧	-	第 III 相 A1305 試験 /国内	1 日 1 回，経口投与 治療期 <sup>e)</sup> 試験薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>• LCZ 200 → 400 (任意増量)</li> <li>レスキュー薬</li> <li>• 降圧薬 (ARB, ACE 阻害薬及びそれらを含む配合剤以外) (任意追加/増量)</li> </ul>	観察期：1~4 週 治療期：8 週	FAS 35	評価

ACE：アンジオテンシン変換酵素，AHU：サクビトリル，AML：アムロジピン，ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，FAS：最大の解析対象集団，HCTZ：ヒドロクロロチアジド，ITT：intention-to-treat 集団，OLM：オルメサルタン，PPS：Per-Protocol 集団，TRT：投与された集団，VAL：バルサルタン

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

任意追加：安全性及び降圧効果を考慮し，必要に応じて薬剤を追加投与

A2318 試験は開発計画の変更に伴い試験を早期中止した。目標被験者数は 526 名であり，376 名がランダム化され，375 名が FAS の対象となった。

a) A2223 試験は AHU 用量比の適切性を確認した。

b) 1 名（被験者番号：CHN/0003/00001）は，Day 1 に LCZ 200 mg / AML を投与したが，血圧測定を 1 度も実施せずに投与中止したため，有効性評価から除外した。

c) 安全性については，長期投与試験として評価した。

d) 組入れ時に 2 種類以上の降圧薬を服用していた被験者は，ARB，ACE 阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外の 1 種類の薬剤の使用を継続することを可能とし，使用する降圧薬の種類及び用法・用量は観察期開始 2 週間後から試験終了時まで変更しないこととした。

e) ARB，ACE 阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬の使用を継続することを可能とし，継続使用する降圧薬の種類及び用法・用量は少なくとも試験開始時から Week 4 まで変更しないこととした。

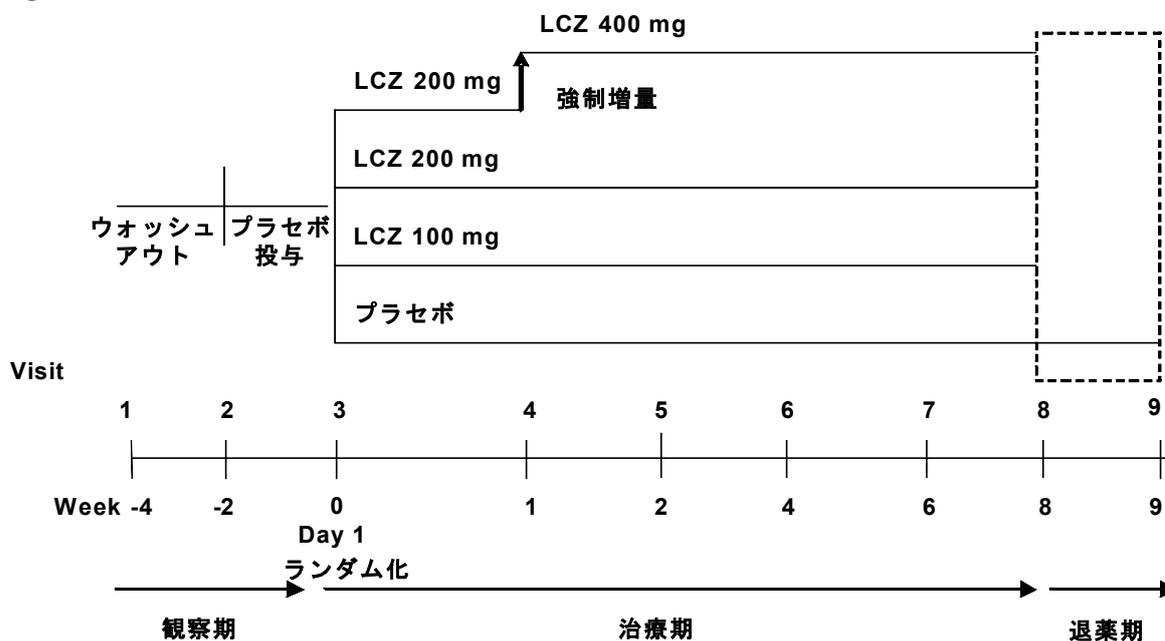
### 1.1.1.1 比較対照試験

#### 用量設定試験

用量設定試験として実施した A2219 試験は、日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に LCZ の 3 用量（100 mg, 200 mg, 及び 400 mg, 1 日 1 回投与）を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本試験は、観察期（4～6 週間）、治療期（8 週間）、退薬期（1 週間）の 3 期で構成された。なお、観察期はウォッシュアウト期（2～4 週間）及びプラセボ投与期（2 週間）から成る。プラセボ投与期に、全被験者は単盲検でプラセボが 2 週間投与された。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 3, Week 0, Day 1）に、双方向電話自動応答システム（IVRS）により LCZ 100 mg 群、200 mg 群、400 mg 群（200 mg から開始して Week 1 に 400 mg に強制増量）、又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化され、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。退薬期に、全被験者は単盲検でプラセボが 1 週間投与された。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1 試験のデザイン（A2219 試験）



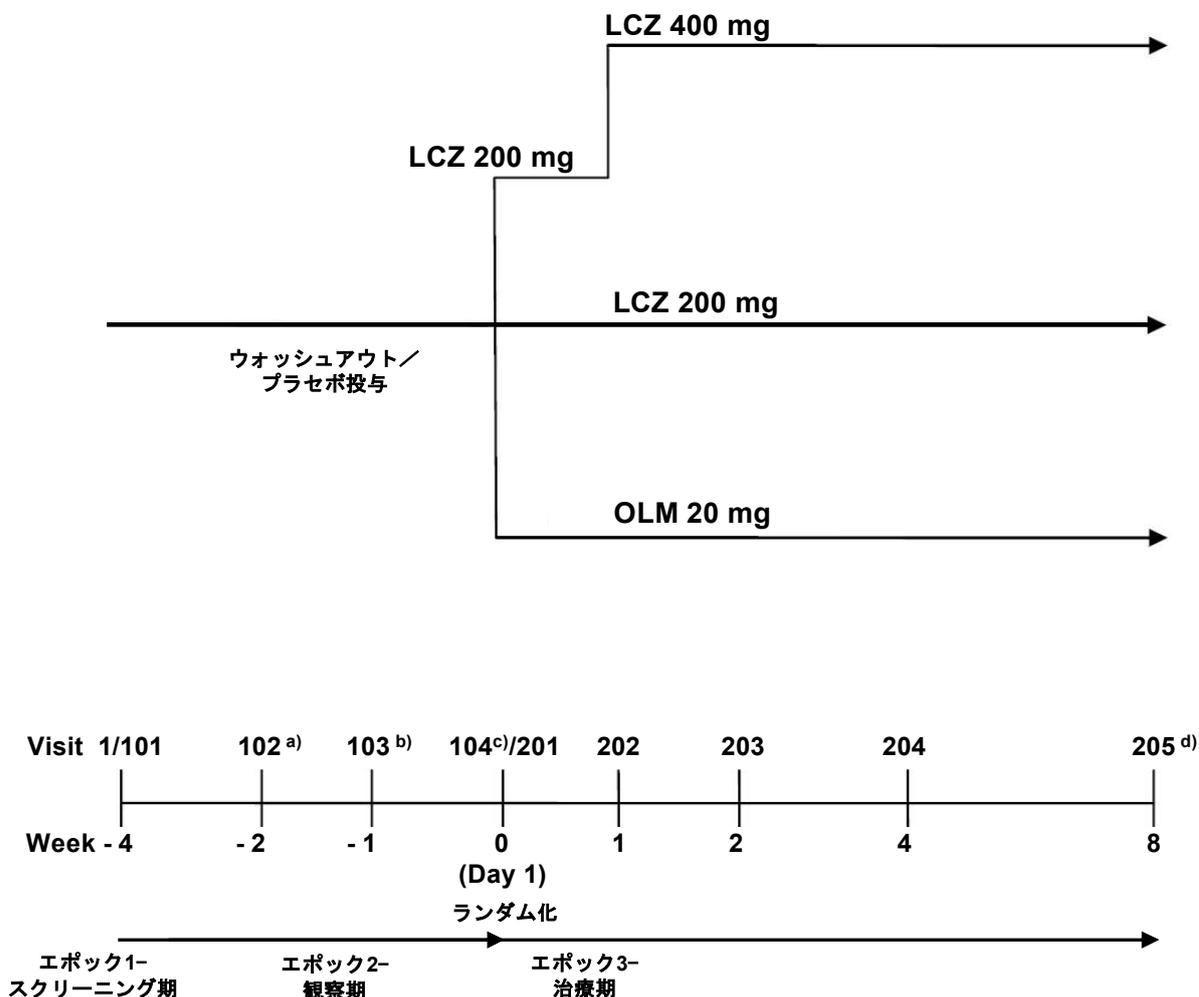
Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Figure 9-1

## 検証試験

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 1-2](#) に示す。

Figure 1-2 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) 治療中に試験を中止した被験者では、中止来院を Visit 299 とした。

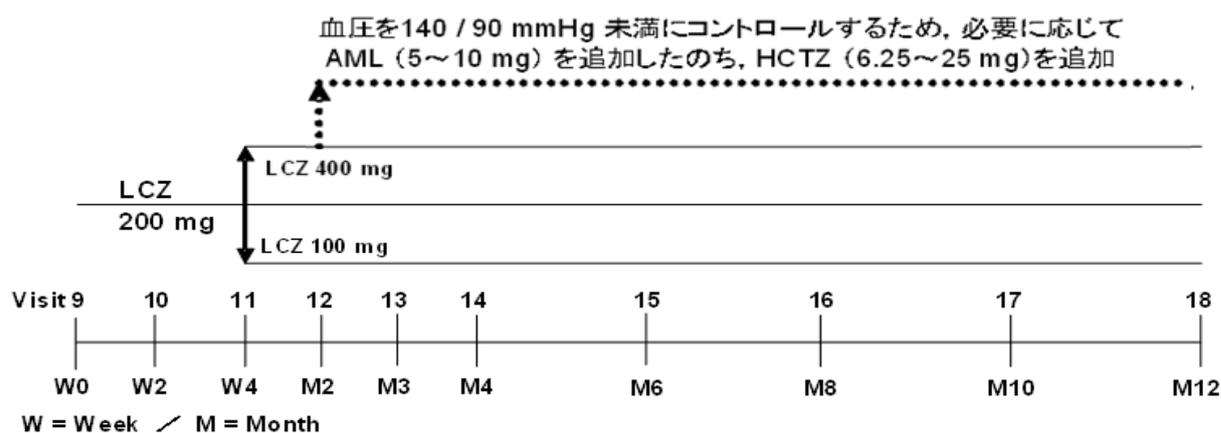
### 1.1.1.2 長期投与試験

A2219E1 試験は、日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に、LCZ 長期投与時 (12 ヶ月) の安全性及び有効性を検討することを目的とした、LCZ の用量設定試験 (A2219 試験) から継続する 12 ヶ月間の多施設共同、非盲検、長期継続投与試験である。

A2219 試験の試験終了来院時 (Visit 9, Week 0) に、関連するすべての試験手順を完了した後、被験者は LCZ を 1 日 1 回 12 ヶ月間投与された。開始用量は LCZ 200 mg とし、Week 4 又はそれ以降に平均坐位収縮期血圧 (msSBP) が 140 mmHg 以上又は平均坐位拡張期血圧 (msDBP) が

90 mmHg 以上の被験者では 400 mg に増量し、低血圧（msSBP が 100 mmHg 未満又は msDBP が 55 mmHg 未満）又は低血圧の症状を発現した被験者では 100 mg に減量した。なお、LCZ 400 mg を 4 週以上投与しても msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上の被験者に対しては、各国の規制に従って、AML、ヒドロクロロチアジド（HCTZ）の順に併用することを可能とした。試験デザインを Figure 1-3 に示す。

**Figure 1-3 試験デザイン（A2219E1 試験）**



Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Figure 9-1

任意増量：目標血圧値が達成されない場合（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）は LCZ を増量する。

任意減量：低血圧（msSBP が 100 mmHg 未満又は msDBP が 55 mmHg 未満）又は低血圧の症状を発現した被験者では、LCZ を減量する。

なお、本試験では LCZ の増量又は減量、AML、HCTZ の順に併用投与を可としたことから、有効性の結果は投与方法別に示した。本書では、以下の投与方法別及び全被験者での結果を提示した。

- 投与方法別
  - LCZ 単独投与：試験期間中に LCZ のみが投与された被験者
  - LCZ 併用投与：試験期間中に LCZ に加え、AML の併用、又は AML 及び HCTZ の両方併用投与された被験者

### 1.1.1.3 特別な患者集団における臨床試験

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（14 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、全被験者は単盲検下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）に双方向自動応答システム（IRT）によ

り、LCZ 群又は OLM 群のいずれかに 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 14 週間投与された。本試験では、開始用量を LCZ 群で LCZ 100 mg、OLM 群で OLM 10 mg とし、Week 4 にそれぞれ LCZ 200 mg、OLM 20 mg に強制増量して 6 週間投与した。Week 10 の血圧コントロールが不十分（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）であった被験者に対しては、LCZ 群では LCZ 400 mg、OLM 群では OLM 40 mg に増量し、さらに 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。

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 と比較することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、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（2～4 週間）、二重盲検治療期（12 週間）、及び二重盲検継続治療期（40 週間）の 4 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 2 週間後までに漸減中止した。観察期では、既治療被験者は 3～4 週間、無治療被験者は 2 週間、単盲検下でプラセボを投与された。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を二重盲検治療期に組み入れた（Visit 201）。二重盲検治療期では、LCZ 群又は OLM 群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化し、割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、二重盲検下で投与した。最初に LCZ 群は LCZ 200 mg、OLM 群は OLM 20 mg を 4 週間投与した。その後、それぞれ LCZ 400 mg 及び 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（Week 12）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。

A1304 試験は、日本人の腎機能障害〔推算糸球体濾過量（eGFR）が 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上、60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満〕を伴う高血圧患者を対象に、LCZ の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同、非盲検試験である。本試験は、スクリーニング期、観察期（1～5 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た。ただし、2 種類以上の降圧薬を併用していた被験者は、ARB、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の 1 種類の薬剤を継続使用可能とした。使用する降圧薬の種類及び用法・用量は少なくとも観察期開始 2 週間後から試験終了時まで変更しないこととした。観察期間中、全被験者は、単盲検下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に移行し、LCZ が 1 日 1 回 8 週間投与された。本試験では、LCZ 100 mg を開始用量とし、Week 2 又はそれ以降に目標血圧値（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（カリウム > 5.5 mEq/L、血清

クレアチニン値の 20%以上の増加, その他, 自他覚症状があつて増量すると安全性に問題があると考えられる場合等) がなければ, LCZ の用量を段階的に 200 mg, 400 mg に増量した。

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検討することを目的とした多施設共同, 非盲検試験である。本試験は, スクリーニング期, 観察期 (1~4 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た。ただし, ARB, ACE 阻害薬, 及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬は基礎治療として併用可能とした。なお, 継続使用する降圧薬の種類及び用法・用量は少なくとも観察期開始時から Week 4 まで, 変更しないことを条件とした。観察期を完了後, 組入れ基準を満たした被験者は治療期に移行し, LCZ 200 mg から投与を開始した。LCZ は 1 日 1 回 8 週間投与し, 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 の用量を 400 mg に増量した。さらに, LCZ 400 mg に増量した被験者において, Week 4 又はそれ以降に, 目標血圧値 (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, 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。

## 1.2 有効性の評価方法

本書に示した各試験の有効性評価項目, 血圧の測定方法, 統計解析方法についてまとめた。個々の試験の有効性の評価方法は, 「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

### 1.2.1 有効性の評価項目及び血圧の測定方法

本書に示した有効性評価項目一覧を [Table 1-2](#) に示す。

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。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 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, 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。第 II 相及び第 III 相試験で主要評価項目に違いがあるものの, いずれの試験も msSBP 及び msDBP の両方を評価している。よって, 本剤の有効性評価は試験間で統一した有効性評価項目を用いて, 適切に評価されたと考える。

なお, A1306 試験では, JSH 2019 で改訂された降圧目標のうち, 年齢 (75 歳未満, 75 歳以上) 別の目標値に注目した血圧コントロール率及びレスポンス率の事後解析を実施した。

**Table 1-2 有効性評価項目一覧**

試験	A2219	A2201	A2223	A1306	A2319	A2318	A2219E1	A2316	A2216	A1304	A1305
外来血圧											
msSBP	○	○	◎	◎	○	○	○	◎	○	○	○
msDBP	◎	◎	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ABPM											
24時間, 昼間, 夜間	○	○	○	○	◎ <sup>a)</sup>	◎ <sup>a)</sup>	—	○	○	—	—
トラフ/ピーク比 (T/P比)	○	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—
早朝血圧, 夜間最低血圧	—	—	—	○	—	—	—	—	—	—	—
血圧コントロール率											
msSBP / msDBP	○	○	○	○	○	○	○	○	—	○	○
レスポonder率											
msSBP	○	○	○	○	○	○	○	○	—	○	○
msDBP	○	○	○	○	○	○	○	○	—	○	○
外来測定による脈圧	○	○	○	○	○	○	—	○	○	—	—
平均中心大動脈収縮期血圧 (CASP)	—	—	—	—	—	—	—	—	◎	—	—
平均中心大動脈拡張期血圧 (CADP)	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—
平均中心脈圧 (CPP)	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—
平均大動脈脈波伝播速度 (PWV)	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—
平均動脈圧 (MAP)	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—
夜間降圧のタイプ別 (dipper, non-dipper)											
24時間	○	—	○	○	○	○	—	○	—	—	—
昼間, 夜間	—	—	○	○ <sup>b)</sup>	—	—	—	—	—	—	—
バイオマーカー	○ <sup>c)</sup>	○ <sup>d)</sup>	○ <sup>e)</sup>	○ <sup>f)</sup>	—	—	—	—	○	○ <sup>g)</sup>	—
退薬の影響 <sup>h)</sup>	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—

◎ : 主要評価項目, ○ : 副次評価項目又はその他の評価項目, — : 該当なし  
A2219E1 試験, A1304 試験, 及び A1305 試験は, 主要評価項目を安全性とした。  
a) 主要評価項目は 24 時間 ABPM による msSBP のベースラインからの変化量とした。  
b) msSBP 及び msDBP の変化量, 外来測定による脈圧についても算出した。  
c) 血漿中環状グアノシンーリン酸 (cGMP) 濃度, 尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR), 血漿中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 (MR-proANP) 濃度, 血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度, 及び血漿中 N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) 濃度を含むその他のバイオマーカーについても検討した。  
d) 血漿中 cGMP 濃度, UACR, 血漿中心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) 濃度, 及び血漿中レニン濃度 (PRC) を含むその他のバイオマーカーについても検討した。  
e) 血漿中 cGMP 濃度, UACR, 血漿中 BNP 濃度, 及び血漿中 MR-proANP 濃度を含むその他のバイオマーカーについても検討した。  
f) 血漿中 NT-proBNP 濃度  
g) UACR  
h) 治療期を完了した被験者を対象に, msSBP 及び msDBP のベースライン又は最終評価時 (Week 8) からの変化量を評価した。

血圧の測定及び算出方法を Table 1-3 に, 血圧の評価項目及びその定義を Table 1-4 に示す。

外来及び自由行動下血圧測定 (ABPM) による血圧の測定方法は試験間で大きな違いはなかった。各試験での測定方法の詳細は, 第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。また, A1306 試験で実施した事後解析での血圧コントロール率及びレスポonder率の定義を表中に示した。

**Table 1-3 血圧の測定及び算出方法**

外来血圧	
全試験	各試験で規定した自動血圧計（Omron BP モニター）を使用し、被験者はすべての来院時に血圧及び脈拍数を測定した。同一の被験者に対して、測定者、測定する腕、血圧計、及び測定時刻は可能な限り変更しないこととした。前日の朝の治験薬投与時刻から約 24 時間後、トラフ時（実施医療機関での治験薬投与直前）に測定を開始した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 坐位血圧：坐位で 5 分間安静にした後に 2 分間隔で計 4 回測定</li> </ul>
24 時間 ABPM	
A2201 <sup>a)</sup> , A2219 <sup>a)</sup> , A2223 <sup>b)</sup> , A2319 <sup>b)</sup> , A2318 <sup>b)</sup> , A1306 <sup>a)</sup> , A2316 <sup>a)</sup> , A2216 <sup>b)</sup>	自動血圧計による血圧測定後、午前 7 時～午前 10 時（A2216 試験では午前 7 時～午前 11 時）の間に自由行動下血圧測定計（Spacelabs 90207）を利き腕と反対側の腕に取り付け、24 時間以上装着した。治験薬は ABPM 測定開始後に投与した。
中心大動脈血圧	
A2216	中心大動脈血圧：カフベースの装置を用いて上腕動脈で非侵襲的に記録した末梢圧波形から SphygmoCor XCEL システムを用いて算出した。上腕脈波分析は、外来血圧の測定と同一の腕で実施した。前日の治験薬投与から約 24 時間後の、およそ午前 7 時～午前 11 時の間に実施した。  脈波分析：坐位で 5 分間安静にした後、SphygmoCor XCEL システムにより上腕脈波形を自動測定した。各来院につき、試験で規定したすべての品質管理基準を満たす 2 回の脈波分析の測定結果を得た。前日の治験薬投与から約 24 時間後の、およそ午前 7～11 時の間に実施した。
PWV	
A2216	携帯型トノメータを用いた圧平法により頸動脈で圧波形を記録し、大腿上部にカフを装着し、SphygmoCor XCEL システムを用いて大腿動脈で圧波形を記録することにより、頸動脈-大腿動脈の PWV を測定した。PWV 記録中は被験者を仰臥位とし、大腿動脈のカフの膨張と同時に頸動脈でトノメトリーを実施した。各来院につき、試験で規定したすべての品質管理基準を満たす 2 回の PWV の測定結果を得た。前日の治験薬投与から約 24 時間後の、およそ午前 7～11 時の間に実施した。
全試験：A2201, A2219, A2223, A1306, A2319, A2219E1, A2316, A2216, A1304, A1305 試験 a) 一部被験者を対象に実施 b) 全被験者を対象に実施	

**Table 1-4 血圧の評価項目及びその定義**

評価項目	定義
msSBP <sup>a)</sup> , msDBP <sup>a)</sup>	坐位血圧を計 4 回測定し、4 回の測定値の平均（小数第一位を四捨五入）を平均坐位血圧（msSBP, msDBP）とした。
ABPM	
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）、自由行動下測定による平均拡張期血圧（maDBP）	以下の値を用いた、1 時間ごとの maSBP 又は maDBP の平均値 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 時間 maSBP, maDBP：投与後 1～24 時間の測定値の平均</li> <li>• 昼間の maSBP, maDBP：午前 6 時～午後 10 時の測定値の平均</li> <li>• 夜間の maSBP, maDBP：午後 10 時～翌日午前 6 時の測定値の平均</li> </ul>

評価項目	定義
T/P 比	24 時間 ABPM による血圧値に対し、投与 24 時間後の血圧値（最小二乗平均）に対する LCZ 投与群とプラセボ群の投与群間差をトラフ値、投与 1～23 時間後の各時間の血圧値（最小二乗平均）に対する LCZ 投与群とプラセボ群の投与群間差をポスト値として、時点ごとに比（トラフ値/ポスト値）を求め、最も小さい比を T/P 比とした。
早朝血圧、夜間最低血圧	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
血圧コントロール率 <sup>㉒</sup>	
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（A1304 試験では、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） JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析（A1306 試験）：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 の血圧コントロール率	msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合（A1304 試験では、msSBP が 130 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（A1306 試験）：msSBP が 130 mmHg 未満に低下した 75 歳未満の被験者、及び msSBP が 140 mmHg 未満に低下した 75 歳以上の被験者の割合
msDBP の血圧コントロール率	msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合（A1304 試験では、msDBP が 80 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（A1306 試験）：msDBP が 80 mmHg 未満に低下した 75 歳未満の被験者、及び msDBP が 90 mmHg 未満に低下した 75 歳以上の被験者の割合
レスポonder率 <sup>㉒</sup>	
msSBP のレスポonder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 （A1304 試験では、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（A1306 試験）：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onder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 （A1304 試験では、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（A1306 試験）：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
外来測定による脈圧	msSBP と msDBP の差
CASP, CADP	利用可能な 2 回の測定値の平均

評価項目	定義
CPP	利用可能な 2 回の測定値の平均
PWV	頸動脈-大腿動脈間の脈波の伝播距離を遅延時間で割り、1 秒あたりのメートル数で示した。利用可能な 2 回の測定値の平均
MAP	$(2 \times \text{msDBP} + \text{msSBP}) / 3$ として算出
夜間降圧のタイプ (dipper, non-dipper) 別の ABPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>non-dipper: 上記以外の被験者</li> </ul>

a) A2201 試験, A2219 試験, A2219E1 試験, 及び A2223 試験では, 坐位血圧を計 4 回測定し, 最後の 3 回の測定値の平均 (小数第一位を四捨五入) を msSBP, msDBP とした。

b) JSH 2019 では, 成人の降圧目標は, 75 歳未満は 130 / 80 mmHg, 75 歳以上は 140 / 90 mmHg に改訂された。A1306 試験では, 年齢 (75 歳未満, 75 歳以上) 別の降圧目標に注目し, 血圧コントロール率及びレスポンス率の事後解析を実施した。

### 1.2.2 無作為割付, 盲検化

本書に示した比較対照試験は, いずれもランダム化, ダブルダミー法による二重盲検下で実施した。被験者のランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて作成し, データベースが固定され開鍵されるまで厳重に保管した。比較対照試験のうち A2201 試験, A2219 試験, 及び A2223 試験では IVRS, A1306 試験では双方向 IWRS, A2319 試験, A2316 試験及び A2216 試験では IRT を用いた中央割付とした。

盲検性は被験者, 治験責任医師, 治験分担医師, 治験協力者, 及び治験依頼者に対して保持された。

トラフ時の血漿中サクビトリル, sacubitrilat, 及び VAL 濃度を測定した A2201 試験及び A1306 試験では, 盲検性が失われる可能性があることから, 開鍵前に評価担当者, データ解析担当者, 治験責任医師, 治験分担医師, 及び治験協力者へのデータ開示を行わなかった。バイオマーカーを測定した A2219 試験及び A2223 試験も同じ取扱いとした。

治験薬は外観, 形状, 包装形態, 及びラベル表示が識別不能であるものを用いた。

開鍵は, 被験者に緊急事態が発生した場合又は治験終了時にのみ行った。

### 1.2.3 解析対象集団

本書に示した解析対象集団の定義を Table 1-5 に示す。

**Table 1-5 解析対象集団の定義**

解析対象集団	試験	定義
ランダム化集団 (RAN)	A2219, A2201, A2223, A1306, A2319, A2318, A2316, A2216	ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし, 治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
投与された集団 (TRT)	A2219E1	継続投与試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
治療期組入れ集団 (TRTAG)	A1304, A1305	治療期に組み入れられたすべての被験者

解析対象集団	試験	定義
最大の解析対象集団 (FAS)	A2219, A2223, A1306, A2319, A2318, A2316, A2216	ランダム化されたすべての被験者。Intent-to-treat の原則に従い、ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが、治療期に治験薬が投与されなかった被験者は、FAS から除外した。
	A1304, A1305	治療期に組み入れられたすべての被験者。ただし、特定の組入れ基準を満たさなかった被験者は FAS から除外した。
Intention-to-treat (ITT)	A2201	RAN のうちベースライン値を有し、かつ治療期に少なくとも 1 回以上、投与後の有効性評価が行われたすべての被験者。ITT の原則に従い、ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。
Per-protocol 集団 (PPS)	A2219, A2223, A1306, A2319, A2318, A2316, A2216	治療期を完了し、重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかった FAS のすべての被験者。この補足的な有効性解析対象集団は、主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。重大な治験実施計画書からの逸脱は、解析のために割り付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。
ランダム化退薬期の Intention-to-treat (RWITT)	A2201	ITT のうち治療期を完了し、Week 8 で再ランダム化され、ランダム化退薬期 (Week 8 及び Week 9) に有効性評価が行われたすべての被験者

## 1.2.4 統計解析方法

### 1.2.4.1 データの取り扱い及び評価時点

ベースラインは治療期開始時 (Week 0) の治験薬投与開始前の測定値とした。有効性の主要評価時点は各試験の治療期の最終評価時点とし、最終評価時の測定値が欠測の場合は、個々の被験者の治療期における最後の測定値 (ベースラインを含まないそれ以降の値) で補完した (LOCF 法)。なお、A2316 試験では、有効性の主要評価時点は Week 10 とし、Week 4, 10, 14 の測定値が欠測の場合にも LOCF 法を用いた。A2216 試験では、有効性の主要評価時点は Week 12 とし、最終評価時点は Week 52 とした。

### 1.2.4.2 統計解析手法

本項では、日本人の推奨用法・用量を決定するための主要な試験のうち、有効性を主要目的とした用量設定試験 (A2219 試験) 及び検証試験 (A1306 試験) の有効性の統計解析手法を示す。その他の統計解析手法の詳細は、第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

#### (1) A2219 試験

有効性の主要解析は FAS に対して行った。主要解析結果の頑健性を評価するため PPS に対しても解析した。

- 主要評価項目

主要評価変数は、最終評価時 (Week 8) の msDBP 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。主要評価変数に対する群間比較は、

投与群及び地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とした二元配置共分散分析 (ANCOVA) を用いて行い、LCZ のプラセボに対する優越性を検証した。全体で第一種の過誤確率を 5%に維持するため、Dunnett 法を用いて LCZ の各用量とプラセボの比較における多重性を調整した。主要解析で LCZ のいずれかの用量とプラセボとの間に有意な差が認められた場合、さらに LCZ の各用量とプラセボとの対比較を行った。モデルに基づいて、主要評価変数の調整済み最小二乗平均を投与群ごとに算出し、投与群間差 (LCZ 投与群 - プラセボ群) の推定値とその 95%信頼区間 (CI) を p 値とともに示した。

- 副次評価項目

msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、msDBP と同じ ANCOVA モデルを用いて解析した。

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

24 時間 maDBP は、ベースライン及び最終評価時の投与 1 時間後から 24 時間後まで、24 時間 ABPM の 1 時間ごとの測定値の平均値を算出した。最終評価時の、1 時間ごとの maDBP (1~24 時間目) のベースラインからの変化量に対する群間比較は反復測定 ANCOVA により解析した。本モデルでは、投与群、地域、及び投与後時間 (1~24 時間) を要因、ベースラインの maDBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた。投与群内で各時間のベースラインからの変化量を要約した。昼間 (午前 6 時~午後 10 時) 及び夜間 (午後 10 時~翌日午前 6 時) の maDBP は、それぞれの maDBP のベースラインからの変化量に対し、24 時間 maDBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析した。なお、24 時間、昼間、及び夜間 maSBP についても、maDBP と同様に解析した。

ABPM による T/P 比とは、投与 24 時間後の血圧値 (最小二乗平均) の投与群間差 (LCZ 投与群 - プラセボ群) をトラフ値とし、投与 1~23 時間後の各時間の血圧値 (最小二乗平均) の投与群間差をポスト値として、1 時間ごとに求めた比 (トラフ値/ポスト値) のうち、最も小さい値と定義した。各時点の血圧値とその投与群間差は 24 時間 maDBP / maSBP と同様のモデルを用いて算出した。

脈圧は、外来測定による脈圧を評価した。外来測定による脈圧の最終評価時のベースラインからの変化量に対する群間比較は、投与群及び地域を要因とし、脈圧のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて行い、最小二乗平均、95% CI、及び p 値を算出した。

- 探索的評価項目

バイオマーカー (UACR、血漿中 BNP 濃度、血漿中 NT-proBNP 濃度、血漿中 MR-proANP 濃度、血漿中 cGMP 濃度) について、投与群及び評価時点別に記述統計量 (平均値、標準偏差、中央値、最小、最大、幾何平均とその 95% CI) を算出した。

## (2) A1306 試験

有効性の主要解析は FAS に対して行った。主要解析結果の頑健性を評価するため PPS に対しても解析した。

- 主要評価項目

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) からの変化量とした。主要解析は、LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較することであり、LCZ 200 mg の OLM 20 mg 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、優越性を検証した。なお、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]。

非劣性検定では、仮説「LCZ 200 mg は OLM 20 mg に比べて  $\Delta$  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  $\Delta$  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：

$$H_{0,n}: \mu - v \geq \Delta \quad \text{vs.} \quad H_{1,n}: \mu - v < \Delta \quad (\text{片側有意水準 } 0.025)$$

$\mu$  及び  $v$  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 ( $\mu, v = \text{最終評価時} - \text{ベースライン}$ ) を示し、 $\Delta$  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： $H_{0,s}: \mu = v \quad \text{vs.} \quad H_{1,s}: \mu \neq v$  (両側有意水準 0.05)

$\mu$  及び  $v$  は、それぞれ前述と同様である。

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) を用いて解析した。

- 副次評価項目

msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較は、msSBP と同じ ANCOVA モデルを用いて解析した。

血圧コントロール率及びレスポonder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。

24 時間 maSBP は、ベースライン及び最終評価時の投与 1 時間後から 24 時間後までの測定値の平均値を用いて、24 時間 ABPM の 1 時間ごとの平均値を算出した。1 時間ごとの maSBP (1~24 時間目) のベースラインから最終評価時の変化量を反復測定 ANCOVA モデルにより解析した。本モデルでは、投与群及び投与後時間 (1~24 時間) を要因とし、ベースラインの 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めた。投与群内での影響を評価するため、ベースラインからの 1 時間ごとの変化量を要約した。昼間及び夜間の maSBP は、24 時間 maSBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いて、昼間 (午前 6 時~午後 10 時) 及び夜間 (午後 10 時~翌日午前 6 時) の maSBP のベースラインからの変化量を解析した。なお、24 時間、昼間、及び夜間 maDBP についても、maSBP と同様に解析した。

脈圧は、外来測定による脈圧を評価した。外来測定による脈圧の最終評価時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、脈圧のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて行い、最小二乗平均、95% CI、及び p 値を算出した。

最終評価時の早朝血圧及び夜間最低血圧におけるベースラインからの変化量は、投与群を要因とし、早朝血圧又は夜間最低血圧のベースライン値をそれぞれ共変量とした ANCOVA モデルにより解析した。

- 探索的評価項目

バイオマーカーである血漿中 NT-proBNP 濃度について、投与群及び評価時点別に記述統計量 (平均値、標準偏差、中央値、最小、最大、幾何平均とその 95% CI) を算出した。

### 1.2.4.3 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。

### 1.2.5 部分集団の検討

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別の部分集団解析の結果を示す。さらに、A2219 試験での性別、年齢、及び夜間降圧のタイプ別、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<sup>2</sup>) が 30 以上 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）の部分集団解析の結果も併せて示す。

## 2 個々の試験結果の要約

本項では評価資料のうち、比較対象試験である A2219 試験、A1306 試験、長期投与試験である A2219E1 試験、及び特別な患者集団を対象とした A2316 試験、A2216 試験、A1304 試験、A1305 試験の結果を要約した。その他の試験結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 2.1 比較対照試験

#### 2.1.1 用量設定試験（A2219 試験）

- 試験の標題： 本態性高血圧患者を対象に LCZ を 8 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
- 主要目的： 本態性高血圧患者を対象に、LCZ の 3 用量（100 mg、200 mg、又は 400 mg 1 日 1 回投与）を 8 週間投与したときの有効性について、msDBP の変化量を指標としてプラセボに対する優越性を検証する。
- 試験デザイン： 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験
- 実施国： 日本、中国、台湾、韓国、タイ
- 対象： 本態性高血圧患者  
年齢：18 歳以上の男女  
血圧：  
(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧患者  
• 未治療患者は、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）及びその前 2 回の来院時（Visit 1 及び 2）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること  
• 既治療患者は、ウォッシュアウト後（Visit 2）の外来測定による msDBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること  
(2) 連続する最後の 2 回の来院（Visit 3 を含む）における外来測定による msDBP の差が 10 mmHg 以下の患者
- 用法・用量： LCZ 100 mg、200 mg、400 mg（投与開始時：200 mg → Week 1：400 mg）、プラセボ 1 日 1 回、朝、経口投与
- 被験者数： 目標ランダム化被験者数：392 名（98 名／投与群）  
ランダム化被験者数：389 名（うち日本人 179 名）、完了被験者数：362 名
- 投与期間： 観察期：4～6 週間（ウォッシュアウト期：2～4 週間、プラセボ投与期：2 週間）、治療期：8 週間、退薬期：1 週間
- 有効性評価項目： 主要評価項目：最終評価時（Week 8）の msDBP のベースラインからの変化量
- 統計解析手法： 「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照
- 有効性の結果：  
• 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量は、LCZ 投与群でプラセボ群に比べて有意に大きく（いずれも  $p < 0.0001$ 、ANCOVA、Dunnnett の多重比較法）、LCZ のプラセボに対する優越性が示された。msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群で、それぞれ -11.53 mmHg、-10.98 mmHg、及び -12.45 mmHg であった。  
• 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量は、LCZ 投与群でプラセボ群に比べて大きかった。msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群で、それぞれ -16.83 mmHg、-17.54 mmHg、及び -20.35 mmHg

であった。

- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率、msSBP のレスポンス率、及び msDBP のレスポンス率は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて高かった。

## 2.1.2 検証試験 (A1306 試験)

- 治験の標題： 日本人本態性高血圧患者を対象に LCZ を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を OLM と比較評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照試験
- 主要目的： 本態性高血圧患者を対象に投与 8 週間後の LCZ 200 mg の有効性について、以下の仮説を検定することにより LCZ 200 mg を OLM 20 mg と比較評価する。
- (1) msSBP のベースラインからの変化量に関する LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する非劣性の仮説
  - (2) msSBP のベースラインからの変化量を指標とした LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性の仮説 (非劣性が確立された場合に検定)。
- 治験デザイン： 多施設共同、二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験
- 実施国： 日本
- 対象： 本態性高血圧患者  
年齢：20 歳以上の男女  
血圧：  
  - (1) 未治療又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者
    - 未治療患者は、Visit 1 とランダム化来院時 (Visit 201, ベースライン時) の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
    - 既治療患者は、ランダム化来院時 (Visit 201, ベースライン時) の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満、かつ Visit 201 の直前の来院時 (Visit 102 又は 103) の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
  - (2) Visit 201 及びその直前の来院における外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者
- 用法・用量： LCZ 400 mg (投与開始時：200 mg→Week 1：400 mg), LCZ 200 mg, OLM 20 mg, 1 日 1 回, 朝, 経口投与
- 被験者数： 目標ランダム化被験者数：1140 名 (380 名/投与群)  
ランダム化被験者数：1161 名, 完了被験者数：1105 名
- 投与期間： スクリーニング期/観察期：既治療被験者は 3~4 週間, 未治療被験者は 2 週間, 治療期：8 週間
- 有効性評価項目： 主要評価項目：最終評価時 (Week 8) の msSBP のベースラインからの変化量
- 統計解析手法： 「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照
- 有効性の結果：
  - 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量について、LCZ 200 mg 群と OLM 20 mg 群の比較における投与群間差 (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、非劣性限界 (2 mmHg) を超えなかったことから、LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する非劣性が確立された。また、LCZ 200 mg 群の変化量は OLM 20 mg 群よりも有意に大きく ( $p < 0.001$ , ANCOVA), LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性が検証された。LCZ 400 mg 群と OLM 20 mg 群との比較でも、LCZ 400 mg 群の変化量は OLM 20 mg 群に比べて大きかった。また、LCZ 400 mg 群の変化量は、LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。
  - 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量はいずれの LCZ 群も OLM 群に比べて大きかった。また、LCZ 400 mg 群の変化量は、LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。
  - LCZ 投与群の最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (平均値) 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。24 時間 maDBP についても同様の傾向がみられた。

- 最終評価時の maSBP の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は、いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて大きかった。maDBP についても同様の傾向がみられた。
- LCZ 投与群の最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率、msSBP のレスポンス率、及び msDBP のレスポンス率は、いずれも OLM 20 mg に比べて高かった。

## 2.2 長期投与試験 (A2219E1 試験)

- 治験の標題： 本態性高血圧患者を対象に LCZ を 12 ヶ月間投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検、長期継続投与試験
- 主要目的： 本態性高血圧患者を対象に、LCZ を 52 週間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。
- 治験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照試験
- 実施国： 日本、中国、台湾、韓国、タイ
- 対象： A2219 試験を完了した本態性高血圧患者
- 用法・用量： LCZ 200 mg [Week 2：血圧が規定より高い場合 400 mg に増量、低血圧又は低血圧の徴候がある場合 100 mg に減量、Month 2 以降：400 mg に増量し、かつ血圧が規定より高い場合、次の順序で併用薬を投与、1) AML 5 mg → 10 mg, 2) HCTZ 6.25 mg～最大 25 mg まで増量 (LCZ 増量又は併用薬投与を 1 回実施した場合は少なくとも 4 週間は変更せずに、以後、規定の来院日ごとの血圧評価に従って調整。減量については 1～2 週間ごとに調整)]  
1 日 1 回、朝、経口投与
- 被験者数： 目標組入れ被験者数：344 名  
組入れ被験者数：341 名 (うち日本人 157 名)、完了被験者数：320 名
- 投与期間： 52 週間
- 有効性評価項目： 本試験の主要評価項目は長期投与時の安全性評価であり、有効性の評価は副次評価項目として解析した。
- 統計解析手法： 「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照
- 有効性の結果：
- 最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースライン (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。
  - 全被験者で最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率、msSBP のレスポンス率、及び msDBP のレスポンス率は、それぞれ 75.3%、90.6%、及び 87.6%であった。

## 2.3 特別な患者集団における臨床試験

### 2.3.1 高齢者の高血圧患者（A2316 試験）

- 治験の標題： 高齢者の高血圧患者を対象に LCZ を 14 週間投与したときの有効性及び安全性を OLM と比較評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
- 主要目的： アジア人の高齢者の高血圧患者を対象に、LCZ を 10 週間投与したときの有効性について、msSBP の低下量を指標として LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性を検証する。
- 治験デザイン： 多施設共同、二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験
- 実施国： 日本、中国、香港、韓国、フィリピン、台湾、タイ
- 対象： 高齢者の高血圧患者  
年齢：65 歳以上の男女  
血圧：  
(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の高血圧患者
- 未治療患者は、Visit 1 及びランダム化来院時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
  - 既治療患者は、ランダム化来院時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満、かつ Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は 103）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
- (2) Visit 201 及びその直前の来院における外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者
- 用法・用量： LCZ（投与開始時：100 mg → Week 4：200 mg、Week 10：血圧コントロールが不十分な場合のみ 400 mg に増量）、OLM（投与開始時：10 mg → Week 4：20 mg、Week 10：血圧コントロールが不十分な場合のみ 40 mg に増量）  
1 日 1 回、朝、経口投与
- 被験者数： 目標ランダム化被験者数：576 名（288 名／投与群）  
ランダム化被験者数：588 名（うち日本人 224 名）、完了被験者数：545 名
- 投与期間： スクリーニング期／観察期：既治療被験者は 3～4 週間、未治療被験者は 2 週間、治療期：14 週間
- 有効性評価項目： 主要評価項目：Week 10 評価時の msSBP のベースラインからの変化量
- 統計解析手法： 「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照
- 有効性の結果：
- LCZ 群及び OLM 群の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。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）は、LCZ 群で -22.71 mmHg、OLM 群で -16.11 mmHg であった。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（ $p < 0.001$ 、ANCOVA）。
  - LCZ 群の Week 10 評価時の msSBP のベースラインからの変化量（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。Week 10 評価時の 24 時間 msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 群で -14.23 mmHg、OLM 群で -9.14 mmHg であった。投与群間差（LCZ 群 - OLM 群）は、-5.09 mmHg であった。
  - Week 10 評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率、msSBP のレスポンス率、及び msDBP のレスポンス率は、いずれも OLM 群に比べて LCZ 群で高かった。

### 2.3.2 高齢で脈圧の高い高血圧患者（A2216 試験）

- 治験の標題： 高齢の本態性高血圧患者を対象に LCZ の安全性と中心血圧の評価を通じた動脈壁の硬化に対する有効性を評価する 52 週間のランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同試験
- 主要目的： 高齢の本態性高血圧患者を対象に、12 週時の平均 CASP のベースラインからの変化量を指標として、LCZ の OLM に対する優越性を検証する。
- 治験デザイン： 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
- 実施国： アルゼンチン、コロンビア、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、韓国、ロシア、スペイン、台湾、米国
- 対象： 高齢の高血圧患者  
年齢： 60 歳以上の男女  
血圧：  
(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者
  - 未治療患者は、Visit 101 及びランダム化来院時 (Visit 201) の外来 msSBP が 150 mmHg 以上、180 mmHg 未満であること
  - 既治療患者は、Visit 102 (又は Visit 103) の外来 msSBP が 140 mmHg 以上、180 mmHg 未満、Visit 201 の msSBP が 150 mmHg 以上、180 mmHg 未満であること
- (2) Visit 201 及びその直前の来院における外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者
- (3) Visit 201 の脈圧が 60 mmHg を超えている患者
- 用法・用量： 観察期：プラセボ、二重盲検治療期：LCZ 200 mg 又は OLM20 mg を 4 週間投与、LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg に強制増量し 8 週間投与、二重盲検継続治療期：LCZ696 400 mg 又は OLM 40 mg、血圧コントロールが不十分な被験者は、非盲検下で AML、HCTZ の順に Week 12 から Week 24 まで併用可能とした。Week 24 以降は、AML 又は HCTZ の用量を維持して併用  
1 日 1 回、朝、経口投与
- 被験者数： 目標ランダム化被験者数：432 名（各投与群 216 名）、目標試験完了被験者：366 名（各投与群 183 名）  
ランダム化被験者数：454 名（うち日本人 6 名）、完了被験者数（二重盲検治療期及び二重盲検継続治療期）：367 名
- 投与期間： スクリーニング期：2 週間、単盲検プラセボ投与観察期：2~4 週間、  
二重盲検治療期：12 週間、二重盲検継続治療期：40 週間
- 有効性評価項目： 主要評価項目：主要評価時（Week 12）の平均 CASP のベースラインからの変化量  
主要な副次評価項目：主要評価時の平均中心脈圧（CPP）のベースラインからの変化量
- 統計解析手法： 「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照
- 有効性の結果：
  - 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（LCZ 群 - OLM 群）は -3.66 mmHg であり、投与群間に有意な差がみられた（ $p=0.010$ , ANCOVA）。
  - 主要評価時の平均 CPP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は LCZ 群で -6.41 mmHg、OLM 群で -3.96 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 - OLM 群）は -2.45 mmHg であった。

### 2.3.3 腎機能障害を伴う高血圧患者（A1304 試験）

- 治験の標題： 腎機能障害を伴う日本人高血圧患者を対象に LCZ の 8 週間投与の安全性、忍容性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検試験
- 主要目的： 腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ の安全性及び忍容性を検討する。
- 治験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照試験
- 実施国： 日本
- 対象： 腎機能障害を伴う高血圧患者  
年齢：20 歳以上の男女  
血圧：未治療又は降圧薬治療を受けている腎機能障害を伴う高血圧患者
- 未治療患者は、Visit 1 及び治療期開始時（Visit 201，ベースライン時）の外來測定による msSBP がともに 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
  - 既治療患者は、治療期開始時（Visit 201，ベースライン時）の外來測定による msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること
- 腎機能障害：Visit 101 の eGFR が 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上，60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満
- 用法・用量： 投与開始時：LCZ 100 mg，Week 2 以降：血圧が規定値以上かつ安全性の問題がない場合 200 mg に増量，Week 4 以降：200 mg に増量済みで目標血圧値を達成しておらずかつ安全性の問題がない場合 400 mg に増量  
1 日 1 回，朝，経口投与
- 被験者数： 目標治療期組入れ被験者数：28 名  
治療期組入れ被験者数：32 名，完了被験者数：31 名
- 投与期間： スクリーニング期／観察期：既治療被験者は 3～5 週間，未治療被験者は 1～2 週間，治療期：8 週間
- 有効性評価項目： 有効性の主要評価項目は設定していない
- 統計解析手法： 「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照
- 有効性の結果：
- 全被験者での最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の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 であった。
  - 全被験者で最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP のレスポンス率，及び msDBP のレスポンス率は，それぞれ 25.0%，59.4%，及び 71.9% であった。

### 2.3.4 重症高血圧患者（A1305 試験）

- 治験の標題： 日本人の重症高血圧患者を対象に LCZ の 8 週間投与の安全性、忍容性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検試験
- 主要目的： 重症高血圧患者における LCZ の安全性及び忍容性を検討する。
- 治験デザイン： 多施設共同、非盲検、非対照試験
- 実施国： 日本
- 対象： 重症高血圧患者  
年齢：20 歳以上の男女  
血圧：未治療又は降圧薬治療を受けている重症高血圧患者
- 未治療患者は、Visit 1 及び治療期開始時（Visit 201，ベースライン時）の外来測定による msSBP がともに 180 mmHg 以上，又は msDBP がともに 110 mmHg 以上であること
  - 既治療患者は，治療期開始時（Visit 201，ベースライン時）の外来測定による msSBP が 180 mmHg 以上，又は msDBP が 110 mmHg 以上であること
- 用法・用量： 投与開始時：LCZ 200 mg，Week 2 以降：目標血圧値を達成しておらずかつ安全性の問題がない場合 400 mg に増量，Week 4 以降：前回増量せず血圧が規定値以上かつ安全性の問題がない場合 400 mg に増量，前回 400 mg に増量して目標血圧値を達成しておらずかつ安全性の問題がない場合，添付文書に従って，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可能  
1 日 1 回，朝，経口投与
- 被験者数： 目標治療期組入れ被験者数：34 名  
治療期組入れ被験者数：35 名，完了被験者数：35 名
- 投与期間： スクリーニング期／観察期：既治療被験者は 1～4 週間，未治療被験者は 1 週間，  
治療期：8 週間
- 有効性評価項目： 有効性の主要評価項目は設定していない
- 統計解析手法： 「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照
- 有効性の結果：
- 全被験者で最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の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。また，Week 4（他の降圧薬の追加又は増量前）で，それぞれ -23.10 mmHg，-13.95 mmHg であった。
  - 全被験者で最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP のレスポンス率，及び msDBP のレスポンス率は，それぞれ 40.0%，85.7%，及び 100% であった。

## 3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 3.1 試験対象集団

本項では、比較対象試験である A2201 試験、A2219 試験、A1306 試験、A2319 試験、A2318 試験、長期投与試験である A2219E1 試験、及び特別な患者集団での臨床試験（A2316 試験、A2216 試験、A1304 試験、A1305 試験）の「選択基準・除外基準の比較」、「被験者の内訳」、「人口統計学的特性及びその他の特性」について示した。その他の試験については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

#### 3.1.1 選択・除外基準の比較

評価資料に用いた各試験の選択基準及び除外基準の一覧を、用量設定試験、検証試験、長期投与試験、及び特別な患者集団での臨床試験別に Table 6-1 に示す。

用量設定試験（A2201 試験及び A2219 試験）の対象患者は、軽症又は中等症の高血圧症の外来患者とした。いずれの試験も選択基準は、主要評価項目として設定した「ベースラインからのトラフ msDBP の変化量」に準じ、主な組入れ時の msDBP を「95 mmHg 以上」と規定した。A2201 試験では、LCZ 投与群で msDBP に加え、msSBP に対して特に優れた降圧効果及び脈圧の低下が確認され、A2219 試験ではプラセボに対する LCZ 100 mg～400 mg での msDBP 及び msSBP の有意な降圧効果がみられた。一般的に、収縮期血圧は拡張期血圧に比べコントロールが困難であること [Mancia and Grassi 2002]、収縮期血圧は拡張期血圧よりも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]、検証試験（A1306 試験）を含む第 III 相試験では、msSBP を主な有効性評価項目とし、msSBP により選択基準を設定した [組入れ時の msSBP が 140～180 mmHg、ただし、AML への上乗せ試験（A2319 試験）及び OLM から LCZ への切替え試験（A2318 試験）では 145～180 mmHg]。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。なお、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、いずれの試験も、妊婦及び授乳婦を除外し、小児は含めなかった。

特別な患者集団を対象とした臨床試験のうち、A2316 試験では、65 歳以上のアジア人の高血圧患者を対象とした。A2216 試験では、60 歳以上で脈圧の高い高血圧患者を対象とした。A1304 試験では、腎機能障害を伴う高血圧患者を対象としたことから、組入れ時の eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) を 15 以上 60 未満と規定した。A1305 試験では重症高血圧患者を対象としたことから、組入れ時の msSBP を「180 mmHg 以上」又は msDBP を「110 mmHg 以上」と規定した。

以上より、選択・除外基準には各試験で違いがあるものの、主要な試験では対象となった患者集団間に有効性評価に影響を及ぼすような大きな違いはなかった。特別な患者集団を対象とした試験では、それぞれの試験で市販後に本剤の投与が予想される患者集団を組み入れた。

### 3.1.2 被験者の内訳

#### 3.1.2.1 比較対照試験

##### (1) 用量設定試験

##### A2201 試験

本試験に登録された 1574 名のうち、1328 名がランダム化され（各投与群 156～173 名）、二重盲検の治療期に組み入れられた。試験を完了した被験者は全体で 1215 名（91.5%）であった。試験を中止した被験者は全体で 113 名（8.5%）であり、LCZ 投与群の中止率は 4.5%～6.5%で他の投与群（7.9%～14.5%）よりわずかに低かった。全被験者の主な中止理由は、同意撤回及び効果不十分であった。効果不十分により中止した被験者は他の群と比較してプラセボ群で多かった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-1.2）。

##### A2219 試験

A2219 試験の被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験に登録された 457 名のうち 389 名がランダム化され（LCZ 100 mg 群 100 名、200 mg 群 101 名、400 mg 群 96 名、及びプラセボ群 92 名、以下同順）、このうち日本人は 179 名（43 名、48 名、45 名、43 名）であった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-2.1, Table 14.1-3.1）。ランダム化されたすべての被験者に治療期の治験薬が投与された。このうち 362 名（93.1%）が試験を完了した。治療期中に試験を中止した被験者は、プラセボ群に比べて LCZ 投与群で少なかった。中止理由は LCZ 投与群では同意撤回、プラセボ群では効果不十分が多かった。

ランダム化された日本人被験者 179 名のうち、166 名（92.7%）が試験を完了した。治療期中に試験を中止した日本人被験者は、それぞれ 3 名（7.0%）、3 名（6.3%）、1 名（2.2%）、及び 6 名（14.0%）であり、プラセボ群に比べて LCZ 投与群で少なかった。中止理由は LCZ 投与群では効果不十分の次に同意撤回が多く、プラセボ群では効果不十分の次に、有害事象が多かった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-1.2j）。

**Table 3-1 被験者の内訳（A2219 試験, RAN）**

	LCZ 100 mg n (%)	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	プラセボ n (%)	全被験者 n (%)
ランダム化	100	101	96	92	389
完了例数	95 (95.0)	94 (93.1)	93 (96.9)	80 (87.0)	362 (93.1)
中止例数	5 (5.0)	7 (6.9)	3 (3.1)	12 (13.0)	27 (6.9)
中止理由（治療期）					
有害事象	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.3)	5 (1.3)
臨床検査以外の検査値の異常	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
治験管理上の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

	LCZ 100 mg n (%)	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	プラセボ n (%)	全被験者 n (%)
同意撤回	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	8 (2.1)
効果不十分	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (8.7)	12 (3.1)

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-1.2

割合 (%) は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## (2) 検証試験

### A1306 試験

治療期の被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

本試験に登録された 1401 名のうち 1161 名がランダム化され (LCZ 200 mg 群 387 名, 400 mg 群 385 名, 及び OLM 20 mg 群 389 名), ランダム化されたすべての被験者に治療期の治験薬が投与された。このうち 1105 名 (95.2%) が試験を完了した。治療中に試験を中止した被験者は, OLM 20 mg 群に比べて LCZ 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群で少なかった。いずれの投与群も主な中止理由は, 有害事象の次に効果不十分が多かったが, これらは LCZ 投与群に比べて OLM 20 mg 群で多くみられた (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-1.1)。

**Table 3-2 被験者の内訳 (A1306 試験, RAN)**

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

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-1.3

割合 (%) は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## (3) 上乗せ試験

### A2319 試験

本試験に登録された 466 名のうち 266 名がランダム化され, ランダム化されたすべての被験者に二重盲検治療期の治験薬が投与された (LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 130 名, AML 5 mg 群 136 名, このうち日本人はそれぞれ 30 名, 33 名)。このうち 255 名 (95.9%) が試験を完了した。試

験を中止した被験者は計 11 名 (4.1%) であり, LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 4 名 (3.1%), AML 5 mg 群で 7 名 (5.1%) であった。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 (5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-1.3, Table 14.1-4.1)。

#### (4) 切替え試験

##### A2318 試験

本試験に登録された 765 名のうち 376 名がランダム化された (LCZ 群, OLM 群, 各 188 名)。こ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 375 名が治験薬の投与を受け, 354 名 (94.1%) が試験を完了した。治験薬投与を中止した被験者は 22 名 (5.9%) であり, LCZ 群で 9 名 (4.8%), OLM 群で 13 名 (6.9%, 誤ってランダム化された 1 名を含む) であった。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 (5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.1-1.4)。

#### 3.1.2.2 長期投与試験

##### A2219E1 試験

投与方法別の被験者の内訳を Table 3-3 に示す。

A2219 試験を完了した被験者 362 名のうち, 治験責任医師が継続可能と判断し, 被験者から書面にて同意を取得した 341 名が本試験へ移行した。治験薬を投与された 341 名のうち 320 名 (93.8%) が A2219E1 試験を完了した。治療期の中止理由は, 同意撤回が全体で最も多く, 次いで, 有害事象の順に多かった。

本試験では, LCZ 単独投与が全被験者の 2/3 を占めていた (66.9%)。LCZ 併用投与 113 名のうち, LCZ と AML を併用した被験者 (LCZ 400 mg + AML) がほとんどであり (109/113 名), LCZ, AML, 及び HCTZ の 3 剤を併用した被験者 (LCZ 400 mg + AML + HCTZ) は 4 名であった (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-1.1)。

日本人被験者は計 166 名が A2219 試験を完了し, うち 157 名が A2219E1 試験へ移行した。治験薬を投与された 157 名のうち, 148 名 (94.3%) が A2219E1 試験を完了した。治療期の主な中止理由は, 同意撤回 (4 名, 2.5%) 及び有害事象 (3 名, 1.9%) であった。なお, LCZ 単独投与が全被験者の約 2/3 を占め, LCZ 併用投与では LCZ と AML を併用していた被験者がほとんどであり, LCZ, AML, 及び HCTZ を併用した被験者は 1 名であった (5.3.5.3-2-A2219E1 試験-Table 14.1-1.1J)。

**Table 3-3 投与方法別の被験者の内訳（A2219E1 試験, TRT）**

	LCZ 単独投与 n (%)	LCZ 併用投与 n (%)	全被験者 n (%)
投与例数	228	113	341
完了例数	211 (92.5)	109 (96.5)	320 (93.8)
中止例数	17 (7.5)	4 (3.5)	21 (6.2)
中止理由			
有害事象	6 (2.6)	1 (0.9)	7 (2.1)
効果不十分	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
同意撤回	7 (3.1)	1 (0.9)	8 (2.3)
追跡不能	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
試験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-1.1

以下の投与方法別の定義に基づき、集計した。

- ・ LCZ 単独投与：試験期間中に LCZ のみが投与された被験者
- ・ LCZ 併用投与：試験期間中に LCZ に加え、AML 及び HCTZ の両方、又はいずれかが併用投与された被験者割合（%）は各投与方法で試験薬を投与された被験者数を分母として算出した。

**3.1.2.3 特別な患者集団における臨床試験****A2316 試験**

治療期の被験者の内訳を Table 3-4 に示す。

本試験に登録された 793 名のうち 588 名がランダム化され（LCZ 群 296 名、OLM 群 292 名、以下同順）、このうち日本人は 224 名（113 名、111 名）であった（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-4.1）。ランダム化されたすべての被験者に治療期の試験薬が投与された。このうち 545 名（92.7%）が試験を完了した。治療期中に試験を中止した被験者は、LCZ 群で 24 名（8.1%）、OLM 群で 19 名（6.5%）であり、主な中止理由は LCZ 群では有害事象、OLM 群では効果不十分であった。

**Table 3-4 被験者の内訳（A2316 試験, RAN）**

	LCZ n (%)	OLM n (%)	全被験者 n (%)
ランダム化	296	292	588
完了例数	272 (91.9)	273 (93.5)	545 (92.7)
中止例数	24 (8.1)	19 (6.5)	43 (7.3)
中止理由			
有害事象	11 (3.7)	5 (1.7)	16 (2.7)
効果不十分	1 (0.3)	6 (2.1)	7 (1.2)
追跡不能	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
医師判断	5 (1.7)	1 (0.3)	6 (1.0)
試験実施計画書からの逸脱	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
同意撤回	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-1.3

割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## A2216 試験

治療期の被験者の内訳を [Table 3-5](#) に示す。

本試験に登録された 750 名のうち 454 名がランダム化され (LCZ 群 229 名, OLM 群 225 名, 以下同順), このうち日本人は 6 名 (2 名, 4 名) であった (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-1.1, Table 14.1-4.1)。ランダム化されたすべての被験者に治療期の治験薬が投与された。このうち 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。

**Table 3-5 被験者の内訳 (A2216 試験, RAN)**

	LCZ N=229 n (%)	OLM N=225 n (%)	全被験者 N=454 n (%)
ランダム化	229 (100)	225 (100)	454 (100)
完了例数	184 (80.3)	183 (81.3)	367 (80.8)
中止例数	45 (19.7)	42 (18.7)	87 (19.2)
中止理由			
有害事象	15 (6.6)	12 (5.3)	27 (5.9)
死亡	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
効果不十分	0	5 (2.2)	5 (1.1)
追跡不能	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
投与遵守違反	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
医師判断	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
治験実施計画書からの逸脱	9 (3.9)	2 (0.9)	11 (2.4)
同意撤回	16 (7.0)	15 (6.7)	31 (6.8)
技術的な問題	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-1.3b

割合 (%) は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## A1304 試験

治療期の被験者の内訳を [Table 3-6](#) に示す。

本試験に登録された 40 名のうち 32 名が治療期に組み入れられ, そのうち 31 名 (96.9%) が試験を完了した (5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-1.1)。試験を中止した被験者は LCZ 100 mg の 1 名のみであり, 中止理由は有害事象 (頭痛) の発現であった。

**Table 3-6 投与方法別の被験者の内訳（A1304 試験, TRTAG）**

	LCZ 100 mg n (%)	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	全被験者 n (%)
治療期に組み入れられた被験者数	6	8	18	32
完了例数	5 (83.3)	8 (100)	18 (100)	31 (96.9)
中止例数	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
中止理由				
有害事象	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-1.3

割合 (%) は各投与方法で治療期に組み入れられた被験者数を分母として算出した。

以下の投与方法別の定義に基づき、集計した。

- ・ LCZ 100 mg : 試験期間中に LCZ の最大用量が 100 mg であった被験者
- ・ LCZ 200 mg : 試験期間中に LCZ の最大用量が 200 mg であった被験者
- ・ LCZ 400 mg : 試験期間中に LCZ の最大用量が 400 mg であった被験者

### A1305 試験

治療期の被験者の内訳を [Table 3-7](#) に示す。

本試験に登録された 38 名のうち 35 名が治療期に組み入れられ、すべての被験者が試験を完了した (5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-1.1)。

**Table 3-7 投与方法別の被験者の内訳（A1305 試験, TRTAG）**

	LCZ 200 mg n (%)	LCZ 400 mg n (%)	LCZ 400 mg + 降圧薬 n (%)	全被験者 n (%)
治療期に組み入れられた被験者数	3	11	21	35
完了例数	3 (100)	11 (100)	21 (100)	35 (100)
中止例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-1.3

割合 (%) は各投与方法で治療期に組み入れられた被験者数を分母として算出した。

以下の投与方法別の定義に基づき、集計した。

- ・ LCZ 200 mg : 試験期間中に LCZ 以外の降圧薬の追加又は併用中の降圧薬の増量がなく、LCZ の最大用量が 200 mg であった被験者
- ・ LCZ 400 mg : 試験期間中に LCZ 以外の降圧薬の追加又は併用中の降圧薬の増量がなく、LCZ の最大用量が 400 mg であった被験者
- ・ LCZ 400 mg + 降圧薬 : 試験期間中に LCZ 以外の降圧薬の追加又は併用中の降圧薬の増量があった被験者

### 3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

#### 3.1.3.1 比較対照試験

##### (1) 用量設定試験

##### A2201 試験

RAN で、性別は男性が各投与群で 54.3%~60.9%を占めた。人種は白人が多く、各投与群で 83.7%~89.6%であり、アジア人は 1.2%~4.3%であった。年齢の平均値は各投与群 52~54 歳であり、65 歳以上の割合は各投与群 11.6%~17.3%であった (5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-3.1)。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった。ベースラインの血圧は、msDBP が各投与群 99.0~100.4 mmHg, msSBP が各投与群 154.8~156.8 mmHg であり、ベースラインの血圧に投与群間で不均衡はなかった (5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-3.2)。

##### A2219 試験

RAN の主な人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 3-8](#) に示す。

性別は各投与群で男性が 60.0%~76.0%を占めた。人種はすべてアジア人で、日本人の割合はいずれの投与群も約 45%であった。年齢の平均値は各投与群で 51~53 歳であり、65 歳以上の割合はいずれの投与群も約 10%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった。

日本人集団での性別は各投与群で男性が 76.7%~90.7%を占めた。年齢の平均値は各投与群で 52~54 歳であり、65 歳以上の割合は 13.3%~20.9%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなく、全集団と比べて大きな違いはなかった (5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.1j)。

**Table 3-8 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2219 試験, RAN)**

項目	LCZ 100 mg N = 100	LCZ 200 mg N = 101	LCZ 400 mg N = 96	プラセボ N = 92
性別 - n (%)				
男性	60 (60.0)	74 (73.3)	73 (76.0)	68 (73.9)
女性	40 (40.0)	27 (26.7)	23 (24.0)	24 (26.1)
人種 - n (%)				
アジア人	100 (100)	101 (100)	96 (100)	92 (100)
民族 - n (%)				
中国	21 (21.0)	21 (20.8)	19 (19.8)	20 (21.7)
日本	43 (43.0)	48 (47.5)	45 (46.9)	43 (46.7)
タイ	9 (9.0)	9 (8.9)	9 (9.4)	8 (8.7)
韓国	13 (13.0)	9 (8.9)	11 (11.5)	9 (9.8)
台湾	14 (14.0)	14 (13.9)	12 (12.5)	12 (13.0)

項目	LCZ 100 mg N = 100	LCZ 200 mg N = 101	LCZ 400 mg N = 96	プラセボ N = 92
年齢 (歳)				
平均値	52.5	52.1	50.9	50.9
SD	10.03	8.82	9.81	10.65
年齢区分 (歳) - n (%)				
< 65	88 (88.0)	92 (91.1)	87 (90.6)	81 (88.0)
≥ 65	12 (12.0)	9 (8.9)	9 (9.4)	11 (12.0)
< 75	100 (100)	101 (100)	94 (97.9)	92 (100)
≥ 75	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
高血圧罹病期間 (年)				
平均値	6.7	6.3	5.3	5.0
SD	6.50	6.83	5.98	4.63

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.1

治療期におけるベースラインの msDBP, msSBP, 24 時間 maDBP, 及び 24 時間 maSBP を Table 3-9 に示す。

各投与群のベースラインの血圧 (平均値) は, msDBP は 99.8~100.1 mmHg, msSBP は 153.9~155.7 mmHg, 24 時間 maDBP は 94.1~95.7 mmHg, 及び 24 時間 maSBP は 143.7~147.8 mmHg であった。ベースラインの血圧に, 投与群間で不均衡はなかった。

日本人集団の各投与群のベースラインの血圧 (平均値) は, msDBP は 100.2~100.9 mmHg, msSBP は 154.1~157.9 mmHg, 24 時間 maDBP は 95.8~98.6 mmHg 及び 24 時間 maSBP は 146.3~150.6 mmHg であった。ベースラインの血圧に, 投与群間で不均衡はなく, 全集団と比べて大きな違いはなかった (5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.2j)。

**Table 3-9      ベースラインの血圧 (A2219 試験, RAN)**

項目	LCZ 100 mg N = 100	LCZ 200 mg N = 101	LCZ 400 mg N = 96	プラセボ N = 92	全被験者 N = 389
msDBP (mmHg)					
n	100	101	96	92	389
平均値	99.9	100.1	99.9	99.8	99.9
SD	3.83	4.10	4.16	3.87	3.98
中央値	98.7	99.0	99.0	99.0	99.0
最小値	94.7	90.7	94.7	95.0	90.7
最大値	109.0	109.3	109.0	109.3	109.3
msSBP (mmHg)					
n	100	101	96	92	389
平均値	155.7	155.7	153.9	154.6	155.0
SD	10.77	9.24	9.36	9.90	9.83
中央値	153.5	154.3	152.0	154.0	153.7
最小値	140.3	140.0	140.0	140.0	140.0

項目	LCZ 100 mg N = 100	LCZ 200 mg N = 101	LCZ 400 mg N = 96	プラセボ N = 92	全被験者 N = 389
最大値	178.7	178.3	176.3	176.0	178.7
24 時間 maDBP (mmHg)					
n	82	84	82	73	321
平均値	95.7	95.2	95.7	94.1	95.2
SD	9.40	9.41	9.32	7.77	9.02
中央値	96.1	94.7	96.4	94.3	95.4
最小値	73.1	71.4	71.9	76.2	71.4
最大値	122.4	117.0	113.0	111.0	122.4
24 時間 maSBP (mmHg)					
n	82	84	82	73	321
平均値	147.8	145.4	145.1	143.7	145.5
SD	11.28	11.41	11.72	10.44	11.28
中央値	148.3	145.5	145.7	144.0	145.9
最小値	120.1	117.6	111.2	118.4	111.2
最大値	179.6	165.3	175.1	170.6	179.6

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.2

**(2) 検証試験****A1306 試験**

FAS の主な人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 3-10](#) に示す。

RAN のすべての被験者が FAS に含まれた (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-3.1) 。性別は各投与群で男性が 68.2%~73.5%を占め、被験者はすべて日本人であった。年齢の平均値は各投与群で 58~60 歳であり、65 歳以上の割合は 30.7%~35.0%であった。eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 30 以上 60 未満の被験者の割合は、LCZ 400 mg 群及び OLM 20 mg 群に比べて LCZ 200 mg 群で小さかった。糖尿病合併ありの被験者は、LCZ 投与群に比べて OLM 20 mg 群でわずかに多かった。その他の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。

**Table 3-10 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A1306 試験, FAS)**

項目	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	全被験者 N = 1161
性別 - n (%)				
男性	264 (68.2)	268 (69.6)	286 (73.5)	818 (70.5)
女性	123 (31.8)	117 (30.4)	103 (26.5)	343 (29.5)
人種 - n (%)				
アジア人	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)
民族 - n (%)				
日本	387 (100)	385 (100)	389 (100)	1161 (100)

項目	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	全被験者 N = 1161
年齢 (歳)				
n	387	385	389	1161
平均値	57.9	58.7	59.6	58.7
SD	10.87	10.50	10.50	10.64
年齢区分 (歳) - n (%)				
< 65	268 (69.3)	258 (67.0)	253 (65.0)	779 (67.1)
≥ 65	119 (30.7)	127 (33.0)	136 (35.0)	382 (32.9)
< 75	361 (93.3)	366 (95.1)	357 (91.8)	1084 (93.4)
≥ 75	26 (6.7)	19 (4.9)	32 (8.2)	77 (6.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
n	387	385	389	1161
平均値	25.4	25.3	25.6	25.4
SD	3.66	3.93	3.79	3.80
BMI 区分 (kg/m <sup>2</sup> ) - n (%)				
< 20	17 (4.4)	19 (4.9)	17 (4.4)	53 (4.6)
≥ 20 - < 25	177 (45.7)	183 (47.5)	173 (44.5)	533 (45.9)
≥ 25 - < 30	150 (38.8)	144 (37.4)	156 (40.1)	450 (38.8)
≥ 30	43 (11.1)	39 (10.1)	43 (11.1)	125 (10.8)
高血圧罹病期間 (年)				
n	386	384	388	1158
平均値	8.4	8.3	8.9	8.5
SD	6.76	6.72	7.17	6.88
eGFR 区分 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) - n (%)				
≥ 30 - < 60	90 (23.3)	113 (29.4)	131 (33.7)	334 (28.8)
≥ 60 - < 90	275 (71.1)	250 (64.9)	242 (62.2)	767 (66.1)
≥ 90	22 (5.7)	22 (5.7)	16 (4.1)	60 (5.2)
糖尿病の合併 - n (%)				
あり	29 (7.5)	35 (9.1)	43 (11.1)	107 (9.2)
なし	358 (92.5)	350 (90.9)	346 (88.9)	1054 (90.8)

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-4.1

ベースラインの血圧を [Table 3-11](#) に示す。

各投与群のベースラインの血圧 (平均値) は, 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。ベースラインの血圧に, 投与群間で不均衡はなかった。

**Table 3-11**      **ベースラインの血圧 (A1306 試験, FAS)**

項目	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	全被験者 N = 1161
<b>msSBP (mmHg)</b>				
n	387	385	389	1161
平均値	157.7	158.4	157.6	157.9
SD	6.89	7.29	6.77	6.99
中央値	155.5	156.0	155.5	155.5
最小値	150.0	150.0	150.0	150.0
最大値	178.8	178.5	178.3	178.8
<b>msDBP (mmHg)</b>				
n	387	385	389	1161
平均値	94.3	94.8	93.8	94.3
SD	9.38	9.76	9.65	9.60
中央値	94.5	96.5	95.0	95.5
最小値	66.8	58.0	59.3	58.0
最大値	109.5	109.8	109.5	109.8
<b>外来測定による脈圧 (mmHg)</b>				
n	387	385	389	1161
平均値	63.4	63.6	63.8	63.6
SD	10.25	11.33	11.14	10.91
中央値	62.5	62.0	61.5	62.0
最小値	44.3	40.5	42.5	40.5
最大値	103.8	102.3	99.3	103.8
<b>24 時間 maSBP (mmHg)</b>				
n	216	216	200	632
平均値	147.8	148.7	147.3	148.0
SD	11.69	11.01	12.34	11.67
中央値	147.2	148.8	146.5	147.3
最小値	114.8	118.1	119.6	114.8
最大値	180.2	178.9	190.8	190.8
<b>24 時間 maDBP (mmHg)</b>				
n	216	216	200	632
平均値	92.7	92.9	91.8	92.5
SD	11.16	10.23	10.49	10.63
中央値	93.0	93.9	91.1	93.0
最小値	63.0	64.1	61.9	61.9
最大値	117.7	114.5	116.3	117.7
<b>ABPM による脈圧 (mmHg)</b>				
n	216	216	200	632
平均値	55.1	55.8	55.5	55.5
SD	10.52	10.60	10.16	10.42
中央値	53.9	54.0	54.6	54.1

項目	LCZ 200 mg N = 387	LCZ 400 mg N = 385	OLM 20 mg N = 389	全被験者 N = 1161
最小値	36.2	34.3	35.8	34.3
最大値	96.3	91.1	95.1	96.3

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-4.2

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

### (3) 上乗せ試験

#### A2319 試験

FAS では、性別は男性が 58.6%を占めた。人種はすべてアジア人で、日本人の割合は 23.7%であった。年齢の平均値は 55 歳であり、65 歳以上の割合は 14.3%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった (5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.1-4.1)。LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群のベースラインの msSBP (平均値) はそれぞれ 152.4 mmHg, 155.0 mmHg, msDBP はそれぞれ 89.2 mmHg, 90.1 mmHg, 24 時間 maSBP はそれぞれ 138.3 mmHg, 139.6 mmHg, 24 時間 maDBP はそれぞれ 85.9 mmHg, 86.4 mmHg であった。ベースラインの血圧に投与群間で不均衡はなかった (5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.1-4.2)。

### (4) 切替え試験

#### A2318 試験

FAS では、性別は男性が 51.2%であった。人種は白人が最も多く、57.6%であった。年齢の平均値は 57.6 歳であり、65 歳以上の割合は 23.5%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった (5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.1-4.1)。LCZ 群及び OLM 群のベースラインの msSBP (平均値) はそれぞれ 157.1 mmHg, 157.8 mmHg, msDBP はそれぞれ 90.4 mmHg, 91.2 mmHg, 24 時間 maSBP はそれぞれ 139.0 mmHg, 139.3 mmHg, 24 時間 maDBP はそれぞれ 81.6 mmHg, 82.5 mmHg であった。ベースラインの血圧に投与群間で不均衡はなかった (5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.1-4.2)。

## 3.1.3.2 長期投与試験

### A2219E1 試験

TRT における投与方法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 3-12](#) に示す。

全被験者での性別は男性が 71.0%を占めた。人種はすべてアジア人で、日本人の割合は 46.0%であった。年齢の平均値は 52 歳であり、65 歳以上の割合は 10.9%であった。LCZ 併用投与の高血圧罹病期間の平均値 (6.7 年) は、LCZ 単独投与 (5.4 年) と比べて長かった。

全被験者でのベースラインの msDBP 及び msSBP (平均値) はそれぞれ 99.7 mmHg, 154.4 mmHg であった。なお, LCZ 併用投与の msSBP (159.2 mmHg) は, LCZ 単独投与 (152.1 mmHg) と比べて高かった (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-3.2)。

日本人集団での性別は男性が 85.4%を占めた。年齢の平均値は 53 歳であり, 65 歳以上の割合は 16.6%であった。ベースラインの msDBP 及び msSBP (平均値) は, それぞれ 100.3 mmHg, 155.1 mmHg であった。人口統計学的特性及びその他の特性は全集団と比べて大きな違いはなかった (5.3.5.3-2-A2219E1 試験-Table 14.1-3.1J, Table 14.1-3.2J)。

**Table 3-12 投与方法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2219E1 試験, TRT)**

項目	LCZ 単独投与 N = 228	LCZ 併用投与 N = 113	全被験者 N = 341
性別 - n (%)			
男性	155 (68.0)	87 (77.0)	242 (71.0)
女性	73 (32.0)	26 (23.0)	99 (29.0)
人種 - n (%)			
アジア人	228 (100)	113 (100)	341 (100)
民族 - n (%)			
日本	95 (41.7)	62 (54.9)	157 (46.0)
中国	54 (23.7)	21 (18.6)	75 (22.0)
韓国	23 (10.1)	12 (10.6)	35 (10.3)
台湾	33 (14.5)	7 (6.2)	40 (11.7)
タイ	23 (10.1)	11 (9.7)	34 (10.0)
年齢 (歳)			
平均値	51.5	52.3	51.8
SD	9.89	9.43	9.73
年齢区分 (歳) - n (%)			
< 65	204 (89.5)	100 (88.5)	304 (89.1)
≥ 65	24 (10.5)	13 (11.5)	37 (10.9)
< 75	227 (99.6)	112 (99.1)	339 (99.4)
≥ 75	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
高血圧罹病期間 (年)			
平均値	5.4	6.7	5.8
SD	5.34	7.18	6.04

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-3.1

以下の投与方法別の定義に基づき, 集計した。

- LCZ 単独投与 : 試験期間中に LCZ のみが投与された被験者
- LCZ 併用投与 : 試験期間中に LCZ に加え, AML 及び HCTZ の両方, 又はいずれかが併用投与された被験者

### 3.1.3.3 特別な患者集団における臨床試験

#### A2316 試験

FAS の主な人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 3-13](#) に示す。

全被験者での性別は男性が 50.0%を占めた。人種は黒人 1 名を除き、すべての被験者がアジア人であった。日本人の割合は 38.1%であった。年齢の平均値は 71 歳であり、75 歳以上の割合は 21.6%であった。高血圧罹病期間の平均値は 11.0 年であった。eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 30 以上 60 未満の被験者の割合は、21.9%であった。糖尿病合併ありの被験者の割合は、16.7%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった。

**Table 3-13 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2316 試験, FAS)**

項目	LCZ N = 296	OLM N = 292	全被験者 N = 588
性別 - n (%)			
男性	142 (48.0)	152 (52.1)	294 (50.0)
女性	154 (52.0)	140 (47.9)	294 (50.0)
人種 - n (%)			
黒人	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
アジア人	296 (100)	291 (99.7)	587 (99.8)
民族 - n (%)			
中国	64 (21.6)	58 (19.9)	122 (20.7)
日本	113 (38.2)	111 (38.0)	224 (38.1)
韓国	40 (13.5)	39 (13.4)	79 (13.4)
東南アジア	79 (26.7)	84 (28.8)	163 (27.7)
年齢 (歳)			
n	296	292	588
平均値	70.5	70.9	70.7
SD	4.67	4.67	4.67
年齢区分 (歳) - n (%)			
< 75	240 (81.1)	221 (75.7)	461 (78.4)
≥ 75	56 (18.9)	71 (24.3)	127 (21.6)
高血圧罹病期間 (年)			
n	291	287	578
平均値	11.2	10.8	11.0
SD	9.08	8.20	8.65
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
n	296	292	588
平均値	24.3	24.6	24.5
SD	3.15	3.24	3.19
BMI 区分 (kg/m <sup>2</sup> ) - n (%)			
< 20	26 (8.8)	22 (7.5)	48 (8.2)
≥ 20 - < 25	159 (53.7)	141 (48.3)	300 (51.0)

項目	LCZ N = 296	OLM N = 292	全被験者 N = 588
≥ 25 - < 30	102 (34.5)	113 (38.7)	215 (36.6)
≥ 30	9 (3.0)	16 (5.5)	25 (4.3)
肥満度 - n (%)			
BMI ≥ 30	9 (3.0)	16 (5.5)	25 (4.3)
BMI < 30	287 (97.0)	276 (94.5)	563 (95.7)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )			
n	296	291	587
平均値	71.9	71.8	71.8
SD	16.09	15.94	16.00
eGFR 区分 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) - n (%)			
≥ 30 - < 60	67 (22.6)	62 (21.2)	129 (21.9)
≥ 60 - < 90	186 (62.8)	185 (63.4)	371 (63.1)
≥ 90	43 (14.5)	44 (15.1)	87 (14.8)
糖尿病の合併 - n (%)			
あり	46 (15.5)	52 (17.8)	98 (16.7)
なし	250 (84.5)	240 (82.2)	490 (83.3)

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-4.1

治療期のベースラインの血圧を [Table 3-14](#) に示す。

全被験者でのベースラインの血圧 (平均値) は, msSBP は 160.3 mmHg, msDBP は 84.9 mmHg, 外来測定による脈圧は 75.4 mmHg, 24 時間 maSBP は 146.6 mmHg, 及び 24 時間 maDBP は 84.2 mmHg であった。ベースラインの血圧に, 投与群間で不均衡はなかった。

**Table 3-14**      **ベースラインの血圧 (A2316 試験, FAS)**

項目	LCZ N = 296	OLM N = 292	全被験者 N = 588
msSBP (mmHg)			
n	296	292	588
平均値	160.5	160.0	160.3
SD	8.41	7.99	8.20
中央値	158.1	158.3	158.3
最小値	149.8	149.5	149.5
最大値	180.3	178.8	180.3
msDBP (mmHg)			
n	296	292	588
平均値	84.6	85.2	84.9
SD	9.74	9.83	9.78
中央値	84.0	84.4	84.3
最小値	60.5	59.0	59.0
最大値	106.3	107.0	107.0

項目	LCZ N = 296	OLM N = 292	全被験者 N = 588
外来測定による脈圧 (mmHg)			
n	296	292	588
平均値	75.9	74.8	75.4
SD	11.09	11.09	11.10
中央値	75.3	75.5	75.3
最小値	47.0	46.0	46.0
最大値	104.8	112.8	112.8
24 時間 maSBP (mmHg)			
n	154	157	311
平均値	147.4	145.7	146.6
SD	12.85	11.64	12.26
中央値	146.6	145.6	146.3
最小値	108.4	115.1	108.4
最大値	182.6	187.7	187.7
24 時間 maDBP (mmHg)			
n	154	157	311
平均値	84.9	83.5	84.2
SD	9.04	9.28	9.18
中央値	86.2	83.8	84.7
最小値	64.5	61.8	61.8
最大値	105.0	108.0	108.0
ABPM による脈圧 (mmHg)			
n	154	157	311
平均値	62.5	62.2	62.3
SD	11.01	10.02	10.50
中央値	62.0	62.6	62.6
最小値	37.8	38.4	37.8
最大値	93.5	105.8	105.8

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-4.2

24 時間 maSBP, 24 時間 maDBP, 及び ABPM による脈圧は, ベースライン及び Week 10 評価時に ABPM が測定された被験者に基づく算出

## A2216 試験

FAS の主な人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 3-15](#) に示す。

全被験者での性別は男性が 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。年齢の平均値は 67.7 歳であり, 75 歳以上の割合は 13.0%であった。被験者のほとんどが既治療であり (99.1%), 4 名が無治療であった。既治療被験者での高血圧罹病期間の平均値は 11.9 年であった。eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 30 以上 60 未満の被験者の割合は, 13.7%であった。肥満 (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) を合併していた被験者の割合は 35.5%, 糖尿病の合併ありの被験者の割合は

28.6%であった。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。

**Table 3-15 主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2216 試験, FAS）**

項目	LCZ N = 229	OLM N = 225	全被験者 N = 454
性別 - n (%)			
男性	119 (52.0)	118 (52.4)	237 (52.2)
女性	110 (48.0)	107 (47.6)	217 (47.8)
人種 - n (%)			
白人	148 (64.6)	144 (64.0)	292 (64.3)
黒人	20 (8.7)	19 (8.4)	39 (8.6)
アジア人	31 (13.5)	31 (13.8)	62 (13.7)
アメリカ先住民	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
その他	27 (11.8)	28 (12.4)	55 (12.1)
民族 - n (%)			
ヒスパニック又はラテン系	64 (27.9)	60 (26.7)	124 (27.3)
中国	11 (4.8)	11 (4.9)	22 (4.8)
日本	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.3)
韓国	17 (7.4)	16 (7.1)	33 (7.3)
混合民族	8 (3.5)	5 (2.2)	13 (2.9)
不明	6 (2.6)	6 (2.7)	12 (2.6)
その他	121 (52.8)	123 (54.7)	244 (53.7)
年齢 (歳)			
n	229	225	454
平均値	68.2	67.2	67.7
SD	5.73	5.97	5.87
年齢区分 1 (歳) - n (%)			
< 65	68 (29.7)	91 (40.4)	159 (35.0)
≥ 65	161 (70.3)	134 (59.6)	295 (65.0)
年齢区分 2 (歳) - n (%)			
< 75	197 (86.0)	198 (88.0)	395 (87.0)
≥ 75	32 (14.0)	27 (12.0)	59 (13.0)
高血圧罹病期間 (年)			
n	224	215	439
平均値	11.4	12.3	11.9
SD	8.93	9.98	9.46
無治療の被験者 - n (%)			
No	228 (99.6)	222 (98.7)	450 (99.1)
Yes	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (0.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
n	229	225	454
平均値	28.6	29.7	29.1

項目	LCZ N = 229	OLM N = 225	全被験者 N = 454
SD	4.47	10.18	7.85
BMI 区分 (kg/m <sup>2</sup> ) - n (%)			
BMI < 20	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.7)
20 ≤ BMI < 25	48 (21.0)	41 (18.2)	89 (19.6)
25 ≤ BMI < 30	94 (41.0)	107 (47.6)	201 (44.3)
BMI ≥ 30	85 (37.1)	76 (33.8)	161 (35.5)
肥満 (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) - n (%)			
なし	144 (62.9)	149 (66.2)	293 (64.5)
あり	85 (37.1)	76 (33.8)	161 (35.5)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )			
n	229	225	454
平均値	78.9	81.5	80.2
SD	19.87	31.91	26.53
eGFR 区分 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) - n (%)			
30 ≤ eGFR < 60	29 (12.7)	33 (14.7)	62 (13.7)
60 ≤ eGFR < 90	149 (65.1)	127 (56.4)	276 (60.8)
eGFR ≥ 90	51 (22.3)	65 (28.9)	116 (25.6)
糖尿病の合併 - n (%)			
なし	164 (71.6)	160 (71.1)	324 (71.4)
あり	65 (28.4)	65 (28.9)	130 (28.6)

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-4.1

ベースラインの血圧を [Table 3-16](#) に示す。

全被験者での中心血圧の測定値 (平均値) は, CASP は 144.45 mmHg, CADP は 90.1 mmHg, CPP は 54.38 mmHg であり, 投与群間で同程度であった。ベースラインの血圧 (平均値) は, msSBP は 161.45 mmHg, msDBP は 87.2 mmHg, 外来測定による脈圧は 74.25 mmHg, MAP は 111.95 mmHg, 24 時間 maSBP は 145.0 mmHg, 及び 24 時間 maDBP は 86.2 mmHg, であった。ベースラインの血圧に, 投与群間で不均衡はなかった。

**Table 3-16** ベースラインの血圧 (A2216 試験, FAS)

項目	LCZ N = 229	OLM N = 225	全被験者 N = 454
平均 CASP (mmHg)			
n	226	220	446
平均値	144.0	144.9	144.45
SD	12.65	12.63	12.64
中央値	143.5	144.0	143.5
最小値	120.0	109.0	109.0
最大値	191.0	199.0	199.0

項目	LCZ N = 229	OLM N = 225	全被験者 N = 454
平均 CADP (mmHg)			
n	226	220	446
平均値	89.0	91.1	90.1
SD	9.58	10.24	9.95
中央値	89.0	91.0	90.0
最小値	67.5	65.0	65.0
最大値	120.5	124.0	124.0
平均 CPP (mmHg)			
n	226	220	446
平均値	54.97	53.78	54.38
SD	11.86	12.95	12.41
中央値	53.75	53.75	53.75
最小値	27.5	26.0	26.0
最大値	88.0	102.0	102.0
平均 PWV (m/sec)			
n	214	214	428
平均値	10.30	10.17	10.24
SD	2.11	1.91	2.01
中央値	10.30	10.15	10.25
最小値	4.3	5.3	4.3
最大値	16.4	17.5	17.5
msSBP (mmHg)			
n	229	225	454
平均値	161.1	161.8	161.45
SD	7.10	7.08	7.09
中央値	160.25	161.25	160.75
最小値	148.0	147.3	147.3
最大値	179.8	178.8	179.8
msDBP (mmHg)			
n	229	225	454
平均値	86.8	87.7	87.2
SD	9.00	9.03	9.01
中央値	87.50	89.00	88.38
最小値	38.3	50.3	38.3
最大値	107.0	106.0	107.0
外来測定による脈圧 (mmHg)			
n	229	225	454
平均値	74.35	74.14	74.25
SD	9.89	10.33	10.10
中央値	72.75	73.00	72.75
最小値	52.5	50.8	50.8
最大値	117.0	120.8	120.8

項目	LCZ N = 229	OLM N = 225	全被験者 N = 454
MAP (mmHg)			
n	229	225	454
平均値	111.53	112.38	111.95
SD	7.00	6.88	6.95
中央値	111.5	112.7	112.17
最小値	77.3	89.8	77.3
最大値	127.3	128.5	128.5
24 時間 maSBP (mmHg)			
n	164	162	326
平均値	145.3	144.6	145.0
SD	14.01	12.83	13.42
中央値	144.9	144.9	144.9
最小値	112.6	106.8	106.8
最大値	185.6	180.4	185.6
24 時間 maDBP (mmHg)			
n	164	162	326
平均値	85.7	86.6	86.2
SD	10.11	9.43	9.8
中央値	84.9	86.7	85.9
最小値	58.6	51.8	51.8
最大値	113.5	109.5	113.5
ABPM による脈圧 (mmHg)			
n	164	162	326
平均値	59.6	58.0	58.8
SD	11.19	11.29	11.25
中央値	59.5	56.9	58.7
最小値	34.0	35.0	34.0
最大値	93.5	104.4	104.4

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-4.2

24 時間 ABPM は、ベースライン及び 12 週時に ABPM が測定された被験者に基づく算出

### A1304 試験

TRTAG の主な人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 3-17](#) に示す。

全被験者での性別は男性が 75.0% を占め、被験者はすべて日本人であった。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。高血圧罹病期間の平均値は 9.4 年であった。eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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。

全被験者でのベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値は、それぞれ 151.6 mmHg、86.9 mmHg であった (5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-4.2)。

**Table 3-17** 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A1304 試験, TRTAG)

項目	LCZ 100 mg N = 6	LCZ 200 mg N = 8	LCZ 400 mg N = 18	全被験者 N = 32
性別 - n (%)				
男性	4 (66.7)	4 (50.0)	16 (88.9)	24 (75.0)
女性	2 (33.3)	4 (50.0)	2 (11.1)	8 (25.0)
人種 - n (%)				
アジア人	6 (100)	8 (100)	18 (100)	32 (100)
民族 - n (%)				
日本人	6 (100)	8 (100)	18 (100)	32 (100)
年齢 (歳)				
n	6	8	18	32
平均値	69.0	71.3	62.3	65.8
SD	5.10	8.80	9.04	9.12
年齢区分 (歳) - n (%)				
< 65	0 (0.0)	2 (25.0)	9 (50.0)	11 (34.4)
≥ 65	6 (100)	6 (75.0)	9 (50.0)	21 (65.6)
< 75	5 (83.3)	5 (62.5)	18 (100)	28 (87.5)
≥ 75	1 (16.7)	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (12.5)
高血圧罹病期間 (年)				
n	6	8	18	32
平均値	6.5	10.5	9.8	9.4
SD	3.02	7.17	6.94	6.44
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
n	6	8	18	32
平均値	24.0	24.4	26.2	25.3
SD	4.08	2.21	3.35	3.31
eGFR 区分 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) - n (%)				
≥ 15 - < 30	2 (33.3)	2 (25.0)	3 (16.7)	7 (21.9)
≥ 30 - < 60	4 (66.7)	6 (75.0)	15 (83.3)	25 (78.1)
UACR (mg/mmol)				
n	6	8	18	32
平均値	16.03	114.13	75.89	74.23
SD	18.491	259.785	185.064	187.467
糖尿病の合併 - n (%)				
あり	1 (16.7)	2 (25.0)	3 (16.7)	6 (18.8)
なし	5 (83.3)	6 (75.0)	15 (83.3)	26 (81.3)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-4.1, Table 14.2-5.1

**A1305 試験**

TRTAG の主な人口統計学的特性及びその他の特性を [Table 3-18](#) に示す。

全被験者での性別は男性が 94.3% を占め、被験者はすべて日本人であった。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。高血圧罹病期間の平均値は 9.3 年であった。eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 30 以上 60 未満であった被験者の割合は 28.6% であった。

全被験者でのベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値は、それぞれ 173.4 mmHg, 112.4 mmHg であった (5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-4.2)。

**Table 3-18 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A1305 試験, TRTAG)**

項目	LCZ 200 mg N = 3	LCZ 400 mg N = 11	LCZ 400 mg + 降圧薬 N = 21	全被験者 N = 35
性別 - n (%)				
男性	3 (100)	9 (81.8)	21 (100)	33 (94.3)
女性	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (5.7)
人種 - n (%)				
アジア人	3 (100)	11 (100)	21 (100)	35 (100)
民族 - n (%)				
日本人	3 (100)	11 (100)	21 (100)	35 (100)
年齢 (歳)				
n	3	11	21	35
平均値	48.0	56.0	49.3	51.3
SD	4.00	12.24	7.57	9.45
年齢区分 (歳) - n (%)				
< 65	3 (100)	8 (72.7)	20 (95.2)	31 (88.6)
≥ 65	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (4.8)	4 (11.4)
< 75	3 (100)	10 (90.9)	21 (100)	34 (97.1)
≥ 75	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.9)
高血圧罹病期間 (年)				
n	3	11	21	35
平均値	13.7	10.8	8.0	9.3
SD	10.02	10.64	6.19	8.08
eGFR 区分 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) - n (%)				
≥ 30 - < 60	0 (0.0)	4 (36.4)	6 (28.6)	10 (28.6)
≥ 60 - < 90	3 (100)	7 (63.6)	15 (71.4)	25 (71.4)
糖尿病の合併 - n (%)				
あり	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (5.7)
なし	3 (100)	10 (90.9)	20 (95.2)	33 (94.3)

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-4.1

## 3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、比較対象試験である A2219 試験、A1306 試験、A2319 試験、A2318 試験、及び長期投与試験である A2219E1 試験の結果を示した。これらの試験を含め、全試験の試験要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

試験結果は、検証試験（A1306 試験）の主要評価項目とした「msSBP のベースラインからの変化量」、副次評価項目とした msDBP のベースラインからの変化量、ABPM、msSBP/msDBP の血圧コントロール率、msSBP 及び msDBP レスポンダー率、外来測定による脈圧の順に示した。これらの評価項目は、それぞれ A2219 試験、A1306 試験、A2319 試験、A2318 試験、A2219E1 試験の順に示した。なお、A2219 試験、A1306 試験、及び A2316 試験で解析した夜間降圧のタイプ別（dipper, non-dipper）の結果は、3.3.3 項に示した。また、A2219 試験及び A2219E1 試験については、全集団の結果に加え、日本人集団の結果（msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量、24 時間 maSBP 及び 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量）も示した。さらに、A1306 試験について、JSH 2019 で改訂された年齢（75 歳未満、75 歳以上）別の降圧目標に基づく msSBP/msDBP の血圧コントロール率及び msSBP 及び msDBP レスポンダー率の事後解析結果を本項に示した。

A1306 試験及び A1304 試験で測定したトラフ時の血漿中サクビトリル、sacubitrilat、及び VAL 濃度の結果は、「1.13.1-1-2.7.2」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 3.2.1 msSBP のベースラインからの変化量

#### 3.2.1.1 A2219 試験

##### 3.2.1.1.1 全集団の結果

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を Table 3-19 に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群で -4.97 mmHg であったのに対し、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ -16.83 mmHg、-17.54 mmHg、及び -20.35 mmHg であり、LCZ の用量増加に伴い msSBP の低下効果が増加した。変化量の投与群間差（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、LCZ 群はプラセボ群に比べて msSBP が低下した。

**Table 3-19 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg	100	-16.83 ( 1.25)		
LCZ 200 mg	98	-17.54 ( 1.27)		
LCZ 400 mg	96	-20.35 ( 1.28)		
プラセボ	92	-4.97 ( 1.30)		
ベースラインからの変化量の投与群間差				
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-11.86 ( 1.79)	(-16.07, -7.65)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-12.57 ( 1.80)	(-16.80, -8.34)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-15.38 ( 1.80)	(-19.63, -11.13)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-2.1b

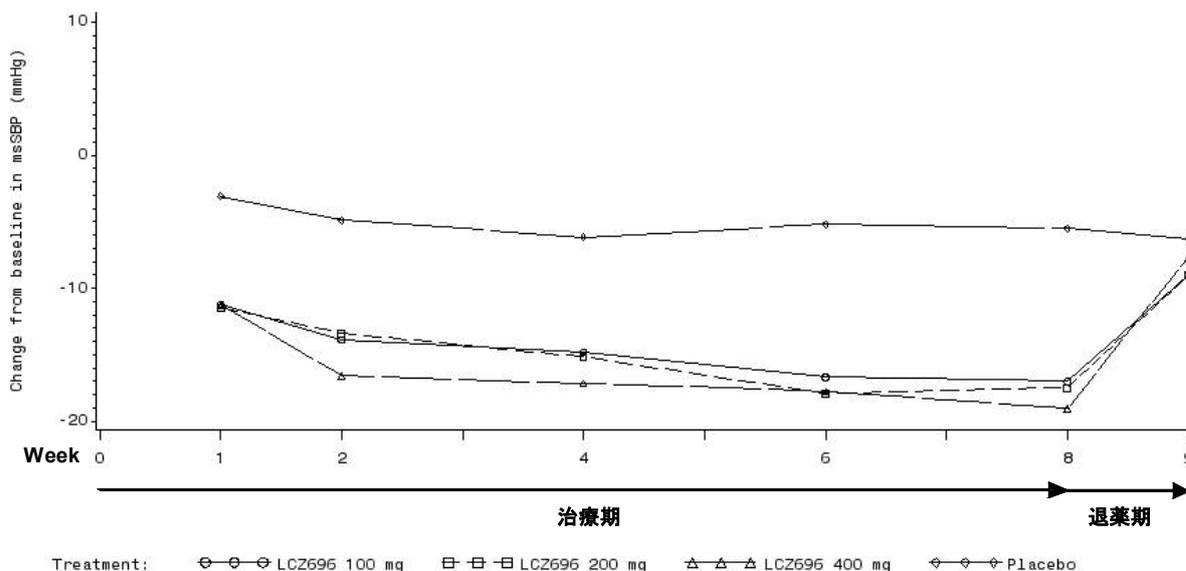
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

最小二乗平均 (LSmean) とその標準誤差 (SE), 95% CI, 及び p 値は, 投与群及び地域を要因とし, msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値及び 95% CI は Dunnett 法により調整した。

msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移を Figure 3-1 に示す。

msSBP は, 投与開始後いずれの投与群も低下した。LCZ 投与群の変化量 (平均値) は投与開始後, Week 1 でプラセボ群より大きく, その傾向は Week 8 まで維持された。Week 2 で, LCZ 400 mg 群の変化量は LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群に比べて大きく, Week 8 も同様であった。

**Figure 3-1 msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A2219 試験, FAS)**



Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Figure 14.2-1.4

### 3.2.1.1.2 日本人集団の結果

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を Table 3-20 に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群で -1.44 mmHg であったのに対し、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ -16.08 mmHg、-16.05 mmHg、及び -16.21 mmHg であった。変化量の投与群間差（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 -14.64 mmHg、-14.61 mmHg、及び -14.77 mmHg であり、LCZ 群はプラセボ群に比べて msSBP が低下した。

msSBP は、投与開始後いずれの投与群も低下した。LCZ 投与群の変化量（平均値）は投与開始後、Week 1 でプラセボ群より大きく、その傾向は Week 8 まで維持された (Figure 3-2)。

**Table 3-20 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**

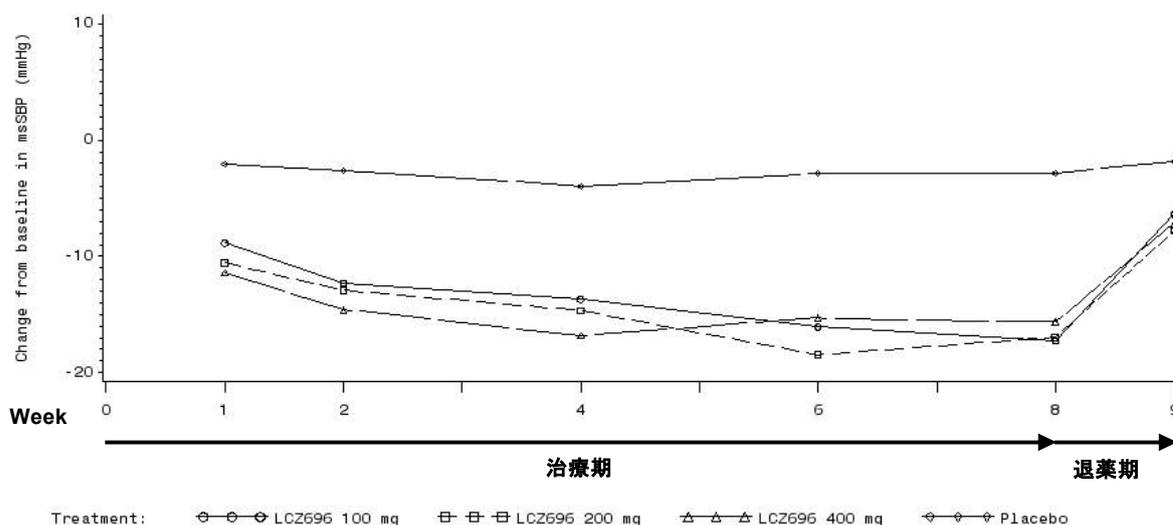
投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)		
LCZ 100 mg	43	-16.08 ( 1.93)		
LCZ 200 mg	48	-16.05 ( 1.83)		
LCZ 400 mg	45	-16.21 ( 1.89)		
プラセボ	43	-1.44 ( 1.93)		
ベースラインからの変化量の投与群間差				
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-14.64 ( 2.72)	(-21.09, -8.19)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-14.61 ( 2.66)	(-20.91, -8.31)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-14.77 ( 2.70)	(-21.16, -8.38)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-2.1bj

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、投与群及び地域を要因とし、msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値及び 95% CI は Dunnett 法により調整した。

**Figure 3-2 msSBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移（A2219 試験, FAS, 日本人集団）**



Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Figure 14.2-1.4j

### 3.2.1.2 A1306 試験

本試験では、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、非劣性が確立でき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することとした。

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 3-21）。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 3-21 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)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		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)		
群間比較	ベースラインからの変化量の投与群間差			
	LSmean (SE)	95% CI	p 値 (非劣性) <sup>a)</sup>	p 値 (優越性) <sup>b)</sup>
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。

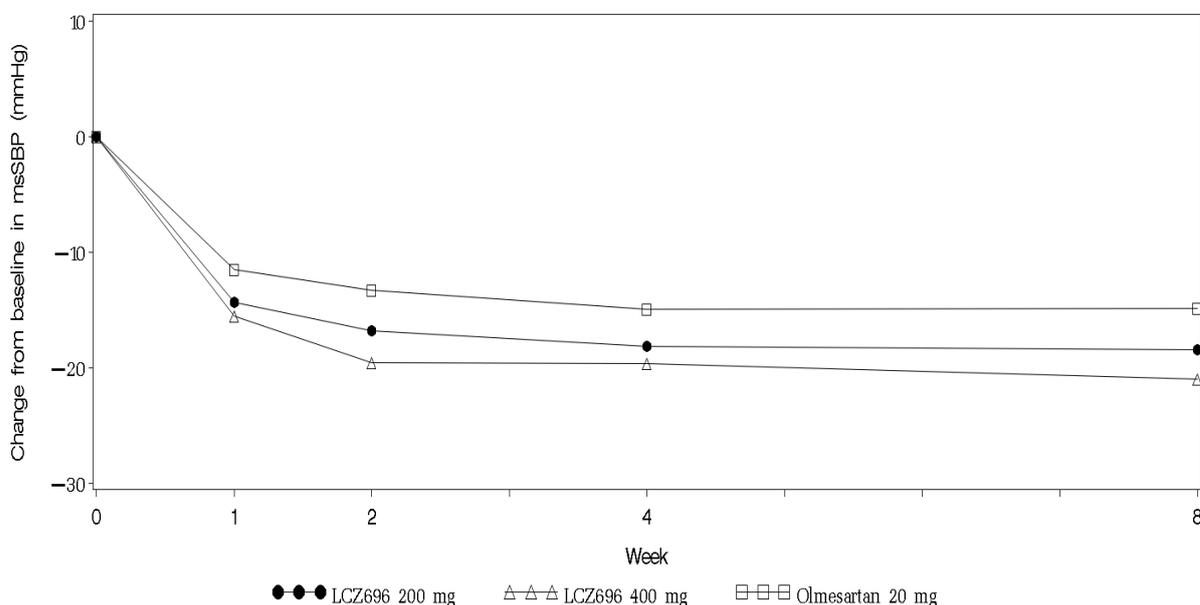
a) 非劣性限界 (2 mmHg) を設定し, LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性を確認した。

b) LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する優越性を検証した。

msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移を [Figure 3-3](#) に示す。

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 3-3 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

### 3.2.1.3 A2319 試験

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を Table 3-22 に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ -19.60 mmHg, -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 5 mg 群に比べて msSBP が低下した。

**Table 3-22 最終評価時の msSBP 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		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg	130	-19.60 ( 1.35)		
AML 5 mg	136	-9.34 ( 1.33)		
群間比較		ベースラインからの変化量の投与群間差		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg		-10.26 ( 1.61)	( -13.44, -7.09)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-3.2a

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。

### 3.2.1.4 A2318 試験

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を Table 3-23 に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 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。

**Table 3-23 最終評価時の msSBP 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)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg	188	-14.21 (1.28)		
OLM 20 mg	187	-10.03 (1.29)		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		-4.17 (1.69)	(-7.49, -0.86)	0.014

Source : 5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-3.2a

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。

### 3.2.1.5 A2219E1 試験

#### 3.2.1.5.1 全集団の結果

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（平均値）を Table 3-24 に示す。

最終評価時の msSBP 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 -24.7 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 -28.2 mmHg であった。LCZ と他の降圧薬（AML, AML + HCTZ）を併用することで、さらなる降圧効果がみられた。

**Table 3-24 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2219E1 試験, TRT）**

投与法別	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)	
		平均値 (SD)	95% CI
LCZ 単独投与	228	-23.0 (11.95)	
LCZ 併用投与	112 <sup>a)</sup>	-28.2 (13.27)	
全被験者	340 <sup>a)</sup>	-24.7 (12.62)	

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1

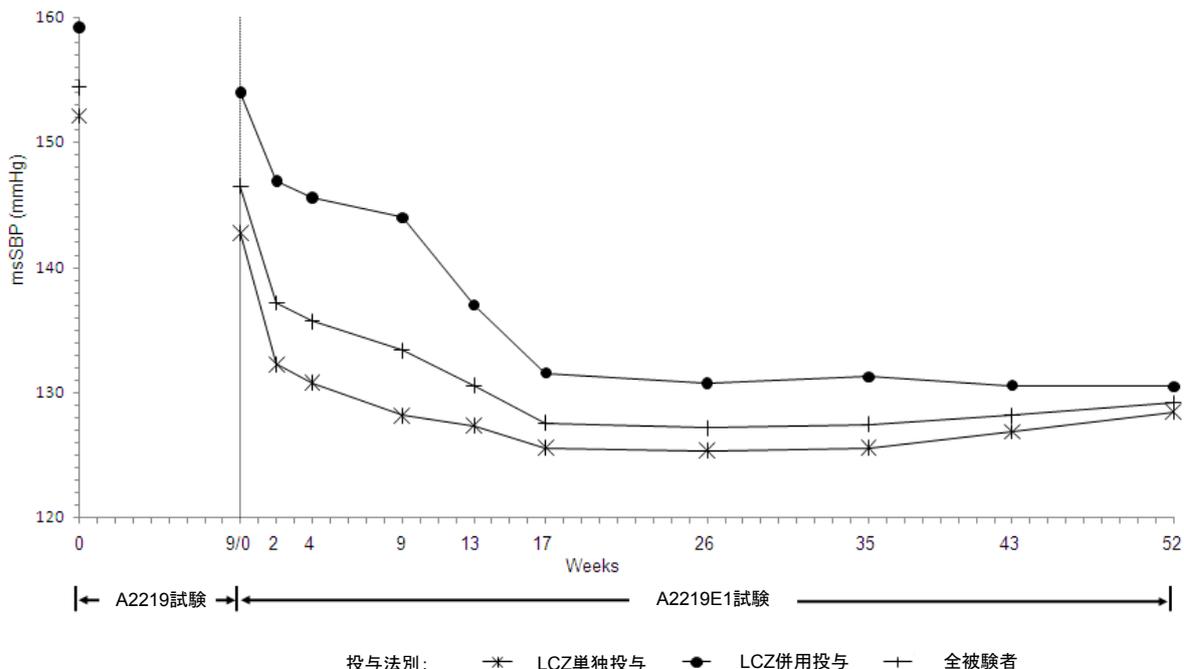
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

a) 1名の被験者は LCZ 200 mg と AML を 1日併用投与後、血圧を測定せず試験を中止したため、有効性の解析に含めなかった。

msSBP の平均値の推移を Figure 3-4 に示す。

msSBP は、全被験者で Week 2 以降に 140 mmHg 未満に低下し、その後 12 ヶ月を通して降圧効果は持続した。

**Figure 3-4 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

### 3.2.1.5.2 日本人集団の結果

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) を Table 3-25 に示す。

最終評価時の msSBP 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 -24.1 mmHg であり、LCZ 併用投与で -28.0 mmHg であった。LCZ と他の降圧薬 (AML, AML + HCTZ) を併用することで、さらなる降圧効果がみられた。

msSBP に対する降圧効果は 12 ヶ月にわたり持続した (5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Figure 14.2-1.1j, Figure 14.2-1.3j)。

**Table 3-25 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団)**

投与方法別	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)	
		平均値	(SD)
LCZ 単独投与	95	-21.5	(10.90)
LCZ 併用投与	62	-28.0	(13.24)
全被験者	157	-24.1	(12.25)

Source : 5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Table 14.2-1.1j, Table 14.2-2.1j  
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

## 3.2.2 msDBP のベースラインからの変化量

### 3.2.2.1 A2219 試験

#### 3.2.2.1.1 全集団の結果

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を [Table 3-26](#) に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果、LCZ のプラセボに対する優越性が示された。最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群で-3.69 mmHg であったのに対し、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ-11.53 mmHg、-10.98 mmHg、及び-12.45 mmHg であり、LCZ 400 mg 群で最大であった。変化量の投与群間差（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-7.84 mmHg、-7.29 mmHg、及び-8.76 mmHg であり、いずれも投与群間に有意な差がみられた（いずれも  $p < 0.0001$ ）。

**Table 3-26 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2219 試験, FAS）**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)		
LCZ 100 mg	100	-11.53 (0.88)		
LCZ 200 mg	98	-10.98 (0.89)		
LCZ 400 mg	96	-12.45 (0.90)		
プラセボ	92	-3.69 (0.92)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-7.84 (1.25)	(-10.79, -4.89)	< 0.0001*
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-7.29 (1.26)	(-10.25, -4.32)	< 0.0001*
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-8.76 (1.26)	(-11.73, -5.78)	< 0.0001*

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-1.1b

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

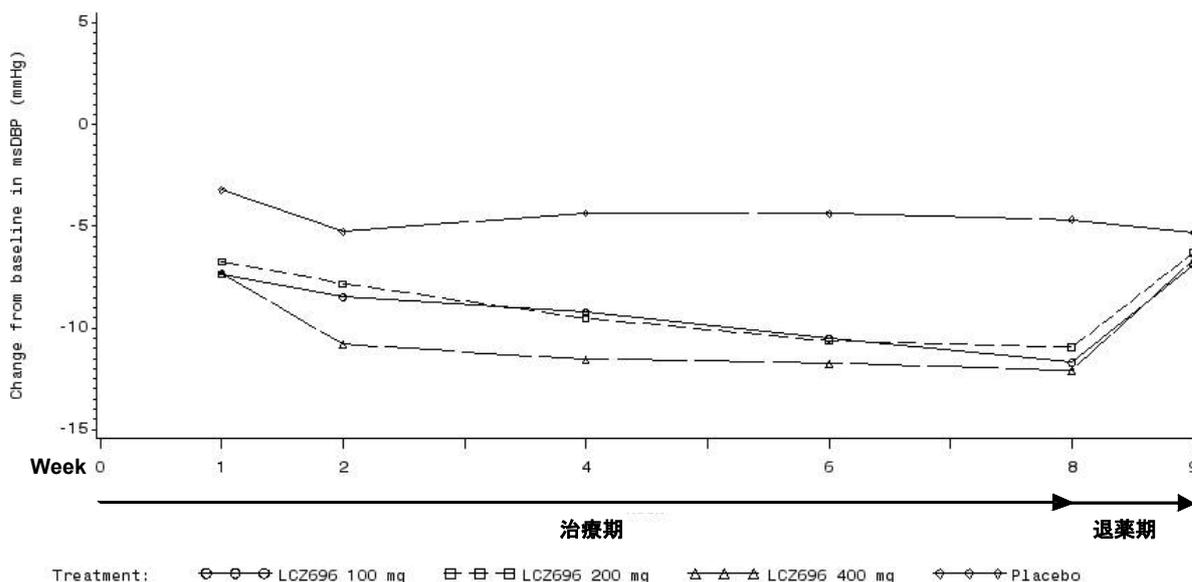
最小二乗平均 (LSmean) とその標準誤差 (SE), 95% CI, 及び p 値は、投与群及び地域を要因とし、msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値及び 95% CI は Dunnett 法により調整した。

\* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を [Figure 3-5](#) に示す。

msDBP は、投与開始後いずれの投与群も低下した。LCZ 投与群の変化量（平均値）は投与開始後、Week 1 でプラセボ群より大きく、その傾向は Week 8 まで維持された。Week 2 以降、LCZ 400 mg 群の変化量は、LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群に比べて大きく、Week 8 も同様であった。

**Figure 3-5 msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移（A2219 試験, FAS)**



Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Figure 14.2-1.2

### 3.2.2.1.2 日本人集団の結果

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を [Table 3-27](#) に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群で -2.81 mmHg であったのに対し、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ -11.16 mmHg、-9.18 mmHg、及び -10.23 mmHg であった。変化量の投与群間差（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 -8.36 mmHg、-6.37 mmHg、及び -7.43 mmHg であり、いずれの LCZ 群もプラセボ群に比べて msDBP が低下した。

msDBP は、投与開始後いずれの投与群も低下した。LCZ 投与群の変化量（平均値）は投与開始後、Week 1 でプラセボ群より大きく、その傾向は Week 8 まで維持された ([Figure 3-6](#))。

**Table 3-27 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**

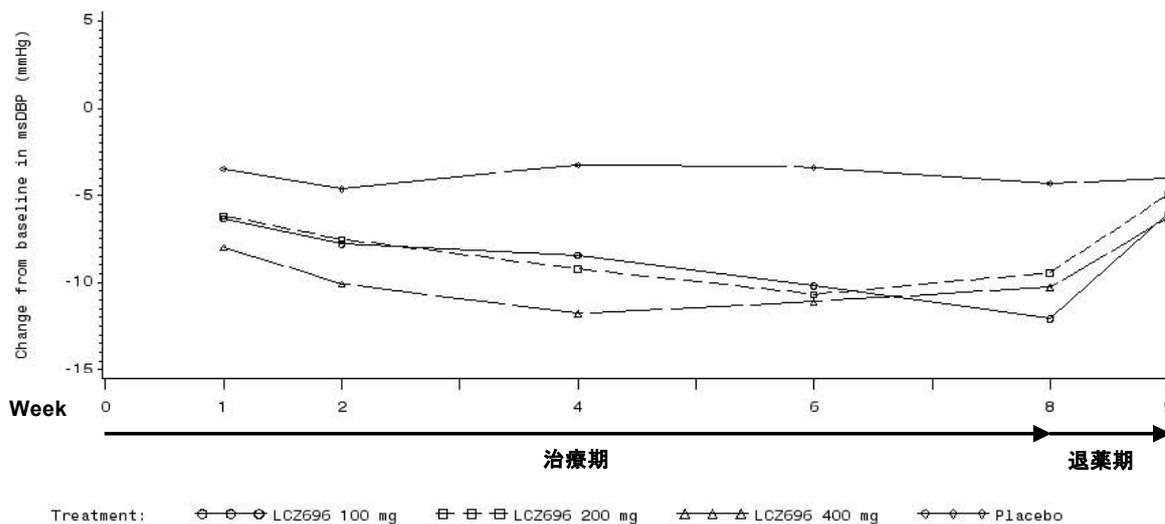
投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg	43	-11.16 (1.41)		
LCZ 200 mg	48	-9.18 (1.33)		
LCZ 400 mg	45	-10.23 (1.37)		
プラセボ	43	-2.81 (1.41)		
ベースラインからの変化量の投与群間差				
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-8.36 (1.99)	(-13.06, -3.65)	0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-6.37 (1.94)	(-10.96, -1.78)	0.0035
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-7.43 (1.97)	(-12.08, -2.77)	0.0006

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-1.1bj

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, 投与群及び地域を要因とし, msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値及び 95% CI は Dunnett 法により調整した。

**Figure 3-6 msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) の推移 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**



Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Figure 14.2-1.2j

### 3.2.2.2 A1306 試験

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を [Table 3-28](#) に示す。

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。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 msDBP 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 3-28 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)		
群間比較	ベースラインからの変化量の投与群間差			
	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

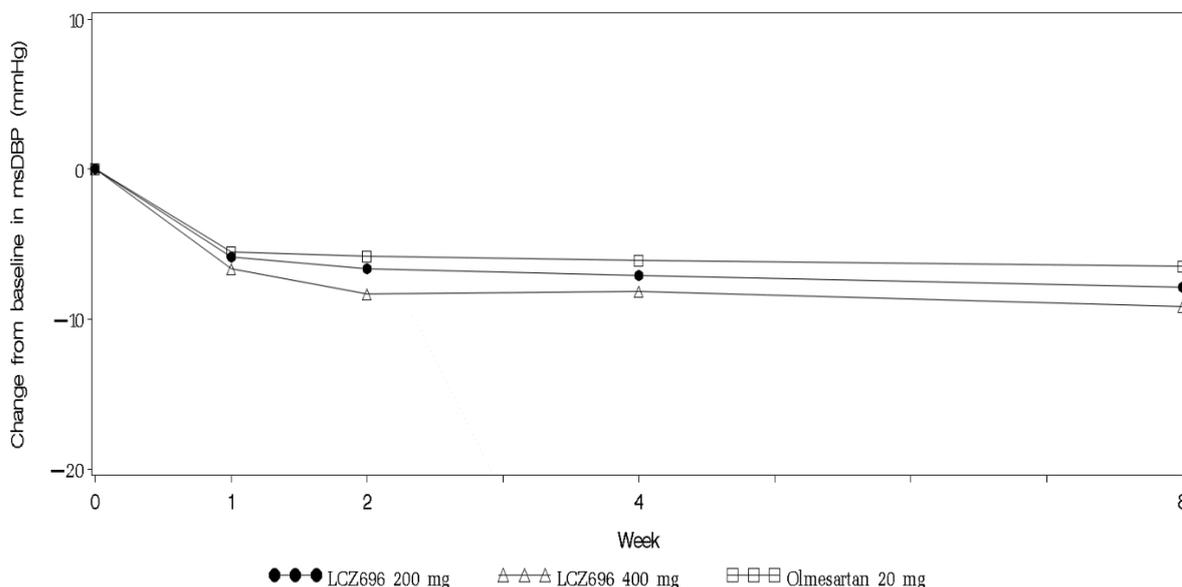
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

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。

msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を [Figure 3-7](#) に示す。

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 3-7 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-Figure14.2-1.4

### 3.2.2.3 A2319 試験

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を Table 3-29 に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ -9.22 mmHg, -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。

**Table 3-29 最終評価時の msDBP 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		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg	130	-9.22 (0.83)		
AML 5 mg	136	-3.96 (0.82)		
ベースラインからの変化量の投与群間差				
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg		-5.26 (0.99)	(-7.21, -3.32)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-3.5a

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、投与群及び地域を要因とし、msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。

### 3.2.2.4 A2318 試験

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を Table 3-30 に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 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。

**Table 3-30 最終評価時の msDBP 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)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg	188	-7.52 ( 0.70)		
OLM 20 mg	187	-4.47 ( 0.71)		
群間比較		ベースラインからの変化量の投与群間差		
LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg		-3.05 ( 0.92)	( -4.86, -1.23)	0.001

Source : 5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-3.5a

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、投与群及び地域を要因とし、msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。

### 3.2.2.5 A2219E1 試験

#### 3.2.2.5.1 全集団の結果

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）を Table 3-31 に示す。

最終評価時の 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-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-17.3 mmHg であった。LCZ と他の降圧薬（AML, AML + HCTZ）を併用することで、さらなる降圧効果がみられた。

**Table 3-31 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2219E1 試験, TRT）**

投与方法別	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)	
		平均値 (SD)	p 値
LCZ 単独投与	228	-15.7 ( 7.49)	
LCZ 併用投与	112 <sup>a)</sup>	-17.3 ( 7.60)	
全被験者	340 <sup>a)</sup>	-16.2 ( 7.55)	

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1

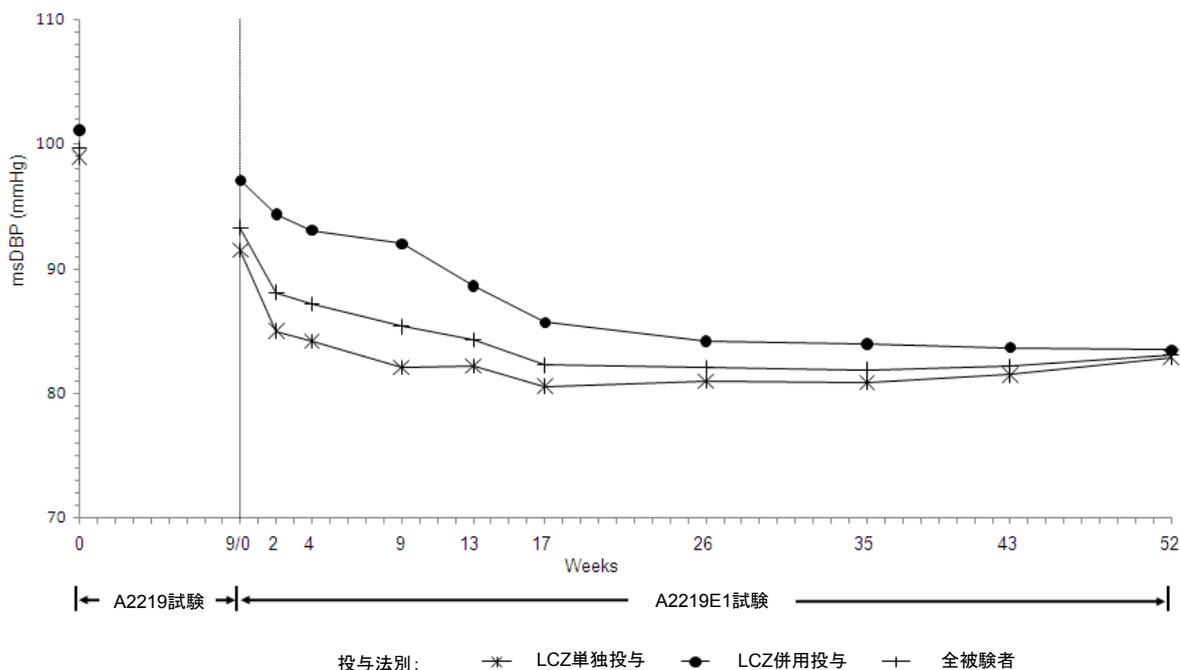
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

a) 1名の被験者は LCZ 200 mg と AML を 1日併用投与後、血圧を測定せず試験を中止したため、有効性の解析に含めなかった。

msDBP の平均値の推移を Figure 3-8 に示す。

msDBP は、全被験者で Week 2 以降に 90 mmHg 未満に低下し、その後 12 ヶ月を通して msDBP の低下効果は持続した。

**Figure 3-8 msDBP (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 14.2-1.1

### 3.2.2.5.2 日本人集団の結果

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) を Table 3-32 に示す。

最終評価時の 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 -16.1 mmHg であり、LCZ 併用投与で -17.1 mmHg であった。LCZ と他の降圧薬 (AML, AML + HCTZ) を併用することで、さらなる msDBP の低下効果がみられた。

msDBP に対する降圧効果は 12 ヶ月にわたり持続した (5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Figure 14.2-1.1j, Figure 14.2-1.3j)。

**Table 3-32 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団)**

投与方法別	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)	
		平均値	(SD)
LCZ 単独投与	95	-15.4	(7.84)
LCZ 併用投与	62	-17.1	(7.05)
全被験者	157	-16.1	(7.56)

Source : 5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Table 14.2-1.1j, Table 14.2-2.1j  
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### 3.2.3 ABPM

#### 3.2.3.1 A2219 試験

##### 3.2.3.1.1 全集団の結果

- 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 のベースラインからの変化量を [Table 3-33](#) に示す。  
最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群より大きかった。変化量は LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群で同程度であったが、LCZ 100 mg 群では他の 2 用量に比べて小さかった。

**Table 3-33 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2219 試験, FAS）**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg	81	-13.07 (0.65)		
LCZ 200 mg	84	-15.18 (0.64)		
LCZ 400 mg	82	-15.98 (0.65)		
プラセボ	73	0.19 (0.68)		
群間比較		ベースラインからの変化量の投与群間差		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-13.26 (0.93)	(-15.10, -11.42)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-15.37 (0.92)	(-17.18, -13.56)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-16.17 (0.92)	(-17.99, -14.36)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.4

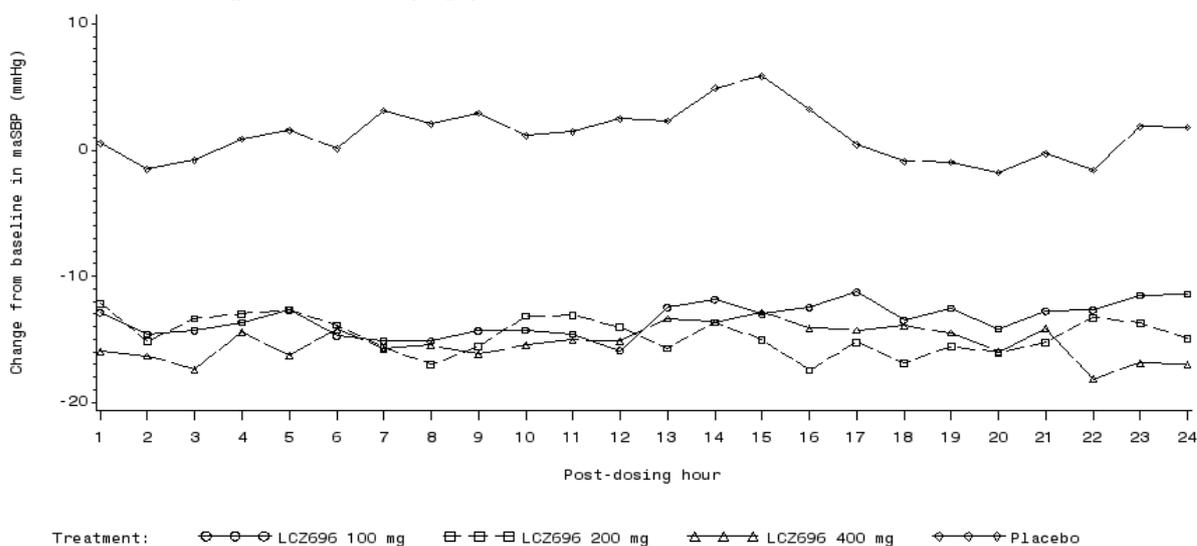
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

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, 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 maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）を [Figure 3-9](#) に示す。

最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量（平均値）は、24 時間にわたるすべての時点でいずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった。

**Figure 3-9 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）（A2219 試験, FAS）**



Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Figure 14.2-2.3

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 3-34 に示す。

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった。また、変化量は、LCZ 100 mg 群よりも LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群で大きかったが、これらの 2 用量では同程度であった。

**Table 3-34 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2219 試験, FAS）**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg	81	-8.34 (0.50)		
LCZ 200 mg	84	-9.33 (0.49)		
LCZ 400 mg	82	-9.69 (0.50)		
プラセボ	73	0.28 (0.52)		
ベースラインからの変化量の投与群間差				
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-8.62 (0.71)	(-10.02, -7.22)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-9.61 (0.70)	(-10.99, -8.22)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-9.97 (0.71)	(-11.36, -8.58)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.1

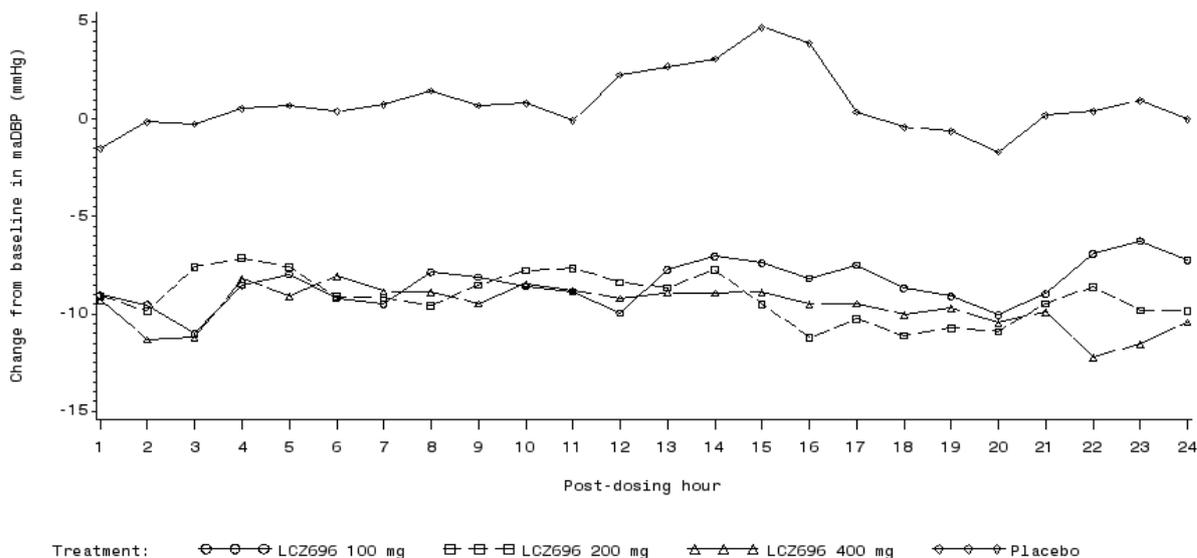
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

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, 地域, 及び投与後時間 (1~24 時間) を要因, ベースラインの 24 時間 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 モデルにより算出した。

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）を Figure 3-10 に示す。

最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量（平均値）は、24 時間にわたるすべての時点でいずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった。

**Figure 3-10 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）（A2219 試験, FAS）**



Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Figure 14.2-2.1

- 最終評価時の昼間及び夜間の maSBP

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.9）。変化量は、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ -13.29 mmHg、-14.62 mmHg、及び -16.58 mmHg であり、LCZ の用量増加に伴い増加した。

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、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.10）。変化量は、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ -12.27 mmHg、-16.14 mmHg、及び -14.65 mmHg であり、用量との関係は明確ではなかった。

- 最終評価時の昼間及び夜間の maDBP

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.7）。変化量は、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ-8.46 mmHg、-8.65 mmHg、及び-9.77 mmHg であり、LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群で同程度であったが LCZ 400 mg 群では他の 2 用量に比べて大きかった。

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）は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.8）。変化量は、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ-7.96 mmHg、-10.36 mmHg、及び-9.47 mmHg であり、用量との関係は明確ではなかった。

- T/P 比

最終評価時の 24 時間 maSBP の変化量の T/P 比は、LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ 0.67（投与 15 時間後）、0.79（投与 15 時間後）、及び 0.97（投与 7 時間後）であった。maDBP では、それぞれ 0.56（投与 12 時間後）、0.65（投与 16 時間後）、及び 0.74（投与 15 時間後）であった。いずれも T/P 比は 0.5 を上回った（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.3b, Table 14.2-4.6b）。

### 3.2.3.1.2 日本人集団の結果

- 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 のベースラインからの変化量を Table 3-35 に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった。変化量は LCZ 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群でそれぞれ-12.78 mmHg、-13.32 mmHg、及び-14.75 mmHg であった。最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量は、24 時間にわたるすべての時点でいずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.5aj, Figure 14.2-2.3j）。

**Table 3-35 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)		
LCZ 100 mg	38	-12.78 (0.96)		
LCZ 200 mg	40	-13.32 (0.93)		
LCZ 400 mg	41	-14.75 (0.92)		
プラセボ	34	2.70 (1.02)		

群間比較	ベースラインからの変化量の投与群間差		
	LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ	-15.48 (1.41)	(-18.26, -12.70)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ	-16.02 (1.38)	(-18.75, -13.29)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ	-17.46 (1.37)	(-20.17, -14.75)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.4j

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, 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 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を [Table 3-36](#) に示す。

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった。変化量は LCZ 100 mg 群, 200 mg 群, 及び 400 mg 群でそれぞれ -8.33 mmHg, -8.69 mmHg, 及び -9.88 mmHg であった。最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量は, 24 時間にわたるすべての時点でいずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて大きかった (5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.2aj, Figure 14.2-2.1j)。

**Table 3-36 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg	38	-8.33 ( 0.74)		
LCZ 200 mg	40	-8.69 ( 0.72)		
LCZ 400 mg	41	-9.88 ( 0.71)		
プラセボ	34	1.46 ( 0.78)		
群間比較		ベースラインからの変化量の投与群間差		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-9.79 ( 1.07)	(-11.91, -7.67)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-10.15 ( 1.06)	(-12.25, -8.05)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-11.34 ( 1.05)	(-13.42, -9.25)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.1j

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, 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の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

### 3.2.3.2 A1306 試験

- 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 のベースラインからの変化量を [Table 3-37](#) に示す。

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。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, LCZ 400 mg 群の変化量は, LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。

**Table 3-37 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

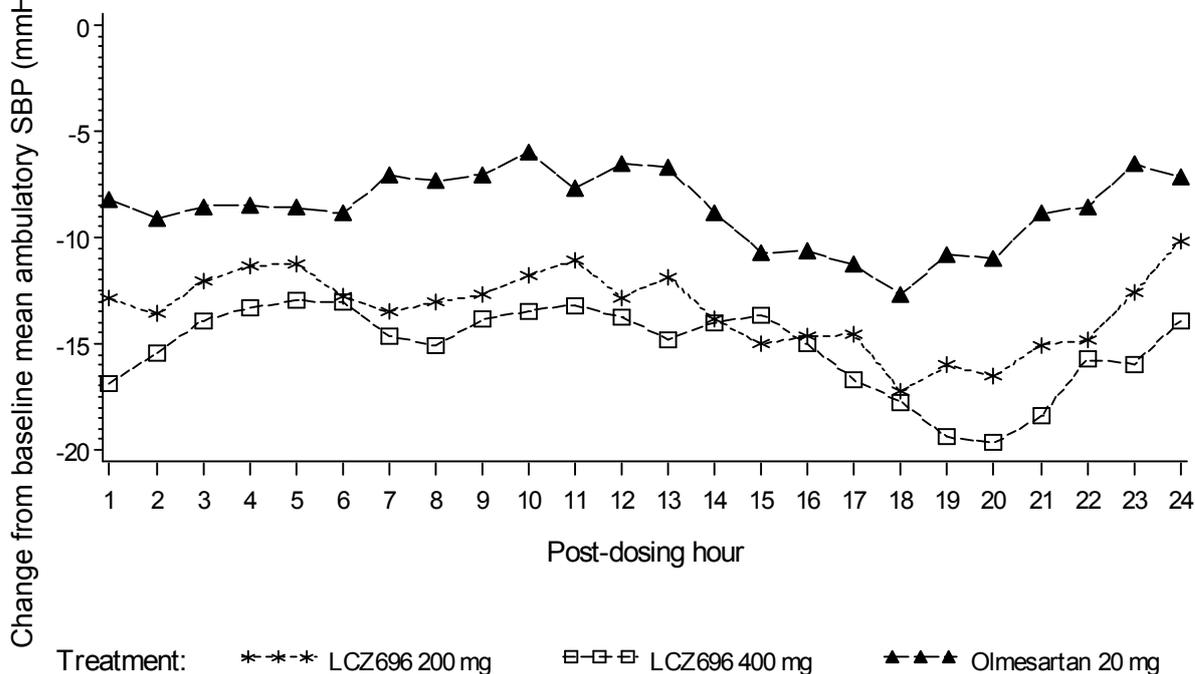
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

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。

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) を [Figure 3-11](#) に示す。

LCZ 投与群での最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量 (平均値) は, 24 時間にお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 3-11 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 のベースラインからの変化量を Table 3-38 に示す。

最終評価時の 24 時間 maDBP は、LCZ 200 mg 群、400 mg 群、及び OLM 20 mg 群でいずれもベースラインから低下した。最終評価時の 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 3-38 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)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		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

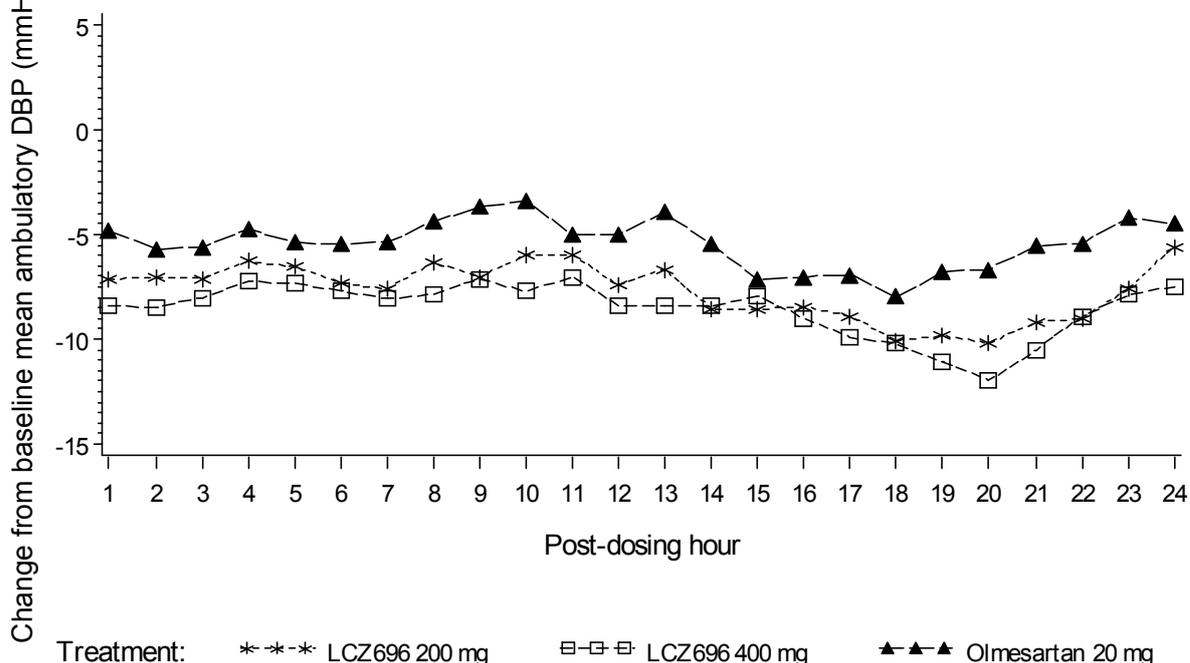
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

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。

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) を [Figure 3-12](#) に示す。

LCZ 投与群での最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量 (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 3-12 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 のベースラインからの変化量を Table 3-39 に示す。

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。

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、LCZ 400 mg 群の変化量は、LCZ 200 mg 群に比べて大きかった。

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、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 3-39 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 のベースラインからの変化量を [Table 3-40](#) に示す。

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。

最終評価時の昼間の maDBP の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 -2.06 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 -2.03 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 3-40 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)**

		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	-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	
		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	-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 3-41](#) 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 3-41 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)		
群間比較	ベースラインからの変化量の投与群間差			
	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 3-42 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 3-42 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。

### 3.2.3.3 A2319 試験

- 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を [Table 3-43](#) に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, 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 ( $p < 0.001$ )。

**Table 3-43 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

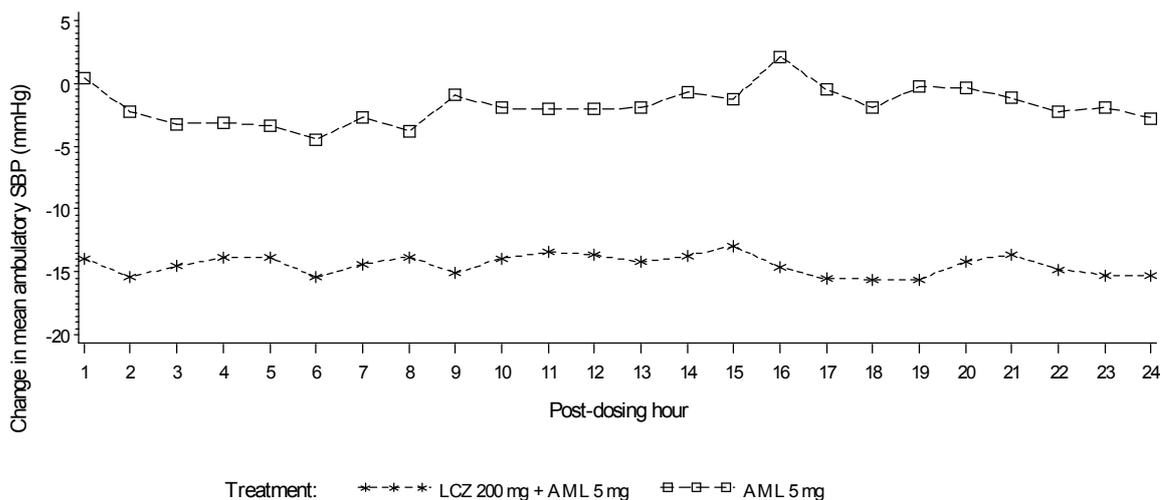
最小二乗平均 (LSmean) とその標準誤差 (SE), 95% CI, 及び p 値は, 投与群, 地域, 投与後時間 (1~24 時間) を要因, ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし, 投与群と投与後時間との交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

\* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

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）を Figure 3-13 に示す。

LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量（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 3-13 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 のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 3-44 に示す。

最終評価時のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ -8.03 mmHg, -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、AML 5 mg 群に比べ LCZ200 mg + AML5 mg 群で 24 時間 maDBP が低下した。

**Table 3-44 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)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg	123	-8.03 ( 0.38)		
AML 5 mg	128	-0.33 ( 0.37)		
群間比較		ベースラインからの変化量の投与群間差		
		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

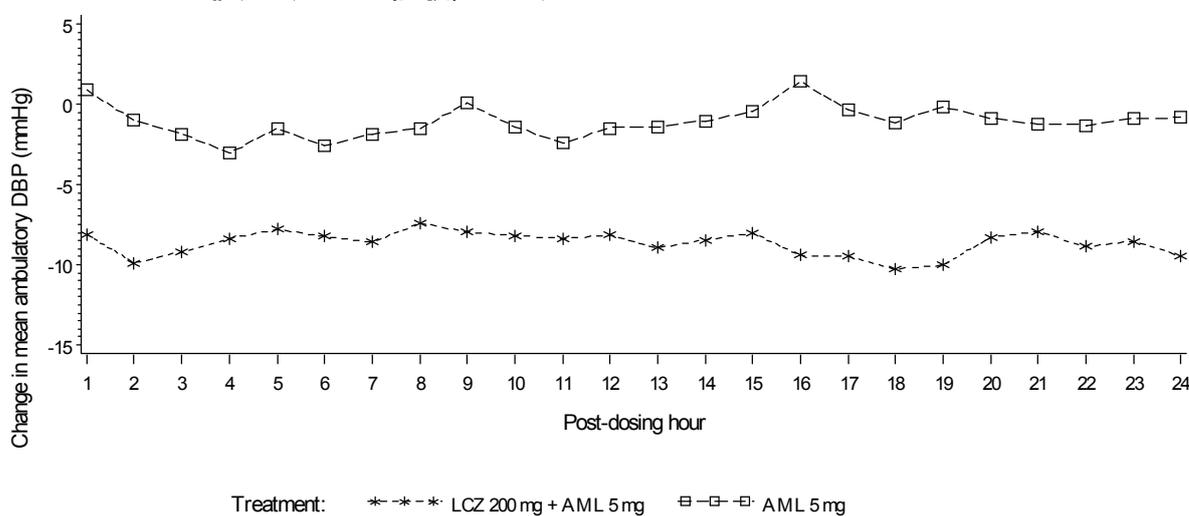
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

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。

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) を Figure 3-14 に示す。

LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量 (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 3-14 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

### 3.2.3.4 A2318 試験

- 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を Table 3-45 に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 群で -4.26 mmHg，OLM 群で -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 3-45 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)	95% CI	p 値
LCZ 200 mg	167	-4.26 (0.60)		
OLM 20 mg	164	-1.07 (0.61)		
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

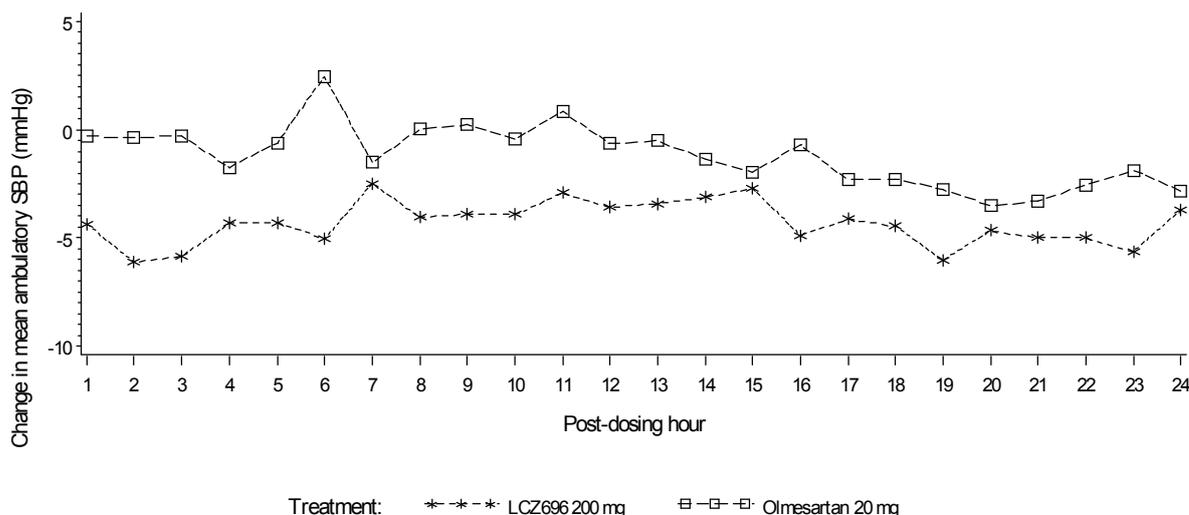
最小二乗平均 (LSmean) とその標準誤差 (SE)，95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間 (1~24 時間) を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルを用いて算出した (共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた)。

\* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

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）を Figure 3-15 に示す。

LCZ 群の最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量（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 3-15 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  
最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 3-46 に示す。  
最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 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 3-46 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)	95% CI	p 値
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

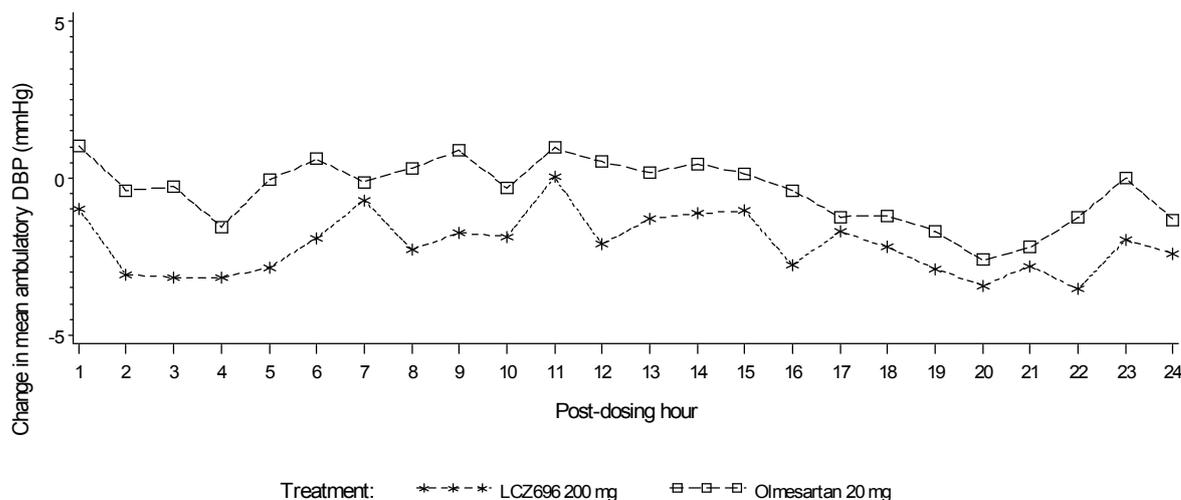
N = ベースライン及び最終評価時に 24 時間 maDBP が測定された被験者数

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)。

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) を Figure 3-16 に示す。

LCZ 群の最終評価時の 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 3-16 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

### 3.2.4 msSBP / msDBP の血圧コントロール率

#### 3.2.4.1 A2219 試験

##### 3.2.4.1.1 全集団の結果

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を [Table 3-47](#) に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 5.69 (2.761~11.72) , 6.85 (3.284~14.27) , 8.27 (3.954~17.29) ]。msSBP / msDBP の血圧コントロール率は LCZ の用量増加に伴い上昇した (47.0%, 49.0%, 54.2%)。

**Table 3-47 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219 試験, FAS)**

群間比較 (A vs. B)	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	オッズ比	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ	47/100 (47.0)	14/92 (15.2)	5.69	(2.761, 11.72)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ	48/98 (49.0)	14/92 (15.2)	6.85	(3.284, 14.27)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ	52/96 (54.2)	14/92 (15.2)	8.27	(3.954, 17.29)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-3.1

N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

オッズ比, 95% CI, 及び p 値は, 投与群及び地域を要因とし, msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

血圧コントロール率の定義: 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

##### 3.2.4.1.2 日本人集団の結果

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を [Table 3-48](#) に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 6.11 (1.941~19.21) , 6.80 (2.186~21.18) , 5.69 (1.817~17.84) ]。

**Table 3-48 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**

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
LCZ 100 mg vs. プラセボ	18/ 43( 41.9)	5/ 43( 11.6)	6.11	(1.941, 19.21)	0.0020
LCZ 200 mg vs. プラセボ	20/ 48( 41.7)	5/ 43( 11.6)	6.80	(2.186, 21.18)	0.0009
LCZ 400 mg vs. プラセボ	18/ 45( 40.0)	5/ 43( 11.6)	5.69	(1.817, 17.84)	0.0028

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験- Table 14.2-3.1j

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

オッズ比, 95% CI, 及び p 値は, 投与群及び地域を要因とし, msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

血圧コントロール率の定義: 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

### 3.2.4.2 A1306 試験

A1306 試験では、事後解析として、JSH 2019 で改訂された降圧目標のうち、年齢別の目標値に注目した血圧コントロール率を算出した。その結果を Table 3-50 に示した。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 3-49 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は、いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 1.67 (1.23~2.26) , 2.00 (1.47~2.71) ]。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 (43.9%, 46.5%)。

LCZ 投与群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は、8 週間を通し、いずれの時点も 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 3-49 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A1306 試験, FAS)**

群間比較 (A vs. B)	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	オッズ比	95% CI	p 値
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

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-3.1

N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

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。

血圧コントロール率の定義：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最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率の事後解析

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 3-50 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は、LCZ 400 mg 群では 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) ] , 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%)。

**Table 3-50 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (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
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

Source : 5.3.5.3-3-A1306 試験-Table 14.2-3.1nc

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

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。

血圧コントロール率の定義 (JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析) : 75 歳未満の被験者では, 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, 75 歳以上の被験者では, 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

### 3.2.4.3 A2319 試験

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 AML 5 mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 4.04 (2.35~6.95)] (Table 3-51)。また, いずれの時点も, LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は, AML 5 mg 群に比べて高かった (5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-4.6)。

**Table 3-51 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2319 試験, FAS)**

群間比較 (A vs. B)	投与群 A n/N (%)	投与群 B n/N (%)	オッズ比	95% CI	p 値
LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg	89/130 (68.5)	46/136 (33.8)	4.04	( 2.35, 6.95)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-4.1

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

オッズ比, 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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

血圧コントロール率の定義 : 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

### 3.2.4.4 A2318 試験

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)] (Table 3-52)。

**Table 3-52 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2318 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
LCZ 200 mg vs OLM 20 mg	76/188 (40.4)	52/187 (27.8)	1.83	(1.16, 2.88)	0.010

Source : 5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-4.1

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

オッズ比, 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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

血圧コントロール率の定義 : 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

### 3.2.4.5 A2219E1 試験

#### 3.2.4.5.1 全集団の結果

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 3-53 に, その経時推移を Table 3-54 に示す。

全被験者での最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は, 75.3%であった。msSBP / msDBP の血圧コントロール率は, Month 8 まで経時的に上昇し, その後 Month 12 まで 75%以上で推移した。また, LCZ 単独投与, 併用投与での最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率はそれぞれ 77.2%, 71.4%であった。いずれの群も msSBP / msDBP の血圧コントロール率は Month 8 まで経時的に上昇し, その後 Month 12 まで, LCZ 単独投与では 75%以上で, LCZ 併用投与では一定で推移した (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.3)。

**Table 3-53 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219E1 試験, TRT)**

投与法別	n/N	%
LCZ 単独投与	176/228	77.2
LCZ 併用投与	80/112 <sup>a)</sup>	71.4
全被験者	256/340 <sup>a)</sup>	75.3

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.3

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

a) 1名の被験者は LCZ 200 mg と AML を 1日併用投与後, 血圧を測定せず試験を中止したため, 有効性の解析に含めなかった。

ベースラインは A2219 試験の Week 0 の測定値とし, 最終評価時は Month 12 の測定値とした。Month 12 の測定値が欠測の場合は, LOCF 法を用いて A2219E1 試験の Week 0 を含まないそれ以降の測定値により補完した。

**Table 3-54 msSBP / msDBP の血圧コントロール率の経時推移 (A2219E1 試験, TRT)**

Week / Month	EXT Week 0	Week 4	Month 2	Month 4	Month 6	Month 8	Month 10	Month 12	最終評価時	
全被験者	% (n/N)	21.4 (73/341)	57.6 (196/340)	65.5 (220/336)	82.6 (275/333)	84.2 (277/329)	86.4 (280/324)	82.9 (267/322)	76.6 (246/321)	75.3 (256/340 <sup>a)</sup> )

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.3

N = ベースライン及び来院時に血圧が測定された被験者数

EXT Week 0 : A2219E1 試験開始時

a) 1名の被験者は LCZ 200 mg と AML を 1日併用投与後、血圧を測定せず試験を中止したため、有効性の解析に含めなかった。

ベースラインは A2219 試験の Week 0 の測定値とし、最終評価時は Month 12 の測定値とした。Month 12 の測定値が欠測の場合は、LOCF 法を用いて A2219E1 試験の Week 0 を含まないそれ以降の測定値により補完した。

### 3.2.4.5.2 日本人集団の結果

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を [Table 3-55](#) に示す。

全被験者での最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は、75.8%であった。msSBP / msDBP の血圧コントロール率は、Month 8 まで経時的に上昇し、その後 Month 12 まで 75%以上で推移した (5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.3j)。

**Table 3-55 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団)**

投与方法別	n/N	%
LCZ 単独投与	73/95	76.8
LCZ 併用投与	46/62	74.2
全被験者	119/157	75.8

Source : 5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.3j

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

ベースラインは A2219 試験の Week 0 の測定値とし、最終評価時は Month 12 の測定値とした。Month 12 の測定値が欠測の場合は、LOCF 法を用いて A2219E1 試験の Week 0 を含まないそれ以降の測定値により補完した。

## 3.2.5 レスポンダー率

### 3.2.5.1 A2219 試験

#### 3.2.5.1.1 全集団の結果

- msSBP のレスポナー率

最終評価時の msSBP のレスポナー率を [Table 3-56](#) に示す。

最終評価時の msSBP のレスポナー率は、いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 3.79 (2.038~7.042), 4.81 (2.556, 9.055), 5.69 (2.998, 10.81)]。msSBP のレスポナー率は LCZ の用量増加に伴い上昇した (59.0%, 63.3%, 68.8%)。

**Table 3-56 最終評価時の msSBP のレスポonder率 (A2219 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
LCZ 100 mg vs. プラセボ	59/100 (59.0)	27/92 (29.3)	3.79	(2.038, 7.042)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ	62/98 (63.3)	27/92 (29.3)	4.81	(2.556, 9.055)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ	66/96 (68.8)	27/92 (29.3)	5.69	(2.998, 10.81)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-3.8

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

オッズ比, 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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msSBP のレスポonder率の定義: 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

- msDBP のレスポonder率

最終評価時の msDBP のレスポonder率を [Table 3-57](#) に示す。

最終評価時の msDBP のレスポonder率は, いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 5.90 (3.082~11.28), 6.56 (3.389~12.71), 7.85 (4.005~15.37)]。msDBP のレスポonder率は LCZ の用量増加に伴い上昇した (65.0%, 65.3%, 69.8%)。

**Table 3-57 最終評価時の msDBP のレスポonder率 (A2219 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
LCZ 100 mg vs. プラセボ	65/100 (65.0)	24/92 (26.1)	5.90	(3.082, 11.28)	< 0.0001
LCZ 200 mg vs. プラセボ	64/98 (65.3)	24/92 (26.1)	6.56	(3.389, 12.71)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ	67/96 (69.8)	24/92 (26.1)	7.85	(4.005, 15.37)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-3.7

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

オッズ比, 95% CI, 及び p 値は, 投与群及び地域を要因とし, msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msDBP のレスポonder率の定義: 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

### 3.2.5.1.2 日本人集団の結果

- msSBP のレスポonder率

最終評価時の msSBP のレスポonder率を [Table 3-58](#) に示す。

最終評価時の msSBP のレスポonder率は, いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 4.65 (1.828~11.84), 3.83 (1.544~9.504), 3.26 (1.310~8.114)]。

**Table 3-58 最終評価時の msSBP のレスポonder率 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**

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
LCZ 100 mg vs. プラセボ	26/ 43( 60.5)	11/ 43( 25.6)	4.65	(1.828, 11.84)	0.0013
LCZ 200 mg vs. プラセボ	26/ 48( 54.2)	11/ 43( 25.6)	3.83	(1.544, 9.504)	0.0038
LCZ 400 mg vs. プラセボ	24/ 45( 53.3)	11/ 43( 25.6)	3.26	(1.310, 8.114)	0.0111

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-3.8j

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

オッズ比, 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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msSBP のレスポonder率の定義: 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

- msDBP のレスポonder率

最終評価時の msDBP のレスポonder率を [Table 3-59](#) に示す。

最終評価時の msDBP のレスポonder率は, いずれの LCZ 投与群もプラセボ群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 6.01 (2.207~16.38), 7.28 (2.698~19.64), 7.34 (2.691~20.01)]。msDBP のレスポonder率は LCZ の用量増加に伴い上昇した (55.8%, 58.3%, 60.0%)。

**Table 3-59 最終評価時の msDBP のレスポonder率 (A2219 試験, FAS, 日本人集団)**

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
LCZ 100 mg vs. プラセボ	24/ 43( 55.8)	8/ 43( 18.6)	6.01	(2.207, 16.38)	0.0005
LCZ 200 mg vs. プラセボ	28/ 48( 58.3)	8/ 43( 18.6)	7.28	(2.698, 19.64)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ	27/ 45( 60.0)	8/ 43( 18.6)	7.34	(2.691, 20.01)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-3.7j

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

オッズ比, 95% CI, 及び p 値は, 投与群及び地域を要因とし, msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msDBP のレスポonder率の定義: 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

### 3.2.5.2 A1306 試験

A1306 試験では, 事後解析として, JSH 2019 で改訂された降圧目標のうち, 年齢別の目標値に注目したレスポonder率を算出した。その結果を以下に示した。

- msSBP のレスポonder率

最終評価時の msSBP のレスポonder率を [Table 3-60](#) に示す。

最終評価時の msSBP のレスポonder率は、いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 1.86 (1.39~2.48) , 2.40 (1.79~3.22) ]。また、LCZ 400 mg 群の msSBP のレスポonder率は、LCZ 200 mg 群に比べて高かった (57.9%, 63.1%)。

LCZ 投与群の msSBP のレスポonder率は、8 週間を通し、いずれの時点も OLM 20 mg 群に比べて高かった (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-3.9)。

**Table 3-60 最終評価時の msSBP のレスポonder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
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

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-3.8

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

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。

msSBP のレスポonder率の定義 : 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最終評価時の msSBP のレスポonder率の事後解析を Table 3-61 に示す。

最終評価時の msSBP のレスポonder率は、いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 1.39 (1.04~1.86) , 1.91 (1.43~2.55) ]。また、LCZ 400 mg 群の msSBP のレスポonder率は、LCZ 200 mg 群に比べて高かった (44.2%, 52.2%)。

**Table 3-61 最終評価時の msSBP のレスポonder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
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

Source : 5.3.5.3-3-A1306 試験-Table 14.2-3.8nc

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

ベースラインは Week 0, 最終評価時は Week 8 又は LOCF の値とした。

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。

msSBP のレスポonder率の定義 (JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析) : 75 歳未満の被験者では、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 以上となった被験者の割合、75 歳以上の被験者では 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

- msDBP のレスポonder率

最終評価時の msDBP のレスポonder率を Table 3-62 に示す。

最終評価時の msDBP のレスポonder率は、いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 1.66 (1.20~2.31) , 1.87 (1.34~2.61) ]。また、LCZ 400 mg 群の msDBP のレスポonder率は、LCZ 200 mg 群に比べて高かった (69.5%, 70.1%)。

LCZ 投与群における msDBP のレスポonder率は、8 週間を通し、いずれの時点も OLM 20 mg 群に比べてやや高かった (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-3.11)。

**Table 3-62 最終評価時の msDBP のレスポonder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
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 14.2-3.10

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

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。

msDBP のレスポonder率の定義 : 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最終評価時の msDBP のレスポonder率の事後解析を Table 3-63 に示す。

最終評価時の msDBP のレスポonder率は、いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95% CI) 1.36 (1.02~1.82) , 1.65 (1.23~2.21) ]。また、LCZ 400 mg 群の msDBP のレスポonder率は、LCZ 200 mg 群に比べて高かった (51.7%, 55.6%)。

**Table 3-63 最終評価時の msDBP のレスポonder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
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 14.2-3.10nc

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

ベースラインは Week 0, 最終評価時は Week 8 又は LOCF の値とした。

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。

msDBP のレスポonder率の定義 (JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析) : 75 歳未満の被験者では、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 以上となった被験者の割合、75 歳以上の被験者では、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

### 3.2.5.3 A2319 試験

最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率は、LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で AML 5 mg 群に比べていずれも高かった [オッズ比 (95% CI) 4.67 (2.71~8.07) , 3.21 (1.57~6.57) ] (Table 3-64) 。また、いずれの時点も、LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の msSBP のレスポonder率、及び msDBP のレスポonder率は、AML 5 mg 群に比べて高かった (5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-4.9, Table 14.2-4.10) 。

**Table 3-64 最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2319 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		p 値
			比	95% CI	
msSBP のレスポonder率 <sup>a)</sup> LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg	98/130 (75.4)	53/136 (39.0)	4.67	(2.71, 8.07)	<0.001
msDBP のレスポonder率 <sup>b)</sup> LCZ 200 mg + AML 5 mg vs. AML 5 mg	112/130 (86.2)	95/136 (69.9)	3.21	(1.57, 6.57)	0.001

Source : 5.3.5.1-6-A2319 試験-Table 14.2-4.4, Table 14.2-4.5

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、投与群及び地域を要因とし、msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

b) オッズ比, 95% CI, 及び p 値は、投与群及び地域を要因とし、msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msSBP のレスポonder率の定義 : 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

msDBP のレスポonder率の定義 : 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

### 3.2.5.4 A2318 試験

最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率は、LCZ 群で OLM 群に比べていずれも高かった [オッズ比 (95% CI) 1.78 (1.15~2.73) , 1.80 (1.11, 2.92) ] (Table 3-65) 。

**Table 3-65 最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2318 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
msDBP のレスポonder率 <sup>b)</sup> LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	137/188 (72.9)	115/187 (61.5)	1.80	(1.11, 2.92)	0.017

Source : 5.3.5.1-8-A2318 試験-Table 14.2-4.4, Table 14.2-4.5

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、投与群及び地域を要因とし、msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

b) オッズ比, 95% CI, 及び p 値は、投与群及び地域を要因とし、msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msSBP のレスポonder率の定義 : 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

msDBP のレスポonder率の定義 : 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

### 3.2.5.5 A2219E1 試験

#### 3.2.5.5.1 全集団の結果

最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率を Table 3-66 に示す。

全被験者での最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率は、それぞれ 90.6%, 87.6% であった。msSBP 及び msDBP のレスポonder率は、いずれも Month 8 まで増加し、Month 12 まで約 90% で推移した。また、LCZ 単独投与、併用投与別では、最終評価時の msSBP のレスポonder率はそれぞれ 90.8%, 90.2%, msDBP のレスポonder率はそれぞれ 88.2%, 86.6% であった。msSBP のレスポonder率は、いずれも経時的に増加し、LCZ 単独投与では併用投与に比べて高かった。Month 12 の値はいずれも約 90% であった (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.2)。msDBP のレスポonder率は、LCZ 単独投与では Month 4 まで増加し、Month 10 まで約 95% で推移した。Month 12 では 89.2% であった。LCZ 併用投与では、Month 8 まで増加し、Month 12 まで約 85% で推移した (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.1)。

**Table 3-66 最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2219E1 試験, TRT)**

投与方法別	msSBP レスポonder率		msDBP レスポonder率	
	n/N	%	n/N	%
LCZ 単独投与	207/228	90.8	201/228	88.2
LCZ 併用投与	101/112 <sup>a)</sup>	90.2	97/112 <sup>a)</sup>	86.6
全被験者	308/340 <sup>a)</sup>	90.6	298/340 <sup>a)</sup>	87.6

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2

N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

a) 1名の被験者は LCZ 200 mg と AML を 1日併用投与後、血圧を測定せず試験を中止したため、有効性の解析に含めなかった。

msSBP のレスポonder率の定義 : 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

msDBP のレスポonder率の定義 : 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

#### 3.2.5.5.2 日本人集団の結果

最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率を Table 3-67 に示す。

全被験者での最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率は、それぞれ 90.4%, 87.9% であった。msSBP のレスポonder率は、Month 10 まで、msDBP のレスポonder率は、Month 8 まで経時的に上昇し、その後 Month 12 まで約 90% で推移した (5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.1j, Table 14.2-3.2j)。

**Table 3-67 最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポonder率 (A2219E1 試験, TRT, 日本人集団)**

投与方法別	msSBP レスポonder率		msDBP レスポonder率	
	n/N	%	n/N	%
LCZ 単独投与	87/95	91.6	83/95	87.4
LCZ 併用投与	55/62	88.7	55/62	88.7
全被験者	142/157	90.4	138/157	87.9

Source : 5.3.5.3-1-A2219E1 試験-Table 14.2-3.1j, Table 14.2-3.2j

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

msSBP のレスポonder率の定義 : 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

msDBP のレスポonder率の定義 : 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

### 3.2.6 外来測定による脈圧

#### 3.2.6.1 A2219 試験

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を [Table 3-68](#) に示す。

最終評価時の外来測定による脈圧 (msSBP - msDBP) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, プラセボ群で -1.09 mmHg であったのに対し, LCZ 100 mg 群, 200 mg 群, 及び 400 mg 群でそれぞれ -5.11 mmHg, -6.49 mmHg, 及び -7.82 mmHg であり, 脈圧は LCZ の用量増加に伴い低下した。変化量の投与群間差 (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 -4.01 mmHg, -5.40 mmHg, 及び -6.73 mmHg であり, いずれの投与群でも LCZ 群ではプラセボ群に比べて脈圧が低下した。

**Table 3-68 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 (A2219 試験, FAS)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg	100	-5.11 (0.81)		
LCZ 200 mg	98	-6.49 (0.83)		
LCZ 400 mg	96	-7.82 (0.83)		
プラセボ	92	-1.09 (0.85)		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ 100 mg vs. プラセボ		-4.01 ( 1.16)	(-6.30, -1.73)	0.0006
LCZ 200 mg vs. プラセボ		-5.40 ( 1.17)	(-7.70, -3.31)	< 0.0001
LCZ 400 mg vs. プラセボ		-6.73 ( 1.17)	(-9.04, -4.43)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-2.9

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, 投与群及び地域を要因とし, 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。

### 3.2.6.2 A1306 試験

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を Table 3-69 に示す。

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。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, -3.96 mmHg であり、いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて脈圧が低下した。

**Table 3-69 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)		
群間比較	ベースラインからの変化量の投与群間差			
	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。

## 3.3 部分集団における結果の比較

本項は「特別な患者集団を対象とした臨床試験」として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) の結果, 並びに各試験で実施した「主な人口統計学的特性及びその他の特性」及び「夜間降圧のタイプ」を因子とした部分集団解析結果を示した。

### 3.3.1 特別な患者集団における臨床試験

#### 3.3.1.1 高齢者の高血圧患者 (A2316 試験)

##### (1) msSBP のベースラインからの変化量

Week 10 評価時の msSBP のベースラインからの変化量を Table 3-70 に示す。

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) は、LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-22.71 mmHg, -16.11 mmHg であった。変

化量の投与群間差（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 3-70 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。

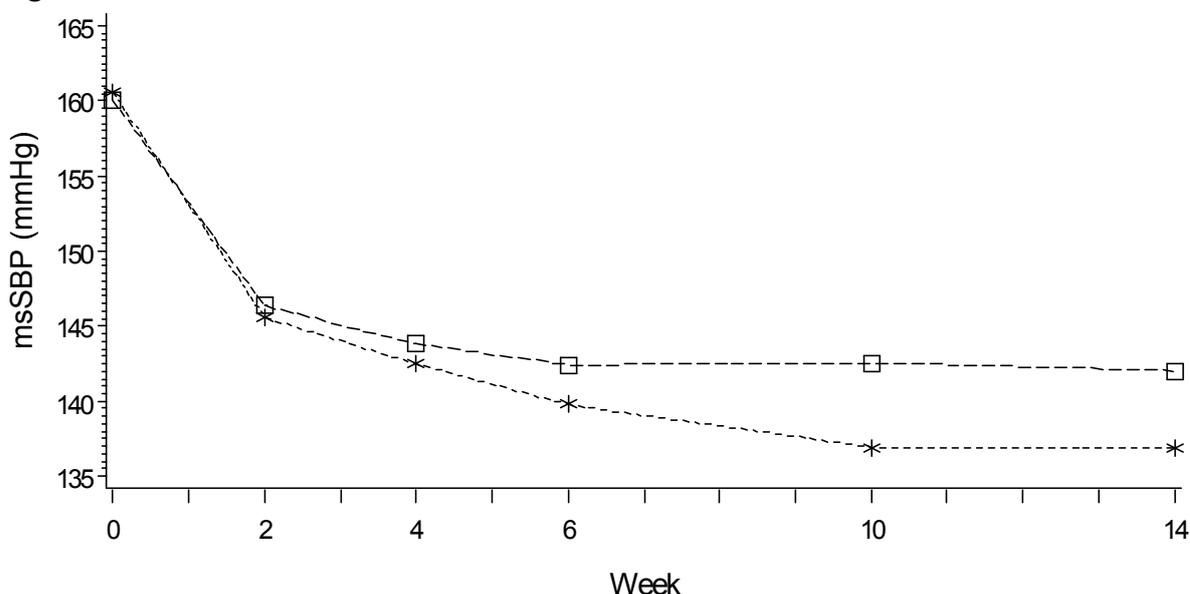
Week 4 評価時（LCZ 100 mg と OLM 10 mg の比較）の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-17.64 mmHg, -15.81 mmHg であった。投与群間（LCZ 群 – OLM 群）に大きな差はみられなかった（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-1.2a）。

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 のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-22.53 mmHg, -16.75 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 – OLM 群）は-5.78 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べ msSBP が低下した（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-1.2c）。

msSBP の平均値の推移を [Figure 3-17](#) に示す。

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

**Figure 3-17 msSBP（平均値）の推移（A2316 試験, FAS）**



Treatment: \*\*\* LCZ696    □-□-□ Olmesartan

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Figure 14.2-1.1

**(2) msDBP のベースラインからの変化量**

Week 10 評価時の msDBP のベースラインからの変化量を Table 3-71 に示す。

Week 10 評価時（LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較）の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-8.58 mmHg, -6.49 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 - OLM 群）は-2.09 mmHg であり、LCZ 群は OLM 群に比べて msDBP が低下した。

**Table 3-71 Week 10 評価時の msDBP 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)	95% CI	p 値
LCZ	295	-8.58 (0.47)		
OLM	291	-6.49 (0.48)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		-2.09 (0.65)	(-3.37, -0.81)	0.001

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table14.2-2.2b

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、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。

Week 4 評価時 (LCZ 100 mg と OLM 10 mg の比較) の msDBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-6.08 mmHg, -5.58 mmHg であった (5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-2.2a)。

Week 14 評価時 (LCZ 200 mg 又は 400 mg と OLM 20 mg 又は 40 mg の比較) の msDBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-7.92 mmHg, -5.97 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は-1.95 mmHg であった (5.3.5.1-5-A2316 試験-Table14.2-2.2c)。

### (3) ABPM

Week 10 評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を [Table 3-72](#) に示す。

Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-14.23 mmHg, -9.14 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は-5.09 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて maSBP が低下した。

**Table 3-72 Week 10 評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (A2316 試験, FAS)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ	154	-14.23 (0.56)		
OLM	157	-9.14 (0.56)		
群間比較		ベースラインからの変化量の投与群間差		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		-5.09 (0.76)	(-6.58, -3.60)	< 0.001

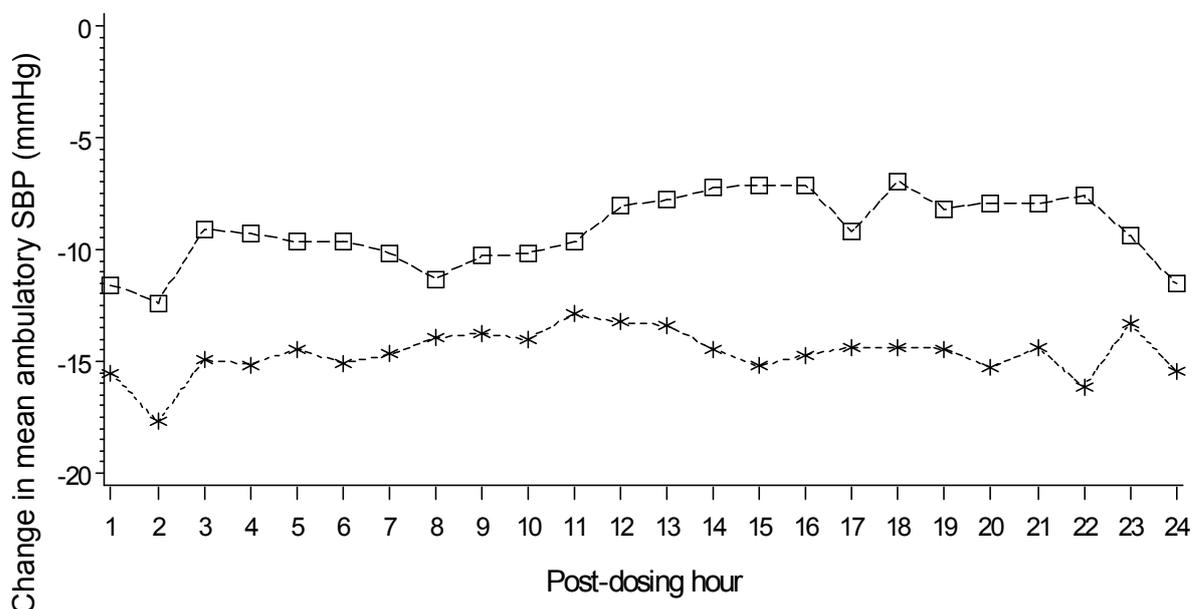
Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-5.1

N = ベースライン及び Week 10 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, 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の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

Week 10 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) を [Figure 3-18](#) に示す。

LCZ 群の Week 10 の maSBP のベースラインからの変化量 (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。Week 10 の maDBP の変化量の 24 時間推移についても同様の傾向がみられた (5.3.5.1-5-A2316 試験-Figure 14.2-1.8, Table 14.2-5.6a)。

**Figure 3-18** Week 10 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) (A2316 試験, FAS)



Treatment: \*\*\* LCZ696      □-□-□ Olmesartan

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Figure 14.2-1.6

Week 10 評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 3-73 に示す。

Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ -6.95 mmHg, -4.47 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は -2.47 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて maDBP が低下した。

**Table 3-73** Week 10 評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 (A2316 試験, FAS)

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)		
LCZ	154	-6.95 (0.31)		
OLM	157	-4.47 (0.31)		
群間比較		ベースラインからの変化量の投与群間差		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		-2.47 (0.42)	(-3.30, -1.65)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-5.5

N = ベースライン及び Week 10 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, 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の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

- Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の昼間及び夜間の maSBP

Week 10 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を Table 3-74 に示す。

Week 10 評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-14.32 mmHg, -10.02 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は-4.30 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて昼間の maSBP が低下した。

Week 10 評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-13.97 mmHg, -7.68 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は-6.28 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて夜間の maSBP が低下した。

**Table 3-74 Week 10 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 (A2316 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	154	-14.32 (0.96)	
	OLM	157	-10.02 (0.96)	
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較			LSmean (SE)	95% CI p 値
LCZ vs. OLM			-4.30 (1.31)	(-6.89, -1.72) 0.001
		ベースラインからの変化量 (mmHg)		
投与群		N	LSmean (SE)	
夜間	LCZ	154	-13.97 (0.96)	
	OLM	157	-7.68 (0.96)	
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較			LSmean (SE)	95% CI p 値
LCZ vs. OLM			-6.28 (1.31)	(-8.87, -3.70) <0.001

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-5.3

N = ベースライン及び Week 10 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, 地域, 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, 投与群と時間の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

- Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の昼間及び夜間の maDBP

Week 10 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を Table 3-75 に示す。

Week 10 評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-7.04 mmHg, -4.88 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は-2.16 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて昼間の maDBP が低下した。

Week 10 評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ-6.70 mmHg, -3.61 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 - OLM 群）は-3.09 mmHg であり、LCZ 群は OLM 群に比べて夜間の maDBP が低下した。

**Table 3-75 Week 10 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 (A2316 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	154	-7.04 (0.55)		
	OLM	157	-4.88 (0.56)		
			ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較			LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM			-2.16 (0.76)	(-3.65, -0.66)	0.005
投与群		N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
			LSmean (SE)		
夜間	LCZ	154	-6.70 (0.55)		
	OLM	157	-3.61 (0.56)		
			ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較			LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM			-3.09 (0.76)	(-4.58, -1.60)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-5.7

N = ベースライン及び Week 10 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, 地域, 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, 投与群と時間の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

#### (4) msSBP / msDBP の血圧コントロール率

Week 10 評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を [Table 3-76](#) に示す。

Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は, OLM 群に比べて LCZ 群で高かった [オッズ比 (95% CI) 2.13 (1.49~3.05)]。また, 10 週間を通し, いずれの時点も, 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 (5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-4.6)。

**Table 3-76 Week 10 評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率 (A2316 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
LCZ vs. OLM	175/295 ( 59.3)	130/291 ( 44.7)	2.13	( 1.49, 3.05)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-4.1b

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

オッズ比, 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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

血圧コントロール率の定義: 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

### (5) レスポンダー率

- msSBP のレスポナー率

Week 10 評価時の msSBP のレスポナー率を [Table 3-77](#) に示す。

Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の msSBP のレスポナー率は, OLM 群に比べて LCZ 群で高かった [オッズ比 (95% CI) 2.67 (1.88~3.78)]。また, 10 週間を通し, いずれの時点も LCZ 群の msSBP のレスポナー率は, OLM 群に比べて高かった (5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-4.9)。

**Table 3-77 Week 10 評価時の msSBP のレスポナー率 (A2316 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
LCZ vs. OLM	208/295 ( 70.5)	142/291 ( 48.8)	2.67	( 1.88, 3.78)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-4.4b

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

オッズ比, 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ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msSBP のレスポナー率の定義: 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

- msDBP のレスポナー率

Week 10 評価時の msDBP のレスポナー率を [Table 3-78](#) に示す。

Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の msDBP のレスポナー率は, OLM 群に比べて LCZ 群で高かった [オッズ比 (95% CI) 2.19 (1.16~4.13)]。また, 10 週間を通し, いずれの時点も LCZ 群の msDBP のレスポナー率は, OLM 群に比べて高かった (5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-4.10)。

**Table 3-78 Week 10 評価時の msDBP のレスポonder率 (A2316 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
LCZ vs. OLM	275/295 (93.2)	254/291 (87.3)	2.19	(1.16, 4.13)	0.015

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-4.5b

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

オッズ比, 95% CI, 及び p 値は, 投与群及び地域を要因とし, msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

msDBP のレスポonder率の定義: 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

### (6) 外来測定による脈圧

Week 10 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を Table 3-79 に示す。

Week 10 評価時 (LCZ 200 mg と OLM 20 mg の比較) の外来測定による脈圧 (msSBP - msDBP) のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ -14.21 mmHg, -9.76 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は -4.45 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて脈圧が低下した。

**Table 3-79 Week 10 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 (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	-14.21 (0.63)		
OLM	291	-9.76 (0.64)		
群間比較	ベースラインからの変化量の投与群間差			
	LSmean (SE)	95% CI	p 値	
LCZ vs. OLM	-4.45 (0.88)	(-6.18, -2.72)	< 0.001	

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.2-3.2

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, 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。

### 3.3.1.2 高齢で脈圧の高い高血圧患者 (A2216 試験)

#### (1) msSBP のベースラインからの変化量

主要評価時 (Week 12) の msSBP のベースラインからの変化量を Table 3-80 に示す。

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 (LCZ 群 - OLM 群) は -6.27 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて msSBP が低下した。

最終評価時 (Week 52) の msSBP のベースラインからの変化量は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-80 主要評価時の msSBP 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	226	-20.84 (1.06)		
OLM	222	-14.57 (1.07)		
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		-6.27 (1.49)	(-9.21, -3.34)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-5.2a

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, 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。

## (2) msDBP のベースラインからの変化量

主要評価時 (Week 12) の msDBP のベースラインからの変化量を Table 3-81 に示す。

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 (LCZ 群 - OLM 群) は-2.28 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて msDBP が低下した。

最終評価時 (Week 52) の msDBP のベースラインからの変化量は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-81 主要評価時の msDBP 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	226	-7.86 (0.58)		
OLM	222	-5.58 (0.59)		
ベースラインからの変化量の投与群間差				
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		-2.28 (0.82)	(-3.89, -0.67)	0.006

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-6.2a

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, 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。

### (3) ABPM

- 主要評価時 (Week 12) の maSBP のベースラインからの変化量  
 主要評価時 (Week 12) の maSBP のベースラインからの変化量を [Table 3-82](#) に示す。  
 主要評価時の maSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群で -13.25 mmHg, OLM 群で -9.14 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は -4.10 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて maSBP が低下した。

**Table 3-82 主要評価時の maSBP 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	164	-13.25 (0.62)		
OLM	162	-9.14 (0.62)		
投与群間比較	ベースラインからの変化量の投与群間差			
	LSmean (SE)	95% CI	p 値	
LCZ vs. OLM	-4.10 (0.87)	(-5.82, -2.39)	< 0.001	

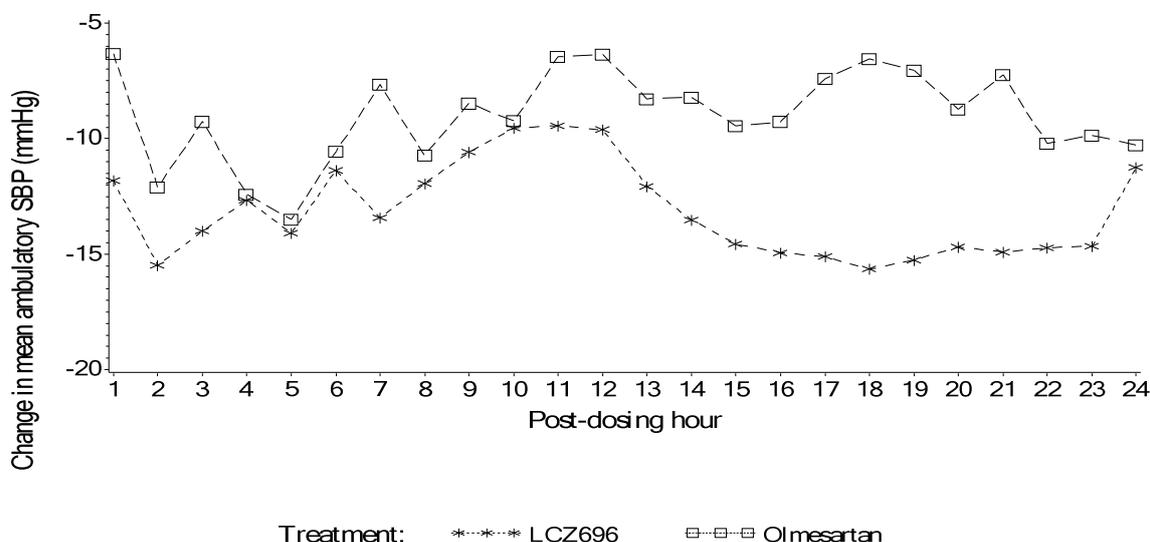
Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-9.1a

ベースライン及び投与 12 週間後の評価時点で ABPM による血圧が測定された被験者のみを含めた。最小二乗平均 (LSmean) とその標準誤差 (SE), 95% CI, 及び p 値は, 投与群, 地域, 及び投与後時間 (1~24 時間) を要因, 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)。

主要評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量 (平均値) を [Figure 3-19](#) に示す。maSBP の変化量 (平均値) は, 24 時間にわたるすべての時点で LCZ 群では OLM 群に比べて大きく, 特に夜間において LCZ 群で OLM 群よりも maSBP の低下がみられた。

最終評価時 (Week 52) の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの平均変化量は, 「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Figure 3-19 主要評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）（A2216 試験, FAS）**



Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Figure 14.2-1.2

- 主要評価時（Week 12）の maDBP のベースラインからの変化量  
 主要評価時（Week 12）の maDBP のベースラインからの変化量を [Table 3-83](#) に示す。  
 主要評価時の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、LCZ 群で-7.44 mmHg、OLM 群で-5.48 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 - OLM 群）は-1.97 mmHg であり、LCZ 群は OLM 群に比べて maDBP が低下した。

**Table 3-83 主要評価時の maDBP 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)	95% CI	p 値
LCZ	164	-7.44 (0.37)		
OLM	162	-5.48 (0.36)		
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		-1.97 (0.51)	(-2.97, -0.96)	< 0.001

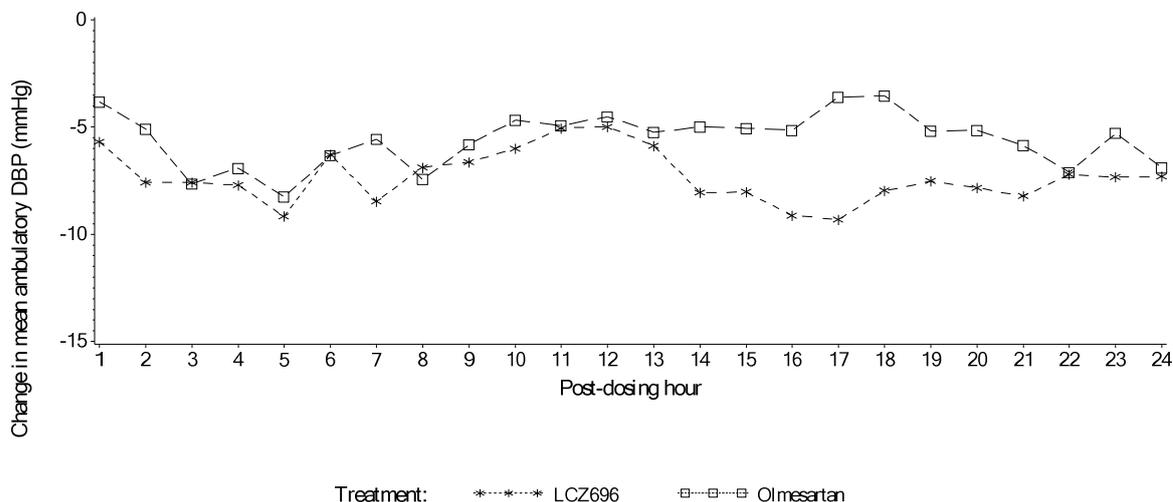
Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験- Table 14.2-9.3a

ベースライン及び投与 12 週間後の評価時点で ABPM による血圧が測定された被験者のみを含めた。最小二乗平均 (LSmean) とその標準誤差 (SE), 95% CI, 及び p 値は、投与群、地域、及び投与後時間 (1~24 時間) を要因、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)。

主要評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量 (平均値) を [Figure 3-20](#) に示す。maDBP の変化量は、24 時間のほとんどの時点において LCZ 群は OLM 群に比べて大きく、特に夜間において LCZ 群で OLM 群に比べて maDBP が低下した。

最終評価時 (Week 52) の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの平均変化量は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Figure 3-20 主要評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量 (平均値) (A2216 試験, FAS)**



Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Figure 14.2-1.4

**(4) 外来測定による脈圧**

主要評価時 (Week 12) の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量を Table 3-84 に示す。

主要評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群で -13.13 mmHg, OLM 群で -8.86 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は -4.27 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて脈圧が低下した。

最終評価時 (Week 52) の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量は, 「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-84 主要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 (A2216 試験, FAS)**

投与群	N	ベースラインからの変化量 (mmHg)		
		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ	226	-13.13 (0.82)		
OLM	222	-8.86 (0.82)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		-4.27 (1.15)	(-6.52, -2.02)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-7.2a

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, 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。

### (5) CASP

A2216 試験の主要評価項目である、主要評価時（Week 12）の平均 CASP のベースラインからの変化量を Table 3-85 に示す。

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（LCZ 群 - OLM 群）は -3.66 mmHg であり、投与群間に有意な差がみられた（ $p = 0.010$ ）。

最終評価時（Week 52）の平均 CASP のベースラインからの変化量は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-85 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		
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。

### (6) CADP

主要評価時（Week 12）の平均 CADP のベースラインからの変化量を Table 3-86 に示す。

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（LCZ 群 - OLM 群）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。

最終評価時（Week 52）の平均 CADP のベースラインからの変化量は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-86 主要評価時の平均 CADP 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	-6.10 (0.64)		
OLM	206	-4.97 (0.64)		
		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		-1.13 (0.90)	(-2.90, 0.64)	0.212

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-3.2a

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, CADP 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。

### (7) CPP

主要評価時 (Week 12) の平均 CPP のベースラインからの変化量を [Table 3-87](#) に示す。

主要評価時の平均 CPP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, LCZ 群で -6.41 mmHg, OLM 群で -3.96 mmHg であった。変化量の投与群間差 (LCZ 群 - OLM 群) は -2.45 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて CPP が低下した。

最終評価時 (Week 52) の平均 CPP のベースラインからの変化量は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-87 主要評価時の平均 CPP 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	-6.41 (0.69)		
OLM	206	-3.96 (0.69)		
		ベースラインからの変化量の投与群間差		
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		-2.45 (0.96)	(-4.34, -0.55)	0.012

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-2.2a

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, CPP 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。

### (8) PWV

主要評価時 (Week 12) の PWV のベースラインからの変化量を [Table 3-88](#) に示す。

主要評価時の 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 (LCZ 群 - OLM 群) 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。

最終評価時（Week 52）の PWV のベースラインからの変化量は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-88 主要評価時の PWV 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 (m/s)		
		LSmean (SE)		
LCZ	192	-0.68 (0.12)		
OLM	196	-0.57 (0.12)		
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		-0.11 (0.17)	(-0.44, 0.23)	0.522

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-4.2a

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, PWV 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。

### (9) MAP

主要評価時（Week 12）の MAP のベースラインからの変化量を [Table 3-89](#) に示す。

主要評価時の MAP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は, LCZ 群で-12.19 mmHg, OLM 群で-8.57 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ 群 - OLM 群）は-3.62 mmHg であり, LCZ 群は OLM 群に比べて MAP が低下した。

最終評価時（Week 52）の MAP のベースラインからの変化量は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

**Table 3-89 主要評価時の MAP 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	226	-12.19 (0.68)		
OLM	222	-8.57 (0.68)		
ベースラインからの変化量の投与群間差				
群間比較		LSmean (SE)	95% CI	p 値
LCZ vs. OLM		-3.62 (0.95)	(-5.49, -1.75)	< 0.001

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.2-8.2a

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, MAP 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。

### 3.3.1.3 腎機能障害を伴う高血圧患者（A1304 試験）

#### (1) 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量

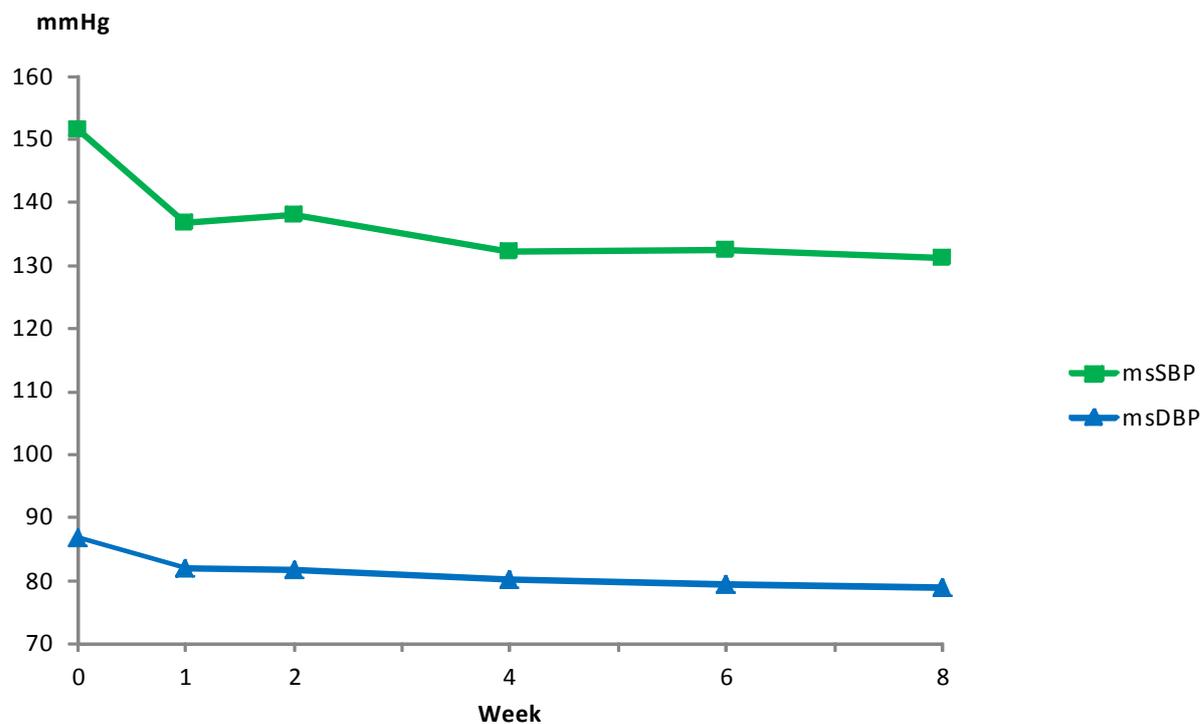
治療期に組み入れられた被験者 32 名のうち、26 名が LCZ 100 mg から 200 mg に増量し、26 名中 18 名がさらに 400 mg へ増量した（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3-1.2）。

全被験者で最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の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 であった（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.2）。

全被験者の msSBP 及び msDBP（平均値）の推移を Figure 3-21 に示す。

msSBP 及び msDBP はいずれも Week 1 に大きく低下し、その後 Week 2 から Week 8 にかけて徐々に低下した。

Figure 3-21 msSBP 及び msDBP（平均値）の推移（A1304 試験, FAS）



Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Figure 14.2-1.1, Figure 14.2-1.2

#### (2) 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及びレスポンド率

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率、msSBP 及び msDBP のレスポンド率は、全被験者でそれぞれ 25.0%, 59.4%, 及び 71.9%であった（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2）。

### 3.3.1.4 重症高血圧患者（A1305 試験）

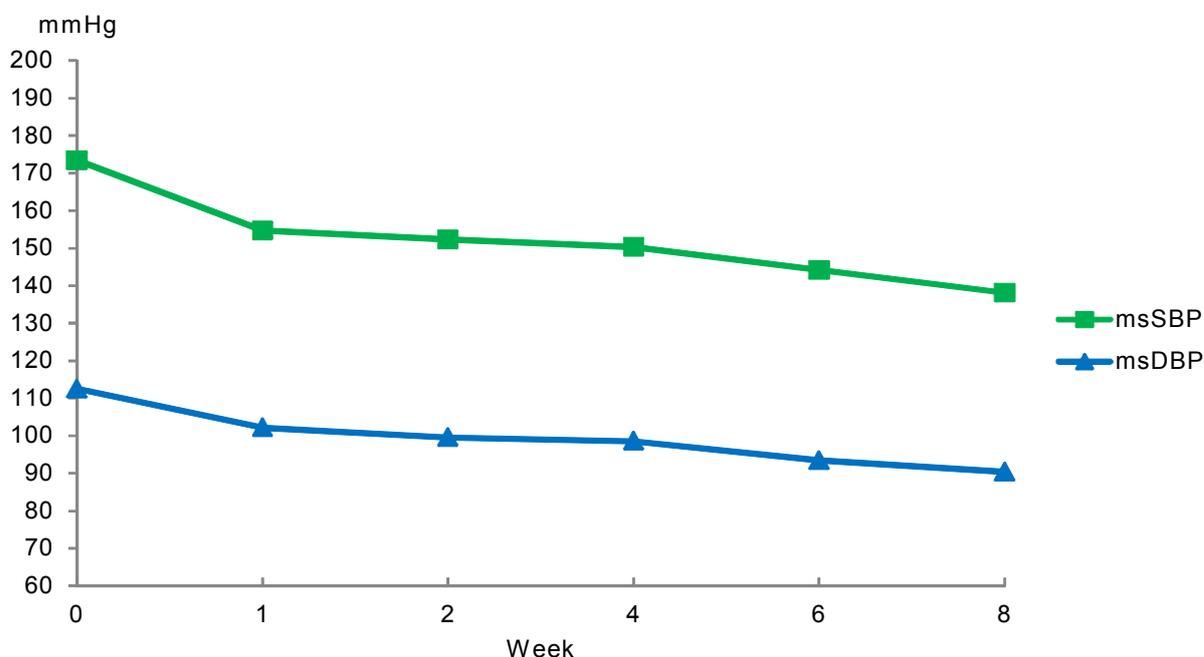
#### （1）最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量

全被験者で最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の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。また、Week 4（他の降圧薬の追加又は増量前）で、それぞれ-23.10 mmHg, -13.95 mmHg であった（5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.2）。

全被験者の msSBP 及び msDBP（平均値）の推移を Figure 3-22 に示す。

msSBP 及び msDBP はいずれも Week 1 に大きく低下し、その後 Week 2 から Week 8 にかけて徐々に低下した。

Figure 3-22 msSBP 及び msDBP（平均値）の推移（A1305 試験, FAS）



Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験- Figure 14.2-1.1, Figure 14.2-1.2

#### （2）最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及びレスポンス率

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率, msSBP 及び msDBP のレスポンス率は, 全被験者でそれぞれ 40.0%, 85.7%, 及び 100%であった（5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.2）。

### 3.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性別の部分集団解析

部分集団に対する有効性の検討は、国内外の各試験で実施したが、本項では主に A1306 試験の結果について記載し、その他の試験については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

#### 3.3.2.1 性別

A2219 試験の男性と女性は、それぞれ 275 名 (70.7%) , 114 名 (29.3%) であった。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。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、男性及び女性ともに、いずれの LCZ 投与群 (LCZ 100 mg 群, 200 mg 群, 及び 400 mg 群) もプラセボ群に比べて大きかった。LCZ 投与群の 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、これはプラセボ群にも同様にみられた傾向であった (5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.1, Table 14.2-6.3, Table 14.2-6.7)。

A1306 試験の男性と女性は、それぞれ 818 名 (70.5%) , 343 名 (29.5%) であった。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 のベースラインからの変化量 (平均値) は、男性及び女性ともに、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。LCZ 投与群の 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、これは OLM 20 mg 群にも同様にみられた傾向であった (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-4.1, Table 14.2-1.7, Table 14.2-2.7)。

以上より、LCZ 投与群の msSBP 及び msDBP の変化量は、男性に比べて女性でやや大きかったものの、こ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。

#### 3.3.2.2 年齢

A2219 試験の非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) は、それぞれ 348 名, 41 名であった。高齢者の割合は全体の約 10% (41/389 名) であった。ベースラインの msSBP は非高齢者に比べて高齢者で高かったが、msDBP では低い傾向がみられた。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、非高齢者及び高齢者ともに、いずれの LCZ 投与群も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 (5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.1, Table 14.2-6.4, Table 14.2-6.8)。

A1306 試験の非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) は、それぞれ 779 名, 382 名であった。高齢者の割合は全体の約 30% (382/1161 名) であった。ベースラインの msSBP は、非高齢者と高齢者で大きな違いはみられなかったが、msDBP では非高齢者に比べて高齢者で低い傾向がみられた。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、LCZ 投与群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（Table 3-90, Table 3-91）。また、年齢別の 24 時間 maSBP 及び maDBP では、それぞれ msSBP, msDBP と同様の傾向がみられた（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.5, Table 14.2-4.6）。

**Table 3-90 年齢別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（平均値）（A1306 試験, FAS）**

投与群	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD) (mmHg)		
65 歳未満				
LCZ 200 mg	268	157.56 (6.947)	139.62 (13.707)	-17.94 (12.335)
LCZ 400 mg	258	157.53 (6.674)	137.00 (14.354)	-20.53 (12.956)
OLM 20 mg	253	157.03 (6.342)	142.93 (15.981)	-14.10 (14.646)
65 歳以上				
LCZ 200 mg	119	158.01 (6.780)	139.24 (13.652)	-18.78 (12.830)
LCZ 400 mg	127	160.22 (8.146)	140.70 (16.792)	-19.52 (14.354)
OLM 20 mg	136	158.78 (7.405)	147.28 (18.137)	-11.51 (16.457)

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-1.6

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

**Table 3-91 年齢別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）（A1306 試験, FAS）**

投与群	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD) (mmHg)		
65 歳未満				
LCZ 200 mg	268	97.45 (7.860)	89.17 (10.073)	-8.28 (7.939)
LCZ 400 mg	258	97.94 (8.170)	88.25 (10.394)	-9.69 (8.837)
OLM 20 mg	253	97.76 (7.221)	91.02 (10.512)	-6.74 (8.449)
65 歳以上				
LCZ 200 mg	119	87.08 (8.550)	80.49 (9.361)	-6.58 (7.035)
LCZ 400 mg	127	88.35 (9.591)	81.07 (10.476)	-7.29 (8.029)
OLM 20 mg	136	86.48 (9.325)	82.41 (10.700)	-4.07 (7.618)

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-2.6

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

年齢別の外来測定による脈圧では、ベースラインの脈圧は、非高齢者に比べて高齢者で大きかった。最終評価時の外来測定による脈圧の変化量（平均値）は、非高齢者及び高齢者ともに、いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて大きかった。LCZ 投与群での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（Table 3-92）。

**Table 3-92 年齢別の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 (平均値) (A1306 試験, FAS)**

投与群	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD) (mmHg)		
65 歳未満				
LCZ 200 mg	268	60.11 (8.811)	50.45 (9.806)	-9.66 (8.496)
LCZ 400 mg	258	59.59 (9.528)	48.75 (9.792)	-10.84 (8.479)
OLM 20 mg	253	59.27 (8.498)	51.91 (11.239)	-7.35 (9.897)
65 歳以上				
LCZ 200 mg	119	70.94 (9.286)	58.74 (11.673)	-12.20 (9.322)
LCZ 400 mg	127	71.87 (10.222)	59.64 (13.001)	-12.23 (11.121)
OLM 20 mg	136	72.31 (10.520)	64.86 (14.047)	-7.44 (11.846)

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-5.3

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

高齢者（65 歳以上）の高血圧患者を対象とした A2316 試験では、75 歳未満と 75 歳以上の被験者は、それぞれ 461 名、127 名であった。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（それぞれ -22.63 mmHg, -23.99 mmHg）が、msDBP の変化量ではやや小さかった（75 歳未満：-8.68 mmHg, 75 歳以上：-7.17 mmHg）（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-4.1, Table 14.2-1.3d, Table 14.2-2.3d）。

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。

### 3.3.2.3 腎機能

A1304 試験のベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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（Table 3-93, Table 3-94）。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。

**Table 3-93 eGFR 別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1304 試験, FAS)**

	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)	(mmHg)
30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満 全被験者	7	149.75 (7.701)	132.04 (9.182)	-17.71 (4.499)
30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上 全被験者	25	152.11 (10.951)	130.83 (11.521)	-21.28 (12.563)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-1.1a

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

**Table 3-94 eGFR 別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1304 試験, FAS)**

	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD)	平均値 (SD)	(mmHg)
30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満 全被験者	7	83.93 (8.133)	78.43 (7.979)	-5.50 (4.138)
30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上 全被験者	25	87.70 (11.427)	78.59 (11.358)	-9.11 (6.645)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-1.2a

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

A1306 試験のベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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 (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-4.1)。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, 30 以上 60 未満及び 60 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 (Table 3-95, Table 3-96)。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。

**Table 3-95 eGFR 別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS)**

投与群	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD) (mmHg)		
30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満				
LCZ 200 mg	90	158.27 ( 7.261)	140.86 ( 13.543)	-17.41 ( 12.518)
LCZ 400 mg	113	159.01 ( 7.334)	137.29 ( 16.593)	-21.72 ( 14.710)
OLM 20 mg	131	158.52 ( 7.148)	145.12 ( 19.611)	-13.40 ( 17.532)
60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上				
LCZ 200 mg	297	157.53 ( 6.777)	139.09 ( 13.709)	-18.44 ( 12.478)
LCZ 400 mg	272	158.17 ( 7.276)	138.61 ( 14.715)	-19.57 ( 12.826)
OLM 20 mg	258	157.20 ( 6.547)	144.11 ( 15.325)	-13.09 ( 14.121)

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-1.11

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

**Table 3-96 eGFR 別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS)**

投与群	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD) (mmHg)		
30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満				
LCZ 200 mg	90	92.72 ( 10.067)	86.18 ( 10.134)	-6.54 ( 7.800)
LCZ 400 mg	113	93.65 ( 9.525)	84.29 ( 11.386)	-9.36 ( 8.868)
OLM 20 mg	131	92.40 ( 11.112)	87.38 ( 12.015)	-5.02 ( 8.895)
60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上				
LCZ 200 mg	297	94.73 ( 9.132)	86.60 ( 10.793)	-8.13 ( 7.649)
LCZ 400 mg	272	95.25 ( 9.833)	86.54 ( 10.705)	-8.70 ( 8.557)
OLM 20 mg	258	94.54 ( 8.753)	88.33 ( 10.984)	-6.21 ( 7.902)

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-2.11

N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

以上より、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、eGFR 別の降圧効果に大きな違いはなかった。

### 3.3.2.4 ベースラインの msDBP

A1306 試験のベースラインの 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。よって、90 未満と 90 以上の被験者とで結果を比較するには限界がある。ベースラインの msSBP は、90 未満と 90 以上の被験者で大きな違いはみられなかった。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、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

化量は、90 未満と 90 以上の被験者で大きな違いはみられなかったが、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 (Table 3-97, Table 3-98)。

**Table 3-97** ベースラインの msDBP 別の最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS)

投与群	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD) (mmHg)		
90 mmHg 未満				
LCZ 200 mg	116	156.21 (6.396)	138.72 (13.962)	-17.48 (13.296)
LCZ 400 mg	110	157.84 (7.727)	136.90 (14.455)	-20.93 (12.863)
OLM 20 mg	123	157.77 (6.653)	144.14 (18.054)	-13.63 (16.087)
90 mmHg 以上				
LCZ 200 mg	271	158.34(7.006)	139.83 (13.561)	-18.51 (12.125)
LCZ 400 mg	275	158.65 (7.114)	138.75 (15.592)	-19.91 (13.652)
OLM 20 mg	266	157.58 (6.842)	144.59 (16.328)	-12.99 (14.997)

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

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

**Table 3-98** ベースラインの msDBP 別の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 (平均値) (A1306 試験, FAS)

投与群	N	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
		平均値 (SD) (mmHg)		
90 mmHg 未満				
LCZ 200 mg	116	82.85 (5.891)	78.04 (8.934)	-4.81 (7.729)
LCZ 400 mg	110	82.34 (6.437)	76.74 (8.034)	-5.60 (7.462)
OLM 20 mg	123	82.16 (6.109)	78.64 (8.578)	-3.53 (7.527)
90 mmHg 以上				
LCZ 200 mg	271	99.14 (5.585)	90.12 (9.147)	-9.02 (7.352)
LCZ 400 mg	275	99.75 (5.474)	89.54 (9.757)	-10.22 (8.742)
OLM 20 mg	266	99.21 (5.196)	92.34 (9.727)	-6.86 (8.379)

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-2.8

N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### 3.3.2.5 糖尿病合併

A1306 試験の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 (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.1-4.1)。よって、糖尿病合併ありとなしの被験者とで結果を比較するには限界がある。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 (5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-1.9, Table 14.2-2.9)。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。

### 3.3.3 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、24 時間、昼間、及び夜間の maSBP 及び maDBP を指標に検討した。本項では A2219 試験、A1306 試験、及び A2316 試験の結果を示す。その他の試験については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

#### 3.3.3.1 A2219 試験

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を夜間降圧のタイプ別に [Table 3-99](#) に示す。

dipper 及び non-dipper の被験者は、それぞれ 153 名、166 名であった。ベースラインの 24 時間 maSBP 及び maDBP は、dipper に比べて non-dipper で大きい傾向がみられた。最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP 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 100 mg 群、200 mg 群、及び 400 mg 群）もプラセボ群に比べて大きかった。

**Table 3-99 最終評価時の夜間降圧のタイプ別 (dipper 及び non-dipper) の 24 時間 maSBP 及び maDBP (A2219 試験, FAS)**

	LCZ 100 mg		LCZ 200 mg		LCZ 400 mg		プラセボ		ベースラインからの変化量の投与群間差							
	N	ベースライン <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	N	ベースライン <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	N	ベースライン <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	N	ベースライン <sup>a)</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	群間比較	LSmean (SE)	95% CI	p 値
<b>24 時間 maSBP (mmHg)</b>																
dipper	38	148.0 (11.62)	-13.48 (0.97)	33	142.7 (11.65)	-13.58 (1.02)	41	142.3 (10.10)	-14.60 (0.92)	41	141.8 (8.20)	0.85 (0.92)	LCZ 100 mg vs. プラセボ	-14.32 (1.34)	(-16.97, -11.68)	< 0.0001
													LCZ 200 mg vs. プラセボ	-14.43 (1.36)	(-17.12, -11.74)	< 0.0001
													LCZ 400 mg vs. プラセボ	-15.45 (1.29)	(-17.99, -12.91)	< 0.0001
non-dipper	43	148.0 (10.83)	-13.02 (0.90)	50	147.3 (11.10)	-16.66 (0.83)	41	147.9 (12.65)	-17.61 (0.92)	32	146.2 (12.44)	-0.73 (1.02)	LCZ 100 mg vs. プラセボ	-12.30 (1.31)	(-14.89, -9.71)	< 0.0001
													LCZ 200 mg vs. プラセボ	-15.94 (1.27)	(-18.44, -13.43)	< 0.0001
													LCZ 400 mg vs. プラセボ	-16.89 (1.32)	(-19.50, -14.28)	< 0.0001
<b>24 時間 maDBP (mmHg)</b>																
dipper	38	94.8 (10.46)	-8.69 (0.74)	33	93.5 (9.29)	-8.46 (0.79)	41	94.2 (8.47)	-8.96 (0.70)	41	92.9 (7.11)	-0.04 (0.71)	LCZ 100 mg vs. プラセボ	-8.65 (1.01)	(-10.65, -6.64)	< 0.0001
													LCZ 200 mg vs. プラセボ	-8.41 (1.05)	(-10.49, -6.34)	< 0.0001
													LCZ 400 mg vs. プラセボ	-8.92 (0.99)	(-10.89, -6.96)	< 0.0001
non-dipper	43	96.8 (8.32)	-8.09 (0.69)	50	96.1 (9.44)	-10.16 (0.64)	41	97.1 (10.00)	-10.57 (0.70)	32	95.6 (8.42)	0.69 (0.78)	LCZ 100 mg vs. プラセボ	-8.79 (1.00)	(-10.76, -6.81)	< 0.0001
													LCZ 200 mg vs. プラセボ	-10.86 (0.97)	(-12.76, -8.95)	< 0.0001
													LCZ 400 mg vs. プラセボ	-11.26 (1.01)	(-13.25, -9.27)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-4.11, Table 14.2-4.12, Table 14.2-4.13, Table 14.2-4.14, Table 14.2-4.15, Table 14.2-4.16, Table 14.2-4.17, Table 14.2-4.18

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

a) ベースラインは mean (SD)

b) ベースラインからの変化量は LSmean (SE)

最小二乗平均 (LSmean) とその標準誤差 (SE), 95% CI, 及び p 値は, 投与群, 地域, 及び投与後時間 (1~24 時間) を要因, 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の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

### 3.3.3.2 A1306 試験

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を夜間降圧のタイプ別に Table 3-100 に示す。

dipper 及び 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。non-dipper ではいずれも投与群間に差がみられた。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（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.16, Table 14.2-4.18）。

**Table 3-100 最終評価時の夜間降圧のタイプ別 (dipper 及び non-dipper) の昼間及び夜間の maSBP (A1306 試験, FAS)**

		LCZ 200 mg			LCZ 400 mg			OLM 20 mg			ベースラインからの変化量の投与群間差			
		N	ベース ライン <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>b)</sup>	N	ベース ライン <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>b)</sup>	N	ベース ライン <sup>a)</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>b)</sup>	群間比較	LSmean (SE)	95% CI	p 値
昼間 (mmHg)														
dipper	91	152.62 (11.504)	-13.27 (1.086)	80	155.13 (12.412)	-13.51 (1.160)	79	153.45 (13.019)	-10.19 (1.165)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	-3.07 (1.592)	(-6.211, 0.062)	0.055	
										LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	-3.32 (1.646)	(-6.557, -0.075)	0.045	
non-dipper	125	151.45 (11.971)	-12.11 (0.993)	136	151.48 (10.808)	-15.00 (0.952)	121	150.39 (12.684)	-6.36 (1.010)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	-5.75 (1.417)	(-8.534, -2.962)	< 0.001	
										LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	-8.64 (1.388)	(-11.373, -5.913)	< 0.001	
夜間 (mmHg)														
dipper	91	131.53 (10.315)	-12.78 (1.086)	80	132.94 (12.272)	-11.03 (1.160)	79	130.12 (12.700)	-8.12 (1.165)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	-4.66 (1.592)	(-7.795, -1.523)	0.004	
										LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	-2.91 (1.646)	(-6.151, 0.331)	0.078	
non-dipper	125	144.93 (13.146)	-16.84 (0.993)	136	144.96 (10.670)	-19.08 (0.952)	121	144.46 (12.561)	-12.29 (1.010)	LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg	-4.55 (1.417)	(-7.336, -1.765)	0.001	
										LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg	-6.78 (1.388)	(-9.513, -4.053)	< 0.001	

Source : 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-4.15, Table 14.2-4.17

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

a) ベースラインは mean (SD)

b) ベースラインからの変化量は LSmean (SE)

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, 投与群と時間の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

### 3.3.3.3 A2316 試験

Week 10 評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量（平均値）は、夜間降圧のタイプにかかわらず、24 時間を通じてほとんどの時点で OLM 群に比べて LCZ 群で大きかった（5.3.5.1-4-A2316 試験-Table 14.2-5.2c, Table 14.2-5.6c）。

## 3.4 バイオマーカーに対する LCZ の影響

バイオマーカーに対する LCZ の影響を検討した A2201 試験、A2219 試験、A1306 試験、A1304 試験、B2214 試験及び B2314 試験の結果を中心に本項で示す。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 臨床薬理試験」、 「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。

### 3.4.1 NEP 阻害及び AT<sub>1</sub> 受容体拮抗作用に関するバイオマーカー

中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害作用に関連するバイオマーカーとして血漿中 cGMP 濃度及び血漿中 ANP 濃度、アンジオテンシン II タイプ 1（AT<sub>1</sub>）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（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-5.4）。

最終評価時の血漿中 ANP 濃度（幾何平均）及び PRC は、A2201 試験では LCZ 投与群でいずれもベースラインから増加する傾向がみられた。なお、PRC は VAL 投与群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<sub>1</sub> 受容体拮抗作用がみられた。

### 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 UACR を検討した。

A2201 試験及び A2219 試験での最終評価時の UACR は、プラセボ群でベースラインからわずかに上昇したのに対し、LCZ 投与群では減少した（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）。

A1304 試験の全被験者における最終評価時の UACR（幾何平均）は 6.167 mg/mmol であり、ベースライン（7.263 mg/mmol）に比べて 15.1%の減少を示した（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.2-5.1）。

以上より、LCZ を投与したとき、高血圧患者での腎臓に対する保護作用が示唆された。

### 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、最終評価時の血漿中 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減少した (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、左室駆出率 (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、4 週時、8 ヶ月時の 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 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

高血圧症に対する添付文書案の用法・用量（案）は下記の記載とした。

### 用法・用量（案）

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。

なお、慢性心不全の用法は、1日2回経口投与である。

### 4.1 用法・用量の検討

#### 4.1.1 用量-血中濃度関係

日本人健康被験者（50名）を対象に実施した A1101 試験では、LCZ 20 mg, 80 mg, 200 mg, 400 mg, 及び 600 mg を単回経口投与した。その結果、sacubitrilat の C<sub>max</sub> 及び AUC は、20～600 mg までの用量比例性が認められた。VAL の C<sub>max</sub> 及び AUC については、20～600 mg までの用量範囲で用量比を下回ったものの、本剤の申請用量である 400 mg での曝露量は 200 mg のほぼ2倍であった。また、外国在住の日本人健康被験者（27名）を対象に、LCZ 400 mg を1日1回5日間反復経口投与したときの血漿中薬物濃度の累積傾向について検討した B2122 試験では、sacubitrilat 及び VAL のいずれも投与後3～5日で定常状態に達し、サクビトリル及び VAL の単回投与時と反復投与時の曝露量は類似していたが、sacubitrilat でやや反復投与時の曝露量が高く累積比は1.2であった（1.13.1-1-2.7.2）。

日本人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に実施した A1306 試験では、最終評価時におけるトラフ時の血漿中サクビトリル、sacubitrilat, 及び VAL 濃度を、LCZ 200 mg 群（109名）及び 400 mg 群（110名）で測定した。その結果、いずれの血漿中濃度も LCZ 200 mg 群に比べて、400 mg 群で高かった。トラフ時の血漿中 sacubitrilat 及び VAL 濃度は、用量依存的に増加する傾向がみられた（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-9.1, Figure 14.2-9.1）。

なお、外国人健康被験者に LCZ 50 mg～900 mg を1日1回14日間反復経口投与した試験（A2102 試験）のデータに基づき、LCZ を反復投与したときの血漿中 cGMP の効果-曲線下面積（AUEC）と投与量の間を E<sub>max</sub>（ベースラインからの最大変化率）モデルを用いて検討した結果、LCZ 200 mg と LCZ 400 mg の E<sub>max</sub> に顕著な差は認められなかったが、いずれの用量でも1日1回の反復投与により血漿中 cGMP 濃度が増加することが示唆された。さらに、LCZ を反復投与したときの PRA の AUEC と投与量の間を構築した線形モデルの結果では、LCZ 400 mg を投与したとき LCZ 200 mg と比べ、PRA の増量効果が示唆された（1.13.1-1-2.7.2）。

## 4.1.2 用量-反応関係

### 4.1.2.1 開始用量及び通常用量

本項では、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 試験及び A1306 試験における最終評価時（Week 8）の本剤の降圧効果を Table 4-1 にまとめた。

**Table 4-1 最終評価時の LCZ の降圧効果（A2219 試験, A1306 試験, FAS）**

評価項目		試験	プラセボ	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	OLM 20 mg
N		A2219	92	100	98	96	-
		A1306	-	-	387	385	389
msSBP <sup>a)</sup> (mmHg)	LSmean (SE)	A2219	-4.97 ( 1.30)	-16.83 ( 1.25)	-17.54 ( 1.27)	-20.35 ( 1.28)	-
		A1306	-	-	-18.21 ( 0.702)	-20.18 ( 0.704)	-13.20 ( 0.700)
msDBP <sup>a)</sup> (mmHg)	LSmean (SE)	A2219	-3.69 ( 0.92)	-11.53 ( 0.88)	-10.98 ( 0.89)	-12.45 ( 0.90)	-
		A1306	-	-	-7.76 ( 0.404)	-8.79 ( 0.406)	-5.91 ( 0.404)
msSBP / msDBP の 血圧コントロール率	(%)	A2219	15.2	47.0	49.0	54.2	-
		A1306	-	-	43.9	46.5	32.9
msSBP の レスポンス率	(%)	A2219	29.3	59.0	63.3	68.8	-
		A1306	-	-	57.9	63.1	42.9
N		A2219	73	81	84	82	-
		A1306	-	-	216	216	200
24 時間 maSBP <sup>a)</sup> (mmHg)	LSmean (SE)	A2219	0.19 ( 0.68)	-13.07 ( 0.65)	-15.18 ( 0.64)	-15.98 ( 0.65)	-
		A1306	-	-	-13.44 ( 0.445)	-14.99 ( 0.445)	-8.78 ( 0.462)
24 時間 maDBP <sup>a)</sup> (mmHg)	LSmean (SE)	A2219	0.28 ( 0.52)	-8.34 ( 0.50)	-9.33 ( 0.49)	-9.69 ( 0.50)	-
		A1306	-	-	-7.65 ( 0.295)	-8.44 ( 0.295)	-5.56 ( 0.307)

Source: 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-1.1b, Table 14.2-2.1b, Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.8, Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.4, 5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.2-1.3, Table 14.2-2.3, Table 14.2-3.1, Table 14.2-3.8, Table 14.2-4.1, Table 14.2-4.2

a) 最終評価時 (LOCF) のベースラインからの変化量

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 100 mg, 200 mg, 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, それぞれ-16.83 mmHg, -17.54 mmHg, 及び-20.35 mmHg であり, プラセボ群の-4.97 mmHg 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, msSBP 及び msDBP の変化量はいずれも 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, 24 時間 maSBP の変化量は, LCZ 100 mg 群で-13.07 mmHg, LCZ 200 mg 群で-15.18 mmHg であり, LCZ 100 mg 群に比べて 200 mg 群で大きかった。LCZ 投与群の 24 時間

maDBP（変化量）についても同様の傾向がみられた（LCZ 100 mg 群, 200 mg 群でそれぞれ -8.34 mmHg, -9.33 mmHg）。LCZ 投与群での msSBP / msDBP の血圧コントロール率, msSBP のレスポonder率も, LCZ の用量の増加に従い上昇した（3.2.1.1.1 項, 3.2.3.1.1 項, 3.2.4.1.1 項, 3.2.5.1.1 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, 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（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。

#### 4.1.2.2 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 と比較して降圧効果のさらなる増加が認められた。

A2219 試験では, Table 4-1 に示すとおり, 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onder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。

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onder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onder率も LCZ 200 mg 群

に比べて LCZ 400 mg 群で高かった (44.2%, 52.2%) (3.2.1.2 項, 3.2.2.2 項, 3.2.3.2 項, 3.2.4.2 項, 3.2.5.2 項)。

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)。

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。

### 4.1.3 用法に関する検討

#### 4.1.3.1 1日1回投与での降圧効果

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 (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 (3.2.1.2 項, 3.3 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 (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 (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。

#### 4.1.4 特別な患者集団及び部分集団での検討

##### 4.1.4.1 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（投与群間差：-5.78 mmHg）。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（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 評価時で 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 4-2）。

LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg まで増量した被験者の msSBP の推移を Table 4-2 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 4-2 LCZ 400 mg 又は OLM 40 mg まで増量した被験者の 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
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 及び 400 mg 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 (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。

#### 4.1.4.2 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<sup>2</sup>) 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 mg～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、さらに約半数の被験者が 400 mg への増量を要した (3.3.1.3 項)。なお、LCZ を増量した被験者の割合は、eGFR 別 (30 未満, 30 以上) でそれぞれ 2 名, 6 名 (LCZ 100 mg から 200 mg へ増量), 3 名, 15 名 (LCZ 200 mg から 400 mg へ増量) 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 (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]、腎機能障害を伴う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られる。しかしながら、腎機能障害を伴う高血圧患者では 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、重度の腎機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際は、低用量から開始することを考慮する。

#### 4.1.4.3 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。最終の投与方法別では、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)。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, -22.12 mmHg であった (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られる。

#### 4.1.4.4 その他の部分集団での検討

3.3.2項に示したとおり、特定の部分集団の被験者数は少なく、解釈に限りはあるものの、本剤の降圧効果に大きな違いはなかった。よって、特定の部分集団において本剤の用法・用量の調節は不要と考える。

## 4.2 用法・用量に関するまとめ

高血圧患者に対する本剤の用法・用量について、用量設定試験（A2219試験）、長期投与試験（A2219E1試験）、及び国内で実施した検証試験（A1306試験）を中心に検討した結果より、以下の結論を得た。併せて、特別な患者集団を対象とした試験（A2316試験、A1304試験、A1305試験）での有効性の結果に基づく用法・用量は、以下の結論とした。

- A2219試験では、LCZ 100 mg, 200 mg, 及び 400 mg は、プラセボに比べて優れた降圧効果を示した。A2219試験を完了した被験者を対象に継続して実施された A2219E1試験では、340名の被験者が LCZ 200 mg で治療を開始し、100 mg へ減量した被験者は全体の約 4%であった。また、LCZ 200 mg から投与を開始した 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、msSBP / msDBP の血圧コントロール率、外来測定による脈圧についても OLM 20 mg に比べて優れた降圧効果が示された。さらに、ABPM を検討した試験結果でも、プラセボ又は OLM 20 mg に比べて本剤の効果は 24 時間にわたるすべての時点で大きかった。以上より、LCZ 200 mg で投与を開始することで、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。
- A2219試験及び A1306試験の結果、随時血圧に加え、msSBP / msDBP の血圧コントロール率、msSBP レスponder 率を指標とした本剤の降圧効果は、LCZ 400 mg 群で LCZ 200 mg 群を上回る効果が確認された。A1306試験では、最終評価時の LCZ 400 mg 群の maSBP 及び maDBP の変化量（平均値）は、24 時間にわたるほとんどの時点で LCZ 200 mg 群に比べて大きく、用量の増加に伴い良好な血圧コントロールが認められた。また A2219E1試験では、LCZ 400 mg へ増量した被験者は全体の 59.0%であり、LCZ 200 mg では降圧が不十分な患者に対して、LCZ 200 mg から 400 mg へ増量することで、より強力かつ長期に安定した降圧効果を維持されると示された。以上より、通常用量の 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。
- A2219試験及び A1306試験で 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結果、24 時間にわたる安定した降圧効果がみられた。また、A2201試験及び A2219試験で LCZ 100 mg, 200 mg, 及び 400 mg を 1 日 1 回投与したときの T/P 比は、いずれも 0.5 を上

回った。以上より、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。

- A2316 試験及び A1306 試験の部分集団解析の結果、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 LCZ 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。
- A1304 試験及び A1306 試験の部分集団解析の結果、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、腎機能障害を伴う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。しかしながら、腎機能障害を伴う高血圧患者では 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、重度の腎機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際は、低用量から開始することを考慮する。
- A1305 試験の結果から、重症高血圧患者に対しても本剤の1日1回の投与による良好な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。

## 5 効果の持続, 耐薬性

### 5.1 効果の持続

#### 5.1.1 長期投与時の降圧効果の持続

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。

A2219E1 試験では 340 名（うち日本人 157 名、以下同様）が LCZ 200 mg で投与を開始した。340 名のうち 201 名（101 名）が 400 mg へ増量し、201 名中 112 名（62 名）が AML を併用、112 名中 4 名（1 名）が AML と HCTZ を併用した。なお、本試験では 100 mg への減量が可能であり、100 mg へ減量した被験者は 340 名中 12 名（約 4%、うち日本人 4 名）であった [2.7.4-1.2.2.3 項]。

本試験の全集団での 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 ヶ月を通していずれも降圧効果は持続した。なお、日本人集団についても同様の傾向がみられた (3.2.1.5 項, 3.2.2.5 項)。

以上より、長期投与試験の全集団及び日本人集団での 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。本剤の長期投与時の降圧効果に全集団と日本人集団とで大きな違いはみられなかった。

### 5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

LCZ の退薬後、血圧に及ぼす LCZ の影響を A2201 試験及び A2219 試験の退薬期の血圧変化の結果に基づき検討した。いずれの試験も、8 週間の治療期終了後、1 週間の退薬期を設定した。A2201 試験では Week 8（治療期終了時）並びにベースラインから Week 9（退薬期終了時）、A2219 試験では Week 8 から Week 9 における、msSBP 及び msDBP の変化量を検討した。

#### 5.2.1 A2201 試験

退薬の影響は、治療期を完了し、ランダム化退薬期（Week 8 及び Week 9）に有効性評価が行われたすべての被験者を対象に検討した。ランダム化退薬期では、治療期に投与された治験薬 [LCZ, VAL, サクビトリル (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た。なお、ランダム化退薬期にプラセボ投与に割り付けられた被験者のうち、治療期に LCZ を投与された群を LCZ プラセボ投与群 (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。

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) で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 及び msDBP のベースライン (Week 0) からの上昇程度別の被験者の割合を Table 5-1 に示す。

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。

**Table 5-1 Week 9 の msSBP 及び msDBP のベースライン (Week 0) からの上昇程度別の被験者の割合 (A2201 試験, RWITT)**

投与群	N	ベースラインからの変化量			
		< 10 mmHg 上昇 n (%)	≥ 10 - < 20 mmHg 上昇 n (%)	≥ 20 - < 30 mmHg 上昇 n (%)	≥ 30 mmHg 上昇 n (%)
<b>msSBP</b>					
LCZ 100 mg	76	16 (21.1)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
LCZ 100 mg プラセボ	72	15 (20.8)	4 (5.6)	1 (1.4)	0 (0.0)
LCZ 200 mg	84	10 (11.9)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
LCZ 200 mg プラセボ	72	17 (23.6)	8 (11.1)	2 (2.8)	1 (1.4)
LCZ 400 mg	86	10 (11.6)	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.2)
LCZ 400 mg プラセボ	76	20 (26.3)	6 (7.9)	1 (1.3)	0 (0.0)
VAL 80 mg	71	16 (22.5)	4 (5.6)	1 (1.4)	0 (0.0)
VAL 80 mg プラセボ	75	21 (28.0)	10 (13.3)	2 (2.7)	1 (1.3)
VAL 160 mg	68	10 (14.7)	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)
VAL 160 mg プラセボ	80	20 (25.0)	9 (11.3)	3 (3.8)	0 (0.0)
VAL 320 mg	82	12 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAL 320 mg プラセボ	68	17 (25.0)	7 (10.3)	2 (2.9)	0 (0.0)
AHU 200 mg	76	17 (22.4)	6 (7.9)	2 (2.6)	1 (1.3)
AHU 200 mg プラセボ	75	19 (25.3)	7 (9.3)	2 (2.7)	1 (1.3)
プラセボ	146	42 (28.8)	13 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>msDBP</b>					
LCZ 100 mg	76	8 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LCZ 100 mg プラセボ	72	7 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LCZ 200 mg	84	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LCZ 200 mg プラセボ	72	9 (12.5)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
LCZ 400 mg	86	4 (4.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
LCZ 400 mg プラセボ	76	8 (10.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAL 80 mg	71	15 (21.1)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAL 80 mg プラセボ	75	14 (18.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAL 160 mg	68	12 (17.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAL 160 mg プラセボ	80	12 (15.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与群	N	ベースラインからの変化量			
		< 10 mmHg 上昇 n (%)	≥ 10 - < 20 mmHg 上昇 n (%)	≥ 20 - < 30 mmHg 上昇 n (%)	≥ 30 mmHg 上昇 n (%)
VAL 320 mg	82	9 (11.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAL 320 mg プラセボ	68	11 (16.2)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
AHU 200 mg	76	11 (14.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
AHU 200 mg プラセボ	75	11 (14.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	0 (0.0)
プラセボ	146	27 (18.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source : 5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.2-7.5, Table 14.2-7.6  
N = ベースライン及び Week 9 に血圧が測定された被験者数

## 5.2.2 A2219 試験

退薬期には全被験者にプラセボを単盲検で 1 週間投与した。Week 8 から Week 9 にかけて、msSBP 及び msDBP はいずれの LCZ 投与群も上昇したが、ベースラインより低い血圧を維持していた。

Week 9 の msSBP (平均値) は LCZ 100 mg 群, 200 mg 群, 及び 400 mg 群で, それぞれ 146.3 mmHg, 146.6 mmHg, 及び 146.2 mmHg であり (ベースラインは, それぞれ 155.3 mmHg, 155.5 mmHg, 及び 153.8 mmHg), msDBP ではそれぞれ 92.7 mmHg, 93.9 mmHg, 及び 93.3 mmHg であった (ベースラインは, それぞれ 99.6 mmHg, 100.2 mmHg, 及び 99.9 mmHg) (5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.2-1.4a, Table 14.2-1.4b, Table 14.2-2.4a, Table 14.2-2.4b)。

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。

## 6 付 録

Table 6-1 選択基準及び除外基準（評価資料）

### 用量設定試験

	A2219 試験	A2201 試験	A2223 試験
対象患者	本態性高血圧患者	本態性高血圧患者	本態性高血圧患者
選択基準	<p>1 血圧：</p> <p>(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者は、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）及びその前 2 回の来院時（Visit 1 及び 2）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> <li>既治療患者は、ウォッシュアウト後（Visit 2）の外来測定による msDBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上 110 mmHg 未満、かつ msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> </ul> <p>(2) 連続する最後の 2 回の来院（Visit 3 [ランダム化日] を含む）における外来測定による msDBP の差が 10 mmHg 以下の患者</p> <p>2 年齢：18 歳以上の患者</p> <p>3 性別：不問</p> <p>4 診療区分：外来</p> <p>5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、観察中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者</p>	<p>1 血圧：</p> <p>未治療又は降圧薬治療 [単剤又は 2 剤併用治療（2 種類の有効成分の配合剤は 2 剤併用に含む）] を受けている合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者は、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）及びその前の 2 回の来院時（Visit 1 及び Visit 2）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上であること</li> <li>既治療患者は、ウォッシュアウト後（Visit 2）の外来測定による msDBP が 90 mmHg 以上、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）の外来測定による msDBP が 95 mmHg 以上であること</li> </ul> <p>2 年齢：18 歳以上 75 歳以下の患者</p> <p>3 性別：不問</p> <p>4 診療区分：外来</p> <p>5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、観察中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者</p>	<p>1 血圧：</p> <p>(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者、又は高血圧の既往歴を有するが、Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を服薬していない患者）は、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）及びその前の来院時（Visit 2）の外来測定による msDBP が 70 mmHg 以上、かつ msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> <li>既治療患者は、ランダム化来院時（Visit 3、ベースライン時）の外来測定による msDBP が 70 mmHg 以上、かつ msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> </ul> <p>(2) 連続する最後の 2 回の来院（Visit 3 [ランダム化日] を含む）における外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者</p> <p>2 年齢：18 歳以上の患者</p> <p>3 性別：不問</p> <p>4 診療区分：外来</p> <p>5 意思疎通及び 24 時間 ABPM を含むすべての試験要件の遵守が可能で、観察中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者</p>

	A2219 試験	A2201 試験	A2223 試験
	6 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者	6 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者	6 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者
	7 Visit 3 及び Visit 8 の ABPM を行う意思があり、なおかつそれが可能な患者		
除外基準	<p>1 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊娠とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態を指し、hCG 検査「陽性（5 mIU/mL 以上）」で確認する</p> <p>2 重症高血圧症の患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者</p> <p>3 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）： 腎実質性高血圧、腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄）、大動脈縮窄、原発性アルドステロン症、クッシング病、褐色細胞腫、PKD</p> <p>4 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <p>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴が本人により報告された患者</p> <p>(2) 狭心症、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、虚血性心疾患、何らかの外科的又は経皮的動脈インターベンション（冠動脈、頸動脈又は末梢動脈インターベンション）、脳卒中、TIA、頸動脈狭窄、大動脈瘤又は末梢動脈疾患の既往歴を有する患者</p> <p>(3) 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者</p> <p>(4) 過去に心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されたか、現在心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されている患者</p> <p>(5) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</p> <p>(6) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断により、本試験への参加に伴う重大な安全上のリスクが示される患者：</p>	<p>1 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊娠とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態を指し、hCG 検査「陽性（5 mIU/mL 超）」で確認する</p> <p>2 重症高血圧症の患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者</p> <p>3 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）： 腎実質性高血圧、腎血管性高血圧、大動脈縮窄、原発性アルドステロン症、クッシング病、薬剤誘発性高血圧、片側又は両側腎動脈狭窄、褐色細胞腫、PKD</p> <p>4 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <p>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴が本人により報告された患者</p> <p>(2) 狭心症、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、虚血性心疾患、何らかの外科的又は経皮的動脈インターベンション（冠動脈、頸動脈又は末梢動脈インターベンション）、脳卒中、TIA、頸動脈狭窄、大動脈瘤又は末梢動脈疾患の既往歴を有する患者</p> <p>(3) 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者（ADA の基準による）</p> <p>(4) 過去に心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されたか、現在心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されている患者</p> <p>(5) 臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</p> <p>(6) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ペースメーカー非装着患者における第 2 度又は</li> </ul>	<p>1 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊娠とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態を指し、hCG 検査「陽性（5 mIU/mL 以上）」で確認する</p> <p>2 重症高血圧症の患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者</p> <p>3 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）： 腎実質性高血圧、腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄）、大動脈縮窄、原発性アルドステロン症、クッシング病、褐色細胞腫、PKD、薬剤誘発性高血圧</p> <p>4 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <p>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴が本人により報告された患者</p> <p>(2) 高血圧性脳症、脳血管発作、TIA、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、PCI の既往歴を有する患者</p> <p>(3) 治験責任医師又は治験分担医師により、コントロール不良と判断された 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者。糖尿病治療薬を使用している患者の場合、組入れには Visit 1 の少なくとも 4 週間前から用量が安定していること</p> <p>(4) 過去に心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されたか、現在心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されている患者</p> <p>(5) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</p> <p>(6) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断を有する患者：</p>

A2219 試験	A2201 試験	A2223 試験
<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースメーカー非装着患者における第2度又は第3度房室ブロック</li> <li>臨床的に問題となる不整脈</li> <li>家族性QT延長症候群の既往歴又はトルサードポアントの家族歴</li> </ul>	<p>第3度房室ブロック</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>生命を脅かす可能性のある不整脈又は症候性不整脈</li> <li>家族性QT延長症候群の既往歴又はトルサードポアントの家族歴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースメーカー非装着患者における第2度又は第3度房室ブロック</li> <li>臨床的に問題となる不整脈（心拍数 120 bpm 以上のコントロール不良の心房細動を含む）</li> <li>家族性QT延長症候群の既往歴又はトルサードポアントの家族歴</li> </ul> <p>(7) 薬物療法を要する狭心症を合併している患者（硝酸薬の投与を受けている患者を除く）</p>
<p>5 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除、胃腸吻合、腸切除、胃バイパス、胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判定された活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> <li>肝硬変又は慢性活動性肝炎等の重度の肝疾患を有する患者</li> <li>Visit 1 において、以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L 又は &lt; 3.5 mmol/L</li> <li>血清ナトリウム値 &lt; 130 mmol/L</li> <li>ALT 又は AST &gt; 2 × ULN</li> <li>血清クレアチニン値 &gt; 1.5 × ULN</li> </ul> </li> <li>臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した Visit 1 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul>	<p>5 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除、胃腸吻合、腸切除、胃バイパス、胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判定された活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> <li>活動性の胃炎又は消化性潰瘍、薬物療法を要する胃食道逆流、胃腸又は直腸出血、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に意味があると判定された尿路閉塞を有する患者</li> <li>以下のいずれかの肝疾患の徴候を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>Visit 1 の ALT 又は AST ≥ 2 × ULN</li> <li>肝性脳症、食道静脈瘤、又は門脈大静脈シャントの既往歴</li> </ul> </li> <li>以下のいずれかの腎機能障害の徴候を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>Visit 1 の血清クレアチニン値 &gt; 1.5 × ULN</li> <li>腎透析又はネフローゼ症候群の既往歴</li> </ul> </li> <li>Visit 1 において、以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン値 &lt; 9 g/dL（貧血）</li> <li>血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L 又は &lt; 3.5 mmol/L</li> </ul> </li> </ul>	<p>5 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除、胃腸吻合、腸切除、胃バイパス、胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判定された活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> <li>肝硬変又は活動性肝炎等の重度の肝疾患を有する患者</li> <li>Visit 1 において、以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L</li> <li>ALT 又は AST &gt; 3 × ULN</li> <li>MDRD eGFR &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> <li>臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した Visit 1 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul> </li> </ul>

A2219 試験	A2201 試験	A2223 試験
	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清ナトリウム値 &lt; 132 mmol/L</li> </ul>	
6 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無を問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌を除く	6 過去 5 年間に白血病及びリンパ腫を含む悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無を問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌を除く	6 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無を問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌を除く
7 本試験の組入れ時に他の治験薬を使用している患者，又は本試験への組入れ前 30 日以内，若しくはその治験薬の半減期の 5 倍以内，のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用していた患者	7 本試験の組入れ時に他の治験薬を使用している患者，又は本試験への組入れ前 30 日以内，若しくはその治験薬の半減期の 5 倍以内，のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用していた患者	7 本試験の組入れ時に他の治験薬を使用している患者，又は本試験への組入れ前 30 日以内，若しくはその治験薬の半減期の 5 倍以内，のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用していた患者
8 試験参加に伴うリスクを増大させるか，試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師，治験分担医師又は治験依頼者が判断した治験実施計画書には規定されていない外科的又は内科的病態を有する患者	8 試験参加に伴うリスクを増大させるか，試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師，治験分担医師又は治験依頼者が判断した治験実施計画書には規定されていない外科的又は内科的病態を有する患者	8 試験参加に伴うリスクを増大させるか，試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師，治験分担医師又は治験依頼者が判断した治験実施計画書には規定されていない外科的又は内科的病態を有する患者
9 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか，これらに対して過敏性の既往歴がある患者	9 ARB，NEPi，又はそれと同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか，これらに対して過敏症の既往歴がある患者	9 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか，これらに対して過敏性の既往歴がある患者
10 過去 2 年以内に薬物乱用（アルコールを含む）の既往歴がある患者，治験実施計画書を遵守できない可能性がある患者	10 過去 2 年以内に薬物乱用（アルコールを含む）の既往歴がある患者	10 過去 2 年以内に薬物乱用（アルコールを含む）の既往歴がある患者，治験実施計画書を遵守できない可能性がある患者
11 本試験の実施に直接関与している者	11 本試験の実施に直接関与している者	11 本試験の実施に直接関与している者
12 夜間勤務をしている患者	12 夜間勤務をしている患者	12 夜間勤務をしている患者
13 上腕囲が 42 cm を超える患者（ABPM のため）	13 —	13 上腕囲が 42 cm を超える患者（ABPM のため）
14 治験実施計画書の要件に従い，現在使用している降圧薬の投与を試験期間中に安全に中止する意思がないか，安全に中止することができない患者。高血圧治療の適応を有するすべての薬剤の投与を Visit 1 後に中止する。ただし，漸減を要する降圧薬については，Visit 1 に漸減を開始して，Visit 2 までに投与を中止すればよい	14 治験実施計画書の要件に従い，現在使用している降圧薬の投与を試験期間中に安全に中止する意思がないか，安全に中止することができない患者。高血圧治療の適応を有するすべての薬剤の投与を Visit 1 後に中止する。ただし，漸減を要する降圧薬については，Visit 1 に漸減を開始して，Visit 2 までに投与を中止すればよい	14 治験実施計画書の要件に従い，現在使用している降圧薬の投与を試験期間中に安全に中止する意思がないか，安全に中止することができない患者。高血圧治療の適応を有するすべての薬剤の投与を Visit 1 後に中止する。ただし，漸減を要する降圧薬については，Visit 1 に漸減を開始して，Visit 2 までに投与を中止すればよい

A2219 試験	A2201 試験	A2223 試験
<p>15 妊娠可能な女性。生理的に妊娠することが可能なすべての女性を指し、職業、生活様式、又は性的指向により男性との性交が不可能な女性及びパートナーが精管切除術や他の方法により不妊となった女性も含む。ただし、次の2種類の避妊法を使用している場合を除く。この2種類の避妊法は、ダブルバリア法（各実施医療機関の倫理委員会により受け入れられた場合）又はバリア法+ホルモン法である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>適切なバリア法には、ペッサリー、コンドーム（パートナーによる）、IUD（銅付加又はホルモン使用）、スポンジ、殺精子薬が含まれる。ホルモン避妊薬には、エストロゲン及び/又は黄体ホルモン薬を含む市販の避妊薬が含まれる。</li> <li>試験期間中及び試験終了後7日間は信頼性の高い避妊法を継続する。</li> <li>閉経後で妊娠の可能性がない女性とは以下のように定義する。</li> <li>適切な臨床プロファイル（たとえば、妥当な年齢、血管運動神経症状の既往歴）を有し12ヵ月間の自然（自発的）無月経、若しくは6ヵ月間の自発無月経であり血清FSH値が40 mIU/mL超の女性</li> <li>子宮摘出の有無にかかわらず外科的な両側卵巣摘出術を受けて6週間以上経過している女性 卵巣摘出術のみが該当する場合、ホルモン濃度評価を追跡調査することにより、女性の生殖状態が確認されている場合にのみ妊娠の可能性がない女性とみなす。</li> </ul>	<p>15 妊娠可能な女性。生理的に妊娠することが可能なすべての女性を指し、職業、生活様式、又は性的指向により男性との性交が不可能な女性及びパートナーが精管切除術や他の方法により不妊となった女性も含む。ただし、次の1種又は2種類の避妊法を使用している場合を除く。これらの避妊法は、外科的避妊手術（両側卵管結紮、精管切除等）、ホルモンの避妊法（埋め込み、パッチ、経口）、IUD（銅付加）、ダブルバリア法<sup>a)</sup>（殺精子ジェルを用いたコンドーム、ペッサリー、スポンジ、子宮頸管キャップのうち2つ以上の併用）である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>適切な避妊法には、治療責任医師又は治験分担医師の判断により、患者の年齢、職業、生活様式や性的指向から確実に避妊ができる場合（完全禁欲）が含まれる。</li> <li>試験期間中及び試験終了後7日間は信頼性の高い避妊法を継続する。</li> <li>閉経後で妊娠の可能性がない女性とは以下のように定義する。</li> <li>12ヵ月間の自然（自発的）無月経、若しくは6ヵ月間の自発無月経であり血清FSH値が40 mIU/mL超の女性</li> <li>子宮摘出の有無にかかわらず外科的な両側卵巣摘出術を受けて6週間以上経過している女性 周期的禁欲法（カレンダー法、排卵法、排卵徴候体温法、排卵後法等）及び膣外射精は不可とする。</li> </ul>	<p>15 妊娠可能な女性。生理的に妊娠することが可能なすべての女性を指し、職業、生活様式、又は性的指向により男性との性交が不可能な女性及びパートナーが精管切除術や他の方法により不妊となった女性も含む。ただし、次の2種類の避妊法を使用している場合を除く。この2種類の避妊法は、ダブルバリア法（各実施医療機関の倫理委員会により受け入れられた場合）又はバリア法+ホルモン法である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>適切なバリア法には、ペッサリー、コンドーム（パートナーによる）、IUD（銅付加又はホルモン使用）、スポンジ、殺精子薬が含まれる。ホルモン避妊薬には、エストロゲン及び/又は黄体ホルモン薬を含む市販の避妊薬が含まれる。</li> <li>試験期間中及び試験終了後7日間は信頼性の高い避妊法を継続する。</li> <li>閉経後で妊娠の可能性がない女性とは以下のように定義する。</li> <li>適切な臨床プロファイル（たとえば、妥当な年齢、血管運動神経症状の既往歴）を有し12ヵ月間の自然（自発的）無月経、若しくは6ヵ月間の自発無月経であり血清FSH値が40 mIU/mL超の女性</li> <li>子宮摘出の有無にかかわらず外科的な両側卵巣摘出術を受けて6週間以上経過している女性 卵巣摘出術のみが該当する場合、ホルモン濃度評価を追跡調査することにより、女性の生殖状態が確認されている場合にのみ妊娠の可能性がない女性とみなす。</li> </ul>
	<p>16 有効性又は安全性データの評価及び解釈に影響を及ぼす可能性がある治験責任医師、治験分担医師又は治験依頼者が判断した治験実施計画書には規定されていない要因を有する患者</p>	<p>16 過去にLCZ696の試験に参加、又は現在LCZ696の試験に参加している患者</p>

A2219 試験は、

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -6~-4, 未治療被験者の場合 Week -4~-2

Visit 2: 既治療被験者の場合 Week -4~-2, 未治療被験者の場合 Week -2。なお、未治療被験者では、Visit 1 の臨床検査結果が得られ、すべての基準を満たしていることが確認されれば、すぐに Visit 2 を実施することが可能

Visit 3: Week 0

Visit 8: Week 8

A2201 試験は、

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -6~-4, 未治療被験者の場合 Week -4~-2

Visit 2: 既治療被験者の場合 Week -4~-2, 未治療被験者の場合 Week -2。なお、未治療被験者では、Visit 1 の臨床検査結果が得られ、すべての基準を満たしていることが確認されれば、すぐに Visit 2 を実施することが可能

Visit 3: Week 0

A2223 試験は、

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -4~-3, 未治療被験者の場合 Week -3

Visit 2: 既治療被験者の場合 Week -2~-1, 未治療被験者の場合 Week -1

Visit 3: Week 0

ABPM : ambulatory blood pressure monitoring, 自由行動下血圧測定

ADA : American Diabetes Association

ALT : alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ

ARB : angiotensin II receptor blocker, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

AST : aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

eGFR : estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量

FSH : follicle-stimulating hormone, 卵胞刺激ホルモン

hCG : human chorionic gonadotropin, ヒト絨毛性ゴナドトロピン

IUD : intrauterine device, 子宮内避妊器具

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

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

NEPi : neutral endopeptidase inhibitors, 中性エンドペプチダーゼ阻害薬

NYHA : New York Heart Association, ニューヨーク心臓学会

PCI : percutaneous coronary intervention, 経皮的冠動脈インターベンション

PKD : polycystic kidney disease, 多発性嚢胞腎

QT : QT interval, QT 間隔

TIA : transient ischemic cerebral attack, 一過性脳虚血発作

ULN : upper limit normal, 正常値上限

a) A2201 試験においてダブルブリア法が認められているのはドイツのみ

検証試験

	A1306 試験	A2319 試験
対象患者	本態性高血圧患者	本態性高血圧患者
選択基準	<p>1 血圧：</p> <p>(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧症患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者、又は高血圧の既往歴を有するが、Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を服薬していない患者）は、Visit 1 及びランダム化来院時（Visit 201, ベースライン時）の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> <li>既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）は、ランダム化来院時（Visit 201, ベースライン時）の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満、かつ Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は 103）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> </ul> <p>(2) Visit 201 及びその直前の来院における外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者</p> <p>2 年齢：20 歳以上の患者</p> <p>3 性別：不問</p> <p>4 診療区分：外来</p> <p>5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者</p> <p>6 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者</p>	<p>1 血圧：</p> <p>(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧症患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者、又は高血圧の既往歴を有するが、Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を服薬していない患者）は、Visit 1 及びその 1 週間後（Visit 101）の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> <li>既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）は、ウォッシュアウト後（Visit 101）の外来測定による msSBP が 145 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> </ul> <p>(2) アムロジピン投与で効果不十分な患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アムロジピン 5 mg による 4 週間の実薬観察期終了時（ランダム化来院時 [Visit 201] ）の外来測定による msSBP が 145 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> </ul> <p>2 年齢：18 歳以上の患者</p> <p>3 性別：不問</p> <p>4 診療区分：外来</p> <p>5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者</p> <p>6 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者</p> <p>7 Visit 201 で ABPM を問題なく完了し、品質管理基準を満たした患者</p>
除外基準	<p>1 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し、hCG 検査「陽性」で確認する</p> <p>2 重症高血圧症の患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者</p> <p>3 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）： 腎実質性高血圧、腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄）、大動脈縮窄、原発</p>	<p>1 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し、hCG 検査「陽性（5 mIU/mL 以上）」で確認する</p> <p>2 悪性高血圧又は重症高血圧症の患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者（WHO 分類のグレード 3）</p> <p>3 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）： 腎実質性高血圧、腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄）、大動脈縮窄、原発</p>

A1306 試験	A2319 試験
性アルドステロン症, クッシング病, 褐色細胞腫, PKD, 薬剤誘発性高血圧	性アルドステロン症, クッシング病, 褐色細胞腫, PKD, 薬剤誘発性高血圧
<p>4 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者</li> <li>(2) 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の TIA の既往歴を有する患者</li> <li>(3) Visit 1 前 12 ヶ月以内の心筋梗塞, 冠動脈バイパス術又はあらゆる PCI の既往歴を有する患者</li> <li>(4) 薬物療法を要する狭心症を合併している患者 (安定した用量の硝酸薬の経口又は局所投与を受けている患者を除く)</li> <li>(5) 治験責任医師又は治験分担医師により, コントロール不良と判断された 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者。糖尿病治療薬を使用している患者の場合, 組入れには Visit 1 の少なくとも 4 週間前から用量が安定していること</li> <li>(6) 過去に心不全 (NYHA クラス II-IV) と診断されたか, 現在心不全 (NYHA クラス II-IV) と診断されている患者</li> <li>(7) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</li> <li>(8) 腎透析を受けている患者, 又は過去に腎移植を受けた患者</li> <li>(9) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断を有する患者: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ペースメーカー非装着患者における第 2 度又は第 3 度房室ブロック</li> <li>• コントロール不良の心房細動 (心拍数 120 bpm 以上) を含む臨床的に問題となる不整脈</li> <li>• 家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード ドポアントの家族歴</li> </ul> </li> </ol> <p>5 薬剤の吸収, 分布, 代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる (ただしこれらに限定しない):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 胃切除, 胃腸吻合, 腸切除, 胃バイパス, 胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴, 治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判定された活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> </ul> <p>6 活動性の肝疾患又は肝硬変を有する患者, 又は Visit 101 において ALT 又は AST &gt; 2 × ULN, 又は総ビリルビン &gt; 2 × ULN, 又はアルカリホスファターゼ &gt; 1.5 × ULN で定義される肝疾患の徴候を有する患者, 又は肝性脳症の既往歴,</p>	<p>4 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者</li> <li>(2) 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の TIA の既往歴を有する患者</li> <li>(3) Visit 1 前 12 ヶ月以内の心筋梗塞, 冠動脈バイパス術又はあらゆる PCI の既往歴を有する患者</li> <li>(4) 薬物療法を要する狭心症を合併している患者 (安定した用量の硝酸薬の経口又は局所投与を受けている患者を除く)</li> <li>(5) 治験責任医師又は治験分担医師により, コントロール不良と判断された 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者。糖尿病治療薬を使用している患者の場合, 組入れには Visit 1 の少なくとも 4 週間前から用量が安定していること</li> <li>(6) 過去に心不全 (NYHA クラス II-IV) と診断されたか, 現在心不全 (NYHA クラス II-IV) と診断されている患者</li> <li>(7) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</li> <li>(8) 腎透析を受けている患者, 又は過去に腎移植を受けた患者</li> <li>(9) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断を有する患者: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ペースメーカー非装着患者における第 2 度又は第 3 度房室ブロック</li> <li>• コントロール不良の心房細動 (心拍数 120 bpm 以上) を含む臨床的に問題となる不整脈</li> <li>• 家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード ドポアントの家族歴</li> </ul> </li> </ol> <p>5 薬剤の吸収, 分布, 代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる (ただしこれらに限定しない):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 胃切除, 胃腸吻合, 腸切除, 胃バイパス, 胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴, 活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> </ul> <p>6 活動性の肝疾患又は肝硬変を有する患者, 又は Visit 1 において ALT 又は AST &gt; 2 × ULN, 又は総ビリルビン &gt; 2 × ULN, 又はアルカリホスファターゼ &gt; 1.5 × ULN で定義される肝疾患の徴候を有する患者, 又は肝性脳症の既往歴,</p>

A1306 試験	A2319 試験
又は食道静脈瘤の既往歴，又は門脈大静脈シャントの既往歴を有する患者	又は食道静脈瘤の既往歴，又は門脈大静脈シャントの既往歴を有する患者
<p>7 Visit 101において，以下に示すような重要な臨床検査値異常を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L</li> <li>● 血清クレアチニン値 &gt; 1.5 × ULN</li> <li>● 臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した Visit 101 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul>	<p>7 Visit 1において，以下に示すような重要な臨床検査値異常を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L</li> <li>● 血清クレアチニン値 &gt; 1.5 × ULN</li> <li>● 臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した Visit 1 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul>
8 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌を除く	8 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌を除く
9 過去に LCZ696 の試験に参加し，実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者	9 過去に LCZ696 の試験に参加し，実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者
10 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内又は 30 日以内	10 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内又は 30 日以内
11 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか，これらに対して過敏症の既往歴がある患者	11 本治験薬（実対照薬を含む）又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか，これらに対して過敏症の既往歴がある患者
12 過去 1 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴がある患者	12 過去 1 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴がある患者
13 本試験の実施に直接関与している者	13 本試験の実施に直接関与している者
14 試験参加に伴うリスクを増大させるか，試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した治験実施計画書には規定されていない外科的又は内科的病態を有する患者	14 試験参加に伴うリスクを増大させるか，試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した外科的又は内科的病態を有する患者
15 治験実施計画書の要件に従い，現在使用している降圧薬を試験期間中に安全に中止する意思がないか，安全に中止することができない患者。高血圧治療の適応を有するすべての薬剤の投与を Visit 101 から中止する。ただし，漸減を要する降圧薬については，Visit 101 に漸減を開始して，Visit 102 までに投与を中止すればよい	15 治験実施計画書の要件に従い，現在使用している降圧薬を試験期間中に安全に中止する意思がないか，安全に中止することができない患者。高血圧治療の適応を有するすべての薬剤の投与を Visit 1 から中止する。ただし，漸減を要する降圧薬については，Visit 1 に漸減を開始して，Visit 101 までに投与を中止すればよい
16 夜間勤務をしている患者（ABPM を実施する患者の場合）	16 夜間勤務をしている患者
17 上腕囲が 42 cm を超える患者（ABPM を実施する患者の場合）	17 上腕囲が 42 cm を超える患者（ABPM を実施するため）
18 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了後，治験薬の半減期の 5 倍の期間にわたって極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。極めて有効な避妊法には以下が含まれる：	18 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は，生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが，治験薬の投与期間中及び投与終了後，治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間にわたって極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。極めて有効な避妊法には以下が含まれる：
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており，通常的生活習慣としている場合）。カレンダー法，排卵法，排卵徴候体温法，排卵後法等の周期的禁欲法及び膈外射精法は避妊の方法として適切ではない。</li> <li>● 女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬の投与までに 6 週間以上が経過している女性。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており，通常的生活習慣としている場合）。カレンダー法，排卵法，排卵徴候体温法，排卵後法等の周期的禁欲法及び膈外射精法は避妊の方法として適切ではない。</li> <li>● 女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬の投与までに 6 週間以上が経過している女性。卵巣</li> </ul>

A1306 試験	A2319 試験
<p>卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、女性の生殖状態を確認する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの6ヵ月以上前に実施されている必要がある）。試験に参加する女性患者の場合、精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持ってはならない。</li><li>次のいずれか2種類の併用（a + b 又は a + c 又は b + c）：<ul style="list-style-type: none"><li>a：経口投与、注射又は埋込みによるホルモン避妊法、あるいは同等の有効性（失敗率1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：ホルモン膣リング又は経皮ホルモン避妊法）の使用。<ul style="list-style-type: none"><li>経口投与による避妊法を使用する女性は、治験薬の投与開始前3ヵ月以上にわたって同じ避妊薬の安定した投与を受けている必要がある。</li></ul></li><li>b：IUD 又は IUS の装着。</li><li>c：バリア避妊法：コンドーム又は閉鎖キャップ（ペッサリー、子宮頸管キャップ又は膣円蓋キャップ）と殺精子薬（フォーム、ゲル、フィルム、クリーム、膣坐剤）の併用。</li></ul></li><li>閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル（例：妥当な年齢、血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の既往歴）を有し、12ヵ月間の自然（自発的）無月経の女性、あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから6週間以上経過している女性、と定義する。両側卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。</li></ul>	<p>摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、女性の生殖状態を確認する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの6ヵ月以上前に実施されている必要がある）。試験に参加する女性患者の場合、精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持ってはならない。</li><li>以下のいずれか2種類の併用（a + b 又は a + c 又は b + c）：<ul style="list-style-type: none"><li>a. 経口投与、注射又は埋込みによるホルモン避妊法、あるいは同等の有効性（失敗率1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：ホルモン膣リング又は経皮ホルモン避妊法）の使用。<ul style="list-style-type: none"><li>経口投与による避妊法を使用する女性は、治験薬の投与開始前3ヵ月以上にわたって同じ避妊薬の安定した投与を受けている必要がある。</li></ul></li><li>b. IUD 又は IUS の装着</li><li>c. バリア避妊法：コンドーム又は閉鎖キャップ（ペッサリー、子宮頸管キャップ又は膣円蓋キャップ）と殺精子薬（フォーム、ゲル、フィルム、クリーム、膣坐剤）の併用。</li></ul></li><li>閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル（例：妥当な年齢、血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の既往歴）を有し、12ヵ月間の自然（自発的）無月経の女性、あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから6週間以上経過している女性、と定義する。両側卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、妊娠の可能性が無いことを確認できた場合に限る。</li></ul>

A1306 試験は、

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -4~-3, 未治療被験者の場合 Week -2

Visit 101: 既治療被験者の場合 Week -4~-3, 未治療被験者の場合 Week -2

Visit 102: 既治療被験者の場合 Week -2~-1 (Visit 101 の2週間後に実施)、未治療被験者では、単盲検プラセボ投与の開始 (Visit 101) から2週間後に Visit 201 を実施する。未治療被験者の Visit 101 から2週間後の血圧が基準を満たさなかった場合、当該中止来院は Visit 102 となる。

Visit 103: 既治療被験者の場合 Week -1, 未治療被験者の場合 Visit 103 は行わない

Visit 201: Week 0 (Visit 103 が不要であった場合 Visit 102 の1週間後に実施)

A2319 試験は、

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -6~-5, 未治療被験者の場合 Week -4

Visit 101: Week -4

Visit 201: Week 0

ABPM : ambulatory blood pressure monitoring, 自由行動下血圧測定  
ALT : alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ  
AST : aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  
hCG : human chorionic gonadotropin, ヒト絨毛性ゴナドトロピン  
IUD : intrauterine device, 子宮内避妊器具  
IUS : intrauterine system, 子宮内避妊システム  
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  
NYHA : New York Heart Association, ニューヨーク心臓学会  
PCI : percutaneous coronary intervention, 経皮的冠動脈インターベンション  
PKD : polycystic kidney disease, 多発性嚢胞腎  
QT : QT interval, QT 間隔  
TIA : transient ischemic cerebral attack, 一過性脳虚血発作  
ULN : upper limit normal, 正常値上限  
WHO : World Health Organization, 世界保健機構

### 長期投与試験

A2219E1 試験	
対象患者	本態性高血圧患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"><li>1 Core 試験の A2219 試験を問題なく完了し、かつこの非盲検継続投与試験に引き続き参加できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</li><li>2 年齢：18 歳以上の患者（A2219 試験の同意取得時）</li><li>3 性別：不問</li><li>4 診療区分：外来</li><li>5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、A2219 試験において良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者</li></ol>
除外基準	A2219 試験の除外基準に準ずる。その他、本試験の除外基準とし以下の項目を定める。 <ol style="list-style-type: none"><li>1 A2219 試験において重大な治験実施計画書違反があった患者</li><li>2 治験実施計画書を遵守することができないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</li><li>3 A2219 試験を完了しなかった患者</li></ol>

特別な患者集団

	A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
対象患者	65歳以上の本態性高血圧患者	60歳以上の本態性高血圧患者	腎機能障害を伴う高血圧患者	重症高血圧症患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>年齢：65歳以上の患者</li> <li>性別：不問</li> <li>診療区分：外来</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>年齢：60歳以上の患者</li> <li>性別：不問</li> <li>診療区分：外来</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>年齢：20歳以上の患者</li> <li>性別：不問</li> <li>診療区分：外来</li> <li>腎機能障害*を合併している高血圧患者で腎機能が Visit 1 の4週間以上前から安定している患者 *：Visit 101 の eGFR が 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上、 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満 <math>eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}</math> (<math>\times 0.739</math>；女性)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>年齢：20歳以上の患者</li> <li>性別：不問</li> <li>診療区分：外来</li> </ol>
	<p>4 血圧：</p> <p>(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者、又は高血圧の既往歴を有するが、Visit 1 の少なくとも4週間前から降圧薬を服薬していない患者）は、Visit 1 及びベースライン時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> <li>既治療患者（Visit 1 前4週間以内に降圧薬を使用した患者）は、ランダム化来院時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満、かつ Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は 103）の外来測定による msSBP が</li> </ul>	<p>4 血圧：</p> <p>(1) 未治療又は降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者、Visit 1 前4週間以内に降圧薬を服薬していない患者）は、Visit 101 及び Visit 201 の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> <li>既治療患者（Visit 1 前4週間以内に降圧薬を使用した患者）は、Visit 102（又は Visit 103）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満、かつ Visit 201 の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> </ul> <p>(2) Visit 201 の脈圧（msSBP - msDBP）</p>	<p>5 血圧：</p> <p>未治療又は降圧薬治療を受けている腎機能障害を伴う高血圧患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者（未治療又は Visit 1 の少なくとも4週間前から降圧薬を服薬していない患者）は、Visit 1 及び治療期開始時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> <li>既治療患者（Visit 1 前4週間以内に降圧薬を使用した患者）は治療期開始時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること</li> </ul>	<p>4 血圧：</p> <p>未治療又は降圧薬治療を受けている重症高血圧症患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>未治療患者（新たに高血圧と診断された患者、又は Visit 1 の少なくとも4週間前から降圧薬を服薬していない患者）は、Visit 1 及び治療期開始時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP がともに 180 mmHg 以上、又は msDBP がともに 110 mmHg 以上であること</li> <li>既治療患者は、治療期開始時（Visit 201、ベースライン時）の外来測定による msSBP が 180 mmHg 以上、又は msDBP が 110 mmHg 以上であること</li> </ul>

A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
140 mmHg 以上 180 mmHg 未満であること (2) Visit 201 及びその直前の来院における外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者	が 60 mmHg を超えていること (3) Visit 201 (ランダム化) と Visit 201 の直前の来院における msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者		
5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、観察期 (エポック 2) 中に良好な服薬遵守 (服薬遵守率 80%以上) が認められた患者	5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、観察期 (エポック 2) 中に良好な服薬遵守 (服薬遵守率 80%以上) が認められた患者	6 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で、観察期中に良好な服薬遵守 (服薬遵守率 80%以上) が認められた患者	5 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能である患者
6 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者	本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者	7 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者	6 本試験に関するすべての手順の開始前に、文書による同意を取得した患者
除外基準		1 妊婦又は授乳婦 (母乳での授乳) の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し、hCG 検査「陽性」で確認する。	1 妊婦又は授乳婦 (母乳での授乳) の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し、hCG 検査「陽性」で確認する
1 悪性高血圧又は重症高血圧症患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者 (WHO 分類のグレード 3)	1 悪性高血圧又は重症高血圧の患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者 (WHO 分類のグレード 3)	2 重症高血圧症患者 msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者	2 msDBP が 120 mmHg 以上又は msSBP が 220 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者
2 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる (ただしこれらに限定しない) : 腎実質性高血圧, 腎血管性高血圧 (片側又は両側腎動脈狭窄), 大動脈縮窄, 原発性アルドステロン症, クッシング病, 褐色細胞腫, PKD, 薬剤誘発性高血圧	2 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる (ただしこれらに限定しない) : 腎実質性高血圧, 腎血管性高血圧 (片側又は両側腎動脈狭窄), 大動脈縮窄, 原発性アルドステロン症, クッシング病, 褐色細胞腫, PKD, 薬剤誘発性高血圧	3 腎実質性高血圧を除く二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる (ただしこれらに限定しない) : 腎血管性高血圧 (片側又は両側腎動脈狭窄), 大動脈縮窄, 原発性アルドステロン症, クッシング病, 褐色細胞腫, PKD, 薬剤誘発性高血圧	3 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる (ただしこれらに限定しない) : 腎実質性高血圧, 腎血管性高血圧 (片側又は両側腎動脈狭窄), 大動脈縮窄, 原発性アルドステロン症, クッシング病, 褐色細胞腫, PKD, 薬剤誘発性高血圧
3 試験実施計画書の要件に従い、現在使用している降圧薬を一定期間安全に中止する意思がないか、安全に中止することができない患者。高血圧治療の適応を有するすべての薬剤の投与を Visit 101 から中止する。ただし、漸減を要する降圧薬については、Visit 101 に漸減を開始して、	3 試験実施計画書の要件に従い、現在使用している降圧薬を一定期間安全に中止する意思がないか、安全に中止することができない患者。高血圧治療の適応を有するすべての薬剤の投与を Visit 101 から中止する。ただし、漸減を要する降圧薬については、Visit 101 に漸減を開始し	4 試験実施計画書の要件に従い、現在使用している降圧薬を試験期間中に安全に中止する意思がないか、安全に中止することができない患者 (2 種類以上の降圧薬を服薬している患者では、試験中の患者の安全を考慮し、ARB, ACE 阻害薬及びそれらを含む配合剤以外の 1 種類の薬剤	4 試験実施計画書の要件に従い、現在使用している降圧薬のうち、ARB, ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤の投与を試験期間中に安全に中止する意思がないか、安全に中止することができない患者

A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
Visit 102 までに投与を中止すればよい。	て、Visit 102 までに投与を中止すればよい。	の使用を継続してもよい)	
<p>4 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <p>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者</p> <p>(2) Visit 1 前 12 ヶ月以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術又はあらゆる PCI の既往歴を有する患者</p> <p>(3) 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の TIA の既往歴を有する患者</p> <p>(4) 薬物療法を要する狭心症を合併している患者（安定した用量の硝酸薬の経口又は局所投与を受けている患者を除く）</p> <p>(5) 治験責任医師又は治験分担医師により、コントロール不良と判断された 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者。糖尿病治療薬を使用している患者の場合、組入れには Visit 1 の少なくとも 4 週間前から用量が安定していること</p> <p>(6) 過去に心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されたか、現在心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されている患者</p> <p>(7) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</p> <p>(8) 腎透析を受けている患者、又は過去に腎移植を受けた患者</p> <p>(9) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ペースメーカー非装着患者における第 2 度又は第 3 度房室ブロック</li> </ul>	<p>4 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <p>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者</p> <p>(2) Visit 1 前 12 ヶ月以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術又はあらゆる PCI の既往歴を有する患者</p> <p>(3) 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の TIA の既往歴を有する患者</p> <p>(4) 薬物療法を要する狭心症を合併している患者</p> <p>(5) 治験責任医師又は治験分担医師により、コントロール不良と判断された 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者。糖尿病治療薬を使用している患者の場合、組入れには Visit 1 の少なくとも 4 週間前から用量が安定していること</p> <p>(6) 過去に心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されたか、現在心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されている患者</p> <p>(7) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</p> <p>(8) Visit 1 前 3 ヶ月以内の心房細動又は心房粗動の病歴を有するか、Visit 101 の心電図検査で活動性の心房細動又は心房粗動が認められた患者</p> <p>(9) 腎透析を受けている患者、又は過去に腎移植を受けた患者</p> <p>(10) 重度の腎機能障害（ステージ 4 又は 5 の CKD）の証拠（Modification of</p>	<p>5 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <p>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者</p> <p>(2) Visit 1 前 12 ヶ月以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術又はあらゆる PCI の既往歴を有する患者</p> <p>(3) 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の TIA の既往歴を有する患者</p> <p>(4) 薬物療法を要する狭心症を合併している患者（安定した用量の硝酸薬の経口又は局所投与を受けている患者を除く）</p> <p>(5) 治験責任医師又は治験分担医師により、コントロール不良と判断された 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者。糖尿病治療薬を使用している患者の場合、組入れには Visit 1 の少なくとも 4 週間前から用量が安定していることが望ましい</p> <p>(6) 過去に心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されたか、現在心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されている患者</p> <p>(7) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</p> <p>(8) 以下のその他の腎障害を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 腎透析を受けている患者</li> <li>● eGFR が 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者又は腎不全と診断された患者</li> </ul> <p>(9) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の</p>	<p>5 以下に示すような疾患・症状を有する患者</p> <p>(1) 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者</p> <p>(2) 狭心症、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、虚血性心疾患、何らかの外科的又は経皮的動脈インターベンション（冠動脈、頸動脈又は末梢動脈インターベンション）、脳卒中、TIA、頸動脈狭窄、大動脈瘤又は末梢動脈疾患、高血圧性脳症、高血圧性網膜症（Keith-Wagener 分類 Grade III-IV）の既往歴を有する患者</p> <p>(3) 治験責任医師又は治験分担医師により、コントロール不良と判断された 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者。糖尿病治療薬を使用している患者の場合、組入れには Visit 1 の少なくとも 4 週間前から用量が安定していること</p> <p>(4) 過去に心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されたか、現在心不全（NYHA クラス II-IV）と診断されている患者</p> <p>(5) Visit 1 の時点で臨床的に重要な心臓弁膜症を有する患者</p> <p>(6) 腎透析を受けている患者、又は過去に腎移植を受けた患者</p> <p>(7) 以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ペースメーカー非装着患者における第 2 度又は第 3 度房室ブロック</li> <li>● コントロール不良の心房細動（心</li> </ul>

A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
<ul style="list-style-type: none"> <li>コントロール不良の心房細動（心拍数 120 bpm 以上）を含む臨床的に問題となる不整脈</li> <li>家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード ドポアントの家族歴</li> </ul>	<p>Diet in Renal Disease [MDRD] 式により測定した Visit 101 の GFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満）を有する患者</p> <p>(11)以下の心臓異常の既往歴又は現在の診断を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ペースメーカー非装着患者における第 2 度又は第 3 度房室ブロック</li> <li>家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード ドポアントの家族歴</li> </ul>	<p>診断を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ペースメーカー非装着患者における第 2 度又は第 3 度房室ブロック</li> <li>コントロール不良の心房細動（心拍数 120 bpm 以上）を含む臨床的に問題となる不整脈</li> <li>家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード ドポアントの家族歴</li> </ul>	<p>拍数 120 bpm 以上）を含む臨床的に問題となる不整脈</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード ドポアントの家族歴</li> </ul>
<p>5 夜間勤務をしている患者（ABPM を実施する患者の場合）</p>	<p>5 夜間勤務をしている患者（ABPM 測定を実施するため）</p>		
<p>6 上腕囲が 42 cm を超える患者（ABPM を実施するため）</p>	<p>6 上腕囲が 42 cm を超える患者（ABPM 測定を実施するため）</p>		
<p>7 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：</p>	<p>7 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：</p>	<p>6 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：</p>	<p>6 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に著明な影響を及ぼす可能性がある外科的又は内科的病態を有する患者。これらの病態には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除、胃腸吻合、腸切除、胃バイパス、胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴、活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> <li>活動性の肝疾患又は肝硬変を有する患者、又は Visit 101 において ALT 又は AST &gt; 2 × ULN、又は総ビリルビン &gt; 2 × ULN、又はアルカリホスファターゼ &gt; 1.5 × ULN で定義される肝疾患の徴候を有する患者、又は肝性脳症の既往歴、又は食道静脈瘤の既往歴、又は門脈大静脈シャントの既往歴を有する患者</li> <li>Visit 101 において、以下に示すような重要な臨床検査値異常を有する患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除、胃腸吻合、腸切除、胃バイパス、胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の病歴、活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> <li>活動性の肝疾患又は肝硬変を有する患者、又は Visit 101 において ALT 又は AST &gt; 2 × 正常値上限（ULN）、又は総ビリルビン &gt; 2 × ULN、又はアルカリホスファターゼ &gt; 1.5 × ULN で定義される肝疾患の徴候を有する患者、又は肝性脳症の病歴、又は食道静脈瘤の病歴、又は門脈大静脈シャントの病歴を有する患者</li> <li>Visit 101 において、以下に示すような重要な臨床検査値異常を有する患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除、胃腸吻合、腸切除、胃バイパス、胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判定された活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> <li>活動性の肝疾患又は肝硬変を有する患者</li> <li>Visit 101 において、以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L 又は &lt; 3.5 mmol/L</li> <li>血清ナトリウム値 &lt; 130 mmol/L</li> <li>ALT 又は AST &gt; 2 × ULN</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃切除、胃腸吻合、腸切除、胃バイパス、胃ステープリング又は胃緊縛術等の消化管の重要な手術の既往歴、治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要と判定された活動性の炎症性腸疾患の現病歴又は Visit 1 前 12 ヶ月以内の既往歴</li> <li>活動性の肝疾患又は肝硬変を有する患者、又は Visit 101 において ALT 又は AST &gt; 2 × ULN、又は総ビリルビン &gt; 2 × ULN、又はアルカリホスファターゼ &gt; 1.5 × ULN で定義される肝疾患の徴候を有する患者、又は肝性脳症の既往歴、又は食道静脈瘤の既往歴、又は門脈大静脈シャントの既往歴を有する患者</li> </ul>

A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
<p>者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L</li> <li>血清クレアチニン値 &gt; 1.5 × ULN</li> <li>臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した Visit 101 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul>	<p>者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L</li> <li>臨床的に重要であると治験責任医師が判断した Visit 101 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した Visit 101 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visit 101 において、以下に示すような重要な臨床検査値異常を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>血清カリウム値 &gt; 5.5 mmol/L</li> <li>血清クレアチニン値 &gt; 1.5 × ULN</li> <li>臨床的に重要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した Visit 101 のその他の臨床検査値異常（再測定により確認されたもの）</li> </ul> </li> </ul>
8 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無、局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし、局所的な皮膚の基底細胞癌を除く	8 過去 5 年間に悪性腫瘍の病歴がある患者。治療の有無、局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし、局所的な皮膚の基底細胞癌を除く	7 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無、局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし、局所的な皮膚の基底細胞癌を除く	7 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無、局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし、局所的な皮膚の基底細胞癌を除く
9 過去 1 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴がある患者	9 過去 1 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の病歴がある患者	8 過去 2 年以内に薬物乱用（アルコールを含む）の既往歴がある患者、治験実施計画書を遵守できない可能性がある患者	8 過去 1 年以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴がある患者
10 過去に LCZ696 の試験に参加し、実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者	10 過去に LCZ696 の試験に参加し、実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者	9 過去に LCZ696 の試験に参加し、実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者	9 過去に LCZ696 の試験に参加し、実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者
11 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内又は 30 日以内	11 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内、又は 30 日以内	10 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内又は 30 日以内	10 本試験に組み入れる前の以下のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を使用した患者：その治験薬の半減期の 5 倍に相当する期間内又は 30 日以内
12 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか、これらに対して過敏症の既往歴がある患者	12 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか、これらに対して過敏症の病歴がある患者	11 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか、これらに対して過敏性の既往歴がある患者	11 本治験薬又は同様の化学構造を有する薬剤が禁忌であるか、これらに対して過敏性の既往歴がある患者
13 本試験の実施に直接関与している者	13 本試験の実施に直接関与している者	12 本試験の実施に直接関与している患者	12 本試験の実施に直接関与している者
14 試験参加に伴うリスクを増大させるか、試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した外科的又は内科的病態を有する患者	14 試験参加に伴うリスクを増大させるか、試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した外科的又は内科的病態を有する患者	13 試験参加に伴うリスクを増大させるか、試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した治験実施計画書には規定されていない外科的又は内科的病態を有する患者	13 試験参加に伴うリスクを増大させるか、試験の要件遵守又は試験期間の完了を妨げる可能性が高いと治験責任医師又は治験分担医師が判断した治験実施計画書には規定されていない外科的又は内科的病態を有する患者

A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
<p>15 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は、生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが、治験薬の投与期間中及び投与終了後、治験薬の半減期の5倍の期間にわたって極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。極めて有効な避妊法には以下が含まれる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており、通常的生活習慣としている場合）。カレンダー法、排卵法、排卵徴候体温法、排卵後法等の周期的禁欲法及び膈外射精法は避妊の方法として適切ではない。</li> <li>女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬の投与までに6週間以上が経過している女性。卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、女性の生殖状態を確認する必要がある。</li> <li>男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの6ヵ月以上前に実施されている必要がある）。試験に参加する女性患者の場合、精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持つてはならない。</li> <li>次のいずれか2種類の併用（a+b又はa+c又はb+c）： <ul style="list-style-type: none"> <li>a：経口投与、注射又は埋込みによるホルモン避妊法、あるいは同等の有効性（失敗率1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：ホルモン膈リング又は経皮ホルモン避妊法）の使用。</li> <li>経口投与による避妊法を使用する</li> </ul> </li> </ul>	<p>15 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は、生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが、治験薬の投与期間中、及び投与終了後の治験薬の半減期の5倍に相当する期間にわたって極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。極めて有効な避妊法には以下が含まれる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており、通常的生活習慣としている場合）。カレンダー法、排卵法、排卵徴候体温法、排卵後法等の周期的禁欲法及び膈外射精法は避妊の方法として適切ではない。</li> <li>女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬投与時点までに6週間以上が経過している女性。卵巣摘出術のみの場合、該当する場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、女性の生殖状態を確認する必要がある。</li> <li>男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの6ヵ月以上前に実施されている必要がある）。試験に参加する女性患者の場合、精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持つてはならない。</li> <li>以下のいずれか2種類の併用（a+b又はa+c又はb+c）： <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 経口投与、注射又は埋込みによるホルモン避妊法、若しくは同等の有効性（失敗率1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：膈リング又は経皮投与によるホルモン避妊法）の使用</li> <li>経口投与による避妊法を使用する</li> </ul> </li> </ul>	<p>14 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は、生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが、治験薬の投与期間中に有効な避妊法を使用する場合を除く。有効な避妊法には以下が含まれる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており、通常的生活習慣としている場合）。カレンダー法、排卵法、排卵徴候体温法、排卵後法等の周期的禁欲法及び膈外射精法は避妊の方法として適切ではない。</li> <li>女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬の投与までに6週間以上が経過している女性。卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、女性の生殖状態を確認する必要がある。</li> <li>男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの6ヵ月以上前に実施されている必要がある）。試験に参加する女性患者の場合、精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持つてはならない。</li> <li>バリア避妊法：コンドーム又は閉鎖キャップ（ベッサリー、子宮頸管キャップ又は膈円蓋キャップ）と殺精子薬（フォーム、ゲル、フィルム、クリーム、膈坐剤）の併用。</li> <li>経口投与、注射又は埋込みによるホルモン避妊法、あるいは同等の有効性（失敗率1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：ホルモン膈リン</li> </ul>	<p>14 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性は、生理的に妊娠することが可能なすべての女性と定義されるが、治験薬の投与期間中及び投与終了後、治験薬の半減期の5倍の期間にわたって極めて有効な避妊法を使用する場合を除く。極めて有効な避妊法には以下が含まれる：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>完全禁欲（患者が完全禁欲を希望しており、通常的生活習慣としている場合）。カレンダー法、排卵法、排卵徴候体温法、排卵後法等の周期的禁欲法及び膈外射精法は避妊の方法として適切ではない。</li> <li>女性の不妊手術：外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）又は卵管結紮術を受けてから治験薬の投与までに6週間以上が経過している女性。卵巣摘出術のみの場合、ホルモン濃度を追跡調査することにより、女性の生殖状態を確認する必要がある。</li> <li>男性パートナーの不妊手術（スクリーニングの6ヵ月以上前に実施されている必要がある）。試験に参加する女性患者の場合、精管切除を受けた当該男性パートナー以外の男性と性交渉を持つてはならない。</li> <li>次のいずれか2種類の併用（a+b又はa+c又はb+c）： <ul style="list-style-type: none"> <li>a：経口投与、注射又は埋込みによるホルモン避妊法、あるいは同等の有効性（失敗率1%未満）を有する他のホルモン避妊法（例：ホルモン膈リング又は経皮ホルモン避妊法）の使用。</li> <li>経口投与による避妊法を使用する</li> </ul> </li> </ul>

A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
<p>女性は、治験薬の投与開始前3ヵ月以上にわたって同じ避妊薬の安定した投与を受けている必要がある。</p> <p>b: IUD 又は IUS の装着。</p> <p>c: バリア避妊法: コンドーム又は閉鎖キャップ (ペッサリー, 子宮頸管キャップ又は膣円蓋キャップ) と殺精子薬 (フォーム, ゲル, フィイルム, クリーム, 膣坐剤) の併用。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル (例: 妥当な年齢, 血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の既往歴) を有し, 12ヵ月間の自然 (自発的) 無月経の女性, あるいは外科的な両側卵巣摘出術 (子宮摘出の有無は問わない) 又は卵管結紮術を受けてから6週間以上経過している女性, と定義する。両側卵巣摘出術のみの場合, ホルモン濃度を追跡調査することにより, 妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。</li> </ul>	<p>女性は、治験薬の投与開始前3ヵ月以上にわたって同じ避妊薬の安定した投与を受けている必要がある。</p> <p>b. 子宮内避妊器具 (IUD) 又は子宮内避妊システム (IUS) の装着</p> <p>c. バリア避妊法: コンドーム又は閉鎖キャップ (ペッサリー, 子宮頸管キャップ又は膣円蓋キャップ) と殺精子薬 (フォーム, ゲル, フィイルム, クリーム, 膣坐剤) の併用</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル (例: 妥当な年齢, 血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の病歴) を有し, 12ヵ月間の自然 (自発的) 無月経の女性, 若しくは外科的な両側卵巣摘出術 (子宮摘出の有無は問わない) 又は卵管結紮術を受けてから6週間以上経過している女性, と定義する。卵巣摘出術のみが該当する場合, ホルモン濃度を追跡調査することにより, 妊娠の可能性が無いことを確認できた場合に限る。</li> </ul> <p>16 治験中はいずれの時点においても以下の薬剤の使用を禁止する:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>他のアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB), ACE 阻害薬, β-アドレナリン受容体拮抗薬 (眼科用製剤で使用される β 遮断薬は使用可), カリウム保持性利尿薬 (例: スピロノラクトン, トリアムテレン, アミロライド), 本治験実施計画書に規定されていないその他のあらゆる降圧薬</li> <li>抗不整脈薬</li> </ul>	<p>グ又は経皮ホルモン避妊法) の使用。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IUD 又は IUS の装着。</li> </ul> <p>経口投与による避妊法を使用する女性は、治験薬の投与開始前3ヵ月以上にわたって同じ避妊薬の安定した投与を受けている必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル (例: 妥当な年齢, 血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の既往歴) を有し, 12ヵ月間の自然 (自発的) 無月経の女性, あるいは外科的な両側卵巣摘出術 (子宮摘出の有無は問わない) 又は卵管結紮術を受けてから6週間以上経過している女性, と定義する。両側卵巣摘出術のみの場合, ホルモン濃度を追跡調査することにより, 妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。</li> </ul>	<p>女性は、治験薬の投与開始前3ヵ月以上にわたって同じ避妊薬の安定した投与を受けている必要がある。</p> <p>b: IUD 又は IUS の装着。</p> <p>c: バリア避妊法: コンドーム又は閉鎖キャップ (ペッサリー, 子宮頸管キャップ又は膣円蓋キャップ) と殺精子薬 (フォーム, ゲル, フィイルム, クリーム, 膣坐剤) の併用。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>閉経後で妊娠の可能性がない女性は、適切な臨床プロファイル (例: 妥当な年齢, 血管運動神経症状 [ほてり・のぼせ] の既往歴) を有し, 12ヵ月間の自然 (自発的) 無月経の女性, あるいは外科的な両側卵巣摘出術 (子宮摘出の有無は問わない) 又は卵管結紮術を受けてから6週間以上経過している女性, と定義する。両側卵巣摘出術のみの場合, ホルモン濃度を追跡調査することにより, 妊娠の可能性がないことを確認できた場合に限る。</li> </ul>

A2316 試験	A2216 試験	A1304 試験	A1305 試験
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 他のカルシウム拮抗薬，硝酸薬（経口，舌下又は経皮）を含むあらゆる種類の抗狭心症薬</li> <li>● <math>\alpha</math>-アドレナリン受容体拮抗薬。ただし，高血圧以外の病態に対する使用は可とする（例：良性前立腺肥大症に対するタムスロシン）。</li> <li>● ジギタリス配糖体</li> <li>● 麦角製剤及びセロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）受容体作用薬</li> <li>● 注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療薬（プロピオン，デシプラミン，メチルフェニデート，アンフェタミン及びアトモキセチンを含む）</li> <li>● 高血圧の治療に用いる漢方療法又はサプリメント</li> <li>● 血圧に影響を及ぼす可能性があると言験責任医師，言験分担石医師は言験依頼者が判断したその他の薬剤</li> </ul> <p>17 Visit 1 に左右の腕で測定した msSBP の差が 15 mmHg を超える患者</p> <p>18 大腿上部の周囲径が 96 cm（脈波伝播速度測定最大の最大カフサイズ）を超える患者</p>		

A2316 試験は，

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -4~-3，未治療被験者の場合 Week -2

Visit 101: 既治療被験者の場合 Week -4~-3，未治療被験者の場合 Week -2。なお，Visit 1 で選択/除外基準を満たした場合，Visit 1 と Visit 101 を同時に実施することが可能

Visit 102: 既治療被験者の場合 Week -2~-1（Visit 101 の 2 週間後に実施），未治療被験者の場合 Visit 102 は行わず Visit 101 の 2 週間後に Visit 201 を実施

Visit 103: 既治療被験者の場合 Week -1，未治療被験者の場合 Visit 103 は行わない

Visit 201: Week 0（Visit 103 が不要であった場合 Visit 102 の 1 週間後に実施）

A2216 試験は，

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -4~-3，未治療被験者の場合 Week -2

Visit 101: 既治療被験者の場合 Week -4~-3，未治療被験者の場合 Week -2。なお，Visit 1 で選択/除外基準を満たした場合，Visit 1 と Visit 101 を同時に実施することが可能

Visit 102: 既治療被験者の場合 Week -2~-1（Visit 101 の 2 週間後に実施），未治療被験者の場合 Visit 102 は行わず Visit 101 の 2 週間後に Visit 201 を実施

Visit 103: 既治療被験者の場合 Week -1, 未治療被験者の場合 Visit 103 は行わない

Visit 201: Week 0 (Visit 103 が不要であった場合 Visit 102 の 1 週間後に実施)

A1304 試験は,

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -5~-3, 未治療被験者の場合 Week -2~-1

Visit 101: 既治療被験者の場合 Week -5~-3, 未治療被験者の場合 Week -2~-1。なお, Visit 1 で選択/除外基準を満たした場合, Visit 1 と Visit 101 を同時に実施することが可能

Visit 201: Week 0

A1305 試験は,

Visit 1: 既治療被験者の場合 Week -4~-1, 未治療被験者の場合 Week -1

Visit 101: 既治療被験者の場合 Week -4~-1, 未治療被験者の場合 Week -1。なお, Visit 1 で選択/除外基準を満たした場合, Visit 1 と Visit 101 を同時に実施することが可能

Visit 201: Week 0

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

ALT : alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ

ARB : angiotensin II receptor blocker, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

AST : aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

CKD : Chronic Kidney Disease, 慢性腎臓病

Cr : creatinine, クレアチニン

eGFR : estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量

hCG : human chorionic gonadotropin, ヒト絨毛性ゴナドトロピン

IUD : intrauterine device, 子宮内避妊器具

IUS : intrauterine system, 子宮内避妊システム

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

NYHA : New York Heart Association, ニューヨーク心臓学会

PCI : percutaneous coronary intervention, 経皮的冠動脈インターベンション

PKD : polycystic kidney disease, 多発性嚢胞腎

QT : QT interval, QT 間隔

TIA : transient ischemic cerebral attack, 一過性脳虚血発作

ULN : upper limit normal, 正常値上限

WHO : World Health Organization, 世界保健機構

#### **2.7.4 臨床的安全性**

## 目 次

目 次	2
表 一 覧	3
略号一覧	12
用語の定義一覧	15
補足事項	16
1 医薬品への曝露	17
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	17
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観	17
1.1.2 安全性の評価方法	24
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け	30
1.1.4 安全性の解析方法	31
1.1.5 安全性データの提示	33
1.2 全般的な曝露状況	34
1.2.1 被験者の内訳	34
1.2.2 総合的な曝露の程度	38
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	44
1.3.1 短期プラセボ対照試験	44
1.3.2 短期比較対照試験	46
1.3.3 長期投与試験	50
1.3.4 特別な患者集団	54
2 有害事象	61
2.1 有害事象の解析	61
2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	61
2.1.2 死亡	82
2.1.3 重篤な有害事象	83
2.1.4 その他の重要な有害事象	90
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	97
2.2 個別有害事象の文章による説明	166
3 臨床検査値の評価	167
3.1 血液学的検査	167
3.2 血液生化学的検査	168
4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	173
4.1 バイタルサイン	173
4.2 心電図	173
5 特別な患者集団及び状況下における安全性	174

5.1	内因性要因	174
5.1.1	部分集団の検討	174
5.1.2	特別な患者集団での安全性	197
5.2	外因性要因	205
5.2.1	薬物相互作用	205
5.3	妊娠及び授乳時の使用	205
5.4	過量投与	206
5.5	薬物乱用	207
5.6	離脱症状及び反跳現象	207
5.7	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	210
6	市販後データ	211
6.1	公表論文	211
6.2	進行中の試験	211
6.3	市販後の経験	211
6.3.1	推定患者数	211
7	付録	213

## 表一覧

Table 1-1	安全性評価に使用した主な臨床試験の一覧	17
Table 1-2	評価資料とした臨床試験の概略	18
Table 1-3	参考資料とした臨床試験の概略	23
Table 1-4	有害事象の標準化に用いた MedDRA version	26
Table 1-5	臨床検査項目一覧	27
Table 1-6	臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動	28
Table 1-7	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	29
Table 1-8	肝機能検査値異常の基準	29
Table 1-9	安全性データを併合した試験	31
Table 1-10	実投与法別の定義: A2219E1 試験	31
Table 1-11	投与法別の定義: A2219E1 試験	32
Table 1-12	安全性データの一覧	33
Table 1-13	投与群別の被験者の内訳 (短期プラセボ対照試験, RAN)	34
Table 1-14	投与群別の被験者の内訳 (短期比較対照試験, RAN)	35
Table 1-15	投与法別の被験者の内訳 (A2219E1 試験, SAF)	36
Table 1-16	投与群別の被験者の内訳 (A2216 試験, RAN)	37
Table 1-17	投与群別の被験者の内訳 (A2316 試験, RAN)	37
Table 1-18	被験者の内訳 (A1304 試験, TRTAG)	38

Table 1-19	被験者の内訳 (A1305 試験, TRTAG) .....	38
Table 1-20	投与群別の治験薬投与期間：治療期 (短期プラセボ対照試験, SAF) ...	39
Table 1-21	投与群別の治験薬投与期間：治療期 (短期比較対照試験, SAF) .....	39
Table 1-22	実投与法別の治験薬投与期間：治療期 (A2219E1 試験, SAF) .....	41
Table 1-23	実投与法別の治験薬投与期間：治療期 (A2219E1 試験, SAF, 日本人 被験者) .....	42
Table 1-24	投与群別の治験薬投与期間：二重盲検期 (A2216 試験, SAF) .....	42
Table 1-25	投与群別の治験薬投与期間：治療期 (A2316 試験, SAF) .....	43
Table 1-26	治験薬投与期間：治療期 (A1304 試験, SAF) .....	43
Table 1-27	治験薬投与期間：治療期 (A1305 試験, SAF) .....	44
Table 1-28	投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (短期プラセボ 対照試験, RAN/FAS) .....	45
Table 1-29	投与群別のベースライン血圧及び脈拍 (短期プラセボ対照試験, RAN/FAS) .....	46
Table 1-30	投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (短期比較対照 試験, RAN/FAS) .....	48
Table 1-31	投与群別のベースライン血圧及び脈拍 (短期比較対照試験, RAN/FAS) .....	50
Table 1-32	投与法別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A2219E1 試験, SAF) .....	51
Table 1-33	投与法別のベースライン血圧及び脈拍 (A2219E1 試験, SAF) .....	52
Table 1-34	投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A2216 試験, FAS) .....	53
Table 1-35	投与群別のベースライン血圧及び脈拍 (A2216 試験, FAS) .....	54
Table 1-36	投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A2316 試験, FAS) .....	55
Table 1-37	投与群別のベースライン血圧及び脈拍 (A2316 試験, FAS) .....	56
Table 1-38	主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A1304 試験, TRTAG) .....	57
Table 1-39	ベースライン血圧及び脈拍 (A1304 試験, TRTAG) .....	58
Table 1-40	主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A1305 試験, TRTAG) .....	59
Table 1-41	ベースライン血圧及び脈拍 (A1305 試験, TRTAG) .....	60
Table 2-1	投与群別, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期 (短 期プラセボ対照試験, SAF) .....	62
Table 2-2	投与群別, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期 (短 期比較対照試験, SAF) .....	63
Table 2-3	発現時の実投与法別, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率： 治療期 (A2219E1 試験, SAF) .....	65
Table 2-4	投与群別, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期 (A2216 試験, SAF) .....	66

Table 2-5	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 (短期プラセボ対照試験, SAF) .....	67
Table 2-6	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) .....	68
Table 2-7	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) .....	69
Table 2-8	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) .....	70
Table 2-9	投与群別, PT 別の副作用発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で発現率 1%以上) : 治療期 (短期プラセボ対照試験, SAF) .....	71
Table 2-10	投与群別, PT 別の副作用発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で発現率 1%以上) : 治療期 (短期比較対照試験, SAF) .....	72
Table 2-11	発現時の実投与法別, PT 別の副作用発現被験者数及び発現率 (全体の発現率 1%以上) : 治療期 (A2219E1 試験, SAF) .....	72
Table 2-12	投与群別, PT 別の副作用発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で発現率 1%以上) : 治療期 (A2216 試験, SAF) .....	73
Table 2-13	投与群別, 重症度別, 及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率 (短期プラセボ対照試験, SAF) .....	74
Table 2-14	投与群別, 重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率 (短期比較対照試験, SAF) .....	75
Table 2-15	発現時の実投与法別, 重症度別, 及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (A2219E1 試験, SAF) .....	77
Table 2-16	投与群別, 重症度別, 及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (A2216 試験, SAF) .....	78
Table 2-17	初回発現時期別, 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) .....	80
Table 2-18	初回発現時期別, 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全試験期間の発現率 2%以上) : 治療期 (A2216 試験, SAF) .....	81
Table 2-19	死亡例一覧 (A2223 試験, A1306 試験, A2216 試験, SAF) .....	82
Table 2-20	投与群別の, 死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (短期プラセボ対照試験, SAF) .....	84
Table 2-21	投与群別の, 死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (短期比較対照試験, SAF) .....	85
Table 2-22	発現時の実投与法別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (A2219E1 試験, SAF) .....	88
Table 2-23	投与群別の, 死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (A2216 試験, SAF) .....	89
Table 2-24	投与群別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (短期プラセボ対照試験, SAF) .....	91

Table 2-25	投与群別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）	92
Table 2-26	発現時の実投与法別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219E1 試験，SAF）	95
Table 2-27	投与群別，PT 別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2216 試験，SAF）	96
Table 2-28	本書で評価した重要なリスク	98
Table 2-29	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（短期プラセボ対照試験，SAF）	99
Table 2-30	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（短期プラセボ対照試験，SAF）	100
Table 2-31	投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）	101
Table 2-32	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）	103
Table 2-33	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）	104
Table 2-34	投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（短期比較対照試験，SAF）	105
Table 2-35	発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験，SAF）	106
Table 2-36	発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験，SAF）	107
Table 2-37	投与法別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219E1 試験，SAF）	108
Table 2-38	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（A2216 試験，SAF）	109
Table 2-39	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（A2216 試験，SAF）	110
Table 2-40	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（短期プラセボ対照試験，SAF）	111
Table 2-41	投与群別の，カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）	112
Table 2-42	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）	114
Table 2-43	投与群別の，カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の	

	増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期比較対照試験，SAF） .....	115
Table 2-44	投与方法別の，カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219E1 試験，SAF） .....	116
Table 2-45	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（A2216 試験，SAF） .....	117
Table 2-46	投与群別の，カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（A2216 試験，SAF） .....	118
Table 2-47	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（短期プラセボ対照試験，SAF） .....	119
Table 2-48	投与群別の，クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF） .....	120
Table 2-49	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） .....	122
Table 2-50	投与群別の，クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期比較対照試験，SAF） .....	123
Table 2-51	発現時の実投与方法別の「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（A2219E1 試験，SAF） .....	124
Table 2-52	投与方法別の，クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219E1 試験，SAF） .....	125
Table 2-53	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（A2216 試験，SAF） .....	126
Table 2-54	投与群別の，クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合，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，及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（A2216 試験，SAF） .....	127
Table 2-55	投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF） .....	128

Table 2-56	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） .....	129
Table 2-57	発現時の実投与方法別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期（A2219E1 試験, SAF） .....	130
Table 2-58	投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期（A2216試験, SAF） .....	130
Table 2-59	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（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	132
Table 2-60	投与群別の「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：治療期（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	133
Table 2-61	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） .....	135
Table 2-62	投与群別の「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：治療期（短期比較対照試験, SAF） .....	137
Table 2-63	発現時の実投与方法別の「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（A2219E1 試験, SAF） .....	138
Table 2-64	投与方法別の「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：治療期（A2219E1 試験, SAF） .....	139
Table 2-65	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（A2216 試験, SAF） .....	140
Table 2-66	投与群別の「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：治療期（A2216 試験, SAF） .....	141
Table 2-67	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（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	142
Table 2-68	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） .....	143
Table 2-69	発現時の実投与方法別の「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（A2219E1 試験, SAF） .....	144
Table 2-70	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） .....	146
Table 2-71	投与群別の、血糖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：治療期（短期比較対照試験, SAF） .....	147
Table 2-72	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（A2216 試験, SAF） .....	148
Table 2-73	投与群別の、血糖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：治療期（A2216 試験, SAF） .....	149
Table 2-74	投与群別の横紋筋融解症の発現被験者数及び発現率：治療期（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	150

Table 2-75	投与群別の横紋筋融解症の発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験, SAF） .....	150
Table 2-76	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（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	152
Table 2-77	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） .....	153
Table 2-78	発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験, SAF） ..	154
Table 2-79	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（A2216 試験, SAF） .....	155
Table 2-80	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（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	156
Table 2-81	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） .....	157
Table 2-82	発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験, SAF） .....	158
Table 2-83	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（A2216 試験, SAF） .....	159
Table 2-84	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（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	160
Table 2-85	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） .....	162
Table 2-86	発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験, SAF） .....	164
Table 2-87	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（A2216 試験, SAF） .....	165
Table 3-1	投与群別の「カリウム, 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その割合：治療期（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	169
Table 3-2	投与群別の「カリウム, 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その割合：治療期（短期比較対照試験, SAF） .....	170
Table 3-3	投与法別の「カリウム, 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その割合：治療期（A2219E1 試験, SAF） .....	171
Table 3-4	投与群別の「カリウム, 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その割合：治療期（A2216 試験, SAF） .....	172
Table 5-1	性別, 投与群別, PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群又は LCZ 投与群のいずれかで発現率 2%以上）：治療期（短期プラセボ対照試験, SAF） .....	180
Table 5-2	性別, 投与群別, PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群, LCZ 単独投与群, OLM 群, 又は VAL 群で発現率 2%以上）：治療期（短期比較対照試験, SAF） .....	181

Table 5-3	性別，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（全集団の全体で発現率2%以上）：治療期（A2219E1試験，SAF） .....	182
Table 5-4	性別，投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率2%以上）：治療期（A2216試験，SAF） .....	183
Table 5-5	年齢別（65歳未満，65歳以上），投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群又はLCZ投与群のいずれかで発現率2%以上）：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF） .....	184
Table 5-6	年齢別（65歳未満，65歳以上），投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群，LCZ単独投与群，OLM群，又はVAL群で発現率2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF） ..	185
Table 5-7	年齢別（75歳未満，75歳以上），投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群，LCZ単独投与群，OLM群，又はVAL群で発現率2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF） ..	186
Table 5-8	年齢別（65歳未満，65歳以上），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（全集団の全体で発現率2%以上）：治療期（A2219E1試験，SAF） .....	187
Table 5-9	年齢別（65歳未満，65歳以上），投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率2%以上）：治療期（A2216試験，SAF） .....	188
Table 5-10	年齢別（75歳未満，75歳以上），投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率2%以上）：治療期（A2216試験，SAF） .....	189
Table 5-11	腎機能障害別，投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群又はLCZ投与群のいずれかで発現率2%以上）：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF） .....	193
Table 5-12	腎機能障害別，投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群，LCZ単独投与群，OLM群，又はVAL群で発現率2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF） .....	194
Table 5-13	腎機能障害別，発現時の実投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団の全体で発現率2%以上）：治療期（A2219E1試験，SAF） .....	195
Table 5-14	腎機能障害別，投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率2%）：治療期（A2216試験，SAF） .....	196
Table 5-15	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（A2316試験，SAF） .....	198
Table 5-16	「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その割合：治療期（A2316試験，SAF） .....	198

Table 5-17	「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2316 試験, SAF） .....	199
Table 5-18	「カリウム, 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その割合：治療期（A1304 試験, SAF） .....	201
Table 5-19	「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1304 試験, SAF） .....	202
Table 5-20	PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団で 2 名以上に発現）：治療期（A1305 試験, SAF） .....	203
Table 5-21	「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その割合：治療期（A1305 試験, SAF） .....	204
Table 5-22	「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1305 試験, SAF） .....	204
Table 5-23	LCZ 投与中止後の安全性を評価した臨床試験の試験方法の概略 .....	207
Table 5-24	有害事象の要約：ランダム化退薬期（A2201 試験, ランダム化退薬期解析対象集団） .....	209

## 略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
A $\beta$	Amyloide $\beta$	アミロイド $\beta$
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 <sub>1</sub>	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
AUC <sub>tau</sub>	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) <sup>2</sup> ]
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	環状グアノシンーリン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatin 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
C <sub>max</sub>	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
C <sub>trough</sub>	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	卵巣刺激ホルモン
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	$\gamma$ -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	nepilysin	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	valsartan	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	試験の目的に合わ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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>																						
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。																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>JSH に基づく分類</th> <th>収縮期血圧 (mmHg)</th> <th>又は</th> <th>拡張期血圧 (mmHg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽症</td> <td>I 度高血圧</td> <td>140-159</td> <td>又は</td> <td>90-99</td> </tr> <tr> <td>中等症</td> <td>II 度高血圧</td> <td>160-179</td> <td>又は</td> <td>100-109</td> </tr> <tr> <td>重症</td> <td>III 度高血圧</td> <td>≥ 180</td> <td>又は</td> <td>≥ 110</td> </tr> </tbody> </table>	重症度	JSH に基づく分類	収縮期血圧 (mmHg)	又は	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		
重症度	JSH に基づく分類	収縮期血圧 (mmHg)	又は	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	<p>国内の実施医療機関 [Matsuo et al. 2009]</p> <p>男性：<math>eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}</math></p> <p>女性：<math>eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287} \times 0.739</math></p> <p>外国の実施医療機関 [Levey et al. 2006]</p> <p>男性：<math>eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203}</math></p> <p>女性：<math>eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times 0.742</math></p> <p>黒人：<math>eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \times 1.212</math> (女性の場合はさらに×0.742)</p>																						
腎機能障害の分類	<p>本書では、腎機能障害の分類を以下のとおり定義した。</p> <p>eGFR 分類</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能障害の分類</th> <th>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常</td> <td>90 以上</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>60 以上 90 未満</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>30 以上 60 未満</td> </tr> <tr> <td>高度</td> <td>15 以上 30 未満</td> </tr> <tr> <td>重度</td> <td>30 未満</td> </tr> </tbody> </table> <p>クレアチニンクリアランス分類</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能障害の分類</th> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>正常</td> <td>81 以上</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>50 以上 80 未満</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>30 以上 50 未満</td> </tr> <tr> <td>高度</td> <td>30 未満</td> </tr> </tbody> </table>	腎機能障害の分類	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	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	腎機能障害の分類	クレアチニンクリアランス (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
腎機能障害の分類	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )																						
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																						
腎機能障害の分類	クレアチニンクリアランス (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																						

## 補足事項

用語	定義																				
試験の表記方法	治験実施計画書番号は、試験番号で示した。 例) CLCZ696A1306→A1306 試験																				
薬剤名の表記方法	<table border="1"> <thead> <tr> <th>一般名／分類</th> <th>日本語又は英語表記</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アムロジピンベシル酸塩</td> <td>アムロジピン AML</td> </tr> <tr> <td>アンジオテンシン変換酵素阻害薬</td> <td>ACE 阻害薬 -</td> </tr> <tr> <td>アンジオテンシン II 受容体拮抗薬</td> <td>- ARB</td> </tr> <tr> <td>カルシウム拮抗薬</td> <td>Ca 拮抗薬 CCB</td> </tr> <tr> <td>ヒドロクロチアジド</td> <td>- HCTZ</td> </tr> <tr> <td>サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物</td> <td>- LCZ</td> </tr> <tr> <td>サクビトリル</td> <td>- AHU</td> </tr> <tr> <td>オルメサルタンメドキシミル</td> <td>オルメサルタン OLM</td> </tr> <tr> <td>バルサルタン</td> <td>- VAL</td> </tr> </tbody> </table>	一般名／分類	日本語又は英語表記	アムロジピンベシル酸塩	アムロジピン AML	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬 -	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	- ARB	カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬 CCB	ヒドロクロチアジド	- HCTZ	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	- LCZ	サクビトリル	- AHU	オルメサルタンメドキシミル	オルメサルタン OLM	バルサルタン	- VAL
一般名／分類	日本語又は英語表記																				
アムロジピンベシル酸塩	アムロジピン AML																				
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	ACE 阻害薬 -																				
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	- ARB																				
カルシウム拮抗薬	Ca 拮抗薬 CCB																				
ヒドロクロチアジド	- HCTZ																				
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	- LCZ																				
サクビトリル	- AHU																				
オルメサルタンメドキシミル	オルメサルタン OLM																				
バルサルタン	- VAL																				

## 1 医薬品への曝露

### 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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, LCZ）の安全性評価に使用した主な臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

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），上乘せ試験（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），AHU377（AHU）の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。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。

**Table 1-1 安全性評価に使用した主な臨床試験の一覧**

評価/参考	試験の種類		対照薬	国内試験	日本を含む国際共同試験	外国試験
評価資料	短期比較対照	用量設定	プラセボ	—	A2219 試験	A2201 試験 <sup>a)</sup> A2223 試験 <sup>a), b)</sup>
		検証	実薬	A1306 試験 <sup>c)</sup>	—	—
		上乘せ	実薬	—	A2319 試験 <sup>d)</sup>	—
	長期投与	なし		—	A2219E1 試験	—
		実薬		—	A2216 試験 <sup>c)</sup>	—
	特別な患者集団	実薬		—	A2316 試験（高齢者） <sup>c)</sup>	—
		なし		A1304 試験 （腎機能障害を伴う高血圧） A1305 試験（重症高血圧）		—
参考資料	短期比較対照	検証	実薬	—	—	A2315 試験 <sup>c)</sup> A2318 試験 <sup>c)</sup>
		長期投与		実薬	—	—

a) 実薬 AHU 及び VAL を含む， b) AHU の用量比の適切性を確認した試験， c) 実薬オルメサルタン，  
d) 実薬アムロジピン

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。  
A2318 試験は開発計画の変更に伴い試験を早期中止した。目標被験者数は 526 名であり，376 名がランダム化され，375 名が SAF の対象となった。

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（1.1.3.2 項）、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 章に示す。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長期試験である A2224 試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 1.1.1.1 評価資料の概略

LCZ の安全性の評価資料とした臨床試験の概略を Table 1-2 に示す。

**Table 1-2 評価資料とした臨床試験の概略**

試験の種類	対照	相 試験名 /実施地域	治験デザイン	用法・用量 (mg)	投与 (観察) 期間	安全性 評価対象 被験者数
比較対照						
用量設定	プラセボ	第 II 相 A2219 試験 /国際共同	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	1 日 1 回、経口投与 治療期 • LCZ 100, 200, 200 → 400 (強制増量) • プラセボ 退薬期 • プラセボ (単盲検)	観察期：4～6 週 治療期：8 週 退薬期：1 週	SAF 389
プラセボ 及び実薬	第 II 相 A2201 試験 /外国	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1 日 1 回、経口投与 治療期 • LCZ 100, 200, 200 → 400 (強制増量) • VAL 80, 160, 160 → 320 (強制増量) • AHU 200 • プラセボ ランダム化退薬期 • LCZ 100, 200, 400 • VAL 80, 160, 320 • AHU 200 • プラセボ	観察期：4 週 治療期：8 週 ランダム化 退薬期：1 週	SAF 1328	
プラセボ 及び実薬	第 II 相 A2223 試験 <sup>a)</sup> /外国	多施設共同 ランダム化 プラセボ対照 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1 日 1 回、経口投与 治療期 • LCZ 200 → 400 (強制増量) • AHU/VAL 50/160 → 50/320, 50/160 → 100/320, 100/160 → 200/320, 100/160 → 200/320 → 400/320 (強制増量) • VAL 160 → 320 (強制増量) • プラセボ	観察期：3～4 週 治療期：8 週	SAF 905	

試験の種類	対照	相 試験名 /実施地域	治験デザイン	用法・用量 (mg)	投与 (観察) 期間	安全性 評価対象 被験者数
検証	実薬	第 III 相 A1306 試験 /国内	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1 日 1 回, 経口投与 治療期 ● LCZ 200, 200 → 400 (強制増量) ● OLM 20	観察期: 2~4 週 治療期: 8 週	SAF 1161
上乗せ	実薬	第 III 相 A2319 試験 /国際共同	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1 日 1 回, 経口投与 観察期 ● AML 5 治療期 ● LCZ 200 + AML 5 ● AML 5	ウォッシュアウト期: SAF 266 1~2 週 観察期: 4 週 治療期: 8 週	
長期投与						
-		第 II 相 A2219E1 試験 /国際共同	多施設共同 非盲検	1 日 1 回, 経口投与 治療期 治験薬 ● LCZ 200 → 400 又は 100 (任意増量又は減量) レスキュー薬 ● AML 5 → 10 (任意追加/増量) ● HCTZ 6.25 → 25 (任意追加/増量)	治療期: 52 週	TRT 341
	実薬	第 II 相 A2216 試験 /国際共同	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1 日 1 回, 経口投与 治療期 治験薬 ● LCZ 200 → 400 (強制増量) ● OLM 20 → 40 (強制増量) レスキュー薬 ● AML 2.5 → 5 (任意追加/増量) ● HCTZ 6.25 → 25 (任意追加/増量)	観察期: 2~4 週 治療期: 12 週 継続治療期: 40 週	SAF 454
特別な患者集団						
高齢者の 高血圧	実薬	第 III 相 A2316 試験 /国際共同	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1 日 1 回, 経口投与 治療期 ● LCZ 100 → 200 (強制増量) → 400 (任意増量) ● OLM 10 → 20 (強制増量) → 40 (任意増量)	観察期: 2~4 週 治療期: 14 週	SAF 588
腎機能障 害を伴う 高血圧	-	第 III 相 A1304 試験 /国内	多施設共同 非盲検	1 日 1 回, 経口投与 治療期 <sup>b)</sup> ● LCZ 100 → 200 → 400 (任意増量)	観察期: 1~5 週 治療期: 8 週	SAF 32
重症高血 圧	-	第 III 相 A1305 試験 /国内	多施設共同 非盲検	1 日 1 回, 経口投与 治療期 <sup>c)</sup> 治験薬 ● LCZ 200 → 400 (任意増量) レスキュー薬 ● 降圧薬 (ARB, ACE 阻害薬及びそれら を含む配合剤以外) (任意追加/増量)	観察期: 1~4 週 治療期: 8 週	SAF 35

ACE : アンジオテンシン変換酵素, AHU : サクビトリル, AML : アムロジピン, ARB : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬,  
HCTZ : ヒドロクロロチアジド, ITT : intention-to-treat 集団, OLM : オルメサルタン, SAF : 安全性解析対象集団, TRT : 投与  
された集団, VAL : バルサルタン

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増量する場合  
任意追加：安全性及び降圧効果を考慮し、必要に応じて薬剤を追加投与

a) A2223 試験は AHU の用量比の適切性を確認した試験

b) 組入れ時に 2 種類以上の降圧薬を服薬していた被験者は、ARB、ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の 1 種類の薬剤の使用を継続することを可能とし、使用する降圧薬の種類及び用法用量は、少なくとも観察期開始 2 週間後から試験終了時まで変更しないこととした。

c) ARB、ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬の使用を継続することを可能とし、継続使用する降圧薬の種類及び用法用量は、少なくとも試験開始時から Week 4 まで変更しないこととした。

### 短期プラセボ対照試験：A2219 試験、A2201 試験、A2223 試験

本書では、日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした A2219 試験の試験デザインの詳細を示す。外国人（主に白人）を対象とした A2201 試験、A2223 試験の試験デザインの詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

#### ● A2219 試験

A2219 試験は、日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に、LCZ 3 用量（100 mg, 200 mg, 400 mg）の有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量設定試験である。本試験は、観察期、治療期（8 週間）、退薬期（1 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、全被験者に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（Week 0, Day 1）に、LCZ 100 mg, 200 mg, 400 mg, プラセボのいずれかに 1 : 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療薬を 1 日 1 回 8 週間投与された。治療期を完了した被験者は、退薬期にプラセボを単盲検下で 1 週間投与された。なお、LCZ 400 mg 群の被験者は、治療期の開始用量を LCZ 200 mg とし、Week 1 に LCZ 400 mg へ強制増量した。

#### 検証試験：A1306 試験

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 2 用量（200 mg, 400 mg）の有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、ランダム化、実薬 [オルメサルタン (OLM)] 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、観察期、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、全被験者に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（Week 0, Day 1）に、LCZ 200 mg, 400 mg, OLM 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療薬を 1 日 1 回 8 週間投与された。なお、LCZ 400 mg 群の被験者は、治療期の開始用量を LCZ 200 mg とし、Week 1 に LCZ 400 mg へ強制増量した。

#### 上乗せ試験：A2319 試験

A2319 試験は、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 を併用投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした、

多施設共同、ランダム化、実薬（AML）対照、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験は、ウォッシュアウト期、単盲検実薬観察期、二重盲検治療期（8週間）の3期で構成された。ウォッシュアウト期に、既治療被験者は使用中の降圧薬を中止又は漸減中止し、単盲検実薬観察期に、単盲検で AML 5 mg の実薬及び LCZ 200 mg のプラセボが投与された。単盲検実薬観察期を完了後、組入れ基準を満たした被験者は、二重盲検治療期開始時（Week 0, Day 1）に、LCZ 200 mg + AML 5 mg 又は AML 5 mg に 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。

#### **長期投与試験：A2219E1 試験，A2216 試験**

- **A2219E1 試験**

A2219E1 試験は、日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に、LCZ 長期投与時（12 ヶ月）の安全性及び有効性を検討することを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。本試験では、A2219 試験を完了した被験者を対象に、LCZ を 1 日 1 回 12 ヶ月間投与した。開始用量は LCZ 200 mg とし、Week 4 又はそれ以降に平均坐位収縮期血圧（msSBP）が 140 mmHg 以上又は平均坐位拡張期血圧（msDBP）が 90 mmHg 以上の被験者では 400 mg に増量し、低血圧（msSBP が 100 mmHg 未満又は msDBP が 55 mmHg 未満）又は低血圧の症状を発現した被験者では 100 mg に減量した。なお、LCZ 400 mg を 4 週以上投与しても msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上の被験者に対しては、各国の規制に従って、AML、ヒドロクロチアジド（HCTZ）の順に併用することを可能とした。

- **A2216 試験**

A2216 試験は、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に、LCZ の有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬（OLM）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、二重盲検治療期（12 週間）、及び二重盲検継続治療期（40 週間）の 4 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、全被験者に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、二重盲検治療期開始時（Week 0, Day 1）に、LCZ、OLM のいずれかに 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 52 週間投与された。本試験では、開始用量を LCZ 群は LCZ 200 mg、OLM 群は OLM 20 mg とし、Week 4 にそれぞれ LCZ 400 mg、OLM 40 mg に強制増量した。二重盲検継続治療期開始時（Week 12）に血圧コントロールが不十分（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）であった被験者に対しては、各国の規制に従って、非盲検下で AML、HCTZ の順に併用することを可能としたが、AML、HCTZ の追加又は増量は Week 24 までとし、以降、AML 及び HCTZ の用量を維持して併用した。

### 特別な患者集団を対象とした臨床試験：A2316 試験, A1304 試験, A1305 試験

#### • 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検討することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬（OLM）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、治療期（14 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、全被験者に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（Week 0, Day 1）に、LCZ, OLM のいずれかに 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 14 週間投与された。本試験では、開始用量を LCZ 群は LCZ 100 mg, OLM 群は OLM 10 mg とし、Week 4 にそれぞれ LCZ 200 mg, OLM 20 mg に強制増量して 6 週間投与した。なお、Week 10 の血圧コントロールが不十分（msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上）であった被験者に対しては、LCZ 群は LCZ 400 mg, OLM 群は OLM 40 mg に増量し、さらに 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。

#### • A1304 試験

A1304 試験は、腎機能障害 {推算糸球体濾過量 [eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)] が 15 以上、60 未満} を伴う日本人高血圧患者を対象に、LCZ の安全性及び有効性を検討することを目的とした、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、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た。ただし、2 種類以上の降圧薬を併用していた被験者については、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の 1 種類の薬剤を継続使用可能とした。使用する降圧薬の種類及び用法・用量は少なくとも観察期開始 2 週間後から試験終了時まで変更しないこととした。観察期に、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に移行し、LCZ が 1 日 1 回 8 週間投与された。本試験では、LCZ 100 mg を開始用量とし、Week 2 又はそれ以降に msSBP が 130 mmHg 以上又は msDBP が 80 mmHg 以上で、安全性の問題（カリウム > 5.5 mEq/L, クレアチニンの 20% 以上の増加、その他、自覚症状があつて増量すると安全性に問題があると考えられる場合等）が認められない場合には、段階的に 200 mg, 400 mg に増量した。

#### • A1305 試験

A1305 試験は、日本人の重症高血圧患者を対象に、LCZ の安全性及び有効性を検討することを目的とした、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、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た。ただし、ARB, ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬は基礎治療薬として併用可能とした。継続使用する降圧薬の種類及び用法・用量は少なくとも試験開始時から Week

4まで変更しないこととした。本試験では、LCZを1日1回8週間投与した。開始用量は200 mgとし、Week 2にmsSBPが160 mmHg以上又はmsDBPが100 mmHg以上、又はWeek 4以降にmsSBPが140 mmHg以上又はmsDBPが90 mmHg以上で、かつ安全性の問題が認められない場合には、400 mgに増量した。さらにLCZ 400 mgに増量2週間後又はそれ以降にmsSBPが140 mmHg以上又はmsDBPが90 mmHg以上で、かつ安全性の問題が認められない場合には、ARB、ACE阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬の追加又は併用している降圧薬の増量を可能とした。

### 1.1.1.2 参考資料の概略

LCZの安全性の参考資料とした臨床試験の概略をTable 1-3に示す。参考資料の試験デザインの詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

**Table 1-3 参考資料とした臨床試験の概略**

試験の種類	対照	相 試験名 /実施国	治験デザイン	用法・用量 (mg)	投与 (観察) 期間	安全性評価対象 被験者数
<b>比較対照</b>						
検証	実薬	第III相 A2315試験 /外国	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1日1回、経口投与 治療期 • LCZ 200, 200 → 400 (強制増量) • OLM 20	観察期：2～4週 治療期：8週	SAF 1434
	実薬	第III相 A2318試験 /外国	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1日1回、経口投与 観察期 • OLM 20 治療期 • LCZ 200 • OLM 20	ウォッシュアウト期： 1～2週 観察期：4週 治療期：8週	SAF 375
<b>長期投与</b>						
	実薬	第II相 A2224試験 /外国	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	1日1回、経口投与 治療期 治療薬 • LCZ 200 → 400 (強制増量) • OLM 20 → 40 (強制増量) レスキュー薬 • AML 2.5 → 10 (任意追加/増量)	観察期：4週 単剤治療期：12週 上乗せ治療期：40週	SAF 114

AML：アムロジピン、OLM：オルメサルタン、SAF：安全性解析対象集団

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増量する場合

任意追加：安全性及び降圧効果を考慮し、必要に応じて薬剤を追加投与

A2318試験は開発計画の変更に伴い試験を早期中止した。目標被験者数は526名であり、376名がランダム化され、375名がSAFの対象となった。

### 1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

#### 1.1.1.3.1 臨床薬理試験の概略

本書には、腎機能障害患者を対象とした A2204 試験及び A2205 試験 (5.1.2.2 項) のデータを一部要約した。これらの試験の試験デザイン及び安全性の結果は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

#### 1.1.1.3.2 進行中の臨床試験

本効能効果追加承認申請時点で、高血圧患者を対象とした進行中の臨床試験はない。

#### 1.1.1.3.3 市販後安全性情報

市販後安全性情報は、定期的安全性最新報告 (PSUR) 7 (報告日 2019 年 9 月 23 日, 5.3.6-1) に基づき評価した。

### 1.1.2 安全性の評価方法

本項では、評価資料とした 10 試験及び併合解析に含めた参考資料 2 試験 (A2315 試験及び A2318 試験) での安全性評価項目及び評価方法を要約し、詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

#### 1.1.2.1 安全性の評価項目

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。

##### 1.1.2.1.1 有害事象

###### (1) 有害事象の定義

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有害事象とした。

###### (2) 有害事象の収集方法

いずれの試験も、治験責任医師又は治験分担医師 (以下、治験担当医師) は、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。

### (3) 有害事象の判定基準

#### 1) 重症度

有害事象の重症度は、以下の3段階で評価した。

- 軽度：通常一過性であり、一般に通常の活動には支障を来さない
- 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
- 高度：通常の活動を行うことができない

#### 2) 治験薬との関連

治験薬との関連は、いずれの試験も治験担当医師によって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）〕で判定された。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）とした。

#### 3) 重篤性

以下の5つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- 死亡又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常又は先天的欠損症を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし次の場合の入院は除く
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院で、状態の悪化を伴わない場合
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって、治験薬の投与開始以降に悪化していない場合
  - 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で、入院に至らない場合
  - 全身状態の悪化を伴わない、社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 医学的に重要なもの、すなわち被験者を危機にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

#### 4) 処置

A2201, A2219, A2219E1, A2223 試験では、以下のカテゴリーを用いて評価した。

- 治験薬の投与量調節又は休薬
- 治験薬の中止
- 薬物治療

- 非薬物治療
- 入院又は入院の延長

A1304, A1305, A1306, A2216, A2315, A2316, A2318, A2319 試験では、以下のカテゴリーを用いて評価した。

- 治験薬に対する処置
  - なし
  - 治験薬の投与量調節
  - 治験薬の休薬
  - 治験薬の中止
  - 不明
  - 該当せず
- 治療
  - なし
  - 薬物治療又は非薬物治療あり

#### (4) 使用した有害事象の辞書

いずれの試験も、有害事象の標準化にはデータベース固定時の最新版の医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用した (Table 1-4)。また、有害事象の日本語への翻訳には、標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版 (MedDRA/J) を使用した。本書では、併合解析及び個々の試験結果に基づき評価した試験 (A2219E1 試験, A2216 試験, A1304 試験, A1305 試験, A2316 試験) は version 21.1 を用いて解析した結果を示す。

**Table 1-4 有害事象の標準化に用いた MedDRA version**

試験番号	MedDRA version
A2201	11.0
A2219	14.0
A2223, A2219E1 <sup>a)</sup>	14.1
A1305 <sup>a)</sup>	15.1
A1304 <sup>a)</sup> , A1306, A2316 <sup>a)</sup> , A2319	16.0
A2315, A2318	17.0
A2216 <sup>a)</sup>	18.0
併合解析 (短期プラセボ対照比較試験, 短期比較対照試験)	21.1

a) 本書で個々の試験結果に基づき評価した試験は、本書中では version 21.1 を用いて解析した結果を示す。

#### (5) 重要な有害事象

本書では、「治験薬の投与中止に至った有害事象」, 「肝臓に関する有害事象」, 「血管浮腫」をその他の重要な有害事象として定義した。

## 1) 肝臓に関する有害事象

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 (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 (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には、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。

本書では、「肝臓に関する有害事象」は、「肝毒性」に関連する有害事象 (Table 7-4) 及び「肝機能検査値異常」 (Table 1-8) として定義し、短期プラセボ対照試験、短期比較対照試験、長期投与試験、特別な患者集団での集計結果を、2.1.5 項の器官別又は症候群別有害事象の解析に示す。

## 2) 血管浮腫

LCZ の臨床試験では、血管浮腫判定委員会 (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) 別の有害事象が発現した場合に、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。

本書では、AAC が「血管浮腫」と判定した事象を 2.1.5 項の器官別又は症候群別有害事象の解析に示し、治験担当医師から AAC に報告された事象は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 1.1.2.1.2 臨床検査

#### (1) 検査項目

臨床検査項目一覧を Table 1-5 に示す。

**Table 1-5 臨床検査項目一覧**

検査区分	評価項目
血液学的検査	赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画、血小板数
血液生化学的検査	BUN、クレアチニン、カリウム、Na、血糖、T-Bil、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP <sup>a)</sup> 、ALP、CK、Cl、Ca、P <sup>b)</sup> 、総蛋白、アルブミン、尿酸、総コレステロール <sup>a)</sup> 、トリグリセリド <sup>a)</sup>
尿検査 <sup>a)</sup> (定量)	比重
尿検査 <sup>a)</sup> (定性)	pH、蛋白 (アルブミン)、赤血球、白血球、尿糖、ケトン体、亜硝酸塩

a) A2201 試験は未測定

b) 第 I 相試験並びに A2201 試験及び A2216 試験を除く第 II 相試験では未測定

なお、eGFR は、以下の計算式に基づき算出し、国内で組み入れられた被験者は日本人の GFR 推算式、外国で組み入れられた被験者は Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 簡易式を使用した。

国内の実施医療機関 [Matsuo et al. 2009]	男性：eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 194 × (クレアチニン) <sup>-1.094</sup> × (年齢) <sup>-0.287</sup> 女性：eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 194 × (クレアチニン) <sup>-1.094</sup> × (年齢) <sup>-0.287</sup> × 0.739
外国の実施医療機関 [Levey et al. 2006]	男性：eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 175 × (クレアチニン値) <sup>-1.154</sup> × (年齢) <sup>-0.203</sup> 女性：eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 175 × (クレアチニン値) <sup>-1.154</sup> × (年齢) <sup>-0.203</sup> × 0.742 黒人：eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) = 175 × (クレアチニン値) <sup>-1.154</sup> × (年齢) <sup>-0.203</sup> × 1.212 (女性の場合はさらに× 0.742)

## (2) ベースライン

臨床検査のベースラインは、A2219E1 試験以外は、各試験の治療期開始時 (Week 0, Day 1) , A2219E1 試験は、先行する A2219 試験の治療期開始時の治験薬投与開始前の測定値とした。なお、ベースラインが欠測の場合は、ベースライン直前の測定値を使用した。

## (3) 臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、T-Bil, AST, ALT, ALP, BUN, クレアチニン, CK, Na, カリウム, Cl, Ca, 尿酸, 血糖に対して、「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」 (Table 1-6) を定義した。

**Table 1-6 臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動**

臨床検査項目	定義 <sup>a)</sup>
血液学的検査	白血球数 > 50%増加, > 50%減少
	赤血球数 > 50%増加, > 20%減少
	ヘモグロビン > 50%増加, > 20%減少
	ヘマトクリット > 50%増加, > 20%減少
	血小板数 > 75%増加, > 50%減少
血液生化学的検査	T-Bil > 100%増加
	AST > 150%増加
	ALT > 150%増加
	ALP > 100%増加
	BUN > 50%増加
	クレアチニン > 50%増加
	CK > 300%増加
	Na > 5%減少
	カリウム > 20%増加, > 20%減少
	Cl > 10%増加, > 10%減少
	Ca > 10%増加, > 10%減少
	尿酸 > 50%増加
	血糖 > 50%増加, > 50%減少

a) 増加, 減少はベースラインからの変化

**(4) 臨床検査値の注目すべき測定値：カリウム、クレアチニン、BUN、Na**

カリウム、クレアチニン、BUN、Na に対して、「臨床的に注目すべき測定値」(Table 1-7)を定義した。なお、腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験では、対象患者を考慮し、BUN、クレアチニンに対して「臨床的に注目すべき測定値」を検討しなかった。

**Table 1-7 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**

臨床検査項目	基準
カリウム	< 3.5 mmol/L
	> 5.5 mmol/L
	≥ 6.0 mmol/L
クレアチニン	> 176.8 μmol/L
BUN	> 14.28 mmol/L
Na	< 130 mmol/L

**(5) 肝機能検査値異常の基準**

ALT、AST、T-Bil、ALP 及び関連する症状に基づく「肝機能検査値異常」の基準 (Table 1-8)を定義した。

**Table 1-8 肝機能検査値異常の基準**

基準
ALT or AST > 3 × ULN or > 5 × ULN or > 8 × ULN or > 10 × ULN or > 20 × ULN
ALT or AST > 3 × ULN and T-Bil > 1.5 × ULN or > 2 × ULN
ALT or AST > 5 × ULN or > 8 × ULN or > 10 × ULN or > 20 × ULN and T-Bil > 2 × ULN
ALP > 2 × ULN or > 3 × ULN or > 5 × ULN
T-Bil > 1.5 × ULN or > 2 × ULN or > 3 × ULN
ALP > 3 × ULN or > 5 × ULN and T-Bil > 2 × ULN
ALT or AST > 3 × ULN and T-Bil > 2 × ULN and ALP ≤ 2 × ULN (ALT or AST > 3 × ULN and T-Bil > 2 × ULN and ALP ≤ 2 × ULN) or reported Hy's Law case
ALT or AST > 3 × ULN 及び以下のいずれかの症状 [悪心、嘔吐、疲労、全身倦怠感、腹痛、又は (発疹及び好酸球増加症) ]

**1.1.2.1.3 バイタルサイン****(1) 検査項目**

いずれの試験も、バイタルサインとして、血圧、脈拍を測定した。

**(2) ベースライン**

バイタルサインのベースラインは、A2219E1 試験以外は、各試験の治療期開始時 (Week 0, Day 1)、A2219E1 試験は、先行する A2219 試験の治療期開始時の試験薬投与開始前の測定値とした。なお、ベースラインが欠測の場合は、ベースライン直前の測定値を使用した。

### (3) 体位変換に伴う血圧変化

坐位から立位への体位変換時に、収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。なお、A2216 試験では立位血圧を測定しておらず、体位変換に伴う血圧変化は集計していない。

#### 1.1.2.1.4 心電図

##### (1) 検査項目

いずれの試験でも、標準 12 誘導心電図検査を実施した。

##### (2) ベースライン

心電図のベースラインは、治験開始時 (Visit 1) とした。ただし、A2219E1 試験は、先行する A2219 試験の治験開始時 (Visit 1) とした。

なお、A2216 試験、A2315 試験、A2316 試験、A2318 試験、及び A2319 試験の心電図検査は、治験開始時のみ実施し、治験薬投与後に実施しなかった。

#### 1.1.2.1.5 外部独立委員会

LCZ 開発プログラムでは、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を設置し、安全性データを評価した。また、AAC を設置し、血管浮腫が疑われる事象が血管浮腫か否かを判定した (1.1.2.1.1 (5) 2) 項)。

### 1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

#### 1.1.3.1 安全性評価対象集団

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 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。

その他の解析対象集団の定義は Table 7-3 に示す。

#### 1.1.3.2 安全性データの併合

安全性データを併合した試験を Table 1-9 に示す。

短期プラセボ対照試験としては、対象患者 (選択/除外基準)、治験デザイン (プラセボ対照、治療期 8 週間) が類似した 3 試験の安全性データを併合した。短期プラセボ対照試験では、特に、プラセボと LCZ の比較、LCZ の用量間 (LCZ 100~400 mg) の比較に着目して評価した。

短期比較対照試験としては、短期プラセボ対照試験の対象とした 3 試験に、OLM 又は AML を対照薬とした 5 試験を加えた合計 8 試験の安全性データを併合した。短期比較対照試験では、LCZ 投与時の安全性とプラセボ及び他の降圧薬 (主に OLM, VAL) の安全性の比較、及び LCZ と AML との併用投与時の安全性と AML の安全性の比較に着目して評価した。

なお、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 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）は、個々の試験結果に基づき評価し、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）は、併合解析に加えて個々の試験結果にも基づき評価した。

**Table 1-9 安全性データを併合した試験**

試験の種類	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	A2219, A2201 <sup>a)</sup> , A2223 <sup>a)</sup>	合計：2622	LCZ 単独： 936	合計 <sup>d)</sup> ：179	LCZ 単独 <sup>d)</sup> ： 136
短期比較対照試験	A2219, A2201 <sup>a)</sup> , A2223 <sup>a)</sup> , A1306 <sup>b)</sup> , A2316 <sup>b)</sup> , A2319 <sup>c)</sup> , A2315 <sup>b)</sup> , A2318 <sup>b)</sup>	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

## 1.1.4 安全性の解析方法

### 1.1.4.1 有害事象

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。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、有害事象発現被験者数及び発現率を集計した。また、A2219E1 試験では、LCZ の用量調節及び他の降圧薬との併用を考慮して、有害事象発現時の実投与法別（Table 1-10）に有害事象発現被験者数及び発現率を集計した。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。

**Table 1-10 実投与法別の定義：A2219E1 試験**

実投与法	定義
LCZ 100 mg	試験期間中に少なくとも 1 回 LCZ 100 mg が投与された被験者
LCZ 200 mg	試験期間中に少なくとも 1 回 LCZ 200 mg が投与された被験者
LCZ 400 mg	試験期間中に少なくとも 1 回 LCZ 400 mg が投与された被験者
LCZ 400 mg + AML	試験期間中に少なくとも 1 回 LCZ 400 mg と AML が併用投与された被験者
LCZ 400 mg + AML + HCTZ	試験期間中に少なくとも 1 回 LCZ 400 mg と AML と HCTZ が併用投与された被験者
治験実施計画書規定外	試験期間中に少なくとも 1 回治験実施計画書で規定された上記以外の投与法が実施された被験者
LCZ 単独投与	試験期間中少なくとも 1 回、AML 及び HCTZ を併用せず、LCZ が単独投与された被験者
LCZ 併用投与	試験期間中少なくとも 1 回、AML 又は HCTZ と LCZ が併用投与された被験者。なお、併用時の LCZ の用量は問わない。

器官別又は症候群別の有害事象の解析（2.1.5 項）では、LCZ の非臨床及び臨床開発中に特定された安全性の問題、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）を抑制する薬剤及び一般的に新規薬剤で懸念される安全性の問題について、MedDRA 標準検索式（SMQ）等を用いて関連する事象を定義し（Table 7-4）、定義に応じ、SMQ 別、PT 別等の頻度分布表を提示した。

#### 1.1.4.2 臨床検査値

臨床検査値は、連続変数に対してはベースライン、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。カテゴリカル変数に対しては頻度と割合を算出した。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。また、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」（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」（Table 1-7）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。なお、A2219E1 試験では、投与法別（Table 1-11）に臨床検査値の結果を要約した。

**Table 1-11 投与法別の定義：A2219E1 試験**

投与法	定義
LCZ 200 mg	試験期間中に AML 及び HCTZ は投与されず、LCZ の最大用量が 200 mg であった被験者
LCZ 400 mg	試験期間中に AML 及び HCTZ は投与されず、LCZ の最大用量が 200 mg を超えた被験者
LCZ 400 mg + AML	試験期間中に HCTZ は投与されず、LCZ 及び AML が併用投与された被験者。 なお、併用時の LCZ の用量は問わない。
LCZ 400 mg + AML + HCTZ	試験期間中に LCZ に加え、AML 及び HCTZ の両方、又は HCTZ が併用投与された被験者。 なお、併用時の LCZ の用量は問わない。
LCZ 単独投与	試験期間中に LCZ のみが投与された被験者。
LCZ 併用投与	試験期間中に LCZ に加え、AML 及び HCTZ の両方、又はいずれかが併用投与された被験者。

#### 1.1.4.3 バイタルサイン

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。なお、A2219E1 試験では、投与法別（Table 1-11）にバイタルサインの結果を要約した。

#### 1.1.4.4 心電図

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、A2219E1 試験では、投与法別（Table 1-11）にシフトテーブルを作成した。



	併合データ				長期投与試験			特別な患者集団 A2316, A1304, A1305
	短期プラセボ対照		短期比較対照		A2219E1		A2216	
	全集団	日本人	全集団	日本人	全集団	日本人	全集団	
バイタルサイン								
血圧 (体位変換に伴う血圧変化)	○	○	○	○	○	○	—	○
脈拍	○	—	○	—	○	—	○	—
心電図	○ <sup>a)</sup>	—	○ <sup>a)</sup>	—	○	—	—	—

a) 短期プラセボ対照試験は A2219 試験、短期比較対照試験は A1306 試験の結果を提示した。

## 1.2 全般的な曝露状況

本項では、短期プラセボ対照試験、短期比較対照試験、長期投与試験である A2219E1 試験及び A2216 試験、並びに特別な患者集団を対象とした A2316 試験、A1304 試験、A1305 試験の結果を示す。

### 1.2.1 被験者の内訳

#### 1.2.1.1 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験ランダム化集団 (RAN) での、投与群別の被験者の内訳を Table 1-13 に示す。

短期プラセボ対照試験では、全体で 2624 名がランダム化され、2430 名 (92.6%) が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合はプラセボ群が最も高かった。全体での中止理由は、同意撤回の割合が最も高く、次いで有害事象、効果不十分の順に高かった。これらの中止理由はいずれもプラセボ群の割合が、LCZ 単独投与群と比較して高かった。

**Table 1-13 投与群別の被験者の内訳 (短期プラセボ対照試験, RAN)**

Disposition	Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	VAL	VAL + AHU	AHU	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	323	256	270	410	936	636	564	165	2624
Completed	279 (86.4)	244 (95.3)	252 (93.3)	390 (95.1)	886 (94.7)	581 (91.4)	533 (94.5)	151 (91.5)	2430 (92.6)
Discontinued prior to completion	44 (13.6)	12 (4.7)	18 (6.7)	20 (4.9)	50 (5.3)	55 (8.6)	29 (5.1)	14 (8.5)	192 (7.3)
Reason for discontinuation									
Adverse event	11 (3.4)	1 (0.4)	5 (1.9)	5 (1.2)	11 (1.2)	12 (1.9)	10 (1.8)	6 (3.6)	50 (1.9)
Death	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
Lack of efficacy	17 (5.3)	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.5)	7 (0.7)	11 (1.7)	4 (0.7)	3 (1.8)	42 (1.6)
Lost to follow-up	1 (0.3)	0	0	2 (0.5)	2 (0.2)	7 (1.1)	3 (0.5)	0	13 (0.5)
No longer requires treatment	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	3 (0.1)
Protocol deviation	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	7 (1.1)	3 (0.5)	1 (0.6)	16 (0.6)
Technical problems	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	3 (0.1)
Withdrawal of informed consent	11 (3.4)	6 (2.3)	10 (3.7)	8 (2.0)	24 (2.6)	18 (2.8)	7 (1.2)	4 (2.4)	64 (2.4)

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.2-1A  
%は RAN に対する割合を算出した。

A2223 試験の被験者 ROM/0149/00002 及び被験者 IND/0089/00013 は誤ってランダム化され、それぞれ VAL 320 mg + AHU 400 mg 及び VAL 320 mg + AHU 50 mg を割り当てられたが、治療期の治験薬を服薬せず試験を中止した。この2名は、RANには含めたが、本表並びに A2223 試験の試験総括報告書の被験者の内訳では「Completed」及び「Discontinued」の集計には含まなかった。

全体で、ランダム化された 2624 名のうち、誤ってランダム化されたものの治験薬を服用しなかった 2 名 (VAL 320 mg + AHU 400 mg 及び VAL 320 mg + AHU 50 mg) を除く 2622 名が SAF の対象となった。

### 1.2.1.2 短期比較対照試験

短期比較対照試験 RAN での、投与群別の被験者の内訳を Table 1-14 に示す。

短期比較対照試験では、全体で 6453 名がランダム化され、6062 名 (93.9%) が治療期を完了した。

プラセボ群、LCZ 単独投与群、OLM 群、及び VAL 群間では、治療期中止した被験者の割合はプラセボ群が他の投与群と比較して高かった。全体での中止理由は、有害事象の割合が最も高く、次いで効果不十分及び同意撤回の順に高かった。これらの中止理由はいずれもプラセボ群の割合が、他の投与群と比較して高かった。

LCZ + AML 群、AML 群間では、治療期中止した被験者の割合は、LCZ + AML 群で AML 群と比較して低かった。中止理由は、治験実施計画書からの逸脱の割合が、LCZ + AML 群で AML と比較して低かった。

**Table 1-14 投与群別の被験者の内訳 (短期比較対照試験, RAN)**

Disposition	Placebo n (%)	LCZ 単独投与 n (%)	LCZ + AML n (%)	LCZ all n (%)	OLM n (%)	AML n (%)	VAL n (%)	VAL + AHU n (%)	AHU n (%)	Total n (%)
Randomized	323	3144	130	3274	1355	136	636	564	165	6453
Completed	279 (86.4)	2988 (95.0)	126 (96.9)	3114 (95.1)	1275 (94.1)	129 (94.9)	581 (91.4)	533 (94.5)	151 (91.5)	6062 (93.9)
Discontinued prior to completion	44 (13.6)	156 (5.0)	4 (3.1)	160 (4.9)	80 (5.9)	7 (5.1)	55 (8.6)	31 (5.5)	14 (8.5)	391 (6.1)
Reason for discontinuation										
Adverse event	11 (3.4)	46 (1.5)	0	46 (1.4)	28 (2.1)	0	12 (1.9)	10 (1.8)	6 (3.6)	113 (1.8)
Death	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
Lack of efficacy	17 (5.3)	19 (0.6)	0	19 (0.6)	17 (1.3)	0	11 (1.7)	4 (0.7)	3 (1.8)	71 (1.1)
Lost to follow-up	1 (0.3)	6 (0.2)	0	6 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.7)	7 (1.1)	3 (0.5)	0	20 (0.3)
No longer requires treatment	1 (0.3)	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.0)
Non-compliance with study treatment	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (0.0)
Physician decision	0	12 (0.4)	0	12 (0.4)	6 (0.4)	0	0	0	0	18 (0.3)
Protocol deviation	2 (0.6)	9 (0.3)	1 (0.8)	10 (0.3)	6 (0.4)	4 (2.9)	7 (1.1)	3 (0.5)	1 (0.6)	33 (0.5)
Subject/guardian decision	0	35 (1.1)	3 (2.3)	38 (1.2)	19 (1.4)	2 (1.5)	0	0	0	59 (0.9)
Technical problems	1 (0.3)	3 (0.1)	0	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	5 (0.1)
Withdrawal of informed consent	11 (3.4)	24 (0.8)	0	24 (0.7)	0	0	18 (2.8)	9 (1.6)	4 (2.4)	66 (1.0)

Source : 1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 1.2-1B+

全体で、ランダム化された 6453 名のうち、誤ってランダム化されたものの治験薬を服用しなかった被験者及びランダム化されたものの治験薬を服用しなかった被験者計 7 名 (LCZ 単独投与 2 名、OLM3 名、VAL 320 mg + AHU 400 mg 1 名、VAL 320 mg + AHU 50 mg 1 名) を除く 6446 名が SAF の対象となった。

### 1.2.1.3 長期投与試験

#### 1.2.1.3.1 A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF での、投与法別の被験者の内訳を Table 1-15 に示す。

A2219E1 試験では、341 名が治験薬を服薬し、320 名 (93.8%) が治療期を完了した。治療期の全体での中止理由は、同意撤回の割合が最も高く、次いで有害事象の順に高かった。

**Table 1-15 投与法別の被験者の内訳 (A2219E1 試験, SAF)**

Disposition	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + AML	LCZ 400 mg + AML + HCTZ	LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Treated	139	89	109	4	228	113	341
Completed	132 (95.0)	79 (88.8)	105 (96.3)	4 (100)	211 (92.5)	109 (96.5)	320 (93.8)
Discontinued	7 (5.0)	10 (11.2)	4 (3.7)	0	17 (7.5)	4 (3.5)	21 (6.2)
Reason for discontinuation (extension period)							
Adverse Event(s)	4 (2.9)	2 (2.2)	1 (0.9)	0	6 (2.6)	1 (0.9)	7 (2.1)
Unsatisfactory therapeutic effect	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
Subject withdrew consent	1 (0.7)	6 (6.7)	1 (0.9)	0	7 (3.1)	1 (0.9)	8 (2.3)
Lost to follow-up	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0	3 (1.3)	0	3 (0.9)
Protocol deviation	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-1.1

%は SAF に対する割合を算出した。

投与法別の定義は Table 1-11 参照。

#### 1.2.1.3.2 A2216 試験

A2216 試験 RAN での、投与群別の被験者の内訳を Table 1-16 に示す。

ランダム化された 454 名全員が治験薬を服薬し、このうち 367 名 (80.8%) が二重盲検期 (二重盲検治療期及び二重盲検継続治療期の合計 52 週間) を完了した。治験薬投与中止の割合は LCZ 群と OLM 群で同程度であった。全体での中止理由は、同意撤回の割合が最も高く、次いで有害事象、治験実施計画書からの逸脱の順に高かった。

**Table 1-16 投与群別の被験者の内訳（A2216 試験, RAN）**

Disposition	LCZ n (%)	OLM n (%)	Total n (%)
Randomized	229	225	454
Completed	184 (80.3)	183 (81.3)	367 (80.8)
Discontinued	45 (19.7)	42 (18.7)	87 (19.2)
Reason for discontinuation			
Adverse event	15 (6.6)	12 (5.3)	27 (5.9)
Death	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
Lack of efficacy	0	5 (2.2)	5 (1.1)
Lost to follow-up	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Non-compliance with study treatment	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
Physician decision	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Protocol deviation	9 (3.9)	2 (0.9)	11 (2.4)
Subject/guardian decision	16 (7.0)	15 (6.7)	31 (6.8)
Technical problems	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-1.3b

%は RAN に対する割合を算出した。

全体で、ランダム化された 454 名全員に治験薬が 1 回以上投与され、SAF の対象となった。

## 1.2.1.4 特別な患者集団

### 1.2.1.4.1 高齢者の高血圧患者：A2316 試験

A2316 試験 RAN での、投与群別の被験者の内訳を Table 1-17 に示す。

A2316 試験では、ランダム化された 588 名全員が治験薬を服薬し、545 名（92.7%）が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合は、LCZ 群で OLM 群と比較して高かった。全体での中止理由は、有害事象の割合が最も高く、次いで同意撤回、効果不十分の順に高かった。これらの中止理由のうち、有害事象は LCZ 群で OLM 群と比較して多く、効果不十分は LCZ 群で OLM 群と比較して少なかった。

**Table 1-17 投与群別の被験者の内訳（A2316 試験, RAN）**

Disposition	LCZ n (%)	OLM n (%)	Total n (%)
Randomized	296	292	588
Completed	272 (91.9)	273 (93.5)	545 (92.7)
Discontinued	24 (8.1)	19 (6.5)	43 (7.3)
Reason for discontinuation			
Adverse event	11 (3.7)	5 (1.7)	16 (2.7)
Lack of efficacy	1 (0.3)	6 (2.1)	7 (1.2)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Physician decision	5 (1.7)	1 (0.3)	6 (1.0)
Protocol deviation	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Subject/guardian decision	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-1.3

%は RAN に対する割合を算出した。

全体で、ランダム化された 588 名全員に治験薬が 1 回以上投与され、SAF の対象となった。

#### 1.2.1.4.2 腎機能障害を伴う高血圧患者：A1304 試験

A1304 試験 treatment assignment set (TRTAG) での、被験者の内訳を [Table 1-18](#) に示す。

A1304 試験では、治療期に移行した 32 名全員が治療期の治験薬を服薬し、31 名 (96.9%) が治療期を完了した。治療期中止した 1 名の中止理由は有害事象であった。

**Table 1-18 被験者の内訳 (A1304 試験, TRTAG)**

Disposition	Total n (%)
TRTAG	32
Completed	31 (96.9)
Discontinued	1 (3.1)
Reason for discontinuation	
Adverse event	1 (3.1)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-1.3  
%は TRTAG に対する割合を算出した。

#### 1.2.1.4.3 重症高血圧患者：A1305 試験

A1305 試験 TRTAG での、被験者の内訳を [Table 1-19](#) に示す。

A1305 試験では、治療期に移行した 35 名全員が治療期の治験薬を服薬し、全員が治療期を完了した。

**Table 1-19 被験者の内訳 (A1305 試験, TRTAG)**

Disposition	Total n (%)
TRTAG	35
Completed	35 (100)
Discontinued	0

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-1.3  
%は TRTAG に対する割合を算出した。

### 1.2.2 総合的な曝露の程度

#### 1.2.2.1 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での、治療期の投与群別の治験薬投与期間を [Table 1-20](#) に示す。

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。

**Table 1-20 投与群別の治験薬投与期間：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）**

Duration of exposure (days)	Placebo N = 323	LCZ 100 mg N = 256	LCZ 200 mg N = 270	LCZ 400 mg N = 410	LCZ 単独投与 N = 936	VAL N = 636	VAL + AHU N = 562	AHU N = 165
Descriptive statistics								
n	323	256	270	410	936	636	562	165
Mean	56.2	57.9	57.4	57.3	57.5	56.1	56.1	56.9
SD	14.75	9.31	11.16	9.72	10.04	13.44	8.68	12.90
Median	61.0	58.0	58.0	57.0	57.0	57.5	56.0	60.0
Minimum	4.0	2.0	1.0	4.0	1.0	1.0	2.0	1.0
Maximum	76.0	84.0	76.0	87.0	87.0	83.0	78.0	72.0

Source : 5.3.5.3-4-Table 1.2-2A

SD：標準偏差

治験薬投与期間は以下の計算式を用いて算出した。

- 最終投与日の記録あり：治療期の治験薬最終投与日 - 治療期の治験薬投与開始日 + 1 日

- 最終投与日の記録なし：治療期の治験薬投与開始日以降の最終来院日 - 治療期の治験薬投与開始日 + 1 日

A2201 試験でランダム化退薬期に治療期と同じ治験薬が割り当てられた被験者の治験薬投与期間は、ランダム化退薬期での投与期間を含む。

短期プラセボ対照試験として安全性データを併合した 3 試験（A2219 試験，A2201 試験，A2223 試験）のうち，日本人が含まれた A2219 試験の日本人集団（N = 179）における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（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.3-1.1j）。

### 1.2.2.2 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での，治療期の投与群別の治験薬投与期間を Table 1-21 に示す。

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。

**Table 1-21 投与群別の治験薬投与期間：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

Duration of exposure (days)	Placebo N = 323	LCZ 単独投与 N = 3142	LCZ + AML N = 130	LCZ all N = 3272	OLM N = 1352	AML N = 136	VAL N = 636	VAL + AHU N = 562	AHU N = 165
Descriptive statistics									
n	323	3142	130	3272	1352	136	636	562	165
Mean	56.2	59.4	56.6	59.2	63.1	56.4	56.1	56.1	56.9
SD	14.75	14.75	7.59	14.55	19.61	6.66	13.44	8.68	12.90
Median	61.0	56.0	56.5	56.0	56.0	56.0	57.5	56.0	60.0
Minimum	4	1	12	1	1	13	1	2	1
Maximum	76	119	74	119	112	73	83	78	72

Source : 1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 1.2-2B+

治験薬投与期間は以下の計算式を用いて算出した。

- 最終投与日の記録あり：治療期の治験薬最終投与日 - 治療期の治験薬投与開始日 + 1 日

- 最終投与日の記録なし：治療期の治験薬投与開始日以降の最終来院日 - 治療期の治験薬投与開始日 + 1 日

A2201 試験でランダム化退薬期に治療期と同じ治験薬が割り当てられた被験者の治験薬投与期間は，ランダム化退薬期での投与期間を含む。

短期比較対照試験の日本人集団（SAF 1627 名）における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（5.3.5.3-2-Table 1.2-2BJ, Table 1.1-1BJ）。

### 1.2.2.3 長期投与試験

#### 1.2.2.3.1 A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF での、実投与方法別の治験薬投与期間を Table 1-22 に示す。

治験薬投与期間の中央値は、全体で 358.0 日であった。LCZ が 6 ヶ月間（180 日）、1 年間（360 日）を超えて投与された被験者はそれぞれ 327 名（95.9%）、144 名（42.2%）であった。

340 名の被験者が LCZ 200 mg で A2219E1 試験の治療を開始した。LCZ 200 mg で治療を開始した 340 名中 12 名の被験者が 100 mg へ減量し、201 名が 400 mg へ増量した。400 mg へ増量した被験者 201 名中 112 名が AML を併用し、このうち 4 名が AML と HCTZ を併用した。

なお、1 名の被験者は LCZ 200 mg と AML の併用で A2219E1 試験の治療を開始し、投与開始 1 日後に治験実施計画書の逸脱により試験を中止した。

LCZ 100 mg へ減量した 12 名中 5 名は、有害事象（浮動性めまい、頭痛、低血圧）の発現により治験薬を減量又は休薬した。これらの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬の減量又は休薬により消失した。また、12 名中 6 名（うち 1 名は浮動性めまいにより減量）は、減量時の血圧が低血圧の基準（msSBP < 100 mmHg 又は msDBP < 55 mmHg）に合致していた（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Listing 16.2.5-1.1, Listing 16.2.6-1.1, 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 1-22 実投与法別の治験薬投与期間：治療期（A2219E1 試験, SAF）**

	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + AML	LCZ 400 mg + AML + HCTZ N = 4	治験実施 計画書 規定外 N = 38	LCZ 単独投与 N = 340	LCZ 併用投与 N = 113	Total <sup>a)</sup> N = 341
Duration of exposure (days)	N = 12	N = 340	N = 201	N = 112	N = 4	N = 38	N = 340	N = 113	N = 341
Descriptive statistics									
n	12	340	201	112	4	38	340	113	341
Mean	242.8	173.9	159.0	199.9	163.5	4.8	276.5	203.9	343.8
SD	113.29	150.11	118.60	95.78	30.03	5.99	118.44	97.34	58.07
Median	286.5	89.0	148.0	244.0	173.5	3.0	353.0	251.0	358.0
Minimum	26.0	14.0	1.0	3.0	120.0	1.0	20.0	1.0	1.0
Maximum	345.0	380.0	344.0	316.0	187.0	33.0	380.0	316.0	380.0
Days of exposure - n (%)									
≥ 1	12 (100)	340 (100)	201 (100)	112 (100)	4 (100)	38 (100)	340 (100)	113 (100)	341 (100)
≥ 7	12 (100)	340 (100)	195 (97.0)	110 (98.2)	4 (100)	7 (18.4)	340 (100)	110 (97.3)	340 (99.7)
≥ 28	11 (91.7)	302 (88.8)	188 (93.5)	109 (97.3)	4 (100)	1 (2.6)	338 (99.4)	109 (96.5)	338 (99.1)
≥ 60	10 (83.3)	195 (57.4)	131 (65.2)	101 (90.2)	4 (100)	0	312 (91.8)	101 (89.4)	336 (98.5)
≥ 90	10 (83.3)	168 (49.4)	112 (55.7)	91 (81.3)	4 (100)	0	284 (83.5)	92 (81.4)	334 (97.9)
≥ 120	10 (83.3)	150 (44.1)	107 (53.2)	78 (69.6)	4 (100)	0	267 (78.5)	80 (70.8)	330 (96.8)
≥ 150	9 (75.0)	147 (43.2)	100 (49.8)	73 (65.2)	3 (75.0)	0	262 (77.1)	76 (67.3)	329 (96.5)
≥ 180	9 (75.0)	143 (42.1)	91 (45.3)	68 (60.7)	1 (25.0)	0	255 (75.0)	72 (63.7)	327 (95.9)
≥ 240	8 (66.7)	135 (39.7)	71 (35.3)	57 (50.9)	0	0	237 (69.7)	61 (54.0)	323 (94.7)
≥ 300	6 (50.0)	127 (37.4)	40 (19.9)	14 (12.5)	0	0	220 (64.7)	15 (13.3)	320 (93.8)
≥ 350	0	113 (33.2)	0	0	0	0	189 (55.6)	0	286 (83.9)
≥ 360	0	56 (16.5)	0	0	0	0	91 (26.8)	0	144 (42.2)

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-1.1.

投与期間（日）は、被験者に実際に投与された LCZ の実投与量、治療法別の継続日数の合計とした。

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。

A2219E1 試験 SAF の日本人集団での、実投与法別の治験薬投与期間を Table 1-23 に示す。

日本人集団における治験薬投与期間の中央値は、全体で 357.0 日であった。

157 名の被験者が LCZ 200 mg で A2219E1 試験の治療を開始した。LCZ 200 mg で治療を開始した 157 名中 4 名の被験者が 100 mg へ減量し、101 名が 400 mg へ増量した。400 mg へ増量した被験者 101 名中 62 名が AML を併用し、このうち 1 名が AML と HCTZ を併用した。

LCZ 100 mg へ減量した 4 名中 2 名は、有害事象（浮動性めまい、低血圧）の発現により治験薬を減量又は休薬した。また、4 名中 2 名（うち 1 名は浮動性めまいにより減量）は、減量時の血圧が低血圧の基準（msSBP < 100 mmHg 又は msDBP < 55 mmHg）に合致していた（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Listing 16.2.5-1.1, Listing 16.2.6-1.1, 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 1-23 実投与法別の治験薬投与期間：治療期（A2219E1 試験，SAF，日本人被験者）**

Duration of exposure (days)	LCZ 100 mg N = 4	LCZ 200 mg N = 157	LCZ 400 mg N = 101	LCZ 400 mg + AML N = 62	LCZ 400 mg + AML + HCTZ N = 1	治験実施計画書 規定外 N = 26	LCZ 単独投与 N = 157	LCZ 併用投与 N = 62	Total <sup>a)</sup> N = 157
Descriptive statistics									
n	4	157	101	62	1	26	157	62	157
Mean	157.3	153.7	165.9	202.1	120.0	3.8	264.5	204.0	345.7
SD	104.60	146.89	116.52	93.86	—	3.90	120.50	94.50	49.63
Median	179.5	61.0	154.0	241.5	120.0	2.0	351.0	251.5	357.0
Minimum	26.0	20.0	25.0	3.0	120.0	1.0	53.0	3.0	63.0
Maximum	244.0	366.0	342.0	309.0	120.0	16.0	369.0	309.0	369.0
Days of exposure - n (%)									
≥ 1	4 (100)	157 (100)	101 (100)	62 (100)	1 (100)	26 (100)	157 (100)	62 (100)	157 (100)
≥ 7	4 (100)	157 (100)	101 (100)	61 (98.4)	1 (100)	4 (15.4)	157 (100)	61 (98.4)	157 (100)
≥ 28	3 (75.0)	138 (87.9)	99 (98.0)	61 (98.4)	1 (100)	0	157 (100)	61 (98.4)	157 (100)
≥ 60	3 (75.0)	81 (51.6)	68 (67.3)	57 (91.9)	1 (100)	0	145 (92.4)	57 (91.9)	157 (100)
≥ 90	3 (75.0)	68 (43.3)	59 (58.4)	53 (85.5)	1 (100)	0	126 (80.3)	53 (85.5)	155 (98.7)
≥ 120	3 (75.0)	61 (38.9)	57 (56.4)	43 (69.4)	1 (100)	0	120 (76.4)	43 (69.4)	153 (97.5)
≥ 150	2 (50.0)	58 (36.9)	55 (54.5)	40 (64.5)	0	0	118 (75.2)	40 (64.5)	153 (97.5)
≥ 180	2 (50.0)	56 (35.7)	48 (47.5)	37 (59.7)	0	0	115 (73.2)	38 (61.3)	152 (96.8)
≥ 240	1 (25.0)	53 (33.8)	36 (35.6)	31 (50.0)	0	0	101 (64.3)	32 (51.6)	149 (94.9)
≥ 300	0	50 (31.8)	19 (18.8)	6 (9.7)	0	0	92 (58.6)	6 (9.7)	149 (94.9)
≥ 350	0	47 (29.9)	0	0	0	0	83 (52.9)	0	139 (88.5)
≥ 360	0	17 (10.8)	0	0	0	0	29 (18.5)	0	56 (35.7)

Source : 5.3.5.3-2-Table 14.3-1.1J

投与期間（日）は、被験者に実際に投与された LCZ の実投与量，治療法別の継続日数の合計とした。

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。

### 1.2.2.3.2 A2216 試験

A2216 試験 SAF での，二重盲検期の投与群別の治験薬投与期間を [Table 1-24](#) に示す。

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。

**Table 1-24 投与群別の治験薬投与期間：二重盲検期（A2216 試験，SAF）**

Duration of exposure (days)	LCZ N = 229	OLM N = 225
Descriptive statistics		
n	229	225
Mean	314.8	316.6
SD	111.60	109.35
Median	364.0	364.0
Minimum	1.0	1.0
Maximum	406.0	398.0

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-1.1

## 1.2.2.4 特別な患者集団

### 1.2.2.4.1 高齢者の高血圧患者：A2316 試験

A2316 試験 SAF での、投与群別の治験薬投与期間を [Table 1-25](#) に示す。

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。

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 (5.3.5.1-5-A2316 試験-Listing 16.2.5-1.2, [Table 14.2-6.1a](#))。

**Table 1-25 投与群別の治験薬投与期間：治療期 (A2316 試験, SAF)**

Duration of exposure (days)	LCZ N = 296	OLM N = 292
Descriptive statistics		
n	296	292
Mean	92.9	93.2
SD	17.94	17.27
Median	98.0	98.0
Minimum	2	4
Maximum	119	112

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.3-1.1

### 1.2.2.4.2 腎機能障害を伴う高血圧患者：A1304 試験

A1304 試験 SAF での、治験薬投与期間を [Table 1-26](#) に示す。

治験薬投与期間の中央値は、56.0 日であった。

32 名の被験者が LCZ 100 mg で A1304 試験の治療を開始し、32 名中 26 名が 200 mg へ増量した。また、200 mg へ増量した被験者 26 名中 18 名が 400 mg へ増量した (5.3.5.2-2-A1304 試験-Listing 16.2.5-1.2)。

**Table 1-26 治験薬投与期間：治療期 (A1304 試験, SAF)**

Duration of exposure (days)	Total N = 32
Descriptive statistics	
n	32
Mean	55.4
SD	7.22
Median	56.0
Minimum	18.0
Maximum	67.0

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3-1.1

### 1.2.2.4.3 重症高血圧患者：A1305 試験

A1305 試験 SAF での、治験薬投与期間を [Table 1-27](#) に示す。

治験薬投与期間の中央値は、56.0 日であった。

35名の被験者が LCZ 200 mg で A1305 試験の治療を開始し、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 (5.3.5.2-3-A1305 試験-Listing 16.2.5-1.2, Listing 16.2.5-1.3a)。

**Table 1-27 治験薬投与期間：治療期 (A1305 試験, SAF)**

Duration of exposure (days)	Total N = 35
Descriptive statistics	
n	35
Mean	56.5
SD	3.14
Median	56.0
Minimum	52.0
Maximum	72.0

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.3-1.1

### 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では、短期プラセボ対照試験、短期比較対照試験、長期投与試験である A2219E1 試験、A2216 試験、及び特別な患者集団を対象とした A2316 試験、A1304 試験、A1305 試験の結果を示す。

#### 1.3.1 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 RAN/FAS での、投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 1-28](#) に、ベースライン時の血圧及び脈拍を [Table 1-29](#) に示す。

RAN/FAS 全体では、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 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 25.0%であった。高血圧罹病期間の平均値は 7.8 年、eGFR は 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の被験者が約 10%であった。また、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、プラセボ群及び LCZ 400 mg 群で 65 歳以上の被験者が LCZ 100 mg 及び 200 mg 群と比較してわずかに高かった。これは、プラセボ群及び LCZ 400 mg 群に被験者が含まれる A2223 試験で、65 歳以上の被験者が約 5 割と多く組み入れられたためである。その他の項目は、投与群間で不均衡は認められなかった。

**Table 1-28 投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（短期プラセボ対照試験, RAN/FAS）**

Demographic Characteristic Category/statistic	Placebo N = 323	LCZ 100 mg N = 256	LCZ 200 mg N = 270	LCZ 400 mg N = 410	LCZ 単独投与 N = 936	VAL N = 636	VAL + AHU N = 564	AHU N = 165	Total N = 2624
<b>Sex - n (%)</b>									
Male	191 ( 59.1)	155 ( 60.5)	166 ( 61.5)	241 ( 58.8)	562 ( 60.0)	375 ( 59.0)	312 ( 55.3)	90 ( 54.5)	1530 (58.3)
Female	132 ( 40.9)	101 ( 39.5)	104 ( 38.5)	169 ( 41.2)	374 ( 40.0)	261 ( 41.0)	252 ( 44.7)	75 ( 45.5)	1094 (41.7)
<b>Race - n (%)</b>									
Caucasian	197 ( 61.0)	139 ( 54.3)	148 ( 54.8)	245 ( 59.8)	532 ( 56.8)	523 ( 82.2)	388 ( 68.8)	140 ( 84.8)	1780 (67.8)
Black	12 ( 3.7)	10 ( 3.9)	13 ( 4.8)	24 ( 5.9)	47 ( 5.0)	54 ( 8.5)	44 ( 7.8)	17 ( 10.3)	174 (6.6)
Asian	107 ( 33.1)	104 ( 40.6)	105 ( 38.9)	125 ( 30.5)	334 ( 35.7)	41 ( 6.4)	90 ( 16.0)	5 ( 3.0)	577 (22.0)
Native American	0	1 ( 0.4)	0	1 ( 0.2)	2 ( 0.2)	1 ( 0.2)	5 ( 0.9)	0	8 (0.3)
Pacific Islander	0	0	1 ( 0.4)	1 ( 0.2)	2 ( 0.2)	1 ( 0.2)	0	1 ( 0.6)	4 (0.2)
Other	7 ( 2.2)	2 ( 0.8)	3 ( 1.1)	14 ( 3.4)	19 ( 2.0)	16 ( 2.5)	37 ( 6.6)	2 ( 1.2)	81 (3.1)
<b>Region/Country - n (%)</b>									
Asia	108 ( 33.4)	103 ( 40.2)	104 ( 38.5)	133 ( 32.4)	340 ( 36.3)	39 ( 6.1)	115 ( 20.4)	5 ( 3.0)	607 (23.1)
China	20 ( 6.2)	21 ( 8.2)	21 ( 7.8)	19 ( 4.6)	61 ( 6.5)	0	0	0	81 (3.1)
India	7 ( 2.2)	0	0	19 ( 4.6)	19 ( 2.0)	22 ( 3.5)	73 ( 12.9)	0	121 (4.6)
Japan	43 ( 13.3)	43 ( 16.8)	48 ( 17.8)	45 ( 11.0)	136 ( 14.5)	0	0	0	179 (6.8)
Korea	15 ( 4.6)	13 ( 5.1)	9 ( 3.3)	27 ( 6.6)	49 ( 5.2)	9 ( 1.4)	42 ( 7.4)	0	115 (4.4)
Thailand	8 ( 2.5)	9 ( 3.5)	9 ( 3.3)	9 ( 2.2)	27 ( 2.9)	0	0	0	35 (1.3)
Taiwan	15 ( 4.6)	17 ( 6.6)	17 ( 6.3)	14 ( 3.4)	48 ( 5.1)	8 ( 1.3)	0	5 ( 3.0)	76 (2.9)
Europe	138 ( 42.7)	105 ( 41.0)	112 ( 41.5)	184 ( 44.9)	401 ( 42.8)	393 ( 61.8)	278 ( 49.3)	102 ( 61.8)	1312 (50.0)
North America	63 ( 19.5)	40 ( 15.6)	47 ( 17.4)	77 ( 18.8)	164 ( 17.5)	170 ( 26.7)	137 ( 24.3)	48 ( 29.1)	582 (22.2)
South America	14 ( 4.3)	8 ( 3.1)	7 ( 2.6)	16 ( 3.9)	31 ( 3.3)	34 ( 5.3)	34 ( 6.0)	10 ( 6.1)	123 (4.7)
<b>Age (years)</b>									
n	323	256	270	410	936	636	564	165	2624
Mean	54.3	53.0	53.5	55.1	54.1	55.1	61.6	53.4	55.9
SD	11.32	10.24	9.43	11.44	10.60	10.82	11.13	10.66	11.26
<b>Age (years) group - n (%)</b>									
< 65	254 ( 78.6)	217 ( 84.8)	237 ( 87.8)	318 ( 77.6)	772 ( 82.5)	505 ( 79.4)	297 ( 52.7)	139 ( 84.2)	1967 (75.0)
≥ 65	69 ( 21.4)	39 ( 15.2)	33 ( 12.2)	92 ( 22.4)	164 ( 17.5)	131 ( 20.6)	267 ( 47.3)	26 ( 15.8)	657 (25.0)
< 75	314 ( 97.2)	254 ( 99.2)	270 ( 100 )	392 ( 95.6)	916 ( 97.9)	618 ( 97.2)	504 ( 89.4)	163 ( 98.8)	2515 (95.8)
≥ 75	9 ( 2.8)	2 ( 0.8)	0	18 ( 4.4)	20 ( 2.1)	18 ( 2.8)	60 ( 10.6)	2 ( 1.2)	109 (4.2)
<b>Duration of hypertension history (years)</b>									
n	314	253	267	401	921	627	555	159	2576
Mean	7.2	7.2	7.3	7.2	7.2	7.5	9.5	7.3	7.8
SD	7.13	6.85	6.64	7.34	7.00	7.03	8.48	7.67	7.46
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>									
n	323	256	270	410	936	636	564	165	2624
Mean	28.9	28.1	28.0	29.2	28.6	29.6	29.8	29.4	29.2
SD	5.71	5.08	4.49	5.32	5.05	5.04	5.42	4.85	5.22
<b>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>									
n	321	254	270	405	929	632	556	164	2602
Mean	81.0	80.3	79.4	82.7	81.0	81.5	83.0	83.4	81.7
SD	19.19	15.83	16.56	18.01	17.06	17.64	19.15	17.47	17.97
<b>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) group - n (%)</b>									
< 30	2 ( 0.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)
≥ 30 to < 60	37 ( 11.5)	22 ( 8.6)	30 ( 11.1)	29 ( 7.1)	81 ( 8.7)	60 ( 9.4)	62 ( 11.0)	12 ( 7.3)	252 (9.6)

Demographic Characteristic Category/statistic	Placebo N = 323	LCZ 100 mg N = 256	LCZ 200 mg N = 270	LCZ 400 mg N = 410	LCZ 単独投与 N = 936	VAL N = 636	VAL + AHU N = 564	AHU N = 165	Total N = 2624
≥ 60 to < 90	195 (60.4)	167 (65.2)	180 (66.7)	256 (62.4)	603 (64.4)	390 (61.3)	292 (51.8)	101 (61.2)	1581 (60.3)
≥ 90	87 (26.9)	65 (25.4)	60 (22.2)	120 (29.3)	245 (26.2)	182 (28.6)	202 (35.8)	51 (30.9)	767 (29.2)
Missing	2 (0.6)	2 (0.8)	0	5 (1.2)	7 (0.7)	4 (0.6)	8 (1.4)	1 (0.6)	22 (0.8)

Source : 5.3.5.3-2-Table 1.3-1A

BMI : 体格指数 [体重 kg/(身長 m)<sup>2</sup>]

第 II 相臨床試験は RAN, 第 III 相臨床試験は FAS のデータに基づき提示した。

**Table 1-29 投与群別のベースライン血圧及び脈拍（短期プラセボ対照試験, RAN/FAS）**

Parameter Statistic	Placebo N = 323	LCZ 100 mg N = 256	LCZ 200 mg N = 270	LCZ 400 mg N = 410	LCZ 単独投与 N = 936	VAL N = 636	VAL + AHU N = 564	AHU N = 165	Total N = 2624
<b>msDBP (mmHg)</b>									
n	322	255	270	409	934	636	563	165	2620
Mean	97.8	99.9	100.0	97.0	98.7	97.5	90.0	100.2	96.5
SD	6.23	3.61	4.08	7.63	6.00	6.89	9.08	3.86	7.73
Median	98.0	99.0	99.3	97.7	98.7	98.0	90.0	99.3	97.7
Minimum	68.0	94.7	84.0	70.0	70.0	67.3	67.7	85.7	67.3
Maximum	109.7	110.3	111.7	111.0	111.7	114.7	109.7	109.7	114.7
<b>msSBP (mmHg)</b>									
n	322	255	270	409	934	636	563	165	2620
Mean	155.7	155.3	156.5	156.9	156.3	156.5	159.8	156.6	157.1
SD	10.31	11.32	11.04	10.27	10.80	10.40	7.13	12.99	10.22
Median	155.3	154.3	155.5	156.3	155.7	155.7	158.0	155.3	156.3
Minimum	127.0	130.3	131.0	123.7	123.7	124.0	149.7	132.7	123.7
Maximum	184.7	187.7	191.7	199.0	199.0	186.0	179.7	210.0	210.0
<b>Sitting pulse (bpm)</b>									
n	322	255	270	409	934	636	563	165	2620
Mean	75.8	75.6	75.9	75.6	75.7	75.4	75.8	76.6	75.7
SD	11.53	11.03	10.35	11.25	10.93	10.75	11.92	9.91	11.12
Median	75.0	74.0	74.5	75.0	74.0	74.0	75.0	76.0	75.0
Minimum	47.0	45.0	52.0	49.0	45.0	48.0	42.0	53.0	42.0
Maximum	113.0	116.0	112.0	116.0	116.0	119.0	116.0	108.0	119.0
<b>Standing pulse (bpm)</b>									
n	321	254	269	406	929	632	560	164	2606
Mean	78.9	79.2	78.1	78.9	78.7	78.3	79.2	80.0	78.8
SD	11.92	11.14	10.27	11.74	11.16	11.58	12.49	10.99	11.64
Median	79.0	78.0	78.0	78.0	78.0	78.0	78.0	78.5	78.0
Minimum	48.0	53.0	56.0	50.0	50.0	50.0	46.0	53.0	46.0
Maximum	124.0	113.0	107.0	128.0	128.0	131.0	126.0	110.0	131.0

Source : 5.3.5.3-2-Table 1.3-2A

第 II 相臨床試験は RAN, 第 III 相臨床試験は FAS のデータに基づき提示した。

### 1.3.2 短期比較対照試験

短期比較対照試験 RAN/FAS での、投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 1-30](#) に、ベースライン血圧及び脈拍を [Table 1-31](#) に示す。

RAN/FAS 全体では、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 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 32.8%であった。高血圧罹病期間の平均値は 8.9 年、eGFR は 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の被験者が約 14%であった。また、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 相臨床試験がアジア地域で実施されたこと、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。

**Table 1-30 投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（短期比較対照試験, RAN/FAS）**

Demographic Characteristic Category/statistic	Placebo N = 323	LCZ 単独投与 N = 3143	LCZ + AML N = 130	LCZ all N = 3273	OLM N = 1352	AML N = 136	VAL N = 636	VAL + AHU N = 564	AHU N = 165	Total N = 6449
Sex - n (%)										
Male	191 (59.1)	1828 (58.2)	81 (62.3)	1909 (58.3)	794 (58.7)	75 (55.1)	375 (59.0)	312 (55.3)	90 (54.5)	3746 (58.1)
Female	132 (40.9)	1315 (41.8)	49 (37.7)	1364 (41.7)	558 (41.3)	61 (44.9)	261 (41.0)	252 (44.7)	75 (45.5)	2703 (41.9)
Race - n (%)										
Caucasian	197 (61.0)	641 (20.4)	0	641 (19.6)	107 (7.9)	0	523 (82.2)	388 (68.8)	140 (84.8)	1996 (31.0)
Black	12 (3.7)	79 (2.5)	0	79 (2.4)	32 (2.4)	0	54 (8.5)	44 (7.8)	17 (10.3)	238 (3.7)
Asian	107 (33.1)	2385 (75.9)	130 (100)	2515 (76.8)	1197 (88.5)	136 (100)	41 (6.4)	90 (16.0)	5 (3.0)	4091 (63.4)
Native American	0	12 (0.4)	0	12 (0.4)	10 (0.7)	0	1 (0.2)	5 (0.9)	0	28 (0.4)
Pacific Islander	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)	5 (0.1)
Other	7 (2.2)	23 (0.7)	0	23 (0.7)	6 (0.4)	0	16 (2.5)	37 (6.6)	2 (1.2)	91 (1.4)
Region/Country - n (%)										
Asia	108 (33.4)	2373 (75.5)	130 (100)	2503 (76.5)	1182 (87.4)	136 (100)	39 (6.1)	115 (20.4)	5 (3.0)	4088 (63.4)
China	20 (6.2)	865 (27.5)	16 (12.3)	881 (26.9)	429 (31.7)	14 (10.3)	0	0	0	1344 (20.8)
Hong Kong	0	7 (0.2)	0	7 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0	10 (0.2)
India	7 (2.2)	19 (0.6)	0	19 (0.6)	0	0	22 (3.5)	73 (12.9)	0	121 (1.9)
Japan	43 (13.3)	1021 (32.5)	30 (23.1)	1051 (32.1)	500 (37.0)	33 (24.3)	0	0	0	1627 (25.2)
Korea	15 (4.6)	155 (4.9)	12 (9.2)	167 (5.1)	72 (5.3)	12 (8.8)	9 (1.4)	42 (7.4)	0	317 (4.9)
Malaysia	0	0	2 (1.5)	2 (0.1)	0	1 (0.7)	0	0	0	3 (0.0)
Philippines	0	100 (3.2)	64 (49.2)	164 (5.0)	94 (7.0)	69 (50.7)	0	0	0	327 (5.1)
Singapore	0	5 (0.2)	0	5 (0.2)	4 (0.3)	0	0	0	0	9 (0.1)
Thailand	8 (2.5)	96 (3.1)	0	96 (2.9)	48 (3.6)	0	0	0	0	152 (2.4)
Taiwan	15 (4.6)	110 (3.5)	6 (4.6)	116 (3.5)	36 (2.7)	7 (5.1)	8 (1.3)	0	5 (3.0)	187 (2.9)
Europe	138 (42.7)	441 (14.0)	0	441 (13.5)	40 (3.0)	0	393 (61.8)	278 (49.3)	102 (61.8)	1392 (21.6)
North America	63 (19.5)	251 (8.0)	0	251 (7.7)	85 (6.3)	0	170 (26.7)	137 (24.3)	48 (29.1)	754 (11.7)
South America	14 (4.3)	62 (2.0)	0	62 (1.9)	31 (2.3)	0	34 (5.3)	34 (6.0)	10 (6.1)	185 (2.9)
Other	0	16 (0.5)	0	16 (0.5)	14 (1.0)	0	0	0	0	30 (0.5)

Demographic Characteristic Category/statistic	Placebo N = 323	LCZ 单独投与 N = 3143	LCZ + AML N = 130	LCZ all N = 3273	OLM N = 1352	AML N = 136	VAL N = 636	VAL + AHU N = 564	AHU N = 165	Total N = 6449
Age (years)										
n	323	3143	130	3273	1352	136	636	564	165	6449
Mean	54.3	58.0	55.4	57.9	61.0	55.5	55.1	61.6	53.4	58.2
SD	11.32	10.91	9.31	10.86	10.60	9.43	10.82	11.13	10.66	11.05
Age (years) group - n (%)										
< 65 years	254 (78.6)	2140 (68.1)	110 (84.6)	2250 (68.7)	768 (56.8)	118 (86.8)	505 (79.4)	297 (52.7)	139 (84.2)	4331 (67.2)
≥ 65 years	69 (21.4)	1003 (31.9)	20 (15.4)	1023 (31.3)	584 (43.2)	18 (13.2)	131 (20.6)	267 (47.3)	26 (15.8)	2118 (32.8)
< 75 years	314 (97.2)	2978 (94.8)	127 (97.7)	3105 (94.9)	1218 (90.1)	132 (97.1)	618 (97.2)	504 (89.4)	163 (98.8)	6054 (93.9)
≥ 75 years	9 (2.8)	165 (5.2)	3 (2.3)	168 (5.1)	134 (9.9)	4 (2.9)	18 (2.8)	60 (10.6)	2 (1.2)	395 (6.1)
Duration of hypertension history (years)										
n	314	3128	130	3258	1350	136	627	555	159	6399
Mean	7.2	8.9	8.7	8.8	9.9	8.5	7.5	9.5	7.3	8.9
SD	7.13	7.83	6.70	7.79	8.16	7.18	7.03	8.48	7.67	7.85
BMI (kg/m <sup>2</sup> )										
n	323	3143	130	3273	1350	136	636	564	165	6447
Mean	28.92	26.82	26.62	26.81	26.37	25.99	29.61	29.76	29.38	27.41
SD	5.713	4.609	4.068	4.589	4.338	3.388	5.037	5.415	4.854	4.877
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )										
n	321	3135	130	3265	1350	134	632	556	164	6422
Mean	81.01	78.08	82.68	78.26	76.26	81.67	81.51	83.04	83.41	78.91
SD	19.188	17.461	18.780	17.535	17.586	16.945	17.641	19.154	17.475	17.898
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) group - n (%)										
< 30	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.0)
≥ 30 to < 60	37 (11.5)	436 (13.9)	10 (7.7)	446 (13.6)	248 (18.3)	12 (8.8)	60 (9.4)	62 (11.0)	12 (7.3)	877 (13.6)
≥ 60 to < 90	195 (60.4)	1981 (63.0)	80 (61.5)	2061 (63.0)	803 (59.4)	87 (64.0)	390 (61.3)	292 (51.8)	101 (61.2)	3929 (60.9)
≥ 90	87 (26.9)	718 (22.8)	40 (30.8)	758 (23.2)	299 (22.1)	35 (25.7)	182 (28.6)	202 (35.8)	51 (30.9)	1614 (25.0)
Missing	2 (0.6)	8 (0.3)	0	8 (0.2)	2 (0.1)	2 (1.5)	4 (0.6)	8 (1.4)	1 (0.6)	27 (0.4)

Source : 1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 1.3-1.1B+, Table 1.3-1B+  
第 II 相臨床試験は RAN, 第 III 相臨床試験は FAS のデータに基づき提示した。

**Table 1-31 投与群別のベースライン血圧及び脈拍（短期比較対照試験， RAN/FAS）**

Parameter	Placebo N = 323	LCZ 単独投与 N = 3143	LCZ + AML N = 130	LCZ all N = 3273	OLM N = 1352	AML N = 136	VAL N = 636	VAL + AHU N = 564	AHU N = 165	Total N = 6449
<b>msDBP (mmHg)</b>										
n	322	3141	130	3271	1350	136	636	563	165	6443
Mean	97.78	93.29	89.21	93.13	90.50	90.13	97.52	89.98	100.16	93.09
SD	6.228	9.716	8.830	9.714	10.025	8.830	6.891	9.079	3.865	9.567
Median	98.00	95.33	90.13	95.25	91.25	90.25	98.00	90.00	99.33	95.33
Minimum	68.0	58.0	65.8	58.0	59.0	66.8	67.3	67.7	85.7	58.0
Maximum	109.7	114.0	108.5	114.0	109.8	107.3	114.7	109.7	109.7	114.7
<b>msSBP (mmHg)</b>										
n	322	3141	130	3271	1350	136	636	563	165	6443
Mean	155.67	157.69	152.36	157.48	158.28	154.98	156.54	159.83	156.63	157.60
SD	10.306	8.662	6.636	8.653	7.569	8.301	10.395	7.127	12.995	8.782
Median	155.33	156.00	150.38	155.67	156.38	152.63	155.67	158.00	155.33	156.00
Minimum	127.0	113.8	133.0	113.8	119.0	131.0	124.0	149.7	132.7	113.8
Maximum	184.7	199.0	178.0	199.0	178.8	178.3	186.0	179.7	210.0	210.0
<b>Sitting pulse (bpm)</b>										
n	322	3141	130	3271	1350	136	636	563	165	6443
Mean	75.8	73.6	77.3	73.7	72.4	76.7	75.4	75.8	76.6	74.0
SD	11.53	11.10	11.21	11.13	11.12	11.72	10.75	11.92	9.91	11.23
Median	75.0	72.0	76.0	72.0	71.0	75.0	74.0	75.0	76.0	73.0
Minimum	47	41	48	41	37	54	48	42	53	37
Maximum	113	125	105	125	116	115	119	116	108	125
<b>Standing pulse (bpm)</b>										
n	321	3136	130	3266	1350	136	632	560	164	6429
Mean	78.9	76.7	79.9	76.9	75.2	79.0	78.3	79.2	80.0	77.1
SD	11.92	11.38	11.76	11.41	11.43	11.09	11.58	12.49	10.99	11.61
Median	79.0	76.0	80.0	76.0	74.0	78.5	78.0	78.0	78.5	76.0
Minimum	48	45	45	45	39	55	50	46	53	39
Maximum	124	128	110	128	120	110	131	126	110	131

Source : 1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 1.3-2B+

第 II 相臨床試験は RAN，第 III 相臨床試験は FAS のデータに基づき提示した。

### 1.3.3 長期投与試験

#### 1.3.3.1 A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF での，投与方法別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 1-32 に，ベースライン血圧及び脈拍を Table 1-33 に示す。

SAF 全体では，男性が 71.0%，日本人が 46.0%を占めた。年齢の平均値は 52 歳であり，65 歳以上の被験者が 10.9%であった。高血圧罹病期間の平均値は 5.8 年であった。治療中に AML を併用した被験者は LCZ 単独投与の被験者と比較して高血圧罹病期間が長かった。eGFR は 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の被験者が約 14%であった [eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) : 30 未満 1 名，30

以上 60 未満 48 名, 60 以上 90 未満 228 名, 90 以上 63 名, 不明 1 名] (5.3.5.3-2-Table 14.1-1.1e)。

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。治療中に他の降圧薬 (AML, HCTZ) を併用した被験者におけるベースラインの msSBP の平均値は, 併用しなかった被験者と比較して高かった。

**Table 1-32 投与方法別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A2219E1 試験, SAF)**

Demographic Characteristic	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + AML	LCZ 400 mg + AML + HCTZ	LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total
Category/ statistic	N = 139	N = 89	N = 109	N = 4	N = 228	N = 113	N = 341
<b>Sex - n (%)</b>							
Male	84 (60.4)	71 (79.8)	83 (76.1)	4 (100)	155 (68.0)	87 (77.0)	242 (71.0)
Female	55 (39.6)	18 (20.2)	26 (23.9)	0	73 (32.0)	26 (23.0)	99 (29.0)
<b>Race - n (%)</b>							
Asian	139 (100)	89 (100)	109 (100)	4 (100)	228 (100)	113 (100)	341 (100)
<b>Ethnicity - n (%)</b>							
Japanese	56 (40.3)	39 (43.8)	61 (56.0)	1 (25.0)	95 (41.7)	62 (54.9)	157 (46.0)
Chinese	34 (24.5)	20 (22.5)	20 (18.3)	1 (25.0)	54 (23.7)	21 (18.6)	75 (22.0)
Korean	16 (11.5)	7 (7.9)	11 (10.1)	1 (25.0)	23 (10.1)	12 (10.6)	35 (10.3)
Taiwanese	17 (12.2)	16 (18.0)	7 (6.4)	0	33 (14.5)	7 (6.2)	40 (11.7)
Thai	16 (11.5)	7 (7.9)	10 (9.2)	1 (25.0)	23 (10.1)	11 (9.7)	34 (10.0)
<b>Age (years)</b>							
n	139	89	109	4	228	113	341
Mean	52.2	50.3	52.5	46.3	51.5	52.3	51.8
SD	9.69	10.14	9.53	2.06	9.89	9.43	9.73
<b>Age (years) group - n (%)</b>							
< 65	123 (88.5)	81 (91.0)	96 (88.1)	4 (100)	204 (89.5)	100 (88.5)	304 (89.1)
≥ 65	16 (11.5)	8 (9.0)	13 (11.9)	0	24 (10.5)	13 (11.5)	37 (10.9)
< 75	138 (99.3)	89 (100)	108 (99.1)	4 (100)	227 (99.6)	112 (99.1)	339 (99.4)
≥ 75	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
<b>Duration of hypertension history (years)</b>							
n	139	89	109	4	228	113	341
Mean	5.8	4.8	6.8	5.1	5.4	6.7	5.8
SD	5.95	4.19	7.24	5.97	5.34	7.18	6.04

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-3.1

投与方法別の定義は Table 1-11 参照。

**Table 1-33 投与方法別のベースライン血圧及び脈拍（A2219E1 試験, SAF）**

Parameter Statistic	LCZ 200 mg N = 139	LCZ 400 mg N = 89	LCZ 400 mg + AML N = 109	LCZ 400 mg + AML + HCTZ N = 4	LCZ 単独投与 N = 228	LCZ 併用投与 N = 113	Total N = 341
<b>msDBP (mmHg)</b>							
n	139	89	109	4	228	113	341
Mean	98.8	99.4	101.1	100.8	99.0	101.1	99.7
SD	3.49	4.10	3.64	2.85	3.75	3.60	3.82
Median	97.7	98.3	100.7	100.0	97.7	100.7	98.7
Minimum	94.7	95.0	95.0	98.7	94.7	95.0	94.7
Maximum	109.0	109.3	109.0	104.7	109.3	109.0	109.3
<b>msSBP (mmHg)</b>							
n	139	89	109	4	228	113	341
Mean	151.3	153.3	159.2	159.8	152.1	159.2	154.4
SD	8.39	9.36	9.21	11.40	8.82	9.23	9.56
Median	149.3	151.7	158.7	158.5	149.8	158.7	153.0
Minimum	140.0	140.7	140.0	150.0	140.0	140.0	140.0
Maximum	176.3	178.7	177.7	172.3	178.7	177.7	178.7
<b>Sitting pulse (bpm)</b>							
n	139	89	109	4	228	113	341
Mean	74.3	74.5	75.6	81.0	74.4	75.7	74.8
SD	10.25	9.98	11.03	8.12	10.12	10.96	10.41
Median	73.0	75.0	75.0	82.0	74.0	75.0	74.0
Minimum	49.0	54.0	45.0	71.0	49.0	45.0	45.0
Maximum	105.0	95.0	101.0	89.0	105.0	101.0	105.0
<b>Standing pulse (bpm)</b>							
n	139	89	109	4	228	113	341
Mean	77.5	77.6	78.4	83.3	77.5	78.5	77.9
SD	10.38	10.28	10.53	8.18	10.32	10.47	10.37
Median	78.0	78.0	79.0	82.0	78.0	79.0	78.0
Minimum	49.0	54.0	58.0	76.0	49.0	58.0	49.0
Maximum	107.0	98.0	103.0	93.0	107.0	103.0	107.0

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.1-3.2

投与方法別の定義は [Table 1-11](#) 参照。

### 1.3.3.2 A2216 試験

A2216 試験 FAS での、投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 1-34](#) に、ベースライン血圧及び脈拍を [Table 1-35](#) に示す。

FAS 全体では、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 歳であり，75 歳以上の被験者の割合は 13.0%であった。高血圧罹病期間の平均値は 11.9 年，eGFR は 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の被験者が 13.7%であった。また，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。

**Table 1-34 投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A2216 試験, FAS)**

Demographic Variable	LCZ N = 229	OLM N = 225	Total N = 454
<b>Sex - n (%)</b>			
Male	119 (52.0)	118 (52.4)	237 (52.2)
Female	110 (48.0)	107 (47.6)	217 (47.8)
<b>Race - n (%)</b>			
Caucasian	148 (64.6)	144 (64.0)	292 (64.3)
Black	20 (8.7)	19 (8.4)	39 (8.6)
Asian	31 (13.5)	31 (13.8)	62 (13.7)
Native American	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
Other	27 (11.8)	28 (12.4)	55 (12.1)
<b>Ethnicity - n (%)</b>			
Hispanic or Latino	64 (27.9)	60 (26.7)	124 (27.3)
Chinese	11 (4.8)	11 (4.9)	22 (4.8)
Japanese	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.3)
Korean	17 (7.4)	16 (7.1)	33 (7.3)
Mixed ethnicity	8 (3.5)	5 (2.2)	13 (2.9)
Unknown	6 (2.6)	6 (2.7)	12 (2.6)
Other	121 (52.8)	123 (54.7)	244 (53.7)
<b>Age (years)</b>			
n	229	225	454
Mean	68.2	67.2	67.7
SD	5.73	5.97	5.87
<b>Age (years) group - n (%)</b>			
< 65 years	68 (29.7)	91 (40.4)	159 (35.0)
≥ 65 years	161 (70.3)	134 (59.6)	295 (65.0)
< 75 years	197 (86.0)	198 (88.0)	395 (87.0)
≥ 75 years	32 (14.0)	27 (12.0)	59 (13.0)
<b>Duration of hypertension history (years)</b>			
n	224	215	439
Mean	11.4	12.3	11.9
SD	8.93	9.98	9.46
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
n	229	225	454
Mean	28.6	29.7	29.1
SD	4.47	10.18	7.85
<b>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>			
n	229	225	454
Mean	78.9	81.5	80.2
SD	19.87	31.91	26.53
<b>eGFR group (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) - n (%)</b>			
≥ 30 to < 60	29 (12.7)	33 (14.7)	62 (13.7)
≥ 60 to < 90	149 (65.1)	127 (56.4)	276 (60.8)
≥ 90	51 (22.3)	65 (28.9)	116 (25.6)

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-4.1

**Table 1-35 投与群別のベースライン血圧及び脈拍（A2216 試験, FAS）**

Baseline Variable	LCZ N = 229	OLM N = 225	Total N = 454
<b>msDBP (mmHg)</b>			
n	229	225	454
Mean	86.75	87.67	87.20
SD	8.996	9.028	9.013
Median	87.50	89.00	88.38
Minimum	38.3	50.3	38.3
Maximum	107.0	106.0	107.0
<b>msSBP (mmHg)</b>			
n	229	225	454
Mean	161.10	161.81	161.45
SD	7.100	7.080	7.091
Median	160.25	161.25	160.75
Minimum	148.0	147.3	147.3
Maximum	179.8	178.8	179.8
<b>Sitting pulse (bpm)</b>			
n	229	225	454
Mean	70.4	71.2	70.8
SD	11.71	11.10	11.41
Median	70.0	70.0	70.0
Minimum	42	46	42
Maximum	102	112	112

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.1-4.2

### 1.3.4 特別な患者集団

#### 1.3.4.1 高齢者の高血圧患者：A2316 試験

A2316 試験 FAS での、投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 1-36](#) に、ベースライン血圧及び脈拍を [Table 1-37](#) に示す。

SAF 全体では、男性が 50%を占めた。人種は OLM 群の黒人 1 名を除き全員がアジア人であった。日本人は 38.1%であった。年齢は全員が 65 歳以上であり、年齢の平均値は 71 歳、75 歳以上の被験者の割合は 21.6%であった。高血圧罹病期間の平均値は 11.0 年、eGFR は 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の被験者が 21.9%であった。また、ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 160.3 mmHg 及び 84.9 mmHg であった。

いずれの項目も、投与群間で不均衡は認められなかった。

**Table 1-36 投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A2316 試験, FAS)**

Demographic Variable	LCZ N = 296	OLM N = 292	Total N = 588
<b>Sex - n (%)</b>			
Male	142 (48.0)	152 (52.1)	294 (50.0)
Female	154 (52.0)	140 (47.9)	294 (50.0)
<b>Race - n (%)</b>			
Black	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Asian	296 (100)	291 (99.7)	587 (99.8)
<b>Ethnicity - n (%)</b>			
Chinese	64 (21.6)	58 (19.9)	122 (20.7)
Japanese	113 (38.2)	111 (38.0)	224 (38.1)
Korean	40 (13.5)	39 (13.4)	79 (13.4)
Southeast Asian	79 (26.7)	84 (28.8)	163 (27.7)
<b>Age (years)</b>			
n	296	292	588
Mean	70.5	70.9	70.7
SD	4.67	4.67	4.67
<b>Age (years) group - n (%)</b>			
< 75 years	240 (81.1)	221 (75.7)	461 (78.4)
≥ 75 years	56 (18.9)	71 (24.3)	127 (21.6)
<b>Duration of hypertension history (years)</b>			
n	291	287	578
Mean	11.2	10.8	11.0
SD	9.08	8.20	8.65
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
n	296	292	588
Mean	24.3	24.6	24.5
SD	3.15	3.24	3.19
<b>eGFR group (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) - n (%)</b>			
≥ 30 to < 60	67 (22.6)	62 (21.2)	129 (21.9)
≥ 60 to < 90	186 (62.8)	185 (63.4)	371 (63.1)
≥ 90	43 (14.5)	44 (15.1)	87 (14.8)

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-4.1

**Table 1-37 投与群別のベースライン血圧及び脈拍（A2316 試験, FAS）**

Baseline Variable	LCZ N = 296	OLM N = 292	Total N = 588
<b>msDBP (mmHg)</b>			
n	296	292	588
Mean	84.6	85.2	84.9
SD	9.74	9.83	9.78
Median	84.0	84.4	84.3
Minimum	60.5	59.0	59.0
Maximum	106.3	107.0	107.0
<b>msSBP (mmHg)</b>			
n	296	292	588
Mean	160.5	160.0	160.3
SD	8.41	7.99	8.20
Median	158.1	158.3	158.3
Minimum	149.8	149.5	149.5
Maximum	180.3	178.8	180.3
<b>Sitting pulse (bpm)</b>			
n	296	292	588
Mean	71.4	71.2	71.3
SD	11.23	10.24	10.74
Median	70.0	70.0	70.0
Minimum	41.0	42.0	41.0
Maximum	114.0	102.0	114.0
<b>Standing pulse (bpm)</b>			
n	296	292	588
Mean	74.5	73.9	74.2
SD	11.77	10.13	10.98
Median	73.0	73.0	73.0
Minimum	45.0	43.0	43.0
Maximum	110.0	108.0	110.0

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.1-4.2

#### 1.3.4.2 腎機能障害を伴う高血圧患者：A1304 試験

A1304 試験 TRTAG での、主な人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 1-38](#) に、ベースライン血圧及び脈拍を [Table 1-39](#) に示す。

TRTAG では、男性が 75.0%を占め、全員が日本人であった。年齢の平均値は 66 歳であり、65 歳以上の被験者の割合は 65.6%であった。高血圧罹病期間の平均値は 9.4 年であった。eGFR は全員が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満であり、うち 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満であった被験者が 21.9%を占めた。また、ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 151.6 mmHg 及び 86.9 mmHg であった。

**Table 1-38** 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A1304 試験, TRTAG)

Demographic Characteristic Category/statistic	Total N = 32
<b>Sex - n (%)</b>	
Male	24 (75.0)
Female	8 (25.0)
<b>Race - n (%)</b>	
Asian	32 (100)
<b>Ethnicity - n (%)</b>	
Japanese	32 (100)
<b>Age (years)</b>	
n	32
Mean	65.8
SD	9.12
<b>Age (years) group- n (%)</b>	
< 65	11 (34.4)
≥ 65	21 (65.6)
< 75	28 (87.5)
≥ 75	4 (12.5)
<b>Duration of hypertension history (years)</b>	
n	32
Mean	9.4
SD	6.44
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
n	32
Mean	25.3
SD	3.31
<b>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) group - n (%)</b>	
≥ 15 to < 30	7 (21.9)
≥ 30 to < 60	25 (78.1)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-4.1

**Table 1-39** ベースライン血圧及び脈拍 (A1304 試験, TRTAG)

Parameter Statistic	Total N = 32
msDBP (mmHg)	
n	32
Mean	86.9
SD	10.79
Median	88.4
Minimum	65.8
Maximum	108.5
msSBP (mmHg)	
n	32
Mean	151.6
SD	10.26
Median	148.0
Minimum	140.3
Maximum	176.0
Sitting pulse (bpm)	
n	32
Mean	66.6
SD	10.64
Median	65.0
Minimum	53.0
Maximum	92.0
Standing pulse (bpm)	
n	32
Mean	70.6
SD	10.58
Median	68.0
Minimum	55.0
Maximum	98.0

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.1-4.2

### 1.3.4.3 重症高血圧患者 : A1305 試験

A1305 試験 TRTAG での、主な人口統計学的及び他の基準値の特性を [Table 1-40](#) に、ベースライン血圧及び脈拍を [Table 1-41](#) に示す。

TRTAG では、男性が 94.3%を占め、全員が日本人であった。年齢の平均値は 51 歳であり、65 歳以上の被験者が 11.4%であった。高血圧罹病期間の平均値は 9.3 年、eGFR は 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満が 28.6%であった。また、ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 173.4 mmHg 及び 112.4 mmHg であった。

**Table 1-40** 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A1305 試験, TRTAG)

Demographic Characteristic Category/statistic	Total N = 35
<b>Sex - n (%)</b>	
Male	33 (94.3)
Female	2 (5.7)
<b>Race - n (%)</b>	
Asian	35 (100)
<b>Ethnicity - n (%)</b>	
Japanese	35 (100)
<b>Age (years)</b>	
n	35
Mean	51.3
SD	9.45
<b>Age (years) group - n (%)</b>	
< 65	31 (88.6)
≥ 65	4 (11.4)
< 75	34 (97.1)
≥ 75	1 (2.9)
<b>Duration of hypertension history (years)</b>	
n	35
Mean	9.3
SD	8.08
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
n	35
Mean	27.3
SD	4.14
<b>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) group - n (%)</b>	
≥ 30 to < 60	10 (28.6)
≥ 60 to < 90	25 (71.4)

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-4.1

**Table 1-41** ベースライン血圧及び脈拍 (A1305 試験, TRTAG)

Parameter Statistic	Total N = 35
<b>msDBP (mmHg)</b>	
n	35
Mean	112.4
SD	6.80
Median	113.0
Minimum	84.5
Maximum	119.5
<b>msSBP (mmHg)</b>	
n	35
Mean	173.4
SD	12.71
Median	173.8
Minimum	147.5
Maximum	205.8
<b>Sitting pulse (bpm)</b>	
n	35
Mean	78.7
SD	10.31
Median	78.0
Minimum	58.0
Maximum	100.0
<b>Standing pulse (bpm)</b>	
n	35
Mean	80.7
SD	10.60
Median	78.0
Minimum	59.0
Maximum	103.0

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.1-4.2

## 2 有害事象

### 2.1 有害事象の解析

有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法は、すべて 1.1.2 項に示す。

#### 2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

本書では、「比較的良好にみられる有害事象」をいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象、「比較的良好にみられる副作用」をいずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用と定義した。本項では、特に断りのない限り、短期プラセボ対照試験、短期比較対照試験、長期投与試験である A2219E1 試験及び A2216 試験の治療期の安全性データを示し、特別な患者集団を対象とした臨床試験の安全性データは 5 項に示す。

##### 2.1.1.1 有害事象

###### 2.1.1.1.1 SOC 別

###### (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、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-1 に示す。

LCZ 単独投与群の有害事象発現率は 30.2% (283/936 名) であり、プラセボ群の 31.9% (103/323 名) と同程度であった。また、LCZ の用量別の有害事象発現率は LCZ 100 mg 群で 28.9% (74/256 名)、200 mg 群で 29.3% (79/270 名)、400 mg 群で 31.7% (130/410 名) といずれもプラセボ群の発現率と比較して同程度であった。

LCZ 単独投与群では、SOC 別で「感染症および寄生虫症」(11.3%) の発現率が最も高く、次いで、「神経系障害」(4.8%)、「胃腸障害」(4.7%) の順に発現率が高かった。なお、「感染症および寄生虫症」の発現率は、プラセボ群と比較して LCZ 単独投与群で 2%高かったが(プラセボ群 9.3%、LCZ 単独投与群 11.3%)、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 15.2%、200 mg 群 7.4%、400 mg 群 11.5%)。

**Table 2-1 投与群別, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（短期プラセボ対照試験, SAF）**

SOC		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 SOC	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)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	30 (9.3)	39 (15.2)	20 (7.4)	47 (11.5)	106 (11.3)	55 (8.6)	40 (7.1)	15 (9.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20 (6.2)	7 (2.7)	16 (5.9)	21 (5.1)	44 (4.7)	27 (4.2)	23 (4.1)	9 (5.5)
Nervous system disorders	神経系障害	27 (8.4)	11 (4.3)	13 (4.8)	21 (5.1)	45 (4.8)	26 (4.1)	20 (3.6)	5 (3.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	11 (3.4)	6 (2.3)	7 (2.6)	14 (3.4)	27 (2.9)	13 (2.0)	9 (1.6)	6 (3.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (2.5)	7 (2.7)	10 (3.7)	13 (3.2)	30 (3.2)	19 (3.0)	11 (2.0)	3 (1.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3.1)	1 (0.4)	7 (2.6)	10 (2.4)	18 (1.9)	13 (2.0)	11 (2.0)	8 (4.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (1.9)	7 (2.7)	6 (2.2)	9 (2.2)	22 (2.4)	9 (1.4)	3 (0.5)	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (2.0)	10 (1.1)	7 (1.1)	9 (1.6)	1 (0.6)
Investigations	臨床検査	5 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	8 (2.0)	11 (1.2)	6 (0.9)	3 (0.5)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	3 (0.9)	5 (2.0)	1 (0.4)	6 (1.5)	12 (1.3)	6 (0.9)	6 (1.1)	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (1.2)	6 (2.3)	8 (3.0)	5 (1.2)	19 (2.0)	6 (0.9)	8 (1.4)	4 (2.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.6)	3 (1.2)	3 (1.1)	4 (1.0)	10 (1.1)	6 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	7 (2.2)	0	2 (0.7)	4 (1.0)	6 (0.6)	7 (1.1)	6 (1.1)	4 (2.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.7)	6 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (1.2)
Eye disorders	眼障害	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	3 (1.2)	0	2 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.4)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.5)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1A

SOC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, 同一のSOCの中で複数の有害事象を発現した場合, SOCの合計では1名として集計した。

## (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での、投与群別、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-2 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

投与群別の有害事象発現率は、プラセボ群で 31.9% (103/323 名)、LCZ 単独投与群で 32.3% (1014/3142 名)、OLM 群で 32.5% (440/1352 名)、VAL 群で 23.1% (147/636 名) であり、LCZ 単独投与群の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。

LCZ 単独投与群では、SOC 別で「感染症および寄生虫症」(10.9%) の発現率が最も高く、次いで、「代謝および栄養障害」(5.4%)、「神経系障害」(4.0%) の順に発現率が高かった。

SOC 別で、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 2%以上高かった有害事象は、「臨床検査」(プラセボ群 1.5%, LCZ 単独投与群 3.7%, OLM 群 5.0%, VAL 群 0.9%, 以下同順) 及び「代謝および栄養障害」(1.9%, 5.4%, 7.0%, 1.4%) であった。これらの SOC 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 群と同程度であった (5.3.5.3-4-Table 2.1-1B)。

### LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

LCZ + AML 群の有害事象発現率は 20.0% (26/130 名) で AML 群の 21.3% (29/136 名) と同程度であり、LCZ と AML の併用投与により発現率が高くなる傾向は認められなかった。

LCZ + AML 群では、SOC 別で「感染症および寄生虫症」(8.5%) の発現率が最も高く、次いで、「代謝および栄養障害」(4.6%)、「神経系障害」(3.1%) の順に発現率が高かった。なお、「耳および迷路障害」の発現率は LCZ + AML 群 (2.3%) で AML 群 (0%) と比較して高かった。

**Table 2-2 投与群別、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

SOC		Placebo	LCZ	LCZ +	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL +	AHU
		N = 323 n (%)	単独投与 N = 3142 n (%)	AML N = 130 n (%)	N = 3272 n (%)	N = 1352 n (%)	N = 136 n (%)	N = 636 n (%)	AHU N = 562 n (%)	N = 165 n (%)
Any SOC	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)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	30 (9.3)	342 (10.9)	11 (8.5)	353 (10.8)	126 (9.3)	14 (10.3)	55 (8.6)	40 (7.1)	15 (9.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (1.9)	169 (5.4)	6 (4.6)	175 (5.3)	95 (7.0)	10 (7.4)	9 (1.4)	3 (0.5)	1 (0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	27 (8.4)	127 (4.0)	4 (3.1)	131 (4.0)	55 (4.1)	4 (2.9)	26 (4.1)	20 (3.6)	5 (3.0)
Investigations	臨床検査	5 (1.5)	117 (3.7)	2 (1.5)	119 (3.6)	68 (5.0)	2 (1.5)	6 (0.9)	3 (0.5)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20 (6.2)	113 (3.6)	0	113 (3.5)	45 (3.3)	3 (2.2)	27 (4.2)	23 (4.1)	9 (5.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (2.5)	85 (2.7)	0	85 (2.6)	31 (2.3)	0	19 (3.0)	11 (2.0)	3 (1.8)

SOC		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 (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.4)	85 (2.7)	0	85 (2.6)	19 (1.4)	0	13 (2.0)	9 (1.6)	6 (3.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (1.2)	60 (1.9)	2 (1.5)	62 (1.9)	19 (1.4)	0	6 (0.9)	8 (1.4)	4 (2.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3.1)	46 (1.5)	0	46 (1.4)	13 (1.0)	1 (0.7)	13 (2.0)	11 (2.0)	8 (4.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)	32 (1.0)	0	32 (1.0)	19 (1.4)	0	6 (0.9)	6 (1.1)	1 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.3)	21 (0.7)	1 (0.8)	22 (0.7)	16 (1.2)	0	7 (1.1)	9 (1.6)	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.6)	21 (0.7)	1 (0.8)	22 (0.7)	15 (1.1)	0	6 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	20 (0.6)	0	20 (0.6)	20 (1.5)	1 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Vascular disorders	血管障害	7 (2.2)	20 (0.6)	0	20 (0.6)	16 (1.2)	0	7 (1.1)	6 (1.1)	4 (2.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	18 (0.6)	0	18 (0.6)	3 (0.2)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.3)	17 (0.5)	0	17 (0.5)	13 (1.0)	0	4 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.6)	15 (0.5)	3 (2.3)	18 (0.6)	0	0	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (1.2)
Psychiatric disorders	精神障害	0	10 (0.3)	0	10 (0.3)	5 (0.4)	0	2 (0.3)	2 (0.4)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.3)	8 (0.3)	0	8 (0.2)	3 (0.2)	0	3 (0.5)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	6 (0.2)	0	6 (0.2)	2 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (0.6)	4 (0.1)	0	4 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.3)	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (0.6)	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Social circumstances	社会環境	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1B

SOCはLCZ単独投与群での発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が、同一のSOCの中で複数の有害事象を発現した場合、SOCの合計では1名として集計した。

### (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、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-3 に示す。

SAF 全体では、有害事象発現率は 63.9% (218/341 名) であった。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」（35.5%）の発現率が最も高く、次いで、「神経系障害」（15.2%）、「胃腸障害」（12.3%）の順に発現率が高かった。

**Table 2-3 発現時の実投与法別、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219E1 試験, SAF）**

SOC		LCZ	LCZ	LCZ	LCZ	LCZ	LCZ	Total <sup>a)</sup>
		100 mg N = 12 n (%)	200 mg N = 340 n (%)	400 mg N = 201 n (%)	400 mg + AML N = 112 n (%)	単独投与 N = 340 n (%)	併用投与 N = 113 n (%)	
Any SOC	合計	6 (50.0)	147 (43.2)	78 (38.8)	53 (47.3)	188 (55.3)	53 (46.9)	218 (63.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0)	74 (21.8)	32 (15.9)	26 (23.2)	99 (29.1)	26 (23.0)	121 (35.5)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (33.3)	25 (7.4)	12 (6.0)	13 (11.6)	39 (11.5)	13 (11.5)	52 (15.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (25.0)	27 (7.9)	6 (3.0)	9 (8.0)	35 (10.3)	9 (8.0)	42 (12.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)	17 (5.0)	12 (6.0)	3 (2.7)	29 (8.5)	3 (2.7)	31 (9.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	17 (5.0)	5 (2.5)	5 (4.5)	24 (7.1)	5 (4.4)	28 (8.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)	17 (5.0)	10 (5.0)	3 (2.7)	22 (6.5)	3 (2.7)	25 (7.3)
Investigations	臨床検査	0	12 (3.5)	5 (2.5)	6 (5.4)	17 (5.0)	6 (5.3)	22 (6.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	15 (4.4)	5 (2.5)	2 (1.8)	20 (5.9)	2 (1.8)	20 (5.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	14 (4.1)	4 (2.0)	4 (3.6)	17 (5.0)	4 (3.5)	20 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	10 (2.9)	7 (3.5)	0	17 (5.0)	0	17 (5.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0	11 (3.2)	4 (2.0)	2 (1.8)	15 (4.4)	2 (1.8)	16 (4.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	6 (1.8)	4 (2.0)	3 (2.7)	10 (2.9)	3 (2.7)	13 (3.8)
Eye disorders	眼障害	0	5 (1.5)	5 (2.5)	0	10 (2.9)	0	10 (2.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (1.5)	5 (2.5)	0	9 (2.6)	0	9 (2.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	3 (0.9)	6 (3.0)	1 (0.9)	8 (2.4)	1 (0.9)	9 (2.6)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.3)	5 (2.5)	1 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.9)	7 (2.1)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	4 (2.0)	2 (1.8)	4 (1.2)	2 (1.8)	6 (1.8)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (0.6)	2 (1.0)	1 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.9)	5 (1.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	4 (1.2)	0	0	4 (1.2)	0	4 (1.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	3 (0.9)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (0.9)	0	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.1

SOC 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 SOC の中で複数の有害事象を発現した場合、該当する SOC では 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、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-4 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。

SOC 別では、「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高く (LCZ 群 21.0%, OLM 群 19.6%, 以下同順) , 次いで「神経系障害」 (15.3%, 12.0%) , 「胃腸障害」 (14.8%, 11.6%) , 「筋骨格系および結合組織障害」 (10.5%, 14.2%) の発現率が高かった。

**Table 2-4 投与群別、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期 (A2216 試験, SAF)**

SOC		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Any SOC	合計	132 (57.6)	121 (53.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (21.0)	44 (19.6)
Nervous system disorders	神経系障害	35 (15.3)	27 (12.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	34 (14.8)	26 (11.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	24 (10.5)	32 (14.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	19 (8.3)	16 (7.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	13 (5.7)	15 (6.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	13 (5.7)	10 (4.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (4.8)	11 (4.9)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (4.8)	9 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (3.5)	9 (4.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (3.5)	6 (2.7)
Investigations	臨床検査	7 (3.1)	8 (3.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	7 (3.1)	5 (2.2)
Vascular disorders	血管障害	6 (2.6)	12 (5.3)
Eye disorders	眼障害	5 (2.2)	3 (1.3)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (1.7)	9 (4.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (1.7)	4 (1.8)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (1.7)	2 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (1.7)	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.9)	2 (0.9)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.9)	2 (0.9)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.4)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性, 家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0

Source : 5.3.5.3.5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.1a

SOC 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 SOC の中で複数の有害事象を発現した場合、該当する SOC では 1 名として集計した。

### 2.1.1.1.2 PT 別

#### (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 2-5 に示す。

LCZ 単独投与群では、PT 別で上咽頭炎（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。なお、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%）。

**Table 2-5 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（短期プラセボ対照試験、SAF）**

PT		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323 n (%)	N = 256 n (%)	N = 270 n (%)	N = 410 n (%)	N = 936 n (%)	N = 636 n (%)	N = 562 n (%)	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。

#### (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 2-6 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 単独投与群では、PT 別で上咽頭炎（5.1%）の発現率が最も高く、次いで、上気道感染（1.9%）、頭痛（1.7%）の順に発現率が高かった。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（プラセボ群 3.1%、LCZ 単独投与群 5.1%、OLM 群 5.0%、VAL 群 1.1%、以下同順）、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)。

### LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

LCZ + AML 群では、PT 別で上咽頭炎 (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)。

**Table 2-6 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。

### (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 2-7 に示す。

PT 別では、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。

**Table 2-7 発現時の実投与方法別，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 <sup>a)</sup> 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，同一の投与方法で，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方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 2-8 に示す。

LCZ 群では，PT 別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。

**Table 2-8 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，同一の投与方法で，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。

### 2.1.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

#### (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 別の副作用発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 1%以上）を Table 2-9 に示す。

LCZ 単独投与群の副作用発現率は 5.7% (53/936 名) であり，プラセボ群の 7.4% (24/323 名) と比較して低かった。また，LCZ の用量別の副作用発現率は LCZ 100 mg 群で 2.7% (7/256 名)，200 mg 群で 7.4% (20/270 名)，400 mg 群で 6.3% (26/410 名) といずれ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 単独投与群では，PT 別で，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%未満であった (5.3.5.3-4-Table 2.1-3A)。

**Table 2-9 投与群別, PT 別の副作用発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で発現率 1%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	24 (7.4)	7 (2.7)	20 (7.4)	26 (6.3)	53 (5.7)	26 (4.1)	27 (4.8)	8 (4.8)
Dizziness	浮動性めまい	3 (0.9)	2 (0.8)	0	4 (1.0)	6 (0.6)	2 (0.3)	4 (0.7)	0
Headache	頭痛	6 (1.9)	0	3 (1.1)	2 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.4)	2 (1.2)
Hypertension	高血圧	5 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.6)
Nausea	悪心	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (1.2)
Pruritus	そう痒症	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.3)	0	2 (0.4)	1 (0.6)

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-3A

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、同一の PT の中で複数の副作用を発現した場合、該当する PT で 1 名として集計した。

## (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 別の副作用発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で発現率 1%以上) を [Table 2-10](#) 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

投与群別の副作用発現率は、プラセボ群で 7.4% (24/323 名) , LCZ 単独投与群で 4.4% (139/3142 名) , OLM 群で 3.6% (48/1352 名) , VAL 群で 4.1% (26/636 名) であり、LCZ 単独投与群の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。

LCZ 単独投与群では、PT 別で浮動性めまい (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%未満であった (5.3.5.3-4-Table 2.1-3B) 。

### LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

LCZ + AML 群の副作用発現率は 3.8% (5/130 名) で AML 群の 0.7% (1/136 名) と比較して高かったが、PT 別ではいずれの事象も 1 名で発現した (5.3.5.3-4-Table 2.1-3B) 。

**Table 2-10 投与群別, PT 別の副作用発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で発現率 1%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	24 (7.4)	139 (4.4)	5 (3.8)	144 (4.4)	48 (3.6)	1 (0.7)	26 (4.1)	27 (4.8)	8 (4.8)
Headache	頭痛	6 (1.9)	8 (0.3)	0	8 (0.2)	5 (0.4)	0	3 (0.5)	2 (0.4)	2 (1.2)
Nausea	悪心	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	2 (1.2)
Hypertension	高血圧	5 (1.5)	3 (0.1)	0	3 (0.1)	4 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.6)

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-3B

PT は LCZ 単独投与群での発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が、同一の PT の中で複数の副作用を発現した場合、該当する PT で 1 名として集計した。

### (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 別の副作用発現被験者数及び発現率 (全体の発現率 1%以上) を Table 2-11 に示す。

SAF 全体では、副作用発現率は 10.9% (37/341 名) であった。

PT 別では、副作用発現率が全体で 1%以上であった事象は、浮動性めまい (3.2%) , 高尿酸血症 (1.2%) であった。

**Table 2-11 発現時の実投与法別, PT 別の副作用発現被験者数及び発現率 (全体の発現率 1%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 <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Any PT	合計	1 (8.3)	16 (4.7)	15 (7.5)	7 (6.3)	30 (8.8)	7 (6.2)	37 (10.9)
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)	4 (1.2)	2 (1.0)	4 (3.6)	7 (2.1)	4 (3.5)	11 (3.2)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	3 (0.9)	2 (1.0)	0	4 (1.2)	0	4 (1.2)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.5

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 の中で複数の副作用を発現した場合、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 別の副作用発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で発現率 1%以上) を Table 2-12 に示す。

投与群別の副作用発現率は、LCZ 群で 10.0% (23/229 名) , OLM 群で 7.1% (16/225 名) であり、LCZ 群で高かった。

**Table 2-12 投与群別，PT 別の副作用発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で発現率 1%以上）：治療期（A2216 試験，SAF）**

PT		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Any PT	合計	23 (10.0)	16 (7.1)
Dizziness	浮動性めまい	6 (2.6)	2 (0.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (1.3)	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	3 (1.3)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.6

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 の中で複数の副作用を発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

### 2.1.1.3 有害事象の重症度

#### (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，重症度別，及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率を [Table 2-13](#) に示す。

LCZ 単独投与群の高度の有害事象発現率は 0.6% (6/936 名) であり，プラセボ群の 2.2% (7/323 名) と比較して低く，ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であった。また，LCZ の用量別の高度の有害事象発現率は，LCZ 100 mg 群で 0.8% (2/256 名)，200 mg 群で 0.4% (1/270 名)，400 mg 群で 0.7% (3/410 名) であり，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。

PT 別では，LCZ 単独投与群で認められた高度の有害事象は，いずれも 1 名で発現した。LCZ 単独投与群で発現した高度の有害事象は，痛風及び不眠症を除き，いずれも重篤な有害事象として報告された ([2.1.3 \(1\) 項](#))。

**Table 2-13 投与群別，重症度別，及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率（短期プラセボ対照試験，SAF）**

		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 (%)
重症度別	Mild	64 (19.8)	53 (20.7)	56 (20.7)	88 (21.5)	197 (21.0)	91 (14.3)	85 (15.1)	30 (18.2)
	Moderate	32 (9.9)	19 (7.4)	22 (8.1)	39 (9.5)	80 (8.5)	47 (7.4)	33 (5.9)	16 (9.7)
	Severe	7 (2.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.7)	6 (0.6)	9 (1.4)	7 (1.2)	0
高度の有害事象									
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gout	痛風	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Sudden death	突然死	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Headache	頭痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Schizophrenia	統合失調症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Calculus urinary	尿路結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Hypertension	高血圧	3 (0.9)	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-2A

同一被験者に異なる重症度のPTが複数回発現した場合は，重症度の高い方で集計した。  
高度の有害事象はLCZ 400 mg群での発現率の高い順に提示した。

## (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での，投与群別，重症度別，及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-14 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

投与群別の高度の有害事象発現率は、プラセボ群で 2.2% (7/323 名), LCZ 単独投与群で 0.6% (18/3142 名), OLM 群で 0.6% (8/1352 名), VAL 群で 1.4% (9/636 名) であり, LCZ 単独投与群の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。

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 名で発現した。LCZ 単独投与群で発現した高度の有害事象のうち, 浮動性めまい (2 名), 痛風, 不眠症, 高コレステロール血症 (各 1 名) を除き, いずれも重篤な有害事象として報告された (2.1.3 (2) 項)。

### 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, 高度の有害事象は認められなかった。

**Table 2-14 投与群別, 重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率 (短期比較対照試験, SAF)**

		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 (%)
重症度別	Mild	64 (19.8)	824 (26.2)	22 (16.9)	846 (25.9)	375 (27.7)	24 (17.6)	91 (14.3)	85 (15.1)	30 (18.2)
	Moderate	32 (9.9)	172 (5.5)	4 (3.1)	176 (5.4)	57 (4.2)	5 (3.7)	47 (7.4)	33 (5.9)	16 (9.7)
	Severe	7 (2.2)	18 (0.6)	0	18 (0.6)	8 (0.6)	0	9 (1.4)	7 (1.2)	0
高度の有害事象										
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disease	肝胆道系疾患	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hypercholesterola emia	高コレステロール 血症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Gout	痛風	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Muscle atrophy	筋萎縮	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0

		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 (%)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Cervix carcinoma	子宮頸部癌	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Sudden death	突然死	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Schizophrenia	統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Calculus urinary	尿路結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Hypertension	高血圧	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-2B

同一被験者に異なる重症度の PT が複数回発現した場合は、重症度の高い方で集計した。  
高度の有害事象は LCZ 単独投与群での発現率の高い順に提示した。

### (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、重症度別、及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-15 に示す。

SAF 全体で、高度の有害事象発現率は、3.5%（12/341 名）であり、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。

全体で 2 名以上の被験者で発現した高度の有害事象は、失神 2 名（いずれも発現時の実投与法 LCZ 200 mg、2.1.5.1 (3) 項）であり、その他の事象はいずれも 1 名で発現した。なお、高度の有害事象は、上気道感染を除き、いずれも重篤な有害事象として報告された（2.1.3 (3) 項）。

**Table 2-15 発現時の実投与法別、重症度別、及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219E1 試験、SAF）**

		LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg + AML	LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>a)</sup>
		N = 12 n (%)	N = 340 n (%)	N = 201 n (%)	N = 112 n (%)	N = 340 n (%)	N = 113 n (%)	N = 341 n (%)
重症度別	Mild	3 (25.0)	101 (29.7)	56 (27.9)	43 (38.4)	125 (36.8)	43 (38.1)	146 (42.8)
	Moderate	2 (16.7)	37 (10.9)	20 (10.0)	10 (8.9)	51 (15.0)	10 (8.8)	60 (17.6)
	Severe	1 (8.3)	9 (2.6)	2 (1.0)	0	12 (3.5)	0	12 (3.5)
高度の有害事象								
Syncope	失神	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Cholangitis acute	急性胆管炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Bronchitis	気管支炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Renal cancer	腎癌	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Emphysema	肺気腫	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Nasal septum deviation	鼻中隔彎曲	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Pneumothorax	気胸	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (8.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.3

同一被験者に異なる重症度の PT が複数回発現した場合は、重症度の高い方で集計した。

高度の有害事象は全体の発現率の高い順に提示した。

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、重症度別、及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-16 に示す。

LCZ 群の高度の有害事象発現率は 4.4%（10/229 名）で、OLM 群の 4.9%（11/225 名）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 名で発現した。LCZ 群で認められた高度の有害事象のうち、胃食道逆流性疾患、憩室炎、大脳動脈狭窄を除き、いずれも重篤な有害事象として報告された（2.1.3 (3) 項）。

**Table 2-16 投与群別，重症度別，及び高度の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2216 試験，SAF）**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
重症度別	Mild	76 (33.2)	70 (31.1)
	Moderate	46 (20.1)	40 (17.8)
	Severe	10 (4.4)	11 (4.9)
高度の有害事象			
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.4)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.4)	0
Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	1 (0.4)	0
Complicated appendicitis	合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.4)	0
Douglas' abscess	ダグラス窩膿瘍	1 (0.4)	0
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.4)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.4)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.4)	0
Vascular graft occlusion	移植血管閉塞	1 (0.4)	0
Osteochondrosis	骨端症	1 (0.4)	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	1 (0.4)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.4)	0
Atelectasis	無気肺	1 (0.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.4)	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.4)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (0.4)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	1 (0.4)
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (0.4)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	1 (0.4)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	1 (0.4)
Back pain	背部痛	0	1 (0.4)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	1 (0.4)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	0	1 (0.4)
Pneumothorax	気胸	0	1 (0.4)
Pulmonary pneumatocele	肺気腫	0	1 (0.4)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.4)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.4)
Rash	発疹	0	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	0	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.2

高度の有害事象は LCZ 群の発現率の高い順に提示した。

同一被験者に異なる重症度の PT が複数回発現した場合は，重症度の高い方で集計した。

## 2.1.1.4 用量, 投与期間, 又はその他の因子との関係

### 2.1.1.4.1 用量

短期プラセボ対照試験での有害事象発現率は、プラセボ群で 31.9% (103/323 名), LCZ 100 mg 群で 28.9% (74/256 名), 200 mg 群で 29.3% (79/270 名), 400 mg 群で 31.7% (130/410 名), 副作用発現率はそれぞれ 7.4%, 2.7%, 7.4%, 6.3%であり, 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 (2.1.1.1.1 (1) 項, 2.1.1.2 (1) 項)。

PT 別では, いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった事象に, 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 (2.1.1.1.2 (1) 項)。また, 高度の有害事象発現率も, プラセボ群で 2.2%, LCZ 100 mg 群で 0.8%, 200 mg 群で 0.4%, 400 mg 群で 0.7%であり, 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 (2.1.1.3 (1) 項)。

以上より, 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は認められなかった。

### 2.1.1.4.2 投与期間

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF での, 初回発現時期別, 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 2-17 に示す。

SAF 全体では, 初回発現時期別の有害事象発現率は, Day 1~91 で 42.2% (144/341 名), Day 92~182 で 13.7% (46/335 名), Day 183~273 で 5.5% (18/329 名), Day 274 以降で 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。

PT 別では, 全体で 2%以上の被験者で発現した有害事象の初回発現は, 咽頭炎及び不眠症を除き, Day 1~91 が最も多かった。咽頭炎及び不眠症の初回発現は期間を通じて一定であり, 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。

**Table 2-17 初回発現時期別、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）**

初回発現時期		Entire study period N = 341 n (%)	Month 1-3 (Day 1-91) N = 341 n (%)	Month 4-6 (Day 92-182) N = 335 n (%)	Month 7-9 (Day 183-273) N = 329 n (%)	Month 10- (Day 274-) N = 323 n (%)
Any PT	合計	218 (63.9)	144 (42.2)	46 (13.7)	18 (5.5)	10 (3.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	62 (18.2)	34 (10.0)	9 (2.7)	9 (2.7)	10 (3.1)
Dizziness	浮動性めまい	30 (8.8)	15 (4.4)	11 (3.3)	4 (1.2)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	26 (7.6)	16 (4.7)	5 (1.5)	3 (0.9)	2 (0.6)
Headache	頭痛	11 (3.2)	5 (1.5)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
Cough	咳嗽	9 (2.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
Haematuria	血尿	8 (2.3)	7 (2.1)	1 (0.3)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	8 (2.3)	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0
Pharyngitis	咽頭炎	8 (2.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
Dyspepsia	消化不良	7 (2.1)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
Hyperlipidaemia	高脂血症	7 (2.1)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0
Insomnia	不眠症	7 (2.1)	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
Palpitations	動悸	7 (2.1)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	7 (2.1)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 14.3.1-3.1

PTは全体の発現率の高い順に提示した。

N：各期間中に試験継続中の被験者数

合計：同一の被験者が、複数のPTを発現した場合、発現日が最も早いPTが該当する期間で、1名として集計した。

各PT：同一の被験者が、同一のPTを複数回発現した場合、当該PTの初回発現期間で1名として集計した。

## A2216 試験

A2216 試験 SAF の初回発現時期別、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全試験期間の発現率 2%以上）を Table 2-18 に示す。

LCZ 群での初回発現時期別の有害事象発現率は、Day 1～91 で 32.3% (74/229 名)、Day 92～182 で 16.7% (34/203 名)、Day 183～273 で 7.9% (15/191 名)、及び Day 274 以降で 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発現率が高くなる傾向は認められなかった。OLM 群での初回発現時期別の有害事象発現率及びその傾向は、LCZ 群と概ね同様であった。

PT 別では、いずれかの投与群で全試験期間の発現率が 2%以上であった有害事象の初回発現は、Day 1～91 が最も多い、又は期間を通して一定であり、いずれの投与群でも投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向が認められた事象はなかった。

**Table 2-18** 初回発現時期別，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全試験期間の発現率 2%以上）  
：治療期（A2216 試験，SAF）

初回発現時期	PT	LCZ 群					OLM 群				
		Entire study period N = 229 n (%)	Month 1-3 (Day 1-91) N = 229 n (%)	Month 4-6 (Day 92-182) N = 203 n (%)	Month 7-9 (Day 183-273) N = 191 n (%)	Month 10- (Day 274-) N = 188 n (%)	Entire study period N = 225 n (%)	Month 1-3 (Day 1-91) N = 225 n (%)	Month 4-6 (Day 92-182) N = 201 n (%)	Month 7-9 (Day 183-273) N = 191 n (%)	Month 10- (Day 274-) N = 185 n (%)
Any PT	合計	132 (57.6)	74 (32.3)	34 (16.7)	15 (7.9)	9 (4.8)	121 (53.8)	60 (26.7)	33 (16.4)	13 (6.8)	15 (8.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (7.0)	9 (3.9)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	12 (5.3)	5 (2.2)	5 (2.5)	0	2 (1.1)
Headache	頭痛	14 (6.1)	8 (3.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	10 (4.4)	4 (1.8)	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Dizziness	浮動性めまい	12 (5.2)	7 (3.1)	5 (2.5)	0	0	12 (5.3)	4 (1.8)	7 (3.5)	0	1 (0.5)
Cough	咳嗽	10 (4.4)	4 (1.7)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (0.9)	0	0	2 (1.0)	0
Influenza	インフルエンザ	7 (3.1)	4 (1.7)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (2.2)	3 (1.3)	0	2 (1.0)	0
Diarrhoea	下痢	6 (2.6)	6 (2.6)	0	0	0	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (2.6)	1 (0.4)	2 (1.0)	3 (1.6)	0	2 (0.9)	0	2 (1.0)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (2.6)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.7)	0	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.1)
Abdominal pain	腹痛	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)	0
Nausea	悪心	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)
Arthralgia	関節痛	5 (2.2)	3 (1.3)	0	2 (1.0)	0	7 (3.1)	1 (0.4)	4 (2.0)	0	2 (1.1)
Back pain	背部痛	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (1.0)	0	0	10 (4.4)	3 (1.3)	4 (2.0)	0	3 (1.6)
Hypotension	低血圧	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	5 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-3.1

PT は LCZ 群で全試験期間の発現率の高い順に提示した。

N : 各期間中に試験継続中の被験者数

合計 : 同一の被験者が、複数の PT を発現した場合、発現日が最も早い PT が該当する期間で 1 名として集計した。

各 PT : 同一の被験者が、同一の PT を複数回発現した場合、当該 PT の初回発現期間で 1 名として集計した。

## 2.1.2 死亡

評価資料及び参考資料 13 試験のうち、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。この 5 名の概略を Table 2-19 に示す。

A2223 試験の治療期に死亡した、VAL 320 mg + AHU 400 mg 群の被験者 0164/00003 は、Day 29 に治験薬が最終投与され、Day 57 に心筋梗塞により突然死した。本被験者は高血圧、心室肥大、脂質異常症、及び糖尿病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。

A1306 試験の治療期後の追跡調査期に死亡した、治療期 OLM 群の被験者 1620028 は、Day 2 に軽度の頻脈を発現したため、同日に治験薬投与を中止し、その後 Day 4 に心肺停止、死亡した。治験担当医師は、死亡と治験薬との関連を否定できないと判断した。

A2216 試験の治療期に死亡した、LCZ 400 mg 群の被験者 1041031 は、Day 87 に治験薬の投与を受け (最終投与)、同日、心筋梗塞及び肺塞栓症により死亡した。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。

A2216 試験の治療期に死亡した、OLM 20 mg 群の被験者 1001025 は、Day 278 に治験薬の投与を受け (最終投与)、翌日 (Day 279)、心肺停止状態で発見され、死亡が確認された。死因は不明であった。本被験者は糖尿病及び高コレステロール血症の病歴を有しており、治験担当医師は死亡と治験薬との関連を否定した。

A2216 試験の治療期に死亡した、OLM 20 mg 群の被験者 2042016 は、Day 3 に治験薬の投与を受け (最終投与)、Day 10 に喘息による呼吸不全のため死亡した。治験担当医師は死亡と治験薬との関連を否定した。

**Table 2-19 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) <sup>a)</sup>	死亡日 (Day) <sup>a)</sup>	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

a) ランダム化 visit 日を Day 1 とした。

## 2.1.3 重篤な有害事象

### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での、投与群別の、死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-20 に示す。

LCZ 単独投与群の重篤な有害事象発現率は 0.6% (6/936 名) であり、プラセボ群の 0.3% (1/323 名) と同程度であった。また、LCZ の用量別の重篤な有害事象発現率は LCZ 100 mg 群で 0.4% (1/256 名)、200 mg 群で 0.4% (1/270 名)、400 mg 群で 1.0% (4/410 名) であり、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。

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 (A2219 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 0121/00016) 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 (A2223 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 0509/00004)、背部痛及び呼吸困難 (A2201 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 0065/00003)、肝機能異常 (A2219 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 0121/00016) であった。このうち、肝機能異常は最終観察時までには消失したが、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 (5.3.5.3-5-A2219 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-1-A2219 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2223 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-3-A2223 試験-14.3.3 項)。

**Table 2-20 投与群別の、死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：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	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.0)	6 (0.6)	4 (0.6)	5 (0.9)	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Dysarthria	構語障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Appendicitis	虫垂炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Calculus urinary	尿路結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Endometrial adenocarcinoma	子宮内膜腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Schizophrenia	統合失調症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Sudden death	突然死	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-4A

PTはLCZ 400 mg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。

## (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での、投与群別の、死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-21 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

投与群別の重篤な有害事象発現率は、プラセボ群で 0.3% (1/323 名)，LCZ 単独投与群で 0.7% (23/3142 名)，OLM 群で 1.3% (17/1352 名)，VAL 群で 0.6% (4/636 名) であり，LCZ 単独投与群の発現率はプラセボ群，OLM 群，及び VAL 群と同程度であった。

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（A2219 試験 LCZ 400 mg 群、被験者 0121/00016）に加え、くも膜下出血（A1306 試験 LCZ 200 mg 群、被験者 1634011）、肝胆道系疾患（A1306 試験 LCZ 400 mg 群、被験者 1614019）、及びそう痒症（A2315 試験 LCZ 200 mg 群、被験者 1014035）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 名のほかに、6 名報告され計 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（A1306 試験 LCZ 200 mg 群、被験者 1634011）、冠動脈硬化症及び肝胆道系疾患（A1306 試験 LCZ 400 mg 群、被験者 1614019）、心房細動（A2316 試験 LCZ 群、被験者 1008004）、子宮頸部癌（A2316 試験 LCZ 群、被験者 1012012）、不整脈（A2316 試験 LCZ 群、被験者 6022007）、胃腸炎（A2315 試験 LCZ 400 mg 群、被験者 1013054）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は消失した。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（5.3.5.3-5-A2219 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-1-A2219 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2223 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-3-A2223 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A1306 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-4-A1306 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項, 5.3.5.1-9-A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1, 14.3.3 項）。

### 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、重篤な有害事象の報告はなかった。

**Table 2-21 投与群別の、死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験, SAF）**

PT		Placebo	LCZ 単独投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323 n (%)	N = 3142 n (%)	N = 130 n (%)	N = 3272 n (%)	N = 1352 n (%)	N = 136 n (%)	N = 636 n (%)	N = 562 n (%)	N = 165 n (%)
Any PT	合計	1 (0.3)	23 (0.7)	0	23 (0.7)	17 (1.3)	0	4 (0.6)	5 (0.9)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.2)	0
Colon cancer	結腸癌	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0

PT		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 单独投与 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 (%)
Dysarthria	構語障害	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disease	肝胆道系疾患	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Cervix carcinoma	子宮頸部癌	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Muscle atrophy	筋萎縮	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘍	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Ureterolithiasis	尿管結石症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Calculus urinary	尿路結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Dengue haemorrhagic fever	デング出血熱	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Endometrial adenocarcinoma	子宮内膜腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Henoch-Schonlein purpura nephritis	ヘノッホ・シェーンラ イン紫斑病性腎炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0

		Placebo	LCZ 単独投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323 n (%)	N = 3142 n (%)	N = 130 n (%)	N = 3272 n (%)	N = 1352 n (%)	N = 136 n (%)	N = 636 n (%)	N = 562 n (%)	N = 165 n (%)
PT										
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Schizophrenia	統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Sudden death	突然死	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-4B

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。

### (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の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-22 に示す。

SAF 全体では、重篤な有害事象発現率は、3.8% (13/341 名) であった。

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（被験者 0029/00015, 発現時 LCZ 200 mg 投与, 発現日 Day 217）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（被験者 0029/00015）及び失神（被験者 0005/00008, 2.1.5.1 (3) 項）であった。脳梗塞（被験者 0029/00015）は、後遺症が残るものの薬物治療により消失し、失神（被験者 0005/00008）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（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-22 発現時の実投与法別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：治療期 (A2219E1 試験, SAF)**

PT		LCZ	LCZ	LCZ	LCZ	Total <sup>a)</sup>
		100 mg N = 12 n (%)	200 mg N = 340 n (%)	400 mg N = 201 n (%)	単独投与 N = 340 n (%)	
Any PT	合計	1 (8.3)	10 (2.9)	2 (1.0)	13 (3.8)	13 (3.8)
Appendicitis	虫垂炎	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Syncope	失神	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Bronchitis	気管支炎	1 (8.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholangitis acute	急性胆管炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Emphysema	肺気腫	1 (8.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Nasal septum deviation	鼻中隔湾曲	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pneumothorax	気胸	1 (8.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1 (8.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Renal cancer	腎癌	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.7

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、投与群別の、死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を [Table 2-23](#) に示す。

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。

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 名であり、その内訳は、心筋梗塞及び肺塞栓症 (被験者 1041031)、貧血 (被験者 2006006)、虚血性脳卒中 (被験者 2007009)、骨端症 (被験者 2008009)、合併症を伴う虫垂炎 (被験者 2025005)、並びに起立性低血圧 (被験者 5008007) であった。心筋梗塞及び肺塞栓症 (被験者 1041031) を発現した 1 名は、当該事象のために死亡した (2.1.2 項)。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は消失し、合併症を伴う虫垂炎、起立性低血圧は最終観察時までには消失したが、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（5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-7-A2216 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-23 投与群別の、死亡を含む重篤な有害事象発現被験者数及び発現率  
: 治療期 (A2216 試験, SAF)**

PT		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Any PT	合計	16 (7.0)	13 (5.8)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (0.9)	1 (0.4)
Anaemia	貧血	1 (0.4)	0
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.4)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.4)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.4)	0
Cataract	白内障	1 (0.4)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	1 (0.4)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.4)	0
Complicated appendicitis	合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)	0
Douglas' abscess	ダグラス窩膿瘍	1 (0.4)	0
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.4)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.4)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.4)	0
Vascular graft occlusion	移植血管閉塞	1 (0.4)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.4)	0
Osteochondrosis	骨端症	1 (0.4)	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	1 (0.4)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.4)	0
Atelectasis	無気肺	1 (0.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.4)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.4)	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.4)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.4)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (0.4)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (0.4)
Hip fracture	股関節部骨折	0	1 (0.4)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0	1 (0.4)
Rib fracture	肋骨骨折	0	2 (0.9)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	1 (0.4)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	1 (0.4)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (0.4)
Brain stem infarction	脳幹梗塞	0	1 (0.4)
Pneumothorax	気胸	0	1 (0.4)

PT		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Pulmonary pneumatocele	肺気腫	0	1 (0.4)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.4)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.4

PT は LCZ 群の発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が、同一の投与方法で、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。

## 2.1.4 その他の重要な有害事象

### 2.1.4.1 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

短期プラセボ対照試験 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被験者数及び発現率を Table 2-24 に示す。

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 1.2% (11/936 名) であり、プラセボ群の 3.7% (12/323 名) と比較して低かった。また、LCZ の用量別の発現率は LCZ 100 mg 群で 0.4% (1/256 名) , 200 mg 群で 1.9% (5/270 名) , 400 mg 群で 1.2% (5/410 名) といずれ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。

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は消失したが、その他の事象は最終観察時も持続中であった (5.3.5.3-5-A2219 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-1-A2219 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項)。

**Table 2-24 投与群別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：  
治療期（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	12 (3.7)	1 (0.4)	5 (1.9)	5 (1.2)	11 (1.2)	7 (1.1)	11 (2.0)	3 (1.8)
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Gout	痛風	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Calculus urinary	尿路結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Hypertension	高血圧	5 (1.5)	0	0	0	0	2 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.6)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Panic attack	パニック発作	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Schizophrenia	統合失調症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Sudden death	突然死	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-5A

PTはLCZ 400 mg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。

## (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 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被験者数及び発現率を Table 2-25 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

投与群別の治験薬投与中止に至った有害事象発現率は、プラセボ群で 3.7% (12/323 名)、LCZ 単独投与群で 1.4% (45/3142 名)、OLM 群で 2.1% (28/1352 名)、VAL 群で 1.1% (7/636 名) であり、LCZ 単独投与群の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。

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、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、顔面腫脹は「血管浮腫」と判定された (2.1.5.4 (2) 項)] 並びに、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は消失したが、その他の事象は最終観察時も持続中であった (5.3.5.3-5-A1306 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-4-A1306 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項, 5.3.5.1-9-A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1, 14.3.3 項)。

### 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。

**Table 2-25 投与群別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期 (短期比較対照試験, SAF)**

PT		Placebo	LCZ 単独投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323 n (%)	N = 3142 n (%)	N = 130 n (%)	N = 3272 n (%)	N = 1352 n (%)	N = 136 n (%)	N = 636 n (%)	N = 562 n (%)	N = 165 n (%)
Any PT	合計	12 (3.7)	45 (1.4)	0	45 (1.4)	28 (2.1)	0	7 (1.1)	11 (2.0)	3 (1.8)
Hypotension	低血圧	0	4 (0.1)	0	4 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0
Headache	頭痛	2 (0.6)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.6)
Pruritus	そう痒症	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0
Hypertension	高血圧	5 (1.5)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	6 (0.4)	0	2 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.6)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0

		Placebo	LCZ 单独投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323 n (%)	N = 3142 n (%)	N = 130 n (%)	N = 3272 n (%)	N = 1352 n (%)	N = 136 n (%)	N = 636 n (%)	N = 562 n (%)	N = 165 n (%)
PT										
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Oral pruritus	口腔そう痒症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disease	肝胆道系疾患	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Chillblains	凍瘡	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Gout	痛風	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Back pain	背部痛	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Cervix carcinoma	子宮頸部癌	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Hypoesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Cluster headache	群発頭痛	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.6)	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Nasal pruritus	鼻そう痒症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	1 (0.6)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

PT		Placebo N = 323 n (%)	LCZ 单独投与 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 (%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Fatigue	疲労	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sudden death	突然死	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Schizophrenia	統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Calculus urinary	尿路結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Henoch-Schonlein purpura nephritis	ヘノッホ・シェー ンライン紫斑病性 腎炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0
Labile blood pressure	不安定血圧	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-5B

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。

### (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の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-26 に示す。

SAF 全体では、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。

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（被験者 0029/00015）、てんかん（被験者 0024/00006）、及び血管浮腫（被験者 0143/00023）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（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-26 発現時の実投与法別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219E1 試験, SAF）**

PT		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 <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Any PT	合計	5 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.9)	7 (2.1)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Angioedema	血管浮腫	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Epilepsy	てんかん	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Myositis	筋炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Syncope	失神	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.8.

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、投与群別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-27 に示す。

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。

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、腹痛（被験者 1002011）、上腹部痛、軟便、熱感、食欲減退、浮動性めまい、及びうつ病（被験者 1041016）、血中カリウム増加（被験者 1041019）、胃炎（被験者 1051008）、悪心及び浮動性めまい（被験者 1082020）、並びに痛風（被験者 5011016）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は消失したが、その他の事象は最終観察時も持続中であった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-7-A2216 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-27 投与群別，PT 別の治験薬投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2216 試験，SAF）**

PT		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Any PT	合計	16 (7.0)	14 (6.2)
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.9)	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.4)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.4)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.4)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.4)	0
Faeces soft	軟便	1 (0.4)	0
Gastritis	胃炎	1 (0.4)	0
Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.4)	0
Nausea	悪心	1 (0.4)	0
Feeling hot	熱感	1 (0.4)	0
Complicated appendicitis	合併症を伴う虫垂炎	1 (0.4)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.4)	0
Anaemia	貧血	1 (0.4)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4)	0
Gout	痛風	1 (0.4)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0.4)	0
Osteochondrosis	骨端症	1 (0.4)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.4)	0
Depression	うつ病	1 (0.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.4)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.4)	0
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.4)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.4)
Angina unstable	不安定狭心症	0	1 (0.4)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (0.4)
Pericarditis	心膜炎	0	1 (0.4)
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.4)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (0.4)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (0.4)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	0	1 (0.4)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.4)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.4)

PT		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Hypertension	高血圧	0	1 (0.4)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	0	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	0	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.5

PTはLCZ群の発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が、同一の投与方法で、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。

### 2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、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（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（Table 2-28）。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を評価し、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。本項で評価の対象とした各有害事象の定義はTable 7-4に示す。

**Table 2-28 本書で評価した重要なリスク**

カテゴリー		J-RMP	EU-RMP
重要な特定されたリスク	低血圧 (Hypotension)	○	○
	ショック/失神/意識消失 (Shock/syncope/unconsciousness)	○	
	高カリウム血症 (Hyperkalemia)	○	○
	腎機能障害/腎不全 (Renal impairment)	○	○ <sup>a)</sup>
	血管浮腫 (Angioedema)	○	○
	肝炎 (Hepatitis)	○	
	胚-胎児毒性/致死性 (Embryo-fetal toxicity/lethality)		○
	無顆粒球症/白血球減少/血小板減少 (Agranulocytosis, leukopenia or thrombocytopenia)	○	○ <sup>b)</sup>
	間質性肺炎 (Interstitial pneumonia)	○	
	低血糖 (Hypoglycemia)	○	
	横紋筋融解症 (Rhabdomyolysis)	○	
	中毒性表皮壊死融解症/皮膚粘膜眼症候群/多形紅斑 (Toxic epidermal necrolysis/ Stevens-Johnson syndromes/ erythema multiforme)	○	
	天疱瘡/類天疱瘡 (Pemphigus/Pemphigoid)	○	
重要な潜在的リスク	認知機能障害 (Cognitive impairment)		○
	肝毒性 (Hepatotoxicity)		○
	スタチンとの薬物間相互作用 (Statin drug-drug interaction)		○
	母乳からの曝露による新生児/乳児毒性 (Neonatal/infantile toxicity through exposure from breast milk)		○
	脱水 (Dehydration)	○	
特に注目すべき有害事象	過敏症 (発疹, そう痒症, アナフィラキシー反応を含む) (Hypersensitivity)		

Source : J-RMP ver.2.0, EU-RMP ver.1.4 Table 9-1

a) EU-RMP の記載は「Renal impairment」である。

b) EU-RMP では重要な潜在的リスクである。EU-RMP での記載は「Thrombocytopenia」, 「Neutropenia」である。

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）を対象としていたことから、「胚-胎児毒性/致死性 (Embryo-fetal toxicity/lethality)」及び「母乳からの曝露による新生児/乳児毒性 (Neonatal/infantile toxicity through exposure from breast milk)」に該当する事象の報告はなかった。

### 2.1.5.1 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 Table 7-4 のとおり定義し、

評価した。また、バイタルサインとして、脈拍及び「体位変換に伴う血圧変化」の基準（1.1.2.1.3 項）に該当した被験者の割合も併せて評価した。

### (1) 短期プラセボ対照試験

#### ● 有害事象

短期プラセボ対照試験 SAF での、投与群別の「低血圧」及び「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を Table 2-29 及び Table 2-30 にそれぞれ示す。

「低血圧」に関連する有害事象発現率は、LCZ 単独投与群 [1.7% (16/936 名)] とプラセボ群 [2.5% (8/323 名)] で同程度であり、いずれの LCZ 用量も「低血圧」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群と比較して低かった [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 単独投与群で発現した PT 別の事象は、浮動性めまい (12 名) が最も多く、その他、低血圧が 2 名、起立性低血圧、失神、及び失神寸前の状態が各 1 名であった。浮動性めまい (6 名) を除き、すべての「低血圧」に関連する有害事象が治験薬との関連を否定できないと判断された。重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象はなかった。また、低血圧 (A2201 試験 LCZ 200 mg 群、被験者 0153/00007、詳細は 2.1.5.1 (2) 項参照) 1 名が治験薬投与を中止した以外、いずれの事象も、治験薬の休薬により、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 (5.3.5.3-5-A2219 試験, A2201 試験, A2223 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-29 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（短期プラセボ対照試験, SAF）**

		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 (%)
Hypotension (NMQ) (broad)	低血圧 (NMQ) (broad)	8 (2.5)	2 (0.8)	5 (1.9)	9 (2.2)	16 (1.7)	5 (0.8)	11 (2.0)	1 (0.6)
Dizziness (PT)	浮動性めまい (PT)	7 (2.2)	2 (0.8)	3 (1.1)	7 (1.7)	12 (1.3)	5 (0.8)	9 (1.6)	0
Hypotension (PT)	低血圧 (PT)	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Orthostatic hypotension (PT)	起立性低血圧 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Syncope (PT)	失神 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

「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。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、失神及び失神寸前の状態が各 1 名であった（詳細は「低血圧」に関連する有害事象参照）。

**Table 2-30 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（短期プラセボ対照試験，SAF）**

		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 (%)
Shock/syncope/unconsciousness	ショック／失神／意識消失	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Syncope (PT)	失神 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A, Table 11.3.1

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。

#### ● バイタルサイン

短期プラセボ対照試験 SAF では、最終評価時の坐位及び立位の脈拍のベースラインからの平均変化量 (SD) は、LCZ 単独投与群でそれぞれ -1.0 (10.69) bpm 及び 0.0 (11.64) bpm であり、LCZ 投与後に脈拍の変化はほとんど認められなかった (5.3.5.3-2-Table 4.1-3A, Table 4.1-4A)。

短期プラセボ対照試験 SAF での、投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合を Table 2-31 に示す。

LCZ 単独投与群での「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は、ベースラインで 3.5% (33/930 名)、最終評価時で 1.9% (18/929 名) であり、LCZ 投与後にその割合が高くなる傾向は認められなかった。また、ベースライン後のいずれかの評価時点及び最終評価時に、「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、LCZ 単独投与群 [いずれかの評価時点 6.0% (56/929 名)、最終評価時 1.9% (18/929 名)、以下同順] の方がプラセボ群 [7.5% (24/322 名)、2.5% (8/322 名)] と比較して低く、LCZ の用量増加に伴ってその割合が高くなる傾向も認められなかった。

**Table 2-31 投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）**

Visit	Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	VAL	VAL + AHU	AHU
	N = 323 n/m (%)	N = 256 n/m (%)	N = 270 n/m (%)	N = 410 n/m (%)	N = 936 n/m (%)	N = 636 n/m (%)	N = 562 n/m (%)	N = 165 n/m (%)
Baseline	16/321 (5.0)	9/254 (3.5)	10/269 (3.7)	14/407 (3.4)	33/930 (3.5)	40/632 (6.3)	16/561 (2.9)	6/164 (3.7)
Week 1	9/320 (2.8)	7/255 (2.7)	6/264 (2.3)	10/408 (2.5)	23/927 (2.5)	19/629 (3.0)	9/560 (1.6)	5/164 (3.0)
Week 2	3/145 (2.1)	0/99 (0.0)	1/98 (1.0)	4/234 (1.7)	5/431 (1.2)	2/141 (1.4)	15/552 (2.7)	—
Week 4	7/310 (2.3)	7/251 (2.8)	6/262 (2.3)	7/399 (1.8)	20/912 (2.2)	12/601 (2.0)	15/550 (2.7)	2/159 (1.3)
Week 6	1/84 (1.2)	0/97 (0.0)	1/97 (1.0)	1/94 (1.1)	2/288 (0.7)	—	—	—
Week 8	8/285 (2.8)	5/246 (2.0)	4/256 (1.6)	8/395 (2.0)	17/897 (1.9)	18/582 (3.1)	14/539 (2.6)	6/155 (3.9)
Endpoint	8/322 (2.5)	5/255 (2.0)	5/266 (1.9)	8/408 (2.0)	18/929 (1.9)	19/630 (3.0)	14/560 (2.5)	6/164 (3.7)
Any visit (post-baseline)	24/322 (7.5)	15/255 (5.9)	16/266 (6.0)	25/408 (6.1)	56/929 (6.0)	44/630 (7.0)	44/560 (7.9)	11/164 (6.7)

Source : 5.3.5.3-2-Table 4.1-7A

坐位から立位への体位変換時に、収縮期血圧（SBP）が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧（DBP）が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位の SBP 及び DBP が測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数，% = (n/m) × 100

Any visit (post-baseline) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も 1 名として集計した。

## (2) 短期比較対照試験

### ● 有害事象

短期比較対照試験 SAF での、投与群別の「低血圧」及び「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を Table 2-32 及び Table 2-33 にそれぞれ示す。

投与群別の「低血圧」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群で 2.5% (8/323 名)，LCZ 単独投与群で 1.8% (56/3142 名)，OLM 群で 1.6% (22/1352 名)，VAL 群で 0.8% (5/636 名) であった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、浮動性めまい (46 名) が最も多く、その他、低血圧が 7 名、体位性めまい、起立性低血圧、失神寸前の状態、及び失神が各 1 名であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、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、A2316 試験で 1 名 (LCZ 投与群、被験者 1031002) 及び A2318 試験で 1 名 (LCZ 200 mg 群、被験者 5022031) に発現した浮動性めまいが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。重篤な事象はなかった。また、短期プラセボ対照試験の低血圧 1 名に加え、A2315 試験で 2 名 (LCZ 200 mg 群、被験者 1014049, 1022003)、A2318 試験で 1 名 (LCZ 200 mg 群、被験者 1101005) が低血圧のため、A2316 試験で 1 名 (LCZ 群、被験者 1031002) が浮動性めまいのため治験薬投与を中止した以外、いずれの事象も、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 (5.3.5.3-5-A2219 試験、

A2201 試験, A2223 試験, A1306 試験, A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-8-A2318 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-9-A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

LCZ 単独投与群で「低血圧」に関連する有害事象のために治験薬投与を中止した 5 名の詳細を以下に示す。

- **低血圧：A2201 試験, LCZ 200 mg 群, 被験者 0153/00007, 68 歳, 男性, ドイツ**  
本被験者は, Day 27 に軽度の低血圧を発現し (発現時の血圧は不明), Day 28 に治験薬投与を中止した。本事象は, 治験薬との関連を否定できないと判断されたが, 治験薬投与中止以外, 特に処置を要することなく Day 29 に消失した (5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項)。
- **低血圧：A2315 試験, LCZ 200 mg 群, 被験者 1014049, 75 歳, 女性, 中国**  
本被験者は, Day 11 に軽度の低血圧を発現し (発現時の血圧は不明), Day 13 に治験薬の投与を中止した。本事象は, 治験薬との関連を否定できないと判断され, 最終来院時点で持続していた (5.3.5.1-9-A2315 試験-14.3.3 項)。
- **低血圧：A2315 試験, LCZ 200 mg 群, 被験者 1022003, 55 歳, 女性, 中国**  
本被験者は, Day 7 に軽度の低血圧を発現し (発現時の血圧は不明), 治験薬の投与を中止した (最終投与日は Day 6) が治験薬最終投与日であった。本事象は, 治験薬との関連を否定できないと判断されたが, 治験薬投与中止以外, 特に処置を要することなく Day 9 に消失した (5.3.5.1-9-A2315 試験-14.3.3 項)。
- **低血圧：A2318 試験, LCZ 200 mg 群, 被験者 1101005, 62 歳, 女性, フィリピン**  
本被験者は, Day 29 に中等度の低血圧を発現し (発現時の血圧は不明), 治験薬の投与を中止した (最終投与日は Day 28) が治験薬最終投与日であった。本事象は, 治験薬との関連を否定されたが, 治験薬投与中止以外, 特に処置を要することなく Day 32 に消失した (5.3.5.1-8-A2318 試験-14.3.3 項)。
- **浮動性めまい：A2316 試験, 発現時の実投与量 LCZ 200 mg, 被験者 1031002, 82 歳, 男性, 香港**  
本被験者は, Day 64 に高度の浮動性めまいを発現し (発現時の血圧は不明), Day 68 に治験薬の投与を中止した。本事象は, 治験薬との関連を否定できないと判断されたが, 治験薬投与中止以外, 特に処置を要することなく Day 69 に消失した (5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項)。

**Table 2-32 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 + 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 (%)
Hypotension (NMQ) (broad)	低血圧 (NMQ) (broad)	8 (2.5)	56 (1.8)	3 (2.3)	59 (1.8)	22 (1.6)	2 (1.5)	5 (0.8)	11 (2.0)	1 (0.6)
Severity										
Mild	軽度	6 (1.9)	49 (1.6)	3 (2.3)	52 (1.6)	16 (1.2)	2 (1.5)	5 (0.8)	9 (1.6)	1 (0.6)
Moderate	中等度	2 (0.6)	5 (0.2)	0	5 (0.2)	6 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0
Severe	高度	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	4 (1.2)	21 (0.7)	1 (0.8)	22 (0.7)	7 (0.5)	0	2 (0.3)	5 (0.9)	1 (0.6)
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	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)	0	5 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Dizziness (PT)	浮動性めまい (PT)	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
Dizziness postural (PT)	体位性めまい (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	2 (0.1)	0	0	0	0
Hypotension (PT)	低血圧 (PT)	0	7 (0.2)	0	7 (0.2)	5 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Labile blood pressure (PT)	不安定血圧 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Loss of consciousness (PT)	意識消失 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Orthostatic hypotension (PT)	起立性低血圧 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	1 (0.2)	0
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Syncope (PT)	失神 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	2 (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 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。

投与群別の「ショック／失神／意識消失」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群で 0.3% (1/323 名)，LCZ 単独投与群で 0.1% (2/3142 名)，OLM 群で 0.2% (3/1352 名)，VAL 群で 0%であり、いずれの投与群でも低かった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、失神寸前の状態及び失神が各 1 名であった（詳細は「低血圧」に関連する有害事象参照）。

**Table 2-33 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 + 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 (%)
Shock/syncope/unconsciousness	ショック／失神／意識消失	1 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0
Severity										
Mild	軽度	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Moderate	中等度	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	1 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness (PT)	意識消失 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Syncope (PT)	失神 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	2 (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。

#### ● バイタルサイン

短期比較対照試験 SAF では、最終評価時の坐位及び立位の脈拍のベースラインからの平均変化量 (SD) は、LCZ 単独投与群でそれぞれ-0.3 (9.80) bpm 及び 0.7 (10.41) bpm であり、LCZ 投与後に脈拍の変化はほとんど認められなかった (5.3.5.3-4-Table 4.1-3B, Table 4.1-4B)。

短期比較対照試験 SAF での、投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合を Table 2-34 に示す。

LCZ 単独投与群での「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は、ベースラインで 3.3% (105/3136 名)，最終評価時で 1.9% (58/3129 名) であり、LCZ 投与後にその割合が高くなる傾向は認められなかった。また、ベースライン後のいずれかの評価時点及び最終評価時に、「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、いずれも、プラセボ群、LCZ 単独投与群、OLM 群、VAL 群で同程度であった。

**Table 2-34 投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

Visit	Placebo N = 323 n/m (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n/m (%)	LCZ + AML N = 130 n/m (%)	LCZ all N = 3272 n/m (%)	OLM N = 1352 n/m (%)	AML N = 136 n/m (%)	VAL N = 636 n/m (%)	VAL + AHU N = 562 n/m (%)	AHU N = 165 n/m (%)
Baseline	16/321 (5.0)	105/3136 (3.3)	2/130 (1.5)	107/3266 (3.3)	46/1350 (3.4)	4/136 (2.9)	40/632 (6.3)	16/561 (2.9)	6/164 (3.7)
Week 1	9/320 (2.8)	54/2644 (2.0)	—	54/2644 (2.0)	8/870 (0.9)	—	19/629 (3.0)	9/560 (1.6)	5/164 (3.0)
Week 2	3/145 (2.1)	53/2609 (2.0)	2/130 (1.5)	55/2739 (2.0)	20/1337 (1.5)	7/136 (5.1)	2/141 (1.4)	15/552 (2.7)	—
Week 4	7/310 (2.3)	50/3063 (1.6)	1/128 (0.8)	51/3191 (1.6)	19/1308 (1.5)	2/135 (1.5)	12/601 (2.0)	15/550 (2.7)	2/159 (1.3)
Week 6	1/84 (1.2)	9/574 (1.6)	—	9/574 (1.6)	8/283 (2.8)	—	—	—	—
Week 8	8/285 (2.8)	49/2740 (1.8)	1/126 (0.8)	50/2866 (1.7)	19/1010 (1.9)	7/131 (5.3)	18/582 (3.1)	14/539 (2.6)	6/155 (3.9)
Week 10	—	4/279 (1.4)	—	4/279 (1.4)	7/275 (2.5)	—	—	—	—
Week 14	—	7/272 (2.6)	—	7/272 (2.6)	6/273 (2.2)	—	—	—	—
Endpoint	8/322 (2.5)	58/3129 (1.9)	2/130 (1.5)	60/3259 (1.8)	26/1348 (1.9)	7/136 (5.1)	19/630 (3.0)	14/560 (2.5)	6/164 (3.7)
Any visit (post-baseline)	24/322 (7.5)	191/3129 (6.1)	3/130 (2.3)	194/3259 (6.0)	80/1348 (5.9)	15/136 (11.0)	44/630 (7.0)	44/560 (7.9)	11/164 (6.7)

Source : 5.3.5.3-4-Table 4.1-7B

坐位から立位への体位変換時に、SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位のSBP及びDBPが測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数，% = (n/m) × 100

Any visit (post-baseline) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も1名として集計した。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

##### • 有害事象

A2219E1 試験 SAF での、発現時の実投与法別の「低血圧」及び「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を Table 2-35 及び Table 2-36 にそれぞれ示す。

「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 全体で 2 名以上に発現した PT 別の事象は、浮動性めまい (30 名) が最も多く、その他、低血圧 5 名、失神 3 名であった。「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。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（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

重篤と判断された失神 2 名（うち 1 名は治験薬投与を中止）の詳細を以下に示す。

- **失神：発現時の実投与法 LCZ 200 mg，被験者 0005/00008，58 歳，男性，中国**  
本被験者は、Day 20 に高度の失神を発現し、同日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当日に消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できると判断した（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-14.3.3 項）。
- **失神：発現時の実投与法 LCZ 200 mg，被験者 0125/00007，45 歳，男性，台湾**  
本被験者は、Day 332 に高度の失神を発現し、同日から Day 334 まで治験薬投与を休薬した。本事象に対し acetylsalicylic acid が投与され、Day 340 に消失した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できると判断した（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-35 発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験，SAF）**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Hypotension (NMQ) (broad)	低血圧 (NMQ) (broad)	26 (7.6)	11 (9.7)	37 (10.9)
Severity				
Mild	軽度	20 (5.9)	10 (8.8)	30 (8.8)
Moderate	中等度	4 (1.2)	1 (0.9)	5 (1.5)
Severe	高度	2 (0.6)	0	2 (0.6)
AEs suspected to be related to study drug	副作用	10 (2.9)	5 (4.4)	15 (4.4)
SAEs	重篤な有害事象	2 (0.6)	0	2 (0.6)
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Dizziness (PT)	浮動性めまい (PT)	21 (6.2)	9 (8.0)	30 (8.8)
Dizziness postural (PT)	体位性めまい (PT)	0	1 (0.9)	1 (0.3)
Hypotension (PT)	低血圧 (PT)	4 (1.2)	1 (0.9)	5 (1.5)
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Syncope (PT)	失神 (PT)	3 (0.9)	0	3 (0.9)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1~Table 11.2.4

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。

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。

「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。SAF 全体で 2 名以上に発現した PT 別の事象は、失神 3 名であった（詳細は「低血圧」に関連する有害事象参照）。

**Table 2-36 発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験, SAF）**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Shock/syncope/unconsciousness	ショック／失神／意識消失	4 (1.2)	0	4 (1.2)
Severity				
Mild	軽度	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Moderate	中等度	0	0	0
Severe	高度	2 (0.6)	0	2 (0.6)
AEs suspected to be related to study drug	副作用	1 (0.3)	0	1 (0.3)
SAEs	重篤な有害事象	2 (0.6)	0	2 (0.6)
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Syncope (PT)	失神 (PT)	3 (0.9)	0	3 (0.9)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1~Table 11.2.4

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。

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。

#### ● バイタルサイン

A2219E1 試験 SAF では、最終評価時の坐位及び立位の脈拍の A2219 試験ベースラインからの平均変化量 (SD) は、全体でそれぞれ-3.0 (10.25) bpm 及び-1.8 (10.01) bpm であり、LCZ 投与後に脈拍の変化はほとんど認められなかった (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-3.3, Table 14.3-3.4)。

A2219E1 試験 SAF での、投与法別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合を Table 2-37 に示す。

「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、SAF 全体、LCZ 単独投与、LCZ 併用投与いずれも、ベースラインと最終評価時で同程度であり、治験薬の投与期間の延長に伴ってその割合が高くなる傾向は認められなかった。なお、A2219E1 試験ベースライン後のいずれかの評価時点では SAF 全体で 7.1% (24/340 名)、LCZ 単独投与で 7.9% (18/228 名)、LCZ 併用投与で 5.4% (6/112 名) であった。

**Table 2-37 投与方法別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219E1 試験, SAF）**

Visit	LCZ 単独投与 N = 228		LCZ 併用投与 N = 113		Total N = 341	
	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)
Baseline	228	4 (1.8)	113	2 (1.8)	341	6 (1.8)
Extension Week 0	228	4 (1.8)	113	2 (1.8)	341	6 (1.8)
Extension Week 2	226	3 (1.3)	112	0 (0.0)	338	3 (0.9)
Extension Week 4	228	0 (0.0)	112	1 (0.9)	340	1 (0.3)
Extension Month 2	224	4 (1.8)	112	1 (0.9)	336	5 (1.5)
Extension Month 3	223	2 (0.9)	112	0 (0.0)	335	2 (0.6)
Extension Month 4	221	4 (1.8)	112	0 (0.0)	333	4 (1.2)
Extension Month 6	218	1 (0.5)	111	1 (0.9)	329	2 (0.6)
Extension Month 8	214	1 (0.5)	110	1 (0.9)	324	2 (0.6)
Extension Month 10	214	0 (0.0)	108	0 (0.0)	322	0 (0.0)
Extension Month 12	212	4 (1.9)	109	3 (2.8)	321	7 (2.2)
Extension Endpoint (after extension Week 0)	228	4 (1.8)	112	3 (2.7)	340	7 (2.1)
Any extension visit (after extension Week 0)	228	18 (7.9)	112	6 (5.4)	340	24 (7.1)

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-3.2

坐位から立位への体位変換時に、SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位のSBP及びDBPが測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数, % = (n/m) × 100

Any extension visit (after Ext Week 0) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も1名として集計した。

投与方法別の定義は Table 1-11 参照。

## A2216 試験

### • 有害事象

A2216 試験 SAF での、投与群別の「低血圧」及び「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を Table 2-38 及び Table 2-39 にそれぞれ示す。

「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 群で発現した PT 別の事象は、浮動性めまいが 12 名と最も多く、その他、低血圧及び起立性低血圧が各 2 名、体位性めまい及び失神が各 1 名であった。その初回発現時期は 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 (5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

LCZ 群で「低血圧」に関連する有害事象のために治験薬投与を中止した 3 名（うち 1 名は重篤）の詳細を以下に示す。

- 起立性低血圧：LCZ 群，被験者 A2216-5008-007，77 歳，男性，米国**

本被験者は，Day 316 に中等度，重篤な起立性低血圧を発現した。薬物治療又は非薬物治療により，本事象は Day 320 に消失した。本事象により治験薬投与を中止し（最終投与日は Day 332），Day 333 に試験を中止した。治験担当医師は，本事象と治験薬との関連を否定できると判断した（5.3.5.1-7-A2216 試験-14.3.3 項）。
- 浮動性めまい：LCZ 群，被験者 A2216-1041-016，68 歳，女性，ドイツ**

本被験者は，Day 7 に軽度の浮動性めまいを発現した。本事象により治験薬投与を中止し（最終投与日は Day 25），翌日の Day 26 に試験を中止した。本事象は，治験薬投与中止以外，特に処置を要しなかったが，最終来院時点で持続していた。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（5.3.5.1-7-A2216 試験-14.3.3 項）。
- 浮動性めまい：LCZ 群，被験者 A2216-1082-020，67 歳，女性，韓国**

本被験者は，Day 6 に中等度の浮動性めまいを発現し，治験薬投与を中止した（最終投与日は Day 6）。本事象は，治験薬との関連を否定できないと判断されたが，治験薬投与中止以外，特に処置を要することなく Day 7 に消失した（5.3.5.1-7-A2216 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-38 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（A2216 試験，SAF）**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Hypotension (NMQ) (broad)	低血圧 (NMQ) (broad)	17 (7.4)	20 (8.9)
Severity			
Mild	軽度	12 (5.2)	13 (5.8)
Moderate	中等度	5 (2.2)	6 (2.7)
Severe	高度	0	1 (0.4)
AEs suspected to be related to study drug	副作用	8 (3.5)	5 (2.2)
SAEs	重篤な有害事象	1 (0.4)	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	3 (1.3)	1 (0.4)
Dizziness (PT)	浮動性めまい (PT)	12 (5.2)	12 (5.3)
Dizziness postural (PT)	体位性めまい (PT)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypotension (PT)	低血圧 (PT)	2 (0.9)	5 (2.2)
Loss of consciousness (PT)	意識消失 (PT)	0	2 (0.9)
Orthostatic hypotension (PT)	起立性低血圧 (PT)	2 (0.9)	0
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	0	1 (0.4)
Syncope (PT)	失神 (PT)	1 (0.4)	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1~Table 11.5.4

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。

「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 群で発現した PT 別の事象は、失神が 1 名であった。その発現時期は Day 274 であり、治験薬との関連が否定された。重症度は軽度、非重篤であり、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 (5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-39 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 (A2216 試験, SAF)**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Shock/syncope/unconsciousness	ショック／失神／意識消失	1 (0.4)	4 (1.8)
Severity			
Mild	軽度	1 (0.4)	2 (0.9)
Moderate	中等度	0	2 (0.9)
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0
Loss of consciousness (PT)	意識消失 (PT)	0	2 (0.9)
Presyncope (PT)	失神寸前の状態 (PT)	0	1 (0.4)
Syncope (PT)	失神 (PT)	1 (0.4)	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1～Table 11.5.4

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 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。

#### ● バイタルサイン

A2216 試験 SAF では、最終評価時の坐位の脈拍のベースラインからの平均変化量 (SD) は、LCZ 群で -0.3 (10.75) bpm であり、LCZ 投与後に脈拍の変化はほとんど認められなかった (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-3.2)。

#### (4) 特別な患者集団

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 (5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 2.1-8, 5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 2.1-8)。

#### 2.1.5.2 高カリウム血症

ネプリライシン (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 Table 7-4 のとおり定義し、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 (Table 1-7) 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、カリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合も併せて評価した。

### (1) 短期プラセボ対照試験

#### ● 有害事象

短期プラセボ対照試験 SAF での、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を Table 2-40 に示す。

「高カリウム血症」に関する有害事象発現率は、LCZ 単独投与群で 0.2% (2/936 名) と低く、プラセボ群では認められなかった。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。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、血中カリウム増加及び高カリウム血症が各 1 名であった。LCZ 単独投与群で発現した事象は、いずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。しかしながら、重症度は軽度及び中等度であり、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 (5.3.5.3-5-A2201 試験, A2223 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-40 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 (短期プラセボ対照試験, SAF)**

		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323	N = 256	N = 270	N = 410	N = 936	N = 636	N = 562	N = 165
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hyperkalaemia (NMQ)	高カリウム血症 (NMQ)	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Blood potassium increased (PT)	血中カリウム増加 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hyperkalaemia (PT)	高カリウム血症 (PT)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

#### ● 臨床検査

カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合を Table 2-41 に示す。

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、LCZ 単独投与群 [5.5 mmol/L 超 1.8% (17/926 名), 6.0 mmol/L 以上 0.3% (3/926 名), 以下同順] とプラセボ群 [1.9% (6/321 名), 0.3% (1/321 名)] で同程度であり、

また、LCZ の用量増加に伴ってその割合が高くなる傾向も認められなかった。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 単独投与群 [2.9% (27/926 名)] とプラセボ群 [2.2% (7/321 名)] で同程度であり、また、LCZ の用量増加に伴ってその割合が高くなる傾向も認められなかった。

**Table 2-41 投与群別の、カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）**

		Placebo N = 323 n/m (%)	LCZ 100 mg N = 256 n/m (%)	LCZ 200 mg N = 270 n/m (%)	LCZ 400 mg N = 410 n/m (%)	LCZ 単独投与 N = 936 n/m (%)	VAL N = 636 n/m (%)	VAL + AHU N = 562 n/m (%)	AHU N = 165 n/m (%)
「臨床的に注目すべき測定値」 に該当した被験者数とその割合	> 5.5 mmol/L	6/321 (1.9)	5/254 (2.0)	4/266 (1.5)	8/406 (2.0)	17/926 (1.8)	17/625 (2.7)	12/554 (2.2)	6/163 (3.7)
	≥ 6.0 mmol/L	1/321 (0.3)	1/254 (0.4)	0/266 (0.0)	2/406 (0.5)	3/926 (0.3)	4/625 (0.6)	3/554 (0.5)	2/163 (1.2)
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	Low→High	0/321 (0.0)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	0/406 (0.0)	0/926 (0.0)	0/625 (0.0)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)
	Normal→High	7/321 (2.2)	8/254 (3.1)	7/266 (2.6)	12/406 (3.0)	27/926 (2.9)	24/625 (3.8)	23/554 (4.2)	7/163 (4.3)
	High→High	1/321 (0.3)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	1/406 (0.2)	1/926 (0.1)	1/625 (0.2)	1/554 (0.2)	1/163 (0.6)
	Total	8/321 (2.5)	8/254 (3.1)	7/266 (2.6)	13/406 (3.2)	28/926 (3.0)	25/625 (4.0)	24/554 (4.3)	8/163 (4.9)
カリウムのベースラインからの 変動が 20%超の増加に該当した 被験者数とその割合	Total	17/321 (5.3)	18/254 (7.1)	21/266 (7.9)	42/406 (10.3)	81/926 (8.7)	46/625 (7.4)	28/554 (5.1)	13/163 (8.0)
	High (> ULN)	5/321 (1.6)	4/254 (1.6)	3/266 (1.1)	10/406 (2.5)	17/926 (1.8)	15/625 (2.4)	8/554 (1.4)	4/163 (2.5)
	Normal	12/321 (3.7)	14/254 (5.5)	18/266 (6.8)	32/406 (7.9)	64/926 (6.9)	31/625 (5.0)	20/554 (3.6)	9/163 (5.5)
	Low (< LLN)	0/321 (0.0)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	0/406 (0.0)	0/926 (0.0)	0/625 (0.0)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)

Source : 5.3.5.3-2- Table 3.2-1A, Table 3.1-3A, Table 3.1-2A

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

## (2) 短期比較対照試験

### • 有害事象

短期比較対照試験 SAF での、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を Table 2-42 に示す。

投与群別の「高カリウム血症」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群で 0%、LCZ 単独投与群で 0.5% (16/3142 名)、OLM 群で 0.6% (8/1352 名)、VAL 群で 0.3% (2/636 名) であり、いずれの投与群でも低かった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、血中カリウム増加が 7 名及び高カリウム血症が 9 名であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、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、重篤な事象は

なかった。また、血中カリウム増加により1名（A1306試験 LCZ 400 mg 群，被験者 1603028）が、高カリウム血症により2名（A2316試験 LCZ 群，被験者 6010008；A2315試験 LCZ 400 mg 群，被験者 2012001）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（5.3.5.3-5-A2201試験，A2223試験，A1306試験，A2316試験-Listing 16.2.7-1.1，5.3.5.1-8-A2318試験-Listing 16.2.7-1.1，5.3.5.1-9-A2315試験-Listing 16.2.7-1.1）。

LCZ単独投与群で「高カリウム血症」に関連する有害事象のために治験薬投与を中止した3名の詳細を以下に示す。

- **血中カリウム増加：A1306試験，LCZ 400 mg，被験者 1603028，56歳，女性，日本**  
本被験者のカリウム値はDay 1の4.3 mmol/L（基準値上限：5.1 mmol/L）からDay 18に5.2 mmol/Lへと増加し，同日軽度の血中カリウム増加として報告された。カリウム値はDay 32に6.1 mmol/Lへとさらに増加したため，Day 36に治験薬投与を中止した。Day 38に4.1 mmol/Lとなり，本事象は消失が確認された。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できると判断した（5.3.5.1-4-A1306試験-14.3.3項）。
- **高カリウム血症：A2316試験，発現時の実投与量 LCZ 100 mg，被験者 6010008，71歳，男性，日本**  
本被験者のカリウム値はDay 1の5.0 mmol/L（基準値上限：5.1 mmol/L）からDay 14に5.4 mmol/Lへ，Day 28に6.6 mmol/Lへと増加し，同日軽度の高カリウム血症として報告された。Day 32に治験薬投与を中止した。Day 36に5.0 mmol/Lとなり，本事象は消失が確認された。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（5.3.5.1-5-A2316試験-14.3.3項）。
- **高カリウム血症：A2315試験，LCZ 400 mg，被験者 2012001，44歳，男性，台湾**  
本被験者のカリウム値はベースライン時の4.5 mmol/L（基準値上限：5.1 mmol/L）からDay 34に6.1 mmol/Lへと増加し，同日軽度の高カリウム血症として報告された。Day 37に治験薬投与を中止した。Day 40に4.3 mmol/Lとなり，本事象は消失が確認された。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（5.3.5.1-9-A2315試験-14.3.3項）。

**Table 2-42 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 + 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 (%)
Hyperkalaemia (NMQ)	高カリウム血症 (NMQ)	0	16 (0.5)	0	16 (0.5)	8 (0.6)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Severity										
Mild	軽度	0	15 (0.5)	0	15 (0.5)	7 (0.5)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Moderate	中等度	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	8 (0.3)	0	8 (0.2)	3 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	2 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0
Blood potassium increased (PT)	血中カリウム増加 (PT)	0	7 (0.2)	0	7 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0
Hyperkalaemia (PT)	高カリウム血症 (PT)	0	9 (0.3)	0	9 (0.3)	7 (0.5)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	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。

### ● 臨床検査

カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が20%超の増加に該当した被験者数とその割合をTable 2-43に示す。

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)]，及び 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 [4.3% (134/3118 名)] でプラセボ群 [2.2% (7/321 名)] と比較して高かったが、OLM 群 [5.4% (73/1343 名)] 及び VAL 群 [3.8% (24/625 名)] と同程度であった。

**Table 2-43** 投与群別の、カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が20%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期比較対照試験，SAF）

	Placebo N = 323 n/m (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n/m (%)	LCZ + AML N = 130 n/m (%)	LCZ all N = 3272 n/m (%)	OLM N = 1352 n/m (%)	AML N = 136 n/m (%)	VAL N = 636 n/m (%)	VAL + AHU N = 562 n/m (%)	AHU N = 165 n/m (%)
「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合									
> 5.5 mmol/L	6/321 (1.9)	43/3118 (1.4)	1/127 (0.8)	44/3245 (1.4)	13/1343 (1.0)	0/135 (0.0)	17/625 (2.7)	12/554 (2.2)	6/163 (3.7)
≥ 6.0 mmol/L	1/321 (0.3)	7/3118 (0.2)	0/127 (0.0)	7/3245 (0.2)	1/1343 (0.1)	0/135 (0.0)	4/625 (0.6)	3/554 (0.5)	2/163 (1.2)
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									
Low→High	0/321 (0.0)	0/3118 (0.0)	0/127 (0.0)	0/3245 (0.0)	0/1343 (0.0)	0/135 (0.0)	0/625 (0.0)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)
Normal→High	7/321 (2.2)	134/3118 (4.3)	5/127 (3.9)	139/3245 (4.3)	73/1343 (5.4)	4/135 (3.0)	24/625 (3.8)	23/554 (4.2)	7/163 (4.3)
High→High	1/321 (0.3)	20/3118 (0.6)	0/127 (0.0)	20/3245 (0.6)	15/1343 (1.1)	0/135 (0.0)	1/625 (0.2)	1/554 (0.2)	1/163 (0.6)
Total	8/321 (2.5)	154/3118 (4.9)	5/127 (3.9)	159/3245 (4.9)	88/1343 (6.6)	4/135 (3.0)	25/625 (4.0)	24/554 (4.3)	8/163 (4.9)
カリウムのベースラインからの変動が20%超の増加に該当した被験者数とその割合									
Total	17/321 (5.3)	183/3118 (5.9)	8/127 (6.3)	191/3245 (5.9)	70/1343 (5.2)	5/135 (3.7)	46/625 (7.4)	28/554 (5.1)	13/163 (8.0)
High (> ULN)	5/321 (1.6)	57/3118 (1.8)	1/127 (0.8)	58/3245 (1.8)	17/1343 (1.3)	0/135 (0.0)	15/625 (2.4)	8/554 (1.4)	4/163 (2.5)
Normal	12/321 (3.7)	126/3118 (4.0)	7/127 (5.5)	133/3245 (4.1)	53/1343 (3.9)	5/135 (3.7)	31/625 (5.0)	20/554 (3.6)	9/163 (5.5)
Low (< LLN)	0/321 (0.0)	0/3118 (0.0)	0/127 (0.0)	0/3245 (0.0)	0/1343 (0.0)	0/135 (0.0)	0/625 (0.0)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)

Source : 5.3.5.3-4-Table 3.2-1B, Table 3.1-2B, 5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

- 有害事象

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 (5.3.5.3-5-Table 14.3.1-4.1)。

- 臨床検査

A2219E1 試験 SAF での、投与法別の、カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が20%超の増加に該当した被験者数とその割合を Table 2-44 に示す。

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)，LCZ 単独投与で 0.4% (1/228 名)，LCZ 併用投与で 1.8% (2/112 名) であり、「6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者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、「5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合と同じであった。

**Table 2-44** 投与方法別の、カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219E1 試験, SAF）

		LCZ 単独投与 N = 228 n/m (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n/m (%)	Total N = 341 n/m (%)
「臨床的に注目すべき測定値」 に該当した被験者数とその割合	> 5.5 mmol/L	1/228 (0.4)	2/112 (1.8)	3/340 (0.9)
	≥ 6.0 mmol/L	0/228 (0.0)	0/112 (0.0)	0/340 (0.0)
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	Low→High	0/228 (0.0)	0/112 (0.0)	0/340 (0.0)
	Normal→High	1/228 (0.4)	2/112 (1.8)	3/340 (0.9)
	High→High	0/228 (0.0)	0/112 (0.0)	0/340 (0.0)
	Total	1/228 (0.4)	2/112 (1.8)	3/340 (0.9)
カリウムのベースラインからの 変動が 20%超の増加に該当した 被験者数とその割合	Total	25/228 (11.0)	11/112 (9.8)	36/340 (10.6)
	High	0/228 (0.0)	1/112 (0.9)	1/340 (0.3)
	Normal	25/228 (11.0)	10/113 (8.9)	35/340 (10.3)

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.7, Table 14.3-2.6, Table 14.3-2.2

n = A2219E1 試験のベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = A2219E1 試験のベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数  
投与方法別の定義は Table 1-11 参照。

## A2216 試験

A2216 試験 SAF での、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を Table 2-45 に示す。

「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 群で発現した PT 別の事象は、高カリウム血症が 2 名及び血中カリウム増加が 1 名であった。その初回発現時期は 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 (5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。LCZ 群で「高カリウム血症」に関連する有害事象のために治験薬投与中止に至った 1 名の詳細を以下に示す。

- 血中カリウム増加：LCZ 群，被験者 A2216-1041-019，74 歳，男性，ドイツ

本被験者のカリウム値は、Day 113 にベースライン値の 4.5 mmol/L (基準値上限：

5.1 mmol/L) から 5.7 mmol/L に増加し、治験薬投与を中止した (最終投与日は

Day 116)。Day 122 のカリウム値は 5.4 mmol/L であり、同日、本事象により試験を中止した。最終来院時点 (Day 122) で本事象は軽快していた。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 (5.3.5.1-7-A2216 試験-14.3.3 項)。

**Table 2-45 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（A2216 試験, SAF）**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Hyperkalaemia (NMQ)	高カリウム血症 (NMQ)	3 (1.3)	2 (0.9)
Severity			
Mild	軽度	2 (0.9)	2 (0.9)
Moderate	中等度	1 (0.4)	0
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug			
SAEs	副作用	1 (0.4)	1 (0.4)
AE leading to discontinuation	重篤な有害事象	0	0
	中止に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood potassium increased (PT)	血中カリウム増加 (PT)	1 (0.4)	0
Hyperkalaemia (PT)	高カリウム血症 (PT)	2 (0.9)	2 (0.9)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1~Table 11.5.4

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。

#### ● 臨床検査

A2216 試験 SAF での、投与群別の、カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が20%超の増加に該当した被験者数とその割合を Table 2-46 に示す。

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、LCZ 群で 8.0% (18/224 名) , OLM 群で 5.9% (13/222 名) であり、LCZ 群の方がわずかに高かった。一方、「6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者の割合は、LCZ 群で 0.9% (2/224 名) , OLM 群で 2.7% (6/222 名) であり、LCZ 群の方がやや低かった。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 [21.0% (47/224 名) ] と OLM 群 [23.0% (51/222 名) ] で同程度であった。

**Table 2-46** 投与群別の、カリウムが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びカリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（A2216 試験, SAF）

	LCZ N = 229 n/m (%)	OLM N = 225 n/m (%)
「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合		
> 5.5 mmol/L	18/224 (8.0)	13/222 (5.9)
≥ 6.0 mmol/L	2/224 (0.9)	6/222 (2.7)
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		
Low→High	0	0
Normal→High	47/224 (21.0)	51/222 (23.0)
High→High	12/224 (5.4)	7/222 (3.2)
Total	59/224 (26.3)	58/222 (26.1)
カリウムのベースラインからの変動が 20%超の増加に該当した被験者数とその割合		
Total	8/224 (3.6)	11/222 (5.0)
High	0/224 (0.0)	0/222 (0.0)
Normal	8/224 (3.6)	10/222 (4.5)
Low	0/224 (0.0)	1/222 (0.5)

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.3, Table 14.3-2.5, Table 14.3-2.2

n = A2216 試験のベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = A2216 試験のベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

#### (4) 特別な患者集団

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 (5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 2.1-8, 5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 2.1-8)。

#### 2.1.5.3 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 Table 7-4 のとおり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 (Table 1-7) に該当した被験者数とその割合, 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, 並びに BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合も併せて評価した。

##### (1) 短期プラセボ対照試験

###### • 有害事象

短期プラセボ対照試験 SAF での, 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を Table 2-47 に示す。

「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。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は蛋白尿が 2 名であった。LCZ 単独投与群で発現した蛋白尿は、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。また、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 (5.3.5.3-5-A2219 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-47 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（短期プラセボ対照試験，SAF）**

	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 (%)
Acute renal failure (SMQ) (broad) 急性腎不全 (SMQ) (broad)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Proteinuria (PT) 蛋白尿 (PT)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Renal impairment (PT) 腎機能障害 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

#### ● 臨床検査

クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及び BUN のベースラインからの変動が 50% 超の増加に該当した被験者数とその割合を Table 2-48 に示す。

治療期のいずれかの評価時点で「クレアチニン 176.8  $\mu\text{mol/L}$  超」、 「BUN 14.28  $\text{mmol/L}$  超」に該当した被験者の割合は、LCZ 単独投与群 [クレアチニン 176.8  $\mu\text{mol/L}$  超 0.1% (1/926 名)、BUN 14.28  $\text{mmol/L}$  超 0.3% (3/926 名)、以下同順] とプラセボ群 [0.3% (1/322 名)、0.3% (1/322 名)] で同程度であった。なお、LCZ の用量別では、いずれの基準も、LCZ 400 mg 群で発現した。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 [2.2% (20/926 名)] でプラセボ群 [0.9% (3/322 名)] と比較してわずかに高かったものの、LCZ の用量増加に伴ってその割合が高くなる傾向は認められなかった。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 [4.6% (43/926 名)] でプラセボ群 [5.9% (19/322 名)] と比較してわずかに低かった。

**Table 2-48** 投与群別の、クレアチニン又はBUNが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びBUNのベースラインからの変動が50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）

		Plaebo N = 323 n/m (%)	LCZ 100 mg N = 256 n/m (%)	LCZ 200 mg N = 270 n/m (%)	LCZ 400 mg N = 410 n/m (%)	LCZ 単独 投与 N = 936 n/m (%)	VAL N = 636 n/m (%)	VAL + AHU N = 562 n/m (%)	AHU N = 165 n/m (%)	
Creatinine	「臨床的に注目すべき測定 > 176.8 µmol/L 値」に該当した被験者数とその割合	1/322 (0.3)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	1/406 (0.2)	1/926 (0.1)	2/625 (0.3)	0/554 (0.0)	1/163 (0.6)	
	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	Low→High	0/322 (0.0)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	0/406 (0.0)	0/926 (0.0)	1/625 (0.2)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)
		Normal→High	3/322 (0.9)	5/254 (2.0)	6/266 (2.3)	9/406 (2.2)	20/926 (2.2)	21/625 (3.4)	5/554 (0.9)	4/163 (2.5)
		High→High	4/322 (1.2)	1/254 (0.4)	4/266 (1.5)	6/406 (1.5)	11/926 (1.2)	9/625 (1.4)	6/554 (1.1)	2/163 (1.2)
		Total	7/322 (2.2)	6/254 (2.4)	10/266 (3.8)	15/406 (3.7)	31/926 (3.3)	31/625 (5.0)	11/554 (2.0)	6/163 (3.7)
BUN	「臨床的に注目すべき測定 > 14.28 mmol/L 値」に該当した被験者数とその割合	1/322 (0.3)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	3/406 (0.7)	3/926 (0.3)	2/625 (0.3)	3/554 (0.5)	1/163 (0.6)	
	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	Low→High	0/322 (0.0)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	0/406 (0.0)	0/926 (0.0)	0/625 (0.0)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)
		Normal→High	19/322 (5.9)	9/254 (3.5)	13/266 (4.9)	21/406 (5.2)	43/926 (4.6)	41/625 (6.6)	22/554 (4.0)	4/163 (2.5)
		High→High	2/322 (0.6)	3/254 (1.2)	3/266 (1.1)	1/406 (0.2)	7/926 (0.8)	6/625 (1.0)	4/554 (0.7)	2/163 (1.2)
		Total	21/322 (6.5)	12/254 (4.7)	16/266 (6.0)	22/406 (5.4)	50/926 (5.4)	47/625 (7.5)	26/554 (4.7)	6/163 (3.7)
	BUNのベースラインからの変動が50%超の増加に該当した被験者数とその割合	Total	33/322 (10.2)	32/254 (12.6)	36/266 (13.5)	50/406 (12.3)	118/926 (12.7)	94/625 (15.0)	77/554 (13.9)	20/163 (12.3)
		High (> ULN)	5/322 (1.6)	5/254 (2.0)	4/266 (1.5)	11/406 (2.7)	20/926 (2.2)	22/625 (3.5)	14/554 (2.5)	3/163 (1.8)
Normal		28/322 (8.7)	27/254 (10.6)	32/266 (12.0)	39/406 (9.6)	98/926 (10.6)	72/625 (11.5)	63/554 (11.4)	17/163 (10.4)	
	Low (< LLN)	0/322 (0.0)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	0/406 (0.0)	0/926 (0.0)	0/625 (0.0)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)	

Source : 5.3.5.3-2- Table 3.2-1A, Table 3.1-3A, Table 3.1-2A

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

## (2) 短期比較対照試験

### • 有害事象

短期比較対照試験 SAF での、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を Table 2-49 に示す。

「腎機能障害」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群で 0.3% (1/323 名)，LCZ 単独投与群で 0.5% (15/3142 名)，OLM 群で 1.2% (16/1352 名)，VAL 群で 0.2% (1/636 名) であった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、血中尿素増加が 6 名、血中クレアチニン増加が 3 名、蛋白尿及び腎機能障害が各 2 名、急性腎障害及び尿量減少が各 1 名であった。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、重篤な事象はなかった。また、血中クレアチニン増加（A2316 試験 LCZ 群、被験者 1054002）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（5.3.5.3-5-A2219 試験、A1306 試験、A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1、5.3.5.1-8-A2318 試験-Listing 16.2.7-1.1、5.3.5.1-9-A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

LCZ 単独投与群で治験薬投与を中止した 1 名の詳細を以下に示す。

- **血中クレアチニン増加：A2316 試験，発現時の実投与法 LCZ 100 mg，被験者 1054002，65 歳，男性，韓国**

本被験者のクレアチニン値は Day 1 の 106  $\mu\text{mol/L}$ （基準値上限 106  $\mu\text{mol/L}$ ）から Day 20 に 115  $\mu\text{mol/L}$  となり、中等度の血中クレアチニン増加が報告された。Day 41 に治験薬投与を中止した。Day 42 のクレアチニン値は 107  $\mu\text{mol/L}$  であり、最終観察時も事象は持続中であった。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できると判断した（5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-49 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	LCZ 単独 投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323 n (%)	N = 3142 n (%)	N = 130 n (%)	N = 3272 n (%)	N = 1352 n (%)	N = 136 n (%)	N = 636 n (%)	N = 562 n (%)	N = 165 n (%)
Acute renal failure (SMQ) (broad)	急性腎不全(SMQ) (broad)	1 (0.3)	15 (0.5)	1 (0.8)	16 (0.5)	16 (1.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Severity										
Mild	軽度	1 (0.3)	13 (0.4)	1 (0.8)	14 (0.4)	14 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Moderate	中等度	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	3 (0.1)	1 (0.8)	4 (0.1)	4 (0.3)	0	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Acute kidney injury (PT)	急性腎障害 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Blood creatinine increased (PT)	血中クレアチニン増 加 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	4 (0.3)	0	0	0	0
Blood urea increased (PT)	血中尿素増加 (PT)	0	6 (0.2)	0	6 (0.2)	4 (0.3)	0	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased (PT)	糸球体濾過率減少 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Oliguria (PT)	乏尿 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Proteinuria (PT)	蛋白尿 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0
Renal failure (PT)	腎不全 (PT)	0	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Renal impairment (PT)	腎機能障害 (PT)	0	2 (0.1)	1 (0.8)	3 (0.1)	5 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0
Urine output decreased (PT)	尿量減少 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	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。

### ● 臨床検査

クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合を Table 2-50 に示す。

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，LCZ 単独投与群，OLM 群，VAL 群で大きな違いは認められなかった。また，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 [4.7% (146/3118 名)] でプラセボ群 [0.9% (3/322 名)] と比較して高かったが，OLM 群 [8.6% (115/1343 名)] と比較して低く，VAL 群 [3.4% (21/625 名)] 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 [6.0% (186/3118 名)] でプラセボ群 [5.9% (19/322 名)] 及び VAL 群 [6.6% (41/625 名)] と同程度であり、OLM 群 [9.6% (129/1343 名)] と比較して低かった。

**Table 2-50 投与群別の、クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

		Placebo	LCZ 単独 投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323 n/m (%)	N = 3142 n/m (%)	N = 130 n/m (%)	N = 3272 n/m (%)	N = 1352 n/m (%)	N = 136 n/m (%)	N = 636 n/m (%)	N = 562 n/m (%)	N = 165 n/m (%)
Creatinine	「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合	> 176.8 µmol/L 1/322 (0.3)	> 176.8 µmol/L 1/3118 (0.0)	> 176.8 µmol/L 0/127 (0.0)	> 176.8 µmol/L 1/3245 (0.0)	> 176.8 µmol/L 0/1343 (0.0)	> 176.8 µmol/L 0/135 (0.0)	> 176.8 µmol/L 2/625 (0.3)	> 176.8 µmol/L 0/554 (0.0)	> 176.8 µmol/L 1/163 (0.6)
	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	Low→High 0/322 (0.0)	Low→High 0/3118 (0.0)	Low→High 0/127 (0.0)	Low→High 0/3245 (0.0)	Low→High 0/1343 (0.0)	Low→High 1/135 (0.7)	Low→High 1/625 (0.2)	Low→High 0/554 (0.0)	Low→High 0/163 (0.0)
		Normal→High 3/322 (0.9)	Normal→High 146/3118 (4.7)	Normal→High 11/127 (8.7)	Normal→High 157/3245 (4.8)	Normal→High 115/1343 (8.6)	Normal→High 9/135 (6.7)	Normal→High 21/625 (3.4)	Normal→High 5/554 (0.9)	Normal→High 4/163 (2.5)
		High→High 4/322 (1.2)	High→High 156/3118 (5.0)	High→High 7/127 (5.5)	High→High 163/3245 (5.0)	High→High 105/1343 (7.8)	High→High 6/135 (4.4)	High→High 9/625 (1.4)	High→High 6/554 (1.1)	High→High 2/163 (1.2)
		Total 7/322 (2.2)	Total 302/3118 (9.7)	Total 18/127 (14.2)	Total 320/3245 (9.9)	Total 220/1343 (16.4)	Total 16/135 (11.9)	Total 31/625 (5.0)	Total 11/554 (2.0)	Total 6/163 (3.7)
BUN	「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合	> 14.28 mmol/L 1/322 (0.3)	> 14.28 mmol/L 4/3118 (0.1)	> 14.28 mmol/L 0/127 (0.0)	> 14.28 mmol/L 4/3245 (0.1)	> 14.28 mmol/L 0/1343 (0.0)	> 14.28 mmol/L 0/135 (0.0)	> 14.28 mmol/L 2/625 (0.3)	> 14.28 mmol/L 3/554 (0.5)	> 14.28 mmol/L 1/163 (0.6)
	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	Low→High 0/322 (0.0)	Low→High 0/3118 (0.0)	Low→High 0/127 (0.0)	Low→High 0/3245 (0.0)	Low→High 0/1343 (0.0)	Low→High 0/135 (0.0)	Low→High 0/625 (0.0)	Low→High 0/554 (0.0)	Low→High 0/163 (0.0)
		Normal→High 19/322 (5.9)	Normal→High 186/3118 (6.0)	Normal→High 5/127 (3.9)	Normal→High 191/3245 (5.9)	Normal→High 129/1343 (9.6)	Normal→High 1/135 (0.7)	Normal→High 41/625 (6.6)	Normal→High 22/554 (4.0)	Normal→High 4/163 (2.5)
		High→High 2/322 (0.6)	High→High 50/3118 (1.6)	High→High 1/127 (0.8)	High→High 51/3245 (1.6)	High→High 27/1343 (2.0)	High→High 2/135 (1.5)	High→High 6/625 (1.0)	High→High 4/554 (0.7)	High→High 2/163 (1.2)
		Total 21/322 (6.5)	Total 236/3118 (7.6)	Total 6/127 (4.7)	Total 242/3245 (7.5)	Total 156/1343 (11.6)	Total 3/135 (2.2)	Total 47/625 (7.5)	Total 26/554 (4.7)	Total 6/163 (3.7)
BUN の ベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合	Total	33/322 (10.2)	361/3118 (11.6)	10/127 (7.9)	371/3245 (11.4)	182/1343 (13.6)	15/135 (11.1)	94/625 (15.0)	77/554 (13.9)	20/163 (12.3)
	High (> ULN)	5/322 (1.6)	67/3118 (2.1)	1/127 (0.8)	68/3245 (2.1)	50/1343 (3.7)	0/135 (0.0)	22/625 (3.5)	14/554 (2.5)	3/163 (1.8)
	Normal	28/322 (8.7)	294/3118 (9.4)	9/127 (7.1)	303/3245 (9.3)	132/1343 (9.8)	15/135 (11.1)	72/625 (11.5)	63/554 (11.4)	17/163 (10.4)
	Low (< LLN)	0/322 (0.0)	0/3118 (0.0)	0/127 (0.0)	0/3245 (0.0)	0/1343 (0.0)	0/135 (0.0)	0/625 (0.0)	0/554 (0.0)	0/163 (0.0)

Source : 5.3.5.3-4-Table 3.2-1B, Table 3.1-2B, 5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

##### • 有害事象

A2219E1 試験 SAF での、発現時の実投与法別の「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を Table 2-51 に示す。

「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。

SAF 全体で発現した PT 別の事象は、蛋白尿が 6 名、血中尿素増加が 2 名、腎不全及び尿中蛋白陽性が各 1 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、重症度はいずれも軽度で、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 (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-51 発現時の実投与法別の「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 (A2219E1 試験, SAF)**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Acute renal failure (SMQ) (broad)	急性腎不全 (SMQ) (broad)	8 (2.4)	2 (1.8)	10 (2.9)
Severity				
Mild	軽度	8 (2.4)	2 (1.8)	10 (2.9)
Moderate	中等度	0	0	0
Severe	高度	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0
Blood urea increased (PT)	血中尿素増加 (PT)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Protein urine present (PT)	尿中蛋白陽性 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Proteinuria (PT)	蛋白尿 (PT)	4 (1.2)	2 (1.8)	6 (1.8)
Renal failure (PT)	腎不全 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1~Table 11.2.4

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。

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。

• 臨床検査

投与方法別の、クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合を Table 2-52 に示す。

SAF 全体では、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、各 0.3% (1/340 名) であった。また、SAF 全体で、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 3.8% (13/340 名)、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 5.0% (17/340 名) であった。

**Table 2-52 投与方法別の、クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期 (A2219E1 試験, SAF)**

		LCZ 単独投与 N = 228 n/m (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n/m (%)	Total N = 341 n/m (%)	
Creatinine	「臨床的に注目すべき測定値」に 該当した被験者数とその割合	> 176.8 µmol/L 1/228 (0.4)	0/112 (0.0)	1/340 (0.3)	
	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	Low→High	0/228 (0.0)	0/112 (0.0)	0/340 (0.0)
		Normal→High	10/228 (4.4)	3/112 (2.7)	13/340 (3.8)
		High→High	2/228 (0.9)	1/112 (0.9)	3/340 (0.9)
		Total	12/228 (5.3)	4/112 (3.6)	16/340 (4.7)
BUN	「臨床的に注目すべき測定値」に 該当した被験者数とその割合	> 14.28 mmol/L 1/228 (0.4)	0/112 (0.0)	1/340 (0.3)	
	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	Low→High	0/228 (0.0)	0/112 (0.0)	0/340 (0.0)
		Normal→High	13/228 (5.7)	4/112 (3.6)	17/340 (5.0)
		High→High	1/228 (0.4)	0/112 (0.0)	1/340 (0.3)
		Total	14/228 (6.1)	4/112 (3.6)	18/340 (5.3)
	BUN のベースラインからの変動 が 50%超の増加に該当した被験 者数とその割合	Total	61/228 (26.8)	27/112 (24.1)	88/340 (25.9)
		High	9/228 (3.9)	3/112 (2.7)	12/340 (3.5)
Normal		52/228 (22.8)	24/112 (21.4)	76/340 (22.4)	

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.7, Table 14.3-2.6, Table 14.3-2.2  
n = A2219E1 試験の ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数  
m = A2219E1 試験のベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

**A2216 試験**

• 有害事象

A2216 試験 SAF での、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を Table 2-53 に示す。

「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 群で発現した PT 別の事象は、糸球体濾過率減少が 2 名、急性腎障害、血中クレアチニン増加、腎機能障害、及び尿量減少が各 1 名であった。その初回発現時期は 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（5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-53 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（A2216 試験, SAF）**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Acute renal failure (SMQ) (broad)	急性腎不全 (SMQ) (broad)	5 (2.2)	1 (0.4)
Severity			
Mild	軽度	3 (1.3)	0
Moderate	中等度	2 (0.9)	1 (0.4)
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug			
SAEs	副作用	0	0
AE leading to discontinuation	重篤な有害事象	0	0
	中止に至った有害事象	0	0
Acute kidney injury (PT)	急性腎障害 (PT)	1 (0.4)	0
Blood creatinine increased (PT)	血中クレアチニン増加 (PT)	1 (0.4)	0
Glomerular filtration rate decreased (PT)	糸球体濾過率減少 (PT)	2 (0.9)	1 (0.4)
Renal impairment (PT)	腎機能障害 (PT)	1 (0.4)	0
Urine output decreased (PT)	尿量減少 (PT)	1 (0.4)	0

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1~Table 11.5.4

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。

## ● 臨床検査

投与群別の、クレアチニン又は BUN が「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及び BUN のベースラインからの変動が 50%超の増加に該当した被験者数とその割合を Table 2-54 に示す。

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 群で 18.3% (41/224 名), OLM 群で 18.6% (41/221 名) であり、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 群で 24.6% (55/224 名), OLM 群で 23.0% (51/222 名) であった。

**Table 2-54** 投与群別の、クレアチニン又はBUNが「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合、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、及びBUNのベースラインからの変動が50%超の増加に該当した被験者数とその割合：治療期（A2216試験，SAF）

			LCZ N = 229 n/m (%)	OLM N = 225 n/m (%)
Creatinine	「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合	> 176.8 µmol/L	2/224 (0.9)	5/221 (2.3)
	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	Low→High	0	0
		Normal→High	41/224 (18.3)	41/221 (18.6)
		High→High	34/224 (15.2)	30/221 (13.6)
		Total	75/224 (33.5)	71/221 (32.1)
BUN	「臨床的に注目すべき測定値」に該当した被験者数とその割合	> 14.28 mmol/L	3/224 (1.3)	8/222 (3.6)
	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	Low→High	0	0
		Normal→High	55/224 (24.6)	51/222 (23.0)
		High→High	18/224 (8.0)	15/222 (6.8)
		Total	73/224 (32.6)	66/222 (29.7)
	BUNのベースラインからの変動が50%超の増加に該当した被験者数とその割合	Total	53/224 (23.7)	62/222 (27.9)
		High	25/224 (11.2)	33/222 (14.9)
		Normal	28/224 (12.5)	29/222 (13.1)
		Low	0/224 (0.0)	0/222 (0.0)

Source : 5.3.5.1-7-A2216試験-Table 14.3-2.3, Table 14.3-2.5, Table 14.3-2.2

n = A2216試験のベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = A2216試験のベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

#### (4) 特別な患者集団

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（5.3.5.3-5-A1304試験-Table 2.1-8）。

重症高血圧患者を対象としたA1305試験では、1名に軽度の尿中蛋白陽性が発現した。本事象は治験薬最終投与日の翌日（Day 58）に発現し、特に処置を要しなかったが、最終観察時点で持続中であった。本事象は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-A1305試験-Table 2.1-8, Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.2-3-A1305試験-Listing 16.2.5-1.2）。

#### 2.1.5.4 血管浮腫

ブラジキニンの分解には、ACE, アミノペプチダーゼ P (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す。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 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。

### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での, 投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率を Table 2-55 に示す。

「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。

**Table 2-55 投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期（短期プラセボ対照試験, SAF）**

		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独 投与	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323	N = 256	N = 270	N = 410	N = 936	N = 636	N = 562	N = 165
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Angioedema (AAC confirmed)	血管浮腫 (AAC 判定)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

### (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での, 投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率を Table 2-56 に示す。

投与群別の「血管浮腫」の発現率は, プラセボ群で 0%, LCZ 単独投与群で 0.0% (1/3142 名), OLM 群で 0.1% (2/1352 名), VAL 群で 0.2% (1/636 名) であり, いずれの投与群でも低かった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は, 顔面腫脹 (1 名) であった。詳細を以下に示す。

- **顔面腫脹：A2315 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 2015013, 58 歳, 女性, 台湾**

本被験者は, Day 4 に中等度, 非重篤の顔面腫脹を発現し, Day 7 に治験薬投与を中止した。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, Day 8 に消失した。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 (5.3.5.1-9-A2315 試験-14.3.3 項)。

**Table 2-56 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 + 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 (%)
Angioedema (AAC confirmed)	血管浮腫 (AAC 判定)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	2 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Severity										
Mild	軽度	0	0	0	0	2 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Moderate	中等度	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Eyelid oedema (PT)	眼瞼浮腫 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Swelling face (PT)	顔面腫脹 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Urticaria (PT)	蕁麻疹 (PT)	0	0	0	0	1 (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。

### (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の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率を Table 2-57 に示す。

「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。

SAF 全体で発現した PT 別の事象は、血管浮腫 (1 名) であった。詳細を以下に示す。

- **血管浮腫：発現時の実投与法 LCZ 200 mg, 被験者 0143/00023, 34 歳, 女性, タイ**  
本被験者は、Day 237 に軽度、非重篤の血管浮腫を発現し、治験薬投与を中止した（最終投与は Day 236）。本事象は、治験薬投与中止以外、特に処置を要することなく発現日に消失した。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（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-57 発現時の実投与法別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期 (A2219E1 試験, SAF)**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Angioedema (AAC confirmed)	血管浮腫 (AAC 判定)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Severity				
Mild	軽度	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Moderate	中等度	0	0	0
Severe	高度	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	1 (0.3)	0	1 (0.3)
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1~Table 11.2.4

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。

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、投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率を Table 2-58 に示す。

「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 群で発現した PT 別の事象は、舌腫脹 (1 名) であった。詳細を以下に示す。

- 舌腫脹：発現時の実投与法 LCZ 群，被験者 5007005，69 歳，男性，米国

本被験者は Day 338 に軽度，非重篤の舌腫脹を発現した。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-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-58 投与群別の「血管浮腫」の発現被験者数及び発現率：治療期 (A2216 試験, SAF)**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Angioedema (AAC confirmed)	血管浮腫 (AAC 判定)	1 (0.4)	0
Severity			
Mild	軽度	1 (0.4)	0
Moderate	中等度	0	0
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0
Swollen tongue (PT)	舌腫脹 (PT)	1 (0.4)	0

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1~Table 11.5.4

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。

#### (4) 特別な患者集団

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 (5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 2.1-8, 5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 2.1-8)。

#### 2.1.5.5 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、サクビトシ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 Table 7-4 のとおり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 (Table 1-8) 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。

##### (1) 短期プラセボ対照試験

###### • 有害事象

短期プラセボ対照試験 SAF での、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を Table 2-59 に示す。

「肝毒性」に関連する有害事象発現率は、LCZ 単独投与群 [0.6% (6/936 名)] とプラセボ群 [0.6% (2/323 名)] のいずれでも低かった。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 [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)]。「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。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の「肝毒性」に関連する有害事象は、肝損傷が 2 名、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、及び肝腫大が各 1 名であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、肝機能異常 (1 名) のみであった。なお、肝機能異常 (A2219 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 0121/00016, 詳細は 2.1.5.5 (2) 項に示す) は、高度かつ重篤と判断され、本事象の発現により治験薬投与を中止した。その他の事象は、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 (5.3.5.3-5-A2219 試験, A2201 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-59 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（短期プラセボ対照試験，SAF）**

		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独 投与	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323	N = 256	N = 270	N = 410	N = 936	N = 636	N = 562	N = 165
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.6)	2 (0.3)	0	0
Drug related hepatic disorders - severe events only (SMQ) (broad)	薬剤に関連する肝障害 - 重症事象のみ (SMQ) (broad)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad)	肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) (broad)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	0	0	0
Liver injury (PT)	肝損傷 (PT)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	0	0	0
Hepatitis, non-infectious (SMQ) (broad)	非感染性肝炎 (SMQ) (broad)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Hepatitis (PT)	肝炎 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (broad)	肝臓関連臨床検査，徴候および症状 (SMQ) (broad)	2 (0.6)	0	1 (0.4)	3 (0.7)	4 (0.4)	1 (0.2)	0	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	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Blood bilirubin increased (PT)	血中ビリルビン増加 (PT)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased (PT)	肝酵素上昇 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic function abnormal (PT)	肝機能異常 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hepatomegaly (PT)	肝腫大 (PT)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
Transaminases increased (PT)	トランスアミナーゼ上昇 (PT)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

SMQはアルファベット順に提示した。また 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。

## ● 臨床検査

「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を [Table 2-60](#) に示す。

「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，プラセボ群 [0.3% (1/323 名)] と LCZ 単独投与群 [0.5% (5/936 名)] で同程度であった。Hy's law に該当した被験者はいなかった。なお，重篤な有害事象として肝機能異常が 1 名 (A2219 試験 LCZ 400 mg 群，被験者 0121/00016) 報告され，Hy's law に相当する肝機能検査値異常が認められたが，本事象発現時 (Day 15) の肝機能異常値は，最終投与後の医療機関での測定値であるため，治療期完了又は中

止時までの中央検査機関の測定値を対象とした本集計には含まれない。詳細は 2.1.5.5 (2) 項に示す。

**Table 2-60 投与群別の「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：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）**

	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 (%)
ALT or AST > 3 × ULN	1 (0.3)	0	3 (1.1)	2 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
ALT or AST > 5 × ULN	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
ALT or AST > 8 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST > 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST > 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
(ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN) or reported Hy's Law case	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & [nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or (rash and eosinophilia)]	0	0	0	0	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-2-Table 3.2-2A

ULN : 基準値上限

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数  
治療期完了又は中止時までの中央検査機関の測定値を用いて集計した。

## (2) 短期比較対照試験

### ● 有害事象

短期比較対照試験 SAF での、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を Table 2-61 に示す。

投与群別の「肝毒性」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群で 0.6% (2/323 名)，LCZ 単独投与群で 1.7% (54/3142 名)，OLM 群で 2.7% (37/1352 名)，VAL 群で 0.3% (2/636 名) であった。「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 単独投与群で発現した PT 別の「肝毒性」に関連する有害事象では、血中ビリルビン増加が 16 名と最も多かった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、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，短期プラセボ対照試験の肝機能異常 1 名に加え，肝胆道系疾患 1 名 (A1306 試験 LCZ 400 mg 群，被験者 1614019)，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 1 名 (A2316 試験 LCZ 群，被験者 1112017)，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 1 名 (A2315 試験 LCZ 200 mg 群，被験者 1014020) が，重篤な有害事象として報告さ

れ、肝機能異常、及び肝胆道系疾患の各 1 名は事象の発現により治験薬投与を中止した。その他、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（5.3.5.3-5-A2219 試験, A2201 試験, A1306 試験, A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-8-A2318 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-9-A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

LCZ 単独投与群で重篤な有害事象が報告された 4 名の詳細を以下に示す。

- **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（5.3.5.1-1-A2219 試験-14.3.3 項）。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。
- **肝胆道系疾患：A1306 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 1614019, 62 歳, 女性, 日本**  
本被験者は、Day 51 に心窩部の異常感及び痛み、胸部の絞扼感及び痛み（苦悶感）により他院を受診した。同日 CT を実施し、狭心症、心筋梗塞、冠動脈狭窄と診断された。また、同日の肝機能検査値は、ALT が 248 U/L（基準値上限：44 U/L, 以下同様）、T-Bil が 1.4 mg/dL（1.2 mg/dL）、ALP が 811 U/L（338 U/L）、 $\gamma$ -GTP が 155 U/L（73 U/L）であった。本被験者は Day 52 に高度の冠動脈硬化症及び高度の肝胆道系疾患のため治験薬投与を中止した。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。治験薬投与中止後の超音波検査で胆石が認められ、治験担当医師は本事象は胆石による可能性があるが、治験薬との関連を完全に否定できないと判断した（5.3.5.1-4-A1306 試験-14.3.3 項）。
- **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：A2316 試験, 発現時の LCZ 投与量 100 mg, 被験者 1112017, 76 歳, 女性, タイ**  
本被験者は、Day 1 の治験薬投与前に AST が 286 U/L（基準値上限：31 U/L, 以下同様）、ALT が 233 U/L（33 U/L）となり、軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が報告された。Day 15 の AST 及び ALT はそれぞれ 21 U/L 及び 18 U/L で、特に処置を要することなく基準範囲内に回復した。本被験者は Day 28 に抗 A 型肝炎ウイルス陽性であった。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できると判断した（5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項）。

- 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：A2315 試験 LCZ 200 mg 群，被験者 1014020，59 歳，女性，中国  
本被験者は，Day 29 に AST が 248 U/L（基準値上限：31 U/L，以下同様），ALT が 347 U/L（33 U/L）となり，軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加と軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が報告された。Day 36 の AST は 28 U/L で，特に処置を要することなく基準範囲内に回復した。Day 57 の ALT は 72 U/L で，特に処置を要することなく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ると判断した（5.3.5.1-9-A2315 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-61 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+ 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 (%)
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)	1 (0.8)	55 (1.7)	37 (2.7)	3 (2.2)	2 (0.3)	0	0
Severity										
Mild	軽度	2 (0.6)	49 (1.6)	1 (0.8)	50 (1.5)	33 (2.4)	3 (2.2)	1 (0.2)	0	0
Moderate	中等度	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	4 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0
Severe	高度	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	8 (0.3)	1 (0.8)	9 (0.3)	3 (0.2)	0	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	4 (0.1)	0	4 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ) (broad)	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ) (broad)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia (PT)	高ビリルビン血症 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	0	0	0
Drug related hepatic disorders -severe events only (SMQ) (broad)	薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ (SMQ) (broad)	0	8 (0.3)	0	8 (0.2)	6 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0
Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad)	肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) (broad)	0	8 (0.3)	0	8 (0.2)	4 (0.3)	0	0	0	0
Hepatic steatosis (PT)	脂肪肝 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0
Hepatobiliary disease (PT)	肝胆道系疾患 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Liver disorder (PT)	肝障害 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Liver injury (PT)	肝損傷 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	0	0	0
Hepatitis, non-infectious (SMQ) (broad)	非感染性肝炎 (SMQ) (broad)	0	0	0	0	2 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Hepatitis (PT)	肝炎 (PT)	0	0	0	0	2 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0

		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 (%)
Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (broad)	肝臓関連臨床検査, 徴候および症状 (SMQ) (broad)	2 (0.6)	46 (1.5)	1 (0.8)	47 (1.4)	32 (2.4)	3 (2.2)	1 (0.2)	0	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)	1 (0.8)	14 (0.4)	11 (0.8)	0	0	0	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)	0	9 (0.3)	5 (0.4)	1 (0.7)	0	0	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)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Blood bilirubin abnormal (PT)	血中ビリルビン異常 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased (PT)	血中ビリルビン増加 (PT)	1 (0.3)	16 (0.5)	0	16 (0.5)	6 (0.4)	0	0	0	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)	0	7 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased (PT)	肝酵素上昇 (PT)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.7)	0	0	0
Hepatic function abnormal (PT)	肝機能異常 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	9 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
Hepatomegaly (PT)	肝腫大 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	1 (0.2)	0	0
Hyperbilirubinaemia (PT)	高ビリルビン血症 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal (PT)	肝機能検査異常 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Liver function test increased (PT)	肝機能検査値上昇 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Transaminases increased (PT)	トランスアミナーゼ上昇 (PT)	1 (0.3)	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8B, Table 11.1.1~Table 11.1.4

SMQはアルファベット順に提示した。また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。

## ● 臨床検査

「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を [Table 2-62](#) に示す。

「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、プラセボ群 (0.3%) , LCZ 単独投与群 (0.3%) , OLM 群 (0.6%) , VAL 群 (0.3%) で同程度であった。LCZ 単独投与群では、A1306 試験で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 (A1306 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 1614019) 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、A2315 試験で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 (A2315

試験 LCZ 200 mg 群, 被験者 1007071) 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 (A2315 試験 LCZ 200 mg 群, 被験者 1014020) 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。2.1.5.5 (1) 項に示したとおり, Hy's law に相当する肝機能検査値異常が認められ, 重篤な有害事象として肝機能異常が報告された被験者 (A2219 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 0121/00016) は, 治療期完了又は中止時までの中央検査機関の測定値を対象とした本集計には含まれない。

**Table 2-62 投与群別の「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：治療期（短期比較対照試験, SAF）**

	Placebo	LCZ 単 独 投 与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
	N = 323	N = 3142	N = 130	N = 3272	N = 1352	N = 136	N = 636	N = 562	N = 165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ALT or AST > 3 × ULN	1 (0.3)	10 (0.3)	0	10 (0.3)	8 (0.6)	2 (1.5)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
ALT or AST > 5 × ULN	0	4 (0.1)	0	4 (0.1)	4 (0.3)	0	0	0	0
ALT or AST > 8 × ULN	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0
ALT or AST > 10 × ULN	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0	0
ALT or AST > 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
(ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN) or reported Hy's Law case	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & [nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or (rash and eosinophilia)]	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 3.2-2B

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数  
治療期完了又は中止時までの中央検査機関の測定値を用いて集計した。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

- 有害事象

A2219E1 試験 SAF での, 発現時の実投与法別の「肝毒性」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-63 に示す。

「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。

SAF 全体で 2 名以上に発現した PT 別の「肝毒性」に関連する有害事象は, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常が各 3 名, 血中アルカリホスファターゼ増加及び高ビリルビン血症が各 2 名であった。「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、重篤な事象はなかった。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（5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-63 発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験, SAF）**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 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)	8 (2.4)	1 (0.9)	9 (2.6)
Severity				
Mild	軽度	8 (2.4)	1 (0.9)	9 (2.6)
Moderate	中等度	0	0	0
Severe	高度	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	3 (0.9)	0	3 (0.9)
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0
Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ) (broad)	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ) (broad)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Hyperbilirubinaemia (PT)	高ビリルビン血症 (PT)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Drug related hepatic disorders - severe events only (SMQ) (broad)	薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ (SMQ) (broad)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad)	肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) (broad)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Hepatic steatosis (PT)	脂肪肝 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ) (broad)	良性肝新生物（嚢胞およびポリプを含む） (SMQ) (broad)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Hepatic cyst (PT)	肝嚢胞 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (broad)	肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ) (broad)	6 (1.8)	1 (0.9)	7 (2.1)
Alanine aminotransferase increased (PT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (PT)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
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)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Blood alkaline phosphatase increased (PT)	血中アルカリホスファターゼ増加 (PT)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Hepatic function abnormal (PT)	肝機能異常 (PT)	2 (0.6)	1 (0.9)	3 (0.9)
Hyperbilirubinaemia (PT)	高ビリルビン血症 (PT)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ) (broad)	肝臓に関連する凝固および出血障害 (SMQ) (broad)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
International normalised ratio increased (PT)	国際標準比増加 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1～Table 11.2.4

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。  
同一 PT が複数の SMQ に該当する場合、それぞれの SMQ で重複して提示した。

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。

## ● 臨床検査

投与方法別の「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を [Table 2-64](#) に示す。

SAF 全体で、「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 1.2% (4/341 名)、「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 0.3% (1/341 名) であり、Hy's law 等に該当した被験者はいなかった。なお、「ALT 又は AST が基準値上限 10 倍超」に該当した被験者は Day 183 に AST が 111 U/L (基準値上限 45 U/L, 以下同様)、ALT が 555 U/L (48 U/L) となり、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報告された。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、重症度は軽度であり、特に処置を要することなく消失した (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-64 投与方法別の「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：治療期 (A2219E1 試験, SAF)**

	LCZ 単独投与 N = 228 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total N = 341 n (%)
ALT or AST > 3 × ULN	4 (1.8)	0	4 (1.2)
ALT or AST > 5 × ULN	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ALT or AST > 8 × ULN	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ALT or AST > 10 × ULN	1 (0.4)	0	1 (0.3)
ALT or AST > 20 × ULN	0	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN (ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN) or reported Hy's Law case	0	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & [nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or (rash and eosinophilia)]	0	0	0

Source : 5.3.5.3-2-Table 14.3-2.8

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数  
投与方法別の定義は [Table 1-11](#) 参照。

## A2216 試験

### ● 有害事象

A2216 試験 SAF での、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を [Table 2-65](#) に示す。

「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 群で発現した PT 別の事象は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、及び肝臓血管腫が各 1 名であった。その初回発現時期は 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できると判断された。報告された事象の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 (5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-65 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 (A2216 試験, SAF)**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 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)	4 (1.7)	5 (2.2)
Severity			
Mild	軽度	3 (1.3)	3 (1.3)
Moderate	中等度	1 (0.4)	2 (0.9)
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.4)
SAEs	重篤な有害事象	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0
Drug related hepatic disorders - severe events only (SMQ) (broad)	薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ(SMQ) (broad)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ) (broad)	肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) (broad)	0	1 (0.4)
Hepatic steatosis (PT)	脂肪肝 (PT)	0	1 (0.4)
Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) (SMQ)	良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (SMQ) (broad)	1 (0.4)	0
Haemangioma of liver (PT)	肝臓血管腫 (PT)	1 (0.4)	0
Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (broad)	肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ) (broad)	3 (1.3)	4 (1.8)
Alanine aminotransferase increased (PT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (PT)	0	1 (0.4)
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	1 (0.4)
Gamma-glutamyltransferase increased (PT)	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (PT)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatic enzyme increased (PT)	肝酵素上昇(PT)	1 (0.4)	0
Hepatic function abnormal (PT)	肝機能異常(PT)	1 (0.4)	0
Liver function test abnormal (PT)	肝機能検査異常 (PT)	0	1 (0.4)
Liver function test increased (PT)	肝機能検査値上昇 (PT)		1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1～Table 11.5.4

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。

同一 PT が複数の SMQ に該当する場合、それぞれの SMQ で重複して提示した。

• 臨床検査

A2216 試験 SAF での、投与群別の「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を Table 2-66 に示す。

「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。

**Table 2-66 投与群別の「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：治療期 (A2216 試験, SAF)**

	LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
ALT or AST > 3 × ULN	2 (0.9)	3 (1.3)
ALT or AST > 5 × ULN	0	0
ALT or AST > 8 × ULN	0	0
ALT or AST > 10 × ULN	0	0
ALT or AST > 20 × ULN	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN (ALT or AST > 3 × ULN & T-Bil > 2 × ULN & ALP ≤ 2 × ULN) or reported Hy's Law case	0	0
ALT or AST > 3 × ULN & [nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or (rash and eosinophilia)]	0	0

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3.1-1.9

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

**(4) 特別な患者集団**

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 (5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 2.1-8)。

重症高血圧患者を対象とした A1305 試験では、血中ビリルビン増加が 1 名、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、血中アルカリホスファターゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 名の被験者で発現した。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。また、血中ビリルビン増加が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、発現した事象は軽度であり、治験薬の休薬、又は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 (5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 2.1-8, Listing 16.2.7-1.1)。

**2.1.5.6 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 Table 7-4 のとおり定義し、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。

### (1) 短期プラセボ対照試験

#### • 有害事象

短期プラセボ対照試験 SAF での、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を Table 2-67 に示す。

「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、LCZ 単独投与群で 0.1% (1/936 名) と低く、プラセボ群では認められなかった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、血小板減少症 (1 名) のみであり、本事象は治験薬との関連を否定できないと判断された。しかしながら、重症度は中等度であり、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 (5.3.5.3-5-A2223 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-67 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（短期プラセボ対照試験，SAF）**

	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 (%)
Agranulocytosis, leukopenia or thrombocytopenia	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Thrombocytopenia (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

#### • 臨床検査

血液学的検査値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、好塩基球 [プラセボ群 0%, LCZ 単独投与群 0%, 以下同順] , 好酸球 [1.0% (3/293 名) , 0.5% (4/878 名) ] , 好中球 [2.4% (7/293 名) , 1.9% (17/878 名) ] , 白血球 [1.0% (3/293 名) , 1.8% (16/878 名) ] , 血小板 [0.7% (2/288 名) , 0.8% (7/878 名) ] の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は、白血球 [0.3% (1/293 名) , 0.8% (7/878 名) ] , 血小板 [0.7% (2/288 名) , 0.1% (1/873 名) ] とともに、いずれの投与群でも低かった (5.3.5.3-2-Table 3.1-3A, Table 3.1-2A)。

### (2) 短期比較対照試験

#### • 有害事象

短期比較対照試験 SAF での、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を Table 2-68 に示す。

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発現率は、プラセボ群で 0%，LCZ 単独投与群で 0.1% (4/3142 名)，OLM 群で 0.1% (1/1352 名)，VAL 群で 0% であり、いずれの投与群でも低かった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、白血球減少症及び血小板減少症が各 2 名であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、血小板減少症 (1 名) のみであった。重症度は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 (5.3.5.3-5-A2223 試験, A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-68 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 + 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 (%)
Agranulocytosis, leukopenia or thrombocytopenia	無顆粒球症／白血球減少／血小板減少	0	4 (0.1)	0	4 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Severity										
Mild	軽度	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Moderate	中等度	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia (PT)	白血球減少症 (PT)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia (PT)	血小板減少症 (PT)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (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。

#### ● 臨床検査

血液学的検査値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、好塩基球 [プラセボ群 0%，LCZ 単独投与群 0%，OLM 群 0%，VAL 群 0%，以下同順]，好酸球 [1.0% (3/293 名)，0.1% (4/3043 名)，0%，0.9% (5/570 名)]，好中球 [2.4% (7/293 名)，3.6% (109/3043 名)，3.9% (52/1324 名)，2.1% (12/570 名)]，白血球 [1.0% (3/293 名)，2.9% (88/3045 名)，3.8% (51/1325 名)，0.9% (5/570 名)]，血小板 [0.7% (2/288 名)，1.7% (51/3023 名)，2.3% (30/1316 名)，0.7% (4/568 名)] の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は、白血球 [0.3% (1/293 名)，0.4% (11/3045 名)，0.2% (3/1325 名)，0.2% (1/570 名)]，血小板 [0.7% (2/288 名)，0.1% (2/3023 名)，0% (0/1316 名)，0% (0/568 名)] とともに、いずれの投与群でも低かった (5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS, 1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 3.1-2B+)。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

- 有害事象

A2219E1 試験 SAF での、発現時の実投与法別の「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を Table 2-69 に示す。

「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。

SAF 全体で 2 名以上に発現した PT 別の事象は、白血球減少症 (2 名)，血小板減少症 (1 名) であった。その初回発現時期は、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 (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-69 発現時の実投与法別の「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 (A2219E1 試験, SAF)**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Agranulocytosis, leukopenia or thrombocytopenia	無顆粒球症／白血球減少／血小板減少	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Severity				
Mild	軽度	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Moderate	中等度	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Severe	高度	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0
Leukopenia (PT)	白血球減少症 (PT)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Thrombocytopenia (PT)	血小板減少症 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1~Table 11.2.4

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。

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。

- 臨床検査

血液学的検査値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、好塩基球 [SAF 全体 0%，LCZ 単独投与 0%，LCZ 併用投与 0%，以下同順]，好酸球 [0%，0%，0%]，好中球 [4.4% (15/338 名)，2.7% (6/226 名)，8.0% (9/112 名)]，白血球 [9.8% (33/338 名)，11.1% (25/226 名)，7.1% (8/112 名)]，血小板 [3.0% (10/336 名)，4.0% (9/225 名)，0.9% (1/111 名)] 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は、白血球 [0.9% (3/338 名), 1.3% (3/226 名), 0% (0/112 名)], 血小板 [0.3% (1/336 名), 0.4% (1/225 名), 0% (0/111 名)] であった (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.5, Table 14.3-2.1)。

#### A2216 試験

- 有害事象

A2216 試験 SAF 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 (5.3.5.3-5-Table 2.1-8)。

- 臨床検査

血液学的検査値がベースライン基準範囲内からベースライン後基準値下限を下回った被験者の割合は、好塩基球 [LCZ 群 0%, OLM 群 0%, 以下同順], 好酸球 [0%, 0%], 好中球 [5.6% (12/215 名), 3.7% (8/215 名)], 白血球 [4.6% (10/216 名), 2.8% (6/215 名)], 血小板 [1.9% (4/215 名), 1.9% (4/214 名)] 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は、白血球 [0.5% (1/216 名), 0.5% (1/215 名)], 血小板 [0%, 0%] とともに、いずれの投与群でも低かった (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.4, Table 14.3-2.2)。

#### (4) 特別な患者集団

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 試験の SAF 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 (5.3.5.3-5-A1304 試験, A1305 試験-Table 2.1-8)。

#### 2.1.5.7 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 Table 7-4 のとおり定義し、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 (5.3.5.3-5-Table 2.1-8A, Table 2.1-8B, A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1, A2216 試験-Table 2.1-8, A1304 試験-Table 2.1-8, A1305 試験-Table 2.1-8)。

#### 2.1.5.8 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 Table 7-4 のとおり定義し、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。



		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 (%)
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0	1 (0.8)	1 (0.0)	0	0	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia (PT)	低血糖 (PT)	0	4 (0.1)	1 (0.8)	5 (0.2)	4 (0.3)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8B, Table 11.1.1~Table 11.1.4

AE : adverse events

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。

### ● 臨床検査

血糖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を Table 2-71 に示す。

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、プラセボ群で 0.3% (1/296 名) , LCZ 単独投与群で 1.5% (45/3061 名) , VAL 群で 0.7% (4/584 名) , 及び OLM 群で 2.1% (28/1332 名) であった。

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、プラセボ群で 0.3% (1/296 名) , LCZ 単独投与群で 0.4% (12/3061 名) , OLM 群で 0.5% (6/1332 名) , VAL 群で 0.5% (3/584 名) といずれの投与群でも低かった (1.13.1-1-5.3.5.3-9-Table 3.1-2B+) 。

**Table 2-71 投与群別の、血糖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：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

		Placebo N = 323 n/m (%)	LCZ 単独投与 N = 3142 n/m (%)	LCZ + AML N = 130 n/m (%)	LCZ all N = 3272 n/m (%)	OLM N = 1352 n/m (%)	AML N = 136 n/m (%)	VAL N = 636 n/m (%)	VAL + AHU N = 562 n/m (%)	AHU N = 165 n/m (%)
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	Low→Low	0/296 (0.0)	14/3061 (0.5)	1/124 (0.8)	15/3185 (0.5)	16/1332 (1.2)	1/133 (0.8)	0/584 (0.0)	0/534 (0.0)	0/153 (0.0)
	Normal→Low	1/296 (0.3)	45/3061 (1.5)	2/124 (1.6)	47/3185 (1.5)	28/1332 (2.1)	0/133 (0.0)	4/584 (0.7)	4/534 (0.7)	0/153 (0.0)
	High→Low	0/296 (0.0)	2/3061 (0.1)	0/124 (0.0)	2/3185 (0.1)	3/1332 (0.2)	1/133 (0.8)	0/584 (0.0)	0/534 (0.0)	0/153 (0.0)
	Total	1/296 (0.3)	61/3061 (2.0)	3/124 (2.4)	64/3185 (2.0)	47/1332 (3.5)	2/133 (1.5)	4/584 (0.7)	4/534 (0.7)	0/153 (0.0)

Source : 5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

- 有害事象

A2219E1 試験 SAF 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 (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1)。

- 臨床検査

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、SAF 全体で 1.2% (4/338 名)，LCZ 単独投与で 1.8% (4/226 名)，LCZ 併用投与で 0% (0/112 名) であった。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、SAF 全体で 0.3% (1/338 名)，LCZ 単独投与で 0.4% (1/226 名)，LCZ 併用投与で 0% (0/112 名) であった (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.6, Table 14.3-2.2)。

#### A2216 試験

- 有害事象

A2216 試験 SAF での、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を Table 2-72 に示す。

「低血糖」に関連する有害事象発現率は、LCZ 群で 0.4% (1/229 名)，OLM 群で 0.4% (1/225 名) であり、いずれの投与群でも低かった。LCZ 群の 1 名に、軽度、非重篤の低血糖が 2 件、それぞれ Day 107 及び 109 に発現した。本事象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り、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-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-72 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 (A2216 試験, SAF)**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Hypoglycemia	低血糖	1 (0.4)	1 (0.4)
Severity			
Mild	軽度	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate	中等度	0	0
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0
Hypoglycaemia (PT)	低血糖 (PT)	1 (0.4)	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1~Table 11.5.4

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。

● 臨床検査

血糖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を Table 2-73 に示す。

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、LCZ 群で 5.6% (12/216 名) , OLM 群で 4.2% (9/216 名) であった。

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、LCZ 群で 0.5% (1/216 名) , OLM 群で 0.5% (1/216 名) であった (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.2) 。

**Table 2-73 投与群別の、血糖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：治療期 (A2216 試験, SAF)**

		LCZ N = 229 n/m (%)	OLM N = 225 n (%)
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	Low→Low	4/216 (1.9)	3/216 (1.4)
	Normal→Low	12/216 (5.6)	9/216 (4.2)
	High→Low	1/216 (0.5)	0
	Total	17/216 (7.9)	12/216 (5.6)

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.5

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

**(4) 特別な患者集団**

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 試験の SAF 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 (5.3.5.3-5-A1304 試験, A1305 試験-Table 2.1-8) 。

**2.1.5.9 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) を集計し、評価した。

**(1) 短期プラセボ対照試験**

短期プラセボ対照試験 SAF での、投与群別の横紋筋融解症の発現被験者数及び発現率を Table 2-74 に示す。横紋筋融解症の有害事象発現率は、LCZ 単独投与群で 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 (5.3.5.3-5-A2219 試験-Listing 16.2.7-1.1) 。

**Table 2-74 投与群別の横紋筋融解症の発現被験者数及び発現率：治療期（短期プラセボ対照試験, SAF）**

		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 (%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Rhabdomyolysis (PT)	横紋筋融解症 (PT)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

### (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での、投与群別の横紋筋融解症の発現被験者数及び発現率を [Table 2-75](#) に示す。

投与群別の横紋筋融解症の発現率は、LCZ 単独投与群で 0.0% (1/3142 名) と低く、プラセボ群、OLM 群、及び VAL 群では認められなかった。

LCZ 単独投与群 1 名の詳細は [2.1.5.9 \(1\) 項](#) に示した。

**Table 2-75 投与群別の横紋筋融解症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 + 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 (%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Severity										
Mild	軽度	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Moderate	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhabdomyolysis (PT)	横紋筋融解症 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8B, Table 11.1.1~Table 11.1.4

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。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF では、横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1)。

## A2216 試験

A2216 試験 SAF では、横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった（5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8）。

### (4) 特別な患者集団

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 試験の SAF では、横紋筋融解症を発現した被験者はいなかった（5.3.5.3-5-A1304 試験, A1305 試験-Table 2.1-8）。

### 2.1.5.10 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 Table 7-4 のとおり定義し、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（5.3.5.3-5-Table 2.1-8A, Table 2.1-8B, A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1, A2216 試験-Table 2.1-8, A1304 試験-Table 2.1-8, A1305 試験-Table 2.1-8）。

### 2.1.5.11 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 Table 7-4 のとおり定義し、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（5.3.5.3-5-Table 2.1-8A, Table 2.1-8B, A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1, A2216 試験-Table 2.1-8, A1304 試験-Table 2.1-8, A1305 試験-Table 2.1-8）。

### 2.1.5.12 認知機能障害

NEP は脳内アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) 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、 $A\beta$  代謝への影響、及び脳への  $A\beta$  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 Table 7-4 のとおり定義し、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（5.3.5.3-5-Table 2.1-8A, Table 2.1-8B, A2219E1 試験-Table 14.3.1-4.1, A2216 試験-Table 2.1-8, A1304 試験-Table 2.1-8, A1305 試験-Table 2.1-8）。

### 2.1.5.13 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 Table 7-4 のとおり定義し、評価した。

#### (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を Table 2-76 に示す。

「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 [0.3% (1/323 名)] と比較して LCZ 単独投与群 [1.1% (10/936 名)] で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も認められなかった [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 単独投与群で 2 名以上の被験者に発現した PT 別の事象は、筋肉痛が 7 名、筋痙縮が 2 名であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、筋肉痛 (1 名) のみであった。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。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 (5.3.5.3-5-A2219 試験, A2201 試験, A2223 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-76 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（短期プラセボ対照試験, SAF）**

		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独 投与	VAL	VAL + AHU	AHU
		N = 323	N = 256	N = 270	N = 410	N = 936	N = 636	N = 562	N = 165
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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)	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (1.2)	10 (1.1)	3 (0.5)	1 (0.2)	0
Muscle spasms (PT)	筋痙縮 (PT)	1 (0.3)	0	0	2 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	0
Myalgia (PT)	筋肉痛 (PT)	0	2 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)	7 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Rhabdomyolysis/myopathy (SMQ) (narrow)	横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ) (narrow)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Rhabdomyolysis (PT)	横紋筋融解症 (PT)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

#### (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での、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を Table 2-77 に示す。

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発現率は、プラセボ群で 0.3% (1/323 名), LCZ 単独投与群で 0.5% (17/3142 名), OLM 群で 0.3% (4/1352 名), VAL 群で 0.5% (3/636 名) であり, いずれの投与群でも低かった。

LCZ 単独投与群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は, 筋痙縮が 5 名, 筋肉痛が 11 名であった。短期プラセボ対照試験 A2201 試験の LCZ 400 mg 群の筋肉痛 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 (5.3.5.3-5-A2219 試験, A2201 試験, A2223 試験, A1306 試験, A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-8-A2318 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-9-A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-77 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 + 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 (%)
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)	0	17 (0.5)	4 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0
Severity										
Mild	軽度	1 (0.3)	13 (0.4)	0	13 (0.4)	3 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Moderate	中等度	0	4 (0.1)	0	4 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	1 (0.2)	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms (PT)	筋痙縮 (PT)	1 (0.3)	5 (0.2)	0	5 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Myalgia (PT)	筋肉痛 (PT)	0	11 (0.4)	0	11 (0.3)	3 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0
Rhabdomyolysis/myopathy (SMQ) (narrow)	横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ) (narrow)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Rhabdomyolysis (PT)	横紋筋融解症 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	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。

### (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を Table 2-78 に示す。

「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、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 全体で発現した PT 別の事象は、筋肉痛が 3 名であった。その初回発現時期は 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。重症度はいずれも軽度又は中等度で、重篤な事象はなく、治験薬との関連は否定された。筋肉痛 1 名は本事象の発現により治験薬を中止したが、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 (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

治験薬投与中止に至った 1 名の詳細を以下に示す。

- **筋肉痛：発現時の実投与法 LCZ 400 mg, 被験者 0123/00017, 66 歳, 男性, 台湾**  
本被験者は、A2219 試験期間中から持続していた軽度の筋肉痛が、A2219E1 試験の Day 86 に中等度に悪化し、治験薬の投与量を 400 mg から 200 mg に減量した。Day 103 に筋肉痛は軽度に改善したが、Day 105 に治験薬投与を中止した。筋肉痛は最終来院時点 (Day 106) で持続中であった。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できると判断した (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-14.3.3 項)。

**Table 2-78 発現時の実投与法別の「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 (A2219E1 試験, SAF)**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 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)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
Severity				
Mild	軽度	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Moderate	中等度	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Severe	高度	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Myalgia (PT)	筋肉痛 (PT)	3 (0.9)	0	3 (0.9)

Source : 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1~Table 11.2.4

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。

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を Table 2-79 に示す。

「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 群で発現した PT 別の事象は、筋痙縮及び筋肉痛が各 1 名であった。その初回発現時期は 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、重篤と判定されたものはなかった。また、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 (5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-79 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 (A2216 試験, SAF)**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 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)	2 (0.9)	2 (0.9)
Severity			
Mild	軽度	2 (0.9)	0
Moderate	中等度	0	2 (0.9)
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0
Acute pancreatitis (SMQ) (narrow)	急性膵炎 (SMQ) (narrow)	0	1 (0.4)
Pancreatitis (PT)	膵炎 (PT)	0	1 (0.4)
Muscle spasms (PT)	筋痙縮 (PT)	1 (0.4)	1 (0.4)
Myalgia (PT)	筋肉痛 (PT)	1 (0.4)	0

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1~Table 11.5.4

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。

#### (4) 特別な患者集団

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 試験の SAF 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 (5.3.5.3-5-A1304 試験, A1305 試験-Table 2.1-8)。

#### 2.1.5.14 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 Table 7-4 のとおり定義し、評価した。

##### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での、投与群別の「脱水」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-80 に示す。

「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)] のいずれでも低かった。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。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、口内乾燥及び口渇 (各 1 名) のみであった。LCZ 単独投与群の 1 名に発現した口内乾燥は治験薬との関連を否定できないと判断されたが、報告された有害事象はいずれも重症度が軽度であり、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 (5.3.5.3-5-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-80 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 (短期プラセボ対照試験, SAF)**

		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	VAL	VAL+	AHU
		N = 323	N = 256	N = 270	N = 410	N = 936	N = 636	N = 562	N = 165
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dehydration-related event definition	脱水に関連する事象	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
Dry mouth (PT)	口内乾燥 (PT)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Thirst (PT)	口渇 (PT)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

## (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での、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を Table 2-81 に示す。

投与群別の「脱水」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群で 0.3% (1/323 名)、LCZ 単独投与群で 0.1% (4/3142 名) と低く、OLM 群及び VAL 群では認められなかった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象は、口内乾燥及び口渇 (各 2 名) のみであった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、LCZ 単独投与群で口内乾燥及び口渇 (各 1 名) のみであった。報告された有害事象は、いずれも重症度が軽度であり、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 (5.3.5.3-5-A2201 試験, A1306 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-81 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 + 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 (%)
Dehydration-related event definition	脱水に関連する事象	1 (0.3)	4 (0.1)	0	4 (0.1)	0	0	0	0	0
Severity										
Mild	軽度	1 (0.3)	4 (0.1)	0	4 (0.1)	0	0	0	0	0
Moderate	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dry mouth (PT)	口内乾燥 (PT)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
Thirst (PT)	口渇 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	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。

### (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の「脱水」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 2-82 に示す。

「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。

PT 別の事象は、脱水及び口渇 (各 1 名) のみであった。その初回発現時期は Day 92 及び 247 であった。報告された有害事象は、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ており、重篤な事象はなく、重症度は軽度であり、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 (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1) 。

**Table 2-82 発現時の実投与法別の「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（A2219E1 試験, SAF）**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Dehydration-related event definition	脱水に関連する事象	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Severity				
Mild	軽度	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Moderate	中等度	0	0	0
Severe	高度	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0	0
Dehydration (SMQ) (narrow)	脱水 (SMQ) (narrow)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Dehydration (PT)	脱水 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Dry mouth (PT)	口内乾燥 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1～Table 11.2.4

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。

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、投与群別の「脱水」に関連する有害事象の発現被験者数及び発現率を [Table 2-83](#) に示す。

「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 群で発現した PT 別の事象は、脱水が 2 名であった。その初回発現時期は 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、重篤な事象はなかった。また、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 (5.3.5.3.5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-83 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（A2216 試験, SAF）**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Dehydration-related event definition	脱水に関連する事象	2 (0.9)	3 (1.3)
Severity			
Mild	軽度	2 (0.9)	2 (0.9)
Moderate	中等度	0	1 (0.4)
Severe	高度	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	1 (0.4)
SAEs	重篤な有害事象	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	0
Dehydration (PT)	脱水 (PT)	2 (0.9)	0
Dry mouth (PT)	口内乾燥 (PT)	0	3 (1.3)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8, Table 11.5.1～Table 11.5.4

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。

#### (4) 特別な患者集団

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 試験の SAF 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 (5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 2.1-8, A1305 試験-Table 2.1-8)。

#### 2.1.5.15 過敏症（発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む）

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 Table 7-4 のとおり定義し、評価した。

##### (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を Table 2-84 に示す。

「過敏症」に関連する有害事象発現率は、LCZ 単独投与群 [2.7% (25/936 名)] とプラセボ群 [2.8% (9/323 名)] で同程度であり、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 [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 単独投与群で 2 名以上の被験者に発現した PT 別の事象は、そう痒症が 7 名、湿疹及びアレルギー性鼻炎が各 3 名、アトピー性皮膚炎及び発疹が各 2 名であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、そう痒症 (3 名)、湿疹 (2 名) 及び紅斑 (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。また、そう痒症（A2201 試験 LCZ 200 mg 群、被験者 0245/00006、詳細は 2.1.5.15 (2) 項に示す）1 名が治験薬投与を中止した以外、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（5.3.5.3-5-A2219 試験、A2201 試験、A2223 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-84 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（短期プラセボ対照試験，SAF）**

		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独 投与 N = 936 n (%)	VAL N = 636 n (%)	VAL + AHU N = 562 n (%)	AHU N = 165 n (%)
Hypersensitivity (SMQ) (broad)	過敏症 (SMQ) (broad)	9 (2.8)	7 (2.7)	9 (3.3)	9 (2.2)	25 (2.7)	11 (1.7)	15 (2.7)	5 (3.0)
Allergic bronchitis (PT)	アレルギー性気管支炎 (PT)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
Allergic cough (PT)	アレルギー性咳嗽 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Application site rash (PT)	適用部位発疹 (PT)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Asthma (PT)	喘息 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Bronchial hyperreactivity (PT)	気管支反応性亢進 (PT)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis (PT)	結膜炎 (PT)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.5)	0
Conjunctivitis allergic (PT)	アレルギー性結膜炎 (PT)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
Dermatitis (PT)	皮膚炎 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	1 (0.6)
Dermatitis atopic (PT)	アトピー性皮膚炎 (PT)	0	2 (0.8)	0	0	2 (0.2)	0	0	0
Eczema (PT)	湿疹 (PT)	1 (0.3)	2 (0.8)	0	1 (0.2)	3 (0.3)	0	0	0
Eosinophilia (PT)	好酸球増加症 (PT)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
Erythema (PT)	紅斑 (PT)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Mouth ulceration (PT)	口腔内潰瘍形成 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
Photosensitivity reaction (PT)	光線過敏性反応 (PT)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Pruritus (PT)	そう痒症 (PT)	1 (0.3)	0	5 (1.9)	2 (0.5)	7 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (1.2)
Rash (PT)	発疹 (PT)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Rhinitis allergic (PT)	アレルギー性鼻炎 (PT)	1 (0.3)	0	0	3 (0.7)	3 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Seasonal allergy (PT)	季節性アレルギー (PT)	2 (0.6)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Stomatitis (PT)	口内炎 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0	0
Urticaria (PT)	蕁麻疹 (PT)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-8A

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。

## (2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での、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を Table 2-85 に示す。

投与群別の「過敏症」に関連する有害事象発現率は、プラセボ群で 2.8% (9/323 名) , LCZ 単独投与群で 2.8% (88/3142 名) , OLM 群で 2.0% (27/1352 名) , VAL 群で 1.7% (11/636 名) であった。

LCZ 単独投与群で発現した PT 別の事象のうち、アレルギー性鼻炎が 14 名と最も多く、次いでそう痒症が 13 名であった。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は、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, 重篤な事象はそう痒症が 1 名 (A2315 試験 LCZ200 mg 群, 被験者 1014035) に認められた。また, 短期プラセボ対照試験のそう痒症 1 名に加え, A1306 試験で 1 名 (A1306 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 1617015) がそう痒症のため, A2316 試験で 1 名 (A2316 試験 LCZ 群, 被験者 1093002) が薬疹のため, A2315 試験で 2 名 (A2315 試験 LCZ400 mg 群, 被験者 1014033 及び 2015013) がそれぞれ発疹及び顔面腫脹のため治験薬投与を中止した以外, 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 (5.3.5.3-5-A2219 試験, A2201 試験, A2223 試験, A1306 試験, A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-9-A2315 試験-Listing 16.2.7-1.1) 。

LCZ 単独投与群で発現した「過敏症」に関連する有害事象のうち, 重篤な事象 (1 名) 及び治験薬投与中止に至った事象 (5 名) の詳細を以下に示す。

- **そう痒症 : A2315 試験 LCZ 200 mg 群, 被験者 1014035, 63 歳, 男性, 中国**  
本被験者は, Day 42 に軽度, 重篤なそう痒症を発現した。本事象は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が, 最終観察時点で持続中であった。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 (5.3.5.1-9-A2315 試験-14.3.3 項)
- **そう痒症 : A2201 試験 LCZ 200 mg 群, 被験者 0245/00006, 43 歳, 女性, オランダ**  
本被験者は, Day 1 の LCZ 200 mg 投与開始後に中等度のそう痒症を発現し, Day 3 に治験薬投与を中止した。本事象は, 治験薬投与中止以外特に処置を要することなく Day 7 に消失した。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 (5.3.5.1-2-A2201 試験-14.3.3 項) 。
- **そう痒症 : A1306 試験 LCZ 400 mg 群, 被験者 1617015, 57 歳, 男性, 日本**  
本被験者は, Day 2 に軽度のそう痒症を発現し, Day 4 に治験薬投与を中止した。本事象は治験薬投与中止以外特に処置を要することなく Day 5 に消失した。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 (5.3.5.1-4-A1306 試験-14.3.3 項) 。
- **薬疹 : A2316 試験, 発現時の LCZ 投与量 200 mg, 被験者 1093002, 68 歳, 男性, 台湾**  
本被験者は, Day 32 に軽度の薬疹を発現し, 同日治験薬投与を中止した。薬疹に対し fexofenadine hydrochloride, diphenhydramine, locasalen, urea が投与されたが, 最終観察

時点で事象は持続中であった。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（5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項）。

● **発疹：A2315 試験 LCZ 400 mg 群，被験者 1014033，70 歳，男性，中国**

本被験者は，Day 27 に中等度の発疹を発現し，Day 28 に治験薬投与を中止した。発疹に対して herbal preparation (calamine lotion)，chlorpheniramine，ascorbic acid が投与されたが，最終観察時点で事象は持続中であった。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（5.3.5.1-9-A2315 試験-14.3.3 項）

● **顔面腫脹：A2315 試験 LCZ 400 mg 群，被験者 2015013，58 歳，女性，台湾**

本被験者は，Day 4 に中等度の顔面腫脹を発現し，Day 7 に治験薬投与を中止した。顔面腫脹に対して levocetirizine が投与され，事象は Day 8 に消失した。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。なお，本事象は AAC により「血管浮腫」と判定された（5.3.5.1-9-A2315 試験-14.3.3 項）。

**Table 2-85 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 + 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 (%)
Hypersensitivity (SMQ) (broad)	過敏症(SMQ) (broad)	9 (2.8)	88 (2.8)	1 (0.8)	89 (2.7)	27 (2.0)	0	11 (1.7)	15 (2.7)	5 (3.0)
Severity										
Mild	軽度	6 (1.9)	74 (2.4)	1 (0.8)	75 (2.3)	23 (1.7)	0	8 (1.3)	9 (1.6)	5 (3.0)
Moderate	中等度	3 (0.9)	14 (0.4)	0	14 (0.4)	3 (0.2)	0	2 (0.3)	5 (0.9)	0
Severe	高度	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	20 (0.6)	0	20 (0.6)	3 (0.2)	0	2 (0.3)	4 (0.7)	2 (1.2)
SAEs	重篤な有害事象	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	5 (0.2)	0	5 (0.2)	2 (0.1)	0	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.6)
Allergic bronchitis (PT)	アレルギー性気管支炎 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Allergic cough (PT)	アレルギー性咳嗽 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	1 (0.2)	0	0
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Application site rash (PT)	適用部位発疹 (PT)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Asthma (PT)	喘息 (PT)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Bronchial hyperreactivity (PT)	気管支反応性亢進 (PT)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis (PT)	結膜炎 (PT)	1 (0.3)	3 (0.1)	0	3 (0.1)	3 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.5)	0
Conjunctivitis allergic (PT)	アレルギー性結膜炎 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0
Dermatitis (PT)	皮膚炎 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	2 (0.3)	0	1 (0.6)
Dermatitis allergic (PT)	アレルギー性皮膚炎 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Dermatitis atopic (PT)	アトピー性皮膚炎 (PT)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0

		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 (%)
Dermatitis contact (PT)	接触皮膚炎 (PT)	0	6 (0.2)	1 (0.8)	7 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0
Dermatitis infected (PT)	感染性皮膚炎 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Drug eruption (PT)	薬疹 (PT)	0	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity (PT)	薬物過敏症 (PT)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Eczema (PT)	湿疹 (PT)	1 (0.3)	7 (0.2)	0	7 (0.2)	5 (0.4)	0	0	0	0
Eosinophil count increased (PT)	好酸球数増加 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Eosinophilia (PT)	好酸球増加症 (PT)	0	3 (0.1)	0	3 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0
Erythema (PT)	紅斑 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Eyelid oedema (PT)	眼瞼浮腫 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Flushing (PT)	潮紅 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	0
Generalised oedema (PT)	全身性浮腫 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Gingival swelling (PT)	歯肉腫脹 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	1 (0.1)	0	0	0	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	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Lip oedema (PT)	口唇浮腫 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Mouth ulceration (PT)	口腔内潰瘍形成 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.2)	0
Photosensitivity reaction (PT)	光線過敏性反応 (PT)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Pruritus (PT)	そう痒症 (PT)	1 (0.3)	13 (0.4)	0	13 (0.4)	1 (0.1)	0	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (1.2)
Pruritus generalised (PT)	全身性そう痒症 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Rash (PT)	発疹 (PT)	0	12 (0.4)	0	12 (0.4)	4 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Rhinitis allergic (PT)	アレルギー性鼻炎 (PT)	1 (0.3)	14 (0.4)	0	14 (0.4)	2 (0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.6)
Seasonal allergy (PT)	季節性アレルギー (PT)	2 (0.6)	3 (0.1)	0	3 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Stomatitis (PT)	口内炎 (PT)	1 (0.3)	5 (0.2)	0	5 (0.2)	0	0	0	0	0
Swelling face (PT)	顔面腫脹 (PT)	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Urticaria (PT)	蕁麻疹 (PT)	1 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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。

### (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を Table 2-86 に示す。

「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。

SAF 全体で 2 名以上に発現した PT 別の事象は、アレルギー性鼻炎が 7 名、季節性アレルギーが 6 名、湿疹が 5 名、結膜炎及び皮膚炎が各 2 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。血管浮腫を除くいずれの事象も、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 (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1)。血管浮腫は治験薬の投与中止に至り、治験薬との関連が否定されなかった。本事象は AAC により「血管浮腫」と判定されており、詳細は 2.1.5.4 (3) 項に示す。

**Table 2-86 発現時の実投与法別の「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 (A2219E1 試験, SAF)**

		LCZ 単独投与 N = 340 n (%)	LCZ 併用投与 N = 113 n (%)	Total <sup>a)</sup> N = 341 n (%)
Hypersensitivity (SMQ) (broad)	過敏症 (SMQ) (broad)	25 (7.4)	4 (3.5)	28 (8.2)
<b>Severity</b>				
Mild	軽度	20 (5.9)	4 (3.5)	23 (6.7)
Moderate	中等度	5 (1.5)	0	5 (1.5)
Severe	高度	0	0	0
AEs suspected to be related to study drug	副作用	1 (0.3)	0	1 (0.3)
SAEs	重篤な有害事象	0	0	0
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Angioedema (PT)	血管浮腫 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Conjunctivitis (PT)	結膜炎 (PT)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Conjunctivitis allergic (PT)	アレルギー性結膜炎 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Dermatitis (PT)	皮膚炎 (PT)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Dermatitis contact (PT)	接触皮膚炎 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Eczema (PT)	湿疹 (PT)	5 (1.5)	0	5 (1.5)
Eosinophil count increased (PT)	好酸球数増加 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Mouth ulceration (PT)	口腔内潰瘍形成 (PT)	0	1 (0.9)	1 (0.3)
Pruritus (PT)	そう痒症 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Rash (PT)	発疹 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Rhinitis allergic (PT)	アレルギー性鼻炎 (PT)	7 (2.1)	1 (0.9)	7 (2.1)
Seasonal allergy (PT)	季節性アレルギー (PT)	4 (1.2)	2 (1.8)	6 (1.8)
Stomatitis (PT)	口内炎 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Urticaria (PT)	蕁麻疹 (PT)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

Source : 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-4.1, Table 11.2.1~Table 11.2.4

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。

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を Table 2-87 に示す。

「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 群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は、湿疹 (3 名) 及び結膜炎 (2 名) 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 (5.3.5.3-5-A2216 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 2-87 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 (A2216 試験, SAF)**

		LCZ N = 229 n (%)	OLM N = 225 n (%)
Hypersensitivity (SMQ) (broad)	過敏症 (SMQ) (broad)	11 (4.8)	10 (4.4)
Severity			
Mild	軽度	9 (3.9)	7 (3.1)
Moderate	中等度	2 (0.9)	1 (0.4)
Severe	高度	0	2 (0.9)
AEs suspected to be related to study drug	副作用	0	0
SAEs	重篤な有害事象	0	1 (0.4)
AE leading to discontinuation	中止に至った有害事象	0	1 (0.4)
Conjunctivitis (PT)	結膜炎 (PT)	2 (0.9)	0
Dermatitis (PT)	皮膚炎 (PT)	0	1 (0.4)
Dermatitis atopic (PT)	アトピー性皮膚炎 (PT)	1 (0.4)	0
Eczema (PT)	湿疹 (PT)	3 (1.3)	0
Eosinophilia (PT)	好酸球増加症 (PT)	0	1 (0.4)
Erythema (PT)	紅斑 (PT)	1 (0.4)	0
Pruritus (PT)	そう痒症 (PT)	1 (0.4)	2 (0.9)
Pruritus generalised (PT)	全身性そう痒症 (PT)	1 (0.4)	1 (0.4)
Rash (PT)	発疹 (PT)	0	4 (1.8)
Respiratory failure (PT)	呼吸不全 (PT)	0	1 (0.4)
Seasonal allergy (PT)	季節性アレルギー (PT)	1 (0.4)	0
Swollen tongue (PT)	舌腫脹 (PT)	1 (0.4)	0
Urticaria (PT)	蕁麻疹 (PT)	0	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 2.1-8 , Table 11.5.1~Table 11.5.4

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。

#### **(4) 特別な患者集団**

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 (5.3.5.3-5-A1304 試験, A1304 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

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 (5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 2.1-8)。

## **2.2 個別有害事象の文章による説明**

死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は, すべて各試験総括報告書に示した。

### 3 臨床検査値の評価

血液生化学的検査項目のうち、カリウム（高値）は 2.1.5.2 項、クレアチニン（高値）及び BUN（高値）は 2.1.5.3 項、肝機能検査値（高値）は 2.1.5.5 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 2.1.5.6 項、血糖（低値）は 2.1.5.8 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。

#### 3.1 血液学的検査

##### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF では、いずれの血液学的検査項目も、LCZ 単独投与群でのベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.3-2-Table 3.1-1A）。また、「血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動」のうち、LCZ 単独投与群で 5%以上の被験者で認められた項目はなく（5.3.5.3-2-Table 3.1-2A）、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又は下限を下回った被験者の割合は、いずれの項目も、LCZ 単独投与群とプラセボ群で同程度であった（5.3.5.3-2-Table 3.1-3A）。

##### (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 では、いずれの血液学的検査項目も、LCZ 単独投与群でのベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.3-4-Table 3.1-1B）。また、「血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動」のうち、LCZ 単独投与群で 5%以上の被験者で認められた項目はなく（5.3.5.3-4-Table 3.1-2B）、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又は下限を下回った被験者の割合は、いずれの項目も、LCZ 単独投与群とプラセボ群、OLM 群、又は VAL 群で同程度であった（5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS）。

#### LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

いずれの血液学的検査項目も、LCZ + AML 群のベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.3-4-Table 3.1-1B）。また、「血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動」のうち、LCZ + AML 群で 5%以上の被験者で認められた項目はなく（5.3.5.3-4-Table 3.1-2B）、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又は下限を下回った被験者の割合は、いずれの項目も、LCZ + AML 群と AML 群で同程度であった（5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS）。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF 全体では、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 (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.3)。

「血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動」のうち、SAF 全体で 5%以上の被験者で認められた項目は、「白血球数の 50%超の増加」7.4% (25/338 名) であった。これらの被験者のうち 2 名は基準値を超えて白血球数が増加したが、その他の被験者はいずれも基準範囲内の変動であった (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.1)。

血液学的検査のうち、ヘマトクリット、赤血球数、及び単球は、SAF 全体の 10%以上の被験者で、ベースライン基準範囲内からベースライン後に最低値が基準値下限未満へと変動した。一方、好酸球の割合は、SAF 全体の 10%以上の被験者で、ベースライン基準範囲内からベースライン後に最高値が基準値上限超へと変動した (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.5)。

#### A2216 試験

A2216 試験 SAF では、LCZ 群の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、OLM 群と大きな違いはなかった (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.1)。

いずれの血液学的検査項目も、「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、及び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又は下限を下回った被験者の割合は、LCZ 群及び OLM 群ともに低かった (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.2, Table 14.3-2.4)。

## 3.2 血液生化学的検査

### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF では、最終評価時の尿酸のベースラインからの平均変化量 (SD) は、プラセボ群で-0.6 (53.98)  $\mu\text{mol/L}$ 、LCZ 単独投与群で-12.7 (53.41)  $\mu\text{mol/L}$  であり、LCZ 単独投与群で尿酸が減少する傾向が認められた。尿酸を含め、いずれの血液生化学的検査項目も、LCZ 単独投与群の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 (5.3.5.3-2-Table 3.1-1A)。

「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」では、「BUN の 50%超の増加」(2.1.5.3 (1) 項) 及び「カリウムの 20%超の増加」(2.1.5.2 (1) 項) 以外、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 (5.3.5.3-2-Table 3.1-2A)。また、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又は下限を下回った被験者の割合は、いずれの項目も、LCZ 単独投与群とプラセボ群と同程度であった (5.3.5.3-2-Table 3.1-3A)。

「カリウム、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その割合を Table 3-1 に示す。

LCZ 単独投与群では、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 1.5% (14/926 名) であったが、その割合は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、LCZ 単独投与群で、「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者はいなかった。

**Table 3-1 投与群別の「カリウム、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その割合：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）**

Parameter	Placebo N = 323 n/m (%)	LCZ 100 mg N = 256 n/m (%)	LCZ 200 mg N = 270 n/m (%)	LCZ 400 mg N = 410 n/m (%)	LCZ 単独投与 N = 936 n/m (%)	VAL N = 636 n/m (%)	VAL + AHU N = 562 n/m (%)	AHU N = 165 n/m (%)
Potassium								
< 3.5 mmol/L	10/321 (3.1)	3/254 (1.2)	3/266 (1.1)	8/406 (2.0)	14/926 (1.5)	11/625 (1.8)	15/554 (2.7)	4/163 (2.5)
Na								
< 130 mmol/L	1/321 (0.3)	0/254 (0.0)	0/266 (0.0)	0/406 (0.0)	0/926 (0.0)	1/625 (0.2)	1/554 (0.2)	0/163 (0.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 3.2-1A

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

## (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 では、最終評価時の尿酸のベースラインからの平均変化量 (SD) は、プラセボ群で -0.6 (53.98)  $\mu\text{mol/L}$ , LCZ 単独投与群で -16.4 (52.72)  $\mu\text{mol/L}$ , OLM 群で 2.3 (49.14)  $\mu\text{mol/L}$ , VAL 群で 3.7 (63.33)  $\mu\text{mol/L}$  であり、LCZ 単独投与群で尿酸が減少する傾向が認められた。尿酸を含め、いずれの血液生化学的検査項目にも、LCZ 単独投与群の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 (5.3.5.3-4-Table 3.1-1B)。

「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」では、「BUN の 50%超の増加」(2.1.5.3 (2) 項) 及び「カリウムの 20%超の増加」(2.1.5.2 (2) 項) 以外、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 (5.3.5.3-4-Table 3.1-2B)。尿酸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 OLM 群と比較して低く、プラセボ群及び VAL 群と同程度であった [プラセボ群 3.3% (10/299 名), LCZ 単独投与群 5.2% (160/3068 名), OLM 群 11.7% (156/1332 名), VAL 群 3.2% (19/589 名), 以下同順]。また、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 群と比較して高かったが、OLM 群と同程

度であった [4.7% (14/296 名) , 10.1% (310/3061 名) , 10.5% (140/1332 名) , 4.3% (25/584 名) ] (5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS)。それ以外の項目は、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又は下限を下回った被験者の割合は、LCZ 単独投与群、プラセボ群、OLM群、VAL群と同程度であった。

「カリウム、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その割合を Table 3-2 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は、LCZ 単独投与群で 3.0% (93/3118 名) であったが、その割合はプラセボ群、OLM 群、及び VAL 群と同程度であった。「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者は LCZ 単独投与群で 0.1% (2/3118 名) であり、他の投与群と同程度であった。

### LCZ と AML の併用投与と AML 単独投与の比較

いずれの血液生化学的検査項目も、LCZ + AML 群の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 (5.3.5.3-4-Table 3.1-1B)。

「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」では、「BUN の 50%超の増加」(2.1.5.3 (2) 項) 及び「カリウムの 20%超の増加」(2.1.5.2 (2) 項) 以外に、「カリウムの 20%超の減少」が LCZ + AML 群で 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での変動であった (5.3.5.3-4-Table 3.1-2B)。また、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又は下限を下回った被験者の割合は、いずれの項目も、LCZ + AML 群と AML 群で大きな差はなかった (5.3.5.3-5-Table 3.1-3B-JSCS)。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は、LCZ + AML 群で 15.7% (20/127 名) であり、AML 群と比較し低かった。また、LCZ + AML 群では「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者はいなかった (Table 3-2)。

**Table 3-2 投与群別の「カリウム、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その割合：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

	Placebo	LCZ 単独投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML	VAL	VAL + AHU	AHU
	N = 323	N = 3142	N = 130	N = 3272	N = 1352	N = 136	N = 636	N = 562	N = 165
Parameter	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
Potassium									
< 3.5 mmol/L	10/321 (3.1)	93/3118 (3.0)	20/127 (15.7)	113/3245 (3.5)	35/1343 (2.6)	26/135 (19.3)	11/625 (1.8)	15/554 (2.7)	4/163 (2.5)
Na									
< 130 mmol/L	1/321 (0.3)	2/3118 (0.1)	0/127 (0.0)	2/3245 (0.1)	1/1343 (0.1)	0/135 (0.0)	1/625 (0.2)	1/554 (0.2)	0/163 (0.0)

Source : 5.3.5.3-4-Table 3.2-1B

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF 全体では、最終評価時の尿酸のベースラインからの平均変化量 (SD) は、-13.8 (58.32)  $\mu\text{mol/L}$  であった。尿酸を含め、いずれの血液生化学的検査項目も、SAF 全体での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 (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.4)。

「血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動」のうち、SAF 全体で 5%以上の被験者で認められた項目は、「BUN の 50%超の増加」 (2.1.5.3 (3) 項) 及び「カリウムの 20%超の増加」 (2.1.5.2 (3) 項) 以外に、「T-Bil の 100%超の増加」, 「カリウムの 20%超の減少」であったが、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 (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.2)。

血液生化学的検査のうち、総コレステロール, トリグリセリド, CK, 尿酸は、SAF 全体の 10%以上の被験者で、ベースライン基準範囲内からベースライン後に最高値が基準値上限超へと変動した (5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.6)。

「カリウム, 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その割合を Table 3-3 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は SAF 全体で 2.6% (9/340 名), 「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者はいなかった。

**Table 3-3 投与方法別の「カリウム, 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その割合：治療期 (A2219E1 試験, SAF)**

Laboratory test	Criterion	LCZ	LCZ	LCZ	LCZ	LCZ	LCZ	Total
		200 mg	400 mg	400 mg + AML	400 mg + AML + HCTZ	単独投与	併用投与	
		N = 139	N = 89	N = 109	N = 4	N = 228	N = 113	N = 341
		m n (%)	m n (%)	m n (%)	m n (%)	m n (%)	m n (%)	m n (%)
Potassium	< 3.5 mmol/L	139 1 (0.7)	89 5 (5.6)	108 3 (2.8)	4 0 (0.0)	228 6 (2.6)	112 3 (2.7)	340 9 (2.6)
Na	< 130 mmol/L	139 0 (0.0)	89 0 (0.0)	108 0 (0.0)	4 0 (0.0)	228 0 (0.0)	112 0 (0.0)	340 0 (0.0)

Source : 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-2.7

n = A2219E1 試験のベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = A2219E1 試験のベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

投与方法別の定義は Table 1-11 参照。

#### A2216 試験

A2216 試験 SAF では、最終評価時の尿酸のベースラインからの平均変化量 (SD) は、LCZ 群で -12.6 (66.61)  $\mu\text{mol/L}$ , OLM 群で 6.9 (74.32)  $\mu\text{mol/L}$  であり、LCZ 群で尿酸が減少する傾向が認められた。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 (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.1)。

「血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動」のうち、LCZ 群の 20%以上の被験者で認められた項目は、「BUN の 50%超の増加」であり、LCZ 群で 23.7%、OLM 群で 27.9%の被験者で認められた (2.1.5.3 (3) 項)。

血液生化学的検査のうち、尿酸は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が LCZ 群 (8.8%) で OLM 群 (20.8%) と比較して低かった。それ以外の項目は、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又は下限を下回った被験者の割合は、LCZ 群と OLM 群で同程度であった (5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.5)。

「カリウム、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その割合を Table 3-4 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は、OLM 群で 1.4% (3/222 名) であり、LCZ 群では認められなかった。また、「Na が 130 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は、LCZ 群で 0.4% (1/224 名) であり、OLM 群では認められなかった。

**Table 3-4 投与群別の「カリウム、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その割合：治療期 (A2216 試験, SAF)**

Laboratory test	Criterion	LCZ	OLM
		N = 229 n/m (%)	N = 225 n/m (%)
Potassium	< 3.5 mmol/L	0/224 (0.0)	3/222 (1.4)
Na	< 130 mmol/L	1/224 (0.4)	0/222 (0.0)

Source : 5.3.5.1-7-A2216 試験-Table 14.3-2.3

n = A2216 試験のベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = A2216 試験のベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

## 4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

### 4.1 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（1.1.2.1.3 項）に該当した被験者の割合について、2.1.5.1 項で「低血圧」に関連する有害事象と併せて評価した。

### 4.2 心電図

本項では、短期プラセボ対照試験の A2219 試験，短期比較対照試験の A1306 試験，長期投与試験の A2219E1 試験の標準 12 誘導心電図の結果を示す。

#### (1) 短期プラセボ対照試験

##### A2219 試験

A2219 試験の SAF では、LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群のいずれの投与群も，ベースライン「臨床的に有意でない所見」から最終評価時に「臨床的に有意な所見」へと変化した被験者はいなかった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.3-3.5）。

#### (2) 短期比較対照試験

##### A1306 試験

A1306 試験の SAF では、ベースライン「臨床的に有意でない所見」から最終評価時に「臨床的に有意な所見」へと変化した被験者は LCZ 200 mg 群で 0.3%（1/386 名），400 mg 群で 0.3%（1/385 名），OLM 群で 1.6%（6/387 名）であった。一方で、LCZ 200 mg 群では、ベースライン「臨床的に有意な所見」から最終評価時に「臨床的に有意でない所見」へと変化した被験者の割合は 0.5%（2/386 名）であった（5.3.5.1-4-A1306 試験-Table 14.3-3.7）。

LCZ 投与群の最終観察時の「臨床的に有意な所見」はいずれも有害事象（心房細動 1 名，上室性期外収縮 1 名）として報告され，LCZ 400 mg 群の 1 名の上室性期外収縮は治験薬との関連を否定されなかった（5.3.5.1-4-A1306 試験-Listing 16.2.9-1.2，5.3.5.3-5-A1306 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

#### (3) 長期投与試験

A2219E1 試験の SAF 全体では、ベースライン「臨床的に有意でない所見」から最終評価時に「臨床的に有意な所見」へと変化した被験者の割合は 2.3%（8/341 名）であった。一方で、ベースライン「臨床的に有意な所見」から最終評価時に「臨床的に有意でない所見」へと変化した被験者の割合も 2.3%（8/341 名）であった（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Table 14.3-3.5）。

## 5 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 5.1 内因性要因

#### 5.1.1 部分集団の検討

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〕別の安全性を評価した。日本人集団では、主に有害事象、「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」、「体位変換に伴う血圧変化」の結果を、部分集団別では、有害事象の結果を示す。なお、部分集団別の「カリウムの臨床的に注目すべき測定値」及び「体位変換に伴う血圧変化」に該当した被験者の割合については 2.1.5 項に示す。

##### 5.1.1.1 日本人集団

短期プラセボ対照試験、短期比較対照試験、及び長期投与試験で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。本項では、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（A2219E1 試験）での日本人集団の安全性の結果を示し、A1306 試験の安全性の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

###### 5.1.1.1.1 短期プラセボ対照試験

本項では、短期プラセボ対照試験として安全性データを併合した 3 試験（A2219 試験、A2201 試験、A2223 試験）のうち、日本人が含まれた A2219 試験の結果を示す。

A2219 試験では、全集団 389 名中 179 名の日本人被験者がランダム化され、全員が割り付けられた治験薬を服薬し、166 名（92.7%）が治療期を完了した。治療期中止した被験者の割合は、プラセボ群が最も高かった。治療期中止理由は、効果不十分が全体で最も多く、次いで有害事象の順に多かった。これらの中止理由はいずれもプラセボ群での割合が最も高かった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-1.2j）。

RAN の日本人集団全体では、男性が約 8 割を占め、年齢の平均値は 53.1 歳であり、65 歳以上の被験者が約 2 割であった。高血圧罹病期間の平均値は 6.2 年であった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.1j）。ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 155.9 mmHg 及び 100.4 mmHg であった（5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-3.2j）。

## (1) 有害事象

A2219 試験 SAF の日本人集団での、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を [Table 7-5](#)、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 7-6](#) に、それぞれ投与群別に示す。

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)]。

LCZ 単独投与群で発現率が最も高かった有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」(16.2%) であり、その発現率はプラセボ群 (16.3%) と同程度であった。また、全集団と同様に、PT 別では上咽頭炎 (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。LCZ 単独投与群の下痢、咽頭炎、咳嗽、上気道の炎症、肝損傷の発現率はプラセボ群と比較して 1%以上高かったが、咽頭炎 (LCZ 100 mg 群 0%, 200 mg 群 0%, 400 mg 群 4.4%) を除き、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 ([Table 7-6](#))。

重症度が高度と判断された有害事象はなく、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 (5.3.5.1-1-A2219 試験-[Table 14.3.1-1.3j](#))。

死亡及び日本人被験者での重篤な有害事象は認められなかった。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) のみであった。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 (5.3.5.3-5-A2219 試験-[Listing 16.2.7-1.1](#), 5.3.5.1-1-A2219 試験-[14.3.3](#) 項)。

## (2) 臨床検査

A2219 試験 SAF の日本人集団で、最終評価時の尿酸のベースラインからの平均変化量 (SD) は、プラセボ群で-2.0 (48.46)  $\mu\text{mol/L}$ , LCZ 100 mg 群で-24.1 (54.71)  $\mu\text{mol/L}$ , LCZ 200 mg で-9.6 (38.26)  $\mu\text{mol/L}$ , LCZ 400 mg で-20.3 (42.27)  $\mu\text{mol/L}$  であり、LCZ 投与後に尿酸が減少する傾向が認められた。全集団と同様に、尿酸を含め、いずれの血液学的及び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 (5.3.5.1-1-A2219 試験-[Table 14.3-2.3j](#), [Table 14.3-2.4j](#))。また、ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者が LCZ 400 mg 群で 1 名、「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者がプラセボ群で 2 名、LCZ 200 mg 群で 1 名、400 mg 群で 2 名に報告されたが、いずれの被験者も最終評価時までには基準範囲内に回復した ([Table 7-7](#), 5.3.5.1-1-A2219 試験-[Listing 16.2.8-1.2](#))。

### (3) バイタルサイン

A2219 試験 SAF の日本人集団での、投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-10 に示す。

投与群別の「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は、ベースラインでプラセボ群 0% (0/43 名), LCZ 100 mg 群 2.3% (1/43 名), 200 mg 群 4.2% (2/48 名), 400 mg 群 2.2% (1/45 名), 最終評価時でそれぞれ 2.3% (1/43 名), 0% (0/43 名), 0% (0/48 名), 4.4% (2/45 名) であり, LCZ 投与後にその割合が高くなる傾向は認められなかった。また, 起立性低血圧により治験を中止した被験者もいなかった (Table 7-8)。

#### 5.1.1.1.2 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, 本文中は, LCZ 単独投与群と OLM 群の結果に着目して要約する。

短期比較対照試験では, 全集団 4639 名中 1627 名の日本人被験者がランダム化され, 1540 名 (94.7%) が治療期を完了し, 87 名 (5.3%) が治療期完了前に中止した。治療期中止した被験者の割合は, LCZ 単独投与群と OLM 群で大きな違いはなかった。またいずれの投与群も, 有害事象, 効果不十分により中止した被験者が多かった (5.3.5.3-2-Table 1.1-1BJ, Table 1.2-1BJ)。

RAN/FAS の日本人集団全体では, 男性が約 7 割を占め, 年齢の平均値は 59.8 歳であり, 65 歳以上の被験者が 4 割であった。高血圧罹病期間の平均値は 8.5 年であった。ベースラインの msSBP 及び msDBP の平均値はそれぞれ 157.7 mmHg 及び 94.0 mmHg であった (5.3.5.3-2-Table 1.3-1BJ, Table 1.3-2BJ)。

### (1) 有害事象

短期比較対照試験 SAF の日本人集団での, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 7-9, 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 7-10 に, それぞれ投与群別に示す。

投与群別の有害事象発現率は, LCZ 単独投与群 [37.8% (386/1021 名)] と OLM 群で [40.6% (203/500 名)] で同程度であった。

LCZ 単独投与群で発現率が最も高かった有害事象は, SOC 別では「感染症および寄生虫症」(18.4%) であり, その発現率は OLM 群 (17.6%) と同程度であった (Table 7-9)。また, PT 別では上咽頭炎 (13.2%) であり, その発現率も OLM 群 (12.6%) と同程度であった (Table 7-10)。

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冠動脈硬化症及び肝胆道系疾患 (同一被験者 1 名), 不整脈, 並びにくも膜下出血であった。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、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（5.3.5.3-2-Table 2.1-2BJ, 5.3.5.3-5-A1306 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-4-A1306 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項）。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（5.3.5.3-2-Table 2.1-5BJ）。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（5.3.5.3-5-A2219 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-1-A2219 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A1306 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-4-A1306 試験-14.3.3 項, 5.3.5.3-5-A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-5-A2316 試験-14.3.3 項）。

## (2) 臨床検査

短期比較対照試験 SAF の日本人集団では、最終評価時の尿酸のベースラインからの平均変化量（SD）は、プラセボ群で $-2.0$ （48.46） $\mu\text{mol/L}$ 、LCZ 単独投与群で $-19.6$ （46.97） $\mu\text{mol/L}$ 、OLM 群で $1.5$ （40.69） $\mu\text{mol/L}$  であり、LCZ 単独投与群で尿酸が減少する傾向が認められた。尿酸を含め、いずれの血液学的及び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（5.3.5.3-2-Table 3.1-1BJ）。

また、LCZ 単独投与群でベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが  $5.5$  mmol/L 超」に該当した被験者の割合は 1.8%（18/1020 名）であり、OLM 群 [0.8%（4/499 名）] と同程度であった。「カリウムが  $6.0$  mmol/L 以上」に該当した被験者は LCZ 単独投与群で 2 名であったが、OLM 群では認められなかった。LCZ 単独投与群の 2 名のカリウム増加は有害事象（高カリウム血症 1 名、血中カリウム増加 1 名）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、いずれの被験者も最終評価時までに基準範囲内に回復した（5.3.5.1-5-A2316 試験-Listing 16.2.8-1.1, 5.3.5.1-4-A1306 試験-Listing 16.2.8-1.2）。LCZ 単独投与群で「カリウムが  $3.5$  mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は 0.8%（8/1020 名）であり、OLM 群 [0.2%（1/499 名）] と同程度であった（Table 7-11）。

## (3) バイタルサイン

短期比較対照試験 SAF の日本人集団での、投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-16 に示す。

投与群別の「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は、ベースラインで LCZ 単独投与群 3.4% (35/1021 名), OLM 群 3.2% (16/500 名), 最終評価時でそれぞれ 2.3% (23/1021 名), 2.2% (11/500 名) であり, LCZ 投与後にその割合が高くなる傾向は認められなかった。また, 起立性低血圧により治験を中止した被験者もいなかった (Table 7-12)。

#### 5.1.1.1.3 長期投与試験

A2216 試験 SAF の日本人集団は 6 名 (1.3%) と少ないことから, 本項では A2219E1 試験の結果を示す。A2216 試験 SAF の日本人集団で, 死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験では, SAF 341 名中 157 名が日本人であり, 全員が治験薬を服薬し, 148 名 (94.3%) が治療期を完了し, 9 名 (5.7%) が中止した。治療期中止理由は, 同意撤回が全体で最も多く, 次いで有害事象の順に多かった (5.3.5.3-2-Table 14.1-1.1J)。

SAF の日本人集団では, 男性が 85.4% を占め, 年齢の平均値は 53.1 歳, 65 歳以上の被験者が約 2 割, 高血圧罹病期間の平均値は 6.1 年であった (5.3.5.3-2-Table 14.1-3.1J)。ベースライン時 (先行する A2219 試験の Week 0) の msSBP 及び msDBP の平均値は 155.1 mmHg 及び 100.3 mmHg であった (5.3.5.3-2-Table 14.1-3.2J)。

#### (1) 有害事象

A2219E1 試験 SAF の日本人集団での, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 7-13, PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率 (全体で発現率 2%以上) を Table 7-14 に, それぞれ発現時の実投与法別に示す。

有害事象発現率は 66.2% (104/157 名) であり, 全集団と同程度であった。SOC 別では「感染症および寄生虫症」 (38.9%) の発現率が最も高く, 次いで, 「神経系障害」 (15.9%), 「胃腸障害」 (10.2%) の順に発現率が高く, 報告された事象の種類は全集団と同様であった (Table 7-13)。PT 別では, 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 (Table 7-14)。

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 名のほかに虫垂炎が 1 名報告された。脳梗塞 (発現時の実投与法 LCZ 200 mg) 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, 薬物治療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 (発現時の実投与法 LCZ 200 mg) 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), 不眠症を除き, 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。脳梗塞は後遺症が残るものの消失したが, その他の事象は, 最終観察時も持続中であった (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.2-1-A2219E1 試験-14.3.3 項)。

## (2) 臨床検査

A2219E1 試験 SAF の日本人集団では、最終評価時の尿酸のベースラインからの平均変化量 (SD) は $-21.7 (56.23) \mu\text{mol/L}$ であった。尿酸を含め、いずれの血液学的及び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 (5.3.5.3-2-Table 14.3-2.3J, Table 14.3-2.4J)。

A2219E1 試験のベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが  $3.5 \text{ mmol/L}$  未満」に該当した被験者の割合は 1.9% (3/157 名) また、「カリウムが  $5.5 \text{ mmol/L}$  超」に該当した被験者は 0.6% (1/157 名) であったが、「カリウムが  $6.0 \text{ mmol/L}$  以上」に該当した被験者は認められなかった。「BUN が  $14.28 \text{ mmol/L}$  超」, 「クレアチニンが  $176.8 \mu\text{mol/L}$  超」 「Na が  $130 \text{ mmol/L}$  未満」に該当した被験者は認められなかった (Table 7-15)。

## (3) バイタルサイン

A2219E1 試験 SAF の日本人集団での、投与方法別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合を Table 7-16 に示す。

「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、ベースラインで 2.5% (4/157 名), 最終評価時で 1.3% (2/157 名), A2219E1 試験のベースライン後のいずれかの評価時点で 5.7% (9/157 名) であった。全集団と同様、「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ベースラインと最終評価時で同程度であり、治験薬の投与期間の延長に伴ってその割合が高くなる傾向は認められなかった。また、起立性低血圧により治験を中止した被験者もいなかった (5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

### 5.1.1.2 性別

短期プラセボ対照試験, 短期比較対照試験 (A1306 試験を含む), 長期投与試験 (A2219E1 試験及び A2216 試験) を対象に、性別の有害事象を検討した結果, LCZ 投与時に発現した有害事象及びその発現率に、性別で大きな違いは認められなかった。

#### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での、性別、投与群別、PT 別有害事象発現被験者数及び発現率 (全集団のプラセボ群又は LCZ 投与群のいずれかで発現率 2%以上) を Table 5-1 に示す。

LCZ 単独投与群の性別の有害事象発現率は、男性が 29.2% (164/562 名), 女性が 31.8% (119/374 名) であり、性別で大きな違いは認められなかった。また、男性、女性ともに、LCZ の用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

PT 別では、性別によらず、LCZ 単独投与群では、上咽頭炎、頭痛、上気道感染の発現率が高かった。いずれの事象も、男性、女性ともに、LCZ 単独投与群の発現率はプラセボ群と比較して低い又は同程度であり、また、LCZ の用量増加に伴う発現率の増加も、性別による発現率の大きな違いも認められなかった。

**Table 5-1** 性別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群又は LCZ 投与群のいずれかで発現率 2%以上）：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）

PT		Male					Female				
		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与
		N = 191 n (%)	N = 155 n (%)	N = 166 n (%)	N = 241 n (%)	N = 562 n (%)	N = 132 n (%)	N = 101 n (%)	N = 104 n (%)	N = 169 n (%)	N = 374 n (%)
Any PT	合計	59 (30.9)	40 (25.8)	50 (30.1)	74 (30.7)	164 (29.2)	44 (33.3)	34 (33.7)	29 (27.9)	56 (33.1)	119 (31.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (3.1)	7 (4.5)	5 (3.0)	10 (4.1)	22 (3.9)	4 (3.0)	4 (4.0)	3 (2.9)	2 (1.2)	9 (2.4)
Headache	頭痛	12 (6.3)	1 (0.6)	5 (3.0)	7 (2.9)	13 (2.3)	5 (3.8)	4 (4.0)	4 (3.8)	2 (1.2)	10 (2.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (1.6)	6 (3.9)	1 (0.6)	6 (2.5)	13 (2.3)	1 (0.8)	5 (5.0)	2 (1.9)	2 (1.2)	9 (2.4)
Diarrhoea	下痢	3 (1.6)	2 (1.3)	0	2 (0.8)	4 (0.7)	4 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (3.6)	8 (2.1)
Dizziness	浮動性めまい	5 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.2)	6 (1.1)	2 (1.5)	0	2 (1.9)	4 (2.4)	6 (1.6)
Hypertension	高血圧	4 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1Ac, Table 2.1-1A

PT は全集団の 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。

## (2) 短期比較対照試験

### 短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での，性別，投与群別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，又は VAL 群で発現率 2%以上）を Table 5-2 に示す。

LCZ 単独投与群の性別の有害事象発現率は，男性が 30.4%（555/1827 名），女性が 34.9%（459/1315 名）であり，男性と比べて女性の発現率が高かった。しかしながら，同様の傾向が OLM 群でも認められた。

PT 別では，LCZ 単独投与群では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。

**Table 5-2 性別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，又は VAL 群で発現率 2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

PT		Male				Female			
		Placebo	LCZ 単独投与	OLM	VAL	Placebo	LCZ 単独投与	OLM	VAL
		N = 191 n (%)	N = 1827 n (%)	N = 794 n (%)	N = 375 n (%)	N = 132 n (%)	N = 1315 n (%)	N = 558 n (%)	N = 261 n (%)
Any PT	合計	59 (30.9)	555 (30.4)	250 (31.5)	86 (22.9)	44 (33.3)	459 (34.9)	190 (34.1)	61 (23.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (3.1)	99 (5.4)	38 (4.8)	2 (0.5)	4 (3.0)	62 (4.7)	30 (5.4)	5 (1.9)
Headache	頭痛	12 (6.3)	26 (1.4)	9 (1.1)	12 (3.2)	5 (3.8)	27 (2.1)	15 (2.7)	7 (2.7)
Dizziness	浮動性めまい	5 (2.6)	21 (1.1)	8 (1.0)	2 (0.5)	2 (1.5)	25 (1.9)	4 (0.7)	3 (1.1)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.5)	25 (1.4)	18 (2.3)	1 (0.3)	0	19 (1.4)	19 (3.4)	0
Diarrhoea	下痢	3 (1.6)	12 (0.7)	5 (0.6)	7 (1.9)	4 (3.0)	12 (0.9)	5 (0.9)	1 (0.4)
Hypertension	高血圧	4 (2.1)	5 (0.3)	6 (0.8)	1 (0.3)	3 (2.3)	0	3 (0.5)	1 (0.4)

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1Bc, Table 2.1-1B

PT は全集団の LCZ 単独投与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。

### A1306 試験

A1306 試験 SAF での，性別，投与群別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 1%以上）を Table 7-17 に示す。

LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の性別の有害事象発現率は，男性がそれぞれ 32.6%（86/264 名）及び 30.6%（82/268 名），女性がそれぞれ 39.8%（49/123 名）及び 46.2%（54/117 名）であり，男性と比較して女性の発現率が高かった。OLM 群では，性別で大きな違いは認められなかった [男性 38.5%（110/286 名），女性 40.8%（42/103 名）]。

PT 別では，いずれの投与群も，性別によらず，上咽頭炎の発現率が最も高く，投与群間及び性別間の発現率に大きな違いは認められなかった（Table 7-17）。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF での，性別，発現時の実投与法別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団の全体で発現率 2%以上）を Table 5-3 に示す。

SAF 全体の有害事象発現率は，男性 [63.2%（153/242 名）] と，女性 [65.7%（65/99 名）] 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。

**Table 5-3 性別，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  
(全集団の全体で発現率 2%以上) : 治療期 (A2219E1 試験, SAF)**

PT		Male			Female		
		LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>a)</sup>	LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>a)</sup>
		N = 242 n (%)	N = 87 n (%)	N = 242 n (%)	N = 98 n (%)	N = 26 n (%)	N = 99 n (%)
Any PT	合計	127 (52.5)	42 (48.3)	153 (63.2)	61 (62.2)	11 (42.3)	65 (65.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	32 (13.2)	12 (13.8)	42 (17.4)	17 (17.3)	3 (11.5)	20 (20.2)
Dizziness	浮動性めまい	14 (5.8)	6 (6.9)	20 (8.3)	7 (7.1)	3 (11.5)	10 (10.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	14 (5.8)	0	14 (5.8)	11 (11.2)	1 (3.8)	12 (12.1)
Headache	頭痛	4 (1.7)	1 (1.1)	5 (2.1)	5 (5.1)	1 (3.8)	6 (6.1)
Cough	咳嗽	3 (1.2)	2 (2.3)	5 (2.1)	3 (3.1)	1 (3.8)	4 (4.0)
Haematuria	血尿	5 (2.1)	0	5 (2.1)	3 (3.1)	0	3 (3.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	5 (2.1)	1 (1.1)	6 (2.5)	2 (2.0)	0	2 (2.0)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (1.2)	2 (2.3)	5 (2.1)	2 (2.0)	1 (3.8)	3 (3.0)
Dyspepsia	消化不良	4 (1.7)	1 (1.1)	5 (2.1)	2 (2.0)	0	2 (2.0)
Hyperlipidaemia	高脂血症	5 (2.1)	0	5 (2.1)	2 (2.0)	0	2 (2.0)
Insomnia	不眠症	5 (2.1)	0	5 (2.1)	1 (1.0)	1 (3.8)	2 (2.0)
Palpitations	動悸	4 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.7)	3 (3.1)	0	3 (3.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	4 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.7)	3 (3.1)	0	3 (3.0)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-2.2, Table 14.3.1-1.2

PT は全集団の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。

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，性別，投与群別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 5-4 に示す。

投与群別の有害事象発現率は，LCZ 群では男性が 59.7% (71/119 名)，女性が 55.5% (61/110 名) であり，男女間の発現率は同程度であった。OLM 群でも，同様の傾向であった。

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。

**Table 5-4 性別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（A2216 試験，SAF）**

PT		Male		Female	
		LCZ	OLM	LCZ	OLM
		N = 119 n (%)	N = 118 n (%)	N = 110 n (%)	N = 107 n (%)
Any PT	合計	71 (59.7)	66 (55.9)	61 (55.5)	55 (51.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (6.7)	4 (3.4)	8 (7.3)	8 (7.5)
Headache	頭痛	8 (6.7)	5 (4.2)	6 (5.5)	5 (4.7)
Dizziness	浮動性めまい	6 (5.0)	8 (6.8)	6 (5.5)	4 (3.7)
Cough	咳嗽	6 (5.0)	1 (0.8)	4 (3.6)	1 (0.9)
Influenza	インフルエンザ	5 (4.2)	3 (2.5)	2 (1.8)	2 (1.9)
Diarrhoea	下痢	5 (4.2)	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3.4)	2 (1.7)	2 (1.8)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (4.5)	3 (2.8)
Abdominal pain	腹痛	3 (2.5)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Arthralgia	関節痛	3 (2.5)	4 (3.4)	2 (1.8)	3 (2.8)
Nausea	悪心	1 (0.8)	0	4 (3.6)	2 (1.9)
Back pain	背部痛	2 (1.7)	8 (6.8)	1 (0.9)	2 (1.9)
Hypotension	低血圧	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.8)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.1b, Table 14.3.1-1.1ac

PT は，全集団の 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。

### 5.1.1.3 年齢

短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験（A1306 試験を含む），長期投与試験（A2219E1 試験及び A2216 試験）を対象に，年齢別（65 歳未満，65 歳以上；75 歳未満，75 歳以上）の有害事象を検討した。その結果，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 歳以上の被験者で著しく高くなる傾向は認められなかった。また，PT 別では，65 歳以上の被験者で発現率が著しく高くなる事象は認められなかった。

#### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験 SAF での，年齢別（65 歳未満，65 歳以上），投与群別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群又は LCZ 投与群のいずれかで発現率 2%以上）を Table 5-5 に示す。

- 年齢区分：65 歳未満，65 歳以上

LCZ 単独投与群の年齢別の有害事象発現率は，65 歳未満で 30.1%（232/772 名），65 歳以上で 31.1%（51/164 名）あり，65 歳未満／以上の年齢区分で大きな違いは認められなかった。また，

65 歳未満／以上のいずれの年齢区分でも，LCZ の用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

PT 別では，65 歳未満，65 歳以上ともに，LCZ 単独投与群では，上咽頭炎，頭痛，上気道感染の発現率が高かった。いずれの事象も，65 歳未満，65 歳以上ともに，LCZ 単独投与群の発現率はプラセボ群と比較して低い又は同程度であり，また，LCZ の用量増加に伴う発現率の増加も，年齢区分による発現率の大きな違いも認められなかった。

● 年齢区分：75 歳未満，75 歳以上

75 歳以上の被験者は，プラセボ群 9 名，LCZ 単独投与群 20 名と少なかったが，LCZ 単独投与群の年齢別の有害事象発現率は，75 歳未満で 30.5% (279/916 名)，75 歳以上で 20.0% (4/20 名) であり，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。同様の結果がプラセボ群でも認められた (5.3.5.3-4-Table 2.1-1Ab)。

**Table 5-5 年齢別 (65 歳未満，65 歳以上)，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率 (全集団のプラセボ群又は LCZ 投与群のいずれかで発現率 2%以上) : 治療期 (短期プラセボ対照試験，SAF)**

PT		< 65 years					≥ 65 years				
		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与
		N = 254 n (%)	N = 217 n (%)	N = 237 n (%)	N = 318 n (%)	N = 772 n (%)	N = 69 n (%)	N = 39 n (%)	N = 33 n (%)	N = 92 n (%)	N = 164 n (%)
Any PT	合計	79 (31.1)	63 (29.0)	67 (28.3)	102 (32.1)	232 (30.1)	24 (34.8)	11 (28.2)	12 (36.4)	28 (30.4)	51 (31.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (2.8)	9 (4.1)	6 (2.5)	10 (3.1)	25 (3.2)	3 (4.3)	2 (5.1)	2 (6.1)	2 (2.2)	6 (3.7)
Headache	頭痛	15 (5.9)	5 (2.3)	8 (3.4)	5 (1.6)	18 (2.3)	2 (2.9)	0	1 (3.0)	4 (4.3)	5 (3.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (1.6)	8 (3.7)	3 (1.3)	8 (2.5)	19 (2.5)	0	3 (7.7)	0	0	3 (1.8)
Diarrhoea	下痢	5 (2.0)	2 (0.9)	0	7 (2.2)	9 (1.2)	2 (2.9)	1 (2.6)	1 (3.0)	1 (1.1)	3 (1.8)
Dizziness	浮動性めまい	6 (2.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	6 (1.9)	11 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Hypertension	高血圧	5 (2.0)	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1Aa, Table 2.1-1A

PTは全集団の 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。

(2) 短期比較対照試験

短期比較対照試験

短期比較対照試験 SAF での，年齢別 (65 歳未満，65 歳以上；75 歳未満，75 歳以上)，投与群別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率 (全集団のプラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，又は VAL 群で発現率 2%以上) を Table 5-6 及び Table 5-7 に示す。

• 年齢区分：65歳未満，65歳以上

LCZ 単独投与群の年齢別の有害事象発現率は、65歳未満で 30.7% (656/2139 名)，65歳以上で 35.7% (358/1003 名) であり、65歳以上の発現率がやや高かった。同様の傾向は、プラセボ群、OLM 群，及び VAL 群でも認められた。

PT 別では、65歳未満，65歳以上ともに、LCZ 単独投与群では上咽頭炎発現率が高かったが、65歳未満／以上の年齢区分でその発現率に大きな違いは認められなかった。

• 年齢区分：75歳未満，75歳以上

LCZ 単独投与群の年齢別の有害事象発現率は 75歳未満で 31.9% (951/2977 名)，75歳以上で 38.2% (63/165 名) であり、75歳以上の発現率がやや高かった。OLM 群でも同様の結果であった。

PT 別では、LCZ 単独投与群の 75歳未満の被験者では、上咽頭炎，頭痛，浮動性めまいの順に、75歳以上の被験者では、上咽頭炎，浮動性めまい及び高尿酸血症の順に発現率が高かったが、いずれの事象も、75歳以上で 75歳未満と比較し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 (5.3.5.3-4-Table 2.1-1Bb)。

**Table 5-6 年齢別 (65歳未満，65歳以上)，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率 (全集団のプラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，又は VAL 群で発現率 2%以上)：治療期 (短期比較対照試験，SAF)**

PT		< 65 years				≥ 65 years			
		Placebo N = 254 n (%)	LCZ 単独投与 N = 2139 n (%)	OLM N = 768 n (%)	VAL N = 505 n (%)	Placebo N = 69 n (%)	LCZ 単独投与 N = 1003 n (%)	OLM N = 584 n (%)	VAL N = 131 n (%)
Any PT	合計	79 (31.1)	656 (30.7)	227 (29.6)	116 (23.0)	24 (34.8)	358 (35.7)	213 (36.5)	31 (23.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (2.8)	102 (4.8)	34 (4.4)	6 (1.2)	3 (4.3)	59 (5.9)	34 (5.8)	1 (0.8)
Headache	頭痛	15 (5.9)	35 (1.6)	17 (2.2)	16 (3.2)	2 (2.9)	18 (1.8)	7 (1.2)	3 (2.3)
Dizziness	浮動性めまい	6 (2.4)	34 (1.6)	8 (1.0)	5 (1.0)	1 (1.4)	12 (1.2)	4 (0.7)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.4)	29 (1.4)	16 (2.1)	1 (0.2)	0	15 (1.5)	21 (3.6)	0
Diarrhoea	下痢	5 (2.0)	16 (0.7)	6 (0.8)	5 (1.0)	2 (2.9)	8 (0.8)	4 (0.7)	3 (2.3)
Hypertension	高血圧	5 (2.0)	3 (0.1)	4 (0.5)	2 (0.4)	2 (2.9)	2 (0.2)	5 (0.9)	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1Ba, Table 2.1-1B

PT は全集団の LCZ 単独投与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。

**Table 5-7 年齢別（75 歳未満，75 歳以上），投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，又は VAL 群で発現率 2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

PT		< 75 years				≥ 75 years			
		Placebo	LCZ 単独投与	OLM	VAL	Placebo	LCZ 単独投与	OLM	VAL
		N = 314 n (%)	N = 2977 n (%)	N = 1218 n (%)	N = 618 n (%)	N = 9 n (%)	N = 165 n (%)	N = 134 n (%)	N = 18 n (%)
Any PT	合計	101 (32.2)	951 (31.9)	387 (31.8)	142 (23.0)	2 (22.2)	63 (38.2)	53 (39.6)	5 (27.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (3.2)	148 (5.0)	58 (4.8)	7 (1.1)	0	13 (7.9)	10 (7.5)	0
Headache	頭痛	17 (5.4)	53 (1.8)	22 (1.8)	19 (3.1)	0	0	2 (1.5)	0
Dizziness	浮動性めまい	7 (2.2)	42 (1.4)	11 (0.9)	5 (0.8)	0	4 (2.4)	1 (0.7)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.3)	40 (1.3)	32 (2.6)	1 (0.2)	0	4 (2.4)	5 (3.7)	0
Diarrhoea	下痢	6 (1.9)	24 (0.8)	9 (0.7)	7 (1.1)	1 (11.1)	0	1 (0.7)	1 (5.6)
Hypertension	高血圧	7 (2.2)	5 (0.2)	8 (0.7)	2 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1Bb, Table 2.1-1B

PT は全集団の LCZ 単独投与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。

### A1306 試験

A1306 試験 SAF での，年齢別（65 歳未満，65 歳以上；75 歳未満，75 歳以上），投与群別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与で発現率 1%以上）を [Table 7-18](#) に示す。

- **年齢区分：65 歳未満，65 歳以上**

LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の年齢別の有害事象発現率は，65 歳未満でそれぞれ 35.8%（96/268 名）及び 36.0%（93/258 名），65 歳以上でそれぞれ 32.8%（39/119 名）及び 33.9%（43/127 名）であり，65 歳未満／以上の年齢区分で大きな違いは認められなかった。OLM 群でも LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群と同様の結果であった [65 歳未満 37.9%（96/253 名），65 歳以上 41.2%（56/136 名）]。

PT 別では，いずれの投与群も，年齢区分によらず，上咽頭炎の発現率が最も高く，投与群間及び年齢区分間の発現率に大きな違いは認められなかった（[Table 7-18](#)）。

- **年齢区分：75 歳未満，75 歳以上**

LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の年齢別の有害事象発現率は，75 歳未満でそれぞれ 34.9%（126/361 名）及び 35.2%（129/366 名），75 歳以上でそれぞれ 34.6%（9/26 名）及び 36.8%（7/19 名）であり，75 歳未満／以上の年齢区分で大きな違いは認められなかった。OLM 群でも LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群と同様の結果であった [75 歳未満 39.5%（141/357 名），75 歳以上 34.4%（11/32 名）]（[Table 7-18](#)）。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験 SAF での、年齢別（65 歳未満，65 歳以上），発現時の実投与法別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団の全体で発現率 2%以上）を Table 5-8 に示す。

SAF 全体の年齢別の有害事象発現率は、65 歳未満 [63.2% (192/304 名)] と比較して 65 歳以上 [70.3% (26/37 名)] でやや高かった。

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 歳以上で 65 歳未満と比較し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。

**Table 5-8 年齢別（65 歳未満，65 歳以上），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（全集団の全体で発現率 2%以上）：治療期（A2219E1 試験，SAF）**

PT		< 65 years			≥ 65 years		
		LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>a)</sup>	LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>a)</sup>
		N = 304 n (%)	N = 100 n (%)	N = 304 n (%)	N = 36 n (%)	N = 13 n (%)	N = 37 n (%)
Any PT	合計	166 (54.6)	47 (47.0)	192 (63.2)	22 (61.1)	6 (46.2)	26 (70.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	41 (13.5)	14 (14.0)	53 (17.4)	8 (22.2)	1 (7.7)	9 (24.3)
Dizziness	浮動性めまい	20 (6.6)	8 (8.0)	28 (9.2)	1 (2.8)	1 (7.7)	2 (5.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	24 (7.9)	1 (1.0)	25 (8.2)	1 (2.8)	0	1 (2.7)
Headache	頭痛	8 (2.6)	2 (2.0)	10 (3.3)	1 (2.8)	0	1 (2.7)
Cough	咳嗽	5 (1.6)	3 (3.0)	8 (2.6)	1 (2.8)	0	1 (2.7)
Haematuria	血尿	8 (2.6)	0	8 (2.6)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	7 (2.3)	1 (1.0)	8 (2.6)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	5 (1.6)	3 (3.0)	8 (2.6)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	5 (1.6)	1 (1.0)	6 (2.0)	1 (2.8)	0	1 (2.7)
Hyperlipidaemia	高脂血症	7 (2.3)	0	7 (2.3)	0	0	0
Insomnia	不眠症	6 (2.0)	1 (1.0)	7 (2.3)	0	0	0
Palpitations	動悸	5 (1.6)	1 (1.0)	5 (1.6)	2 (5.6)	0	2 (5.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	6 (2.0)	0	6 (2.0)	1 (2.8)	1 (7.7)	1 (2.7)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-2,3, Table 14.3.1-1.1

PT は全集団の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、各 PT で 1 名として集計した。

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、年齢別（65 歳未満，65 歳以上；75 歳未満，75 歳以上），投与群別，PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 5-9 及び Table 5-10 に示す。

● 年齢区分：65歳未満，65歳以上

年齢別の有害事象発現率は，LCZ 群では 65 歳未満で 47.1% (32/68 名)，65 歳以上で 62.1% (100/161 名) であり，65 歳以上の発現率が高かったが，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。

● 年齢区分：75歳未満，75歳以上

年齢別の有害事象発現率は，LCZ 群では 75 歳未満で 56.9% (112/197 名)，75 歳以上で 62.5% (20/32 名) であり，75 歳未満／以上の年齢区分で大きな違いは認められなかった。また，いずれの年齢区分でも，LCZ 群と OLM 群で大きな違いはなかった。

PT 別では，75 歳未満／以上のいずれの年齢区分でも，LCZ 群と OLM 群で発現率に大きな違いが認められた事象はなかった。

**Table 5-9 年齢別（65歳未満，65歳以上），投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率2%以上）：治療期（A2216試験，SAF）**

PT		< 65 years		≥ 65 years	
		LCZ N = 68 n (%)	OLM N = 91 n (%)	LCZ N = 161 n (%)	OLM N = 134 n (%)
Any PT	合計	32 (47.1)	46 (50.5)	100 (62.1)	75 (56.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (4.4)	6 (6.6)	13 (8.1)	6 (4.5)
Headache	頭痛	2 (2.9)	5 (5.5)	12 (7.5)	5 (3.7)
Dizziness	浮動性めまい	4 (5.9)	5 (5.5)	8 (5.0)	7 (5.2)
Cough	咳嗽	3 (4.4)	1 (1.1)	7 (4.3)	1 (0.7)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.5)	3 (3.3)	6 (3.7)	2 (1.5)
Diarrhoea	下痢	0	2 (2.2)	6 (3.7)	3 (2.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (1.1)	6 (3.7)	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (4.4)	5 (5.5)	3 (1.9)	1 (0.7)
Abdominal pain	腹痛	0	0	5 (3.1)	1 (0.7)
Arthralgia	関節痛	1 (1.5)	2 (2.2)	4 (2.5)	5 (3.7)
Nausea	悪心	1 (1.5)	0	4 (2.5)	2 (1.5)
Back pain	背部痛	1 (1.5)	5 (5.5)	2 (1.2)	5 (3.7)
Hypotension	低血圧	1 (1.5)	2 (2.2)	1 (0.6)	3 (2.2)

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.1b, Table 14.3.1-1.1aa

PTは，全集団の 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。

**Table 5-10** 年齢別（75 歳未満，75 歳以上），投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 2%以上）：治療期（A2216 試験，SAF）

PT		< 75 years		≥ 75 years	
		LCZ N = 197 n (%)	OLM N = 198 n (%)	LCZ N = 32 n (%)	OLM N = 27 n (%)
Any PT	合計	112 (56.9)	106 (53.5)	20 (62.5)	15 (55.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (7.1)	11 (5.6)	2 (6.3)	1 (3.7)
Headache	頭痛	12 (6.1)	9 (4.5)	2 (6.3)	1 (3.7)
Dizziness	浮動性めまい	10 (5.1)	11 (5.6)	2 (6.3)	1 (3.7)
Cough	咳嗽	9 (4.6)	2 (1.0)	1 (3.1)	0
Influenza	インフルエンザ	5 (2.5)	5 (2.5)	2 (6.3)	1 (3.7)
Diarrhoea	下痢	4 (2.0)	5 (2.5)	2 (6.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (2.0)	2 (1.0)	2 (6.3)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (3.0)	6 (3.0)	0	0
Abdominal pain	腹痛	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (3.1)	0
Arthralgia	関節痛	4 (2.0)	6 (3.0)	1 (3.1)	1 (3.7)
Nausea	悪心	3 (1.5)	2 (1.0)	2 (6.3)	0
Back pain	背部痛	3 (1.5)	9 (4.5)	0	1 (3.7)
Hypotension	低血圧	2 (1.0)	5 (2.5)	0	0

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.1b, Table 14.3.1-1.1ab

PT は，全集団の LCZ 群の発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が，同一の投与方法で，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。

#### 5.1.1.4 腎機能障害

本項では，短期プラセボ対照試験，短期比較対照試験（A1306 試験を含む），長期投与試験（A2219E1 試験及び A2216 試験）を対象に，以下の腎機能障害別の有害事象を検討した。

- 腎機能障害（eGFR 分類：正常，軽度，中等度，高度）
  - eGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）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

その結果，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。短期比較対照試験及び長期投与試験では，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た。OLM 群でも同様の傾向がみられた。

### (1) 短期プラセボ対照試験

短期プラセボ対照試験では、腎機能障害が高度の被験者はプラセボ群の 2 名であったため、腎機能障害が中等度、軽度、及び正常の 3 区分の結果を以下に示す。

短期プラセボ対照試験 SAF での、腎機能障害別、投与群別、PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群又は LCZ 投与群のいずれかで発現率 2%以上）を [Table 5-11](#) に示す。

LCZ 単独投与群の腎機能障害別の有害事象発現率は、腎機能障害が中等度で 29.6% (24/81 名)、軽度で 31.5% (190/603 名)、正常で 26.5% (65/245 名) であり、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。また、いずれの腎機能障害別でも、LCZ の用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

PT 別では、いずれの腎機能障害区分も、LCZ 単独投与群では上咽頭炎、頭痛、上気道感染の発現率が高かった。

### (2) 短期比較対照試験

#### 短期比較対照試験

短期比較対照試験でも、腎機能障害が高度の被験者はプラセボ群の 2 名のみであったため、腎機能障害が中等度、軽度、及び正常の 3 区分で評価した。

短期比較対照試験 SAF での、腎機能障害別、投与群別、PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群、LCZ 単独投与群、OLM 群、又は VAL 群で発現率 2%以上）を [Table 5-12](#) に示す。

LCZ 単独投与群の腎機能障害別の有害事象発現率は、腎機能障害が中等度で 37.6% (164/436 名)、軽度で 33.1% (656/1981 名)、正常で 26.5% (190/717 名) であり、正常の被験者と比較し、腎機能障害が軽度及び中等度の被験者で高い傾向が認められた。OLM 群でも、同様に腎機能低下に伴い発現率が高くなる傾向が認められた。

LCZ 単独投与群の PT 別の有害事象発現率は、腎機能障害が中等度では上咽頭炎及び浮動性めまいが、軽度では上咽頭炎が高かったが、腎機能障害の重症度が同じプラセボ群、OLM 群、又は VAL 群と比較してそれらの発現率が著しく高くなる傾向は認められなかった。腎機能が正常の LCZ 単独投与群ではいずれの事象も発現率は低かった。

#### A1306 試験

A1306 試験では、腎機能障害が高度の被験者はいなかったため、腎機能障害が中等度、軽度、及び正常の 3 区分で評価した。

A1306 試験 SAF での、腎機能障害別、投与群別、PT 別有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 1%以上）を [Table 7-19](#) に示す。

LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の腎機能障害別の有害事象発現率は、腎機能障害が中等度でそれぞれ 37.8% (34/90 名) 及び 35.4% (40/113 名)、軽度でそれぞれ 33.5% (92/275 名) 及び 36.4%

(91/250名), 正常でそれぞれ 40.9% (9/22名) 及び 22.7% (5/22名) であり, LCZ 200 mg 群, 400 mg 群ともに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。OLM 群でも LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群と同様に, 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 [中等度 40.5% (53/131名), 軽度 37.6% (91/242名), 正常 50.0% (8/16名)]。

PT 別では, いずれの投与群も, 腎機能障害区分によらず, 上咽頭炎の発現率が最も高かった。なお, 上咽頭炎の発現率は, LCZ 400 mg 群では, 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, LCZ 200 mg 群及び OLM 群では腎機能障害区分間の発現率に大きな違いは認められなかった (Table 7-19)。

### (3) 長期投与試験

#### A2219E1 試験

A2219E1 試験では, 腎機能障害が高度の被験者は 1 名であったため, 腎機能障害が中等度, 軽度, 及び正常の 3 区分で評価した。

A2219E1 試験 SAF での, 腎機能障害別, 発現時の実投与法別, PT 別有害事象発現被験者数及び発現率 (全集団の全体で発現率 2%以上) を Table 5-13 に示す。

SAF 全体の腎機能障害別の有害事象発現率は, 腎機能障害が中等度で 75.0% (36/48名), 軽度で 64.5% (147/228名), 正常で 52.4% (33/63名) であり, 腎機能の低下に伴い発現率が高くなる傾向が認められた。PT 別では, 腎機能障害が中等度では, 上咽頭炎, 浮動性めまい, 頭痛の順, 軽度では上咽頭炎, 浮動性めまい, 上気道感染の順, 正常では, 上気道感染, 浮動性めまい, 上咽頭炎及び血尿並びに高脂血症の順に発現率が高かった。なお, 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。

#### A2216 試験

A2216 試験では, 腎機能障害が高度の被験者はいなかったため, 腎機能障害が中等度, 軽度, 及び正常の 3 区分で評価した。

A2216 試験 SAF での, 腎機能障害別, 投与群別, PT 別有害事象発現被験者数及び発現率 (全集団のいずれかの投与群で発現率 2%) を Table 5-14 に示す。

LCZ 群の腎機能障害別の有害事象発現率は, 腎機能障害が中等度で 48.3% (14/29名), 軽度で 59.7% (89/227名), 正常で 56.9% (29/51名) であり, いずれの重症度も OLM 群 [中等度 48.5% (16/33名), 軽度 55.1% (70/228名), 正常 53.8% (35/65名)] と同程度であり, 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。

LCZ 群の腎機能障害別の PT 別有害事象発現率は, 腎機能障害が中等度では頭痛及び末梢性浮腫 (各 2 名, 6.9%) が最も高く, 軽度では上咽頭炎 (12 名, 8.1%), 頭痛 (10 名, 6.7%), 浮

動性めまい及び咳嗽（各 7 名，4.7%）の順，正常では浮動性めまい及び上気道感染（各 4 名，7.8%），上咽頭炎（3 名，5.9%）の順に発現率が高かった。

**Table 5-11 腎機能障害別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群又は LCZ 投与群のいずれかで発現率 2%以上）：治療期（短期プラセボ対照試験，SAF）**

PT		eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 30 to < 60					eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 60 to < 90					eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 90				
		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与	Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与
		N = 37	N = 22	N = 30	N = 29	N = 81	N = 195	N = 167	N = 180	N = 256	N = 603	N = 87	N = 65	N = 60	N = 120	N = 245
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any PT	合計	12 (32.4)	9 (40.9)	7 (23.3)	8 (27.6)	24 (29.6)	62 (31.8)	47 (28.1)	58 (32.2)	85 (33.2)	190 (31.5)	27 (31.0)	17 (26.2)	14 (23.3)	34 (28.3)	65 (26.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (10.8)	1 (4.5)	1 (3.3)	1 (3.4)	3 (3.7)	4 (2.1)	5 (3.0)	7 (3.9)	10 (3.9)	22 (3.6)	2 (2.3)	5 (7.7)	0	1 (0.8)	6 (2.4)
Headache	頭痛	1 (2.7)	1 (4.5)	0	1 (3.4)	2 (2.5)	11 (5.6)	3 (1.8)	6 (3.3)	4 (1.6)	13 (2.2)	5 (5.7)	1 (1.5)	3 (5.0)	4 (3.3)	8 (3.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	2 (9.1)	0	0	2 (2.5)	2 (1.0)	9 (5.4)	1 (0.6)	6 (2.3)	16 (2.7)	2 (2.3)	0	2 (3.3)	2 (1.7)	4 (1.6)
Diarrhoea	下痢	1 (2.7)	1 (4.5)	0	0	1 (1.2)	5 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (2.3)	8 (1.3)	1 (1.1)	1 (1.5)	0	2 (1.7)	3 (1.2)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.7)	0	0	0	0	5 (2.6)	2 (1.2)	3 (1.7)	5 (2.0)	10 (1.7)	1 (1.1)	0	0	2 (1.7)	2 (0.8)
Hypertension	高血圧	1 (2.7)	0	0	0	0	5 (2.6)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1Ae, Table 2.1-1A

PT は全集団の 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。

a) 単位 : mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Table 5-12 腎機能障害別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のプラセボ群，LCZ 単独投与群，OLM 群，又は VAL 群で発現率 2%以上）：治療期（短期比較対照試験，SAF）**

PT		eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 30 to < 60				eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 60 to < 90				eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 90			
		Placebo	LCZ 単独投与	OLM	VAL	Placebo	LCZ 単独投与	OLM	VAL	Placebo	LCZ 単独投与	OLM	VAL
		N = 37	N = 436	N = 248	N = 60	N = 195	N = 1981	N = 803	N = 390	N = 87	N = 717	N = 299	N = 182
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any PT	合計	12 (32.4)	164 (37.6)	101 (40.7)	12 (20.0)	62 (31.8)	656 (33.1)	255 (31.8)	93 (23.8)	27 (31.0)	190 (26.5)	84 (28.1)	41 (22.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (10.8)	37 (8.5)	23 (9.3)	0	4 (2.1)	113 (5.7)	41 (5.1)	6 (1.5)	2 (2.3)	11 (1.5)	4 (1.3)	1 (0.5)
Headache	頭痛	1 (2.7)	6 (1.4)	1 (0.4)	2 (3.3)	11 (5.6)	34 (1.7)	17 (2.1)	12 (3.1)	5 (5.7)	13 (1.8)	6 (2.0)	5 (2.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.7)	9 (2.1)	1 (0.4)	0	5 (2.6)	32 (1.6)	9 (1.1)	3 (0.8)	1 (1.1)	5 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.1)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.7)	4 (0.9)	4 (1.6)	0	0	28 (1.4)	27 (3.4)	0	0	12 (1.7)	6 (2.0)	0
Diarrhoea	下痢	1 (2.7)	1 (0.2)	2 (0.8)	1 (1.7)	5 (2.6)	19 (1.0)	7 (0.9)	5 (1.3)	1 (1.1)	4 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.1)
Hypertension	高血圧	1 (2.7)	0	2 (0.8)	0	5 (2.6)	4 (0.2)	6 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.5)

Source : 5.3.5.3-4-Table 2.1-1Be, Table 2.1-1B

PT は全集団の LCZ 単独投与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。

a) 単位 : mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Table 5-13 腎機能障害別，発現時の実投与群別，PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団の全体で発現率2%以上）：治療期（A2219E1試験，SAF）**

PT		eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 30 to < 60			eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 60 to < 90			eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 90		
		LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>b)</sup>	LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>b)</sup>	LCZ 単独投与	LCZ 併用投与	Total <sup>b)</sup>
		N = 48 n (%)	N = 21 n (%)	N = 48 n (%)	N = 227 n (%)	N = 74 n (%)	N = 228 n (%)	N = 63 n (%)	N = 18 n (%)	N = 63 n (%)
Any PT	合計	31 (64.6)	9 (42.9)	36 (75.0)	125 (55.1)	37 (50.0)	147 (64.5)	30 (47.6)	7 (38.9)	33 (52.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (16.7)	5 (23.8)	13 (27.1)	37 (16.3)	9 (12.2)	44 (19.3)	3 (4.8)	1 (5.6)	4 (6.3)
Dizziness	浮動性めまい	4 (8.3)	2 (9.5)	6 (12.5)	12 (5.3)	7 (9.5)	19 (8.3)	5 (7.9)	0	5 (7.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (4.2)	0	2 (4.2)	17 (7.5)	1 (1.4)	18 (7.9)	6 (9.5)	0	6 (9.5)
Headache	頭痛	3 (6.3)	1 (4.8)	4 (8.3)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.8)	3 (4.8)	0	3 (4.8)
Cough	咳嗽	0	0	0	6 (2.6)	3 (4.1)	9 (3.9)	0	0	0
Haematuria	血尿	0	0	0	4 (1.8)	0	4 (1.8)	4 (6.3)	0	4 (6.3)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	4 (1.8)	1 (1.4)	5 (2.2)	2 (3.2)	0	2 (3.2)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.1)	0	1 (2.1)	4 (1.8)	2 (2.7)	6 (2.6)	0	1 (5.6)	1 (1.6)
Dyspepsia	消化不良	2 (4.2)	0	2 (4.2)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.8)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	0	3 (1.3)	0	3 (1.3)	4 (6.3)	0	4 (6.3)
Insomnia	不眠症	1 (2.1)	0	1 (2.1)	4 (1.8)	1 (1.4)	5 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
Palpitations	動悸	1 (2.1)	0	1 (2.1)	5 (2.2)	1 (1.4)	5 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (2.1)	1 (4.8)	1 (2.1)	5 (2.2)	0	5 (2.2)	1 (1.6)	0	1 (1.6)

Source : 5.3.5.3-4-Table 14.3.1-1.1e, 5.3.5.3-5-A2219E1試験-Table 14.3.1-1.1

PTは全集団の全体の発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が，同一の投与方法で，同一のPTを複数回発現した場合，各PTで1名として集計した。

a) 単位：mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

b) 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。

**Table 5-14 腎機能障害別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 2%）：治療期（A2216 試験，SAF）**

PT		eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 30 to < 60		eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 60 to < 90		eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 90	
		LCZ	OLM	LCZ	OLM <sup>1)</sup>	LCZ	OLM
		N = 29 n (%)	N = 33 n (%)	N = 227 n (%)	N = 228 n (%)	N = 51 n (%)	N = 65 n (%)
Any PT	合計	14 (48.3)	16 (48.5)	89 (59.7)	70 (55.1)	29 (56.9)	35 (53.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (3.4)	4 (12.1)	12 (8.1)	6 (4.7)	3 (5.9)	2 (3.1)
Headache	頭痛	2 (6.9)	2 (6.1)	10 (6.7)	5 (3.9)	2 (3.9)	3 (4.6)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.4)	1 (3.0)	7 (4.7)	8 (6.3)	4 (7.8)	3 (4.6)
Cough	咳嗽	1 (3.4)	0	7 (4.7)	2 (1.6)	2 (3.9)	0
Influenza	インフルエンザ	0	1 (3.0)	5 (3.4)	3 (2.4)	2 (3.9)	1 (1.5)
Diarrhoea	下痢	1 (3.4)	0	3 (2.0)	4 (3.1)	2 (3.9)	1 (1.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (6.9)	1 (3.0)	3 (2.0)	1 (0.8)	1 (2.0)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	2 (1.3)	2 (1.6)	4 (7.8)	4 (6.2)
Abdominal pain	腹痛	0	0	4 (2.7)	1 (0.8)	1 (2.0)	0
Arthralgia	関節痛	0	1 (3.0)	4 (2.7)	4 (3.1)	1 (2.0)	2 (3.1)
Nausea	悪心	0	1 (3.0)	3 (2.0)	0	2 (3.9)	1 (1.5)
Back pain	背部痛	0	1 (3.0)	2 (1.3)	6 (4.7)	1 (2.0)	3 (4.6)
Hypotension	低血圧	0	1 (3.0)	0	4 (3.1)	2 (3.9)	0

Source : 5.3.5.3-5-A2216 試験-Table 14.3.1-1.1b, Table 14.3.1-1.1ae

PT は全集団の 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，各 PT で 1 名として集計した。

a) 単位 : mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

## 5.1.2 特別な患者集団での安全性

### 5.1.2.1 高齢者の高血圧患者

#### A2316 試験

A2316 試験では、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（開始用量は 100 mg とし、200 mg に強制増量後、治療効果不十分の場合に 400 mg に任意増量）を 1 日 1 回 14 週間投与したときの安全性を OLM 対照として評価した。

#### (1) 有害事象

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% (12/296 名) であり、OLM 群の 5.1% (15/292 名) と同程度であった (Table 5-15, 5.3.5.3-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.6)。SOC 別では、LCZ 群で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」(LCZ 群 15.2%, OLM 群 12.3%, 以下同順) であり、次いで「代謝および栄養障害」(8.4%, 11.6%)、「筋骨格系および結合組織障害」(7.8%, 4.1%) の順に発現率が高く、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」の発現率は OLM 群と比較し LCZ 群で高かった (5.3.5.3-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.1a)。PT 別では、LCZ 群で発現率が最も高かったものは上咽頭炎であり、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 (Table 5-15)。重症度別では、高度の有害事象の発現率は LCZ 群で 2.0% (6/296 名)、OLM 群で 0.3% (1/292 名) であり、OLM 群と比較し LCZ 群で高かったが、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)。LCZ 群の重篤な有害事象発現率は 2.4% (7/296 名) であり、OLM 群の 0.7% (2/292 名) と比較して高かった。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は、OLM 群で 2 名 2 件 (ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、肝機能検査値上昇) 報告されたが、LCZ 群では報告されなかった (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)。

LCZ 群の治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 3.4% (10/296 名) であり、OLM 群の 1.7% (5/292 名) と比較して高かった。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、LCZ 群で 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)、OLM 群で 2 名 2 件 (ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、肝機能検査値上昇) 報告された。LCZ 群の事象のうち、浮動性めまい、高カリウム血症は最終観察時点で消失が確認されたが、その他の事象は持続中であった (5.3.5.3-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.5, Listing 16.2.7-1.1)。

**Table 5-15 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（A2316 試験, SAF）**

PT		LCZ N = 296 n (%)	OLM N = 292 n (%)
Any PT	合計	141 (47.6)	113 (38.7)
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	24 (8.1)	18 (6.2)
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	11 (3.7)	19 (6.5)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	10 (3.4)	6 (2.1)
DIZZINESS	浮動性めまい	6 (2.0)	2 (0.7)

Source : 5.3.5.3-5-A2316 試験-Table 14.3.1-1.1b

PT は LCZ 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。

## (2) 臨床検査

最終評価時（14 週評価時）の尿酸のベースラインからの平均変化量は、LCZ 群で  $-6.0 \mu\text{mol/L}$ 、OLM 群で  $19.1 \mu\text{mol/L}$  であり、LCZ 群で尿酸が減少する傾向が認められた。尿酸を含め、いずれの血液学的及び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（5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.3-2.1）。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが  $3.5 \text{ mmol/L}$  未満」に該当した被験者の割合は、OLM 群と比較して LCZ 群で高かった。「カリウムが  $5.5 \text{ mmol/L}$  超」に該当した被験者の割合も OLM 群と比較して LCZ 群で高かったが、LCZ 群で「カリウムが  $6.0 \text{ mmol/L}$  以上」に該当した被験者は 1 名であった（2.1.5.2 (2) 項）。「Na が  $130 \text{ mmol/L}$  未満」に該当した被験者はいずれの群も 1 名であり、「クレアチニンが  $176.8 \mu\text{mol/L}$  超」, 「BUN が  $14.28 \text{ mmol/L}$  超」に該当した被験者はいなかった（Table 5-16）。

**Table 5-16 「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その割合：治療期（A2316 試験, SAF）**

Laboratory test	Criterion	LCZ N = 296 n/m (%)	OLM N = 292 n/m (%)
Potassium (mmol/L)	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$	1/295 (0.3)	0/291 (0.0)
	$> 5.5 \text{ mmol/L}$	5/295 (1.7)	2/291 (0.7)
	$< 3.5 \text{ mmol/L}$	18/295 (6.1)	12/291 (4.1)
Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	$> 176.8 \mu\text{mol/L}$	0/295 (0.0)	0/291 (0.0)
Blood urea nitrogen (mmol/L)	$> 14.28 \text{ mmol/L}$	0/295 (0.0)	0/291 (0.0)
Na (mmol/L)	$< 130 \text{ mmol/L}$	1/295 (0.3)	1/291 (0.3)

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.3-2.3

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

### (3) バイタルサイン

「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者の割合は、ベースラインで LCZ 群 3.0% (9/296名), OLM 群 6.5% (19/292名), 最終評価時で LCZ 群 2.4% (7/295名), OLM 群 2.1% (6/291名) であり, 治験薬投与後にその割合が高くなる傾向は認められなかった。また, ベースライン後のいずれかの評価時点では LCZ 群 8.1% (24/295名), OLM 群 9.6% (28/291名) であり, 投与群間で同程度であった (Table 5-17)。

**Table 5-17 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期 (A2316 試験, SAF)**

Visit	LCZ	OLM
	N = 296 n/m (%)	N = 292 n/m (%)
Baseline	9/296 (3.0)	19/292 (6.5)
Week 2	7/294 (2.4)	4/291 (1.4)
Week 4	4/289 (1.4)	5/288 (1.7)
Week 6	7/286 (2.4)	8/283 (2.8)
Week 10	4/279 (1.4)	7/275 (2.5)
Week 14	7/272 (2.6)	6/273 (2.2)
Week 14 Endpoint	7/295 (2.4)	6/291 (2.1)
Any Visit Post-baseline	24/295 (8.1)	28/291 (9.6)

Source : 5.3.5.1-5-A2316 試験-Table 14.3-3.6

坐位から立位への体位変換時に, SBP が 20 mmHg 以上低下又は DBP が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位の SBP 及び DBP が測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数, % = (n/m) × 100

Any visit (post-baseline) では, 同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も 1 名として集計した。

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。

#### 5.1.2.2 腎機能障害を伴う高血圧患者

##### 臨床薬理試験

###### • 軽度及び中等度の腎機能障害患者：A2204 試験

外国人の軽度及び中等度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランスで分類, 軽度: 50~80 mL/min, 中等度: 30~49 mL/min), 並びに健康被験者に LCZ 400 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与したときの, sacubitrilat の Day 5 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> の幾何平均値の比 (腎機能障害患者/健康被験者) は軽度でそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.1 倍, 中等度でそれぞれ約 1.5 倍及び約 2.2 倍であり, 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。なお, VAL 及び AHU は, 健康被験者及び腎機能障害患者の薬物動態に大きな違いは認められなかった (1.13.1-1-5.3.3.3-1-A2204 試験-Table 14.2-1.7)。

有害事象発現被験者数は、軽度で8名中7名、中等度で8名中8名、健康被験者で16名中4名であり、健康被験者と比較して腎機能障害患者の方が多かった（1.13.1-1-5.3.3.3-1-A2204 試験-Table 14.3.1-1.1）。また、腎機能関連の有害事象として、腎機能障害（中等度の腎機能障害患者1名）が認められ、本事象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（1.13.1-1-5.3.3.3-1-A2204 試験-Table 14.3.1-1.2）。なお、重篤な有害事象や有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。

- **高度の腎機能障害患者：A2205 試験**

外国人の高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスで分類、高度： $< 30 \text{ mL/min}$ ）及び健康被験者に LCZ 400 mg を1日1回5日間単独投与したときの、sacubitrilat の Day 5 の  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{\text{tau}}$  の幾何平均値の比（腎機能障害患者 / 健康被験者）は約1.6倍及び約2.7倍であり、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。なお、VAL 及び AHU は、健康被験者及び腎機能障害患者の薬物動態に大きな違いは認められなかった（1.13.1-1-5.3.3.3-2-A2205 試験-Table 14.2-1.7）。

有害事象発現被験者数は、高度で6名中6名、健康被験者で6名中5名であり、高度腎機能障害患者と健康被験者で同程度であった（1.13.1-1-5.3.3.3-2-A2205 試験-Table 14.3.1-1.1）。また、腎機能関連の有害事象の報告はなく、重篤な有害事象や有害事象の発現により治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。

## **A1304 試験**

A1304 試験では、腎機能障害 [eGFR ( $\text{mL/min/1.73 m}^2$ ) が15以上、60未満] を伴う高血圧患者を対象に、LCZ（開始用量を LCZ 100 mg とし、治療効果不十分で、かつ安全性の問題が認められない場合に、段階的に 200 mg, 400 mg に増量）を1日1回投与したときの安全性を評価した。なお、本試験では、本試験開始前に2種類以上の降圧薬を併用していた被験者については、ARB, ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬のうち1剤は、観察期開始2週間後から試験終了時まで、その用法・用量を変更しないことを条件に併用を可能とした。

### **(1) 有害事象**

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（5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.3）。SOC 別では、2名以上の被験者で認められた有害事象は、「感染症および寄生虫症」(18.8%)、「胃腸障害」(9.4%) であった（5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 14.3.1-1.1）。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（各1名）であり（5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 14.3.1-1.3）、報告された有害事象はいずれも軽度であった（5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 14.3.1-1.2）。腎機能障害別の有害事象発現率は、中

等度腎機能障害患者で 40.0% (10/25 名) , 高度腎機能障害患者で 57.1% (4/7 名) であった (5.3.5.3-5-A1304 試験-Table 14.3.1-1.1c) 。

治療期に腎機能障害が高度の 1 名の被験者 (被験者 1411008) 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、治験薬投与中止後、特に処置を要することなく消失した (5.3.5.3-5-A1304 試験-Listing 16.2.7-1.1) 。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

## (2) 臨床検査

血液学的及び血液生化学的検査項目は、いずれも、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 (5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3-2.1) 。また、ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者が 1 名報告されたが、最終評価時まで 5.5 mmol/L 以下に回復した (Table 5-18, 5.3.5.2-2-A1304 試験-Listing 16.2.8-1.2) 。

**Table 5-18 「カリウム, 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その割合：治療期 (A1304 試験, SAF)**

Parameter	Total N = 32 n/m(%)
Potassium	
≥ 6.0 mmol/L	0/32 (0.0)
> 5.5 mmol/L	1/32 (3.1)
< 3.5 mmol/L	0/32 (0.0)
Na	
< 130 mmol/L	0/32 (0.0)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3-2.5

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

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<sup>2</sup> と小さく、腎機能の低下は認められなかった。また、個々の被験者で見ても、LCZ 投与後に eGFR が大きく低下する被験者はいなかった (5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3-2.1, Figure 14.3-1.1) 。

## (3) バイタルサイン

SAF 全体では、「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、ベースラインで 9.4% (3/32 名) , 最終評価時で 6.3% (2/32 名) であり、治験薬の投与によってその割合が高くなる傾向は認められなかった。なお、ベースライン後のいずれかの評価時点では 15.6% (5/32 名) であった (Table 5-19) 。

**Table 5-19 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1304 試験, SAF）**

Visit	Total N = 32 n/m (%)
Baseline	3/32 (9.4)
Week 1	1/32 (3.1)
Week 2	2/32 (6.3)
Week 4	1/32 (3.1)
Week 6	2/31 (6.5)
Week 8	2/31 (6.5)
Endpoint	2/32 (6.3)
Any visit (post-baseline)	5/32 (15.6)

Source : 5.3.5.2-2-A1304 試験-Table 14.3-3.6

坐位から立位への体位変換時に、SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位のSBP及びDBPが測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数, % = (n/m) × 100

Any extension visit (post-baseline) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も1名として集計した。

#### (4) 血漿中トラフ濃度（AHU, sacubitrilat, VAL）と腎機能の関係

健康被験者と同様に、LCZ 100～400 mg の用量範囲で、トラフ時の血漿中 sacubitrilat 及び VAL 濃度はほぼ用量に比例して増加した。また、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みられた（2.7.2-3.2.5 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。

### 5.1.2.3 重症高血圧患者

#### A1305 試験

A1305 試験では、重症高血圧患者を対象に、LCZ（開始用量を LCZ 200 mg とし、治療効果不十分で、かつ安全性の問題が認められない場合に 400 mg に増量）を 1 日 1 回投与したときの安全性を評価した。なお、本試験では、本試験開始前に使用していた降圧薬については、ARB、ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬は併用可能とし、LCZ 400 mg へ増量後も治療効果不十分で、かつ安全性の問題が認められない場合には、ARB、ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬は併用又は併用中の降圧薬の増量を可能とした。

## (1) 有害事象

SAF 全体での、PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団で 2 名以上に発現）を [Table 5-20](#) に示す。

SAF 全体における有害事象発現率は 48.6%（17/35 名）、副作用発現率は 5.7%（2/35 名）であった（5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 14.3.1-1.3）。SOC 別では、2 名以上の被験者で認められた有害事象は、「感染症および寄生虫症」（22.9%）、「臨床検査」（17.1%）、「代謝および栄養障害」（14.3%）であった（5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 14.3.1-1.1）。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、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、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。なお、副作用は、血中ビリルビン増加及び高尿酸血症（各 1 名）であり（5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 14.3.1-1.3）、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（5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 14.3.1-1.2）。

治療期に 1 名の被験者（被験者 1503002）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ており、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（5.3.5.3-5-A1305 試験-Listing 16.2.7-1.1）。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。

**Table 5-20 PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団で 2 名以上に発現）：治療期（A1305 試験, SAF）**

PT		Total N = 35 n (%)
Any PT	合計	17 (48.6)
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	6 (17.1)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (8.6)
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	2 (5.7)

Source : 5.3.5.3-5-A1305 試験-Table 14.3.1-1.1

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。

## (2) 臨床検査

SAF 全体での最終評価時の尿酸のベースライン [平均値 (SD) 408.5 (78.78)  $\mu\text{mol/L}$ ] からの平均変化量 (SD) は、-33.5 (55.54)  $\mu\text{mol/L}$  であった。尿酸を含め、いずれの血液学的及び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（5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.3-2.1）。

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」に該当した被験者が 2 名報告されたが、いずれの被験者も最終評価時までに 3.5 mmol/L 以上に回復した（[Table 5-21](#), 5.3.5.2-3-A1305 試験-Listing 16.2.8-1.2）。

**Table 5-21 「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その割合：治療期（A1305 試験, SAF）**

Parameter		Total N = 35 n/m (%)
Potassium	≥ 6.0 mmol/L	0/35 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	0/35 (0.0)
	< 3.5 mmol/L	2/35 (5.7)
Creatinine	> 176.8 μmol/L	0/35 (0.0)
BUN	> 14.28 mmol/L	0/35 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	0/35 (0.0)

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.3-2.5

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

### (3) バイタルサイン

A1305 試験の SAF での、「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合を Table 5-22 に示す。

SAF 全体では、「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、ベースラインで 8.6% (3/35 名)、最終評価時で 2.9% (1/35 名) であり、治験薬の投与によってその割合が高くなる傾向は認められなかった。なお、ベースライン後のいずれかの評価時点では 8.6% (3/35 名) であった。

**Table 5-22 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1305 試験, SAF）**

Visit	Total N = 35 n/m(%)
Baseline	3/35 (8.6)
Week 1	2/35 (5.7)
Week 2	0/35 (0.0)
Week 4	1/35 (2.9)
Week 6	0/35 (0.0)
Week 8	1/35 (2.9)
Endpoint	1/35 (2.9)
Any visit (post-baseline)	3/35 (8.6)

Source : 5.3.5.2-3-A1305 試験-Table 14.3-3.6

坐位から立位への体位変換時に、SBP が 20 mmHg 以上低下又は DBP が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位の SBP 及び DBP が測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数, % = (n/m) × 100

Any extension visit (post-baseline) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も 1 名として集計した。

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。

## 5.2 外因性要因

### 5.2.1 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。

## 5.3 妊娠及び授乳時の使用

### (1) 妊婦

#### 1) 臨床試験

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 では、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）」に該当した事象が報告された 2 名（無胎芽妊娠、自然流産、各 1 名）を評価した。無胎芽妊娠が報告された 1 名は、心不全の治療のため LCZ を投与していたが、妊娠 3 週目にスピロラクソンを減量し、LCZ を含むその他の心不全の治療薬の投与を中止した。妊娠 8 週目に心不全の悪化のため入院し、超音波検査にて無胎芽妊娠が確認され、治療的流産を行った。当該患者は LCZ の投与を再開し、心不全は軽快した。自然流産が報告された 1 名の詳細情報は得られていない。これらの情報を検討した結果、妊婦に対する現行のリスク最小化活動は適切であり、追加措置は不要と判断された（5.3.6-1-PSUR-16.3.1.5 項）。

#### 2) 非臨床試験

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、7 項）。

## (2) 授乳

### 1) 臨床試験

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（60 歳、又は 65 歳以上）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。

PSUR ver7 では、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、「母乳を介した新生児曝露（SMQ broad）」に該当した事象が報告された 2 名を評価した。いずれの患者も母乳を介した曝露が報告されたが、母乳を介した曝露後に新生児／乳児毒性に関連する有害事象の報告はなかった。これらの情報を検討した結果、授乳に関する追加措置は不要と判断された（5.3.6-1-PSUR-16.3.2.1 項）。

### 2) 非臨床試験

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）。

## (3) 受胎能

### 1) 臨床試験

LCZ の受胎能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。

### 2) 非臨床試験

LCZ のラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験の結果、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった（1.13.1-1-2.4-5.5 項）。

## 5.4 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（5.3.5.2-1-A2219E1 試験-Listing 16.2.5-1.1, Listing 16.2.5-1.2, 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

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（1.13.1-1-5.3.4.1-2-A2102 試験）。

LCZ の過量投与による安全性上の懸念は、LCZ の血圧低下作用による低血圧であり、過量投与時には対症療法を行う必要がある。

## 5.5 薬物乱用

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。

## 5.6 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 投与中止後の安全性を評価した。本項では、この 2 試験の退薬期における有害事象の結果を示す。2 試験の試験方法の概略を Table 5-23 に示す。

なお、両試験とも、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）。

**Table 5-23 LCZ 投与中止後の安全性を評価した臨床試験の試験方法の概略**

評価/ 試験 参考 番号	治療期		退薬期				
	期間	治療薬	期間	デザイン	対象	治療薬 (退薬期治療への割付け方法)	退薬期評価した投与群 (投与群別退薬期解析対象、名)
評価 A2219	8 週	<ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 100 mg, 200 mg, 200 → 400 mg (強制増量)</li> <li>プラセボ</li> </ul>	1 週	単盲検	治療期を完了した被験者	プラセボ (治療期治療別の割付け方法)	治療期の投与群別 LCZ 100 mg (95), LCZ 200 mg (94), LCZ 400 mg (93), プラセボ (80)
評価 A2201	8 週	<ul style="list-style-type: none"> <li>LCZ 100 mg, 200 mg, 200 → 400 mg (強制増量)</li> <li>VAL 80 mg, 160 mg, 160 → 320 mg (強制増量)</li> <li>AHU 200 mg</li> <li>プラセボ</li> </ul>	1 週	二重盲検	治療期を完了した被験者	LCZ 100, 200, 400 mg, VAL 80, 160, 320 mg, AHU 200 mg, プラセボ (治療期に投与された治療薬を継続投与又はプラセボ投与に 1:1 の比でランダム化)	退薬期の投与群別 <sup>a)</sup> LCZ 100 mg (77), LCZ 100 mg プラセボ (72), LCZ 200 mg (84), LCZ 200 mg プラセボ (72), LCZ 400 mg (86), LCZ 400 mg プラセボ (76), VAL 80 mg (72), VAL 80 mg プラセボ (75), VAL 160 mg (68), VAL 160 mg プラセボ (80), VAL 320 mg (83), VAL 320 mg プラセボ (68), AHU 200 mg (76), AHU 200 mg プラセボ (75), プラセボ (149)

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.1-2.1, 5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.1-1.3

a) 治療期に実薬群で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は、治療期の投与プラセボ群、すなわち LCZ プラセボ群 (LCZ 100 mg プラセボ群, 200 mg プラセボ群, 400 mg プラセボ群), VAL プラセボ群 (VAL 160 mg プラセボ群, VAL 320 mg プラセボ群) AHU 200 mg プラセボ群と表記した。

### A2219 試験

A2219 試験の退薬期では、単盲検下でプラセボを1週間投与した。

A2219 試験の退薬期には、全体で22名に有害事象が発現し、治療期の投与群別では、プラセボ群で4名、LCZ 100 mg 群で7名、200 mg 群で7名、400 mg 群で4名であった。

発現頻度の高かった有害事象は、上咽頭炎（プラセボ群1名、LCZ 100 mg 群3名、200 mg 群1名、400 mg 群2名）、上気道感染（プラセボ群0名、LCZ 100 mg 群1名、200 mg 群3名、400 mg 群0名）、頭痛（プラセボ群0名、LCZ 100 mg 群2名、200 mg 群1名、400 mg 群0名）であり、いずれの事象も投与群によらず治療期でも発現率が高かった。退薬期に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった。また、重篤な有害事象の報告もなかった（5.3.5.3-5-A2219 試験-Listing 16.2.7-1.1, 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.3.1-1.2）。

### A2201 試験

A2201 試験のランダム化退薬期では、治療期を完了した被験者を対象に、治療期終了時に、治療期に投与された治験薬を継続投与又はプラセボ投与に1:1の比で再度ランダム化し、二重盲検下で再度割り付けられた治験薬を1週間投与した。

A2201 試験のランダム化退薬期の有害事象の要約を [Table 5-24](#) に示す。

投与群別の有害事象の発現被験者数はいずれの投与群も低く（1名～5名）、特定の投与群で特定の事象の発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった。LCZ 200 mg プラセボ群及び VAL 80 mg プラセボ群で頭痛が各2名に発現したが、その他の事象はいずれも1名で発現した（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.3.1-1.8）。LCZ プラセボ群で発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であり、高度の事象はなかった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.3.1-1.10）。また、重篤な有害事象の報告もなかった（5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.3.1-1.13）。

**Table 5-24 有害事象の要約：ランダム化退薬期（A2201 試験，ランダム化退薬期解析対象集団）**

	LCZ 100 mg	LCZ 100 mg プラセボ	LCZ 200 mg	LCZ 200 mg プラセボ	LCZ 400 mg	LCZ 400 mg プラセボ	VAL 80 mg	VAL 80 mg プラセボ	VAL 160 mg	VAL 160 mg プラセボ	VAL 320 mg	VAL 320 mg プラセボ	AHU 200 mg	AHU 200 mg プラセボ	プラセボ
	N = 77	N = 72	N = 84	N = 72	N = 86	N = 76	N = 72	N = 75	N = 68	N = 80	N = 83	N = 68	N = 76	N = 75	N = 149
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	0	2 (2.8)	2 (2.4)	3 (4.2)	2 (2.3)	2 (2.6)	5 (6.9)	2 (2.7)	1 (1.5)	1 (1.3)	0	4 (5.9)	2 (2.6)	2 (2.7)	6 (4.0)
副作用	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	2 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0

Source : 5.3.5.1-2-A2201 試験-Table 14.3.1-1.8, Table 14.3.1-1.11, Table 14.3.1-1.13

## 5.7 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（5.3.5.3-5-Table 14.3.1-1.1）。

## 6 市販後データ

### 6.1 公表論文

PSUR 7 の調査期間（2018 年 8 月 1 日～2019 年 7 月 31 日）中に Medline, Embase, Embase Alerts, 及び Biosis Previews, 並びに購読している医学ジャーナルで出版された公表論文を調査した結果, LCZ の安全性に関する新規の重要な所見を含む公表論文はなかった（5.3.6-1-PSUR-11 項）。

### 6.2 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。

### 6.3 市販後の経験

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, 2019 年 5 月時点, 世界 110 ヶ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。また, 本承認申請時点で, LCZ はいずれの国でも高血圧に対する適応を取得していない。

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。

#### 6.3.1 推定患者数

上市から 2019 年 7 月までの総販売量に基づく推定使用患者数は約 1,289,871 人・年である（5.3.6-1-PSUR 7）。

##### 6.3.1.1 EU Risk Management Plan (EU RMP) の概要

最新の EU RMP version 1.4 では, 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 重要な特定されたリスク（Important identified risks）：  
低血圧, 腎機能障害, 高カリウム血症, 血管浮腫, 胚-胎児毒性／致死性
- 重要な潜在的リスク（Important potential risks）：  
肝毒性, 認知機能障害, スタチンとの薬物間相互作用, 血小板減少症, 好中球減少症, 母乳からの曝露による新生児／乳児毒性

### 6.3.1.2 PSUR の要約

PSUR 7 までに、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。

最新の PSUR 7 によると、2019 年 7 月 31 日までに臨床試験で報告された重篤な有害事象は 10,234 件であった。また、2018 年 8 月 1 日から 2019 年 7 月 31 日の間に市販後で報告された重篤な副作用は、自発報告（文献を含む）4,289 件、試験／調査等からの報告 5,909 件であった。これらの安全性情報からは、新たな安全性の懸念は特定されなかった。本剤の安全性プロファイル及びリスク／ベネフィットプロファイルは良好であり、変更はなかった。

## 7 付録

**Table 7-1 肝臓に関する有害事象の定義**

項目	定義又は臨床検査値の基準
特に注目すべき有害事象	臨床検査値 ALT 又は AST > 3 × ULN ALP > 2 × ULN 総ビリルビン > 1.5 × ULN
医学的に重要な有害事象	臨床検査値 ALT 又は AST > 5 × ULN [総ビリルビン (主に抱合型) > 2 × ULN の有無にかかわらず] ALP > 5 × ULN [総ビリルビン (主に抱合型) > 2 × ULN の有無にかかわらず] 総ビリルビン > 3 × ULN Hy's law case の疑い [ALT 又は AST > 3 × ULN かつ総ビリルビン (主に抱合型) > 2 × ULN, ただし, ALP > 2 × ULN の著しい増加を伴わないと定義する]
	有害事象 黄疸 (又は同等の事象) ALT 又は AST > 3 × ULN に付随して起こる全身倦怠, 疲労, 腹痛, 悪心又は嘔吐, 又は好酸球増加症を伴う発疹 MedDRA の SMQ 「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ」に該当する PT に関連するあらゆる事象 <sup>a)</sup> 又は MedDRA PT が "Hy's law case" に該当するあらゆる事象

a) 肝不全, 肝線維症, 肝硬変及びその他の肝細胞障害, 非感染性肝炎, 良性, 悪性及び詳細不明の肝新生物が該当する。

**Table 7-2 肝臓に関する有害事象の追跡調査要件**

基準	事象の種類	必要な処置	追跡調査事項
Hy's Law case <sup>a)</sup> の疑い	医学的に重要	治験薬投与を速やかに中止する 臨床的に適切であれば入院させる SAE として治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	ALT, AST, 総ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間, ALP 及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼを回復 <sup>b)</sup> まで (頻度は治験担当医師の判断)
ALT 又は AST			
> 8 × 正常範囲上限	医学的に重要	48 時間以内に肝機能検査を繰り返す 上昇が持続する場合, 治験薬投与を速やかに中止する 臨床的に適切であれば入院させる SAE として治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	ALT, AST, 総ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間, ALP 及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼを回復 <sup>b)</sup> まで (頻度は治験担当医師の判断)
> 5 ~ ≤ 8 × 正常範囲上限	医学的に重要	48 時間以内に肝機能検査を繰り返す 上昇が 2 週間を超えて持続する場合, 治験薬投与を中止する SAE として治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	ALT, AST, 総ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間, ALP 及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼを回復 <sup>b)</sup> まで (頻度は治験担当医師の判断)
> 3 × 正常範囲上限 症状を伴う場合 <sup>c)</sup>	医学的に重要	治験薬投与を速やかに中止する 臨床的に適切であれば入院させる SAE として治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	ALT, AST, 総ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間, ALP 及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼを回復 <sup>b)</sup> まで (頻度は治験担当医師の判断)

基準	事象の種類	必要な処置	追跡調査事項
>3 ~ ≤5 × 正常範囲上限 (無症候性の場合)	AESI	中央検査機関が治験責任医師及び治験依頼者へ報告する 同じ週に1回又は2回肝機能検査を繰り返す 上昇が持続する場合、因果関係を確定する	治験担当医師の判断 1~4週間以内又は次回来院時に肝機能検査を確認する
≤3 × 正常範囲上限 (無症候性の場合)	該当なし	次回来院時に肝機能検査を繰り返す	
<b>ALP (単独)</b>			
>5 × 正常範囲上限	医学的に重要	48時間以内に肝機能検査を繰り返す 上昇が持続する場合、SAEとして治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	治験担当医師の判断 1~4週間以内又は次回来院時に肝機能検査を確認する
>2 ~ ≤5 × 正常範囲上限 (無症候性の場合)	AESI	中央検査機関が治験責任医師及び治験依頼者へ報告する 同じ週に1回又は2回肝機能検査を繰り返す 上昇が持続する場合、因果関係を確定する	治験担当医師の判断 1~4週間以内又は次回来院時に肝機能検査を確認する
≤2 × 正常範囲上限 (無症候性の場合)	該当なし	次回来院時に肝機能検査を繰り返す	
<b>総ビリルビン (単独)</b>			
>3 × 正常範囲上限	医学的に重要	48時間以内に肝機能検査を繰り返す 上昇が持続する場合、治験薬投与を速やかに中止する 臨床的に適切であれば入院させる SAEとして治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	ALT, AST, 総ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間, ALP及びγ-グルタミルトランスフェラーゼを回復 <sup>り</sup> まで (頻度は治験担当医師の判断) 溶血性貧血のための試験 [例: 網状赤血球, ハプトグロビン, 非抱合型 (間接) ビリルビン]
>1.5 ~ ≤3 × 正常範囲上限 (無症候性の場合)	AESI	中央検査機関が治験依頼者へ報告する 同じ週に1回又は2回肝機能検査を繰り返す 上昇が持続する場合、因果関係を確定する	治験担当医師の判断 1~4週間以内又は次回来院時に肝機能検査を確認する
≤1.5 × 正常範囲上限 (無症候性の場合)	該当なし	次回来院時に肝機能検査を繰り返す	
<b>PT</b>			
黄疸	医学的に重要	治験薬投与を速やかに中止する 被験者を入院させる SAEとして治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	ALT, AST, 総ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間, ALP及びγ-グルタミルトランスフェラーゼを回復 <sup>り</sup> まで (頻度は治験担当医師の判断)
SMQ「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ」に該当する有害事象	医学的に重要	治験薬投与を中止する 臨床的に適切であれば入院させる SAEとして治験依頼者へ報告する 因果関係を確定する	治験担当医師の判断

a) ALT 又は AST > 3 × 正常範囲上限かつ総ビリルビン > 2 × 正常範囲上限, ただし, ALP > 2 × 正常範囲上限の著しい増加を伴わない。

b) 回復とは以下のいずれかへの転帰と定義する: ①ベースライン値まで回復する, ②2週間以上の間隔をあけて3回実施したモニタリング来院時の検査値が安定している, ③上限6ヵ月後に検査値の上昇が継続している, ④肝移植, ⑤死亡。

c) 全身倦怠, 疲労, 腹痛, 悪心又は嘔吐, 又は好酸球増加症を伴う発疹。

**Table 7-3**      **その他の解析対象集団の定義**

解析対象集団	試験	定義
登録された対象集団 (ENR)	A2219, A2201, A2223	観察期に組み入れられたすべての被験者
	A2216, A2315	文書により同意が得られたすべての被験者
観察期組入れ集団 (RUN)	A2216, A2315	プラセボ投与観察期に組み入れられたすべての被験者
ランダム化集団 (RAN)	A2219, A2201, A2223, A1306, A2319, A2316, A2216, A2315, A2318	ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし、治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
投与された集団 (TRT)	A2219E1	継続投与試験で治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
治療期組入れ集団 (TRTAG)	A1304, A1305	治療期に組み入れられたすべての被験者
安全性解析対象集団 (SAF)	A2219, A2201, A2223, A1306, A2319, A2316, A2216, A2315, A2318	RANのうち治療期に治験薬を投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。
	A1304, A1305, A2224	LCZを1回以上投与されたすべての被験者
最大の解析対象集団 (FAS)	A2219, A2223, A1306, A2319, A2316, A2216, A2315, A2318	ランダム化されたすべての被験者。Intent-to-treatの原則に従い、ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが、治療期に治験薬が投与されなかった被験者は、FASから除外した。
	A1304, A1305	治療期に組み入れられたすべての被験者。ただし、特定の組入れ基準を満たさなかった被験者はFASから除外した。
Intention-to-treat (ITT)	A2201	RANのうちベースライン値を有し、かつ治療期に少なくとも1回以上、投与後の有効性評価が行われたすべての被験者。ITTの原則に従い、ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。
Per-protocol 集団 (PPS)	A2219, A2223, A1306, A2319, A2316, A2315, A2318	治療期を完了し、重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかったFASのすべての被験者。この補足的な有効性解析対象集団は、主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。重大な治験実施計画書からの逸脱は、解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。
12-week per-protocol 集団 (12-week PPS)	A2216	12週時の解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかったFASのすべての被験者。この補足的な有効性解析対象集団は、主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。重大な治験実施計画書からの逸脱は、解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。
PD 解析対象集団	A2224	評価可能なPDデータを有し、かつPDデータに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者
PK 解析対象集団	A2224	評価可能なPKデータがあり、かつPKデータに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者
ランダム化退薬期の Intention-to-treat (RWITT)	A2201	ITTのうち治療期を完了し、Week 8で再ランダム化され、ランダム化退薬期 (Week 8 及び Week 9) に有効性評価が行われたすべての被験者
退薬期の最大の解析対象集団 (WFAS)	A2219	FASのうち単盲検プラセボ投与による退薬期を完了したすべての被験者

**Table 7-4 器官別又は症候群別有害事象の解析で評価対象とした各有害事象の定義**

Category	NMQ	MedDRA Level	Term name (英語)	Term name (日本語)
低血圧 (Hypotension)	Hypotension	PT	Altered state of consciousness	意識変容状態
		PT	Blood pressure abnormal	血圧異常
		PT	Blood pressure ambulatory abnormal	外来血圧異常
		PT	Blood pressure ambulatory decreased	外来血圧低下
		PT	Blood pressure decreased	血圧低下
		PT	Blood pressure diastolic abnormal	拡張期血圧異常
		PT	Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下
		PT	Blood pressure fluctuation	血圧変動
		PT	Blood pressure immeasurable	血圧測定不能
		PT	Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧
		PT	Blood pressure orthostatic abnormal	起立血圧異常
		PT	Blood pressure orthostatic decreased	起立血圧低下
		PT	Blood pressure systolic abnormal	収縮期血圧異常
		PT	Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下
		PT	Blood pressure systolic inspiratory decreased	吸気時収縮期血圧低下
		PT	CT hypotension complex	CT 低血圧コンプレックス
		PT	Consciousness fluctuating	意識変動
		PT	Depressed level of consciousness	意識レベルの低下
		PT	Diastolic hypotension	拡張期低血圧
		PT	Dizziness	浮動性めまい
		PT	Dizziness exertional	労作性めまい
		PT	Dizziness postural	体位性めまい
		PT	Hypotension	低血圧
		PT	Labile blood pressure	不安定血圧
		PT	Loss of consciousness	意識消失
		PT	Mean arterial pressure decreased	平均動脈圧低下
		PT	Neonatal hypotension	新生児低血圧
		PT	Orthostatic hypotension	起立性低血圧
		PT	Presyncope	失神寸前の状態
		PT	Procedural hypotension	処置による低血圧
PT	Schellong test	シェロング試験		
PT	Syncope	失神		
PT	Tilt table test positive	傾斜試験陽性		
ショック/失神/意識消失 (Shock/syncope/unconsciousness)	—	PT	Shock	ショック
		PT	Altered state of consciousness	意識変容状態
		PT	Consciousness fluctuating	意識変動
		PT	Depressed level of	意識レベルの低下

Category	NMQ	MedDRA Level	Term name (英語)	Term name (日本語)
			consciousness	
		PT	Loss of consciousness	意識消失
		PT	Presyncope	失神寸前の状態
		PT	Syncope	失神
高カリウム血症(Hyperkalemia)	Hyperkalemia	PT	Blood potassium abnormal	血中カリウム異常
		PT	Blood potassium increased	血中カリウム増加
		PT	Hyperkalaemia	高カリウム血症
腎機能障害 (Renal impairment)	—	SMQ (Broad)	Acute renal failure	急性腎不全
血管浮腫 (Angioedema [AAC confirmed])	—	NA	NA	NA
胚-胎児毒性/致死性 (embryo- fetal toxicity/lethality)	—	SMQ (Narrow)	Foetal disorders	胎児障害
		SMQ (Narrow)	Neonatal disorders	新生児障害
		SMQ (Narrow)	Termination of pregnancy and risk of abortion	妊娠中絶および流産のリス ク
認知機能障害 (Cognitive impairment)	—	SMQ (Narrow)	Dementia	認知症
肝毒性 (Hepatotoxicity)	—	SMQ (Broad)	Drug related hepatic disorders – comprehensive search	薬剤に関連する肝障害 – 包 括的検索
スタチンとの薬物間相互 作用 (Statin drug drug interaction)	—	SMQ (Broad)	Acute pancreatitis	急性膵炎
		SMQ (Broad)	Rhabdomyolysis/myopathy	横紋筋融解症/ミオパシー
		PT	Muscle spasms	筋痙縮
		PT	Myalgia	筋肉痛
母乳からの曝露による新生児/乳 児毒性 (Neonatal toxicity through exposure from breast milk)	—	SMQ (Narrow)	Neonatal exposures via breast milk	母乳を介した新生児曝露
過敏症 (Hypersensitivity)	—	SMQ (Broad)	Hypersensitivity	過敏症
無顆粒球症/白血球減少/血小板 減少 (Agranulocytosis, leukopenia or thrombocytopenia)	—	PT	Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia	後天性無巨核球性血小板減 少症
		PT	Agranulocytosis	無顆粒球症
		PT	Amegakaryocytic thrombocytopenia	無巨核球性血小板減少症
		PT	Congenital thrombocytopenia	先天性血小板減少症
		PT	Haemangioma- thrombocytopenia syndrome	血管腫・血小板減少症候群
		PT	Heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少 症
		PT	Heparin-induced thrombocytopenia test positive	ヘパリン起因性血小板減少 試験陽性
		PT	Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
		PT	Leukopenia	白血球減少症
		PT	Non-immune heparin associated thrombocytopenia	非免疫性ヘパリン起因性血 小板減少症
		PT	Radiation leukopenia	放射線性白血球減少症
		PT	Severe fever with thrombocytopenia syndrome	重症熱性血小板減少症候群
		PT	Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome	自然発生型ヘパリン起因性 血小板減少症候群
		PT	Thrombocytopenia	血小板減少症

Category	NMQ	MedDRA Level	Term name (英語)	Term name (日本語)
		PT	Thrombocytopenia-absent radius syndrome	橈骨欠損血小板減少症候群
間質性肺炎 (Interstitial pneumonia)	—	PT	Idiopathic interstitial pneumonia	特発性間質性肺炎
		PT	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
低血糖 (Hypoglycemia)	—	PT	Hyperinsulinaemic hypoglycaemia	高インスリン血症性低血糖症
		PT	Hypoglycaemia	低血糖
		PT	Hypoglycaemia unawareness	無自覚性低血糖
		PT	Postprandial hypoglycaemia	食後低血糖
		PT	Pseudohypoglycaemia	偽性低血糖
横紋筋融解症 (Rhabdomyolysis)	—	PT	Rhabdomyolysis	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 (Toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndromes/erythema multiforme)	—	PT	Erythema multiforme	多形紅斑
		PT	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
天疱瘡/類天疱瘡 (Pemphigus/Pemphigoid)	—	PT	Benign familial pemphigus	良性家族性天疱瘡
		PT	Ocular pemphigoid	眼類天疱瘡
		PT	Paraneoplastic pemphigus	腫瘍随伴性天疱瘡
		PT	Pemphigoid	類天疱瘡
		PT	Pemphigus	天疱瘡
脱水 (Dehydration)	—	SMQ (Narrow)	Dehydration	脱水
		PT	Dry mouth	口内乾燥
		PT	Thirst	口渇

NMQ : Novartis MedDRA Query

検索には MedDRA version 21.1 の SMQ, HLT, PT を使用した。

**Table 7-5 投与群別, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率 : 治療期 (A2219 試験, SAF, 日本人集団)**

SOC		Placebo	LCZ	LCZ	LCZ	LCZ
		N = 43 n (%)	100 mg N = 43 n (%)	200 mg N = 48 n (%)	400 mg N = 45 n (%)	単独投与 N = 136 n (%)
Any primary system organ class	合計	11 (25.6)	13 (30.2)	20 (41.7)	16 (35.6)	49 (36.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (16.3)	5 (11.6)	7 (14.6)	10 (22.2)	22 (16.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (10.4)	2 (4.4)	8 (5.9)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.7)	2 (4.7)	0	2 (4.4)	4 (2.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)	2 (1.5)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)	0	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	3 (7.0)	4 (8.3)	1 (2.2)	8 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.1)	1 (2.2)	3 (2.2)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (2.3)	1 (2.1)	0	2 (1.5)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (2.1)	0	3 (2.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.3)	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (2.3)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-1AJ

SOC 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, 同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合, SOC の合計では 1 名として集計した。

**Table 7-6 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（A2219 試験，SAF，日本人集団）**

PT		Placebo	LCZ	LCZ	LCZ	LCZ
		N = 43 n (%)	100 mg N = 43 n (%)	200 mg N = 48 n (%)	400 mg N = 45 n (%)	単独投与 N = 136 n (%)
Any Adverse Events	合計	11 (25.6)	13 (30.2)	20 (41.7)	16 (35.6)	49 (36.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (16.3)	4 (9.3)	6 (12.5)	6 (13.3)	16 (11.8)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	2 (4.4)	2 (1.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Contusion	挫傷	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.2)	2 (1.5)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Gastritis	胃炎	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Conjunctival neoplasm	結膜新生物	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Constipation	便秘	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Cough	咳嗽	0	1 (2.3)	1 (2.1)	0	2 (1.5)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Diarrhoea	下痢	0	1 (2.3)	1 (2.1)	0	2 (1.5)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (2.3)	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Haemostasis	止血	1 (2.3)	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Hypertension	高血圧	1 (2.3)	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.3)	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (2.3)	0	0	0	0
Liver injury	肝損傷	0	1 (2.3)	1 (2.1)	0	2 (1.5)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)

		Placebo	LCZ 100 mg	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	LCZ 単独投与
		N = 43	N = 43	N = 48	N = 45	N = 136
PT		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oral pustule	口腔膿疱	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Skin infection	皮膚感染	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Stomatitis	口内炎	1 (2.3)	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	2 (4.7)	2 (4.2)	0	4 (2.9)
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.3)	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-1AJ

PTはLCZ 400 mg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。

**Table 7-7 投与群別の「カリウム、血清クレアチニン、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その割合：治療期（A2219 試験、SAF、日本人集団）**

Laboratory test	Criterion	Placebo N = 43		LCZ 100 mg N = 43		LCZ 200 mg N = 48		LCZ 400 mg N = 45	
		m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)
Potassium	≥ 6.0 mmol/L	43	0 (0.0)	43	0 (0.0)	48	0 (0.0)	45	0 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	43	0 (0.0)	43	0 (0.0)	48	0 (0.0)	45	1 (2.2)
	< 3.5 mmol/L	43	2 (4.7)	43	0 (0.0)	48	1 (2.1)	45	2 (4.4)
Creatinine	> 176.8 μmol/L	43	0 (0.0)	43	0 (0.0)	48	0 (0.0)	45	0 (0.0)
BUN	> 14.28 mmol/L	43	0 (0.0)	43	0 (0.0)	48	0 (0.0)	45	0 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	43	0 (0.0)	43	0 (0.0)	48	0 (0.0)	45	0 (0.0)

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.3-2.7j

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

**Table 7-8 投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219 試験、SAF、日本人集団）**

Visit	Placebo N = 43		LCZ 100 mg N = 43		LCZ 200 mg N = 48		LCZ 400 mg N = 45		Total N = 179	
	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)
Baseline	43	0 (0.0)	43	1 (2.3)	48	2 (4.2)	45	1 (2.2)	179	4 (2.2)
Week 1	43	1 (2.3)	43	1 (2.3)	48	1 (2.1)	45	1 (2.2)	179	4 (2.2)
Week 2	41	0 (0.0)	42	0 (0.0)	48	1 (2.1)	45	0 (0.0)	176	1 (0.6)
Week 4	41	1 (2.4)	42	0 (0.0)	47	0 (0.0)	45	0 (0.0)	175	1 (0.6)
Week 6	40	1 (2.5)	41	0 (0.0)	47	1 (2.1)	45	1 (2.2)	173	3 (1.7)
Week 8	37	1 (2.7)	40	0 (0.0)	47	0 (0.0)	45	2 (4.4)	169	3 (1.8)
Endpoint	43	1 (2.3)	43	0 (0.0)	48	0 (0.0)	45	2 (4.4)	179	3 (1.7)
Any visit (post-baseline)	43	4 (9.3)	43	1 (2.3)	48	3 (6.3)	45	3 (6.7)	179	11 (6.1)

Source : 5.3.5.1-1-A2219 試験-Table 14.3-3.2j

坐位から立位への体位変換時に、SBP が 20 mmHg 以上低下又は DBP が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位の SBP 及び DBP が測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数, % = (n/m) × 100

Any visit (post-baseline) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も 1 名として集計した。

**Table 7-9 投与群別, SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（短期比較対照試験, SAF, 日本人集団）**

SOC		Placebo N = 43 n (%)	LCZ 単独投与 N = 1021 n (%)	LCZ + AML N = 30 n (%)	LCZ all N = 1051 n (%)	OLM N = 500 n (%)	AML N = 33 n (%)
Any primary system organ class	合計	11 (25.6)	386 (37.8)	8 (26.7)	394 (37.5)	203 (40.6)	6 (18.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (16.3)	188 (18.4)	5 (16.7)	193 (18.4)	88 (17.6)	6 (18.2)
Investigations	臨床検査	0	45 (4.4)	2 (6.7)	47 (4.5)	24 (4.8)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.3)	38 (3.7)	0	38 (3.6)	28 (5.6)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.7)	38 (3.7)	0	38 (3.6)	19 (3.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	30 (2.9)	0	30 (2.9)	5 (1.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	28 (2.7)	1 (3.3)	29 (2.8)	13 (2.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)	24 (2.4)	0	24 (2.3)	14 (2.8)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.3)	19 (1.9)	1 (3.3)	20 (1.9)	12 (2.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	0	15 (1.5)	0	15 (1.4)	15 (3.0)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	9 (0.9)	0	9 (0.9)	4 (0.8)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	8 (0.8)	0	8 (0.8)	12 (2.4)	0
Eye disorders	眼障害	0	8 (0.8)	0	8 (0.8)	5 (1.0)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	8 (0.8)	0	8 (0.8)	8 (1.6)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	7 (0.7)	0	7 (0.7)	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (2.3)	5 (0.5)	0	5 (0.5)	5 (1.0)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	4 (0.4)	0	4 (0.4)	4 (0.8)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	4 (0.4)	0	4 (0.4)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)	2 (0.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.3)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (2.3)	0	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-1BJ

SOC は LCZ 単独投与群での発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が, 同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合, SOC の合計では 1 名として集計した。

**Table 7-10 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, 日本人集団)**

PT		Placebo	LCZ	LCZ	LCZ	OLM	AML
		N = 43 n (%)	単独投与 N = 1021 n (%)	+ AML N = 30 n (%)	all N = 1051 n (%)	N = 500 n (%)	N = 33 n (%)
Any Adverse Events	合計	11 (25.6)	386 (37.8)	8 (26.7)	394 (37.5)	203 (40.6)	6 (18.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (16.3)	135 (13.2)	4 (13.3)	139 (13.2)	63 (12.6)	5 (15.2)
Headache	頭痛	1 (2.3)	13 (1.3)	0	13 (1.2)	5 (1.0)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.3)	10 (1.0)	0	10 (1.0)	3 (0.6)	0
Influenza	インフルエンザ	0	6 (0.6)	1 (3.3)	7 (0.7)	1 (0.2)	1 (3.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	6 (0.6)	1 (3.3)	7 (0.7)	1 (0.2)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.3)	5 (0.5)	0	5 (0.5)	5 (1.0)	0
Stomatitis	口内炎	1 (2.3)	4 (0.4)	0	4 (0.4)	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	4 (0.4)	1 (3.3)	5 (0.5)	2 (0.4)	0
Gout	痛風	0	3 (0.3)	1 (3.3)	4 (0.4)	1 (0.2)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2)	1 (3.3)	3 (0.3)	5 (1.0)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.3)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	0
Hypertension	高血圧	1 (2.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	4 (0.8)	0
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Haemostasis	止血	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (2.3)	0	0	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-Table 2.1-1BJ

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。

**Table 7-11 投与群別の「カリウム, 血清クレアチニン, 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その割合 : 治療期 (短期比較対照試験, SAF, 日本人集団)**

Laboratory test	Criterion	Placebo	LCZ	LCZ	LCZ	OLM	AML
		N = 43 n/m (%)	単独投与 N = 1021 n/m (%)	+ AML N = 30 n/m (%)	all N = 1051 n/m (%)	N = 500 n/m (%)	N = 33 n/m (%)
Potassium	≥ 6 mmol/L	0/ 43 (0.0)	2/ 1020 (0.2)	0/ 30 (0.0)	2/ 1050 (0.2)	0/ 499 (0.0)	0/ 33 (0.0)
	> 5.5 mmol/L	0/ 43 (0.0)	18/ 1020 (1.8)	1/ 30 (3.3)	19/ 1050 (1.8)	4/ 499 (0.8)	0/ 33 (0.0)
	< 3.5 mmol/L	2/ 43 (4.7)	8/ 1020 (0.8)	1/ 30 (3.3)	9/ 1050 (0.9)	1/ 499 (0.2)	0/ 33 (0.0)
Creatinine	> 176.8 μmol/L	0/ 43 (0.0)	0/ 1020 (0.0)	0/ 30 (0.0)	0/ 1050 (0.0)	0/ 499 (0.0)	0/ 33 (0.0)
BUN	> 14.28 mmol/L	0/ 43 (0.0)	1/ 1020 (0.1)	0/ 30 (0.0)	1/ 1050 (0.1)	0/ 499 (0.0)	0/ 33 (0.0)
Na	< 130 mmol/L	0/ 43 (0.0)	1/ 1020 (0.1)	0/ 30 (0.0)	1/ 1050 (0.1)	0/ 499 (0.0)	0/ 33 (0.0)

Source : 5.3.5.3-2-Table 3.2-1BJ

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

**Table 7-12 投与群別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（短期比較対照試験，SAF，日本人集団）**

Visit	Placebo	LCZ 単独投与	LCZ + AML	LCZ all	OLM	AML
	N = 43 n/m (%)	N = 1021 n/m (%)	N = 30 n/m (%)	N = 1051 n/m (%)	N = 500 n/m (%)	N = 33 n/m (%)
Baseline	0/ 43 (0.0)	35/1021 (3.4)	1/ 30 (3.3)	36/1051 (3.4)	16/ 500 (3.2)	2/ 33 (6.1)
Week 1	1/ 43 (2.3)	23/ 908 (2.5)	–	23/ 908 (2.5)	4/ 389 (1.0)	–
Week 2	0/ 41 (0.0)	26/1012 (2.6)	2/ 30 (6.7)	28/1042 (2.7)	4/ 493 (0.8)	0/ 33 (0.0)
Week 4	1/ 41 (2.4)	12/1002 (1.2)	0/ 29 (0.0)	12/1031 (1.2)	8/ 478 (1.7)	2/ 33 (6.1)
Week 6	1/ 40 (2.5)	3/ 244 (1.2)	–	3/ 244 (1.2)	1/ 105 (1.0)	–
Week 8	1/ 37 (2.7)	18/ 881 (2.0)	1/ 29 (3.4)	19/ 910 (2.1)	7/ 366 (1.9)	2/ 33 (6.1)
Week 10	–	1/ 106 (0.9)	–	1/ 106 (0.9)	1/ 102 (1.0)	–
Week 14	–	4/ 106 (3.8)	–	4/ 106 (3.8)	3/ 101 (3.0)	–
Endpoint	1/ 43 (2.3)	23/1021 (2.3)	2/ 30 (6.7)	25/1051 (2.4)	11/ 500 (2.2)	2/ 33 (6.1)
Any visit (post-baseline)	4/ 43 (9.3)	72/1021 (7.1)	2/ 30 (6.7)	74/1051 (7.0)	26/ 500 (5.2)	4/ 33(12.1)

Source : 5.3.5.3-2-Table 4.1-7BJ

– : 該当なし

坐位から立位への体位変換時に、SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

m = 坐位及び立位のSBP及びDBPが測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数，% = (n/m) × 100

Any visit (post-baseline) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も1名として集計した。

**Table 7-13 発現時の実投与方法別、SOC 別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期 (A2219E1 試験, SAF, 日本人集団)**

SOC		LCZ	LCZ	Total <sup>a)</sup>
		単独投与 N = 157 n (%)	併用投与 N = 62 n (%)	N = 157 n (%)
Any primary system organ class	合計	84 (53.5)	32 (51.6)	104 (66.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	47 (29.9)	16 (25.8)	61 (38.9)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (9.6)	10 (16.1)	25 (15.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (8.9)	2 (3.2)	16 (10.2)
Investigations	臨床検査	11 (7.0)	5 (8.1)	15 (9.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (6.4)	1 (1.6)	11 (7.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	11 (7.0)	1 (1.6)	11 (7.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (5.1)	0	8 (5.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	7 (4.5)	1 (1.6)	8 (5.1)
Eye disorders	眼障害	6 (3.8)	0	6 (3.8)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (2.5)	2 (3.2)	6 (3.8)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.2)	2 (3.2)	6 (3.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (1.9)	2 (3.2)	5 (3.2)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (2.5)	0	4 (2.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.5)	0	4 (2.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.9)	1 (1.6)	4 (2.5)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (1.6)	2 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6)	0	1 (0.6)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1 試験-Table 14.3.1-1j

SOC は全体の発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が、同一の投与方法で、同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合、該当する SOC では 1 名として集計した。

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。

**Table 7-14 発現時の実投与方法別、PT別の有害事象発現被験者数及び発現率（全体で発現率2%以上）：治療期（A2219E1試験, SAF, 日本人集団）**

PT		LCZ	LCZ	Total <sup>a)</sup>
		単独投与 N = 157 n (%)	併用投与 N = 62 n (%)	N = 157 n (%)
Any Adverse Events	合計	84 (53.5)	32 (51.6)	104 (66.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	37 (23.6)	12 (19.4)	48 (30.6)
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.5)	7 (11.3)	11 (7.0)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	4 (2.5)	2 (3.2)	6 (3.8)
Contusion	挫傷	6 (3.8)	0	6 (3.8)
Headache	頭痛	3 (1.9)	2 (3.2)	5 (3.2)
Bronchitis	気管支炎	4 (2.5)	1 (1.6)	5 (3.2)
Insomnia	不眠症	4 (2.5)	0	4 (2.5)
Cough	咳嗽	4 (2.5)	0	4 (2.5)
Cystitis	膀胱炎	3 (1.9)	1 (1.6)	4 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	3 (1.9)	1 (1.6)	4 (2.5)

Source : 5.3.5.3-5-A2219E1試験-Table 14.3.1-1j

PTは全体の発現率の高い順に提示した。

同一の被験者が、同一の投与方法で、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。

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。

**Table 7-15 投与方法別の「カリウム、血清クレアチニン、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その割合：治療期（A2219E1 試験、SAF、日本人集団）**

Laboratory test	Criterion	LCZ 単独投与 N = 95			LCZ 併用投与 N = 62			Total N = 157		
		m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)
Potassium	≥ 6.0 mmol/L	95	0	(0.0)	62	0	(0.0)	157	0	(0.0)
	> 5.5 mmol/L	95	0	(0.0)	62	1	(1.6)	157	1	(0.6)
	< 3.5 mmol/L	95	3	(3.2)	62	0	(0.0)	157	3	(1.9)
Creatinine	> 176.8 μmol/L	95	0	(0.0)	62	0	(0.0)	157	0	(0.0)
BUN	> 14.28 mmol/L	95	0	(0.0)	62	0	(0.0)	157	0	(0.0)
Na	< 130 mmol/L	95	0	(0.0)	62	0	(0.0)	157	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-2-A2219E1 試験-Table 14.3-2.7J

n = ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

m = ベースライン及びベースライン後の評価時点の両方で測定値のある被験者数

**Table 7-16 投与方法別の「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219E1 試験、SAF、日本人集団）**

Visit	LCZ 単独投与 N = 95			LCZ 併用投与 N = 62			Total N = 157		
	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)
Baseline	95	2	(2.1)	62	2	(3.2)	157	4	(2.5)
Ext Week 0	95	3	(3.2)	62	1	(1.6)	157	4	(2.5)
Ext Week 2	95	1	(1.1)	62	0	(0.0)	157	1	(0.6)
Ext Week 4	95	0	(0.0)	62	1	(1.6)	157	1	(0.6)
Ext Month 2	94	2	(2.1)	62	1	(1.6)	156	3	(1.9)
Ext Month 3	94	0	(0.0)	62	0	(0.0)	156	0	(0.0)
Ext Month 4	92	1	(1.1)	62	0	(0.0)	154	1	(0.6)
Ext Month 6	91	1	(1.1)	61	1	(1.6)	152	2	(1.3)
Ext Month 8	89	1	(1.1)	61	0	(0.0)	150	1	(0.7)
Ext Month 10	89	0	(0.0)	60	0	(0.0)	149	0	(0.0)
Ext Month 12	89	1	(1.1)	60	1	(1.7)	149	2	(1.3)
Ext Endpoint (after Ext Week 0)	95	1	(1.1)	62	1	(1.6)	157	2	(1.3)
Any extension visit (after Ext Week 0)	95	6	(6.3)	62	3	(4.8)	157	9	(5.7)

Source : 5.3.5.3-2-A2219E1 試験-Table 14.3-3.2J

坐位から立位への体位変換時に、SBPが20 mmHg以上低下又はDBPが10 mmHg以上低下した場合に「体位変換に伴う血圧変化」と定義した。

Ext = 長期投与試験

m = 坐位及び立位のSBP及びDBPが測定された被験者数

n = 「体位変換に伴う血圧変化」の基準に合致した被験者数、% = (n/m) × 100

Any extension visit (after Ext Week 0) では、同一被験者が複数の評価時点で「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した場合も1名として集計した。

**Table 7-17 性別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 1%以上）：治療期（A1306 試験，SAF）**

PT		Male			Female		
		LCZ 200 mg N = 264 n (%)	LCZ 400 mg N = 268 n (%)	OLM N = 286 n (%)	LCZ 200 mg N = 123 n (%)	LCZ 400 mg N = 117 n (%)	OLM N = 103 n (%)
Any Adverse Events	合計	86 (32.6)	82 (30.6)	110 (38.5)	49 (39.8)	54 (46.2)	42 (40.8)
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	32 (12.1)	31 (11.6)	29 (10.1)	16 (13.0)	16 (13.7)	17 (16.5)
INFLUENZA	インフルエンザ	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.3)	0	2 (1.7)	0
BACK PAIN	背部痛	0	2 (0.7)	0	0	3 (2.6)	1 (1.0)
PHARYNGITIS	咽頭炎	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.9)	0
DERMATITIS CONTACT	接触皮膚炎	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	2 (0.8)	2 (0.7)	4 (1.4)	0	1 (0.9)	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.8)	0	0
HEADACHE	頭痛	4 (1.5)	0	3 (1.0)	3 (2.4)	3 (2.6)	1 (1.0)
CYSTITIS	膀胱炎	0	0	0	4 (3.3)	2 (1.7)	1 (1.0)
DIZZINESS	浮動性めまい	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.0)	2 (1.6)	1 (0.9)	0
DIARRHOEA	下痢	1 (0.4)	0	3 (1.0)	1 (0.8)	0	2 (1.9)
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	0	0	4 (1.4)	0	0	1 (1.0)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	3 (1.0)	0	0	1 (1.0)
HYPERTENSION	高血圧	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	2 (1.9)

Source : 5.3.5.3-5-A1306 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.1c

PT は全集団の LCZ 400 mg 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。

Novartis

Confidential

CTD 2.7.4 臨床的安全性

LCZ696

**Table 7-18 年齢別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 1%以上）：治療期（A1306 試験，SAF）**

PT		Age group (years): < 65			Age group (years): ≥ 65			Age group (years): < 75			Age group (years): ≥ 75		
		LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	OLM	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	OLM	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	OLM	LCZ 200 mg	LCZ 400 mg	OLM
		N = 268 n (%)	N = 258 n (%)	N = 253 n (%)	N = 119 n (%)	N = 127 n (%)	N = 136 n (%)	N = 361 n (%)	N = 366 n (%)	N = 357 n (%)	N = 26 n (%)	N = 19 n (%)	N = 32 n (%)
Any Adverse Events	合計	96 (35.8)	93 (36.0)	96 (37.9)	39 (32.8)	43 (33.9)	56 (41.2)	126 (34.9)	129 (35.2)	141 (39.5)	9 (34.6)	7 (36.8)	11 (34.4)
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	36 (13.4)	30 (11.6)	31 (12.3)	12 (10.1)	17 (13.4)	15 (11.0)	44 (12.2)	44 (12.0)	43 (12.0)	4 (15.4)	3 (15.8)	3 (9.4)
INFLUENZA	インフルエンザ	1 (0.4)	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	0	5 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	5 (1.9)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.1)	2 (0.6)	0	0	0
DERMATITIS CONTACT	接触皮膚炎	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (5.3)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.6)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (1.7)	0	1 (0.7)	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	3 (1.1)	2 (0.8)	3 (1.2)	4 (3.4)	1 (0.8)	1 (0.7)	7 (1.9)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	0	0
CYSTITIS	膀胱炎	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.5)	0	1 (3.8)	0	1 (3.1)
DIZZINESS	浮動性めまい	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.7)	0	1 (0.7)	4 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (3.8)	0	0
DIARRHOEA	下痢	2 (0.7)	0	4 (1.6)	0	0	1 (0.7)	2 (0.6)	0	5 (1.4)	0	0	0
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	0	0	3 (1.2)	0	0	2 (1.5)	0	0	5 (1.4)	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	3 (1.2)	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	0	1 (3.1)
HYPERTENSION	高血圧	1 (0.4)	0	3 (1.2)	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)	0	4 (1.1)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-A1306 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.1a, Table 14.3.1-1.1b

PT は全集団の LCZ 400 mg 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。

Novartis

Confidential

CTD 2.7.4 臨床的安全性

LCZ696

**Table 7-19 腎機能別，投与群別，PT 別の有害事象発現被験者数及び発現率（全集団のいずれかの投与群で発現率 1%以上）：治療期（A1306 試験，SAF）**

PT		eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 30 to < 60			eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 60 to < 90			eGFR <sup>a)</sup> : ≥ 90		
		LCZ 200 mg N = 90 n (%)	LCZ 400 mg N = 113 n (%)	OLM N = 131 n (%)	LCZ 200 mg N = 275 n (%)	LCZ 400 mg N = 250 n (%)	OLM N = 242 n (%)	LCZ 200 mg N = 22 n (%)	LCZ 400 mg N = 22 n (%)	OLM N = 16 n (%)
Any Adverse Events	合計	34 (37.8)	40 (35.4)	53 (40.5)	92 (33.5)	91 (36.4)	91 (37.6)	9 (40.9)	5 (22.7)	8 (50.0)
NASOPHARYNGITIS	上咽頭炎	13 (14.4)	14 (12.4)	15 (11.5)	33 (12.0)	33 (13.2)	29 (12.0)	2 (9.1)	0	2 (12.5)
INFLUENZA	インフルエンザ	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0
BACK PAIN	背部痛	0	0	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0	0	0
PHARYNGITIS	咽頭炎	1 (1.1)	0	0	3 (1.1)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (4.5)	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	0	2 (1.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0
DERMATITIS CONTACT	接触皮膚炎	0	3 (2.7)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.5)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)	2 (0.8)	4 (1.7)	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	0	2 (1.5)	3 (1.1)	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	0
HEADACHE	頭痛	2 (2.2)	0	0	4 (1.5)	2 (0.8)	4 (1.7)	1 (4.5)	1 (4.5)	0
CYSTITIS	膀胱炎	1 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (4.5)	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	2 (2.2)	1 (0.9)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.2)	0	0	0
DIARRHOEA	下痢	0	0	0	2 (0.7)	0	5 (2.1)	0	0	0
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	0	0	1 (0.8)	0	0	4 (1.7)	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
HYPERTENSION	高血圧	0	0	2 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0

Source : 5.3.5.3-5-A1306 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-1.1e

PT は全集団の LCZ 400 mg 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。

a) 単位 : mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

## 2.7.5 参考文献

## 目 次

目 次 .....	2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」 で使用した参考文献 .....	3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」 で使用した参考文献 .....	3
3 2.7.3 「臨床的有効性」 で使用した参考文献 .....	3
4 2.7.4 「臨床的安全性」 で使用した参考文献 .....	3

## 1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

## 2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

## 3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

[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.

[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.

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)

## 4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[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.

[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.

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

[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.

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)