### 2.7.6 個々の試験のまとめ

# 目次

目次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 6
1 生物薬剤学試験 ..... 7
2 臨床薬物動態（PK）試験 ..... 7
3 臨床薬力学（PD）試験 ..... 7
4 有効性及び安全性試験 ..... 8
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 ..... 8
4.1.1 A2219 試験（評価資料） ..... 8
4.1.2 A2201 試験（評価資料） ..... 46
4.1.3 A2223 試験（評価資料） ..... 90
4.1.4 A1306 試験（評価資料） ..... 126
4.1.5 A2316 試験（評価資料） ..... 170
4.1.6 A2319 試験（評価資料） ..... 210
4.1.7 A2216 試験（評価資料） ..... 237
4.1.8 A2318 試験（参考資料） ..... 282
4.1.9 A2315 試験（参考資料） ..... 300
4.1.10 A2224 試験（参考資料） ..... 315
4.2 非対照試験 ..... 334
4.2.1 A2219E1 試験（評価資料） ..... 334
4.2.2 A1304 試験（評価資料） ..... 365
4.2.3 A1305 試験（評価資料） ..... 387
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 ..... 407

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| Aβ | Amyloide β | アミロイドβ |
| AAC | Angioedema Adjudication Committee | 血管浮腫判定委員会 |
| ABPM | ambulatory blood pressure monitoring | 自由行動下血圧測定 |
| ACE | angiotensin converting enzyme | アンジオテンシン変換酵素 |
| ADA | American Diabetes Association | — |
| ADR | adverse drug reaction | 薬物有害反応 |
| 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 |
| AUCtau | area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve during a dosing interval | 投与間隔（tau）における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積 |
| AUEC | area under the effect-curve | 効果-曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白質 |
| BID | bis in die | 1 日 2 回 |
| BMI | body mass index | 体格指数［体重 kg/(身長 m)$^2$］ |
| BNP | brain natriuretic peptide | 脳性ナトリウム利尿ペプチド |
| BUN | blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| Ca | calcium | カルシウム |
| CADP | central arterial diastolic pressure | 中心大動脈拡張期血圧 |
| CASP | central arterial systolic pressure | 中心大動脈収縮期血圧 |
| CCB | calcium channel blocker | カルシウム拮抗薬 |
| CDS | core data sheet | 企業中核データシート |
| cGMP | cyclic guanosine monophosphate | 環状グアノシン一リン酸 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CK | creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| CKD | chronic kidney disease | 慢性腎臓病 |
| Cl | chloride | 塩素，クロール |
| Cmax | maximal drug plasma (serum/blood) concentration | 最高血漿（血清/血液）中薬物濃度 |
| CMQ | customized MedDRA queries | — |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 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 | 卵胞刺激ホルモン |
| γ-GTP | gamma-glutamyl-transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| GCP | good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| hCG | human chorionic gonadotropin | ヒト絨毛性ゴナドトロピン |
| HCTZ | hydrochlorothiazide | ヒドロクロロチアジド |
| HFpEF | heart failure with preserved ejection fraction | LVEF の保たれた心不全 |
| HFrEF | heart failure with reduced ejection fraction | LVEF の低下した心不全 |
| 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 |
| NEP | neprilysin | ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| | | 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 |
| ULN | upper limit normal | 基準値上限 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| VAL | valsaltan | 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。<br>• 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<br>• 任意増量：各試験で定めた基準に該当した被験者のみが増量する場合 |
| 血圧値の分類 | 以下の高血圧治療ガイドライン 2009（JSH2009）（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，本文書ではそれぞれ軽症，中等症，及び重症と表記した。なお，下表の血圧値の分類は最新の高血圧治療ガイドライン 2019（JSH2019）（日本高血圧学会 2019）でも同一である。 |

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

推算糸球体濾過量（eGFR）算出方法

| | |
|---|---|
| 国内の実施医療機関 (Matsuo et al. 2009) | 男性：eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) = 194 × (血清クレアチニン値)$^{-1.094}$ × (年齢)$^{-0.287}$ |
| | 女性：eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) = 194 × (血清クレアチニン値)$^{-1.094}$ × (年齢)$^{-0.287}$ × 0.739 |
| 外国の実施医療機関 (Levey et al. 2006) | 男性：eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) = 175 × (血清クレアチニン値)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ |
| | 女性：eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) = 175 × (血清クレアチニン値)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ × 0.742 |
| | 黒人：eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) = 175 × (血清クレアチニン値)$^{-1.154}$ × (年齢)$^{-0.203}$ × 1.212<br>（女性の場合はさらに× 0.742） |

腎機能障害の分類

本書では，腎機能障害の分類を以下のとおり定義した。

eGFR 分類

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

クレアチニンクリアランス分類

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

# 1 生物薬剤学試験

該当なし

# 2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

# 3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

# 4 有効性及び安全性試験

## 4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

### 4.1.1 A2219 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-A2219 試験

**試験の標題**

A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with essential hypertension

**治験実施医療機関**

計 34 医療機関（日本，中国，台湾，韓国，タイ）

**試験期間**

2010 年 8 月 30 日（最初の被験者の最初の来院日）

2011 年 4 月 21 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

後期第 II 相

**目的**

**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，及び 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，平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボに対する優越性を検証する。

**副次目的**

- LCZ の 3 用量を 8 週間投与したときの有効性について，平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- LCZ の 3 用量を 8 週間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。
- 投与 8 週間後の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として LCZ の用量反応性を評価する。
- 自由行動下血圧測定（ABPM）による LCZ 投与時の 24 時間，昼間，及び夜間の平均拡張期血圧（maDBP）及び平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- 投与 8 週間後の外来測定による脈圧及び ABPM による脈圧を各投与群で評価する。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 投与 8 週間後の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の 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）を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の ABPM による maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量のトラフ／ピーク比（T / P 比）を評価する。
- 退薬期終了時（Week 9）の msDBP 及び msSBP の変化量を評価する。

**探索目的**

- 事前に定義したバイオマーカー［例：尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR），血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），血漿中ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP），血漿中 mid-region pro-心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP）］に対する LCZ の影響を評価する。
- 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に解析し，LCZ の各用量の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量に対する影響について評価する。
- 探索的な薬理遺伝学的検討を実施し，薬剤の代謝，本態性高血圧症，及び薬剤の標的経路に関連する遺伝子の変異により LCZ の反応が異なるかどうかを評価する。

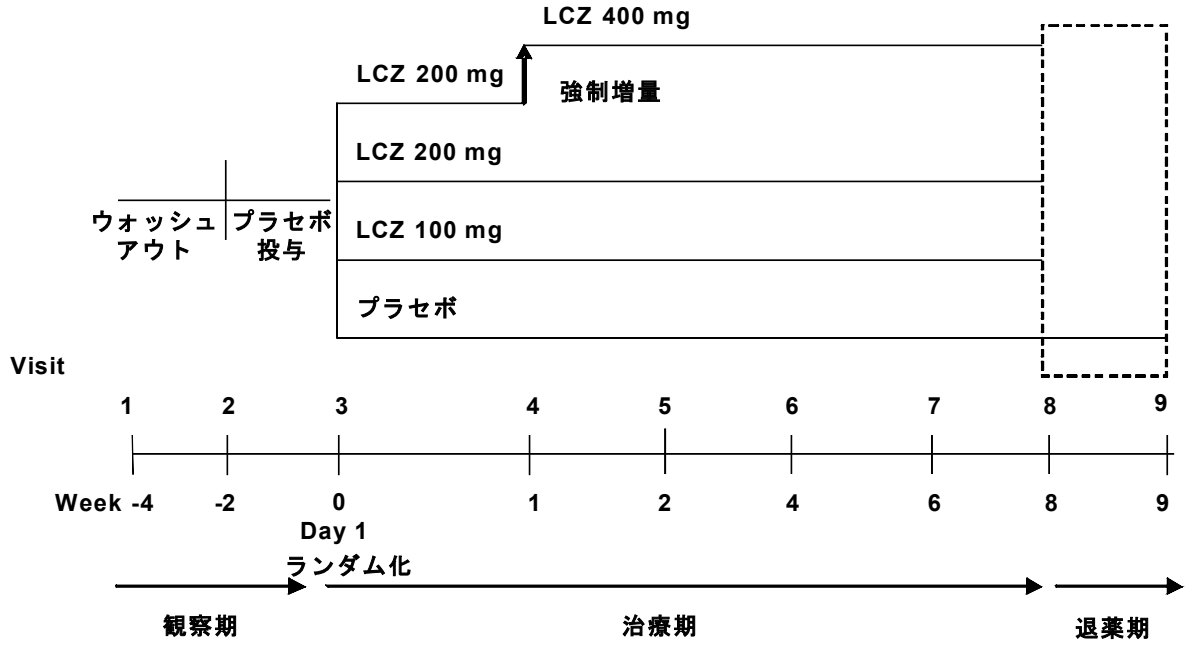
**試験方法**

本試験は，アジア人の本態性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，用量設定試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。本試験は，観察期，治療期，退薬期の 3 期で構成された。

観察期はウォッシュアウト期及びプラセボ投与期で構成され，プラセボ投与期には全被験者にプラセボを単盲検で 2 週間投与した。観察期を完了後，治療期開始時（Visit 3，Week 0，Day 1）に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向電話自動応答システム（IVRS）により LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化し，割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。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。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A2219 試験）**




Source：A2219 試験-Figure 9-1

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：392 名（98 名／投与群）

目標完了被験者数：344 名（86 名／投与群）

**被験者数設定の根拠**

試験完了被験者の目標数は 344 名（各投与群 86 名）である。脱落率を 12%と仮定して，392 名（各投与群 98 名）をプラセボ群，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群に 1：1：1：1 の比でランダム化することとした。LCZ の 3 用量とプラセボの対比較による多重性の問題を Dunnett 法を用いて両側有意水準 0.05 に調整し，主要評価変数である最終評価時（Week 8）の msDBP のベースラインからの変化量の標準偏差は 8 mmHg に見積もった。

本試験計画前に完了した軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象とした用量設定試験（A2201 試験）の有効性の結果から，LCZ の少なくとも 1 用量とプラセボとの msDBP の差は 4.5 mmHg と想定した。1 投与群あたりの完了被験者数が 86 名であれば，LCZ の少なくとも 1 用量とプラセボとの msDBP の差を 4.5 mmHg とする対立仮説では，msDBP の群間差を 90%以上の検出力で検出することができる。最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量をプラセボ群で $\mu_0$，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ $\mu_1$，$\mu_2$，及び $\mu_3$，$\Delta_i = \mu_i - \mu_0$（$i = 1, 2, 3$）としたとき，$\max \Delta_i$ が 4.5 を超えた場合，当該対比較の検出力は 90%以上となる。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 18 歳以上の男性又は女性でアジア人の患者
- 合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧症の患者で，未治療又は降圧薬治療を受けている患者
- 未治療患者は，（1）新たに本態性高血圧症と診断された未治療患者，又は（2）高血圧症の既往歴を有するが Visit 1 前 4 週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない患者と定義し，治療期開始時（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 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，治療期開始時（Visit 3，ベースライン時）の 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
- 治療期開始時（Visit 3）とその直前の来院時の msDBP の差が 10 mmHg 以下の患者
- Visit 3 及び Visit 8 に ABPM を実施する意思があり，かつ実施が可能な患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，観察期中に良好な服薬コンプライアンス（コンプライアンス率 80%以上）が認められた患者

なお，重症高血圧（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上），血管浮腫の既往歴，1 型／2 型糖尿病，二次性高血圧症の既往歴又は合併症，狭心症，心筋梗塞，冠動脈バイパス術，虚血性心疾患，外科的／経皮的動脈インターベンション，脳卒中，一過性脳虚血発作，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は除く。

**用量及び投与方法**

**観察期：**

既治療被験者は，降圧薬の投与を中止し，2～4 週間のウォッシュアウト期に組み入れた。Visit 2 に基準を満たした場合，2 週間の単盲検プラセボ投与を開始した。

未治療被験者は，Visit 1 の基準を満たした場合，速やかに Visit 2 を実施できることとし，基準を満たした場合，2 週間の単盲検プラセボ投与を開始した。

**治療期：**

Visit 3（Day 1）に組入れ基準を満たした被験者をランダム化し，割り付けられた投与群の用法及び用量に従い，LCZ 100 mg，200 mg，400 mg，又はプラセボを 8 週間投与した。

なお，LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**退薬期：**

Visit 8（Week 8）に治療期に割り付けられた治験薬の投与を完了し，すべての被験者に Visit 9（Week 9）まで単盲検でプラセボを 1 週間投与した。

Table 4-1 に従って，被験者は治験薬 3 錠を 1 日 1 回，朝，食後又は空腹時に飲料水とともに服用した。治験薬は毎日ほぼ同時刻に服用することとした。

**Table 4-1　　治験薬投与錠数（A2219 試験）**

| 期 | 治験薬 | LCZ 100 mg 錠 | | LCZ 200 mg 錠 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 実薬 | プラセボ | 実薬 | プラセボ |
| 観察期 | プラセボ | − | 1 | − | 2 |
| 治療期 | LCZ 100 mg | 1 | − | − | 2 |
| | LCZ 200 mg | − | 1 | 1 | 1 |
| | LCZ 400 mg[a)] | − | 1 | 2 | − |
| | プラセボ | − | 1 | − | 2 |
| 退薬期 | プラセボ | − | 1 | − | 2 |

a) LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与した。

**用法・用量の設定根拠**

本試験で評価する用量（LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg の 1 日 1 回投与）は，本試験に先行して実施した用量設定試験（A2201 試験）で検討され，msDBP，msSBP，maDBP，maSBP，及び脈圧の低下に有効であることが示された。また，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg の 1 日 1 回投与は忍容であり，有害事象の全体の発現率はプラセボと同程度であった。同試験では，被験者の大部分は白人（87%）又は黒人（7.9%）であり，アジア人（2.7%）は少数であったため，アジア人集団における LCZ の降圧効果について正確に結論付けることはできなかった。本試験で検討する LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg には，日本のバルサルタン製剤のそれぞれ 50 mg，100 mg，及び 200 mg の降圧効果に相当するバルサルタンの用量が含まれる。LCZ の薬物動態は日本人健康成人男性と白人健康成人男性で同様であり，日本人被験者に最高 600 mg を単回経口投与した場合も忍容であることが示された（A1101 試験）。

本試験では，アジア人患者に LCZ の 3 用量を投与した場合に白人患者（A2201 試験のデータ）と同様の有効性が得られるかどうかを検討することとした。

**対照薬選択の根拠**

薬剤効果を正しく評価するためにプラセボ群を設定した。本試験では合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧患者で，かつ心血管リスクが低い患者（心血管疾患又は糖尿病の既往歴を有する患者は本試験から除外）を対象としており，短期の高血圧試験においてプラセボ群を設定することは，ICH E12 ガイドラインに則している。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**投与（観察）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

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-2 に示す。

**投与期間の設定根拠**

観察期：治療期のランダム化時の血圧の適格性を適切に評価すること，服薬コンプライアンスを確認すること，及びベースライン値を決定することを目的として設定した。この方法は，ICH E12 ガイドライン及び欧州医薬品委員会（CPMP）ガイダンスに準拠している。

治療期：LCZ の降圧効果を検討するために十分な期間を確保するために 8 週間と設定した。

退薬期：LCZ の退薬後，血圧に及ぼす LCZ の影響を評価するために設定した。

**Table 4-2　検査・観察スケジュール（A2219 試験）**

| 期 | | 観察期 | | | 治療期 | | | | | 退薬期 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | 区分 [a] | 1[b] | 2[c] | 201[c] | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 週（Week）[e] | | −4～−2 (−5～−6) | −2～0 (−3～−4) | − (−2～−1) | 0 (Day 1) | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 9 |
| 同意取得 | D / S | X | | | X[n] | | | | | | |
| 選択／除外基準 | D | X | X | X | X | | | | | | |
| スクリーニング記録 | D | X | X | X | | | | | | | |
| ランダム化 | DS | | | | X | | | | | | |
| IVRS への連絡 | S | X | X | X | X | X | X | X | X | X[d] | X |
| 降圧薬の漸減中止 | S | X | | | | | | | | | |
| 既往歴 | D | X | | | | | | | | | |
| 高血圧歴 | D | X | | | | | | | | | |
| 喫煙歴 | D | X | | | | | | | | | |
| 身体的検査（スクリーニング時） | S | X | | | | | | | | | |
| 総合的な身体的検査 | S | | | | X | | | | | X[d] | |
| 身長 | D | X | | | | | | | | | |
| 体重 | D | X | | | | | | | | X[d] | |
| ウエストの周囲径 | D | X | | | | | | | | | |
| 血圧及び脈拍 [f] | D | X | X | X | X | X | X | X | X | X[d] | X |
| 24 時間 ABPM [g] | D | | | | X \| X | | | | | X[d] \| X[d] | |
| 12 誘導心電図 | D | X | | | | | | | | X[d] | |
| 糖代謝の項目を含む総合的な臨床検査 [h] | DS | X[h] | | | X | | | | | X[d] | |
| 簡易安全性臨床検査 [m] | DS | | | | | X | X | X | X | | X |
| 血漿中 BNP，mid-region pro-ANP，cGMP[i] | DS | | | | X | | | | | X[d] | |
| 血漿中 NT-proBNP [i] | DS | | | | X | | | | | X[d] | |
| 薬理遺伝学的検討用のサンプル採取 [n] | S | | | | X | | | | | | |
| 朝の 2 回目の排尿時の尿サンプル採取 | DS | | | | X | | | | | X[d] | |
| 妊娠検査 [j] | D / DS | X | | | X | | | | | X[d] | |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 期 | | 観察期 | | | 治療期 | | | | | 退薬期 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | 区分 a) | 1 b) | 2 c) | 201 c) | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 週（Week） e) | | −4~−2 (−5~−6) | −2~0 (−3~−4) | − (−2~−1) | 0 (Day 1) | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 9 |
| 卵胞刺激ホルモン j) | D | X | | | | | | | | | |
| 前治療／併用薬 | D | X | X | X | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 有害事象 | D | | X k) | X k) | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 治験薬の交付 | S / D | | X l) | X | X | X | X | X | X | X l) | |
| 治験薬の数量の記録 | S / D | | | X | X | X | X | X | X | X d) | X |
| 治験終了情報 | D | | | | | | | | | | X d) |

Source：A2219 試験-Table 9-2
a) 区分：D＝原データから CRF に入力したデータ，S＝原資料にのみ記録したデータ，DS＝別の原資料（外部の業者）からデータベースに入力されたデータ
b) 被験者は Visit 1 の時点で製造者の推奨事項に従って降圧薬の投与を中止し，2 週間のウォッシュアウト期後にプラセボ投与期を開始した。
c) 降圧薬の投与中止後に血圧の基準を満たさなかった被験者については，ウォッシュアウト期を延長し，1～2 週間後に血圧を再評価するための来院（Visit 201）を行うよう予定を調整することを可とした。この延長した期間中はプラセボ投与期の治験薬投与は行なわなかった。血圧を再度評価するために計画した来院時（Visit 201）でも血圧の基準を満たさなかった場合は，当該被験者の試験を中止し，スクリーニング記録に記録した。
d) 治験薬投与を早期に中止した被験者は，最終来院時に評価を実施した。
e) 被験者は全来院とも規定日又は可能な限り規定日に近い日に来院した。
f) 可能な限り，各来院とも同じ担当者が同じ時刻（午前 7 時～午前 10 時）に測定した。
g) ABPM 装置の着脱のため各評価につき 2 回来院する必要があるとした。
h) Visit 1 では糖代謝に関する項目は評価しなかった。
i) 一部の被験者で血漿中 NT-proBNP，血漿中 BNP，血漿中 ANP，血漿中 cGMP を評価するためのサンプルを採取した。
j) 妊娠可能な女性のみ。Visit 1 に血清妊娠検査を実施し，ランダム化時に確認のための尿試験紙検査，治療期終了時（Visit 8）に血清妊娠検査を実施した。
k) 重篤な有害事象のみ Visit 1 から試験終了時（Visit 9）までデータを収集した。プラセボ投与期への組入れ（Visit 2）後は，すべての有害事象のデータを収集した。
l) Visit 2 と Visit 8 は単盲検プラセボを交付した。
m) 簡易臨床検査では，BUN，Na，カリウム，及び血清クレアチニンを測定した。
n) 薬理遺伝学的検討用サンプルは，同意を取得した一部の被験者で Visit 3 に採取した。

## 評価項目

### 有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 最終評価時（Week 8）の msDBP（トラフ値）のベースラインからの変化量

**（2）主な副次評価項目**

- 最終評価時の msSBP（トラフ値）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の 24 時間，昼間，及び夜間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量
- 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）

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 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）及びレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 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）及びレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）及び ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量

**（3）探索的評価項目**

- バイオマーカー（UACR，血漿中 BNP，血漿中 NT-proBNP，血漿中 mid-region pro-ANP，及び血漿中 cGMP）のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち治療期に治験薬を投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが，治療期に治験薬が投与されなかった被験者は，FAS から除外した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち有効性評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治療期を完了したすべての被験者。この補足的な有効性解析集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 退薬期の最大の解析対象集団（WFAS）：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。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，最終評価時（Week 8）の msDBP のベースライン（Visit 3，Week 0）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 8 以前の個々の被

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以後）で補完することとした。解析対象はFAS を用いた。

LCZ のプラセボに対する優越性を以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_0$: $\mu_0 = \mu_1$ かつ $\mu_0 = \mu_2$ かつ $\mu_0 = \mu_3$

$H_1$: $\mu_0 \neq \mu_1$ 又は $\mu_0 \neq \mu_2$ 又は $\mu_0 \neq \mu_3$［すなわち，少なくとも 1 つの $\mu_i$（$i \geq 1$）と $\mu_0$ との間に差がある］

$\mu_0$，$\mu_1$，$\mu_2$，及び $\mu_3$ は，それぞれプラセボ群，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg 群の msDBP（mmHg）のベースラインからの平均変化量をあらわす。

群間比較の主要な解析モデルとして，二元配置共分散分析（two-way analysis of covariance，以降，ANCOVA）を用い，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。地域は，割付けコードを開鍵する前に規定した。全体の両側有意水準 5%を維持するため，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。本検定を主要目的の評価に用いた（主要解析）。主要解析で統計的に有意な差（プラセボに比べ LCZ に効果がある）がみられた場合，LCZ はプラセボより優れているとみなした。さらに，LCZ の各用量とプラセボとの対比較を行い，投与群間差及びその 95% CI を示した。主要解析で有意な差がみられなかった場合は，対比較による推測は行わないこととした。

**副次評価項目：**

- msSBP のベースラインからの変化量：主要評価項目と同様に解析した。
- 用量反応性：線形モデル，対数線形モデル，及び二次多項式モデル等を候補モデルとする MCP-Mod 法を用いて，最終評価時の msDBP / msSBP の変化量について LCZ の用量反応性を検討した。
- 二重盲検治験薬の退薬の影響：WFAS における Week 9 の msDBP / msSBP のベースライン（Visit 3）からの変化量及び Week 8 からの変化量を投与群別に要約した。
- 投与群内比較：各評価時点（Week 9 を含む）及び最終評価時のトラフ時（投与 24 時間後）msDBP / msSBP について，ベースライン後の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に示した。血圧測定値の投与群内比較（ベースラインから最終評価時）には 1 標本 t 検定を用いた。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：治療期の各評価時点及び最終評価時の msSBP / msDBP，msDBP，及び msSBP に基づく血圧コントロール率及びレスポンダー率を投与群別に要約した。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，FAS 及び PPS での最終評価時の各割合を比較した。プラセボ群に対する各 LCZ 群の対比較は，両側有意水準 0.05 で行った。
- 24 時間 maDBP：Visit 3 及び Visit 8（Week 8）における投与 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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

との maDBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量を二元配置反復測定共分散分析（two-way repeated measurement analysis of covariance，以降，反復測定 ANCOVA）により解析した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。本モデルでは，投与群，地域，及び投与後時間（1～24 時間）を要因，ベースラインにおける 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。

- 24 時間 maSBP：上記の maDBP と同様に解析した。
- 昼間及び夜間の maDBP / maSBP：24 時間 maDBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いて，昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maDBP / maSBP のベースラインからの変化量を解析した。
- ABPM による T / P 比：投与 24 時間後をトラフとし，投与 1～23 時間後の各時点の測定値との比を 24 時間 maDBP / maSBP と同様のモデルを用いて 1 時間ごとに解析した。
  LCZ 投与群の T / P 比は，投与後時間ごとに以下の計算式により算出した。
  ［$LSM_{A,T} - LSM_{P,T}$］／［$LSM_{A,H} - LSM_{P,H}$］
  ここで，$LSM_{A,T}$及び $LSM_{P,T}$はそれぞれ LCZ 投与群（A）及びプラセボ群（P）のトラフ（T）時（投与 24 時間後）の血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，$LSM_{A,H}$及び $LSM_{P,H}$はそれぞれ LCZ 投与群及びプラセボ群の投与 H 時間後（1～23 時間後）の血圧変化量の最小二乗平均をあらわす。このうち最大の分母を有する比を T / P 比とした。DBP 及び SBP の T / P 比を算出した。
- ABPM による脈圧：24 時間 maDBP / maSBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いた。両側有意水準を 0.05 とした。
- 外来測定による脈圧：最終評価時のベースラインからの変化量について，最小二乗平均，95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いて算出した。両側有意水準を 0.05 とした。
- 部分集団解析：トラフ時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量について，年齢区分（65 歳未満，65 歳以上，75 歳未満，75 歳以上），性別（男性，女性），及び地域［日本，中国，及びその他の地域（韓国，台湾，タイを併合）］等の人口統計学的特性に関する部分集団別に記述統計量を示した。また，maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量について，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に記述統計量を示した。なお，ベースライン時の夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maSBP が昼間（午前 6 時～午後 10 時）に比べて 10%以上低下した被験者を dipper，それ以外を non-dipper と定義した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**探索的評価項目：**

- バイオマーカー：UACR，血漿中 BNP，血漿中 NT-proBNP，血漿中 mid-region pro-ANP，血漿中 cGMP 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。

**（3）安全性**

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。
- 臨床検査は，ベースライン（Visit 3）及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準，「カリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

治療期の被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

本試験に登録された 457 名のうち 389 名の被験者がランダム化され（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），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，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及びプラセボ群でそれぞれ 5 名（5.0%），7 名（6.9%），3 名（3.1%），及び 12 名（13.0%）であり，プラセボ群で LCZ 投与群より試験を中止した被験者が多かった。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。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-3 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 (%) | 合計 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) |
| 試験管理上の問題 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 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：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。

### 解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-4 に示す。

RAN の全被験者 389 名が FAS 及び SAF に含まれた。PPS から除外された被験者は全体で 9%と少なかったが，LCZ 投与群と比べてプラセボ群（15%）で多かった。有効性の主な解析対象集団は FAS とした。二重盲検治療期を完了した被験者はいずれも退薬期を完了し，WFAS に含まれた。

**Table 4-4 解析対象集団（A2219 試験）**

| 解析対象集団 | LCZ 100 mg n (%) | LCZ 200 mg n (%) | LCZ 400 mg n (%) | プラセボ n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| RAN | 100 (100.0) | 101 (100.0) | 96 (100.0) | 92 (100.0) | 389 (100.0) |
| FAS | 100 (100.0) | 101 (100.0) | 96 (100.0) | 92 (100.0) | 389 (100.0) |
| SAF | 100 (100.0) | 101 (100.0) | 96 (100.0) | 92 (100.0) | 389 (100.0) |
| PPS | 93 (93.0) | 92 (91.1) | 91 (94.8) | 78 (84.8) | 354 (91.0) |
| WFAS | 95 (95.0) | 94 (93.1) | 93 (96.9) | 80 (87.0) | 362 (93.1) |

Source：A2219 試験-Table 14.1-2.1
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

### 人口統計学的特性及びその他の特性

RAN の主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-5 に示す。

性別は各投与群で男性が 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 50.9～52.5 歳であり，65 歳以上の割

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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。

**Table 4-5 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) |
| 年齢（歳） | | | | |
| 平均値 | 52.5 | 52.1 | 50.9 | 50.9 |
| 標準偏差 | 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 |
| 標準偏差 | 6.50 | 6.83 | 5.98 | 4.63 |

Source：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 4-6 に示す。

各投与群の 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みられなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-6　　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 | 合計 N = 389 |
|---|---|---|---|---|---|
| msDBP (mmHg) | | | | | |
| n | 100 | 101 | 96 | 92 | 389 |
| 平均値 | 99.9 | 100.1 | 99.9 | 99.8 | 99.9 |
| 標準偏差 | 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 |
| 標準偏差 | 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 |
| 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 |
| 標準偏差 | 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 |
| 標準偏差 | 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：A2219 試験-Table 14.1-3.2

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目

FAS における最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を Table 4-7 に示す。

最終評価時の msDBP 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 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，プラセボ

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

群は−3.69 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 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，プラセボ群に比べていずれも群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$）。

LCZ 投与群の中で，LCZ 400 mg 群の変化量（最小二乗平均）が最も大きかった。

**Table 4-7　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2219 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | 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：A2219 試験-Table 14.2-1.1b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，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 Dunnet 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。

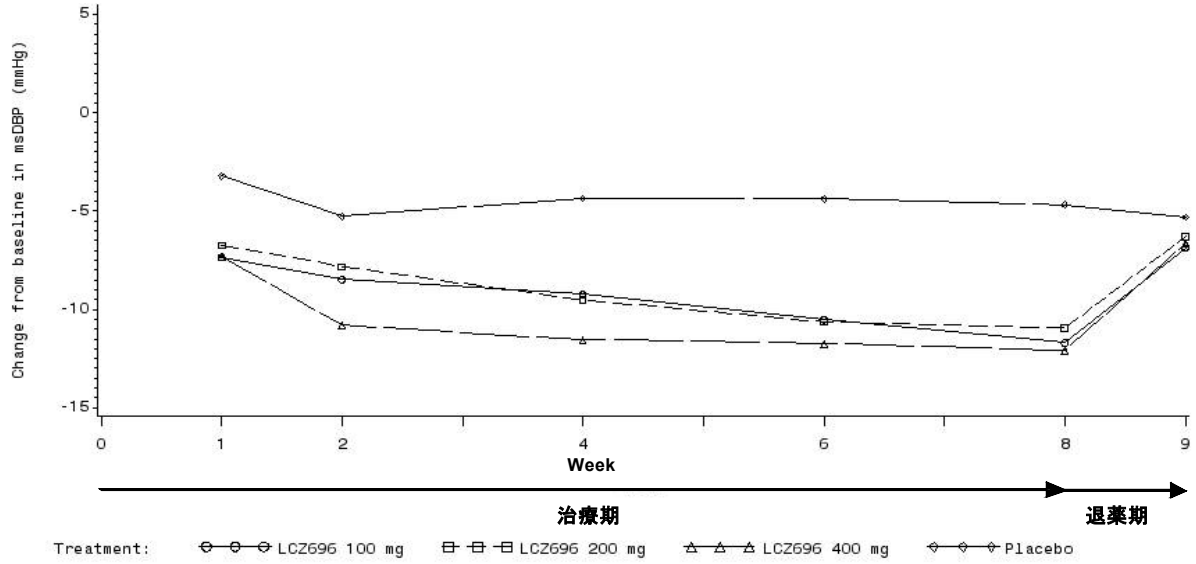
FAS における msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を Figure 4-2 に示す。

msDBP は投与開始後いずれの投与群でも低下したが，LCZ 投与群の変化量は投与開始後早期の Week 1 でプラセボ群より大きく，LCZ 投与群では Week 8 まで更なる低下がみられた。

LCZ 400 mg 群の変化量は Week 2 で LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群より大きく，この傾向は Week 8 まで維持された。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-2　　msDBP のベースラインからの変化量の推移（A2219 試験，FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-1.4a，Figure 14.2-1.2

**（2）副次評価項目**

**1）最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量**

FAS における最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を Table 4-8 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 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，プラセボ群は−4.97 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 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。

LCZ 投与群の中で，LCZ 400 mg 群の変化量（最小二乗平均）が最も大きかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-8 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2219 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| 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 |

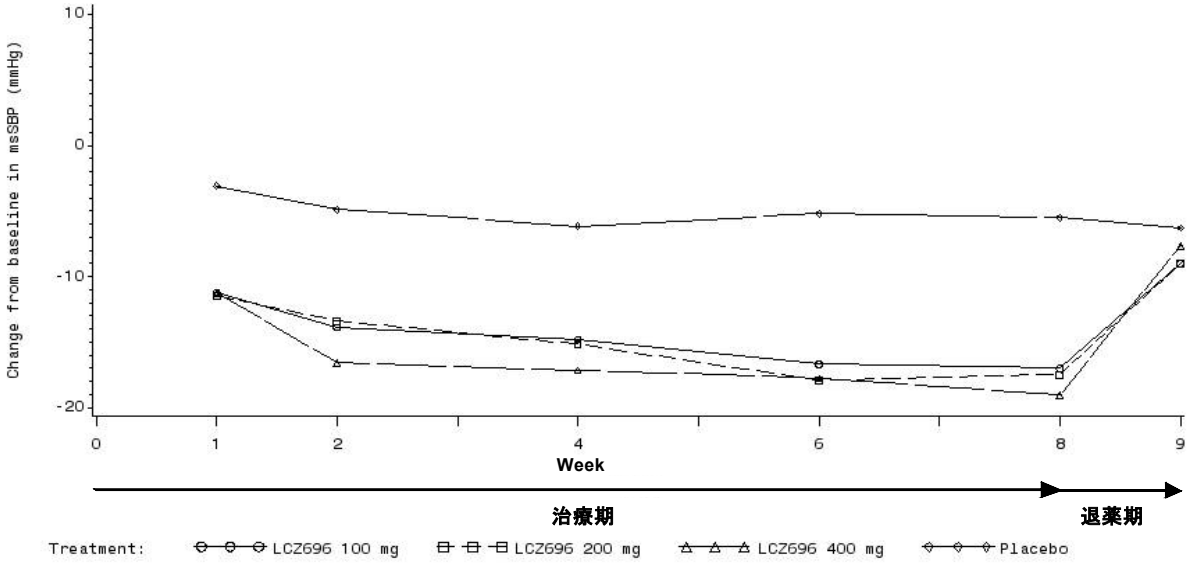
Source：A2219 試験-Table 14.2-2.1b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。p 値及び 95% CI は Dunnet 法により調整した。

FAS における msSBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を Figure 4-3 に示す。

msSBP は投与開始後いずれの投与群でも低下したが，LCZ 投与群の変化量は投与開始後早期の 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。

LCZ 400 mg 群の変化量は Week 2 で LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群より大きく，この傾向は Week 8 でも同様であった。

**Figure 4-3 msSBP のベースラインからの変化量の推移（A2219 試験，FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-2.4a, Figure 14.2-1.4

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）最終評価時の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-9 に示す。

msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，いずれの LCZ 投与群において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）］。また，LCZ 400 mg 群での msSBP / msDBP の血圧コントロール率が最も高かった。

**Table 4-9　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：A2219 試験-Table 14.2-3.1
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。
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

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）5.08（2.583～9.974），5.50（2.758～10.98），8.07（3.968～16.39）］。同様に，最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて高かった［4.48（2.300～8.704），6.46（3.265～12.78），7.40（3.732～14.68）］。また，LCZ 400 mg 群での msDBP 及び msSBP の血圧コントロール率がいずれも最も高かった［A2219 試験-Table 14.2-3.3（msDBP）及び Table 14.2-3.5（msSBP）］。

**3）最終評価時の msDBP のレスポンダー率**

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

msDBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群において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）］。また，LCZ 400 mg 群での msDBP のレスポンダー率が最も高かった。

**Table 4-10　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（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：A2219 試験-Table 14.2-3.7
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。
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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**4）最終評価時の msSBP のレスポンダー率**

最終評価時の msSBP のレスポンダー率を Table 4-11 に示す。

msSBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群において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）］。また，LCZ 400 mg 群での msSBP のレスポンダー率が最も高かった。

**Table 4-11　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（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：A2219 試験-Table 14.2-3.8
オッズ比，95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP のベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

**5）ABPM**

**最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量**

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 4-12 に示す。

最終評価時の 24 時間 maDBP 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 投与群においてもプラセボ群より大きかった。また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の変化量（最小二乗平均）は LCZ 100 mg 群よりも大きかったが，これらの 2 用量間では同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

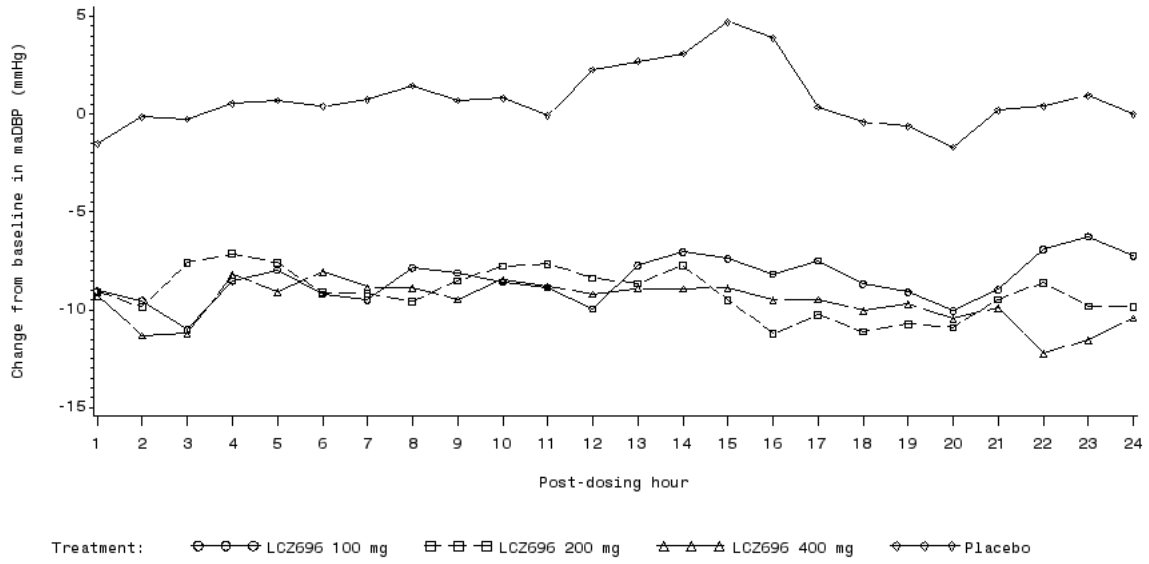
**Table 4-12 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2219 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| 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：A2219 試験-Table 14.2-4.1
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は投与群，地域，及び投与後時間を要因とし，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含め一次の自己回帰（AR(1)）を共分散構造とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maDBP の平均値で評価した。

最終評価時における maDBP の変化量（平均値）の 24 時間推移を Figure 4-4 に示す。最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量は，24 時間にわたりすべての時点でいずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。

**Figure 4-4 最終評価時における maDBP の変化量の 24 時間推移（A2219 試験，FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-4.2a，Figure 14.2-2.1

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量**

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を Table 4-13 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 投与群においてもプラセボ群よりも大きかった。また，LCZ 200 mg 及び LCZ 400 mg 群の変化量（最小二乗平均）は LCZ 100 mg 群に比べて大きかったが，これらの 2 用量間では同程度であった。

**Table 4-13 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）**

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| 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) | | |
| | | 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 | | −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 |

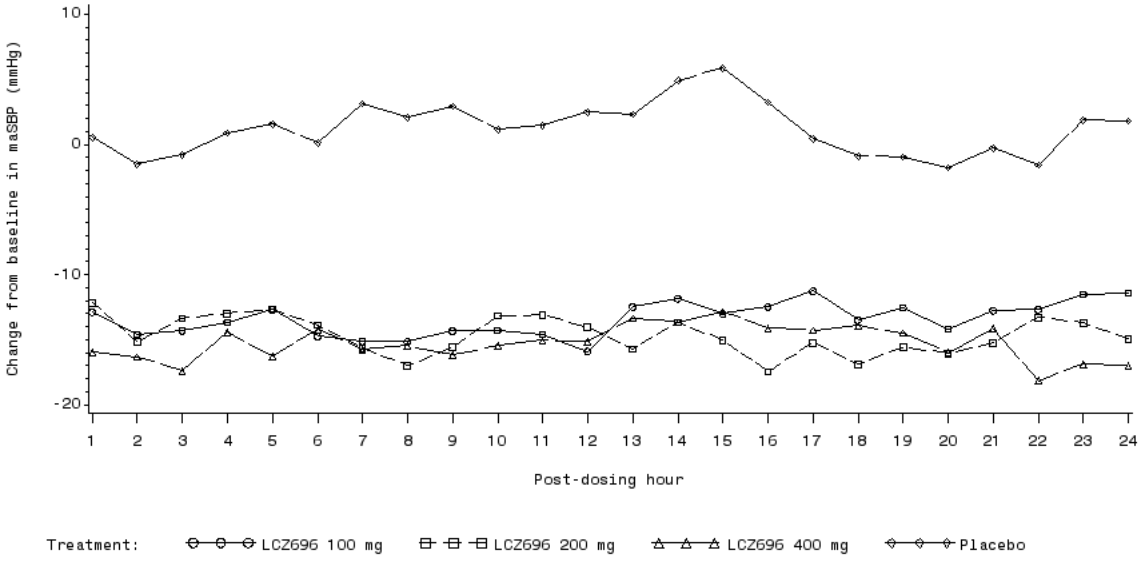
Source：A2219 試験-Table 14.2-4.4
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は投与群，地域，及び投与後時間を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含め一次の自己回帰（AR(1)）を共分散構造とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maSBP の平均値で評価した。

最終評価時における maSBP の変化量（平均値）の 24 時間推移を Figure 4-5 に示す。

最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量は，24 時間にわたりすべての時点でいずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-5　最終評価時における maSBP の変化量の 24 時間推移（A2219 試験, FAS）**




Source：A2219 試験-Table 14.2-4.5a, Figure 14.2-2.3

**最終評価時の昼間の maDBP 及び maSBP**

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった（A2219 試験-Table 14.2-4.7）。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−8.46 mmHg，−8.65 mmHg，及び−9.77 mmHg であり，プラセボ群で−0.13 mmHg であった。

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった（A2219 試験-Table 14.2-4.9）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均），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，プラセボ群で 0.01 mmHg であった。

**最終評価時の夜間の maDBP 及び maSBP**

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった（A2219 試験-Table 14.2-4.8）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均），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，プラセボ群で 0.97 mmHg であった。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった（A2219 試験-Table 14.2-4.10）。ベースラインからの変化量（最小二乗平均），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，プラセボ群で 0.61 mmHg であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**最終評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった（A2219 試験-Table 14.2-4.20）。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−0.08 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−4.68 mmHg，−5.84 mmHg，及び−6.31 mmHg であった。

**6）最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量は，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった（A2219 試験-Table 14.2-2.9）。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，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 であった。

**7）部分集団解析**

**（a）夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）**

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量は，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった［A2219 試験-Table 14.2-4.11（dipper）及び Table 14.2-4.12（non-dipper）］。

Dipper では，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−0.04 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−8.69 mmHg，−8.46 mmHg，及び−8.96 mmHg であり，LCZ 投与群間で同程度であった。Non-dipper では，プラセボ群で 0.69 mmHg，LCZ の各用量群でそれぞれ−8.09 mmHg，−10.16 mmHg，及び−10.57 mmHg であり，LCZ 200 mg 群と 400 mg 群は LCZ 100 mg 群に比べて大きかったが，これらの 2 用量間では同程度であった。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量は，maDBP でみられた傾向と同様に，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった［A2219 試験-Table 14.2-4.13（dipper）及び Table 14.2-4.14（non-dipper）］。

**（b）地域別**

最終評価時の msDBP は，地域にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて低下した。

日本では，最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群で−2.8 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−11.2 mmHg，−9.1 mmHg，及び−10.3 mmHg であった（A2219 試験-Table 14.2-6.1）。部分集団解析結果にみられた傾向は被験者全体でみられた傾向と同様であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時の msSBP の地域別の部分集団での結果は，msDBP でみられた傾向と同様であった（A2219 試験-Table 14.2-6.5）。

**（c）性別**

最終評価時の msDBP は，性別にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて低下したが，変化量は男性より女性で大きかった。女性では，最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群で−6.9 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−13.6 mmHg，−14.0 mmHg，及び−14.2 mmHg であり，男性では，プラセボ群で−2.2 mmHg，LCZ 群でそれぞれ−9.8 mmHg，−9.4 mmHg，及び−11.5 mmHg であった（A2219 試験-Table 14.2-6.3）。

最終評価時の msSBP の性別の部分集団での結果は，msDBP でみられた傾向と同様であった（A2219 試験-Table 14.2-6.7）。

**（d）年齢区分別**

最終評価時の msDBP は，年齢区分別（65 歳未満，65 歳以上，及び 75 歳未満）にかかわらず，いずれの LCZ 投与群においてもプラセボ群に比べて低下した。なお，75 歳以上の被験者は全体で 2 名のみであった。

65 歳未満では，最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，プラセボ群で−3.1 mmHg，LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群でそれぞれ−10.9 mmHg，−10.5 mmHg，及び−12.2 mmHg であり，65 歳以上では，プラセボ群で−6.1 mmHg，LCZ 群でそれぞれ−14.4 mmHg，−11.8 mmHg，及び−11.9 mmHg であり，75 歳未満では，プラセボ群で−3.4 mmHg，LCZ 群でそれぞれ−11.3 mmHg，−10.6 mmHg，及び−12.2 mmHg であった（A2219 試験-Table 14.2-6.4）。

最終評価時の msSBP の年齢区分別の部分集団での結果は，msDBP でみられた傾向と同様であった（A2219 試験-Table 14.2-6.8）。

**8）最終評価時の maDBP 及び maSBP の変化量の T/P 比**

最終評価時の 24 時間 maDBP 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 0.56（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（A2219 試験-Table 14.2-4.3b）。

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（A2219 試験-Table 14.2-4.6b）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**9）用量反応性の検討**

最終評価時の msDBP 及び msSBP の変化量において，3 種類のモデルすべてに用量反応性がみられた（いずれも $p < 0.001$，MCP-Mod 法）［A2219 試験-Table 14.2-2.7（msDBP）及び Table 14.2-2.8（msSBP）］。

**10）退薬の影響**

8 週間の治療期終了時（Week 8）からその後 1 週間の退薬期終了時（Week 9）の msDBP 及び msSBP の変化量を検討した。

LCZ 投与終了後はいずれの LCZ 投与群においても msDBP は上昇した。Week 9 の msDBP の Week 8 からの変化量（平均値）は LCZ 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群において，それぞれ 4.8 mmHg，5.1 mmHg，及び 5.6 mmHg であり，投与群間で同程度であった（A2219 試験-Table 14.2-1.4b）。また，ベースライン及び Week 9 での msDBP の平均値（標準偏差）は，LCZ 100 mg 群でそれぞれ 99.6（3.66） mmHg 及び 92.7（8.29） mmHg，200 mg 群でそれぞれ 100.2（4.18） mmHg 及び 93.9（9.19） mmHg，400 mg 群でそれぞれ 99.9（4.11） mmHg 及び 93.3（7.89） mmHg であり，いずれも Week 9 の msDBP はベースライン値を上回ることはなかった（A2219 試験-Table 14.2-1.4a）。

LCZ 投与終了後はいずれの LCZ 投与群においても msSBP は上昇した。Week 9 での LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群の msSBP の Week 8 からの変化量はそれぞれ 8.0 mmHg 及び 8.8 mmHg と同程度であったが，400 mg 群では 11.6 mmHg とわずかに大きかった（A2219 試験-Table 14.2-2.4b）。また，ベースライン及び Week 9 での msSBP の平均値（標準偏差）は，LCZ 100 mg 群でそれぞれ 155.3（10.59） mmHg 及び 146.3（12.95） mmHg，200 mg 群でそれぞれ 155.5（9.11） mmHg 及び 146.6（14.99） mmHg，400 mg 群でそれぞれ 153.8（9.24） mmHg 及び 146.2（11.27） mmHg であり，いずれも Week 9 の msSBP はベースライン値を上回ることはなかった（A2219 試験-Table 14.2-2.4a）。

**（3）探索的評価項目**

最終評価時の UACR は，いずれの LCZ 投与群においてもベースラインから減少した。一方，プラセボ群では，わずかに上昇した。

最終評価時の血漿中 BNP は，いずれの LCZ 投与群及びプラセボ群でベースラインから減少した。

最終評価時の血漿中 NT-proBNP は，いずれの LCZ 投与群及びプラセボ群でベースラインから減少した。

最終評価時の血漿中 mid-region pro-ANP は，いずれの LCZ 投与群及びプラセボ群でベースラインから減少した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時の血漿中 cGMP は，LCZ 100 mg 及び 200 mg 群，プラセボ群ではベースラインから減少し，LCZ 400 mg 群ではわずかに上昇した（A2219 試験-Table 14.2-7.1）。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治療期における投与群別の治験薬の投与期間を Table 4-14 に示す。

治験薬の投与期間の平均値は LCZ 投与群で 55.0～56.6 日，プラセボ群で 53.0 日であり，中央値はいずれの投与群も 56.0 日であった。

**Table 4-14　投与群別の治験薬の投与期間：治療期（A2219 試験，SAF）**

| 投与期間（日） | | LCZ 100 mg N = 100 | LCZ 200 mg N = 101 | LCZ 400 mg N = 96 | プラセボ N = 92 |
|---|---|---|---|---|---|
| 記述統計量 | n | 100 | 101 | 96 | 92 |
| | 平均値 | 56.1 | 55.0 | 56.6 | 53.0 |
| | 標準偏差 | 6.98 | 9.96 | 7.16 | 13.23 |
| | 中央値 | 56.0 | 56.0 | 56.0 | 56.0 |
| | 最小値 | 7.0 | 4.0 | 14.0 | 6.0 |
| | 最大値 | 67.0 | 65.0 | 83.0 | 70.0 |
| 投与日数 - n (%) | ≥ 1 | 100 (100) | 101 (100) | 96 (100) | 92 (100) |
| | ≥ 7 | 100 (100) | 100 (99.0) | 96 (100) | 90 (97.8) |
| | ≥ 28 | 98 (98.0) | 97 (96.0) | 94 (97.9) | 85 (92.4) |
| | ≥ 56 | 75 (75.0) | 77 (76.2) | 73 (76.0) | 67 (72.8) |

Source：A2219 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）は以下のように定義した：
- 最終投与日が明らかな場合：最終投与日 − ランダム化 Visit 日 + 1
- 最終投与日が不明の場合：ランダム化 Visit 日以降で Week 8 の Visit 日以前の最終 Visit 日 − ランダム化 Visit 日 + 1

LCZ 400 mg 群の被験者は，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後 LCZ 400 mg を 7 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （2）有害事象

治療期における投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-15 に示す。

**Table 4-15　投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：治療期（A2219 試験，SAF）**

| | LCZ 100 mg N = 100 n (%) | LCZ 200 mg N = 101 n (%) | LCZ 400 mg N = 96 n (%) | プラセボ N = 92 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 38 (38.0) | 38 (37.6) | 36 (37.5) | 30 (32.6) |
| 副作用 | 3 ( 3.0) | 7 ( 6.9) | 5 ( 5.2) | 8 (8.7) |
| 死亡 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 1 ( 1.0) | 4 ( 4.3) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，及び Table 14.3.1-1.7

#### 1）有害事象

治療期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-16 に示す。

投与群別の有害事象の発現率は LCZ 100 mg 群で 38.0%（38/100 名），200 mg 群で 37.6%（38/101 名），400 mg 群で 37.5%（36/96 名），及びプラセボ群で 32.6%（30/92 名）であり，プラセボ群と比べて LCZ 投与群でわずかに高かったが，LCZ 投与群間では同程度であった。

SOC 別では，全体で，感染症および寄生虫症（15.7%）の発現率が最も高く，次いで，神経系障害（6.2%），胃腸障害（5.4%），代謝および栄養障害（4.9%），筋骨格系および結合組織障害（3.9%）の順に発現率が高かった。SOC 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，感染症および寄生虫症（LCZ 100 mg 群 20.0%，200 mg 群 11.9%，400 mg 群 18.8%，プラセボ群 12.0%，以下同順），胃腸障害（4.0%，8.9%，2.1%，6.5%），皮膚および皮下組織障害（5.0%，3.0%，2.1%，2.2%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（5.0%，4.0%，1.0%，1.1%），一般・全身障害および投与部位の状態（1.0%，1.0%，2.1%，0.0%），臨床検査（0.0%，2.0%，2.1%，0.0%）であった。

PT 別では，全体で，鼻咽頭炎（6.7%）の発現率が最も高く，次いで，上気道感染（5.1%），浮動性めまい（2.8%），頭痛（2.6%），高血糖（1.3%），高脂血症（1.3%）の順に発現率が高かった。PT 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，上気道感染（LCZ 100 mg 群 9.0%，200 mg 群 3.0%，400 mg 群 4.2%，プラセボ群 4.3%，以下同順），血尿（2.0%，2.0%，0.0%，0.0%），上気道の炎症（2.0%，2.0%，0.0%，0.0%），咽頭炎（1.0%，0.0%，2.1%，0.0%），低カリウム血症（1.0%，0.0%，2.1%，0.0%），便秘（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%），高コレステロール血症（2.0%，0.0%，0.0%，0.0%），皮膚嚢腫（2.0%，0.0%，0.0%，0.0%），アトピー性皮膚炎（2.0%，0.0%，0.0%，0.0%）であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-16 投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験, SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 38 (38.0) | 38 (37.6) | 36 (37.5) | 30 (32.6) | 142 (36.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 好酸球増加症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| リンパ節症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 耳および迷路障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 回転性めまい | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 耳鳴 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 内分泌障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 眼障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 霧視 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 合計 | 4 ( 4.0) | 9 ( 8.9) | 2 ( 2.1) | 6 ( 6.5) | 21 ( 5.4) |
| 胃炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腹部不快感 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 上腹部痛 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| アフタ性口内炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 便秘 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 齲歯 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 下痢 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.2) | 4 ( 1.0) |
| 消化不良 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 痔核 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 悪心 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 歯周炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 口内炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 歯痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 嘔吐 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 疲労 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 発熱 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胸痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 末梢性浮腫 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 肝機能異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肝損傷 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 免疫系障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 季節性アレルギー | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | |
| 合計 | 20 (20.0) | 12 (11.9) | 18 (18.8) | 11 (12.0) | 61 (15.7) |
| 鼻咽頭炎 | 6 ( 6.0) | 6 ( 5.9) | 7 ( 7.3) | 7 ( 7.6) | 26 ( 6.7) |
| 上気道感染 | 9 ( 9.0) | 3 ( 3.0) | 4 ( 4.2) | 4 ( 4.3) | 20 ( 5.1) |
| 咽頭炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 気管支炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 膀胱炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 麦粒腫 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 尿路感染 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 虫垂炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 皮膚真菌感染 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃腸炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 口腔膿疱 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 副鼻腔炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 歯膿瘍 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | | | | |
| 合計 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 5 ( 1.3) |
| 足関節部骨折 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 挫傷 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肉離れ | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 歯牙破折 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血液ガス異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血圧上昇 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | |
| 合計 | 6 ( 6.0) | 4 ( 4.0) | 5 ( 5.2) | 4 ( 4.3) | 19 ( 4.9) |
| 高尿酸血症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 低カリウム血症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 高血糖 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.2) | 5 ( 1.3) |
| 高脂血症 | 2 ( 2.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 5 ( 1.3) |
| 糖尿病 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 高コレステロール血症 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 高トリグリセリド血症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | |
| 合計 | 4 ( 4.0) | 4 ( 4.0) | 3 ( 3.1) | 4 ( 4.3) | 15 ( 3.9) |
| 関節痛 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 筋肉痛 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 背部痛 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 椎間板突出 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 筋骨格痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 筋炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 頚部痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 変形性関節症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 関節周囲炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 横紋筋融解症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 結膜新生物 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 合計 | 2 ( 2.0) | 6 ( 5.9) | 8 ( 8.3) | 8 ( 8.7) | 24 ( 6.2) |
| 浮動性めまい | 1 ( 1.0) | 2 ( 2.0) | 3 ( 3.1) | 5 ( 5.4) | 11 ( 2.8) |
| 頭痛 | 1 ( 1.0) | 4 ( 4.0) | 2 ( 2.1) | 3 ( 3.3) | 10 ( 2.6) |
| 構語障害 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 味覚異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 嗅覚錯誤 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 精神障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 不眠症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 中期不眠症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腎および尿路障害 | | | | | |
| 合計 | 3 ( 3.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 6 ( 1.5) |
| 血尿 | 2 ( 2.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 蛋白尿 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 3 ( 0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 3 ( 0.8) |
| 乳房痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 勃起不全 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 女性化乳房 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | | | |
| 合計 | 5 ( 5.0) | 4 ( 4.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 11 ( 2.8) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| アレルギー性気管支炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 気管支反応性亢進 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 慢性気管支炎 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 咳嗽 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 発声障害 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 鼻出血 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 上気道の炎症 | 2 ( 2.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| 合計 | 5 ( 5.0) | 3 ( 3.0) | 2 ( 2.1) | 2 ( 2.2) | 12 ( 3.1) |
| 皮膚炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 湿疹 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 皮膚嚢腫 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| アトピー性皮膚炎 | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 斑状出血 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| そう痒症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 発疹 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 皮膚腫瘤 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 蕁麻疹 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 外科および内科処置 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 止血 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 血管障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 4 ( 4.3) | 5 ( 1.3) |
| 起立性低血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 4.3) | 4 ( 1.0) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

### 2）副作用

投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-17 に示す。

投与群別の副作用の発現率は LCZ 100 mg 群で 3.0%（3/100 名），200 mg 群で 6.9%（7/101 名），400 mg 群で 5.2%（5/96 名），及びプラセボ群で 8.7%（8/92 名）であり，プラセボ群が最も高く，LCZ 投与群間では 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。

SOC 別では，全体で，神経系障害（1.5%）の発現率が最も高く，次いで，胃腸障害，代謝および栄養障害，血管障害（各 1.0%）の発現率が高かった。SOC 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった副作用は，臨床検査（LCZ 100 mg 群 0.0%，200 mg 群 2.0%，400 mg 群 0.0%，プラセボ群 0.0%）だけであった。

PT 別では，全体で，浮動性めまい（1.3%）の発現率が最も高く，次いで，高血圧（0.8%），便秘（0.5%），高尿酸血症（0.5%）の順に発現率が高かった。PT 別でプラセボ群と比較していずれかの LCZ 投与群で 2%以上発現率が高かった副作用は，便秘（LCZ 100 mg 群 0.0%，200 mg 群 2.0%，400 mg 群 0.0%，プラセボ群 0.0%）だけであった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-17 投与群別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 3 ( 3.0) | 7 ( 6.9) | 5 ( 5.2) | 8 ( 8.7) | 23 ( 5.9) |
| 耳および迷路障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 回転性めまい | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 3 ( 3.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 便秘 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 下痢 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 悪心 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 疲労 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肝胆道系障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肝機能異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 血圧上昇 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.0) | 1 ( 1.1) | 4 ( 1.0) |
| 低カリウム血症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高脂血症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高尿酸血症 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 3 ( 3.3) | 6 ( 1.5) |
| 浮動性めまい | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.1) | 2 ( 2.2) | 5 ( 1.3) |
| 頭痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 腎および尿路障害 | | | | | |
| 合計 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血尿 | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 2 ( 0.5) |
| 勃起不全 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.3) |
| 女性化乳房 | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 湿疹 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 100<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 101<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 96<br>n (%) | プラセボ<br>N = 92<br>n (%) | 合計<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 血管障害 | | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 3 ( 3.3) | 4 ( 1.0) |
| 起立性低血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 高血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 3.3) | 3 ( 0.8) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.4
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

**3）重症度別有害事象**

治療期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，全体で 7 名に合計 7 件報告された。その内訳は，LCZ 200 mg 群で 1 名（虫垂炎 1 名），400 mg 群で 2 名（肝機能異常，足関節部骨折，各 1 名），プラセボ群で 4 名（下痢 1 名，高血圧 3 名）に認められ，LCZ 100 mg 群では報告されなかった（A2219 試験-Table 14.3.1-1.3）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

治療期における投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-18 に，重篤な有害事象の一覧を Table 4-19 に示す。

治療期には，全体で 3 名に合計 5 件の重篤な有害事象（LCZ 200 mg 群 1 名 1 件，LCZ 400 mg 群 2 名 4 件）が報告された。その内訳は，LCZ 200 mg 群の 1 名に虫垂炎，400 mg の 1 名に足関節部骨折，他の 1 名に構語障害，肝機能異常，及び発熱であった。このうち，肝機能異常は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の重篤な有害事象は治験薬との関連を否定された。肝機能異常が報告された被験者 0121/00016 は，LCZ 投与開始後の Day 15 に多臓器（肝，腎，皮膚，脳）に影響する全身性の過敏性反応が発現し，肝機能検査値の上昇も認められた。当該被験者は肝機能異常の発現により治験薬の投与を中止した。肝機能検査値の最悪値は，ALT が 5060 U/L（正常範囲上限：31 U/L，以下同様），AST が 11073 U/L（31 U/L），T-Bil が 19.73 mg/dL（1.2 mg/dL），ALP が 1863 U/L（220 U/L）であった。これらの肝機能検査値の上昇の前に漢方薬を服薬したことが報告された。被験者の状態は軽快し，ALT 及び T-Bil は追跡検査では正常範囲内であった（ALT 20 U/L，T-Bil 0.5 mg/dL）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

なお，治療期に報告された重篤な有害事象のうち，虫垂炎は消失が確認されたが，それ以外の事象は安全性の最終観察時点で継続中であった。

**Table 4-18　投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験，SAF）**

| PT | LCZ 200 mg N = 101 n (%) | LCZ 400 mg N = 96 n (%) | 合計 N = 389 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 1 (1.0) | 2 (2.1) | 3 (0.8) |
| 足関節部骨折 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 構語障害 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 肝機能異常 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 虫垂炎 | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.6
PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
提示されていない投与群では重篤な有害事象の発現はなかった。

**Table 4-19　投与群別の重篤な有害事象の一覧：治療期（A2219 試験，SAF）**

| 投与群 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/民族 | 有害事象 (PT) | 期 | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ 200 mg | THA/0142/00003 | 59/M/Th | 虫垂炎 | DB | 9 | 16 | 8 | 高度 | 否定できる | 1,3,4,5 |
| LCZ 400 mg | CHN/0004/00010 | 52/F/Ch | 足関節部骨折 | DB | 56 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できる | 4,5 |
| LCZ 400 mg | TWN/0121/00016 | 50/F/Ta | 発熱 | DB | 13 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できる | 3 |
| | | | 肝機能異常 | DB | 15 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できない | 2 |
| | | | 構語障害 | DB | 15 | —[c] | —[c] | 軽度 | 否定できる | なし |

Source：A2219 試験-Listing 14.3.2-1.2
性別：F = 女性，M = 男性
実施国，民族：THA，Th = タイ，CHN，Ch = 中国，TWN，Ta = 台湾
期：DB = 二重盲検治療期
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

治療期における投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-20 にに，中止に至った有害事象の一覧を Table 4-21 に示す。

中止に至った有害事象の発現率は，LCZ 200 mg 群 2.0%（2/101 名），400 mg 群 1.0%（1/96 名），及びプラセボ群 4.3%（4/92 名）で，100 mg 群では有害事象のため試験を中止した被験者は報告されなかった。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象は，高血圧（プラセボ群 2

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

名）だけであった。報告された中止に至った有害事象のうち，プラセボ群の高血圧 1 名は治験薬との関連は否定されたが，それ以外の事象はすべて治験薬との関連を否定されなかった。また，LCZ 200 mg 群の血圧上昇，プラセボ群の高血圧及び浮動性めまい（各 1 名）は消失が確認されたが，それ以外の事象は安全性の最終観察時点で継続中であった。LCZ 400 mg 群の肝機能異常は重篤な有害事象として報告された。

**Table 4-20　投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2219 試験，SAF）**

| PT | LCZ 200 mg N = 101 n (%) | LCZ 400 mg N = 96 n (%) | プラセボ N = 92 n (%) | 合計 N = 389 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 2 (2.0) | 1 (1.0) | 4 (4.3) | 7 (1.8) |
| 肝機能異常 | 0 (0.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 血圧上昇 | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 1 (0.3) |
| 勃起不全 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 1 (0.3) |
| 女性化乳房 | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.2) | 2 (0.5) |

Source：A2219 試験-Table 14.3.1-1.7
PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
提示されていない投与群では投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

**Table 4-21　投与群別の投与中止に至った有害事象の一覧：治療期（A2219 試験，SAF）**

| 投与群 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/民族 | 有害事象 (PT) | 期 | 発現日 (日)[a] | 消失日 (日)[a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ 200 mg | JPN/0022/00011 | 53/M/Ja | 女性化乳房 | DB | 38 | —[c] | —[c] | 軽度 | 否定できない | 2 |
| LCZ 200 mg | THA/0142/00003 | 59/M/Th | 血圧上昇 | DB | 43 | 43 | 1 | 軽度 | 否定できない | 2 |
| LCZ 400 mg | TWN/0121/00016 | 50/F/Ta | 肝機能異常 | DB | 15 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できない | 2 |
| プラセボ | JPN/0022/00018 | 51/M/Ja | 勃起不全 | DB | 29 | —[c] | —[c] | 中等度 | 否定できない | 2 |
| | JPN/0027/00002 | 73/M/Ja | 高血圧 | DB | 7 | —[c] | —[c] | 中等度 | 否定できる | 2 |
| | KOR/0103/00014 | 51/F/Ko | 高血圧 | DB | 11 | 18 | 8 | 高度 | 否定できない | 2 |
| | TWN/0121/00003 | 45/M/Ta | 浮動性めまい | DB | 11 | 12 | 2 | 中等度 | 否定できない | 2 |

Source：A2219 試験-Listing 14.3.2-1.3
性別：F = 女性，M = 男性
実施国，民族：JPN，Ja = 日本，THA，Th = タイ；TWN，Ta = 台湾；KOR，Ko = 韓国
期：DB = 二重盲検治療期
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）その他の重要な有害事象**

本試験では，血管浮腫が疑われる事象として眼瞼浮腫及び末梢性浮腫が報告され，Angioedema Adjudication Committee による判定を受けた。

- 眼瞼浮腫（被験者 0005/00023）：53 歳，女性，中国人
  - 被験者 0005/00023 は，観察期のプラセボ投与開始 5 日後に軽度の眼瞼浮腫が発現したが，その他の部位に腫脹は認められなかった。治験担当医師は，当該被験者は眼瞼浮腫発現前に十分な睡眠が取れなかったと報告した。眼瞼浮腫は処置を要することなく消失した。当該被験者は，プラセボ群にランダム化され，治験薬投与を継続し，試験を完了した。治験担当医師は，眼瞼浮腫の治験薬との関連を否定できると判断した。当該事象は，Angioedema Adjudication Committee により血管浮腫ではないと判断された。
- 末梢性浮腫（被験者 0124/00001）：59 歳，女性，台湾人
  - 観察期を終了し，ABPM 測定装置を取り外した後に左腕に軽度の浮腫が認められた。末梢性浮腫は処置を要することなく消失した。当該被験者は，LCZ 100 mg 群にランダム化され，治験薬投与を継続し，試験を完了した。治験担当医師は，末梢性浮腫の治験薬との関連を否定できると判断した。当該事象は，Angioedema Adjudication Committee により血管浮腫ではないと判断された。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

いずれの血液学的検査項目も，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2219 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，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，「白血球数の 50%超の増加」（LCZ 100 mg 群 2.0%，200 mg 群 3.1%，400 mg 群 2.2%，プラセボ群 0.0%，以下同順），「白血球数の 50%超の減少」（1.0%，0.0%，2.2%，0.0%）であったが，いずれの被験者も正常範囲内での変動であった（A2219 試験-Table 14.3-2.1）。

**2）血液生化学的検査**

最終評価時の尿酸値のベースラインからの平均変化量は，LCZ 100 mg 群で−16.0 µmol/L，200 mg 群で−13.1 µmol/L，400 mg 群で−19.0 µmol/L，プラセボ群で 2.6 µmol/L であり，いずれの LCZ 投与群も LCZ 投与後に尿酸（UA）の平均値は減少した。その他の血液生化学的検査項目は，いずれの項目も，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2219 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，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，「BUN の 50%超の増加」（LCZ 100 mg 群 13.0%，200 mg 群 14.3%，400 mg 群 13.5%，プラセボ群 15.2%，以下同順），「カリウムの 20%超の増加」（8.0%，6.1%，

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

7.3%，5.4%），「カリウムの 20%超の減少」（1.0%，4.1%，1.0%，2.2%），「ALP の 100%超の増加」（0.0%，4.1%，0.0%，0.0%），「T-Bil の 100%超の増加」（3.0%，3.1%，1.1%，3.3%），「Ca の 10%超の増加」（0.0%，2.0%，1.1%，2.2%），「Ca の 10%超の減少」（1.0%，0.0%，2.1%，0.0%），「ALT の 150%超の増加」（2.0%，0.0%，1.1%，0.0%），「血清クレアチニンの 50%超の増加」（0.0%，0.0%，2.1%，0.0%），「CK の 300%超の増加」（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%），「UA の 50%超の増加」（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%）であった。これらのうち，正常範囲を超えた変動は，「BUN の 50%超の増加」（4.0%，1.0%，1.0%，3.3%），「ALT の 150%超の増加」（1.0%，0.0%，1.1%，0.0%），「Ca の 10%超の増加」（0.0%，0.0%，0.0%，1.1%），「Ca の 10%超の減少」（0.0%，0.0%，1.1%，0.0%），「CK の 300%超の増加」（0.0%，2.0%，0.0%，0.0%），「UA の 50%超の増加」（0.0%，1.0%，0.0%，0.0%）であった（A2219 試験-Table 14.3-2.2）。

治療期における投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-22 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は，LCZ 投与群で 1.0%～3.1%であり，プラセボ群の 4.3%より低かった。「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者は LCZ 400 mg 群で 2 名認められたが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は認められなかった。なお，「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した LCZ 400 mg 群の 2 名中 1 名は，ベースライン時点でカリウムが高値であった。

なお，いずれの投与群も，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者は認められなかった。

**Table 4-22　投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219 試験，SAF）**

| | | LCZ 100 mg N = 100 | | LCZ 200 mg N = 101 | | LCZ 400 mg N = 96 | | プラセボ N = 92 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床検査項目 | 基準 | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) |
| カリウム | ≥ 6.0 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |
| | > 5.5 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 2 (2.1) | 92 | 0 (0.0) |
| | < 3.5 mmol/L | 100 | 1 (1.0) | 98 | 1 (1.0) | 96 | 3 (3.1) | 92 | 4 (4.3) |
| BUN | > 14.28 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |
| 血清クレアチニン | > 176.8 µmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |
| Na | < 130 mmol/L | 100 | 0 (0.0) | 98 | 0 (0.0) | 96 | 0 (0.0) | 92 | 0 (0.0) |

Source：A2219 試験-Table 14.3-2.7

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重，坐位及び立位の脈拍について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2219 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.3，及び Table 14.3-3.4）。

治療期における投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とのその割合を Table 4-23 に示す。

LCZ 400 mg 群のベースライン後のいずれかの評価時点で体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者の割合は，LCZ 100 mg 群及び 200 mg 群と比べて高かったが，プラセボ群と同程度であった。

**Table 4-23　投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2219 試験，SAF）**

| Visit | LCZ 100 mg N = 100 N' n (%) | LCZ 200 mg N = 101 N' n (%) | LCZ 400 mg N = 96 N' n (%) | プラセボ N = 92 N' n (%) |
|---|---|---|---|---|
| ベースライン | 100 1 (1.0) | 101 2 (2.0) | 96 3 (3.1) | 92 0 (0.0) |
| Week 1 | 100 3 (3.0) | 98 1 (1.0) | 96 1 (1.0) | 92 2 (2.2) |
| Week 2 | 99 0 (0.0) | 98 1 (1.0) | 96 1 (1.0) | 89 0 (0.0) |
| Week 4 | 99 0 (0.0) | 97 0 (0.0) | 94 0 (0.0) | 86 2 (2.3) |
| Week 6 | 97 0 (0.0) | 97 1 (1.0) | 94 1 (1.1) | 84 1 (1.2) |
| Week 8 | 95 0 (0.0) | 96 0 (0.0) | 94 4 (4.3) | 80 1 (1.3) |
| 最終評価時 | 100 0 (0.0) | 98 0 (0.0) | 96 4 (4.2) | 92 1 (1.1) |
| Any visit (post-baseline) | 100 3 (3.0) | 98 3 (3.1) | 96 6 (6.3) | 92 6 (6.5) |

Source：A2219 試験-Table 14.3-3.2
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N' = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N') × 100
'Any visit（post-baseline）'では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

#### 2）心電図

いずれの投与群も，ベースライン「臨床的に意味のない所見」から「臨床的に意味のある所見」へと変化した被験者はいなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 4.1.2 A2201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-A2201 試験

**試験の標題**

A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose range study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 comparatively to valsartan, and to evaluate AHU377 to placebo after 8 week treatment in patients with essential hypertension

**治験実施医療機関**

計 180 医療機関（アルゼンチン，カナダ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ連邦共和国，ハンガリー，イタリア，ラトビア共和国，リトアニア共和国，オランダ，ポーランド，ロシア，スロバキア共和国，スペイン，スウェーデン，台湾，米国）

**試験期間**

2007 年 9 月 24 日（最初の被験者の最初の来院日）

2008 年 7 月 7 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

**主要目的**

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について，最終評価時の平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量を指標としてバルサルタン（VAL）に対する優越性を検証する。比較検討には，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg と VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg の対比較の差の平均値を用いた。

**副次目的**

- LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg）を投与したときの有効性について，Week 8（最終評価時）の msDBP 及び平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg）を投与したときの安全性をプラセボ及び VAL（80 mg，160 mg，及び 320 mg）と比較評価する。
- msDBP 及び msSBP の変化量を指標に LCZ の用量反応性を評価する。
- LCZ 400 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL 320 mg に対する優越性を検証する。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- LCZ 200 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL 160 mg に対する優越性を検証する。
- LCZ 100 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL 80 mg に対する優越性を検証する。
- LCZ を投与したときの有効性について，最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を指標として VAL に対する LCZ の優越性を検証する。比較検討には，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg と VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg の対比較の差の平均値を用いた。
- 最終評価時に msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）及び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）を各投与群で評価する。
- 最終評価時に msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）及び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）を各投与群で評価する。
- サクビトリル（AHU377 又は AHU）200 mg を投与したときの有効性について，最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較評価する。
- 自由行動下血圧測定（ABPM）による LCZ（100 mg，200 mg，及び 400 mg）投与後の 24 時間，昼間，及び夜間の平均拡張期血圧（maDBP）及び平均収縮期血圧（maSBP）の変化量を VAL（80 mg，160 mg，及び 320 mg）及びプラセボと比較評価する。
- ランダム化退薬期終了時（Week 9）での msDBP 及び msSBP の変化量を評価する。

**探索目的**

- 最終評価時の血漿中心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），血漿中環状グアノシン一リン酸（cGMP），及び血清中 high sensitivity C reactive protein（hsCRP），血漿中レニン濃度，血漿中アルドステロン，及び尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）のベースラインからの変化量を各投与群で評価する。

**試験方法**

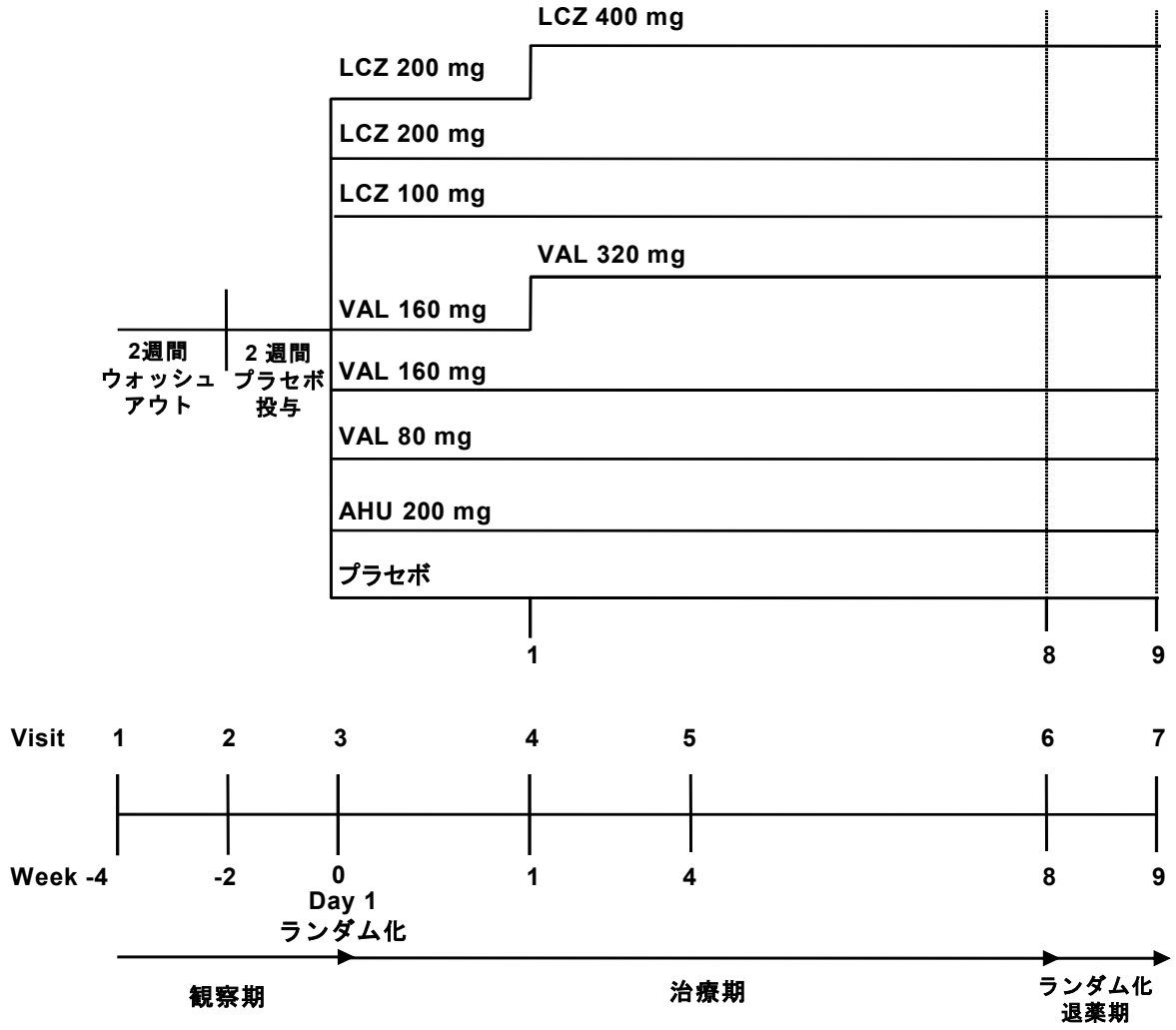
本試験は，本態性高血圧症の患者を対象に LCZ の 3 用量（100 mg，200 mg，及び 400 mg），VAL の 3 用量（80 mg，160 mg，及び 320 mg），AHU 200 mg，又はプラセボを 8 週間投与する，ランダム化，二重盲検，多施設共同，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較，用量設定試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。本試験は，観察期，治療期，ランダム化退薬期の 3 期で構成された。

観察期はウォッシュアウト期及びプラセボ投与期で構成され，プラセボ投与期には全被験者にプラセボを単盲検で 2 週間投与した。観察期を完了後，治療期開始時（Visit 3，Week 0，Day 1）に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向電話自動応答システム（IVRS）

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

により LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，VAL 80 mg 群，160 mg 群，320 mg 群，AHU 200 mg 群，又はプラセボ群に 1：1：1：1：1：1：1：1 の比でランダム化し，二重盲検下で治療期の治験薬を 1 日 1 回 8 週間投与した。ランダム化退薬期では，治療期を完了した被験者を，治療期の投与群ごとに，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 の比でランダム化し，二重盲検下で 1 週間投与した。

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A2201 試験）**




Source：A2201 試験-Figure 9-1

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：1320 名（165 名／投与群）

目標完了被験者数：1200 名（150 名／投与群）

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性患者
- 合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧症の患者で，未治療又は降圧薬治療［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）］を受けている患者
- 未治療患者の場合，治療期開始時（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 以上である患者
- 既治療患者の場合，ウォッシュアウト後（Visit 2）の外来測定による msDBP が 90 mmHg 以上及び治療期開始時（Visit 3，ベースライン時）の msDBP が 95 mmHg 以上である患者
- 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
- 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コンプライアンス（コンプライアンス率 80%以上）が認められた患者

なお，重症高血圧（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上），血管浮腫の既往歴，1 型／2 型糖尿病，二次性高血圧症の既往歴又は合併症，狭心症，心筋梗塞，冠動脈バイパス術，虚血性心疾患，外科的／経皮的動脈インターベンション，脳卒中，一過性脳虚血発作，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は除く。

**用量及び投与方法**

**観察期：**

Visit 1 に降圧薬を使用している被験者は，降圧薬の投与を中止し，2 週間のウォッシュアウト期に組み入れた。未治療被験者は，ウォッシュアウト期が不要と判断された場合，Visit 1 及び Visit 2 の確認を同時に行うことを可能とした。Visit 2 の基準を満たした被験者に，2 週間の単盲検プラセボ投与を開始した。

**治療期：**

Visit 3（Day 1）に組入れ基準を満たした被験者を LCZ 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，VAL 80 mg 群，160 mg 群，320 mg 群，AHU 200 mg 群，又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化し，二重盲検下で治験薬を 8 週間投与した。

なお，LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与し，VAL 320 mg 群では，VAL 160 mg を 1 週間投与した後，VAL 320 mg を 7 週間投与した。

**ランダム化退薬期：**

治療期を完了した被験者を対象に，Visit 6（Week 8）で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 の比でランダム化し，二重盲検下で割り付けられた治験薬を 1 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

Table 4-1 に従い，被験者は治験薬（5 錠及び 2 カプセル）を 1 日 1 回，朝（8：00 頃），可能な限り食前 30 分に水とともに服用した。

**Table 4-1　　治験薬投与数（A2201 試験）**

| 期 | 治験薬 | LCZ 100 mg 錠 | | LCZ 200 mg 錠 | | LCZ 400 mg 錠 | | VAL 80 / 160 mg カプセル [d] | | | AHU 100 mg 錠 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 実薬 | プラセボ | 実薬 | プラセボ | 実薬 | プラセボ | 実薬 80 mg | 実薬 160 mg | プラセボ | 実薬 | プラセボ |
| 観察期 | プラセボ | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| 治療期 | LCZ 100 mg | 1 | | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 200 mg | | 1 | 1 | | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 400 mg[a] | | 1 | | 1 | 1 | | | | 2 | | 2 |
| | VAL 80 mg | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | 2 |
| | VAL 160 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 2 |
| | VAL 320 mg[b] | | 1 | | 1 | | 1 | | 2 | | | 2 |
| | AHU 200 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | 2 | |
| | プラセボ | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| ランダム化退薬期 | LCZ 100 mg | 1 | | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 200 mg | | 1 | 1 | | | 1 | | | 2 | | 2 |
| | LCZ 400 mg | | 1 | | 1 | 1 | | | | 2 | | 2 |
| | VAL 80 mg | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | 2 |
| | VAL 160 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 2 |
| | VAL 320 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | 2 | | | 2 |
| | AHU 200 mg | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | 2 | |
| | プラセボ [c] | | 1 | | 1 | | 1 | | | 2 | | 2 |

a) LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与した。
b) VAL 320 mg 群では，VAL 160 mg を 1 週間投与した後，VAL 400 mg を 7 週間投与した。
c) 治療期のプラセボ群へ継続投与及びランダム化退薬期にプラセボにランダム化された被験者へ投与。
d) VAL カプセル 80 mg 及び 160 mg の外見は同一。

### 投与（観察）期間

観察期：4 週間（ウォッシュアウト期：2 週間，プラセボ投与期：2 週間）

治療期：8 週間

ランダム化退薬期：1 週間

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 最終評価時（Week 8）のトラフ時 msDBP のベースライン（Week 0，Visit 3）からの変化量

**（2）副次評価項目**

- msSBP のベースラインからの変化量
- msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 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）
- msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 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）
- 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）
- 24 時間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量
- 昼間及び夜間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量
- 外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量

**（3）探索的評価項目**

- 血漿中 ANP，血漿中 cGMP，血清中 hsCRP，血漿中レニン濃度，血漿中アルドステロン，及び UACR のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**PK**

- トラフ時の VAL，LBQ657（sacubitrilat），及び AHU377 の血漿中濃度

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：Visit 3 でランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- Intention-to-treat（ITT）：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）：ITT のうち試験期間中に重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治療期を完了したすべての被験者。この補足的な有効性解析集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は ITT とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，最終評価時のトラフ時 msDBP のベースライン（Visit 3，Week 0）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 8 以前の最後の測定値で補完することとした。

LCZ の VAL に対する優越性を以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_0$: $\mu_i - \nu_i = 0$, $i = 1, 2, 3$

$H_a$: $\mu_1 - \nu_1 + \mu_2 - \nu_2 + \mu_3 - \nu_3 < 0$

$\mu_i$（$i = 1, 2, 3$）は，それぞれ LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg 群における最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量を，$\nu_i$（$i = 1, 2, 3$）は，それぞれ VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg 群における最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量をあらわす。

主要評価項目の解析には，共分散分析（ANCOVA）を用い，固定効果を投与群及び施設，共変量を msDBP のベースライン値とした。治療要因には全 8 群（LCZ 投与群 3 群，VAL 投与群 3 群，AHU 群 1 群，及びプラセボ群）を含めた。

仮説検定には以下の T / S(T) を用いた。

$T = 1/3\ ((L_{\mu 1} - L_{\nu 1}) + (L_{\mu 2} - L_{\nu 2}) + (L_{\mu 3} - L_{\nu 3}))$

S(T) は T の標準偏差の推定値をあらわし，ANCOVA モデルから算出した。$L_{\mu i}$ 及び $L_{\nu i}$（$i = 1, 2, 3$）はそれぞれ LCZ 及び VAL の各用量での血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，ANCOVA モデルから算出，片側有意水準を 0.025 とした。

LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg と VAL 80 mg，160 mg，及び 320 mg の対比較の差の平均値を用いた検定で，LCZ に VAL に対する有意な差がみられた場合，全体の降圧効果において，LCZ は VAL より優れていると考えられる。

各施設の被験者数が少なかったことから，地域ごとに併合し，有効性の解析モデルには地域を用いた。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**副次評価項目：**

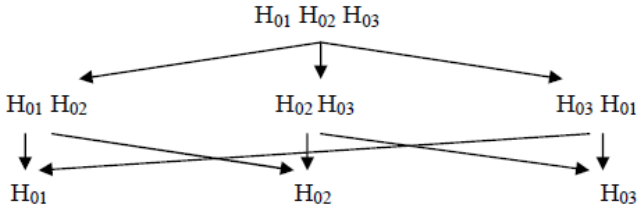
- 治療期の msDBP の比較：最終評価時における LCZ と VAL の各用量での比較を以下の仮説検定を用いて検討した。

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

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

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

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




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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- レスポンダー率及び血圧コントロール率：最終評価時の msDBP，msSBP，及び msDBP / msSBP に基づくレスポンダー率及び血圧コントロール率を投与群別に要約した。投与群及び併合した地域を要因とするロジスティック回帰モデルを用い，各割合を比較した。投与群間の対比較は，両側有意水準 0.05 で行った。
- 24 時間 maDBP：Visit 3（ランダム化）及び Visit 6（Week 8）における ABPM の投与後 1 時間ごとの測定値の平均値を示した。1 時間ごとの maDBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量を反復測定 ANCOVA により解析した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。本モデルでは，投与群，併合した地域，及び投与後時間（1～24 時間）を要因，ベースラインにおける 1 時間ごとの maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間の交互作用を含めた。投与群内の比較のため，各時間におけるベースラインからの変化量を要約した。
- 24 時間 maSBP：上記の maDBP と同様に解析した。
- 昼間及び夜間の maDBP / maSBP：同様の反復測定 ANCOVA モデルを用いて，昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maDBP / maSBP のベースラインからの変化量を解析した。
- ABPM によるトラフ／ピーク比（T/P 比）：投与 24 時間後をトラフとし，投与後 1～23 時間後の各時点の測定値との比を，24 時間 maDBP / maSBP と同様のモデルを用いて 1 時間ごとに解析した。実薬投与群の T/P 比は，投与後時間ごとに以下の計算式により算出した。

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

  ここで，$LSM_{A,T}$ 及び $LSM_{C,T}$ はそれぞれ実薬投与群（LCZ 投与群及び AHU 群）及び対照薬投与群（VAL 投与群及びプラセボ群）のトラフ時の血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，$LSM_{A,P}$ 及び $LSM_{C,P}$ はそれぞれ実薬投与群及び対照薬投与群の投与後時間の血圧変化量の最小二乗平均をあらわす。このうち最大の分母を有する比を T/P 比とした。DBP 及び SBP の各々の T / P 比を算出した。
- 外来測定による脈圧：最終評価時のベースラインからの変化量について，最小二乗平均，95% CI，及び p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いて算出した。両側有意水準を 0.05 とした。

**探索的評価項目：**

- バイオマーカー：最終評価時のベースラインからの変化量（対数変換値の差）について，p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，ベースライン値（対数変換値）を共変量とした ANCOVA を用いて算出した。両側有意水準を 0.05 とした。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**（3）安全性**

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，治験薬との関連別，及び時期別（治療期及びランダム化退薬期）に要約した。
- 臨床検査は，ベースライン（Visit 3）及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

**（4）PK**

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

## 試験成績

### 被験者の内訳

治療期の被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-2 被験者の内訳（A2201 試験，RAN）**

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

Source：A2201 試験-Table 14.1-1.2
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

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

**Table 4-3　　解析対象集団（A2201 試験）**

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

Source：A2201 試験-Table 14.1-2.1
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

### 人口統計学的特性及びその他の特性

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

### 有効性の結果

#### （1）主要評価項目

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

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

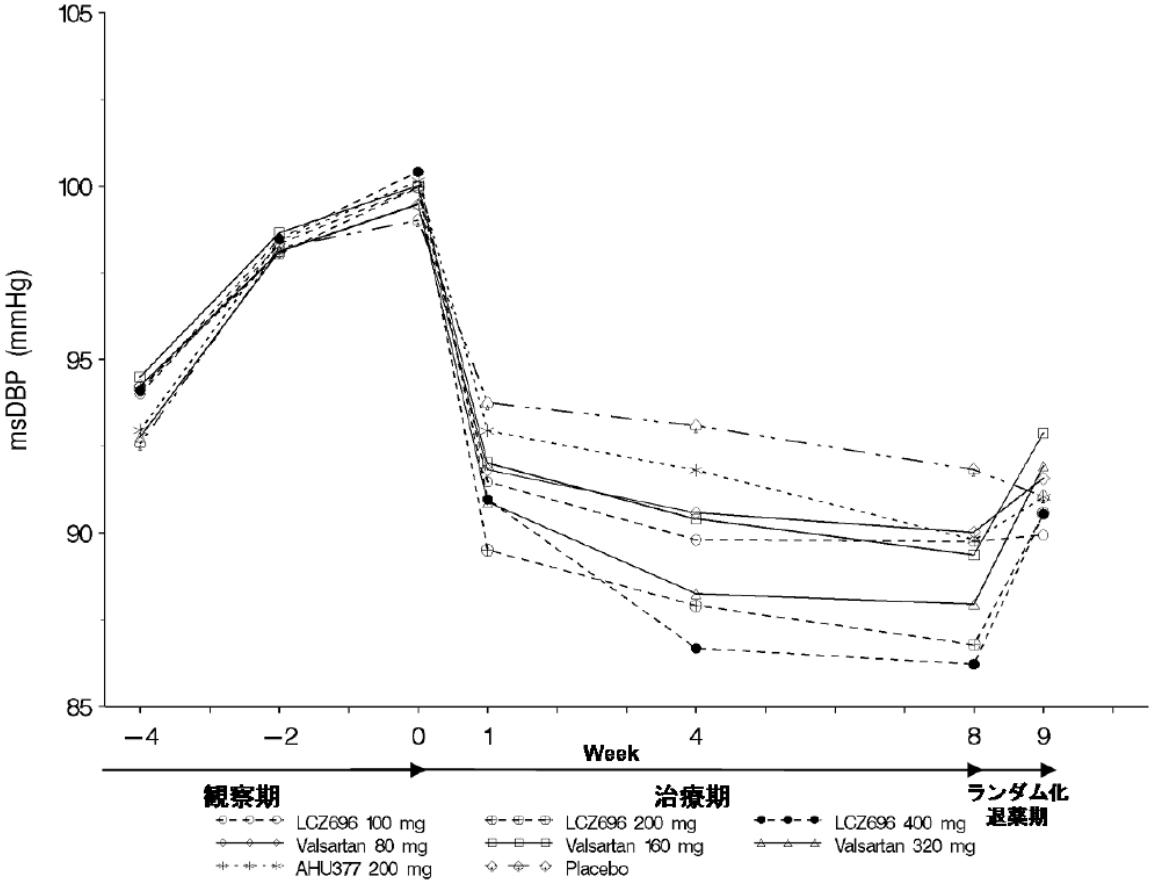
Source：A2201 試験-Table 14.2-1.1b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
* 以下に記す閉検定手順にて判定し，LCZ が有意であることを示した。
ステップ 1：3 用量の包括的検定（主要評価）は，$p < 0.025$ のとき，有意である。
ステップ 2：2 用量対比較検定は，(i) $p < 0.025$，(ii) 包括的検定で $p < 0.025$ のとき，有意である。
ステップ 3：1 用量対比較検定は，(i) $p < 0.025$，(ii) 包括的検定で $p < 0.025$，(iii) 1 用量対比較検定の用量を含む 2 つの 2 用量対比較検定がともに $p < 0.025$ のとき，有意である。

投与群ごとの msDBP の平均値の推移を Figure 4-2 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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




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

### （2）副次評価項目

#### 1）最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量

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

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

最終評価時の msSBP のベースラインからの平均変化量の投与群間差（LCZ 投与群－VAL 投与群）の最小二乗平均（標準誤差）は−4.20（0.89） mmHg であり，LCZ 群は VAL 群に比べて msSBP が低下した。

LCZ 投与群 2 群と対応する VAL 投与群 2 群の平均変化量の対比較において，いずれの用量の組み合わせによる比較でも LCZ 群は VAL 群に比べて msSBP が低下した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

LCZ 投与群と対応する VAL 投与群の平均変化量の対比較では，LCZ 200 mg 群と VAL 160 mg 群，LCZ 400 mg 群と VAL 320 mg 群との比較において，LCZ 群は VAL 群に比べて msSBP が低下した。

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

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

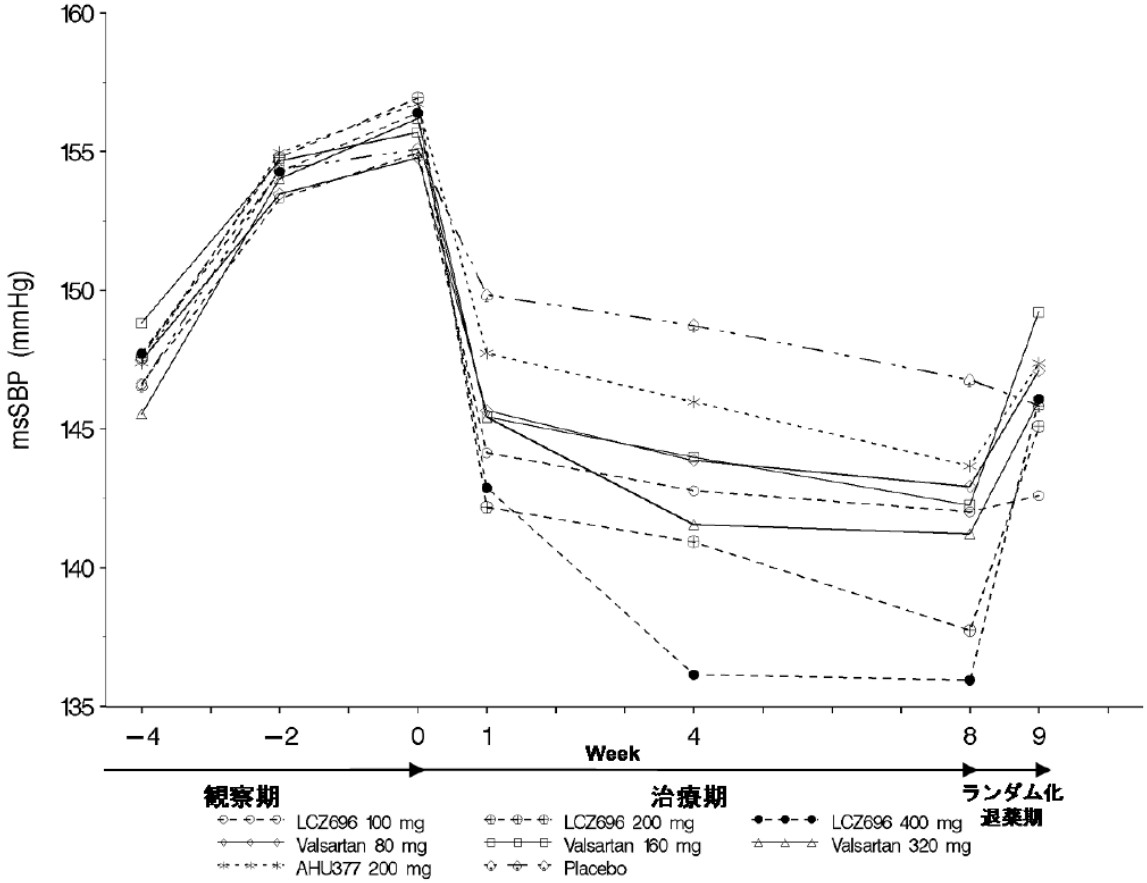
Source：A2201 試験-Table 14.2-2.5b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
msDBP と同様の閉検定手順で msSBP も解析した。

投与群ごとの msSBP の平均値の推移を Figure 4-3 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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




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

**2）最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量の平均値（標準誤差）は LCZ 200 mg 群で−5.72（0.81） mmHg，LCZ 400 mg 群で−6.51（0.81） mmHg であり，対応する VAL 投与群［それぞれ−3.46（0.82） mmHg，−3.19（0.82） mmHg］と比べて LCZ 群で脈圧が低下した。また，すべての LCZ 投与群でプラセボ群に比べて脈圧が低下した（A2201 試験-Table 14.2-7.1）。

**3）最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-6 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は LCZ 400 mg 群（52.4%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（46.4%）であった。これらの msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群は対応する VAL 160 mg 群（33.1%）に比べて高かったが［オッズ比（95% CI）

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

1.77（1.12～2.79）］，LCZ 400 mg 群は対応する VAL 320 mg 群（42.3%）と同程度であった［同：1.54（0.99～2.41）］。また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の血圧コントロール率は，プラセボ群に比べて高かった［それぞれ，同：2.64（1.66～4.22），同：3.30（2.07～5.27）］（A2201 試験-Table 14.2-2.14a）。

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

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

Source：A2201 試験-Table 14.2-2.14a
p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

**4）最終評価時の msDBP の血圧コントロール率**

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は LCZ 400 mg 群（65.9%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（60.1%）であった。これらの msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群は対応する VAL 160 mg 群（47.9%）に比べて高かったが［オッズ比（95% CI）1.67（1.07～2.61）］，LCZ 400 mg 群は対応する VAL 320 mg 群（56.4%）と同程度であった［同：1.52（0.97～2.40）］。

また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の血圧コントロール率は，プラセボ群に比べて高かった［それぞれ，同：2.57（1.64～4.02），同：3.23（2.06～5.09）］（A2201 試験-Table 14.2-2.12a）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**5）最終評価時の msSBP の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は LCZ 400 mg 群（62.9%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（56.6%）であった。これらの msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群は対応する VAL 160 mg 群（42.3%）に比べて高かったが［オッズ比（95% CI）1.78（1.14～2.78）］，LCZ 400 mg 群は対応する VAL 320 mg 群（53.4%）と同程度であった［同：1.54（0.99～2.41）］。

また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群の血圧コントロール率は，プラセボ群に比べて高かった［それぞれ，同：2.95（1.88～4.64），同：3.88（2.45～6.12）］（A2201 試験-Table 14.2-2.13a）。

**6）最終評価時の msDBP のレスポンダー率**

最終評価時の msDBP のレスポンダー率を Table 4-7 に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 400 mg 群（74.1%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（69.6%）であった。これらの msDBP のレスポンダー率は，LCZ 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群は，それぞれ対応する VAL 160 mg 群（55.8%）及び VAL 320 mg 群（63.2%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI），それぞれ 1.84（1.16～2.91），1.72（1.07～2.77）］。

また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べて高かった［それぞれ，同：3.72（2.35～5.89），同：4.62（2.89～7.38）］（A2201 試験-Table 14.2-2.10a）。

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

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

Source：A2201 試験-Table 14.2-2.10a
p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**7）最終評価時の msSBP のレスポンダー率**

最終評価時の msSBP のレスポンダー率を Table 4-8 に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 400 mg 群（72.4%）で最も高く，次いで LCZ 200 mg 群（63.7%）であった。これらの msSBP のレスポンダー率は，LCZ 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群は，それぞれ対応する VAL 160 mg 群（51.5%）及び VAL 320 mg 群（57.1%）に比べて高かった［それぞれ，オッズ比（95% CI）：1.65（1.06～2.58），同：2.09（1.31～3.34）］。

また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群のレスポンダー率は，プラセボ群に比べて高かった［それぞれ，同：3.05（1.95～4.79），同：4.64（2.91～7.39）］（A2201 試験-Table 14.2-2.11a）。

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

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

Source：A2201 試験-Table 14.2-2.11a
p 値は，投与群及び併合した地域を要因とし，ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

**8）ABPM**

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

**最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量**

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 4-9 に示す。最終評価時の 24 時間 maDBP は，いずれの実薬投与群（LCZ 投与群，VAL 投与群，及び AHU 群）もベースラインから低下した。最終評価時の 24 時間 maDBP の変化量（最小二乗平均）は，群間（LCZ 投与群 vs. それぞれ対応する VAL 投与群）で同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

また，すべての LCZ 投与群でプラセボ群に比べて 24 時間 maDBP が低下した。

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

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ 100 mg | 48 | −3.80 ( 0.72) | | |
| LCZ 200 mg | 61 | −6.78 ( 0.64) | | |
| LCZ 400 mg | 53 | −8.32 ( 0.71) | | |
| VAL 80 mg | 55 | −4.56 ( 0.67) | | |
| VAL 160 mg | 49 | −6.25 ( 0.70) | | |
| VAL 320 mg | 54 | −7.13 ( 0.67) | | |
| AHU 200 mg | 50 | −3.67 ( 0.70) | | |
| プラセボ | 57 | −1.33 ( 0.67) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | 両側 p 値 |
| LCZ 100 mg vs. VAL 80 mg | | 0.76 ( 0.90) | ( −1.01, 2.54) | 0.3985 |
| LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg | | −0.54 ( 0.87) | ( −2.24, 1.17) | 0.5377 |
| LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg | | −1.19 ( 0.90) | ( −2.95, 0.57) | 0.1857 |
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | | −2.47 ( 0.90) | ( −4.24, −0.69) | 0.0066 |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | | −5.45 ( 0.84) | ( −7.10, −3.80) | < 0.0001 |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | | −6.99 ( 0.89) | ( −8.74, −5.25) | < 0.0001 |
| AHU 200 mg vs. プラセボ | | −2.34 ( 0.89) | ( −4.08, −0.60) | 0.0087 |
| VAL 80 mg vs. プラセボ | | −3.23 ( 0.86) | ( −4.92, −1.55) | 0.0002 |
| VAL 160 mg vs. プラセボ | | −4.91 ( 0.89) | ( −6.66, −3.16) | < 0.0001 |
| VAL 320 mg vs. プラセボ | | −5.80 ( 0.87) | ( −7.51, −4.10) | < 0.0001 |
| LCZ 200 mg vs. AHU 200 mg | | −3.11 ( 0.87) | ( −4.83, −1.39) | 0.0004 |
| LCZ 400 mg vs. AHU 200 mg | | −4.65 ( 0.92) | ( −6.46, −2.85) | < 0.0001 |
| VAL 80 mg vs. AHU 200 mg | | −0.89 ( 0.89) | ( −2.65, 0.86) | 0.3169 |
| VAL 160 mg vs. AHU 200 mg | | −2.57 ( 0.92) | ( −4.38, −0.77) | 0.0054 |
| VAL 320 mg vs. AHU 200 mg | | −3.46 ( 0.90) | ( −5.23, −1.70) | 0.0001 |

Source：A2201 試験-Table 14.2-4.1b

血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は併合した地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maDBP の平均値で評価した。

### 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

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

最終評価時の 24 時間 maSBP は，いずれの実薬投与群もベースラインから低下した。最終評価時の 24 時間 maSBP の変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群ともにそれぞれ

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

対応する VAL 投与群に比べて大きかった［平均変化量の投与群間差（LCZ 投与群－VAL 投与群），それぞれ−3.23 mmHg，−5.14 mmHg］。

また，すべての LCZ 投与群でプラセボ群に比べて 24 時間 maSBP が低下した。

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

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ 100 mg | 48 | −7.80 ( 1.04) | | |
| LCZ 200 mg | 61 | −11.50 ( 0.93) | | |
| LCZ 400 mg | 53 | −14.56 ( 1.03) | | |
| VAL 80 mg | 55 | −7.29 ( 0.96) | | |
| VAL 160 mg | 49 | −8.27 ( 1.00) | | |
| VAL 320 mg | 54 | −9.42 ( 0.97) | | |
| AHU 200 mg | 50 | −5.18 ( 1.02) | | |
| プラセボ | 57 | −2.90 ( 0.96) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | 両側 p 値 |
| LCZ 100 mg vs. VAL 80 mg | | −0.51 ( 1.31) | ( −3.09, 2.07) | 0.6961 |
| LCZ 200 mg vs. VAL 160 mg | | −3.23 ( 1.26) | ( −5.70, −0.75) | 0.0108 |
| LCZ 400 mg vs. VAL 320 mg | | −5.14 ( 1.30) | ( −7.70, −2.59) | < 0.0001 |
| LCZ 100 mg vs. プラセボ | | −4.90 ( 1.31) | ( −7.48, −2.33) | 0.0002 |
| LCZ 200 mg vs. プラセボ | | −8.60 ( 1.22) | (−10.99, −6.21) | < 0.0001 |
| LCZ 400 mg vs. プラセボ | | −11.67 ( 1.28) | (−14.19, −9.15) | < 0.0001 |
| AHU 200 mg vs. プラセボ | | −2.29 ( 1.28) | ( −4.81, 0.24) | 0.0759 |
| VAL 80 mg vs. プラセボ | | −4.39 ( 1.24) | ( −6.83, −1.95) | 0.0005 |
| VAL 160 mg vs. プラセボ | | −5.38 ( 1.28) | ( −7.90, −2.85) | < 0.0001 |
| VAL 320 mg vs. プラセボ | | −6.53 ( 1.26) | ( −9.00, −4.06) | < 0.0001 |
| LCZ 200 mg vs. AHU 200 mg | | −6.32 ( 1.27) | ( −8.81, −3.82) | < 0.0001 |
| LCZ 400 mg vs. AHU 200 mg | | −9.38 ( 1.33) | (−12.00, −6.76) | < 0.0001 |
| VAL 80 mg vs. AHU 200 mg | | −2.10 ( 1.29) | ( −4.65, 0.44) | 0.1046 |
| VAL 160 mg vs. AHU 200 mg | | −3.09 ( 1.33) | ( −5.71, −0.47) | 0.0209 |
| VAL 320 mg vs. AHU 200 mg | | −4.24 ( 1.30) | ( −6.80, −1.68) | 0.0012 |

Source：A2201 試験-Table 14.2-4.4b

血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は併合した地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maSBP の平均値で評価した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**最終評価時の昼間及び夜間の maDBP**

最終評価時の昼間の maDBP は，いずれの実薬投与群もベースラインから低下した。最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 投与群とそれぞれ対応する VAL 投与群で同程度であった。また，すべての LCZ 投与群でプラセボ群に比べて昼間の maDBP が低下した（A2201 試験-Table 14.2-4.7b）。

最終評価時の夜間の maDBP は，いずれの実薬投与群もベースラインから低下した。最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群は対応する VAL 160 mg 群に比べて大きかった［平均変化量の投与群間差（LCZ 200 mg 投与群－VAL160 mg 投与群）：−7.73 mmHg］。また，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でプラセボ群に比べて夜間の maDBP が低下した（A2201 試験-Table 14.2-4.8b）。

**最終評価時の昼間及び夜間の maSBP**

最終評価時の昼間の maSBP は，いずれの実薬投与群もベースラインから低下した。最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は LCZ 投与群とそれぞれ対応する VAL 投与群で同程度であった。また，すべての LCZ 投与群でプラセボ群に比べて昼間の maSBP が低下した（A2201 試験-Table 14.2-4.9b）。

最終評価時の夜間の maSBP は，いずれの実薬投与群もベースラインから低下した。最終評価時の夜間の maSBP の変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群ともにそれぞれ対応する VAL 投与群に比べて大きかった［平均変化量の投与群間差（LCZ 投与群－VAL 投与群），それぞれ−6.03 mmHg，−4.53 mmHg］。また，すべての LCZ 投与群でプラセボ群に比べて夜間の maSBP が低下した（A2201 試験-Table 14.2-4-10b）。

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

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

**9）用量反応性の検討**

msDBP では二次多項式モデルが選択され，非線形の用量反応性がみられた（A2201 試験-Table 14.2-2.17）。臨床的に意味のあるエフェクトサイズを 2 mmHg と定義した場合の LCZ の最小有効用量は 48 mg と推定された。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**10）退薬の影響**

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

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

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

なお，Week 9 の msDBP がベースラインから上昇した被験者の割合はいずれの投与群においても低く，上昇した被験者においてもベースラインに比べて 0～10 mmHg 未満の上昇がほとんどであった。LCZ 200 mg 群では，msDBP がベースラインに比べて 10 mmHg 以上上昇した被験者はみられなかったが，LCZ 200 mg プラセボ群では 2 名（2.8%），LCZ 400 mg 群及び LCZ 400 mg プラセボ群ではそれぞれ 1 名（1.2%，1.3%）にみられた。Week 9 の msDBP が，ベースラインに比べて 20 mmHg 以上上昇した被験者はいずれの LCZ 投与群及び LCZ プラセボ投与群においてもみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-7.5）。Week 9 の msSBP がベースラインから 10 mmHg 以上上昇した被験者の割合は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群に比べて LCZ 200 mg プラセボ群及び 400 mg プラセボ群で高かった。LCZ 200 mg 群では，msSBP の上昇が 10 mmHg 以上であった被験者は 3 名（3.6%）であり，20 mmHg 以上であった被験者はみられなかった。一方，LCZ 200 mg プラセボ群では，10 mmHg 以上は 8 名（11.1%），20 mmHg 以上は 2 名（2.8%），30 mmHg 以上は 1 名（1.4%）にみられた。LCZ 400 mg 群では，msSBP の上昇が 10 mmHg 以上であった被験者は 3 名（3.5%），20 mmHg 以上及び 30 mmHg 以上はそれぞれ 1 名（1.2%）にみられた。一方，LCZ 400 mg プラセボ群では，10 mmHg 以上は 6 名（7.9%），20 mmHg 以上は 1 名（1.3%）にみられた（A2201 試験-Table 14.2-7.6）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**（3）探索的評価項目**

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

**1）中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害作用に関連するバイオマーカー**

血漿中 ANP：最終評価時の血漿中 ANP（幾何平均）は，LCZ 投与群ではそれぞれ対応する VAL 群に比べて上昇した。また，LCZ 200 mg 及び 400 mg 群では，プラセボ群に比べて上昇した。プラセボ群では，血漿中 ANP の変化はみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-5.4）。

血漿中 cGMP：最終評価時の血漿中 cGMP（幾何平均）は，LCZ 投与群ではそれぞれ対応する VAL 群及びプラセボ群に比べて上昇した。プラセボ群では，血漿中 cGMP の変化はみられなかった（A2201 試験-Table 14.2-5.4）。

**2）レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）のバイオマーカー**

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

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

**3）その他のバイオマーカー**

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

- 治療期

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

- ランダム化退薬期

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

### （2）有害事象

治療期における投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-11 に示す。

**Table 4-11　投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：治療期（A2201 試験，SAF）**

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

Source：A2201 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，及び Table 14.3.1-1.7

### 1）有害事象

- 治療期

治療期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-12 に示す。

投与群別の有害事象発現率は，LCZ 100 mg 群で 23.1%（36/156 名），200 mg 群で 23.7%（40/169 名），400 mg 群で 29.1%（50/172 名）であり，400 mg 群の発現率は他の LCZ 投与群，及び VAL 投与群（20.5%～23.2%）と比べてわずかに高かったが，プラセボ群（28.3%）と同程度であった。PT 別では，全体で，頭痛（3.2%）の発現率が最も高く，次いで鼻咽頭炎（1.7%），下痢，気管支炎，及びインフルエンザ（以上，各 1.4%），背部痛（1.2%）の順に高かった。頭痛の発現率はプラセボ群（7.5%）で実薬投与群（1.8%～3.1%）と比較して高かった。PT 別でプラセボ群と比較していずれかの実薬投与群で 2%以上発現率が高かった有害事象は，咽喉頭疼痛，そう痒症であり，咽喉頭疼痛は AHU 200 mg 群で，そう痒症は LCZ 200 mg 群で発現率が高かっ

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

た。なお，そう痒症の発現率は，LCZ 200 mg 群（2.4%）で対応する VAL 160 mg 群（0.0%）と比較しても発現率が高かったが，LCZ の用量増加に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

- ランダム化退薬期

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 156<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 169<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 172<br>n (%) | VAL 80 mg<br>N = 163<br>n (%) | VAL 160 mg<br>N = 166<br>n (%) | VAL 320 mg<br>N = 164<br>n (%) | AHU 200 mg<br>N = 165<br>n (%) | プラセボ<br>N = 173<br>n (%) | 合計<br>N = 1328<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 痛風性関節炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 関節腫脹 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 筋骨格痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 足底筋膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 変形性脊椎炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 腱炎 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 腱鞘炎 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 斜頚 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 子宮内膜癌 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 神経系障害 | 9 (5.8) | 6 (3.6) | 7 (4.1) | 5 (3.1) | 5 (3.0) | 7 (4.3) | 5 (3.0) | 15 (8.7) | 59 (4.4) |
| 頭痛 | 4 (2.6) | 4 (2.4) | 4 (2.3) | 5 (3.1) | 4 (2.4) | 3 (1.8) | 5 (3.0) | 13 (7.5) | 42 (3.2) |
| 浮動性めまい | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 9 (0.7) |
| 神経根障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血管迷走神経性失神 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 頚腕症候群 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| ジストニー | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 片頭痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 錯感覚 | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| 精神障害 | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (0.3) |
| 不安 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 不眠症 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| パニック発作 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 8 (0.6) |
| 夜間頻尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 156<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 169<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 172<br>n (%) | VAL 80 mg<br>N = 163<br>n (%) | VAL 160 mg<br>N = 166<br>n (%) | VAL 320 mg<br>N = 164<br>n (%) | AHU 200 mg<br>N = 165<br>n (%) | プラセボ<br>N = 173<br>n (%) | 合計<br>N = 1328<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.6) | 5 (3.0) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 4 (2.4) | 2 (1.2) | 17 (1.3) |
| 紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 4 (2.4) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 9 (0.7) |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 湿疹 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| 過角化 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 寝汗 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 点状出血 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 前癌性皮膚病変 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 外科および内科処置 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| 靭帯手術 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 抜歯 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 3 (1.8) | 2 (1.2) | 11 (0.8) |
| ほてり | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 充血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 4 (0.3) |
| 低血圧 | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 3 (0.2) |

Source：A2201 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）副作用**

- 治療期

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

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

- ランダム化退薬期

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 156<br>n (%) | | LCZ 200 mg<br>N = 169<br>n (%) | | LCZ 400 mg<br>N = 172<br>n (%) | | VAL 80 mg<br>N = 163<br>n (%) | | VAL 160 mg<br>N = 166<br>n (%) | | VAL 320 mg<br>N = 164<br>n (%) | | AHU 200 mg<br>N = 165<br>n (%) | | プラセボ<br>N = 173<br>n (%) | | 合計<br>N = 1328<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.0) | 3 | (1.8) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 7 | (0.5) |
| 紅斑 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| 寝汗 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (0.1) |
| そう痒症 | 0 | (0.0) | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (0.3) |
| 発疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| 血管障害 | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 7 | (0.5) |
| ほてり | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| 充血 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 2 | (0.2) |
| 低血圧 | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (0.2) |

Source：A2201 試験-Table 14.3.1-1.4
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**3）重症度別有害事象**

- 治療期

治療期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，全体で 9 名に 14 件報告された。その内訳は，LCZ 100 mg 群で 2 名（交通事故及び上肢骨折が 1 名，痛風が 1 名），VAL 80 mg 群で 4 名（勃起不全が 1 名，良性前立腺肥大症，尿閉及び尿路の炎症が 1 名，腎結石症が 1 名，上気道感染，喘息及び気管支炎が 1 名），VAL 320 mg 群で 1 名（疲労），プラセボ群で 2 名（頭痛が 2 名）であった（A2201 試験-Table 14.3.1-1.3 及び Listing 16.2.7-1.1）。なお，LCZ 100 mg 群で報告された交通事故及び上肢骨折は，重篤な有害事象として報告された。

- ランダム化退薬期

ランダム化退薬期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は VAL 80 mg 群の 2 名に発現した（A2201 試験-Table 14.3.1-1.10）。その内訳は，心筋梗塞が 1 名，気管支炎及び喘息が 1 名であった。いずれも重篤な有害事象として報告された。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

投与群別の重篤な有害事象の一覧を Table 4-14 に示す。

- 治療期

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

- ランダム化退薬期

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

Source：A2201 試験-Listing 14.3.2-1.2
実施国： DNK = デンマーク，ESP = スペイン，SWE = スウェーデン，USA = 米国
性別：F = 女性，M = 男性
人種：Bl = 黒人，Ca = 白人，Ot = その他
期：SB = 観察期，DB = 二重盲検治療期，RW = ランダム化退薬期
なお，ランダム化退薬期において，治療期に投与された治験薬を継続投与した被験者には a，プラセボを投与した被験者には p を，それぞれ被験者番号の末尾に付記した。
a) ランダム化 visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

投与群別の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-15 に示す。

- 治療期

投与群別の投与中止に至った有害事象の発現率は，LCZ 100 mg 群で 0.6%（1/156 名），200 mg 群で 1.8%（3/169 名），400 mg 群で 0.6%（1/172 名）であり，LCZ 投与群の発現率は，VAL 投与群（0.0%～1.2%）と同程度，AHU 200 mg 群（3.0%）及びプラセボ群（2.9%）と比べてわずかに低かった（A2201 試験-Table 14.3.1-1.7）。いずれかの投与で 2 名以上に報告された事象は，高血圧及び頭痛（いずれも，プラセボ群 2 名）だけであり，特定の投与群で特定の事象の発現により治験薬の投与中止に至った被験者が多くなるといった一定の傾向は認められなかった。

- ランダム化退薬期

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

Source：A2201 試験-Listing 14.3.2-1.3
実施国：CAN＝カナダ，DEU＝ドイツ連邦共和国，DNK＝デンマーク，ESP＝スペイン，ITA＝イタリア，NLD＝オランダ，RUS＝ロシア，SVK＝スロバキア共和国，SWE＝スウェーデン，TWN＝台湾，USA＝米国
性別：F＝女性，M＝男性
人種：Bl＝黒人，Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
期：DB＝二重盲検治療期，RW＝ランダム化退薬期
なお，ランダム化退薬期において，治療期に投与された治験薬を継続投与した被験者には a，プラセボを投与した被験者には p を，それぞれ被験者番号の末尾に付記した。
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1＝治験薬の減量又は休薬，2＝治験薬の投与中止，3＝薬物治療あり，4＝薬物以外の治療あり，5＝入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

### 2）その他の重要な有害事象

本試験では，血管浮腫の報告はなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

- 治療期

すべての血液学的検査項目において，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3-2.3）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，「白血球数の 50%超の増加」が最も発現率が高かった（1.3%～5.5%）が，ほとんどは正常範囲内の変動であり，特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3-2.1）。

**2）血液生化学的検査**

- 治療期

最終評価時の尿酸値のベースラインからの平均変化量は，LCZ 100 mg 群で−7.5 µmol/L，200 mg 群で−16.0 µmol/L，400 mg 群で−13.3 µmol/L であり，VAL 投与群（4.7～5.5 µmol/L）及びプラセボ群（1.5 µmol/L）と比較して，いずれの LCZ 投与群も LCZ 投与後に尿酸の平均値は減少した。尿酸以外のいずれの血液生化学的検査項目も，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3-2.4）。

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

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

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

- 治療期

体重，坐位及び立位の脈拍数について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量はいずれの投与群も小さく，特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2201 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.4，及び Table 14.3-3.6）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

治療期における投与群別の体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数とその割合を Table 4-16 に示す。ベースライン後のいずれかの治療期評価時点で体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者の割合は，特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった。

**Table 4-16　投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2201 試験，SAF）**

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

Source：A2201 試験-Table 14.3-3.2
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N' = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N')*100
'Any visit（post-baseline）'では，同一被験者が複数の評価時点での体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

**2）心電図**

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

**PK の結果**

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

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

LCZ 400 mg 群のトラフ時の sacubitrilat 濃度の幾何平均（1212.38 ng/mL）と，AHU 200 mg 群のトラフ時の sacubitrilat 濃度の幾何平均（702.03 ng/mL）を比較したとき［幾何平均の比（90%CI）：1.73（0.45，6.64），以下同様］，群間に差は認められなかった。LCZ 200 mg 群のトラフ時の sacubitrilat 濃度の幾何平均（858.69 ng/mL）と，AHU 200 mg 群のトラフ時の sacubitrilat 濃度の幾何平均を比較したとき［1.22（0.28，5.31）］，群間に差は認められなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

トラフ時の血漿中 AHU377 濃度の幾何平均は，AHU 200 mg 群において 1 名のはずれ値（高値）が認められたため，LCZ 投与群で AHU 200 mg 群と比較して低かった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 4.1.3 A2223 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-3-A2223 試験

**試験の標題**

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

**治験実施医療機関**

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

**試験期間**

2011 年 1 月 13 日（最初の被験者の最初の来院日）
2011 年 12 月 3 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IIb 相

**目的**

**主要目的**

本態性高血圧患者を対象に，バルサルタン（VAL）320 mg とサクビトリル（AHU377 又は AHU）の各用量（50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg）を 1 日 1 回 8 週間併用投与したときの有効性について，最終評価時の平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標に，AHU の降圧効果の用量反応性を VAL 320 mg 単独投与と比較評価する。

**副次目的**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 最終評価時の msSBP / msDBP 及び maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を指標に，年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）による部分集団別に VAL と AHU の各用量との併用効果を評価する。
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合），msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）及び msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 最終評価時の msSBP / msDBP 及び maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を指標に，LCZ 400 mg の効果を VAL と AHU 200 mg の併用投与による効果と比較評価する。
- VAL と AHU の各用量を併用投与したときの安全性及び忍容性を VAL 320 mg 単独投与及びプラセボ投与と比較評価する。

**探索目的**

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

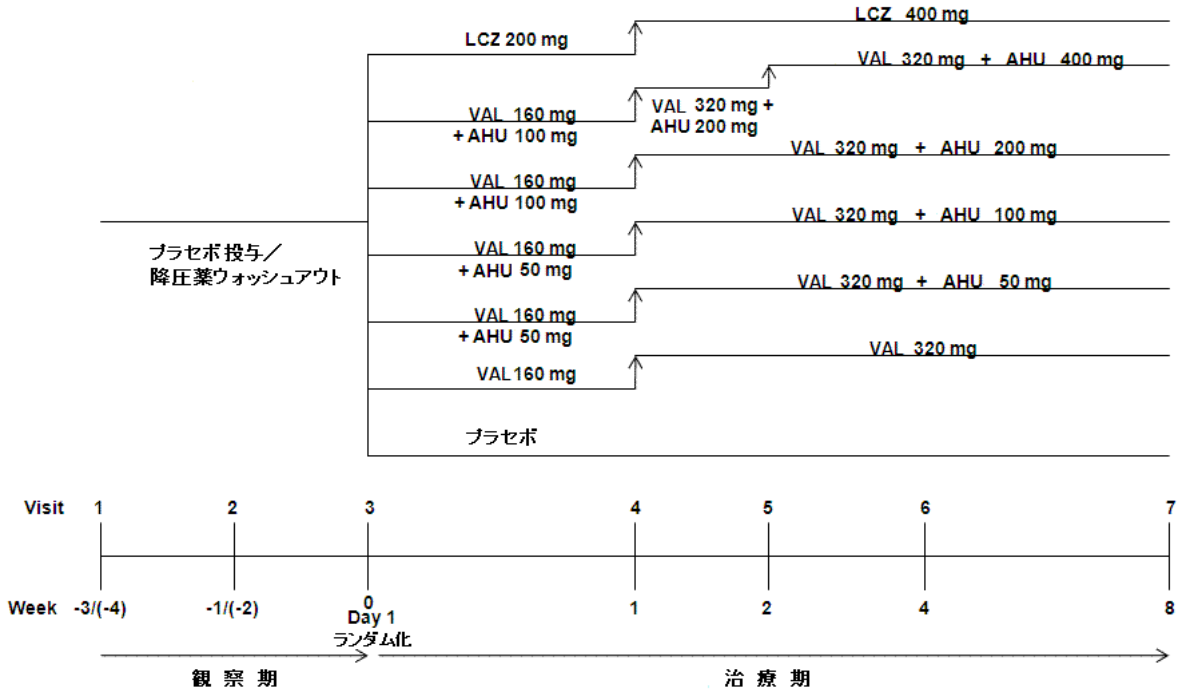
## 試験方法

本試験は，本態性高血圧症の患者を対象に VAL 320 mg と AHU の 4 用量（50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg）を併用，VAL 320 mg を単独，LCZ 400 mg を単独，又はプラセボを 8 週間投与する，ランダム化，二重盲検，多施設共同，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較，用量設定試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。本試験は，観察期及び治療期の 2 期で構成された。

観察期は 3～4 週間で，Visit 1 の基準を満たした被験者に単盲検プラセボ投与を開始した。その際，降圧薬を使用している被験者は，降圧薬の投与を中止した。観察期を完了後，治療期開始時（Visit 3，Week 0，Day 1）に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向電話自動応答システム（IVRS）により VAL 320 mg と AHU の各用量を併用投与する群（VAL + AHU 400 mg 群，VAL + AHU 200 mg 群，VAL + AHU 100 mg 群，VAL + AHU 50 mg 群），VAL 320 mg を単独投与する群（VAL 群），LCZ 400 mg を単独投与する群（LCZ 400 mg 群），又はプラセボ群に 2：2：2：2：2：2：1 の比でランダム化し，二重盲検下で治療期の治験薬を 1 日 1 回 8 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A2223 試験）**




Source：A2223 試験-Figure 9-1

## 目標被験者数

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

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

## 対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 18 歳以上の男性又は女性患者
- 軽症又は中等症の本態性高血圧症の患者で，未治療又は降圧薬治療を受けている患者
- 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断された未治療患者，又は高血圧症の既往歴を有するが Visit 1 以前 4 週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない患者）の場合，ランダム化来院時（Visit 3）及びその前の来院時（Visit 2）の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満で，msDBP が 70 mmHg 以上である患者
- 既治療患者の場合，ランダム化来院時（Visit 3）の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上 180 mmHg 未満で，msDBP が 70 mmHg 以上である患者
- ランダム化来院時（Visit 3）とその直前の来院時の msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 意思疎通及び 24 時間 ABPM を含むすべての試験要件の遵守が可能で，観察期中に良好な服薬コンプライアンスが認められた（コンプライアンス率 80%以上）患者

なお，重症高血圧（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上），血管浮腫の既往歴，1 型／2 型糖尿病，二次性高血圧症の既往歴又は合併症，高血圧性脳症，脳血管障害，一過性脳虚血発作，心筋梗塞，冠動脈バイパス術，経皮的冠動脈インターベンションの既往歴，心不全（NYHA の 2～4 度）又はニトロ製剤以外の薬剤治療を必要とする狭心症の既往歴又は合併症を有する患者は除く。

**用量及び投与方法**

**観察期：**

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

**治療期：**

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

なお，各投与群の治験薬の投与方法を以下のように実施した。

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-1 治験薬投与数（A2223 試験）**

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

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

## 投与（観察）期間

観察期：3～4 週間

治療期：8 週間

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量

**（2）主な副次評価項目**

- 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の ABPM による 24 時間，昼間，及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の 24 時間 maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量

**（3）探索的評価項目**

- UACR，血漿中 BNP，血漿中 mid-region pro-ANP，及び血漿中 cGMP のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：Visit 3 でランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが，治療期に治験薬が投与されなかった被験者は FAS から除外した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち試験期間中に有効性の評価に影響する重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。この補足的な有効性解析集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，最終評価時（Week 8）の msSBP のベースライン（Week 0，Visit 3）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適応し，Week 8 以前の最後の測定値で補完することとした。AHU（50 mg，100 mg，200 mg，及び 400 mg）を VAL 320 mg と 8 週間併用投与した際の，最終評価時の msSBP の変化量（低下）を用いて VAL 単独投与に対する AHU の用量反応性を検証することを目的とした。主要な解析として，線形モデル，Emax モデル，及び二次多項式モデルを候補とした MCP-Mod 法を用いた。

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

**副次評価項目：**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- ABPM
  - 24 時間 maSBP：ABPM の投与後 1 時間ごとの測定値の平均値を用いて，24 時間 ABPM の 1 時間ごとの平均値を算出した。1 時間ごとの maSBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量を反復測定 ANCOVA により解析した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。本モデルでは，年齢区分，地域，投与群，及び投与後時間（1～24 時間）を要因とし，投与群と投与後時間を交互作用，ベースラインにおける maSBP の平均値を共変量とした。ベースラインからの変化量の投与群間の比較は，95%両側 CI を用いた。
  - 24 時間 maDBP：上記の maSBP と同様に解析した。
  - 昼間及び夜間の maSBP / maDBP：同様の反復測定 ANCOVA を用いて，昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maSBP / maDBP のベースラインからの変化量を解析した。
  - 脈圧：24 時間 ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量を 24 時間 maSBP と同様に反復測定 ANCOVA により解析した（ただし，共変量はベースラインの 24 時間 ABPM による脈圧とした）。
  - 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）：ベースライン時の夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maSBP が昼間（午前 6 時～午後 10 時）に比べて 10%以上低下した被験者を dipper，それ以外を non-dipper と定義した。Dipper 及び non-dipper における最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP は，反復測定 ANCOVA を用いて解析した。
- ABPM によるトラフ／ピーク比（T/P 比）：投与 24 時間後をトラフとし，投与 1～23 時間後の各時点の測定値との比を上記のモデルを用いて 1 時間ごとに解析した。実薬投与群の T / P 比は，投与後時間ごとに以下の計算式により算出した。

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

  ここで，$LSM_{A,T}$ 及び $LSM_{P,T}$ はそれぞれ実薬投与群及びプラセボ群のトラフ時の血圧変化量の最小二乗平均をあらわし，$LSM_{A,H}$ 及び $LSM_{P,H}$ はそれぞれ実薬投与群及びプラセボ群の投与後時間の血圧変化量の最小二乗平均をあらわす。このうち最大の分母を有する比を T/P 比とした。SBP 及び DBP の T/P 比を算出した。

**探索的評価項目：**

- バイオマーカー：UACR，血漿中 BNP，血漿中 mid-region pro-ANP，及び血漿中 cGMP について，投与群別及び評価時点別に記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小，最大，幾何平均とその 95% CI）を算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

（3）安全性

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，治験薬との関連別に要約した。
- 臨床検査は，ベースライン（Visit 3）及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

治療期の被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

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

**Table 4-2　被験者の内訳（A2223 試験，RAN）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| | VAL + AHU 400 mg n (%) | VAL + AHU 200 mg n (%) | VAL + AHU 100 mg n (%) | VAL + AHU 50 mg n (%) | VAL n (%) | LCZ 400 mg n (%) | プラセボ n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 同意撤回 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 4 (3.0) | 1 (0.7) | 3 (2.1) | 1 (1.7) | 12 (1.3) |
| 効果不十分 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 3 (2.1) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 7 (0.8) |

Source：A2223 試験-Table 14.1-1.2
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## 解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

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

**Table 4-3　　解析対象集団（A2223 試験）**

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

Source：A2223 試験-Table 14.1-2.1
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## 人口統計学的特性及びその他の特性

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

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

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

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

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

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

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

最終評価時の msSBP は，すべての投与群でベースラインから低下した。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べ大きかった。VAL + AHU 投与群の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の変化量は，VAL 群に比べて大きく，VAL + AHU 200 mg 群と同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

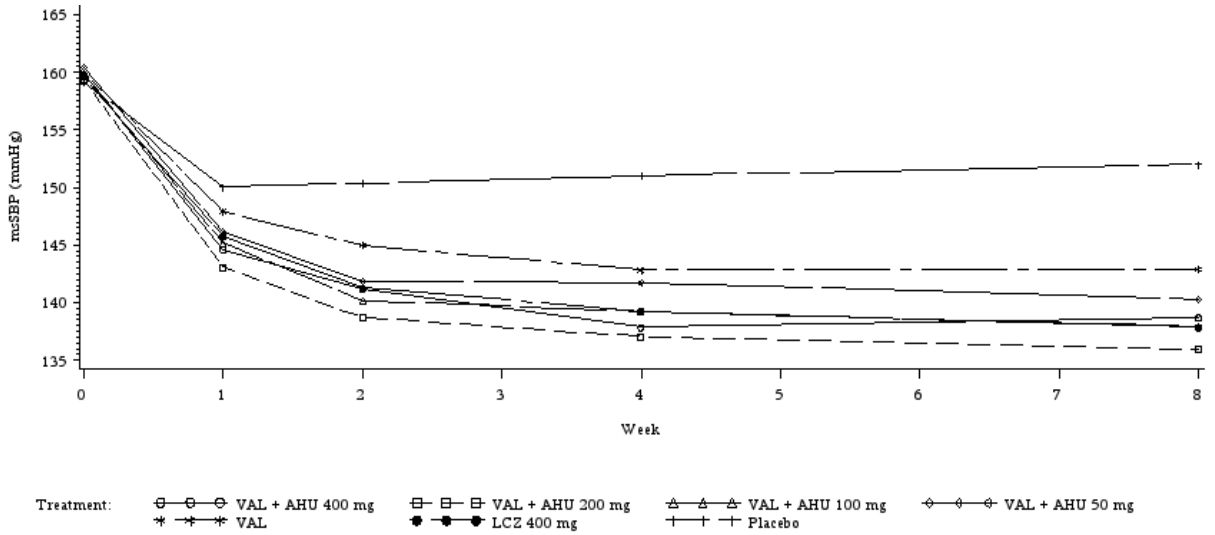
Source：A2223 試験-Table 14.2-2.4a
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。

投与群ごとの msSBP（平均値）の推移を Figure 4-2 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-2 msSBP の推移（A2223 試験，FAS）**




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

**（2）副次評価項目**

**1）最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量**

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

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

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

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

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

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を Table 4-7 に示す。

最終評価時の msDBP は，すべての投与群でベースラインから低下した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べ大きかった。VAL + AHU 200 mg 群の msDBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の msDBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかったが，VAL + AHU 200 mg 群とは同程度であった。

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

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

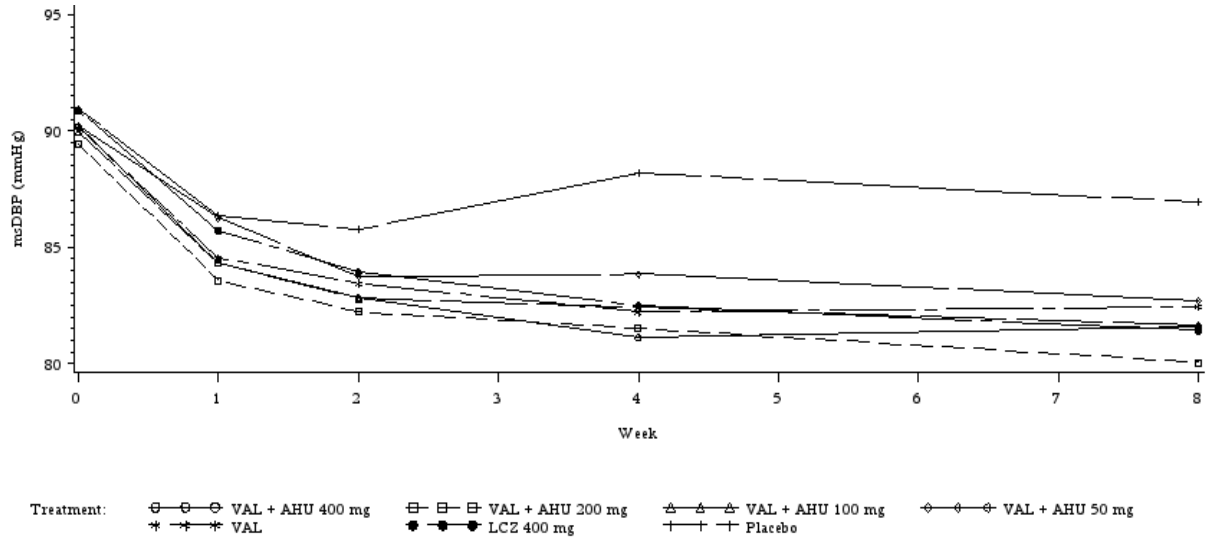
Source：A2223 試験-Table 14.2-2.7a
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。

投与群ごとの msDBP（平均値）の推移を Figure 4-3 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-3　　msDBP の推移（A2223 試験，FAS）**




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

**2）最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の外来測定による脈圧は，すべての投与群でベースラインから低下した。

最終評価時の脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の脈圧の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は AHU 用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の脈圧の変化量は VAL + AHU 200 mg 群と同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-2.9）。

**3）最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-8 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，いずれの実薬投与群でもプラセボ群に比べて高かった。VAL + AHU 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は VAL 群に比べて高かった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は AHU の用量の増加に伴い高くなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の血圧コントロール率は，VAL + AHU 200 mg 群と同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

Source：A2223 試験-Table 14.2-3.1a
p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

**4）最終評価時の msSBP のレスポンダー率**

最終評価時の msSBP のレスポンダー率を Table 4-9 に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べて高かった。VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の msSBP のレスポンダー率は VAL 群に比べて高かった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の msSBP のレスポンダー率は，AHU の用量の増加に伴い高くなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の msSBP のレスポンダー率が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の msSBP のレスポンダー率は，VAL + AHU 200 mg 群と同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

Source：A2223 試験-Table 14.2-3.4a
p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### 5）最終評価時の msDBP のレスポンダー率

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

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，VAL + AHU 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群はプラセボ群に比べて高かった。VAL + AHU 200 mg 群の msDBP のレスポンダー率は，VAL 群に比べて高かった。

VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の msDBP のレスポンダー率は，AHU の用量の増加に伴い高くなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の msDBP のレスポンダー率が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の msDBP のレスポンダー率は，VAL + AHU 200 mg 群と同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

Source：A2223 試験-Table 14.2-3.5a
p 値は，年齢区分，地域，及び投与群を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### 6）ABPM

#### 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を Table 4-11 に示す。

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

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。また，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の変化量は VAL + AHU 200 mg 群に比べて小さかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

Source：A2223 試験-Table 14.2-4.3
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，年齢区分，地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maSBP の平均値で評価した。

**最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量**

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 4-12 に示す。

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

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。また，VAL + AHU 100 mg 群及び 200 mg 群の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の 24 時間 maDBP の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の変化量は同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-12　最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A2223 試験，FAS）**

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

Source：A2223 試験-Table 14.2-4.6
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，年齢区分，地域，投与群，投与後時間，及び投与群と投与後時間との交互作用を要因とし，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
LSmean は 24 時間 maDBP の平均値で評価した。

**最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量**

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

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて大きかった。VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の昼間の maSBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の昼間の maSBP の変化量は同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-4.9）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて大きかった。VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の夜間の maSBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の夜間の maSBP の変化量は同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-4.10）。

**最終評価時の昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量**

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

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて大きかった。VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の昼間の maDBP の変化量は，VAL 群と同程度であった。また，LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の昼間の maDBP の変化量も同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-4.11）。

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群もプラセボ群に比べて大きかった。VAL + AHU 200 mg 群の夜間の maDBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の夜間の maDBP の変化量は同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-4.12）。

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

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

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

**ABPM による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の ABPM による脈圧は，すべての投与群でベースラインから低下した。

最終評価時の脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群の脈圧の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きかった。VAL + AHU 50 mg 群，100 mg 群，及び 200 mg 群の変化量は，AHU の用量の増加に伴い大きくなる傾向がみられたが，VAL + AHU 400 mg 群の変化量が VAL + AHU 200 mg 群を上回ることはなかった。LCZ 400 mg 群の脈圧の変化量は，VAL + AHU 200 mg 群に比べて小さかった（A2223 試験-Table 14.2-4.22）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。

Dipper では，VAL + AHU 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群の 24 時間 maSBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。また，LCZ 400 mg 群と VAL + AHU 200 mg 群の maSBP の変化量は同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-4.13）。Non-dipper では，VAL + AHU 100 mg 群，200 mg 群，400 mg 群，及び LCZ 400 mg 群の maSBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きかった。LCZ 400 mg 群の maSBP の変化量は，VAL + AHU 200 mg 群に比べて小さかった（A2223 試験-Table 14.2-4.14）。

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）にかかわらず，いずれの実薬投与群においてもプラセボ群に比べて大きかった。

Dipper では，VAL + AHU 200 mg 群の 24 時間 maDBP の変化量は，VAL 群に比べて大きかった。また，LCZ 400 mg 群の maDBP の変化量は VAL + AHU 200 mg 群と同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-4.15）。Non-dipper では，VAL + AHU 100 mg 群及び 200 mg 群の 24 時間 maDBP の変化量は，いずれも VAL 群に比べて大きかった。なお，LCZ 400 mg 群の maDBP の変化量は VAL + AHU 200 mg 群と同程度であった（A2223 試験-Table 14.2-4.16）。

**（3）探索的評価項目**

最終評価時の UACR（幾何平均）は，VAL + AHU 100 mg 群及び VAL 群でベースラインから低下し，VAL + AHU 400 mg 群では上昇した。その他の投与群ではベースラインからの変動はみられなかった。

最終評価時の血漿中 BNP（幾何平均）は，VAL 群でベースラインから低下し，プラセボ群では上昇した。その他の投与群ではベースラインからの変動はみられなかった。

最終評価時の血漿中 mid-region pro-ANP（幾何平均）は，VAL + AHU 投与群及び LCZ 400 mg 群でベースラインから低下した。その他の投与群ではベースラインからの変動はみられなかった。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

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

### （2）有害事象

治療期における投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-13 に示す。

**Table 4-13　投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：治療期（A2223 試験，SAF）**

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

Source：A2223 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，及び Table 14.3.1-1.7

#### 1）有害事象

治療期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-14 に示す。

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

0.0%）で，上気道感染及び鼻咽頭炎は LCZ 400 mg 群（2.1%，プラセボ群 0.0%）で発現率が高かった。なお，浮動性めまいの発現率は，VAL 群で 0.0%であり，VAL + AHU 400 mg 群，VAL + AHU 200 mg 群，LCZ 400 mg 群ともに VAL 群と比較して高かった。

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

| SOC<br>PT | VAL + AHU 400 mg<br>N = 143<br>n (%) | VAL + AHU 200 mg<br>N = 145<br>n (%) | VAL + AHU 100 mg<br>N = 141<br>n (%) | VAL + AHU 50 mg<br>N = 133<br>n (%) | VAL<br>N = 143<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 142<br>n (%) | プラセボ<br>N = 58<br>n (%) | 合計<br>N = 905<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 40 (28.0) | 31 (21.4) | 29 (20.6) | 25 (18.8) | 38 (26.6) | 42 (29.6) | 20 (34.5) | 225 (24.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 4 (0.4) |
| 貧血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 好酸球増加症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| リンパ節症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血小板減少症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心臓障害 | 3 (2.1) | 0 (0.0) | 3 (2.1) | 3 (2.3) | 1 (0.7) | 4 (2.8) | 1 (1.7) | 15 (1.7) |
| 動悸 | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 7 (0.8) |
| 心房粗動 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 狭心症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心房細動 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 左脚ブロック | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 冠動脈疾患 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 期外収縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 洞性徐脈 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 頻脈 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 2 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 4 (0.4) |
| 耳管機能障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 耳鳴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 回転性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 眼障害 | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 10 (1.1) |
| 結膜炎 | 3 (2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 5 (0.6) |
| 眼そう痒症 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 強膜色素沈着 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 潰瘍性角膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 霧視 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 胃腸障害 | 9 (6.3) | 9 (6.2) | 3 (2.1) | 3 (2.3) | 10 (7.0) | 7 (4.9) | 5 (8.6) | 46 (5.1) |
| 下痢 | 5 (3.5) | 3 (2.1) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 3 (2.1) | 2 (1.4) | 2 (3.4) | 17 (1.9) |
| 腹痛 | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 6 (0.7) |
| 便秘 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 5 (0.6) |
| 消化不良 | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 3 (5.2) | 14 (1.5) |
| 鼠径ヘルニア | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 悪心 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 腹部腫瘤 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | VAL + AHU 400 mg<br>N = 143<br>n (%) | VAL + AHU 200 mg<br>N = 145<br>n (%) | VAL + AHU 100 mg<br>N = 141<br>n (%) | VAL + AHU 50 mg<br>N = 133<br>n (%) | VAL<br>N = 143<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 142<br>n (%) | プラセボ<br>N = 58<br>n (%) | 合計<br>N = 905<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アフタ性口内炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 胃酸過多 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 口唇潰瘍 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 嘔吐 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (2.8) | 3 (2.1) | 3 (2.1) | 1 (0.8) | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 4 (6.9) | 20 (2.2) |
| 末梢性浮腫 | 3 (2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 6 (0.7) |
| 突然死 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 適用部位発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 無力症 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 活力増進 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 異常感 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 炎症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 非心臓性胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 口渇 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 血管穿刺部位血腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 胆石症 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 肝炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 免疫系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 季節性アレルギー | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 11 (7.7) | 8 (5.5) | 9 (6.4) | 10 (7.5) | 5 (3.5) | 13 (9.2) | 3 (5.2) | 59 (6.5) |
| 尿路感染 | 3 (2.1) | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 12 (1.3) |
| 上気道感染 | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 3 (2.1) | 0 (0.0) | 9 (1.0) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 気管支炎 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 5 (0.6) |
| 細菌性膀胱炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| せつ | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 下気道感染 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (2.1) | 0 (0.0) | 7 (0.8) |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| アメーバ赤痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 慢性副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 麦粒腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | VAL + AHU 400 mg<br>N = 143<br>n (%) | VAL + AHU 200 mg<br>N = 145<br>n (%) | VAL + AHU 100 mg<br>N = 141<br>n (%) | VAL + AHU 50 mg<br>N = 133<br>n (%) | VAL<br>N = 143<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 142<br>n (%) | プラセボ<br>N = 58<br>n (%) | 合計<br>N = 905<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 喉頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 限局性感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 中耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 術後創感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 手白癬 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 歯膿瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| ウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (1.4) | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 10 (1.1) |
| 挫傷 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 皮膚損傷 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 眼内異物 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 靱帯捻挫 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 肋骨骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 胸椎骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 歯牙破折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 創傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 臨床検査 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 3 (2.1) | 2 (3.4) | 10 (1.1) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 血中カリウム増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 拡張期血圧上昇 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心電図 QT 延長 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 心電図 T 波逆転 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心拍数増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 体重減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 5 (3.5) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 10 (1.1) |
| 糖尿病 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 痛風 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 高カリウム血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 低ナトリウム血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 2 型糖尿病 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (3.5) | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 3 (2.3) | 5 (3.5) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 18 (2.0) |
| 背部痛 | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 5 (0.6) |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 四肢痛 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 関節リウマチ | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 骨痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 椎間板突出 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | VAL + AHU 400 mg<br>N = 143<br>n (%) | VAL + AHU 200 mg<br>N = 145<br>n (%) | VAL + AHU 100 mg<br>N = 141<br>n (%) | VAL + AHU 50 mg<br>N = 133<br>n (%) | VAL<br>N = 143<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 142<br>n (%) | プラセボ<br>N = 58<br>n (%) | 合計<br>N = 905<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 筋骨格痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 変形性関節症 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 腱炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 結腸癌 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 神経系障害 | 6 (4.2) | 5 (3.4) | 5 (3.5) | 4 (3.0) | 6 (4.2) | 6 (4.2) | 2 (3.4) | 34 (3.8) |
| 頭痛 | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 4 (2.8) | 2 (1.5) | 6 (4.2) | 3 (2.1) | 1 (1.7) | 21 (2.3) |
| 浮動性めまい | 3 (2.1) | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (2.1) | 0 (0.0) | 12 (1.3) |
| 味覚異常 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 灼熱感 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 筋緊張低下 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 2 (0.2) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 統合失調症 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 6 (0.7) |
| 蛋白尿 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 尿路結石 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (0.1) |
| 排尿困難 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 頻尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 腎仙痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 精液過少症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 3 (2.1) | 3 (2.1) | 2 (1.4) | 1 (0.8) | 4 (2.8) | 5 (3.5) | 3 (5.2) | 21 (2.3) |
| 喘息 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 労作性呼吸困難 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 上気道咳症候群 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 2 (3.4) | 9 (1.0) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 2 (0.2) |
| 鼻閉 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 鼻部不快感 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 4 (0.4) |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.7) | 3 (2.1) | 3 (2.1) | 1 (0.8) | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 12 (1.3) |
| 血管浮腫 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 日光性角化症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | VAL + AHU 400 mg<br>N = 143<br>n (%) | VAL + AHU 200 mg<br>N = 145<br>n (%) | VAL + AHU 100 mg<br>N = 141<br>n (%) | VAL + AHU 50 mg<br>N = 133<br>n (%) | VAL<br>N = 143<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 142<br>n (%) | プラセボ<br>N = 58<br>n (%) | 合計<br>N = 905<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 光線過敏性反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 5 (0.6) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血管障害 | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (1.4) | 2 (1.5) | 2 (1.4) | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 11 (1.2) |
| 高血圧 | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 7 (0.8) |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| ほてり | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 低血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 起立性低血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

Source：A2223 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は VAL + AHU 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

### 2）副作用

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

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

PT 別では，全体で，消化不良（0.9%）の発現率が最も高く，次いで下痢，浮動性めまい，及び頭痛（以上，各 0.6%），便秘及び高血圧（以上，各 0.4%）の順に高かった。消化不良の発現率はプラセボ群（3.4%）で実薬投与群（各群それぞれ 0.0%～1.4%）と比較して高かった。実薬投与群で発現率が 2%以上の副作用は，認められなかった。

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

| SOC<br>PT | VAL + AHU 400 mg<br>N = 143 | | VAL + AHU 200 mg<br>N = 145 | | VAL + AHU 100 mg<br>N = 141 | | VAL + AHU 50 mg<br>N = 133 | | VAL<br>N = 143 | | LCZ 400 mg<br>N = 142 | | プラセボ<br>N = 58 | | 合計<br>N = 905 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 7 | (4.9) | 9 | (6.2) | 4 | (2.8) | 7 | (5.3) | 8 | (5.6) | 8 | (5.6) | 4 | (6.9) | 47 | (5.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| 血小板減少症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |
| 動悸 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.1) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A2223 試験-Table 14.3.1-1.4
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は VAL + AHU 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**3）重症度別有害事象**

治療期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，全体で 12 名に 13 件報告された。その内訳は，VAL + AHU 400 mg 群で 2 名（気管支炎が 1 名，突然死が 1 名），VAL + AHU 200 mg 群で 2 名（腹痛及び下痢が 1 名，統合失調症が 1 名），VAL + AHU 100 mg 群で 2 名（頭痛が 1 名，蕁麻疹が 1 名），VAL + AHU 50 mg 群で 1 名（疲労），VAL 群で 3 名（胸椎骨折が 1 名，高血圧が 2 名），LCZ 400 mg 群で 1 名（不眠症）及びプラセボ群で 1 名（尿路結石）であった（A2223 試験-Table 14.3.1-1.3 及び Listing 16.2.7-1.1）。なお，AHU 400 mg 群の突然死，AHU 200 mg 群の統合失調症，VAL 群の胸椎骨折，プラセボ群の尿路結石は，重篤な有害事象として報告された。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

投与群別の死亡一覧を Table 4-16 に示す。

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

**Table 4-16　投与群別の死亡一覧（A2223 試験，SAF）**

| 投与群 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 期 | 最終投与日 | 最終投与日(日)[a] | 死亡日 | 死亡日(日)[a] | 有害事象(SOC / PT) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| VAL + AHU 400 mg | SVK/0164/00003 | 62/M/Ca | DB | 21JUN2011 | 29 | 19JUL2011 | 57 | 一般・全身障害および投与部位の状態／突然死 |

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）重篤な有害事象**

治療期における投与群別の重篤な有害事象の一覧を Table 4-17 に示す。

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

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

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

Source：A2223 試験-Listing 14.3.2-1.2
実施国： ARG = アルゼンチン，CAN = カナダ，ESP = スペイン，SVK = スロバキア共和国，USA = 米国
性別：F = 女性，M = 男性
人種： Ca = 白人，Bl = 黒人
期：DB = 二重盲検治療期
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

**（4）重要な有害事象**

**1）投与中止に至った有害事象**

治療期における投与群別の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-18 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

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

Source：A2223 試験-Listing 14.3.2-1.3
実施国： ARG = アルゼンチン，CAN = カナダ，ESP = スペイン，HUN = ハンガリー，KOR = 韓国，ROM = ルーマニア，SVK = スロバキア共和国，USA = 米国
性別：F = 女性，M = 男性
民族： Ca = 白人，Bl = 黒人，As = アジア人
期：DB = 二重盲検治療期
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

### 2）その他の重要な有害事象

本試験では血管浮腫又は血管浮腫が疑われる有害事象として，観察期に 3 名（そのうち 1 名は治療期に移行しなかった），治療期に 3 名が報告され，これらの事象は Angioedema Adjudication Committee による判定を受けた。観察期の 3 名の内訳は末梢性血管浮腫，適用部位腫脹，及び眼

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

### （5）臨床検査

#### 1）血液学的検査

すべての血液学的検査項目において，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2223 試験-Table 14.3-2.3）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，「白血球数の 50%超の増加」が最も発現率が高かった（VAL + AHU 投与群 0.8%～3.6%，VAL 群 2.2%，LCZ 400 mg 群 3.8%，及びプラセボ群 0.0%）が，正常範囲を超えた被験者は，VAL + AHU 100 mg 群及び 400 mg 群に各 2 名だけで，ほとんどは正常範囲内の変動であった（A2223 試験-Table 14.3-2.1）。

#### 2）血液生化学的検査

最終評価時の尿酸値のベースラインからの平均変化量は，VAL + AHU 投与群で−6.8～−13.0 µmol/L，及び LCZ 400 mg 群で−7.0 µmol/L，VAL 群で 0.5 µmol/L，プラセボ群で−10.5 µmol/L であり，VAL 群を除くいずれの投与群も減少した。尿酸以外の血液生化学的検査項目のベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A2223 試験-Table 14.3-2.4）。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

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

**Table 4-19　投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者とその割合：治療期（A2223 試験，SAF）**

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

Source：A2223 試験-Table 14.3-2.7

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量はいずれの投与群も小さく（各投与群−0.2～0.4 kg），特定の投与群や用量増加に伴って発現率が高くなるといった一定の傾向は認められなかった（A2223 試験-Table 14.3-3.1）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

治療期における投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-20 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者の割合は，VAL + AHU 400 mg 群 7.0%，VAL + AHU 200 mg 群 6.3%，VAL + AHU 100 mg 群 8.5%，VAL + AHU 50 mg 群 9.8%，VAL 群 11.2%，LCZ 400 mg 群 9.2%，プラセボ群 10.5%であり，VAL + AHU 各用量群及び LCZ 400 mg 群は VAL 群及びプラセボ群より低かった。

**Table 4-20 投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2223 試験，SAF）**

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

Source：A2223 試験-Table 14.3-3.2
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N' = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N') × 100
'Any visit（post-baseline）'では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

**2）心電図**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 4.1.4 A1306 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-A1306 試験

**試験の標題**

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

**治験実施医療機関**

61 医療機関（日本）

**試験期間**

2012 年 6 月 20 日（最初の被験者の最初の来院日）
2013 年 4 月 24 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

**主要目的**

本態性高血圧患者を対象に，LCZ 200 mg を 8 週間投与したときの有効性について，平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標としてオルメサルタン（OLM）20 mg に対する非劣性検定を実施する。非劣性が確立された場合は，msSBP のベースラインからの変化量を指標として LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性検定を実施し，優越性の検証を行う。

**副次目的**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 投与 8 週間後の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満 / msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合），msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合），及び msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- LCZ 200 mg 及び 400 mg の安全性及び忍容性を OLM 20 mg と比較評価する。

**探索目的**

- 血漿中ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）に対する LCZ の影響を検討する。
- LCZ の定常状態の薬物動態（PK）を評価する。

**試験方法**

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

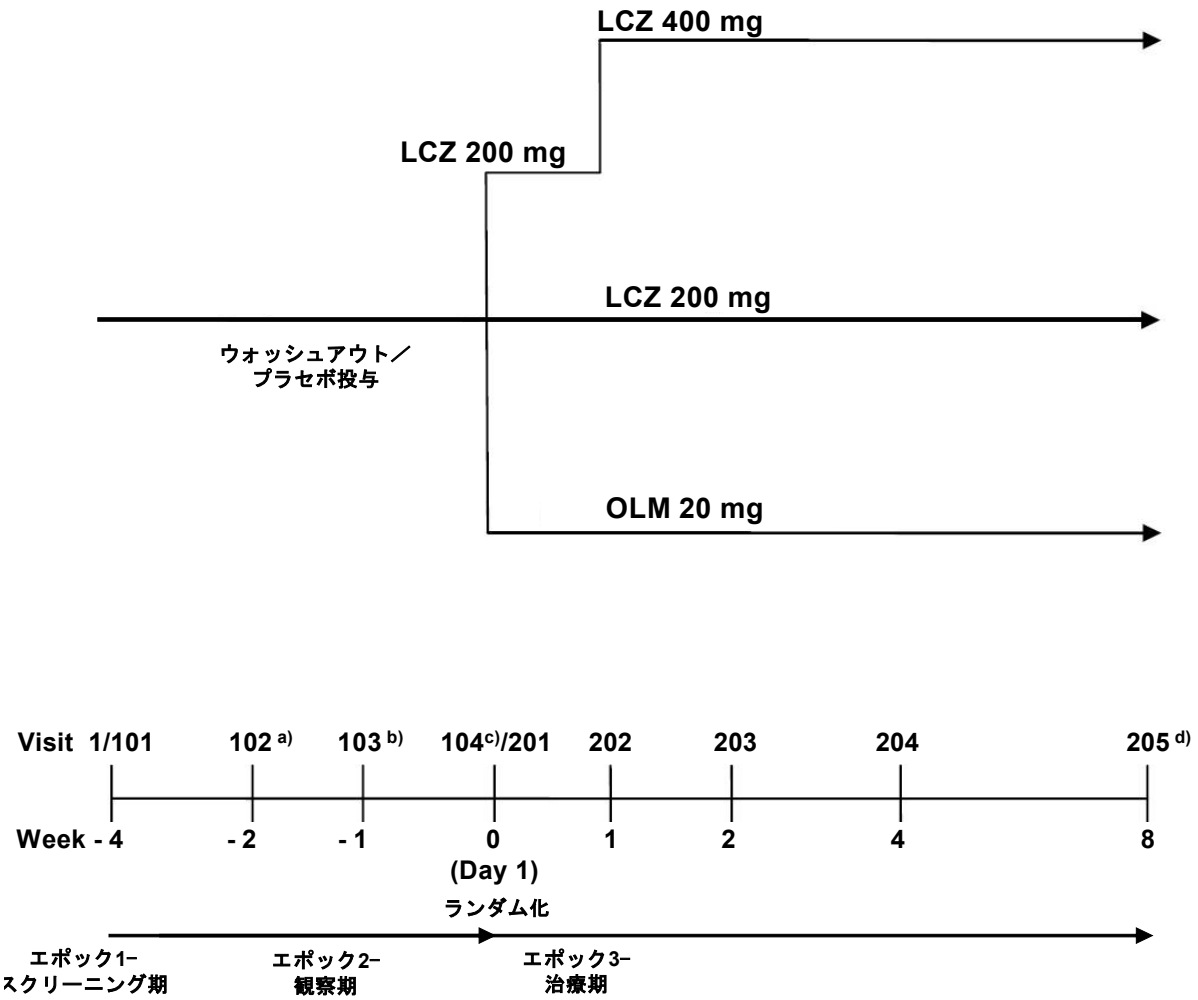
スクリーニング期では，Visit 1 又はそれ以前に患者から同意説明文書への署名を得て，Visit 1 に試験参加に関する被験者の適格性を評価した。組入れ基準を満たした被験者を観察期に組み入れた。

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

治療期では，Visit 201（Week 0，Day 1）に，被験者を双方向 Web 自動応答システム（IWRS）により，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群に 1：1：1 の比でランダム化した。なお，65 歳以上の被験者が治験対象集団の約 30%を占めるようにした。割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A1306 試験）**




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

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：1140 名（380 名／投与群）

目標完了被験者数：1026 名（342 名／投与群）

**被験者数設定の根拠**

試験完了被験者の目標数は，1026 名（各投与群 342 名）である。脱落率を 10%と仮定し，目標ランダム化被験者数を計 1140 名（各投与群 380 名）と設定した。この完了被験者の目標数は，

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 20 歳以上の男性又は女性の外来患者
- 未治療であるか，あるいは降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者：
    - 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断された患者，又は高血圧症の既往歴を有するが，Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
    - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，Visit 201 の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満，かつ Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は Visit 103）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
- Visit 201 とその直前の来院時の外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者

主な除外基準を以下に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**用量及び投与方法**

**観察期：**

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

**治療期：**

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

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

Table 4-1 に従って，被験者は治験薬（2 錠及び 1 カプセル）を 1 日 1 回，朝，食後又は空腹時に飲料水とともに服用した。

**Table 4-1　　治験薬投与錠数（A1306 試験）**

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

a) LCZ 400 mg 群では，LCZ 200 mg を 1 週間投与した後，LCZ 400 mg を 7 週間投与した。

**用法・用量の設定根拠**

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

**対照薬選択の根拠**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**投与（観察）期間**

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

治療期：8 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-2 に示す。

**投与期間の設定根拠**

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

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

**Table 4-2　検査・観察スケジュール（A1306 試験）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A1306 試験-Table 9-2

a) 区分：D = 原データから CRF に入力したデータ，S = 原資料にのみ記録したデータ，DS = 別の原資料（外部の業者）からデータベースに入力されたデータ

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

c) 未治療被験者では，単盲検プラセボ投与の開始（Visit 101）から 2 週間後に Visit 201 を実施した。未治療被験者では，Visit 101 から 2 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 102 とした。既治療被験者では，単盲検プラセボ投与の開始（Visit 101）から 2 週間後に Visit 102 を実施した。

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

e) 既治療被験者において Visit 103 から 1 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合，この中止来院を Visit 104 とした。観察期中に試験を中止した被験者では，Visit 104 で規定されている項目を実施した。

f) 最終来院時の評価は，試験を中止した被験者でも実施した。ランダム化後から Visit 205 前に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

g) ABPM は一部の被験者で実施した。ABPM 装置の着脱のため各評価につき 2 回来院した。ABPM はベースライン（Visit 201）における ABPM を問題なく完了した被験者のみ，Visit 205 に実施した。

h) 被験者が絶食していなかった場合，空腹時の臨床検査値を得るように臨床検査用検体の採取スケジュールを 2 日以内に調整した。

i) 簡易安全性臨床検査として，BUN，血清クレアチニン，カリウム，Na，及び肝機能検査値を評価した。

j) 妊娠可能な女性のみ。Visit 101 及び Visit 205 に血清妊娠検査を中央検査機関で実施し，Visit 201 に尿試験紙を用いた尿妊娠検査を実施医療機関で実施した。

k) 閉経しているか否かを確認するため，一部の女性被験者で実施した。

l) バイオマーカーは一部の被験者で測定した。

m) PK 評価用血液検体は，最終来院時（Visit 205 又は治療期中の中止時来院）に一部の被験者で採取した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- Week 8（最終評価時）の msSBP のベースラインからの変化量

**（2）重要な副次評価項目**

- 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

**（3）主な副次評価項目**

- 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- ABPM による血圧
  最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量
  最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量
  最終評価時の昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量

**（4）探索的評価項目**

- 血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化量

**（5）事後解析**

事後解析として，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ダー率を算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80 mmHg 未満に低下した 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 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 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）
- msSBP のレスポンダー率（msSBP が 130 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった 75 歳未満の被験者，及び msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった 75 歳以上の被験者の割合）
- msDBP のレスポンダー率（msDBP が 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）

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**PK**

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

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが，治療期に治験薬が投与されなかった被験者は FAS から除外した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治療期に重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治療期を完了したすべての被験者。この補足的な有効性解析対象集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治療薬の投与群に基づき解析した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，最終評価時（Week 8）の msSBP のベースライン（Week 0，Visit 201）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 8 以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以後）で補完した。

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

$H_{0,n}$：$\mu - \nu \geq \Delta$

$H_{1,n}$：$\mu - \nu < \Delta$

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

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

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

$H_{0,s}$：$\mu = \nu$

$H_{1,s}$：$\mu \neq \nu$

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

**重要な副次評価項目：**

重要な副次評価項目は，最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量とした。投与後 1 時間ごとの maSBP を 24 時間にわたって算出した。1 時間ごとの maSBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量に対する投与群の影響を評価するため，各時間におけるベースラインからの変化量に対して一元配置反復測定共分散分析（one-way repeated measurement analysis of covariance，以降，反復測定 ANCOVA）モデルを用いた。各時間における maSBP のベースラインからの変化量は，最終評価時とベースラインの間で対応する各時間の maSBP の差を求めることにより算出した。投与群及び投与後時間（1～24 時間）を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含めた。投与群内での影響を

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

評価するため，ベースラインからの 1 時間ごとの変化量を要約した。また，24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差及びその 95% CI を示した。

**副次評価項目：**

- msDBP のベースラインからの変化量：msDBP のベースライン値を共変量として，主要評価項目と同様の解析を実施した。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP の血圧コントロール率，及び msSBP のレスポンダー率は，投与群を要因，msSBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。最終評価時の msDBP の血圧コントロール率及び msDBP のレスポンダー率は，msDBP のベースライン値を共変量として，同様の解析を実施した。
- 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，maSBP と同様の解析を実施した。
- 昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量：24 時間 maSBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いて，昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maSBP のベースラインからの変化量を解析した。このモデルには，投与群，時間（昼間，夜間），及び投与群と時間の交互作用を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として含めた。
- 昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，昼間及び夜間の maSBP と同様の解析を実施した。
- ABPM による脈圧のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間脈圧の平均値を共変量として，maSBP と同様の解析を実施した。
- 外来測定による脈圧のベースラインからの変化量：外来測定による脈圧のベースライン値を共変量として，msSBP と同様の解析を実施した。
- 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）：dipper 及び non-dipper 別に，maSBP 及び maDBP の記述統計量を示した。なお，ベースライン時の夜間の maSBP が昼間に比べて 10%以上低下した被験者を dipper，それ以外を non-dipper と定義した。

**探索的評価項目：**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**（3）安全性**

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。
- 臨床検査は，ベースライン（Visit 201）及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準，「カリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

**（4）PK**

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

## 試験成績

### 被験者の内訳

治療期の被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-3 被験者の内訳（A1306 試験，RAN）**

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

Source：A1306 試験-Table 14.1-1.3
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## 解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-4 に示す。

RAN の全被験者 1161 名が FAS 及び SAF に含まれ，1092 名（94.1%）が PPS に含まれた。

**Table 4-4 解析対象集団（A1306 試験）**

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

Source：A1306 試験-Table 14.1-3.1
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## 人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-5 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

| | LCZ 200 mg N = 387 | LCZ 400 mg N = 385 | OLM 20 mg N = 389 | 合計 N = 1161 |
|---|---|---|---|---|
| 性別 – n (%) | | | | |
| 男性 | 264 ( 68.2) | 268 ( 69.6) | 286 ( 73.5) | 818 ( 70.5) |
| 女性 | 123 ( 31.8) | 117 ( 30.4) | 103 ( 26.5) | 343 ( 29.5) |
| 人種 – n (%) | | | | |
| アジア人 | 387 ( 100) | 385 ( 100) | 389 ( 100) | 1161 ( 100) |
| 民族 – n (%) | | | | |
| 日本 | 387 ( 100) | 385 ( 100) | 389 ( 100) | 1161 ( 100) |
| 年齢（歳） | | | | |
| n | 387 | 385 | 389 | 1161 |
| 平均値 | 57.9 | 58.7 | 59.6 | 58.7 |
| 標準偏差 | 10.87 | 10.50 | 10.50 | 10.64 |
| 年齢区分（歳）– n (%) | | | | |
| < 65 | 268 ( 69.3) | 258 ( 67.0) | 253 ( 65.0) | 779 ( 67.1) |
| ≥ 65 | 119 ( 30.7) | 127 ( 33.0) | 136 ( 35.0) | 382 ( 32.9) |
| < 75 | 361 ( 93.3) | 366 ( 95.1) | 357 ( 91.8) | 1084 ( 93.4) |
| ≥ 75 | 26 ( 6.7) | 19 ( 4.9) | 32 ( 8.2) | 77 ( 6.6) |
| BMI（$kg/m^2$） | | | | |
| n | 387 | 385 | 389 | 1161 |
| 平均値 | 25.4 | 25.3 | 25.6 | 25.4 |
| 標準偏差 | 3.66 | 3.93 | 3.79 | 3.80 |
| BMI 区分（$kg/m^2$）– n (%) | | | | |
| BMI < 20 | 17 ( 4.4) | 19 ( 4.9) | 17 ( 4.4) | 53 ( 4.6) |
| 20 ≤ BMI < 25 | 177 ( 45.7) | 183 ( 47.5) | 173 ( 44.5) | 533 ( 45.9) |
| 25 ≤ BMI < 30 | 150 ( 38.8) | 144 ( 37.4) | 156 ( 40.1) | 450 ( 38.8) |
| BMI ≥ 30 | 43 ( 11.1) | 39 ( 10.1) | 43 ( 11.1) | 125 ( 10.8) |
| 高血圧罹病期間（年） | | | | |
| n | 386 | 384 | 388 | 1158 |
| 平均値 | 8.4 | 8.3 | 8.9 | 8.5 |
| 標準偏差 | 6.76 | 6.72 | 7.17 | 6.88 |
| eGFR 区分（$mL/min/1.73\ m^2$）– n (%) | | | | |
| 30 ≤ eGFR < 60 | 90 ( 23.3) | 113 ( 29.4) | 131 ( 33.7) | 334 ( 28.8) |
| 60 ≤ eGFR < 90 | 275 ( 71.1) | 250 ( 64.9) | 242 ( 62.2) | 767 ( 66.1) |
| eGFR ≥ 90 | 22 ( 5.7) | 22 ( 5.7) | 16 ( 4.1) | 60 ( 5.2) |
| 糖尿病の合併 – n (%) | | | | |
| あり | 29 ( 7.5) | 35 ( 9.1) | 43 ( 11.1) | 107 ( 9.2) |
| なし | 358 ( 92.5) | 350 ( 90.9) | 346 ( 88.9) | 1054 ( 90.8) |

Source：A1306 試験-Table 14.1-4.1

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**Table 4-6　　ベースラインの血圧（A1306 試験，FAS）**

| | LCZ 200 mg N = 387 | LCZ 400 mg N = 385 | OLM 20 mg N = 389 | 合計 N = 1161 |
|---|---|---|---|---|
| msSBP (mmHg) | | | | |
| n | 387 | 385 | 389 | 1161 |
| 平均値 | 157.7 | 158.4 | 157.6 | 157.9 |
| 標準偏差 | 6.89 | 7.29 | 6.77 | 6.99 |
| 中央値 | 155.5 | 156.0 | 155.5 | 155.5 |
| 最小値 | 150.0 | 150.0 | 150.0 | 150.0 |
| 最大値 | 178.8 | 178.5 | 178.3 | 178.8 |
| msDBP (mmHg) | | | | |
| n | 387 | 385 | 389 | 1161 |
| 平均値 | 94.3 | 94.8 | 93.8 | 94.3 |
| 標準偏差 | 9.38 | 9.76 | 9.65 | 9.60 |
| 中央値 | 94.5 | 96.5 | 95.0 | 95.5 |
| 最小値 | 66.8 | 58.0 | 59.3 | 58.0 |
| 最大値 | 109.5 | 109.8 | 109.5 | 109.8 |
| 外来測定による脈圧（mmHg） | | | | |
| n | 387 | 385 | 389 | 1161 |
| 平均値 | 63.4 | 63.6 | 63.8 | 63.6 |
| 標準偏差 | 10.25 | 11.33 | 11.14 | 10.91 |
| 中央値 | 62.5 | 62.0 | 61.5 | 62.0 |
| 最小値 | 44.3 | 40.5 | 42.5 | 40.5 |
| 最大値 | 103.8 | 102.3 | 99.3 | 103.8 |
| 24 時間 maSBP (mmHg) | | | | |
| n | 216 | 216 | 200 | 632 |
| 平均値 | 147.8 | 148.7 | 147.3 | 148.0 |
| 標準偏差 | 11.69 | 11.01 | 12.34 | 11.67 |
| 中央値 | 147.2 | 148.8 | 146.5 | 147.3 |
| 最小値 | 114.8 | 118.1 | 119.6 | 114.8 |
| 最大値 | 180.2 | 178.9 | 190.8 | 190.8 |
| 24 時間 maDBP (mmHg) | | | | |
| n | 216 | 216 | 200 | 632 |
| 平均値 | 92.7 | 92.9 | 91.8 | 92.5 |
| 標準偏差 | 11.16 | 10.23 | 10.49 | 10.63 |
| 中央値 | 93.0 | 93.9 | 91.1 | 93.0 |
| 最小値 | 63.0 | 64.1 | 61.9 | 61.9 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| | LCZ 200 mg N = 387 | LCZ 400 mg N = 385 | OLM 20 mg N = 389 | 合計 N = 1161 |
|---|---|---|---|---|
| 最大値 | 117.7 | 114.5 | 116.3 | 117.7 |
| ABPM による脈圧（mmHg） | | | | |
| n | 216 | 216 | 200 | 632 |
| 平均値 | 55.1 | 55.8 | 55.5 | 55.5 |
| 標準偏差 | 10.52 | 10.60 | 10.16 | 10.42 |
| 中央値 | 53.9 | 54.0 | 54.6 | 54.1 |
| 最小値 | 36.2 | 34.3 | 35.8 | 34.3 |
| 最大値 | 96.3 | 91.1 | 95.1 | 96.3 |

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

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目

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

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

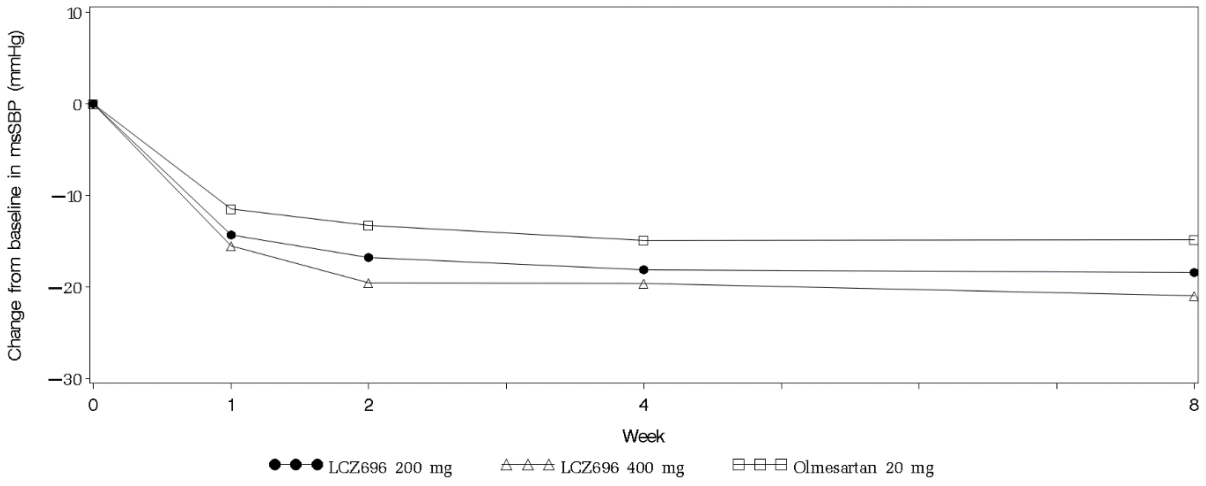
| | | ベースラインからの変化量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | | |
| LCZ 200 mg | 387 | −18.21 (0.702) | | | |
| LCZ 400 mg | 385 | −20.18 (0.704) | | | |
| OLM 20 mg | 389 | −13.20 (0.700) | | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | p 値（非劣性） | p 値（優越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

Source：A1306 試験-Table 14.2-1.3
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数
* 以下の基準で有意であることを示す。
LCZ 200 mg 群の OLM 20 mg 群に対する非劣性検定は，非劣性限界 2 mmHg 及び片側有意水準 0.025 にて実施し，優越性検定は両側有意水準 0.05 で実施した。

FAS における msSBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を Figure 4-2 に示す。

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

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




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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （2）副次評価項目

#### 1）最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を Table 4-8 に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量における投与群間差（LCZ 投与群－OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−1.85 mmHg 及び −2.89 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も 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 4-8　最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）**

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

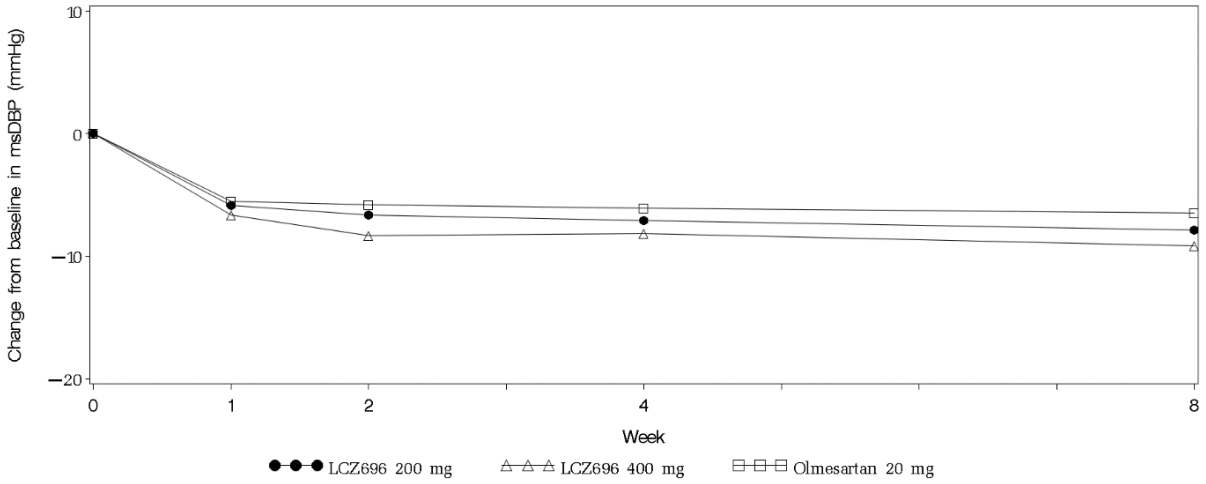
Source：A1306 試験-Table 14.2-2.3
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を Figure 4-3 に示す。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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




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

**2）最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-9 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，いずれの LCZ 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（LCZ 200 mg 群：43.9%，LCZ 400 mg 群：46.5%，以下同順）。

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

| 群間比較（A vs. B） | 投与群 A n/N (%) | 投与群 B n/N (%) | 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：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。

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-10 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%）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-10 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。

最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 53.0%，56.1%，及び 38.0%であり，いずれの LCZ 群も OLM 20 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.98（1.46～2.68），2.49（1.83～3.38）］（A1306 試験-Table 14.2-3.4）。

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 28.7%，32.2%，21.6%であり，いずれの LCZ 群も OLM 20 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.50（1.07～2.10），1.91（1.37～2.68）］（Table 4-11）。

**Table 4-11 最終評価時の msSBP 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 | 111/ 387 ( 28.7) | 84/ 389 ( 21.6) | 1.50 | ( 1.07, 2.10) | 0.019 |
| LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg | 124/ 385 ( 32.2) | 84/ 389 ( 21.6) | 1.91 | ( 1.37, 2.68) | < 0.001 |

Source：5.3.5.3-3-A1306 試験-Table 14.2-3.4nc

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。

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 62.0%，63.1%，及び 55.8%であり，いずれの LCZ 群も OLM 20 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.52（1.07～2.16），1.87（1.32～2.67）］（A1306 試験-Table 14.2-3.6）。

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ 28.4%，33.8%，28.0%であり，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）1.81（1.24～2.66）］，LCZ 200 mg 群では OLM 20 mg 群と同程度であった［1.13（0.77～1.66）］（Table 4-12）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-12　最終評価時の 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 | 110/ 387 ( 28.4) | 109/ 389 ( 28.0) | 1.13 | ( 0.77, 1.66) | 0.536 |
| LCZ 400 mg vs. OLM 20 mg | 130/ 385 ( 33.8) | 109/ 389 ( 28.0) | 1.81 | ( 1.24, 2.66) | 0.002 |

Source：5.3.5.3-3-A1306 試験-Table 14.2-3.6nc

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，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。

### 3）最終評価時の msSBP のレスポンダー率

最終評価時の msSBP のレスポンダー率を Table 4-13 に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった［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 のレスポンダー率は，LCZ 200 mg 群に比べて高かった（57.9%，63.1%）。

**Table 4-13　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A1306 試験，FAS）**

| 群間比較（A vs. B） | 投与群 A n/N (%) | 投与群 B n/N (%) | 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：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。

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく最終評価時の msSBP のレスポンダー率の事後解析を Table 4-14 に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった［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 のレスポンダー率は，LCZ 200 mg 群に比べて高かった（44.2%，52.2%）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-14　最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A1306 試験，事後解析，FAS）**

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

**4）最終評価時の msDBP のレスポンダー率**

最終評価時の msDBP のレスポンダー率を Table 4-15 に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった［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 のレスポンダー率は，LCZ 200 mg 群に比べて高かった（69.5%，70.1%）。

**Table 4-15　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A1306 試験，FAS）**

| 群間比較（A vs. B） | 投与群 A n/N (%) | 投与群 B n/N (%) | 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：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。

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく最終評価時の msDBP のレスポンダー率の事後解析を Table 4-16 に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，いずれの LCZ 投与群も OLM 20 mg 群に比べて高かった［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 のレスポンダー率は，LCZ 200 mg 群に比べて高かった（51.7%，55.6%）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-16　最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A1306 試験，事後解析，FAS）**

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

### 5）ABPM

#### 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を Table 4-17 に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均（95% CI）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ −4.66（−5.921，−3.401） mmHg 及び−6.20（−7.465，−4.943） mmHg であり，いずれの LCZ 群も OLM 群に比べて maSBP が低下した。

**Table 4-17　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）**

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

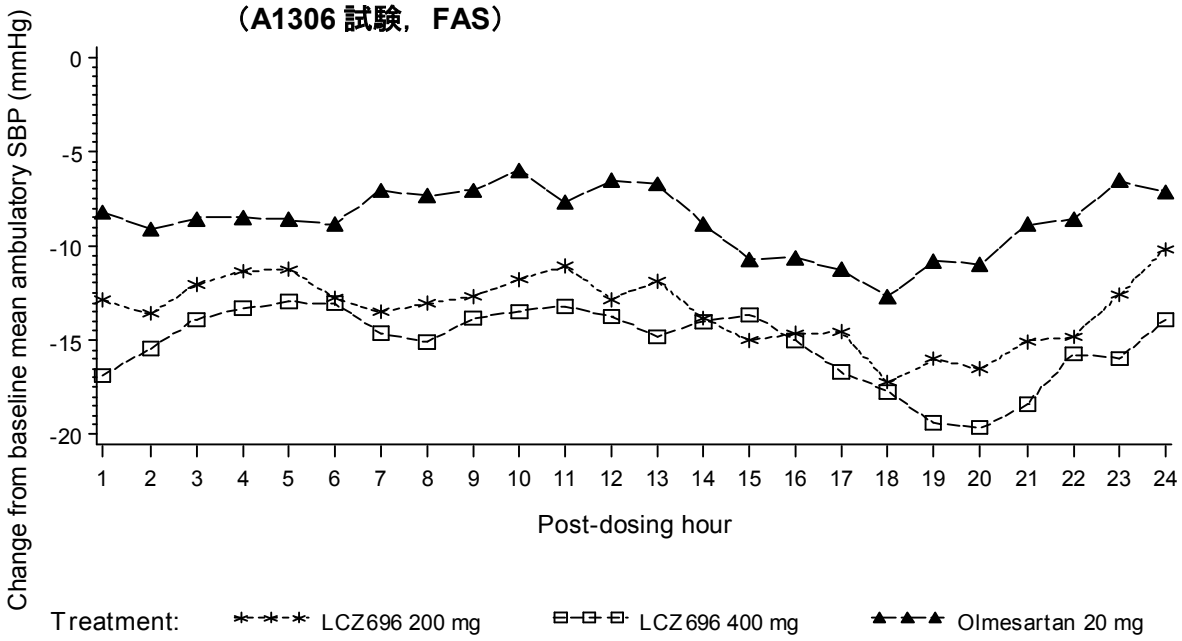
Source：A1306 試験-Table 14.2-4.1
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，及び投与後時間（1～24 時間）を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含め一次の自己回帰［AR(1)］を共分散構造とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移を Figure 4-4 に示す。

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

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




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

**最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量**

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 4-18 に示す。

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量における投与群間差（LCZ 投与群－OLM 20 mg 群）の最小二乗平均（95% CI）は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.08 mmHg 及び−2.88 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて maDBP が低下した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-18 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（A1306 試験，FAS）**

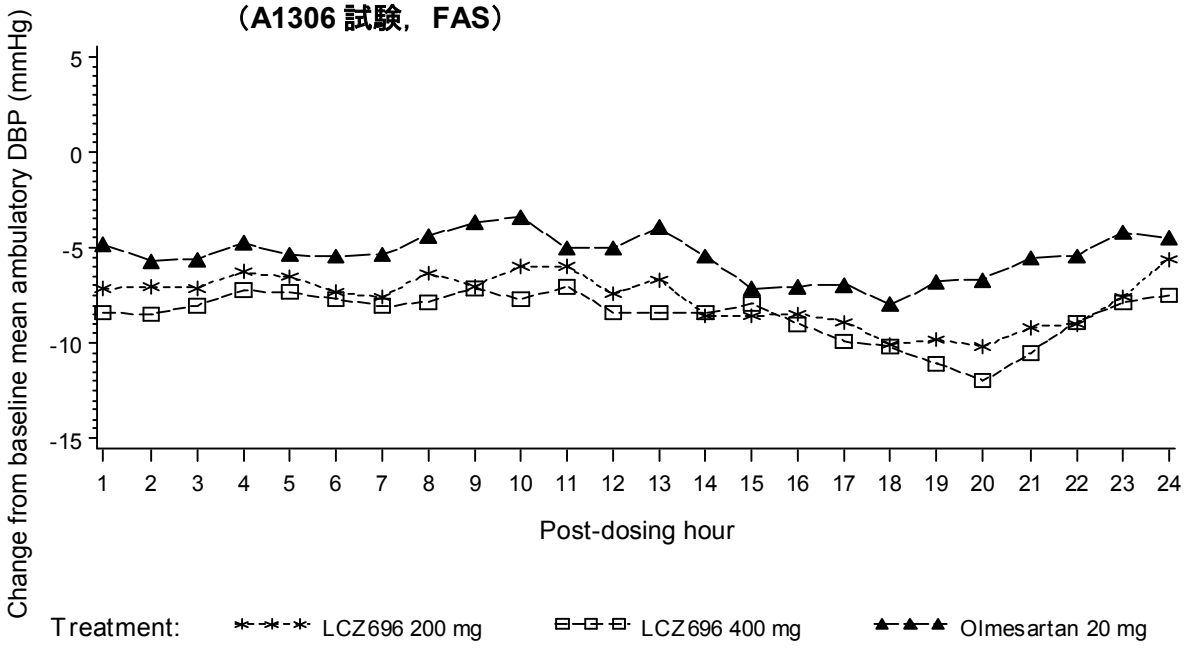
| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ 200 mg | 216 | −7.65 (0.295) | | |
| LCZ 400 mg | 216 | −8.44 (0.295) | | |
| OLM 20 mg | 200 | −5.56 (0.307) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | p 値 |
| LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg | |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

Source：A1306 試験-Table 14.2-4.2
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，及び投与後時間（1～24 時間）を要因とし，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含め一次の自己回帰［AR(1)］を共分散構造とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移を Figure 4-5 に示す。

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

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




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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**最終評価時の昼間及び夜間の maSBP**

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−12.60 mmHg，−14.44 mmHg，及び−7.87 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−4.72 mmHg 及び−6.57 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて昼間の maSBP が低下した。

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，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−15.13 mmHg，−16.09 mmHg，及び−10.65 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−4.49 mmHg 及び−5.45 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて夜間の maSBP が低下した（A1306 試験-Table 14.2-4.11）。

**最終評価時の昼間及び夜間の maDBP**

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−7.01 mmHg，−8.00 mmHg，及び−4.95 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.06 mmHg 及び−3.05 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて昼間の maDBP が低下した。

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，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−8.82 mmHg，−9.42 mmHg，及び−6.79 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.03 mmHg 及び−2.64 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて夜間の maDBP が低下した（A1306 試験-Table 14.2-4.12）。

**6）最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−10.49 mmHg，−11.30 mmHg，及び−7.34 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−3.16 mmHg 及び−3.96 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて脈圧が低下した。また，LCZ 400 mg 群の変化量は，LCZ 200 mg 群に比べて大きかった（A1306 試験-Table 14.2-5.1）。

**7）最終評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg 群，400 mg 群，及び OLM 20 mg 群でそれぞれ−5.79 mmHg，−6.57 mmHg，

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

及び−3.20 mmHg であった。変化量における投与群間差（LCZ 投与群 − OLM 20 mg 群）の最小二乗平均は，LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ−2.59 mmHg 及び−3.37 mmHg であり，いずれの LCZ 投与群も OLM 群に比べて ABPM による脈圧が低下した（A1306 試験-Table 14.2-6.1）。

**8）夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）**

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

non-dipper において，最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，OLM 20 mg 群に比べて LCZ 投与群でいずれも大きかった（いずれも $p < 0.05$，反復測定 ANCOVA）。また，LCZ 400 mg 群の昼間及び夜間の maSBP の変化量は，いずれも LCZ 200 mg 群より大きかった（A1306 試験-Table 14.2-4.15）。

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

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

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

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

**（3）探索的評価項目**

**1）バイオマーカー**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治療期における投与群別の治験薬の投与期間を Table 4-19 に示す。

治験薬の投与期間の平均値は LCZ 200 mg 群及び 400 mg 群で 55.0 及び 55.3 日，OLM 20 mg 群で 54.2 日であり，中央値はいずれの投与群も 56.0 日であった。

**Table 4-19　投与群別の治験薬の投与期間：治療期（A1306 試験，SAF）**

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

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

### （2）有害事象

治療期における投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-20 に示す。

**Table 4-20　投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：治療期（A1306 試験，SAF）**

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

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，及び Table 14.3.1-1.7

#### 1）有害事象

治療期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-21 に示す。

投与群別の有害事象の発現率は LCZ 200 mg 群で 34.9%（135/387 名），400 mg 群で 35.3%（136/385 名），及び OLM 20 mg 群で 39.1%（152/389 名）であり，LCZ 投与群の発現率は OLM 20 mg 群に比べてわずかに低かった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

**Table 4-21 投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A1306 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 387<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 385<br>n (%) | OLM 20 mg<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 135 ( 34.9) | 136 ( 35.3) | 152 ( 39.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | |
| 合計 | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 貧血 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 正色素性正球性貧血 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 心臓障害 | | | |
| 合計 | 3 ( 0.8) | 2 ( 0.5) | 8 ( 2.1) |
| 冠動脈硬化症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 上室性期外収縮 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 心房細動 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 左脚ブロック | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 期外収縮 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 動悸 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 上室性頻脈 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 頻脈 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 心室性期外収縮 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 耳および迷路障害 | | | |
| 合計 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 回転性めまい | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 頭位性回転性めまい | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 387<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 385<br>n (%) | OLM 20 mg<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 眼障害 | | | |
| 合計 | 5 ( 1.3) | 3 ( 0.8) | 5 ( 1.3) |
| 結膜出血 | 1 ( 0.3) | 3 ( 0.8) | 2 ( 0.5) |
| 白内障 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 結膜炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 角膜障害 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 眼乾燥 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 眼痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 胃腸障害 | | | |
| 合計 | 9 ( 2.3) | 12 ( 3.1) | 19 ( 4.9) |
| 腹部不快感 | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) |
| 上腹部痛 | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) | 3 ( 0.8) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 ( 0.5) | 2 ( 0.5) | 2 ( 0.5) |
| 便秘 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 下痢 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) | 5 ( 1.3) |
| 消化不良 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 鼡径ヘルニア | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 口内炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 歯痛 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 下腹部痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 口唇炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 大腸炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 齲歯 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 小腸炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腸炎 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胃炎 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 口唇浮腫 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 悪心 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| 合計 | 3 ( 0.8) | 3 ( 0.8) | 3 ( 0.8) |
| 胸痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 非心臓性胸痛 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 末梢性浮腫 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 倦怠感 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 口渇 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 肝胆道系障害 | | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 5 ( 1.3) | 9 ( 2.3) |
| アルコール性脂肪肝 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| アルコール性肝炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 肝胆道系疾患 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 高ビリルビン血症 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 肝障害 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 胆管結石 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 387<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 385<br>n (%) | OLM 20 mg<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 胆石症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肝機能異常 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 5 ( 1.3) |
| 脂肪肝 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 免疫系障害 | | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 季節性アレルギー | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | | | |
| 合計 | 69 ( 17.8) | 68 ( 17.7) | 65 ( 16.7) |
| 鼻咽頭炎 | 48 ( 12.4) | 47 ( 12.2) | 46 ( 11.8) |
| インフルエンザ | 1 ( 0.3) | 5 ( 1.3) | 1 ( 0.3) |
| 咽頭炎 | 5 ( 1.3) | 4 ( 1.0) | 1 ( 0.3) |
| 上気道感染 | 2 ( 0.5) | 4 ( 1.0) | 2 ( 0.5) |
| 膀胱炎 | 4 ( 1.0) | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) |
| 帯状疱疹 | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) |
| 気管支炎 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 3 ( 0.8) |
| 胃腸炎 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 歯周炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 扁桃周囲炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 偽須毛包炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 扁桃炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 外陰部炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 急性扁桃炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| アデノイド咽頭炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| アデノウイルス結膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 感染性皮膚炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 感染性小腸結腸炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 手足口病 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 単純ヘルペス | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 麦粒腫 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 外耳炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 急性腎盂腎炎 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 膿皮症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 鼻炎 | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 副鼻腔炎 | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 足部白癬 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | | |
| 合計 | 4 ( 1.0) | 5 ( 1.3) | 12 ( 3.1) |
| 挫傷 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 大腿骨骨折 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 靱帯捻挫 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 肉離れ | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 外傷後頚部症候群 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 387<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 385<br>n (%) | OLM 20 mg<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 創傷 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 節足動物咬傷 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 凍瘡 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 擦過傷 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 顔面骨骨折 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 足骨折 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 手骨折 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 靱帯損傷 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 橈骨骨折 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 肋骨骨折 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 刺創 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 臨床検査 | | | |
| 合計 | 16 ( 4.1) | 16 ( 4.2) | 21 ( 5.4) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 ( 0.5) | 3 ( 0.8) | 4 ( 1.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 ( 1.0) | 3 ( 0.8) | 4 ( 1.0) |
| 血中カリウム増加 | 2 ( 0.5) | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 血中コレステロール増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 血圧上昇 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 血中尿素増加 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 血中尿酸増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 好酸球数増加 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 白血球数減少 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血中リン減少 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 心電図 ST-T 変化 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 単球数減少 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 代謝および栄養障害 | | | |
| 合計 | 6 ( 1.6) | 4 ( 1.0) | 4 ( 1.0) |
| 痛風 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 高カリウム血症 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 高脂血症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 高尿酸血症 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 2 型糖尿病 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | |
| 合計 | 4 ( 1.0) | 12 ( 3.1) | 9 ( 2.3) |
| 背部痛 | 0 ( 0.0) | 5 ( 1.3) | 1 ( 0.3) |
| 筋肉疲労 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 387<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 385<br>n (%) | OLM 20 mg<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 筋痙縮 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 筋骨格痛 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 筋肉痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 変形性関節症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 関節周囲炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 3 ( 0.8) |
| 脊椎すべり症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 筋骨格硬直 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) |
| 頚部痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 四肢痛 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 変形性脊椎症 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 真珠腫 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 神経系障害 | | | |
| 合計 | 19 ( 4.9) | 10 ( 2.6) | 17 ( 4.4) |
| 頭痛 | 7 ( 1.8) | 3 ( 0.8) | 4 ( 1.0) |
| 浮動性めまい | 5 ( 1.3) | 2 ( 0.5) | 3 ( 0.8) |
| 感覚鈍麻 | 2 ( 0.5) | 2 ( 0.5) | 2 ( 0.5) |
| 体位性めまい | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 坐骨神経痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 傾眠 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 3 ( 0.8) |
| 脳梗塞 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 頚腕症候群 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 群発頭痛 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| ラクナ梗塞 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 錯感覚 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 麻痺 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| くも膜下出血 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 緊張性頭痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腎および尿路障害 | | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 頻尿 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 腎嚢胞 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腎機能障害 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 膀胱ポリープ | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 生殖系および乳房障害 | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 不正子宮出血 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | |
| 合計 | 6 ( 1.6) | 6 ( 1.6) | 5 ( 1.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) |
| 上気道の炎症 | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) |
| 咳嗽 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 387<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 385<br>n (%) | OLM 20 mg<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 口腔咽頭痛 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.5) |
| 喘息 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 発声障害 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| 合計 | 4 ( 1.0) | 12 ( 3.1) | 9 ( 2.3) |
| 接触性皮膚炎 | 1 ( 0.3) | 4 ( 1.0) | 1 ( 0.3) |
| 発疹 | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.3) |
| そう痒症 | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.5) | 0 ( 0.0) |
| 皮膚炎 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 過角化 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 蕁麻疹 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 血管浮腫 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 皮膚嚢腫 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 湿疹 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.8) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 嵌入爪 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 乾皮症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血管障害 | | | |
| 合計 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.3) | 5 ( 1.3) |
| 低血圧 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| ほてり | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 高血圧 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 不安定血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血栓性静脈炎 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

### 2）副作用

治療期における投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-22 に示す。

投与群別の副作用の発現率は LCZ 200 mg 群で 4.7%（18/387 名），400 mg 群で 4.4%（17/385 名），及び OLM 20 mg 群で 4.4%（17/389 名）であり，いずれの投与群も同程度であった。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**Table 4-22　投与群別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A1306 試験，SAF）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.7
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**3）重症度別の有害事象**

治療期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，全体で 5 名に合計 7 件報告された。内訳は，LCZ 200 mg 群で 1 名（くも膜下出血），400 mg 群で 1 名（冠動脈硬化症と肝胆道系疾患），及び OLM 20 mg 群で 3 名（心房細動と上室性頻脈が 1 名，胆管結石及び変形性関節症が各 1 名）であった（A1306 試験-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。それぞれの投与群で各 1 名が高度の有害事象により投与中止に至った（LCZ 200 mg 群；くも膜下出血，LCZ 400 mg 群；冠動脈硬化症と肝胆道系疾患，OLM 20 mg 群；心房細動と上室性頻脈）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

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

**2）重篤な有害事象**

治療期における投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-23 に，重篤な有害事象の一覧を Table 4-24 に示す。

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

重篤な有害事象のうち，治験薬との関連を否定されなかった事象は，LCZ 200 mg 群のくも膜下出血（1 名），400 mg 群の肝胆道系疾患（1 名），OLM 20 mg 群の白内障（1 名）であった。これらのうち，投与中止に至った有害事象は，くも膜下出血及び肝胆道系疾患であった。

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

なお，治療期に報告された重篤な有害事象のうち，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失が確認されたが，それ以外の事象は最終観察時点で継続中であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-23 投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A1306 試験，SAF）

| PT | LCZ 200 mg N = 387 n (%) | LCZ 400 mg N = 385 n (%) | OLM 20 mg N = 389 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) | 7 ( 1.8) |
| 冠動脈硬化症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 肝胆道系疾患 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| くも膜下出血 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 胆管結石 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 白内障 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 脳梗塞 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 変形性関節症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 橈骨骨折 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 上室性頻脈 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

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

## Table 4-24 投与群別の重篤な有害事象の一覧：治療期（A1306 試験，SAF）

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

治療期における投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-25 にに，中止に至った有害事象の一覧を Table 4-26 に示す。

投与群別の投与中止に至った有害事象の発現率は LCZ 200 mg 群で 1.8%（7/387 名），LCZ 400 mg 群で 1.6%（6/385 名），及び OLM 20 mg 群で 3.1%（12/389 名）であり，LCZ 投与群の発現率は OLM 20 mg 群に比べて低かった。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された事象は，高血圧（OLM 20 mg 群 4 名）だけであった。

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

**Table 4-25　投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A1306 試験，SAF）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 387<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 385<br>n (%) | OLM 20 mg<br>N = 389<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 神経系障害 | | | |
| 合計 | 2 ( 0.5) | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.3) |
| 頭痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 感覚鈍麻 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 脳梗塞 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 群発頭痛 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| くも膜下出血 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 咳嗽 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| そう痒症 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 血管浮腫 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 蕁麻疹 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血管障害 | | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 5 ( 1.3) |
| 高血圧 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.0) |
| 不安定血圧 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

Source：A1306 試験-Table 14.3.1-1.6
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-26 投与群別の投与中止に至った有害事象の一覧：治療期（A1306 試験，SAF）

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

Source：A1306 試験-Listing 14.3.2-1.3
実施国：JPN = 日本
性別：F = 女性，M = 男性
人種：AS = アジア人
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
c) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり d) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

e) 最終観察時も継続中

**2）その他の重要な有害事象**

本試験では，血管浮腫が疑われる有害事象として治験期間中（観察期中及び治療期中）に 3 名に発現した 4 件が Angioedema Adjudication Committee による判定を受けた。これらのうち，OLM 20 mg 群の 1 名に発現した 2 件（血管浮腫及び蕁麻疹）が血管浮腫と判定された。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

すべての血液学的検査において，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さかった（A1306 試験-Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，「白血球数の 50%超の増加」（LCZ 200 mg 群 3.9%，400 mg 群 2.3%，OLM 20 mg 群 3.9%）のみであり，正常範囲を超える変動ではなかった（A1306 試験-Table14.3-2.2）。

**2）血液生化学的検査**

血液生化学的検査において，全般的にベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さかった。最終評価時の尿酸値のベースラインからの平均変化量は，LCZ 200 mg 群及び LCZ 400 mg 群でそれぞれ−16.0 µmol/L 及び−28.1 µmol/L であり，いずれも OLM 20 mg 群の変化量−1.8 µmol/L より大きかった（A1306 試験-Table 14.3-2.1）。

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，「T-Bil の 100%超の増加」（LCZ 200 mg 群 6.5%，400 mg 群 7.0%，OLM 20 mg 群 3.1%，以下同順），「BUN の 50%超の増加」（9.6%，9.1%，8.8%），及び「カリウムの 20%超の増加」（3.4%，3.4%，3.4%）であった。これらのうち，正常範囲を超えた変動は，「T-Bil の 100%超の増加」（0.5%，0.5%，1.0%），「BUN の 50%超の増加」（1.8%，1.6%，1.8%），及び「カリウムの 20%超の増加」（1.3%，1.6%，0.8%）であり，半数以上が正常範囲内の変動であった（A1306 試験-Table 14.3-2.2）。

治療期における投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-27 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，LCZ 200 mg 群，LCZ 400 mg 群，及び OLM 20 mg 群で，それぞれ 1.8%（7/387 名），1.6%（6/385 名），及び 0.8%（3/388 名）であったが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は，LCZ 400 mg 群の 1 名（0.3%）のみであった。このうち，LCZ 200 mg 群の 7 名中 4 名及び LCZ 400 mg 群の 6 名中 4 名で，高カリウムに対して治療することなく，最終評価時にカリウム値は正常範囲内又はベースライン値に戻った。「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

者の割合は，LCZ 200 mg 群，LCZ 400 mg 群，及び OLM 20 mg 群で，それぞれ 0.3%（1/387 名），0.5%（2/385 名），及び 0.3%（1/388 名）であった。このうち，LCZ 投与群 3 名のカリウム値は，低カリウムに対して治療することなく，最終評価時に正常範囲内又はベースライン値に戻った。

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

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

なお，いずれの投与群も血清クレアチニンの注目すべき測定値の基準に該当した被験者は認められなかった。

**Table 4-27　投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1306 試験，SAF）**

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

Source：A1306 試験-Table 14.3-2.3

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重，坐位及び立位の脈拍について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A1306 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，及び Table 14.3-3.5）。

治療期における投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とのその割合を Table 4-28 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，OLM 20 mg 群（4.9%）に比べて LCZ 投与群（LCZ 200 mg 群 8.0%，LCZ 400 mg 群 7.0%）で高かった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-28 投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1306 試験，SAF）**

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

Source：A1306 試験-Table 14.3-3.6
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N’ = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N’) × 100
‘Any visit（post-baseline）’では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

**2）心電図**

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

**PK の結果**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 4.1.5 A2316 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-5-A2316 試験

**試験の標題**

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

**治験実施医療機関**

計 82 医療機関（中国，香港，日本，韓国，台湾，フィリピン，タイ）

**試験期間**

2012 年 8 月 14 日（最初の被験者の最初の来院日）

2013 年 7 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

主要目的

アジア人の高齢者の本態性高血圧患者を対象に，LCZ 200 mg の有効性について，投与 10 週間後の平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標としてオルメサルタン（OLM）20 mg に対する優越性を検証する。

主要な副次目的

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

その他の副次目的

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 投与 10 週間後の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量を指標に，LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。
- 投与 10 週間後の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量を夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に解析し，LCZ 200 mg の有効性を OLM 20 mg と比較評価する。
- 投与 4 週間後，10 週間後，及び 14 週間後の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満 / msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 4 週間後，10 週間後，及び 14 週間後の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 4 週間後，10 週間後，及び 14 週間後の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- LCZ の安全性及び忍容性を OLM と比較評価する。

**試験方法**

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

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

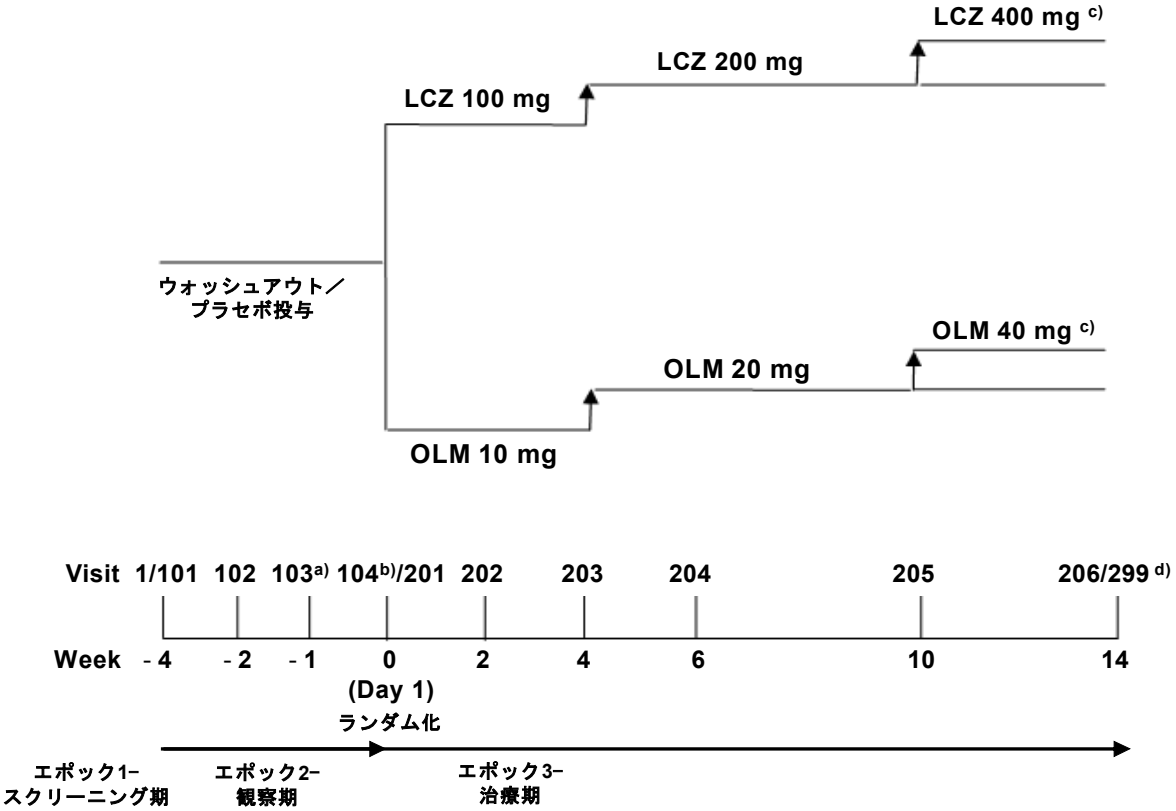
観察期では，既治療被験者は，観察期の開始時（Visit 101）に治験担当医師の指示及び添付文書に従って，使用中の降圧薬を中止又は漸減し，Visit 102 までに中止した。観察期は，既治療被験者では 3～4 週間，未治療被験者では 2 週間とし，単盲検でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を治療期に組み入れた。

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A2316 試験）**




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

## 目標被験者数

目標ランダム化被験者数：576 名（288 名／投与群）

目標完了被験者数：518 名（259 名／投与群）

### 被験者数設定の根拠

試験完了被験者の目標数は，518 名（各投与群 259 名）である。脱落率を 10%と仮定し，目標ランダム化被験者を計 576 名（各投与群 288 名）と設定した。試験完了被験者の目標数は，主要有効性評価項目である msSBP のベースラインからの変化量に基づいて算出した。msSBP のベースラインからの変化量の標準偏差は，過去のデータに基づき 14 mmHg と仮定した。投与群間差が 4 mmHg であるという対立仮説の下，両側有意水準 0.05 の優越性検定において上記目標数が LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する統計学的に有意な差を見出す検出力は 90%となる。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 65 歳以上の男性又は女性の患者
- 未治療であるか，あるいは降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者：
  - 未治療患者（新たに本態性高血圧症と診断された患者，又は高血圧症の既往歴を有するが，Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の外来測定による msSBP がともに 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
  - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，Visit 201 の外来測定による msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満，かつ Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は Visit 103）の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満であること
- Visit 201 とその直前の来院時の外来測定による msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者

主な除外基準を以下に示す。

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

**用量及び投与方法**

**観察期：**

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

**治療期：**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Table 4-1 に従って，被験者は治験薬（2 錠及び 1 カプセル）を 1 日 1 回，朝，食後又は空腹時に飲料水とともに服用した。

**Table 4-1　　治験薬投与錠数（A2316 試験）**

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

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

**用法・用量の設定根拠**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**対照薬選択の根拠**

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

**投与（観察）期間**

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

治療期：14 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-2 に示す。

**投与期間の設定根拠**

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

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

**Table 4-2　検査・観察スケジュール（A2316 試験）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A2316 試験-Table 9-3

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

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

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

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

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

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

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

h)治療期中に試験中止となった被験者において実施した。

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

j) 特定の実施医療機関の一部の被験者を対象に ABPM を実施した。

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

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

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

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

o) 薬理遺伝学的試験用の同意書に署名した被験者のみで実施した。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量

**（2）重要な副次評価項目**

- 10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

**（3）主な副次評価項目**

- 4 週評価時及び 14 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量
- 10 週評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP），及び 10 週評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量
- 10 週評価時の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量
- 10 週評価時の夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが，治療期に治験薬が投与されなかった被験者は，FAS から除外した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治療期に重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者。この補足的な有効性解析対象集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，10 週評価時の msSBP のベースライン（Week 0，Visit 201）からの変化量とした。Week 10 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 10 以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以後）で補完した。

LCZ 200 mg の OLM 20 mg に対する優越性を，以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_0：\mu_1 = \mu_2$

$H_1：\mu_1 \neq \mu_2$

$\mu_1$ 及び $\mu_2$ は，それぞれ LCZ 200 mg 及び OLM 20 mg の 10 週評価時における msSBP のベースラインからの変化量（平均値）をあらわす。

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

**重要な副次評価項目：**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

スラインからの変化量に対して二元配置反復測定共分散分析（two-way repeated measurement analysis of covariance，以降，反復測定 ANCOVA）モデルを用いた。各時間における maSBP のベースラインからの変化量は，10 週評価時とベースラインの間で対応する各時間の maSBP の差を求めることにより算出した。投与群，地域，及び投与後時間（1～24 時間）を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間との交互作用を含めた。投与群内での影響を評価するため，ベースラインからの 1 時間ごとの変化量を要約した。また，24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差及びその 95% CI を推定した。

**副次評価項目：**

- 4 週評価時及び 14 週評価時における msSBP のベースラインからの変化量：主要評価項目と同様の解析を実施した。
- msDBP のベースラインからの変化量：4 週評価時，10 週評価時，及び 14 週評価時における msDBP のベースラインからの変化量について，msDBP のベースライン値を共変量として，主要評価項目と同様の解析を実施した。
- 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，maSBP と同様の解析を実施した。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP の血圧コントロール率，及び msSBP のレスポンダー率は，投与群及び地域を要因，msSBP のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。msDBP の血圧コントロール率及び msDBP のレスポンダー率は，msDBP のベースライン値を共変量として，同様の解析を実施した。
- 昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量：24 時間 maSBP の解析と同様に反復測定 ANCOVA モデルを用いて，昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maSBP のベースラインからの変化量を解析した。このモデルには，投与群，地域，時間（昼間，夜間），及び投与群と時間の交互作用を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として含めた。
- 昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，昼間及び夜間の maSBP と同様の解析を実施した。
- 外来測定及び ABPM による脈圧のベースラインからの変化量：外来測定による脈圧は，ベースラインの外来における脈圧を共変量として msSBP と同様の解析を実施した。ABPM による脈圧は，ベースラインの 24 時間脈圧の平均値を共変量として maSBP と同様の解析を実施した。
- 夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）：dipper 及び non-dipper 別に maSBP 及び maDBP の記述統計量を示した。なお，ベースライン時の夜間の maSBP が昼間に比べて 10%以上低下した被験者を dipper，それ以外を non-dipper と定義した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

（3）安全性

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。
- 臨床検査は，ベースライン（Visit 201）及び 14 週評価時の測定値，並びにベースラインから 14 週評価時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準，「カリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

治療期の被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

本試験に登録された被験者のうち，588 名がランダム化され（LCZ 群 296 名，OLM 群 292 名），ランダム化されたすべての被験者に治験薬が投与された。試験を完了した被験者は，全被験者で 545 名（92.7%）であり，LCZ 群で 272 名（91.9%），OLM 群で 273 名（93.5%）であった。試験を中止した被験者は，全被験者で 43 名（7.3%）であり，LCZ 群で 24 名（8.1%），OLM 群で 19 名（6.5%）であった。中止理由は LCZ 群では有害事象，OLM 群では効果不十分が多かった。

**Table 4-3　被験者の内訳（A2316 試験，RAN）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A2316 試験-Table 14.1-1.3
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

### 解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-4 に示す。

RAN の全被験者 588 名が FAS 及び SAF に含まれた。PPS には 510 名（86.7%）が含まれた。

**Table 4-4　解析対象集団（A2316 試験）**

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

Source：A2316 試験-Table 14.1-3.1
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

### 人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-5 に示す。

性別は男性が LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ 48.0%及び 52.1%を占めた。人種は黒人 1 名を除き，すべての被験者がアジア人であり，日本人の割合は LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ 38.2%及び 38.0%であった。年齢の平均値は LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ 70.5 歳及び 70.9 歳で，全被験者が 65 歳以上であり，75 歳以上の割合はそれぞれ 18.9%及び 24.3%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった。

**Table 4-5　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2316 試験，FAS）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A2316 試験-Table 14.1-4.1

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**Table 4-6　　ベースラインの血圧（A2316 試験，FAS）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目（LCZ 200 mg vs. OLM 20 mg）

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

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

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

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

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

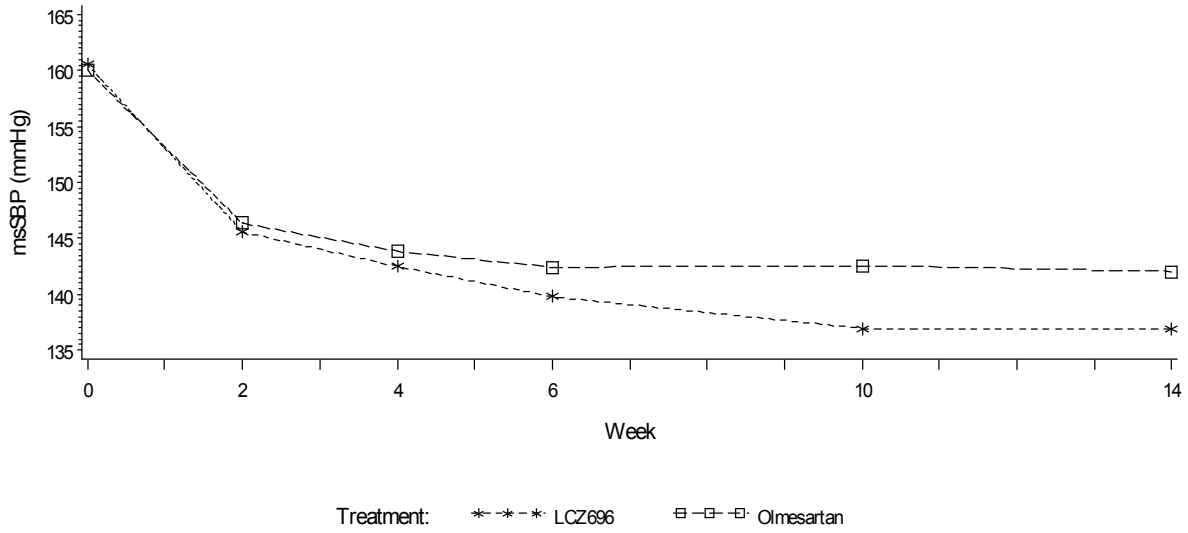
Source：A2316 試験-Table 14.2-1.2b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に血圧が測定された被験者数
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

投与群ごとの msSBP の平均値の推移を Figure 4-2 に示す。

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

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




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

**（2）副次評価項目**

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

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

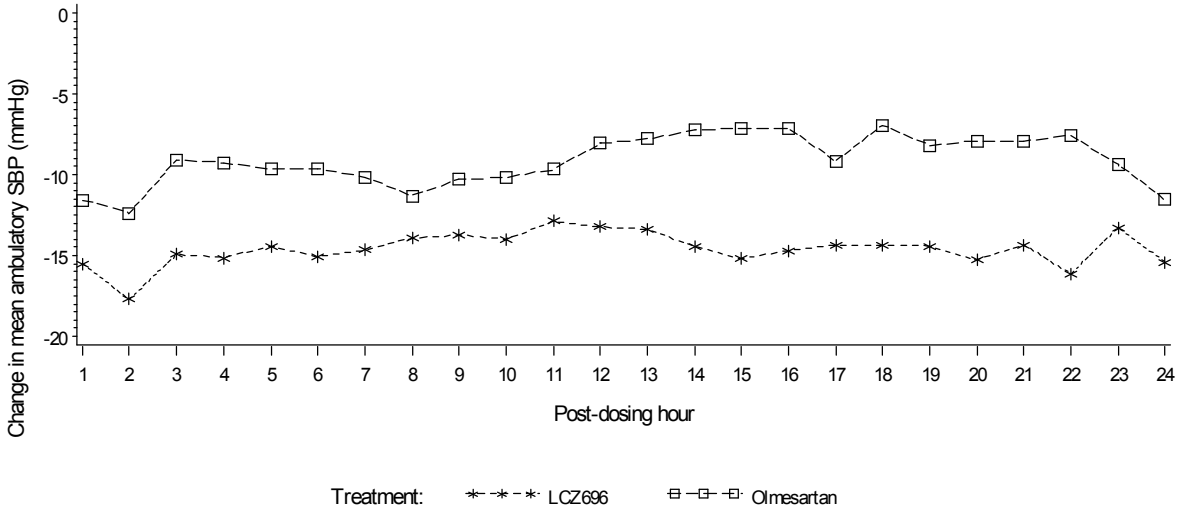
**Table 4-8 10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2316 試験，FAS）**

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

Source：A2316 試験-Table 14.2-5.1
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，地域，及び投与後時間（1～24 時間）を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

10 週評価時の maSBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移を Figure 4-3 に示す。10 週評価時の maSBP のベースラインからの変化量は，24 時間にわたりすべての時点で LCZ 群が OLM 群に比べて大きかった。

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




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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

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

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

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

Source：A2316 試験-Table 14.2-5.5
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，地域，及び投与後時間（1～24 時間）を要因とし，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

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

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

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

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

| | | ベースラインからの変化量 | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与群 | N | LSmean (SE) | | |
| LCZ | 295 | −8.58 (0.47) | | |
| OLM | 291 | −6.49 (0.48) | | |
| | | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95% CI | p 値 |
| LCZ vs. OLM | | −2.09 (0.65) | (−3.37, −0.81) | 0.001 |

Source：A2316 試験-Table 14.2-2.2b
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

群－OLM 群）は−1.95 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べ msDBP が低下した（A2316 試験-Table 14.2-2.2c）。

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

**4）4 週，10 週，及び 14 週評価時の脈圧のベースラインからの変化量**

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

10 週評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−14.21 mmHg 及び−9.76 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−4.45 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて外来測定による脈圧が低下した（A2316 試験-Table 14.2-3.2）。

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

10 週評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−7.29 mmHg 及び−4.62 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−2.66 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて ABPM による脈圧が低下した（A2316 試験-Table 14.2-5.9）。

**4 週評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）**

4 週評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−11.57 mmHg 及び−10.38 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−1.19 mmHg であり，両群間の変化量に大きな差はみられなかった（A2316 試験-Table 14.2-3.2a）。

**14 週評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量（LCZ 200 mg 又は 400 mg vs. OLM 20 mg 又は 40 mg）**

14 週評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−14.65 mmHg 及び−10.90 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群－OLM 群）は−3.75 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて脈圧が低下した（A2316 試験-Table 14.2-3.2b）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量**

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

10 週評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−13.97 mmHg 及び−7.68 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−6.28 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて夜間の maSBP が低下した（A2316 試験-Table 14.2-5.3）。

**昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量**

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

10 週評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ−6.70 mmHg 及び−3.61 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 群 − OLM 群）は−3.09 mmHg であり，LCZ 群は OLM 群に比べて夜間の maDBP が低下した（A2316 試験-Table 14.2-5.7）。

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

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

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

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

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

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

10 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群において OLM 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.13（1.49〜3.05）］。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

| 群間比較（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：A2316 試験-Table 14.2-4.1b
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に血圧が測定された被験者数

10 週評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（60.0%）において OLM 群（44.7%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.20（1.54～3.14）］（A2316 試験-Table 14.2-4.2b）。

10 週評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（92.9%）において OLM 群（86.9%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.16（1.15～4.07）］（A2316 試験-Table 14.2-4.3b）。

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

4 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（47.5%）において OLM 群（41.2%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.44（1.01～2.05）］（A2316 試験-Table 14.2-4.1a）。

4 週評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（48.5%）は OLM 群（43.0%）と同程度であった［オッズ比（95% CI）1.40（0.98～1.99）］（A2316 試験-Table 14.2-4.2a）。

4 週評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（88.5%）は OLM 群（83.2%）と同程度であった［オッズ比（95% CI）1.64（0.94～2.85）］（A2316 試験-Table 14.2-4.3a）。

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

14 週評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（58.6%）において OLM 群（43.3%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.17（1.52～3.09）］（A2316 試験-Table 14.2-4.1c）。

14 週評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（59.0%）において OLM 群（44.0%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.14（1.50～3.05）］（A2316 試験-Table 14.2-4.2c）。

14 週評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 群（90.2%）において OLM 群（84.2%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.84（1.05～3.22）］（A2316 試験-Table 14.2-4.3c）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**8）4 週，10 週，及び 14 週評価時の msSBP のレスポンダー率**

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

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

10 週評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 群において OLM 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.67（1.88～3.78）］。

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

| 群間比較（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：A2316 試験-Table 14.2-4.4b
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に血圧が測定された被験者数

**4 週評価時の msSBP のレスポンダー率（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）**

4 週評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 群（54.9%）は OLM 群（50.2%）と同程度であった［オッズ比（95% CI）1.28（0.91～1.79）］（A2316 試験-Table 14.2-4.4a）。

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

14 週評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 群（69.5%）において OLM 群（49.5%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.42（1.72～3.42）］（A2316 試験-Table 14.2-4.4c）。

**9）4 週，10 週，及び 14 週評価時の msDBP のレスポンダー率**

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

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

10 週評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 群において OLM 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）2.19（1.16～4.13）］。

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

| 群間比較（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：A2316 試験-Table 14.2-4.5b
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び 10 週評価時に血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**4 週評価時の msDBP のレスポンダー率（LCZ 100 mg vs. OLM 10 mg）**

4 週評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 群（89.5%）は OLM 群（84.2%）と同程度であった［オッズ比（95% CI）1.66（0.96～2.89）］（A2316 試験-Table 14.2-4.5a）。

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

14 週評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 群（90.8%）において OLM 群（84.5%）に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.92（1.10～3.37）］（A2316 試験-Table 14.2-4.5c）。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治療期における投与群別の治験薬の投与期間を Table 4-14 に示す。

治験薬の投与期間の平均値は，LCZ 群及び OLM 群でそれぞれ 92.9 日及び 93.2 日であり，中央値はいずれの投与群も 98.0 日であった。

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （2）有害事象

治療期における投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-15 に示す。

**Table 4-15　投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：治療期（A2316 試験，SAF）**

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

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

#### 1）有害事象

治療期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-16 に示す。

投与群別の有害事象の発現率は，LCZ 群で 47.6%（141/296 名），OLM 群で 38.7%（113/292 名）であり，LCZ 群で高かった。

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-16 投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2316 試験, SAF）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

**2）副作用**

治療期における投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-17 に示す。

投与群別の副作用の発現率は，LCZ 群で 4.1%（12/296 名），OLM 群 5.1%（15/292 名）であり，両群で同程度であった。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**Table 4-17　投与群別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A2316 試験，SAF）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 群<br>N = 296<br>n (%) | OLM 群<br>N = 292<br>n (%) |
|---|---|---|
| 腎および尿路障害 | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.7) |
| ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 腎機能障害 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | |
| 合計 | 2 ( 0.7) | 0 ( 0.0) |
| 咳嗽 | 2 ( 0.7) | 0 ( 0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.3) |
| 薬疹 | 1 ( 0.3) | 0 ( 0.0) |
| 発疹 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| 血管障害 | | |
| 合計 | 1 ( 0.3) | 3 ( 1.0) |
| 高血圧 | 1 ( 0.3) | 2 ( 0.7) |
| 低血圧 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.6
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

**3）重症度別有害事象**

治療期に報告された有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であった。高度の有害事象は，全体で 7 名に合計 7 件報告された。その内訳は，LCZ 群で，不整脈，心房細動，筋萎縮，子宮頚部癌，脳梗塞，及び浮動性めまいが各 1 名に，OLM 群で高血圧が 1 名に発現した（A2316 試験-Table 14.3.1-1.2）。LCZ 群のうち，不整脈，心房細動，子宮頚部癌，及び浮動性めまいにより試験が中止された。脳梗塞では治験薬が休薬され，筋萎縮では治験薬の用量を変更することなく継続された。OLM 群では，高血圧により試験が中止された（A2316 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

治療期における投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-18 に，重篤な有害事象の一覧を Table 4-19 に示す。

重篤な有害事象は，LCZ 群で 7 名（2.4%）に 8 件，OLM 群で 2 名（0.7%）に 2 件の報告があり，LCZ 群の発現率は OLM 群に比べて高かった。その内訳は，LCZ 群において，アラニンアミ

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

ノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 2 件が 1 名，並びに不整脈，心房細動，脳梗塞，子宮頚部癌，筋萎縮，及び回転性めまいが各 1 名であり，OLM 群において，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び肝機能検査異常が各 1 名であった。

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

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

**Table 4-18　投与群別の重篤な有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2316 試験，SAF）**

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

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

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

治療期における投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-20 に，投与中止に至った有害事象の一覧を Table 4-21 に示す。

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-20 投与群別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A2316 試験，SAF）**

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

Source：A2316 試験-Table 14.3.1-1.5
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-21 投与群別の投与中止に至った有害事象の一覧：治療期（A2316 試験，SAF）**

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

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

### 2）その他の重要な有害事象

本試験では，血管浮腫が疑われる事象の報告はなかった。

## （5）臨床検査

### 1）血液学的検査

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

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，「白血球数の 50%超の増加」であり，LCZ 群 6 名（2.1%）及び OLM 群 11 名

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**2）血液生化学的検査**

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

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 2%以上に認められた項目は，LCZ 群での発現率が高い順に，「BUN の 50%超の上昇」（LCZ 群 16.3%，OLM 群 17.9%，以下同順），「カリウムの 20%超の上昇」（9.5%，9.3%），「カリウムの 20%超の低下」（3.4%，2.4%），「ビリルビンの 100%超の上昇」（2.4%，5.2%），「ALT の 150%超の上昇」（2.0%，3.4%），「グルコースの 50%超の上昇」（2.0%，2.4%），「血清クレアチニンの 50%超の上昇」（1.4%，2.1%），及び「AST の 150%超の上昇」（0.3%，2.1%）であった。これらのうち，正常範囲を超えた変動は，「BUN の 50%超の上昇」（LCZ 群 1.7%，OLM 群 5.2%，以下同順），「カリウムの 20%超の上昇」（3.7%，2.1%），「カリウムの 20%超の低下」（0.3%，0.7%），「ビリルビンの 100%超の上昇」（0.7%，1.0%），「ALT の 150%超の上昇」（1.4%，2.7%），「グルコースの 50%超の上昇」（2.0%，2.4%），「血清クレアチニンの 50%超の上昇」（1.0%，1.7%），及び「AST の 150%超の上昇」（0.3%，2.1%）であった（A2316 試験-Table14.3-2.2）。

カリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-22 に示す。

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

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

なお，いずれの投与群も BUN，血清クレアチニンの注目すべき測定値の基準に該当した被験者は認められなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-22 投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2316 試験，SAF）**

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

Source：A2316 試験-Table 14.3-2.3

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重，坐位及び立位の脈拍数について，14 週評価時までのベースラインからの平均変化量は，いずれの投与群も小さかった（A2316 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.3）。

治療期における投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とのその割合を Table 4-23 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，LCZ 群 8.1%及び OLM 群 9.6%であり，LCZ 群に比べ OLM 群で高かった。

**Table 4-23 投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A2316 試験，SAF）**

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

Source：A2316 試験-Table 14.3-3.6
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N’ = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N’) × 100
‘Any visit（post-baseline）’では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）心電図**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 4.1.6 A2319 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-6-A2319 試験

**試験の標題**

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

**治験実施医療機関**

計 29 医療機関（中国，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，台湾）

**試験期間**

2012 年 8 月 27 日（最初の被験者の最初の来院日）
2013 年 5 月 25 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

**主要目的**

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

**副次目的**

- 投与 8 週間後の ABPM による 24 時間平均拡張期血圧（maDBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。
- 投与 8 週間後の平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。
- 投与 8 週間後の平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。
- 投与 8 週間後の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量を指標として，LCZ 200 mg と AML 5 mg の併用投与の有効性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 投与 8 週間後の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満 / msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 投与 8 週間後の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- LCZ 200 mg と AML 5 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性を AML 5 mg 単独投与と比較評価する。

**試験方法**

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

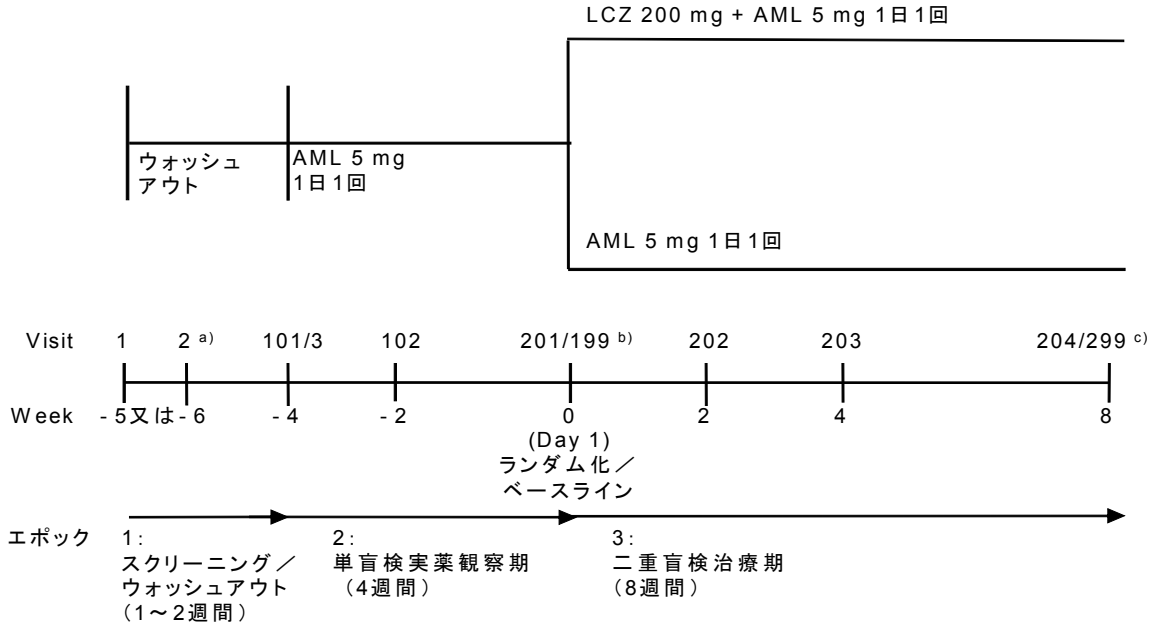
スクリーニング／ウォッシュアウト期では，Visit 1 において患者から同意説明文書への署名を得て，試験参加に関する適格性を評価した。既治療被験者の場合，1～2 週間のウォッシュアウト期間を設け，Visit 1 に治験担当医師の指示及び添付文書に従って，使用中の降圧薬を中止又は Visit 101 までに漸減中止し，血圧を含む組入れ基準を満たした被験者を単盲検実薬観察期に組み入れた。未治療被験者の場合，1 週間のスクリーニング期を設け，血圧を含む組入れ基準を満たした被験者を単盲検実薬観察期に組み入れた。

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

二重盲検治療期では，Visit 201（Day 1，Week 0）に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を，双方向自動応答システム（IRT）により LCZ 200 mg と AML 5 mg を併用投与する群（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群）又は AML 5 mg を単独投与する群（AML 5 mg 群）のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化した。割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A2319 試験）**




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

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：236 名（118 名／投与群）

目標完了被験者数：200 名（100 名／投与群）

**被験者数設定の根拠**

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

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 18 歳以上の男性又は女性の患者

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

主な除外基準を以下に示す。

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

**用量及び投与方法**

**単盲検実薬観察期：**

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

**二重盲検治療期：**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Table 4-1 に従って，被験者は治験薬 2 錠を 1 日 1 回，朝，食後又は空腹時に飲料水とともに服用した。

**Table 4-1　　治験薬投与錠数（A2319 試験）**

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

**用法・用量の設定根拠**

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

**対照薬選択の根拠**

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

**投与（観察）期間**

スクリーニング／ウォッシュアウト期：1～2 週間

単盲検実薬観察期：4 週間

二重盲検治療期：8 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-2 に示す。

**投与期間の設定根拠**

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-2 検査・観察スケジュール（A2319 試験）

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

Source：A2319 試験-Table 9-2

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

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

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

## 評価項目

### 有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

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

**（2）副次評価項目**

- 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）及び ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが，二重盲検治療期に治験薬が投与されなかった被験者は，FAS から除外した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち二重盲検治療期に重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，二重盲検治療期を完了したすべての被験者。この補足的な有効性解析対象集団は，主要解析結果の頑健性を評価するために使用した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：RAN のうち二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目の変数は，最終評価時（Week 8）の 24 時間 maSBP のベースライン（Week 0）からの変化量とした。Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を適用し，Week 8 以前の個々の被験者の二重盲検治療期における最後の測定値（ベースライン以後）で補完することとした。

LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の AML 5 mg 群に対する優越性を以下の帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。

$H_0 : \mu = \nu$

$H_1 : \mu \neq \nu$

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

上記の反復測定 ANCOVA を実施するため，各 ABPM の測定について，投与後時間と相当する 1 時間ごとの平均値を決定した。最終評価時の ABPM における投与時刻を基準時点として，ベースライン及び最終評価時の ABPM の両方について投与後時間（1～24 時間）を定義した。ベースライン時及び最終評価時とも，ABPM による投与後 1 時間ごとの maSBP は，各来院において投与後の各時間中に得られた ABPM による SBP 測定値の平均と定義した。投与後の各時間における平均値のベースラインからの変化量は，ベースライン時と最終評価時との間で対応する 1 時間ごとの平均値の差を求めることにより算出した。この 1 時間ごとの平均値のベースラインからの変化量を反復測定 ANCOVA モデルにおける従属変数として使用した。

**副次評価項目：**

- 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量：ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，主要評価項目と同様の解析を実施した。
- msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量：投与群及び地域を要因とし，ベースラインの msSBP を共変量とした ANCOVA モデルを用いて，最終評価時における msSBP のベースラインからの変化量を分析した。投与群間の比較は，両側有意水準 0.05 で実施した。投与群間差の 95% CI を提示した。最終評価時における msDBP のベースラインからの変化量は，ベースラインの msDBP を共変量として，同様の解析を実施した。
- 血圧コントロール率及びレスポンダー率：最終評価時における msSBP / msDBP 及び msSBP の血圧コントロール率並びに msSBP のレスポンダー率は，投与群及び地域を要因とし，ベースラインの msSBP を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。msDBP の血圧コントロール率及びレスポンダー率は，ベースラインの msDBP を共変量として，同様の解析を実施した。
- 昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量：主要評価項目と同様に，反復測定 ANCOVA モデルを用いて，昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）における maSBP のベースラインからの変化量を解析した。このモデルには，地域，投与群，時間（昼間，夜間），及び投与群と時間の交互作用を要因，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として含めた。昼間及び夜間の maDBP は，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量として，昼間及び夜間の maSBP と同様の解析を実施した。
- 外来測定及び ABPM による脈圧のベースラインからの変化量：外来測定による脈圧について，ベースラインの外来における脈圧を共変量として msSBP と同様の解析を実施した。ABPM による脈圧について，ベースラインの 24 時間脈圧の平均値を共変量として maSBP と同様の解析を実施した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

（3）安全性

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。
- 臨床検査は，ベースライン（Visit 201）及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与群別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準に該当した被験者数とその割合を投与群別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

二重盲検治療期の被験者の内訳を Table 4-3 に示す。

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

**Table 4-3　被験者の内訳（A2319 試験，RAN）**

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

Source：A2319 試験-Table 14.1-1.3
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-4 に示す。

RAN の全被験者 266 名が FAS 及び SAF に含まれた。PPS には 237 名（89.1%）が含まれた。

**Table 4-4　解析対象集団（A2319 試験，RAN）**

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

Source：A2319 試験-Table 14.1-3.1
割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

### 人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-5 に示す。

全体で，性別は男性が 58.6%を占めた。人種はすべてアジア人で，日本人の割合は 23.7%であった。年齢の平均値は 55.4 歳であり，65 歳以上の割合は 14.3%であった。人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で不均衡はなかった。

**Table 4-5　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2319 試験，FAS）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A2319 試験-Table 14.1-4.1

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

LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群の msSBP（平均値，以下同様）はそれぞれ 152.4 mmHg 及び 155.0 mmHg，msDBP はそれぞれ 89.2 mmHg 及び 90.1 mmHg，外来測定による脈圧はそれぞれ 63.1 mmHg 及び 64.8 mmHg，24 時間 maSBP はそれぞれ 138.3 mmHg 及び 139.6 mmHg，24 時間 maDBP はそれぞれ 85.9 mmHg 及び 86.4 mmHg，ABPM による脈圧はそれぞれ 52.4 mmHg 及び 53.2 mmHg であった。ベースラインの血圧に投与群間で不均衡はみられなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-6 ベースラインの血圧（A2319 試験，FAS）**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 項目 | LCZ 200 mg + AML 5 mg N = 130 | AML 5 mg N = 136 | 合計 N = 266 |
|---|---|---|---|
| 中央値 | 50.9 | 52.3 | 51.5 |
| 最小値 | 35.8 | 36.6 | 35.8 |
| 最大値 | 80.4 | 86.5 | 86.5 |

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

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目

FAS における最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を Table 4-7 に示す。

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

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−13.93 mmHg 及び−0.82 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−13.11 mmHg であり，両群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

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

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

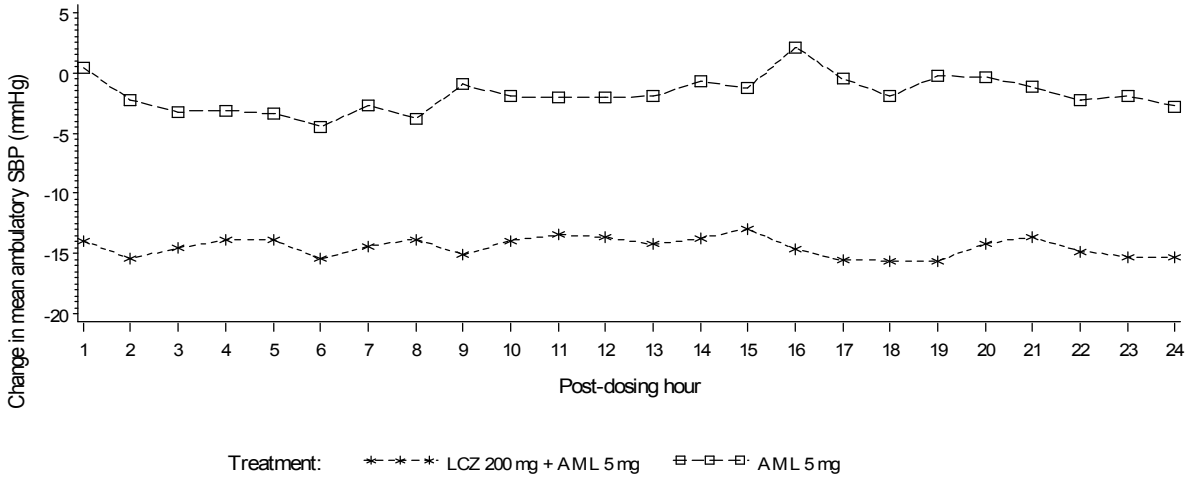
Source：A2319 試験-Table 14.2-1.1a
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間）を要因とし，ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

最終評価時における maSBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移を Figure 4-2 に示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量は，24 時間にわたりすべての時点で LCZ 200 mg + AML 5 mg 群が AML 5 mg 群に比べて大きかった。

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




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

### （2）副次評価項目

#### 1）最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量

FAS における最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 4-8 に示す。

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−8.03 mmHg 及び−0.33 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−7.70 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて 24 時間 maDBP が低下した。

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

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

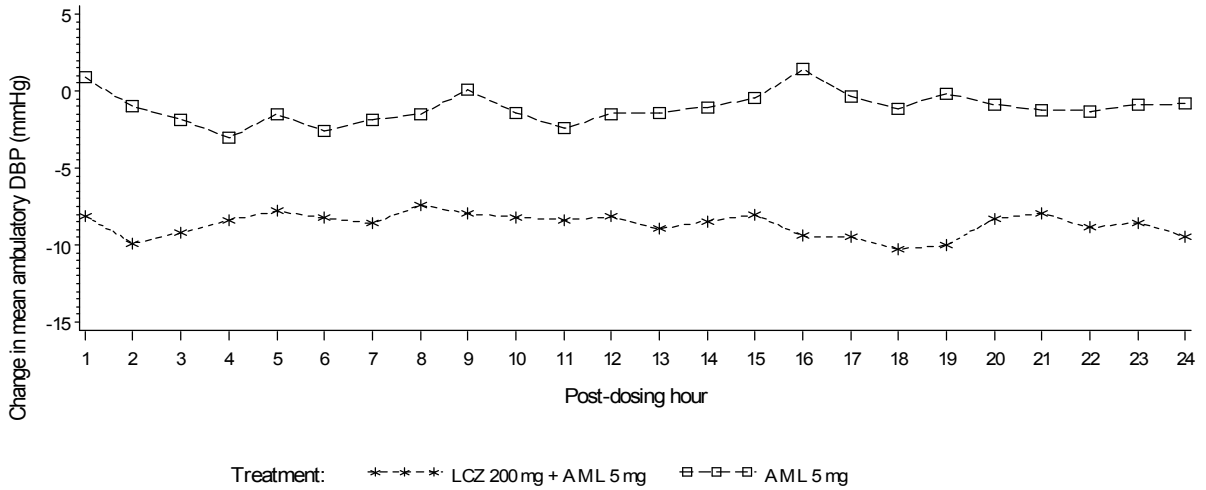
Source：A2319 試験-Table 14.2-2.1
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間）を要因とし，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時における maDBP のベースラインからの変化量（平均値）の 24 時間推移を Figure 4-3 に示す。

最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量は，24 時間にわたりすべての時点で LCZ 200 mg + AML 5 mg 群が AML 5 mg 群に比べて大きかった。

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




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

### 2）最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量

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

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−19.60 mmHg 及び−9.34 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−10.26 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて msSBP が低下した。

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

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

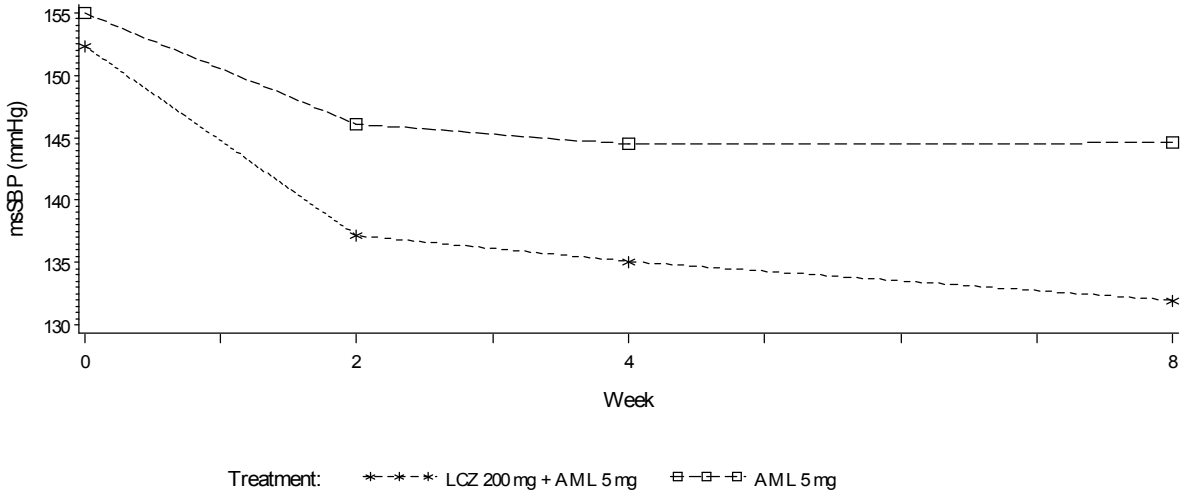
Source：A2319 試験-Table 14.2-3.2a
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

msSBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を Figure 4-4 に示す。

msSBP は投与開始後いずれの投与群でも低下したが，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の変化量は投与開始後早期の Week 2 で AML 5 mg 群より大きく，Week 8 まで更なる低下がみられた。

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




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

### 3）最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量

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

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−9.22 mmHg 及び−3.96 mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の投与群間差（LCZ 200 mg + AML 5 mg 群 − AML 5 mg 群）は，−5.26 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて msDBP が低下した。

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

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

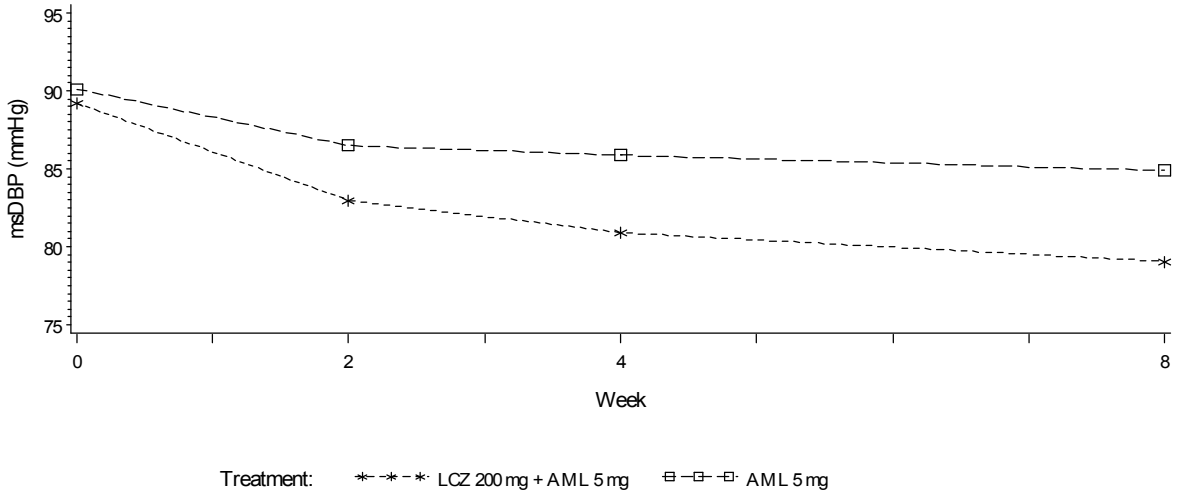
Source：A2319 試験-Table 14.2-3.5a
血圧の単位は mmHg。
最小二乗平均（LSmean）とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

msDBP のベースラインからの変化量（平均値）の推移を Figure 4-5 に示す。

msDBP は投与開始後いずれの投与群でも低下したが，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群の変化量は投与開始後早期の Week 2 で AML 5 mg 群より大きく，Week 8 まで更なる低下がみられた。

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




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

#### 4）最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率

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

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）4.04（2.35～6.95）］。

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

| 群間比較（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：A2319 試験-Table 14.2-4.1
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 72.3%（94/130 名）及び AML 5 mg 群で 35.3%（48/136 名）であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）4.55（2.62～7.88）］（A2319 試験-Table 14.2-4.2）。

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 84.6%（110/130 名）及び AML 5 mg 群で 68.4%（93/136 名）であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

5 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）3.17（1.54～6.55）］（A2319 試験-Table 14.2-4.3）。

### 5）最終評価時の msSBP のレスポンダー率

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

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）4.67（2.71～8.07）］。

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

| 群間比較 | LCZ 200 mg + AML 5 mg n/N (%) | AML 5 mg n/N (%) | オッズ比 | 95% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

Source：A2319 試験-Table 14.2-4.4
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msSBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### 6）最終評価時の msDBP のレスポンダー率

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

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群において AML 5 mg 群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）3.21（1.57～6.57）］。

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

| 群間比較 | LCZ 200 mg + AML 5 mg n/N (%) | AML 5 mg n/N (%) | オッズ比 | 95% CI | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 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：A2319 試験-Table 14.2-4.5
p 値は，投与群及び地域を要因とし，msDBP ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### 7）最終評価時の昼間の maSBP 及び maDBP

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−14.19 mmHg 及び−1.75 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて昼間の maSBP が低下した（A2319 試験-Table 14.2-2.3）。

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−7.99 mmHg 及び−0.71 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて昼間の maDBP が低下した（A2319 試験-Table 14.2-2.5）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**8）最終評価時の夜間の maSBP 及び maDBP**

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−14.04 mmHg 及び 0.49 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて夜間の maSBP が低下した（A2319 試験-Table 14.2-2.3）。

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−8.53 mmHg 及び 0.33 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて夜間の maDBP が低下した（A2319 試験-Table 14.2-2.5）。

**9）最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−10.31 mmHg 及び −5.46 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて外来測定による脈圧が低下した（A2319 試験-Table 14.2-3.8）。

**10）最終評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量**

最終評価時の ABPM による脈圧（maSBP − maDBP）のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ−5.85 mmHg 及び−0.57 mmHg であり，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群は AML 5 mg 群に比べて ABPM による脈圧が低下した（A2319 試験-Table 14.2-2.7）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

二重盲検治療期における投与群別の治験薬の投与期間を Table 4-14 に示す。

治験薬の投与期間の平均値は，LCZ 200 mg + AML 5 mg 群及び AML 5 mg 群でそれぞれ 56.6 日及び 56.1 日であり，中央値はそれぞれ 56.5 日及び 56.0 日であった。

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

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

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

### （2）有害事象

二重盲検治療期における投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-15 に示す。

**Table 4-15　投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）**

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

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

#### 1）有害事象

二重盲検治療期における投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-16 に示す。

投与群別の有害事象の発現率は LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 20.0%（26/130 名）及び AML 5 mg 群で 21.3%（29/136 名）であり，両群間で同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

Source：A2319 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）副作用**

二重盲検治療期における投与群別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-17 に示す。

投与群別の副作用の発現率は LCZ 200 mg + AML 5 mg 群で 3.8%（5/130 名）及び AML 5 mg 群で 0.7%（1/136 名）であった。

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

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

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

Source：A2319 試験-Table 14.3.1-1.6
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

**3）重症度別の有害事象**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （3）死亡及び重篤な有害事象

#### 1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

#### 2）重篤な有害事象

本試験の二重盲検治療期において，重篤な有害事象の報告はなかった。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

本試験の二重盲検治療期において，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

#### 2）その他の重要な有害事象

本試験の二重盲検治療期において，血管浮腫が疑われる事象の報告はなかった。

### （5）臨床検査

#### 1）血液学的検査

すべての血液学的検査項目において，ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，いずれの投与群も小さく，全般的に両群間で同様であった（A2319 試験-Table 14.3-2.1）。

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

#### 2）血液生化学的検査

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

二重盲検治療期における投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-18 に示す。

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

**Table 4-18　投与群別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）**

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

Source：A2319 試験-Table 14.3-2.3

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重，坐位及び立位の脈拍について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量に両群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

二重盲検治療期における投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-19 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者の割合は，AML 5 mg 群（11.0%）に比べて LCZ 200 mg + AML 5 mg 群（2.3%）で低かった。体位変

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

**Table 4-19 投与群別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：二重盲検治療期（A2319 試験，SAF）**

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

Source：A2319 試験-Table 14.3-3.6
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N’ = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N’) × 100
‘Any visit（post-baseline）’では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

**2）心電図**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 4.1.7 A2216 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-7-A2216 試験

**試験の標題**

A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter, 52-week study to evaluate the safety and efficacy of an LCZ696 regimen on arterial stiffness through assessment of central blood pressure in elderly patients with essential hypertension

**治験実施医療機関**

計 48 医療機関（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）

**試験期間**

2012 年 12 月 5 日（最初の被験者の登録日）

2015 年 4 月 8 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

**主要目的**

高齢の本態性高血圧患者を対象に，12 週時の平均中心大動脈収縮期血圧（central aortic systolic blood pressure，CASP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 のオルメサルタンに対する優越性を検証する。

**主要な副次目的**

- 12 週時の平均中心脈圧（CPP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 のオルメサルタンに対する優越性を検証する。

**その他の副次目的**

- 12 週時及び 52 週時の平均大動脈脈波伝播速度の変化量を指標として，LCZ696 の有効性をオルメサルタンと比較する。
- 52 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，LCZ696 のオルメサルタンに対する優越性を検証する。
- 52 週時の平均 CPP のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 のオルメサルタンに対する優越性を検証する。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 12 週時及び 52 週時の平均坐位収縮期血圧（mean sitting systolic blood pressure，msSBP），平均坐位拡張期血圧（mean sitting diastolic blood pressure，msDBP），及び平均坐位脈圧の変化量を指標として，LCZ696 の有効性をオルメサルタンと比較する。
- 12 週時及び 52 週時の平均動脈圧（mean arterial pressure，MAP）の変化量を指標として，LCZ696 の有効性をオルメサルタンと比較する。
- 12 週時及び 52 週時の 24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring，ABPM）による平均収縮期血圧，24 時間 ABPM による平均拡張期血圧，及び 24 時間 ABPM による平均脈圧の変化量を指標として，LCZ696 の有効性をオルメサルタンと比較する。
- LCZ696 の安全性及び忍容性を評価する。

**探索目的**

- 12 週時及び 52 週時の augmentation index，augmentation pressure，脈圧増大比，左室駆出時間，及び反射波の回復までの時間等の脈波分析の項目を評価する。
- 12 週時及び 52 週時の中心収縮期血圧の 24 時間平均値，中心拡張期血圧の 24 時間平均値，中心 MAP の 24 時間平均値，及び CPP の 24 時間平均値の低下量を評価する。
- 12 週時及び 52 週時のバイオマーカーの血漿中ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント及び尿中環状グアノシン一リン酸／クレアチニン比，並びに高血圧に関連するバイオマーカーを評価する。

**試験方法**

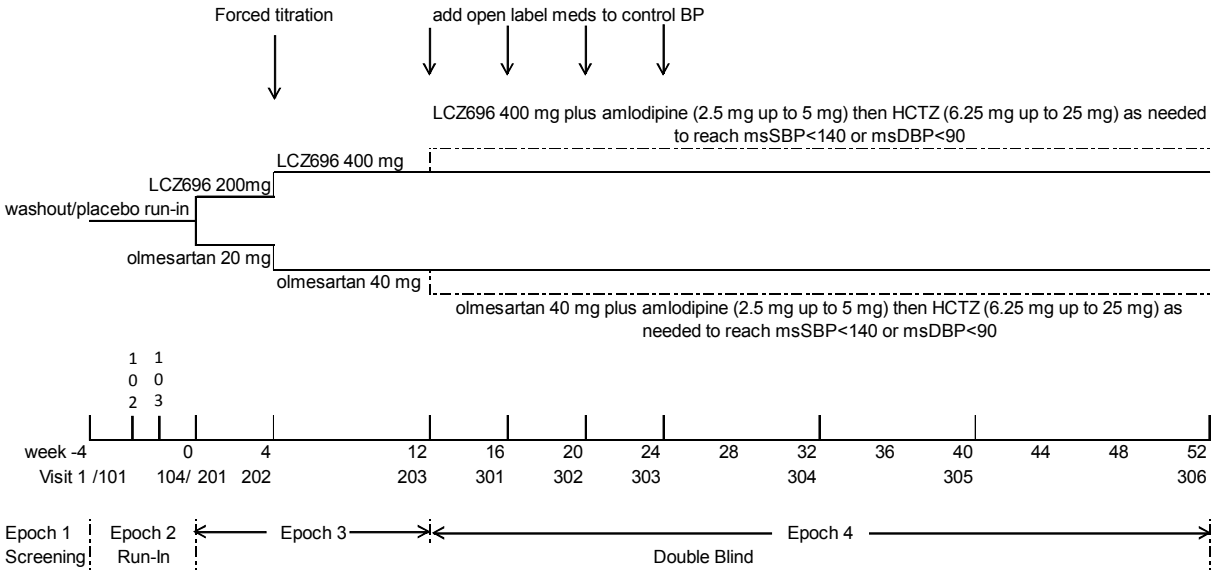
本試験は，高齢の本態性高血圧患者を対象に，LCZ696 の有効性及び安全性をオルメサルタンと比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較試験である。本試験はスクリーニング期，単盲検プラセボ投与観察期，二重盲検治療期，及び二重盲検継続治療期の 4 期で構成された（Figure 4-1）。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者を単盲検プラセボ投与観察期に組み入れた。既治療被験者は，単盲検プラセボ投与観察期の開始時（Visit 101）に，使用中の降圧薬を中止するか，又は添付文書に従って漸減して 2 週間後（Visit 102）までに中止した。単盲検プラセボ投与観察期では，既治療被験者には 3～4 週間，無治療被験者には 2 週間，単盲検下でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を二重盲検治療期に組み入れた（Visit 201）。二重盲検治療期では，LCZ696 群又はオルメサルタン群のいずれかに 1：1 の比でランダム化し，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 LCZ696 群は LCZ696 200 mg，オルメサルタン群はオルメサルタン 20 mg を 4 週間投与した。その後，それぞれ LCZ696 400 mg 及びオルメサルタン 40 mg に強制増量し（Visit 202），8 週間投与した。二重盲検継続治療期では，LCZ696 400 mg 又はオルメサルタン 40 mg を 40 週間投与した。二重盲検継続治療期の開始時（Visit 203）に降圧目標（msSBP が 140 mmHg 未満又は msDBP が

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

90 mmHg 未満）に達していた被験者では，LCZ696 又はオルメサルタンの単独投与を継続した。Visit 203 に血圧コントロールが不十分であった被験者では，LCZ696 又はオルメサルタンに追加して，最初にアムロジピン，次にヒドロクロロチアジド（hydrochlorothiazide，HCTZ）の非盲検投与を 4 週間隔で 24 週時（Visit 303）まで可とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（A2216 試験）**




Source：Figure 9-1
BP = 血圧

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：432 名（216 名／投与群）

試験期間中に，脱落率が予測（15%）よりも高くなることが懸念されたため，目標ランダム化被験者数を 432 名から 454 名に変更した（この変更のための治験実施計画書改訂は行わなかった）。

**被験者数設定の根拠**

試験完了被験者の目標数は，各投与群 183 名である。脱落率を 15%と仮定し，目標ランダム化被験者数を計 432 名（各投与群 216 名）と設定した。試験完了被検者の目標数は，主要有効性評価項目である CASP のベースラインからの変化量に基づいて算出した。CASP のベースラインからの変化量の標準偏差は，過去のデータに基づき 19 mmHg と仮定した。投与群間差が 6.5 mmHg であるという対立仮説の下，両側有意水準 0.05 の優越性検定において上記目標数が投与 12 週間後の LCZ696 のオルメサルタンに対する統計学的に有意な差を見出す検出力は 90%となる。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

1. 本試験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られる患者。
2. 60 歳以上の男女。
3. 無治療であるか，又は降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者。
    - 無治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者，又は Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用していない患者）では，Visit 101 及び Visit 201 の外来 msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
    - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，Visit 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 未満である必要がある。
4. Visit 201 の脈圧が 60 mmHg を超えている患者。脈圧は msSBP – msDBP と定義する。
5. Visit 201 とその直前の来院での msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者。
6. 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，単盲検プラセボ投与観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者。

主な除外基準を以下に示す。

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

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 200 mg 錠及びそのプラセボ，オルメサルタンは 20 mg カプセル，40 mg カプセル，及びそれらのプラセボが提供された。治験薬はいずれも経口投与とした。

ランダム化は双方向自動応答システム（interactive response technology，IRT）によって実施した。治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師），若しくは治験協力者は，二重盲検治療期開始時に被験者の適格性を確認後，登録に必要な情報を IRT に登録した後，投与する薬剤の治験薬番号（投与群と用量レベルに対応）を入手した。ランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて，IRT 設置者が作成した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**単盲検プラセボ投与観察期：**

適格性が確認された被験者にプラセボを 1 日 1 回，単盲検下で投与した。投与期間は，既治療被験者は 3～4 週間（血圧の組入れ基準を満たすための追加来院の要否による），無治療被験者は 2 週間とした。また，既治療被験者は，単盲検プラセボ投与観察期の開始時に降圧薬を中止するか，又は添付文書に従って漸減して 2 週間後までに中止した。

**二重盲検治療期：**

いずれの投与群でも，治験薬を 1 日 1 回，二重盲検下で投与した。最初に LCZ696 群は LCZ696 200 mg，オルメサルタン群はオルメサルタン 20 mg を 4 週間投与した。その後，LCZ696 400 mg 及びオルメサルタン 40 mg にそれぞれ強制増量し，8 週間投与した。治験薬の用量調節（減量）は禁止し，短期間の中断は可とした。

**二重盲検継続治療期：**

12 週時（Visit 203）に降圧目標（msSBP が 140 mmHg 未満又は msDBP が 90 mmHg 未満）に達した被験者は LCZ696 400 mg 又はオルメサルタン 40 mg の単独投与を継続した。治験薬の用量調節（減量）は禁止し，短期間の中断は可とした。

12 週時（Visit 203）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）な被験者は，各国の規制／医療慣行に応じて，非盲検下でアムロジピン（開始用量 2.5 又は 5 mg，最大用量 5 mg），HCTZ（開始用量 6.25 又は 12.5 mg，最大用量 25 mg）の順に併用することを可能とした。アムロジピン及び HCTZ の追加又は増量は 24 週時（Visit 303）までとし，それ以降はアムロジピン及び HCTZ の用量を維持して併用した。

試験期間中，msSBP が 180 mmHg 以上又は msDBP が 110 mmHg 以上に達していた被験者は，試験を中止した。二重盲検治療期 12 週間と二重盲検継続治療期 40 週間を合わせた 52 週間（以下，二重盲検期）では，被験者，治験担当医師，治験協力者，評価担当者，及びデータ解析担当者に対し，ランダム化からデータベース固定時まで盲検性が維持された。

**用法・用量の設定根拠**

本試験で検討した LCZ696 の用量（200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回）は，軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象とした第 II 相試験 2 試験（外国で実施された A2201 及び日本人を含むアジア人患者対象の A2219）で検討され，安全性及び有効性が示されている。LCZ696 の開始用量は，一般的な集団で計画されている用量である 200 mg とした。本試験では，高齢で脈圧の高い高血圧患者を対象に，CASP 及び CPP を指標に LCZ696 最高用量の治療効果を評価するため，400 mg へ強制増量した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対照薬選択の根拠**

LCZ696 はアンジオテンシン受容体阻害作用とネプリライシン阻害作用を合わせ持つため，比較対象としてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を設定することが適切と考えた。本試験では，ARB の中でも，高齢及び非高齢高血圧患者に対する降圧薬として世界中で広く市販されているオルメサルタンを実対照薬として選定した。オルメサルタンの開始用量は，最も一般的であり，かつ収縮期高血圧の高齢患者に投与する際の添付文書の指示に合致する 20 mg とした。オルメサルタン最高用量は 40 mg である。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：2 週間
単盲検プラセボ投与観察期：2～4 週間
二重盲検治療期：12 週間
二重盲検継続治療期：40 週間
本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-1 に示す。

**投与期間の設定根拠**

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

治療期：中心血圧及び脈圧を指標に，LCZ696 をベースとする治療の降圧効果をオルメサルタンをベースとする治療と比較評価するための十分な期間を確保するために合計 52 週間と設定した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-1 検査・観察スケジュール（A2216 試験）

| | | | | | | | 二重盲検投与 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 期 | | Screen | ウォッシュアウト／観察期 | | | | 12 週間投与 | | | | | 継続投与 | | | | | | |
| Visit | 区分 | 1[1] | 101[2] | 102[3] | 103[4] | 104[14] | 201 | | 202 | 203（又は 299[6]，TD 及び／又は PPW） | | 301 | 302 | 303 | 304 | 305 | 306（又は 399[6]，TD 及び／又は PPW） | |
| 週（Week） | | −4 | −4 | −2 | −1 | | 0 | | 4 | 12 | | 16 | 20 | 24 | 32 | 40 | 52 | |
| | | | | | | | 前日 | 来院日 | | 前日 | 来院日 | | | | | | 前日 | 来院日 |
| 来院の日付 | DS | X | X | X | X | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | | X |
| 同意取得 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 人口統計学的特性 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択／除外基準 | DS | X | | X | X | | X | | | | | | | | | | | |
| CRF「Screening Disposition」 | D | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CRF「Run-in Disposition」 | D | | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | |
| CRF「Treatment Disposition」 | D | | | | | | | | | | X | | | | | | | X |
| ランダム化 | DS | | | | | | | X | | | | | | | | | | |
| IRT への連絡 | DS | X | X | X[16] | X[16] | X[16] | | X | X | | X | X | X | X | X | X | | X |
| 降圧薬の投与中止 | DS | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 既往歴／現病歴 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 家族歴 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高血圧歴 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 喫煙歴 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 総合的な診察 | S | X | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| 身長 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| ウエストの周囲径 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| 12 誘導心電図検査 | DS | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象[15] | DS | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 前治療／併用薬 | DS | X[5] | | X | X | X | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | |
| 血圧／脈拍 | DS | X | | X | X | X | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | |
| 中心血圧及び PWV（SphygmoCor） | D | | | | | | X | | | X | | | | | | | X | |
| ABPM[7] | D | | | | | | X | | | X[10] | | | | | | | X[10] | |
| 総合的な臨床検査（空腹時）[8] | DS | | X | | | | X | | | X | | | | | | | X | |
| 血漿中バイオマーカー評価（空腹時） | DS | | | | | | X | | | X | | | | | | | X | |
| 簡易安全性臨床検査[9] | DS | | | | | | | | X | | | X | | X | | X | | |
| 尿検査（尿試験紙） | DS | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 妊娠検査[11] | DS | X | | | | | X | | | | | | | | | | X | |
| 外来随時尿（バイオマーカー） | DS | | | | | | X | | | X | | | | | | | X | |
| 薬理遺伝学評価の同意取得 | DS | | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| 薬理遺伝学評価用採血[12] | DS | | | | | | X | | | | | | | | | | | |
| 治験薬交付[13] | DS | | X | | | | | X | X | | X | X | X | X | X | X | | |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| | | | | | | | 二重盲検投与 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 期 | | Screen | ウォッシュアウト／観察期 | | | | 12 週間投与 | | | | | 継続投与 | | | | | |
| Visit | 区分 | 1[1] | 101[2] | 102[3] | 103[4] | 104[14] | 201 | | 202 | 203（又は 299[6]，TD 及び／又は PPW） | | 301 | 302 | 303 | 304 | 305 | 306（又は 399[6]，TD 及び／又は PPW） | |
| 週（Week） | | −4 | −4 | −2 | −1 | | 0 | | 4 | 12 | | 16 | 20 | 24 | 32 | 40 | 52 | |
| | | | | | | | 前日 | 来院日 | | 前日 | 来院日 | | | | | | 前日 | 来院日 |
| 治験薬の増量 | DS | | | | | | | | X | | | | | | | | | |
| 降圧薬の追加（血圧コントロールのために必要な場合） | DS | | | | | | | | | | X | X | X | X | | | | |
| 治験薬管理 | DS | | | X | X | X | | X | X | | X | X | X | X | X | X | | X |

TD = 治験薬投与中止，PPW = 被験者の脱落，D = 臨床データベースに記録する評価，S = 原資料に記録する評価

[1] Visit 1 の時点で組入れ基準を満たした被験者では Visit 1 と Visit 101 を同時に行うことができる。

[2] 未治療又は新たに診断された被験者では，観察期の開始から 2 週間後に Visit 102 を実施する（Visit 103 は行わない）。

[3] 漸減中止を要する降圧薬を治験開始前に使用している被験者では，添付文書に従って当該降圧薬を漸減中止する。漸減中止は，Visit 102 又はそれ以前に完了していること。

[4] Visit 103 は既治療被験者にのみ適用され，観察期の条件を満たす場合に Visit 102 の 1 週間後に実施する。

[5] 治験開始前の降圧薬は，CRF「Prior and Concomitant Medication」に収集する。

[6] 最終来院時の評価は，治験を中止した被験者でも実施する。ランダム化後～Visit 203 前に治験を中止する被験者では，中止来院は Visit 299 となる。Visit 203（12 週後）～Visit 306 前に治験を中止する被験者では，中止来院は Visit 399 となる。

[7] 自由行動下血圧測定（ABPM）はすべての実施医療機関のすべての被験者で実施する。初回投与は，妥当な ABPM 測定の終了時に実施する。

[8] 被験者が絶食していない場合は，空腹時の臨床検査値を得るように臨床検査用検体の採取スケジュールを調整する。

[9] 簡易安全性臨床検査では，BUN，クレアチニン，eGFR，カリウム，ナトリウム，肝機能検査，γGT の検査を実施する。

[10] この ABPM は，ベースラインの 24 時間 ABPM を問題なく完了した被験者を対象にして，Visit 203 の前日（又は Visit 203 の前の早期中止時点）及び Visit 306 の前日（又は Visit 306 の前の早期中止時点）に実施する。

[11] 妊娠可能な女性のみ：血清妊娠検査は，Visit 1（スクリーニング）及び Visit 306（治験終了時）に実施する。尿試験紙による妊娠検査は実施医療機関で実施し，Visit 201 のランダム化前に陰性であることを確認する。

[12] 薬理遺伝学評価用の同意書に署名した被験者でのみ実施。

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

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

[15] 治験薬との因果関係の有無にかかわらず，被験者の同意取得以降，最終来院から 30 日後までに発現したすべての SAE について，その発現を知ってから 24 時間以内に治験依頼者に報告する。

[16] 観察期脱落時にのみ，IRT へ連絡する。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

有効性評価項目のベースラインはランダム化時（0 週時）とした。被験者は，0，4，12，16，20，24，32，40，及び 52 週時に来院し，有効性・安全性の項目について評価された。

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 12 週時の平均 CASP のベースラインからの変化量

**（2）副次評価項目**

主要な副次評価項目

- 12 週時の平均 CPP のベースラインからの変化量

その他の副次評価項目

- 平均中心大動脈拡張期血圧（CADP）のベースラインからの変化量
- 平均大動脈脈波伝播速度（PWV）のベースラインからの変化量
- 52 週時の平均 CASP のベースラインからの変化量
- 52 週時の平均 CPP のベースラインからの変化量
- msSBP のベースラインからの変化量
- msDBP のベースラインからの変化量
- 平均坐位脈圧のベースラインからの変化量
- MAP のベースラインからの変化量
- 24 時間自由行動下血圧測定による平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量
- 24 時間自由行動下血圧測定による平均拡張期血圧（maDBP）のベースラインからの変化量
- 24 時間自由行動下血圧測定による平均脈圧（maPP）

**安全性**

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査

本試験では，血管浮腫又は血管浮腫が疑われる事象（血管浮腫様の事象）は血管浮腫判定委員会で評価された。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化されたすべての被験者。ただし，ランダム化の基準を満たしていないが，誤って本試験にランダム化された被験者は，治験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外することとした。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析することとした。
- Per-protocol 集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち二重盲検治療期中に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱は，解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

**（2）有効性**

有効性評価項目は，FAS を主要な解析対象集団として解析した。有効性の主要評価時点は 12 週時（Week 12）とし，最終評価時点は 52 週時（Week 52）とした。

**主要評価項目：**

主要評価項目に対し，LCZ696 群のオルメサルタン群に対する優越性を帰無仮説（$H_0$：$\mu_1 = \mu_2$）及び対立仮説（$H_1$：$\mu_1 \neq \mu_2$）を設定して検証した。ここで，$\mu_1$ 及び $\mu_2$ はそれぞれ（12 週時の）LCZ696 群及びオルメサルタン群の平均 CASP のベースライン（Visit 201）からの平均変化量を表す。投与群と地域を要因，ベースライン値を共変量とする二元配置共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析した。仮説検定の有意水準は両側 0.05 とした。オルメサルタン群に比べて LCZ696 群の平均 CASP のベースラインから 12 週時の低下量が有意に大きい場合に，オルメサルタンに対する LCZ696 の優越性が示されることとした。投与群間の差の両側 95%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。

**副次評価項目：**

主要有効性解析と同じ ANCOVA モデルを用いて解析し，投与群間の差の 95% CI を算出した。有意水準は両側 0.05 とした。

24 時間 ABPM による主要評価時の maSBP，maDBP，maPP のベースラインからの変化量は，Week 12（又はベースライン後の早期中止時）における各被験者の投与後の時間を基準とするベースライン値からの 1 時間ごとの平均変化量に基づく反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析し

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

た。Week 12 の maSBP（maDBP 又は maPP）のベースラインからの変化量の解析には，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，maSBP（maDBP 又は maPP）のベースライン平均値を共変量とする反復測定 ANCOVA モデルを使用した。

最終評価時についても，Week 52（又はベースライン後の早期中止時）における各被験者の投与後の時間を基準とするベースライン値からの 1 時間ごとの平均変化量に基づいて同様の解析を実施した。

**（3）安全性**

二重盲検期での安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 18.0 を使用した。

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

臨床検査は，各時点での測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。また，ベースライン後のいずれかの時点で注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合を投与群別に要約した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

スクリーニングされた 750 名のうち 714 名が単盲検プラセボ投与観察期に組み入れられた。714 名のうち 260 名（36.4%）が単盲検プラセボ投与観察期を中止し，454 名が完了した。主な中止理由はランダム化不適格（23.0%）及び同意撤回（6.9%）であった（Table 14.1-1.2）。

二重盲検治療期では，単盲検プラセボ投与観察期を完了した 454 名全員が LCZ696 群又はオルメサルタン群にランダムに割り付けられ（LCZ696 群 229 名，オルメサルタン群 225 名，以下同順），治験薬を投与された。このうち 403 名が 12 週間の二重盲検治療期を完了した。治験薬投与中止の割合は LCZ696 群とオルメサルタン群で同程度であった（11.4%，11.1%）。全体で多かった中止理由は同意撤回であった（5.2%，4.9%）（Table 14.1-1.3a）。

ランダム化された 454 名のうち 367 名が二重盲検期（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 LCZ696 群とオルメサルタン群で同程度であった（19.7%，18.7%）。全体で多かった中止理由は，同意撤回（7.0%，6.7%），有害事象（6.6%，5.3%），及び治験実施計画書からの逸脱（3.9%，0.9%）であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-2 被験者の内訳（A2216 試験，二重盲検期）**

| Disposition | LCZ696 N = 229 n (%) | Olmesartan N = 225 n (%) | Total N = 454 n (%) |
|---|---|---|---|
| Randomized | 229 (100) | 225 (100) | 454 (100) |
| 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) |
| Patient/guardian decision | 16 (7.0) | 15 (6.7) | 31 (6.8) |
| Technical problems | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

Source：Table 14.1-1.3b

## 解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

ランダム化された 454 名全員を FAS 及び SAF に含めた。FAS のうち，380 名を PPS とした。

**Table 4-3 解析対象集団（A2216 試験）**

| Analysis Population | LCZ696 N = 229 n (%) | Olmesartan N = 225 n (%) | Total N = 454 n (%) |
|---|---|---|---|
| Randomized set (RAN) | 229 (100) | 225 (100) | 454 (100) |
| Full analysis set (FAS) | 229 (100) | 225 (100) | 454 (100) |
| Safety set (SAF) | 229 (100) | 225 (100) | 454 (100) |
| 12-week per-protocol set (PPS) | 191 ( 83.4) | 189 ( 84.0) | 380 ( 83.7) |

Source：Table 14.1-3.1

割合（%）は各投与群のランダム化された被験者数を分母として算出した。

## 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-4 に示す。

背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。全体で男女の比率はほぼ 1：1 であった。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 歳以上の被験者の割合は 13.0%であった。65 歳以上の被験者の割合は LCZ696 群（70.3%）でオルメサルタン群（59.6%）よりも高かった。被験者のほとんどが既治療であり（99.1%），4 名

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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。推算糸球体濾過量［eGFR（mL/min/1.73 $m^2$）］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 $kg/m^2$）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。

**Table 4-4　　主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2216 試験，FAS）**

| 項目 | LCZ696<br>N = 229 | Olmesartan<br>N = 225 | Total<br>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) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 項目 | LCZ696 N = 229 | Olmesartan N = 225 | Total N = 454 |
|---|---|---|---|
| BMI（kg/m$^2$） | | | |
| n | 229 | 225 | 454 |
| 平均値 | 28.6 | 29.7 | 29.1 |
| SD | 4.47 | 10.18 | 7.85 |
| BMI 区分（kg/m$^2$） – 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$^2$） – 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$^2$) | | | |
| 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$^2$） – 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：Table 14.1-4.1

ベースラインの血圧を Table 4-5 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，24 時間 maDBP は 86.2 mmHg，及び ABPM による脈圧は 58.8 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。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-5 ベースラインの血圧（A2216 試験，FAS）**

| 項目 | LCZ696 N = 229 | Olmesartan N = 225 | Total 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 |
| 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 | 9.0 | 9.03 | 9.01 |
| 中央値 | 87.50 | 89.00 | 88.38 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 項目 | LCZ696 N = 229 | Olmesartan N = 225 | Total N = 454 |
|---|---|---|---|
| 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 | 52.50 | 50.8 | 50.8 |
| 最大値 | 117.0 | 120.8 | 120.8 |
| 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 | 9.42 | 9.8 |
| 中央値 | 84.9 | 86.6 | 85.8 |
| 最小値 | 58.6 | 51.8 | 51.8 |
| 最大値 | 113.5 | 109.5 | 113.5 |
| 24 時間 maPP（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：Table14.1-4.2

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

FAS の主要評価時（Week 12）の平均 CASP のベースラインからの変化量を Table 4-6 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の最小二乗平均（least squares mean, LSmean）は LCZ696 群で−12.57 mmHg，オルメサルタン群で−8.90 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−3.66 mmHg であり，投与群間に有意な差がみられた（p = 0.010）。

**Table 4-6 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）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 207 | −12.57 (1.01) | |
| Olmesartan | 206 | −8.90 (1.01) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −3.66 (1.42) | (−6.45, −0.87) | 0.010* |

Source：Table 14.2-1.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその標準誤差（standard error，SE），95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，CASP ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

**（2）副次評価項目**

**1）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 4-7 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（LSmean）は，LCZ696 群で−6.41 mmHg，オルメサルタン群で−3.96 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−2.45 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて CPP が低下した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-7 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）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 207 | −6.41 (0.69) | |
| Olmesartan | 206 | −3.96 (0.69) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −2.45 (0.96) | (−4.34, −0.55) | 0.012 |

Source：Table 14.2-2.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，CPP ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。

最終評価時（Week 52）の平均 CPP のベースラインからの変化量を Table 4-8 に示す。

最終評価時の平均 CPP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−7.16 mmHg，オルメサルタン群で−6.65 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−0.51 mmHg であり，変化量はいずれの投与群も同程度であった。

**Table 4-8 最終評価時の平均 CPP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N+ | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 209 | −7.16 (0.69) | |
| Olmesartan | 208 | −6.65 (0.69) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −0.51 (0.97) | (−2.42, −1.40) | 0.598 |

Source：Table 14.2-2.2c
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，CPP ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。最終評価時の評価では，LOCF 法を用いてベースライン以降少なくとも 1 回の有効性の評価を行った被験者を含めた。
+ 4 名の被験者は Week 12 の CASP を評価できなかったが，Week 52 の評価は可能であったため解析に含めた。

**2）最終評価時の CASP**

最終評価時（Week 52）の平均 CASP のベースラインからの変化量を Table 4-9 に示す。

最終評価時の平均 CASP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−16.18 mmHg，オルメサルタン群で−14.7 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−1.49 mmHg であり，変化量はいずれの投与群も同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-9 最終評価時の平均 CASP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N+ | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 209 | −16.18 (0.96) | |
| Olmesartan | 208 | −14.70 (0.96) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −1.49 (1.35) | (−4.14, −1.16) | 0.271 |

Source：Table 14.2-1.2c
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，CASP ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。最終評価時の評価では，LOCF 法を用いてベースライン以降少なくとも 1 回の有効性の評価を行った被験者を含めた。
+ 4 名の被験者は Week 12 の CASP を評価できなかったが，Week 52 の評価は可能であったため解析に含めた。

### 3）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 4-10 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（LSmean）は，LCZ696 群で −6.10 mmHg，オルメサルタン群で−4.97 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は −1.13 mmHg であり，変化量はいずれの投与群も同程度であった。

**Table 4-10 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）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 207 | −6.10 (0.64) | |
| Olmesartan | 206 | −4.97 (0.64) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −1.13 (0.90) | (−2.90, −0.64) | 0.212 |

Source：Table 14.2-3.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，CADP ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。

最終評価時（Week 52）の平均 CADP のベースラインからの変化量を Table 4-11 に示す。

最終評価時の平均 CADP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で −8.85 mmHg，オルメサルタン群で−8.14 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は −0.71 mmHg であり，変化量はいずれの投与群も同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-11 最終評価時の平均 CADP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 209 | −8.85 (0.61) | |
| Olmesartan | 208 | −8.14 (0.61) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −0.71 (0.86) | (−2.40, −0.98) | 0.408 |

Source：Table 14.2-3.2b
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，CADP ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。

### 4）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 4-12 に示す。

主要評価時の PWV のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−0.68 m/s，オルメサルタン群で−0.57 m/s であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−0.11 m/s であり，PWV の低下はいずれの投与群も同程度であった。

**Table 4-12 主要評価時の PWV のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 192 | −0.68 (0.12) | |
| Olmesartan | 196 | −0.57 (0.12) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −0.11 (0.17) | (−0.44, −0.23) | 0.522 |

Source：Table 14.2-4.2a
PWV の単位は m/s。
N = ベースライン及び主要評価時に PWV が測定された被験者数
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群及び地域を要因とし，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（Week 52）の PWV のベースラインからの変化量を Table 4-13 に示す。

最終評価時の PWV のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−0.83 m/s，オルメサルタン群で−0.77 m/s であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−0.06 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。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-13 最終評価時の PWV のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 199 | −0.83 (0.13) | |
| Olmesartan | 199 | −0.77 (0.13) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −0.06 (0.18) | (−0.41, −0.29) | 0.731 |

Source：Table 14.2-4.2b
PWV の単位は m/s。
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
LSmean とその 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。

**5）msSBP**

主要評価時（Week 12）の msSBP のベースラインからの変化量を Table 4-14 に示す。

主要評価時の msSBP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群では−20.84 mmHg，オルメサルタン群では−14.57 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−6.27 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて msSBP が低下した。

**Table 4-14 主要評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −20.84 (1.06) | |
| Olmesartan | 222 | −14.57 (1.07) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −6.27 (1.49) | (−9.21, −3.34) | < 0.001 |

Source：Table 14.2-5.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

最終評価時（Week 52）の msSBP のベースラインからの変化量を Table 4-15 に示す。

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−23.91 mmHg，オルメサルタン群で−21.45 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−2.47 mmHg であり，変化量はいずれの投与群も同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-15 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −23.91 (0.98) | |
| Olmesartan | 223 | −21.45 (0.99) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −2.47 (1.38) | (−5.17, −0.24) | 0.074 |

Source：Table 14.2-5.2b
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

### 6）msDBP

主要評価時（Week 12）の msDBP のベースラインからの変化量を Table 4-16 に示す。

主要評価時の msDBP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−7.86 mmHg，オルメサルタン群で−5.58 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−2.28 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて msDBP が低下した。

**Table 4-16 主要評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −7.86 (0.58) | |
| Olmesartan | 222 | −5.58 (0.59) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −2.28 (0.82) | (−3.89, −0.67) | 0.006 |

Source：Table 14.2-6.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

最終評価時（Week 52）の msDBP のベースラインからの変化量を Table 4-17 に示す。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−8.92 mmHg，オルメサルタン群で−7.85 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−1.06 mmHg であり，msDBP の変化量はいずれの投与群も同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-17 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −8.92 (0.57) | |
| Olmesartan | 223 | −7.85 (0.58) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −1.06 (0.80) | (−2.64, 0.51) | 0.186 |

Source：Table 14.2-6.2b
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

### 7）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 4-18 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（LSmean）は，LCZ696 群で−13.13 mmHg，オルメサルタン群で−8.86 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−4.27 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて脈圧が低下した。

**Table 4-18 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）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −13.13 (0.82) | |
| Olmesartan | 222 | −8.86 (0.82) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −4.27 (1.15) | (−6.52, −2.02) | < 0.001 |

Source：Table 14.2-7.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

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を Table 4-19 に示す。

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（LSmean）は，LCZ696 群で−15.02 mmHg，オルメサルタン群で−13.58 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−1.44 mmHg であり，脈圧の変化量はいずれの投与群も同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-19 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（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −15.02 (0.79) | |
| Olmesartan | 223 | −13.58 (0.80) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −1.44 (1.11) | (−3.61, −0.74) | 0.195 |

Source：Table 14.2-7.2b
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

**8）MAP**

主要評価時（Week 12）の MAP のベースラインからの変化量（LSmean）を Table 4-20 に示す。

主要評価時の MAP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−12.19 mmHg，オルメサルタン群で−8.57 mmHg であった。投与群間差は−3.62 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて MAP の低下がみられた。

**Table 4-20 主要評価時の MAP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −12.19 (0.68) | |
| Olmesartan | 222 | −8.57 (0.68) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −3.62 (0.95) | (−5.49, −1.75) | < 0.001 |

Source：Table 14.2-8.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

最終評価時（Week 52）の MAP のベースラインからの変化量（LSmean）を Table 4-21 に示す。

最終評価時の MAP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群で−13.92 mmHg，オルメサルタン群では−12.38 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−1.54 mmHg であり，MAP の変化量はいずれの投与群も同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-21 最終評価時の MAP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 226 | −13.92 (0.63) | |
| Olmesartan | 223 | −12.38 (0.64) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −1.54 (0.89) | (−3.29, 0.21) | 0.084 |

Source：Table 14.2-8.2b
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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。

**9）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（LSmean）を Table 4-22 に示す。

主要評価時の maSBP のベースラインからの変化量は，LCZ696 群で−13.25 mmHg，オルメサルタン群で−9.14 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−4.10 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて maSBP が低下した。

**Table 4-22 主要評価時の maSBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

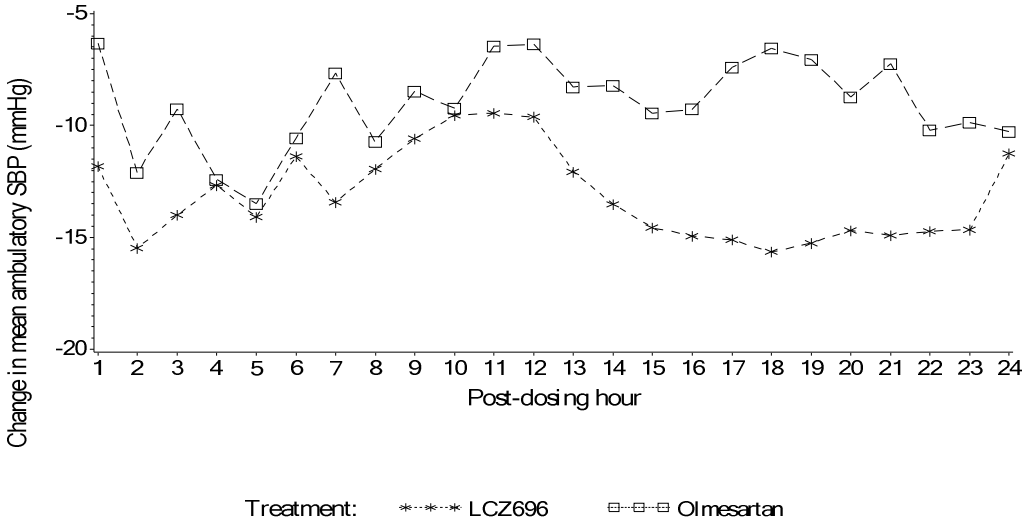
| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 164 | −13.25 (0.62) | |
| Olmesartan | 162 | −9.14 (0.62) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −4.10 (0.87) | (−5.82, −2.39) | < 0.001 |

Source：Table 14.2-9.1a
血圧の単位は mmHg。
ベースライン及び主要評価時に ABPM による血圧が測定された被験者のみを含めた。
LSmean とその 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 4-2 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 LCZ696 群ではオルメサルタン群に比べて大きく，特に夜間において LCZ696 群はオルメサルタン群よりも maSBP の低下がみられた。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-2　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：Figure 14.2-1.2

- 最終評価時（Week 52）の maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時（Week 52）の maSBP のベースラインからの変化量を Table 4-23 に示す。

最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群では−14.15 mmHg，オルメサルタン群では−14.32 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は 0.18 mmHg であり，maSBP の変化量はいずれの投与群も同程度であった。

**Table 4-23　最終評価時の maSBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) |
|---|---|---|
| LCZ696 | 174 | −14.15 (0.59) |
| Olmesartan | 176 | −14.32 (0.58) |

| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
|---|---|---|---|
| LCZ696 vs Olmesartan | 0.18 (0.82) | (−1.44, 1.79) | 0.831 |

Source：Table 14.2-9.1b
血圧の単位は mmHg。
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のみを含めた。
LSmean とその 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）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 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 4-24 に示す。

主要評価時の maDBP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群では−7.44 mmHg，オルメサルタン群では−5.48 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−1.97 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて maDBP が低下した。

**Table 4-24　主要評価時の maDBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

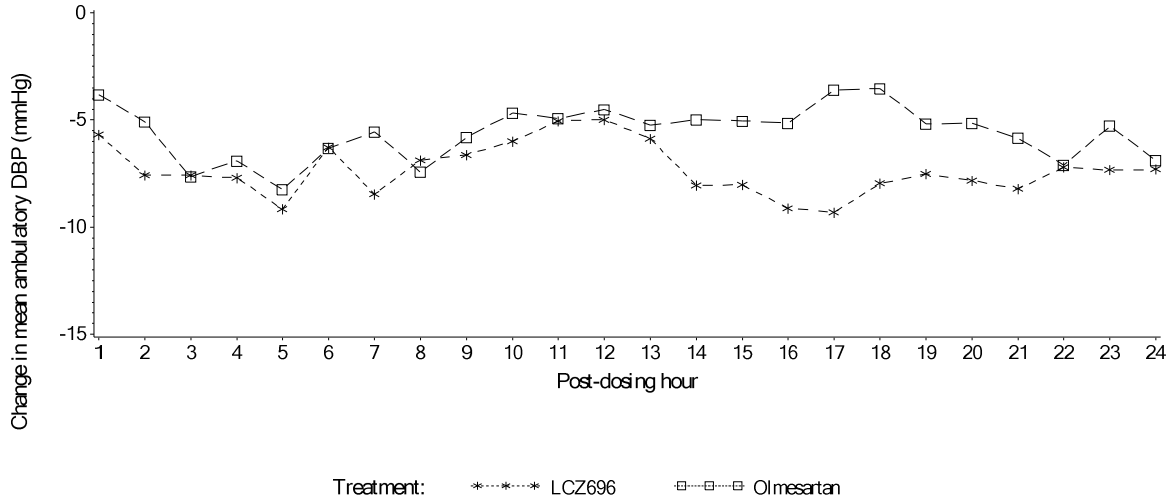
| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 164 | −7.44 (0.37) | |
| Olmesartan | 162 | −5.48 (0.36) | |
| **Treatment Comparison** | **LSmean difference in change from baseline (SE)** | **95% CI for LSmean difference** | **p-value** |
| LCZ696 vs Olmesartan | −1.97 (0.51) | (−2.97, −0.96) | < 0.001 |

Source：Table 14.2-9.3a
血圧の単位は mmHg。
ベースライン及び主要評価時に ABPM による血圧が測定された被験者のみを含めた。
LSmean）とその 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 時間ごとの変化量を Figure 4-3 に示す。

maDBP の変化量（平均値）は，24 時間のほとんどの時点において LCZ696 群でオルメサルタン群に比べて大きく，特に夜間において LCZ696 群でオルメサルタン群よりも maDBP の低下がみられた。

**Figure 4-3　主要評価時の maDBP のベースラインからの 1 時間ごとの平均変化量の推移（A2216 試験，FAS）**




Source：Figure 14.2-1.4

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 最終評価時（Week 52）の maDBP のベースラインからの変化量

最終評価時（Week 52）の maDBP のベースラインからの変化量を Table 4-25 に示す。

最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群では−8.85 mmHg，オルメサルタン群では−8.44 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−0.41 mmHg であり，maDBP の変化量はいずれの投与群も同程度であった。

**Table 4-25 最終評価時の maDBP のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 174 | −8.85 (0.35) | |
| Olmesartan | 176 | −8.44 (0.34) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −0.41 (0.48) | (−1.36, −0.54) | 0.396 |

Source：Table 14.2-9.3b
血圧の単位は mmHg。
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のみを含めた。
LSmean とその 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（Week 12）の ABPM による脈圧

主要評価時（Week 12）の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量を Table 4-26 に示す。

主要評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群では−5.77 mmHg，オルメサルタン群では−3.69 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は−2.08 mmHg であり，LCZ696 群でオルメサルタン群に比べて ABPM による脈圧が低下した。

**Table 4-26 主要評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 164 | −5.77 (0.35) | |
| Olmesartan | 162 | −3.69 (0.35) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | −2.08 (0.49) | (−3.05, −1.11) | < 0.001 |

Source：Table 14.2-9.5a
血圧の単位は mmHg。
ベースライン及び主要評価時に ABPM による血圧が測定された被験者のみを含めた。
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 最終評価時（Week 52）の ABPM による脈圧

最終評価時（Week 52）の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量を Table 4-27 に示す。

最終評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量（LSmean）は，LCZ696 群では−5.26 mmHg，オルメサルタン群では−5.91 mmHg であった。変化量（LSmean）の投与群間差は 0.65 mmHg であり，ABPM による脈圧の変化量はいずれの投与群も同程度であった。

**Table 4-27　最終評価時の ABPM による脈圧のベースラインからの変化量（A2216 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 | 174 | −5.26 (0.36) | |
| Olmesartan | 176 | −5.91 (0.35) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 vs Olmesartan | 0.65 (0.50) | (−0.33, 1.63) | 0.193 |

Source：Table 14.2-9.5b
血圧の単位は mmHg。
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のみを含めた。
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

二重盲検期の治験薬の投与期間を Table 4-28 に示す。

二重盲検期での治験薬投与期間（SAF）は投与群間で同程度であった［中央値（範囲）：LCZ696 群 364（1～406）日，オルメサルタン群 364（1～398）日］（Table 14.3-1.1）。

**Table 4-28　治験薬の投与期間（A2216 試験，二重盲検期，SAF）**

| Duration of exposure (days) | LCZ696 N = 229 | Olmesartan 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：Table 14.3-1.1

### （2）有害事象

二重盲検期の投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-29 に示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-29 有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2216 試験，二重盲検期，SAF）**

| | LCZ696 N = 229 n (%) | Olmesartan N = 225 n (%) |
|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 132 (57.6) | 121 (53.8) |
| Patients with at least one serious AE | 16 (7.0) | 13 (5.8) |
| Patients who died | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| Patients who discontinued study drug due to AEs | 16 (7.0) | 14 (6.2) |

Source：Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5
AE = adverse event

### 1）有害事象

二重盲検期（SAF）の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率を Table 4-30 に示す。

二重盲検期（SAF）に報告された有害事象の発現率は LCZ696 群が 57.6%（132/229 名），オルメサルタン群が 53.8%（121/225 名）であり，投与群間で同程度であった。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は，鼻咽頭炎（LCZ696 群 7.0%，オルメサルタン群 5.3%，以下同順），頭痛（6.1%，4.4%），及び浮動性めまい（5.2%，5.3%）であった。そのうち，鼻咽頭炎及び頭痛の発現率はオルメサルタン群に比べて LCZ696 群で高かった。浮動性めまい及び低血圧の発現率は低く，投与群間で同程度であった。

**Table 4-30 有害事象発現被験者数及び発現率（A2216 試験，二重盲検期，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ696 N = 229 n (%) | Olmesartan N = 225 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 132 (57.6) | 121 (53.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (1.7) | 4 (1.8) |
| 貧血 | 2 (0.9) | 4 (1.8) |
| 鉄欠乏性貧血 | 2 (0.9) | 0 |
| 凝血異常 | 1 (0.4) | 0 |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (0.4) |
| リンパ節症 | 0 | 1 (0.4) |
| 心臓障害 | 11 (4.8) | 9 (4.0) |
| 心房細動 | 3 (1.3) | 1 (0.4) |
| 動悸 | 3 (1.3) | 2 (0.9) |
| 狭心症 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 慢性心不全 | 1 (0.4) | 0 |
| 期外収縮 | 1 (0.4) | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (0.4) | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (0.4) | 0 |
| 上室性頻脈 | 1 (0.4) | 0 |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 1 (0.4) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 急性心筋梗塞 | 0 | 1 (0.4) |
| 不安定狭心症 | 0 | 1 (0.4) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (0.4) |
| 心膜炎 | 0 | 1 (0.4) |
| 頻脈 | 0 | 3 (1.3) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 魚鱗癬 | 1 (0.4) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 7 (3.1) | 5 (2.2) |
| 回転性めまい | 4 (1.7) | 1 (0.4) |
| 耳鳴 | 2 (0.9) | 3 (1.3) |
| 頭位性回転性めまい | 1 (0.4) | 0 |
| 耳痛 | 0 | 1 (0.4) |
| 内分泌障害 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 (0.4) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| 眼障害 | 5 (2.2) | 3 (1.3) |
| 眼瞼炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 白内障 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 網脈絡膜萎縮 | 1 (0.4) | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (0.4) | 0 |
| 網膜線維症 | 1 (0.4) | 0 |
| 霧視 | 1 (0.4) | 0 |
| 視力低下 | 1 (0.4) | 0 |
| 霰粒腫 | 0 | 1 (0.4) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (0.4) |
| 涙液分泌低下 | 0 | 1 (0.4) |
| 睫毛乱生 | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 34 (14.8) | 26 (11.6) |
| 下痢 | 6 (2.6) | 5 (2.2) |
| 腹痛 | 5 (2.2) | 1 (0.4) |
| 悪心 | 5 (2.2) | 2 (0.9) |
| 胃食道逆流性疾患 | 4 (1.7) | 1 (0.4) |
| 上腹部痛 | 3 (1.3) | 1 (0.4) |
| 慢性胃炎 | 3 (1.3) | 0 |
| 消化不良 | 3 (1.3) | 4 (1.8) |
| 便秘 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 胃炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 血便排泄 | 2 (0.9) | 0 |
| 痔核 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 鼠径ヘルニア | 2 (0.9) | 0 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 歯痛 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 腹部不快感 | 1 (0.4) | 0 |
| アフタ性口内炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 大腸炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.4) | 0 |
| 腸炎 | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| おくび | 1 (0.4) | 0 |
| 軟便 | 1 (0.4) | 0 |
| 流涎過多 | 1 (0.4) | 0 |
| 舌腫脹 | 1 (0.4) | 0 |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.4) |
| 裂肛 | 0 | 1 (0.4) |
| 口内乾燥 | 0 | 3 (1.3) |
| メレナ | 0 | 1 (0.4) |
| 膵炎 | 0 | 1 (0.4) |
| 歯奇形 | 0 | 1 (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (4.8) | 11 (4.9) |
| 末梢性浮腫 | 6 (2.6) | 2 (0.9) |
| 無力症 | 2 (0.9) | 3 (1.3) |
| 疲労 | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| 熱感 | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| 末梢腫脹 | 1 (0.4) | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.4) |
| 発熱 | 0 | 3 (1.3) |
| 肝胆道系障害 | 4 (1.7) | 2 (0.9) |
| 慢性胆嚢炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 胆石症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 胆嚢ポリープ | 1 (0.4) | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (0.4) | 0 |
| 脂肪肝 | 0 | 1 (0.4) |
| 免疫系障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 (0.4) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 48 (21.0) | 44 (19.6) |
| 鼻咽頭炎 | 16 (7.0) | 12 (5.3) |
| インフルエンザ | 7 (3.1) | 5 (2.2) |
| 上気道感染 | 6 (2.6) | 6 (2.7) |
| 気管支炎 | 4 (1.7) | 4 (1.8) |
| 尿路感染 | 4 (1.7) | 0 |
| 結膜炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 憩室炎 | 2 (0.9) | 0 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 咽頭炎 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 副鼻腔炎 | 2 (0.9) | 3 (1.3) |
| 扁桃炎 | 2 (0.9) | 0 |
| 肛門膿瘍 | 1 (0.4) | 0 |
| 虫垂炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| ダグラス窩膿瘍 | 1 (0.4) | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (0.4) | 3 (1.3) |
| ヘリコバクター性胃炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (0.4) | 0 |
| 中耳炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 腹膜炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 肺炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.4) | 0 |
| 歯感染 | 1 (0.4) | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (0.4) |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 1 (0.4) |
| せつ | 0 | 1 (0.4) |
| 喉頭炎 | 0 | 2 (0.9) |
| 限局性感染 | 0 | 1 (0.4) |
| ライム病 | 0 | 1 (0.4) |
| 爪真菌症 | 0 | 1 (0.4) |
| 気道感染 | 0 | 2 (0.9) |
| 癜風 | 0 | 1 (0.4) |
| 気管炎 | 0 | 1 (0.4) |
| ウイルス感染 | 0 | 1 (0.4) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 13 (5.7) | 15 (6.7) |
| 転倒 | 3 (1.3) | 3 (1.3) |
| 靭帯捻挫 | 3 (1.3) | 1 (0.4) |
| 四肢損傷 | 2 (0.9) | 0 |
| 挫傷 | 1 (0.4) | 3 (1.3) |
| 半月板損傷 | 1 (0.4) | 0 |
| 処置後血腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 処置による疼痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 交通事故 | 1 (0.4) | 0 |
| 外傷性血胸 | 1 (0.4) | 0 |
| 上肢骨折 | 1 (0.4) | 0 |
| 移植血管閉塞 | 1 (0.4) | 0 |
| 節足動物咬傷 | 0 | 2 (0.9) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 節足動物刺傷 | 0 | 1 (0.4) |
| 頭蓋脳損傷 | 0 | 1 (0.4) |
| 股関節部骨折 | 0 | 1 (0.4) |
| 肺挫傷 | 0 | 1 (0.4) |
| 肋骨骨折 | 0 | 2 (0.9) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 1 (0.4) |
| 脊椎骨折 | 0 | 1 (0.4) |
| 硬膜下出血 | 0 | 1 (0.4) |
| 腱断裂 | 0 | 1 (0.4) |
| 熱傷 | 0 | 1 (0.4) |
| 歯牙破折 | 0 | 1 (0.4) |
| 臨床検査 | 7 (3.1) | 8 (3.6) |
| 糸球体濾過率減少 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.4) | 0 |
| 血中カリウム増加 | 1 (0.4) | 0 |
| 血圧上昇 | 1 (0.4) | 3 (1.3) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.4) | 0 |
| 尿量減少 | 1 (0.4) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.4) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.4) |
| 肝機能検査異常 | 0 | 2 (0.9) |
| 代謝および栄養障害 | 13 (5.7) | 10 (4.4) |
| 糖尿病 | 3 (1.3) | 0 |
| 脱水 | 2 (0.9) | 0 |
| 痛風 | 2 (0.9) | 0 |
| 高カリウム血症 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 食欲減退 | 1 (0.4) | 0 |
| 低血糖症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.4) | 0 |
| 2 型糖尿病 | 1 (0.4) | 0 |
| 脂質異常症 | 0 | 1 (0.4) |
| 高コレステロール血症 | 0 | 1 (0.4) |
| 高血糖 | 0 | 2 (0.9) |
| 高ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.4) |
| 高尿酸血症 | 0 | 2 (0.9) |
| ビタミン D 欠乏 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 24 (10.5) | 32 (14.2) |
| 関節痛 | 5 (2.2) | 7 (3.1) |
| 背部痛 | 3 (1.3) | 10 (4.4) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 変形性関節症 | 3 (1.3) | 3 (1.3) |
| 骨端症 | 3 (1.3) | 0 |
| 筋骨格痛 | 2 (0.9) | 3 (1.3) |
| 四肢痛 | 2 (0.9) | 4 (1.8) |
| 強直性脊椎炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 椎間関節症候群 | 1 (0.4) | 0 |
| 鼡径部痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.4) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 腱痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 腱炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 線維筋痛 | 0 | 1 (0.4) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (0.4) |
| 頚部痛 | 0 | 1 (0.4) |
| 関節周囲炎 | 0 | 1 (0.4) |
| リウマチ性多発筋痛 | 0 | 1 (0.4) |
| 関節リウマチ | 0 | 2 (0.9) |
| 変形性脊椎症 | 0 | 1 (0.4) |
| 脊椎痛 | 0 | 1 (0.4) |
| 滑液嚢腫 | 0 | 1 (0.4) |
| 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) |
| 乳腺線維腺腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 肝臓血管腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 扁平上皮癌 | 1 (0.4) | 0 |
| 子宮平滑筋腫 | 1 (0.4) | 0 |
| 基底細胞癌 | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 35 (15.3) | 27 (12.0) |
| 頭痛 | 14 (6.1) | 10 (4.4) |
| 浮動性めまい | 12 (5.2) | 12 (5.3) |
| 手根管症候群 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 大脳動脈狭窄 | 1 (0.4) | 0 |
| 局在性痙攣 | 1 (0.4) | 0 |
| 体位性めまい | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.4) | 0 |
| 低酸素性虚血性脳症 | 1 (0.4) | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 1 (0.4) | 0 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 錯感覚 | 1 (0.4) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 失神 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 脳幹梗塞 | 0 | 1 (0.4) |
| 意識消失 | 0 | 2 (0.9) |
| 睡眠の質低下 | 0 | 1 (0.4) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (0.4) |
| 振戦 | 0 | 1 (0.4) |
| 第 7 脳神経麻痺 | 0 | 1 (0.4) |
| 精神障害 | 4 (1.7) | 9 (4.0) |
| 不安 | 2 (0.9) | 4 (1.8) |
| 不眠症 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| うつ病 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 異常な夢 | 0 | 2 (0.9) |
| 睡眠障害 | 0 | 2 (0.9) |
| 腎および尿路障害 | 8 (3.5) | 6 (2.7) |
| 急性腎不全 | 1 (0.4) | 0 |
| 頻尿 | 1 (0.4) | 0 |
| 腎仙痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 腎嚢胞 | 1 (0.4) | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 切迫性尿失禁 | 1 (0.4) | 0 |
| 尿失禁 | 1 (0.4) | 0 |
| 尿異常 | 1 (0.4) | 0 |
| 膀胱腫瘤 | 0 | 1 (0.4) |
| 糖尿病性腎症 | 0 | 1 (0.4) |
| 排尿困難 | 0 | 1 (0.4) |
| 腎結石症 | 0 | 1 (0.4) |
| 夜間頻尿 | 0 | 1 (0.4) |
| 有痛性排尿困難 | 0 | 1 (0.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 良性前立腺肥大症 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 乳房不快感 | 0 | 1 (0.4) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 18 (7.9) | 16 (7.1) |
| 咳嗽 | 10 (4.4) | 2 (0.9) |
| 咽喉乾燥 | 2 (0.9) | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2 (0.9) | 0 |
| 無気肺 | 1 (0.4) | 0 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 発声障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| しゃっくり | 1 (0.4) | 0 |
| 肺塞栓症 | 1 (0.4) | 0 |
| 慢性気管支炎 | 0 | 1 (0.4) |
| カタル | 0 | 1 (0.4) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 1 (0.4) |
| 鼻出血 | 0 | 2 (0.9) |
| 鼻閉 | 0 | 1 (0.4) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (0.4) |
| 気胸 | 0 | 1 (0.4) |
| 肺気瘤 | 0 | 1 (0.4) |
| 呼吸不全 | 0 | 1 (0.4) |
| 呼吸筋疲労 | 0 | 1 (0.4) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 2 (0.9) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 1 (0.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (3.5) | 9 (4.0) |
| 湿疹 | 3 (1.3) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 紅斑 | 1 (0.4) | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (0.4) |
| 嵌入爪 | 0 | 1 (0.4) |
| 発疹 | 0 | 4 (1.8) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.4) |
| 血管障害 | 6 (2.6) | 12 (5.3) |
| 低血圧 | 2 (0.9) | 5 (2.2) |
| 起立性低血圧 | 2 (0.9) | 0 |
| ほてり | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 高血圧 | 1 (0.4) | 3 (1.3) |
| 大動脈狭窄 | 0 | 1 (0.4) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 1 (0.4) |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 1 (0.4) |

Source：Table 14.3.1-1.1a
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ696 群の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）副作用**

二重盲検期（SAF）の投与群別の副作用の発現被験者数・発現率を Table 4-31 に示す。

副作用の発現率は LCZ696 群が 10.0%（23/229 名），オルメサルタン群が 7.1%（16/225 名）であった。主な副作用（いずれかの投与群で発現率 2%以上）は，浮動性めまい（LCZ696 群 2.6%，オルメサルタン群 0.9%）であった。浮動性めまいの発現率はオルメサルタン群に比べて LCZ696 群で高かった。

**Table 4-31　副作用発現被験者数及び発現率（A2216 試験，二重盲検期，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 23 (10.0) | 16 (7.1) |
| 心臓障害 | 1 (0.4) | 2 (0.9) |
| 動悸 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 頻脈 | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 7 (3.1) | 1 (0.4) |
| 腹部不快感 | 1 (0.4) | 0 |
| 腹痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.4) | 0 |
| 下痢 | 1 (0.4) | 0 |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (0.4) |
| 消化不良 | 0 | 1 (0.4) |
| おくび | 1 (0.4) | 0 |
| 軟便 | 1 (0.4) | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.4) | 0 |
| 悪心 | 2 (0.9) | 0 |
| 流涎過多 | 1 (0.4) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (2.2) | 2 (0.9) |
| 疲労 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 熱感 | 1 (0.4) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 3 (1.3) | 1 (0.4) |
| 臨床検査 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 血中カリウム増加 | 1 (0.4) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 1 (0.4) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 食欲減退 | 1 (0.4) | 0 |
| 痛風 | 1 (0.4) | 0 |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.4) |
| 高ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 関節痛 | 1 (0.4) | 0 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696<br>N = 229<br>n (%) | Olmesartan<br>N = 225<br>n (%) |
|---|---|---|
| 筋骨格硬直 | 1 (0.4) | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 1 (0.4) |
| リウマチ性多発筋痛 | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 7 (3.1) | 2 (0.9) |
| 浮動性めまい | 6 (2.6) | 2 (0.9) |
| 頭痛 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 精神障害 | 1 (0.4) | 3 (1.3) |
| 異常な夢 | 0 | 1 (0.4) |
| 不安 | 0 | 1 (0.4) |
| うつ病 | 1 (0.4) | 0 |
| 睡眠障害 | 0 | 1 (0.4) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| 咳嗽 | 2 (0.9) | 0 |
| 呼吸筋疲労 | 0 | 1 (0.4) |
| 血管障害 | 2 (0.9) | 5 (2.2) |
| 高血圧 | 0 | 1 (0.4) |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 1 (0.4) |
| 低血圧 | 1 (0.4) | 3 (1.3) |
| 起立性低血圧 | 1 (0.4) | 0 |

Source：Table 14.3.1-1.6

SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ696 群の英語名のアルファベット順に提示した。

同一の被験者が，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。

### 3）重症度別の有害事象

有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は LCZ696 群（4.4%，10/229 名）及びオルメサルタン群（4.9%，11/225 名）のいずれも低く，投与群間で同程度であった（Table 14.3.1-1.2）。

## （3）死亡及び重篤な有害事象

### 1）死亡

二重盲検期の死亡一覧を Table 4-32 に示す。

二重盲検期（SAF）に LCZ696 群の 1 名（0.4%）及びオルメサルタン群の 2 名（0.9%）が死亡した（Table 4-29）。死亡に至った有害事象は，LCZ696 群の 1 名が心筋梗塞，オルメサルタン群の 2 名が心肺停止及び呼吸不全（各 1 名）であった。いずれの事象も治験薬との関連が否定された（Table 4-32）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-32 死亡一覧（A2216 試験，二重盲検期，SAF）**

| 投与群 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 最終投与日 | 最終投与日(日)[a] | 死亡日 | 死亡日(日)[a] | 有害事象 (PT) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 | DEU/1041031 | 72/M/Ca | 2014/06/01 | 87 | 2014/06/01 | 87 | 心筋梗塞 |
| Olmesartan | ARG/1001025 | 65/M/Oth | 2014/08/16 | 278 | 2014/08/17 | 279 | 心肺停止 |
| | TWN/2042016 | 61/M/As | 2014/03/30 | 3 | 2014/04/06 | 10 | 呼吸不全 |

Source：Listing 14.3.2-1.1
実施国： DEU＝ドイツ，ARG＝アルゼンチン，TWN＝台湾
性別：M＝男性
人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Oth＝その他
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。

### 2）重篤な有害事象

二重盲検期の重篤な有害事象一覧を Table 4-33 に示す。

重篤な有害事象の発現率は LCZ696 群が 7.0%（16/229 名），オルメサルタン群が 5.8%（13/225 名）といずれも低く，投与群間で同程度であった（Table 4-29）。LCZ696 群の 2 名で認められた心房細動及びオルメサルタン群の 2 名で認められた肋骨骨折を除き，重篤な有害事象はいずれも投与群内で 1 名での発現であった（Table 14.3.1-1.4）。

重篤な有害事象のうち，オルメサルタン群の高血圧クリーゼ（1 名）は治験薬との関連が否定されなかった。当該被験者は本事象により治験薬の投与を中止した。LCZ696 群で発現した重篤な有害事象は，いずれも治験薬との関連が否定された。重篤な有害事象のほとんどが最終観察時点までに消失した（Table 4-33）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-33 重篤な有害事象一覧（A2216 試験，二重盲検期，SAF）

| 投与群 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象 (PT) | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 [b] | 処置 [c] | 治療 [d] | 分類 [e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 | DEU/1041012 | 66/M/Oth | 上室性頻脈 | 299 | 301 | 3 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | DEU/1041031 | 72/M/Ca | 慢性胆嚢炎 | 33 | 43 | 11 | 高度 | 1 | 997 | 10 | 18 |
| | | | 心筋梗塞 | 87 | 87 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | | | 肺塞栓症 | 87 | 87 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | GRC/1052022 | 60/M/Ca | 交通事故 | 362 | 362 | 1 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | | | 上肢骨折 | 362 | 369 | 8 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | ITA/1063002 | 78/F/Ca | 心房細動 | 294 | 294 | 1 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | RUS/2001005 | 71/M/Ca | 心房細動 | 42 | 43 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | | | 心房細動 | 48 | 48 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | RUS/2002007 | 76/M/Ca | 単径ヘルニア | 20 | 28 | 9 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | RUS/2006006 | 66/F/Ca | 貧血 | 327 | During | | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | RUS/2007009 | 69/F/Ca | 虚血性脳卒中 | 59 | 84 | 26 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | RUS/2008009 | 66/F/Ca | 骨端症 | 370 | After | | 高度 | 1 | 4 | 10 | 20 |
| | RUS/2008017 | 72/F/Ca | 白内障 | 198 | 201 | 4 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | ESP/2025005 | 66/M/Ca | 虫垂炎 | 363 | 370 | 8 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | | | 無気肺 | 364 | 380 | 17 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | | | 凝血異常 | 364 | 370 | 7 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | | | ダグラス窩膿瘍 | 364 | 370 | 7 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | | | 鉄欠乏性貧血 | 364 | 370 | 7 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | | | 腹膜炎 | 364 | 370 | 7 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | ESP/2029026 | 67/F/Ca | 胆石症 | 29 | 232 | 204 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | TWN/2042007 | 63/F/As | 血圧上昇 | 94 | 96 | 3 | 軽度 | 1 | 3 | 10 | 18 |
| | USA/5001004 | 65/F/Ca | 移植血管閉塞 | 74 | 88 | 15 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | USA/5008007 | 77/M/Ca | 起立性低血圧 | 316 | 320 | 5 | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | USA/5008010 | 64/M/Ca | 扁平上皮癌 | 100 | 126 | 27 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| Olmesartan | ARG/1001025 | 65/M/Oth | 心肺停止 | 279 | 279 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | ARG/1003006 | 66/M/Ca | 心房細動 | 56 | 61 | 6 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 20 |
| | DEU/1041032 | 73/M/Ca | 腱断裂 | 126 | 130 | 5 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | DEU/1042015 | 64/F/Ca | 脳幹梗塞 | 63 | After | | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | DEU/1042016 | 64/F/Ca | 肋骨骨折 | 234 | 313 | 80 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | RUS/2006007 | 68/F/Ca | 狭心症 | 4 | 30 | 27 | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | | | 急性心筋梗塞 | 5 | 30 | 26 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | ESP/2027001 | 71/F/Oth | 高血圧クリーゼ | 8 | 12 | 5 | 中等度 | 2 | 4 | 10 | 18 |
| | ESP/2029005 | 66/M/Ca | 不安定狭心症 | 224 | 231 | 8 | 中等度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | TWN/2042016 | 61/M/As | 呼吸不全 | 4 | 10 | 7 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | USA/5001014 | 60/M/Ca | 気胸 | 111 | 161 | 51 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | | | 肺挫傷 | 111 | 161 | 51 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | | | 肺気瘤 | 111 | 161 | 51 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | | | 肋骨骨折 | 111 | 161 | 51 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | | | 脊椎骨折 | 111 | 162 | 52 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | USA/5002005 | 62/F/As | 股関節部骨折 | 303 | During | | 中等度 | 1 | 3 | 10 | 20 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 投与群 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象 (PT) | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 [b] | 処置 [c] | 治療 [d] | 分類 [e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | USA/5011034 | 66/M/Bl | 硬膜下出血 | 154 | During | | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | USA/5012019 | 63/M/Bl | 急性冠動脈症候群 | 255 | 255 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |

Source：Listing 14.3.2-1.2
実施国：DEU＝ドイツ，GRC＝ギリシャ，ITA＝イタリア，RUS＝ロシア，ESP＝スペイン，TWN＝台湾，USA＝米国，ARG＝アルゼンチン
性別：M＝男性，F＝女性
人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Bl＝黒人，Oth＝その他
消失日：During＝消失日不明，最終観察時までに「未回復」「不明」以外の転帰報告あり，After＝最終観察時も継続中
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 関連：1＝関連なし，2＝関連あり，3＝LCZ696 と関連あり，4＝LCZ696 以外の治験薬と関連あり，5＝LCZ696 及びその他の治験薬の両方と関連あり，又は特定不可能
c) 処置：1＝なし，2＝治験薬の用量調整，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
d) 治療：1＝薬物又は薬物以外の治療なし，10＝薬物又は薬物以外の治療あり
e) 分類：18＝Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19＝血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20＝血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

二重盲検期の投与中止に至った有害事象一覧を Table 4-34 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は LCZ696 群が 7.0%（16/229 名），オルメサルタン群が 6.2%（14/225 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 4-29）。LCZ696 群の 2 名で認められた浮動性めまいを除き，投与中止に至った有害事象はいずれも 1 名での発現であった（Table 14.3.1-1.5）。

投与中止に至った有害事象のうち，LCZ696 群の浮動性めまい（2 名），腹痛，上腹部痛，食欲減退，うつ病，軟便，熱感，血中カリウム増加，胃炎，悪心，及び痛風（各 1 名），オルメサルタン群の睡眠障害，低血圧，高血圧クリーゼ，高カリウム血症，及び消化不良（各 1 名）は治験薬との関連が否定されなかった（Table 4-34）。

**Table 4-34　投与中止に至った有害事象の一覧（A2216 試験，二重盲検期，SAF）**

| 投与群 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | SAE | 有害事象 (PT) | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 [b] | 処置 [c] | 治療 [d] | 分類 [e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 | ARG/1002011 | 70/F/Ca | No | 腹痛 | 161 | 169 | 9 | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | DEU/1041016 | 68/F/Ca | No | 上腹部痛 | 7 | After | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | | | No | 食欲減退 | 7 | After | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | | | No | うつ病 | 7 | After | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | | | No | 浮動性めまい | 7 | After | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | | | No | 軟便 | 7 | After | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | | | No | 熱感 | 7 | After | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | DEU/1041019 | 74/M/Ca | No | 血中カリウム増加 | 113 | During | | 中等度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | DEU/1041031 | 72/M/Ca | Yes | 心筋梗塞 | 87 | 87 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | | | Yes | 肺塞栓症 | 87 | 87 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 投与群 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | SAE | 有害事象 (PT) | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 [b] | 処置 [c] | 治療 [d] | 分類 [e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | DEU/1041036 | 75/M/Oth | No | 心房細動 | 208 | 213 | 6 | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | GRC/1051008 | 75/F/Ca | No | 胃炎 | 10 | 56 | 47 | 中等度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | GRC/1053005 | 67/M/Ca | No | 低ナトリウム血症 | 99 | During | | 軽度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | KOR/1082020 | 67/F/As | No | 浮動性めまい | 6 | 7 | 2 | 中等度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | | | No | 悪心 | 6 | 7 | 2 | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | RUS/2006006 | 66/F/Ca | Yes | 貧血 | 327 | During | | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | RUS/2007009 | 69/F/Ca | Yes | 虚血性脳卒中 | 59 | 84 | 26 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | RUS/2008009 | 66/F/Ca | Yes | 骨端症 | 370 | After | | 高度 | 1 | 4 | 10 | 20 |
| | ESP/2025005 | 66/M/Ca | Yes | 虫垂炎 | 363 | 370 | 8 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | USA/5006008 | 60/F/Ca | No | 痔核 | 282 | 289 | 8 | 軽度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | USA/5008007 | 77/M/Ca | Yes | 起立性低血圧 | 316 | 320 | 5 | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | USA/5011016 | 71/M/Ca | No | 痛風 | 119 | During | | 中等度 | 2 | 4 | 10 | 18 |
| | USA/5012029 | 62/M/Ca | No | 胃食道逆流性疾患 | 151 | During | | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| Olmesartan | ARG/1001025 | 65/M/Oth | Yes | 心肺停止 | 279 | 279 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | ARG/1002017 | 61/M/Ca | No | 高血圧 | 89 | After | | 軽度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | DEU/1041007 | 77/F/Ca | No | 血圧上昇 | 140 | After | | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | DEU/1041023 | 63/M/Ca | No | 睡眠障害 | 4 | After | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | JPN/1071003 | 69/M/As | No | 関節リウマチ | 217 | After | | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | RUS/2006007 | 68/F/Ca | Yes | 狭心症 | 4 | 30 | 27 | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | | | Yes | 急性心筋梗塞 | 5 | 30 | 26 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | ESP/2024003 | 64/F/Ca | No | 低血圧 | 169 | During | | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | ESP/2027001 | 71/F/Oth | Yes | 高血圧クリーゼ | 8 | 12 | 5 | 中等度 | 2 | 4 | 10 | 18 |
| | ESP/2029005 | 66/M/Ca | Yes | 不安定狭心症 | 224 | 231 | 8 | 中等度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | ESP/2029006 | 73/M/Ca | No | 心膜炎 | 101 | After | | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | | | No | 頻脈 | 101 | After | | 中等度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | TWN/2042016 | 61/M/As | Yes | 呼吸不全 | 4 | 10 | 7 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | USA/5005021 | 69/M/Ca | No | 高カリウム血症 | 29 | 41 | 13 | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 18 |
| | USA/5006005 | 61/F/Ca | No | 頭痛 | 49 | 190 | 142 | 軽度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | | | No | 消化不良 | 169 | 190 | 22 | 軽度 | 2 | 4 | 10 | 18 |
| | USA/5012019 | 63/M/Bl | Yes | 急性冠動脈症候群 | 255 | 255 | 1 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |

Source：Listing 14.3.2-1.3
実施国： DEU = ドイツ，GRC = ギリシャ，RUS = ロシア，ESP = スペイン，TWN = 台湾，USA = 米国，ARG = アルゼンチン，KOR = 韓国，JPN = 日本
性別：M = 男性，F = 女性
人種：Ca = 白人，As = アジア人，Bl = 黒人，Oth = その他
消失日：During = 消失日不明，最終観察時までに「未回復」「不明」以外の転帰報告あり，After = 最終観察時も継続中
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 関連：1 = 関連なし，2 = 関連あり，3 = LCZ696 と関連あり，4 = LCZ696 以外の治験薬と関連あり，5 = LCZ696 及びその他の治験薬の両方と関連あり，又は特定不可能
c) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
d) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
e) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）その他の重要な有害事象**

本試験では，血管浮腫を注目すべき重要な有害事象と特定して評価した。

血管浮腫判定委員会で確認された血管浮腫は，LCZ696 群の 1 名に発現した舌腫脹のみであった。本事象はランダム化の 338 日後に認められ，軽度であった。本事象への処置は要せず，本被験者は治験薬の投与を継続した（Listing 14.3.2-1.4）。本事象は最終観察時点までに消失した。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

いずれの血液学的検査項目も，試験終了時のベースラインからの平均変化量は小さく，投与群間で大きな差はなかった（Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった（Table 14.3-2.2）。

**2）血液生化学的検査**

試験終了時の血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量は，ほとんどの項目がいずれの投与群でも小さく，臨床的に意味のある変化ではなかった（Table 14.3-2.1）。

LCZ696 群の 2 名及びオルメサルタン群の 3 名でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超え，LCZ696 群の 2 名で総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた（Table 14.3.1-1.9）。

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 10%を超えて認められた項目は，「血液尿素窒素の 50%超の増加」（LCZ696 群 23.7%，オルメサルタン群 27.9%，以下同順），「ビリルビンの 100%超の増加」（10.7%，6.8%），及び「カリウムの 20%超の増加」（12.9%，13.5%）であった。いずれの血液生化学的検査項目も，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.2）。

**3）重要な臨床検査値**

二重盲検期の血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムについて，臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-35 に示す。

「血清カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合は，LCZ696 群及びオルメサルタン群でそれぞれ 8.0%及び 5.9%と LCZ696 群の方が高く，「血清カリウムが 6 mmol/L 以上」はそれぞれ 0.9%及び 2.7%とオルメサルタン群の方が高かった。

血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常の基準に該当した被験者の割合は，投与群間で大きな違いがないか，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群の方が低かった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-35 血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率（A2216 試験，二重盲検期，SAF）**

| Laboratory test | Criterion | LCZ696 N = 229 n/M (%) | Olmesartan N = 225 n/M (%) |
|---|---|---|---|
| Potassium | ≥ 6.0 mmol/L | 2/224 (0.9) | 6/222 (2.7) |
| | > 5.5 mmol/L | 18/224 (8.0) | 13/222 (5.9) |
| | < 3.5 mmol/L | 0/224 (0.0) | 3/222 (1.4) |
| Creatinine | > 176.8 µmol/L | 2/224 (0.9) | 5/221 (2.3) |
| Blood urea nitrogen | > 14.28 mmol/L | 3/224 (1.3) | 8/222 (3.6) |
| Sodium | < 130 mmol/L | 1/224 (0.4) | 0/222 (0.0) |

Source：Table 14.3-2.3
n = ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数
M = ベースラインとベースライン後の測定値が得られた被験者数

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

二重盲検期の平均脈拍数は，いずれの時点もベースラインからの大きな変化はなかった（Table 14.3-3.2）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 4.1.8 A2318 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-8-A2318 試験

**試験の標題**

A randomized, 8-week, double-blind, parallel-group, active-controlled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 200 mg in comparison with olmesartan 20 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to olmesartan 20 mg treatment

**治験実施医療機関**

計 53 医療機関（アルゼンチン，グアテマラ，フィリピン，ロシア，スペイン，米国）

**試験期間**

2013 年 9 月 9 日（最初の被験者の登録日）
2014 年 8 月 14 日（開発計画に基づく早期中止日）
2014 年 8 月 14 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

本試験は，目標ランダム化被験者数に達する前に中止が決定された。中止理由は，LCZ696 の臨床開発での本試験の優先順位に基づくものであり，安全性又は有効性の理由ではなかった。中止決定時までに組み入れられた被験者は，治験実施計画書に規定のスケジュール及び手順に従って試験完了まで試験を継続できることとした。目標ランダム化被験者数 526 名に対し，実際にランダム化された被験者数は 376 名であった。

**開発の相**

第 III 相

**目的**

**主要目的**

オルメサルタン 20 mg で効果不十分な本態性高血圧患者を対象に，8 週時の 24 時間の自由行動下平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性を検証する。

**副次目的**

- 8 週時の以下のベースラインからの変化量を指標として，LCZ696 200 mg の有効性をオルメサルタン 20 mg と比較する。
  - 自由行動下平均拡張期血圧（maDBP）
  - 平均坐位収縮期血圧（msSBP）及び平均坐位拡張期血圧（msDBP）
  - 平均脈圧

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 8 週時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）を各投与群で評価する。
- 8 週時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満又は msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）及び msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満又は msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を各投与群で評価する。
- LCZ696 200 mg の安全性及び忍容性をオルメサルタン 20 mg と比較する。

**探索目的**

- 薬理遺伝学的アプローチにより，LCZ696 への反応，薬物間相互作用への相対的感受性，又は副作用の遺伝学的素因を予測できる遺伝学的要因を同定する。若しくは，LCZ696 の作用機序に関する情報を収集する。

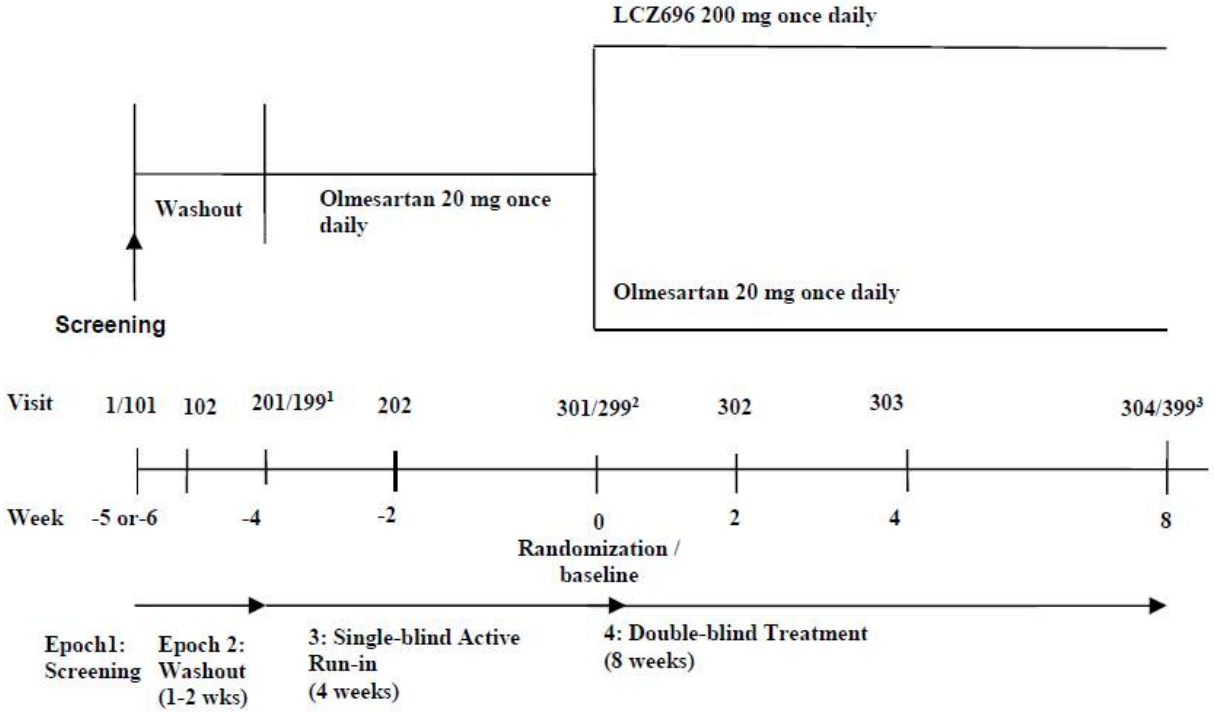
## 試験方法

本試験は，オルメサルタン 20 mg で効果不十分な本態性高血圧患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間，実薬対照比較試験である。本試験はスクリーニング期，ウォッシュアウト期，単盲検実薬投与観察期，及び二重盲検治療期の 4 期で構成された（Figure 4-1）。

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者はウォッシュアウト期に移行した。既治療被験者は，ウォッシュアウト期の開始時（Visit 101）に治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の指示に従って使用中の降圧薬を中止した。Visit 101 の 1～2 週後（無治療被験者では 1 週後）に，血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を単盲検実薬投与観察期に組み入れた（Visit 201）。単盲検実薬投与観察期では，LCZ696 のプラセボ及びオルメサルタン 20 mg を単盲検下で 1 日 1 回 4 週間投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を二重盲検治療期に組み入れた（Visit 301）。二重盲検治療期では，LCZ696 群又はオルメサルタン群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験デザイン（A2318 試験）**




Source：Figure 9-1
1) Visit 201 の前に試験を中止した被験者は，中止時来院として Visit 199 を実施した。
2) 単盲検実薬投与観察期の開始後かつランダム化より前に試験を中止した被験者は，中止時来院として Visit 299 を実施した。
3) ランダム化後 Visit 304 より前に試験を中止した被験者は，中止時来院（Visit 399）を実施し，試験終了時検査を完了することとした。

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：526 名（263 名／投与群）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

1. 本試験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られた患者。
2. 18 歳以上の男女。
3. 無治療であるか，又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者。
   - 無治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者又は Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
   - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，ウォッシュアウト後の Visit 201 の msSBP が 145 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

4. オルメサルタン 20 mg で効果不十分な患者［オルメサルタン 20 mg を 4 週間投与した単盲検実薬投与観察期の終了時（ランダム化来院時，Visit 301）の msSBP が 145 mmHg 以上，180 mmHg 未満の患者］。
5. Visit 301 で自由行動下血圧測定を問題なく完了した患者。
6. 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，単盲検実薬投与観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者。

主な除外基準を以下に示す。

- 悪性高血圧又は重症高血圧の患者（WHO 分類のグレード 3：msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上の患者）。
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者。
- 二次性高血圧症を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧症には以下が含まれる（ただし，これらに限定しない）：腎実質性高血圧，腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄），大動脈縮窄，原発性アルドステロン症，クッシング病，褐色細胞腫，多発性嚢胞腎，薬剤誘発性高血圧。
- 脳卒中又は Visit 1 前 12 ヵ月以内の一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者。
- Visit 1 前 12 ヵ月以内の心筋梗塞，冠動脈バイパス術，又は何らかの経皮的冠動脈インターベンションの既往歴を有する患者。
- 重度の腎機能障害（ステージ 4 又は 5 の慢性腎臓病）を合併している患者：Visit 101 の推算糸球体濾過量（eGFR）（MDRD による簡易式）が 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者。
- Visit 1 の血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える，又は血清カリウムが 5.5 mmol/L を超える等，臨床的に重要な検査値異常が認められた患者。

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 200 mg 錠及びそのプラセボ，オルメサルタンは 20 mg カプセル及びそのプラセボが提供された。治験薬はいずれも経口投与とした。

ランダム化は双方向自動応答システム（IRT）によって実施した。治験担当医師又は治験協力者は，二重盲検治療期開始時に被験者の適格性を確認後，登録に必要な情報を IRT に登録した後，投与する薬剤の治験薬番号（投与群に対応）を入手した。ランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて，IRT 設置者が作成した。

**単盲検実薬投与観察期：**

LCZ696 のプラセボ及びオルメサルタン 20 mg を単盲検下で 1 日 1 回 4 週間投与した。

**二重盲検治療期：**

LCZ696 群では LCZ696 200 mg を，オルメサルタン群ではオルメサルタン 20 mg をそれぞれ二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

試験期間中，治験薬の用量調節は禁止し，重要な理由による短期間の中断は可とした。二重盲検治療期では，被験者，治験担当医師，治験協力者，評価担当者，及びデータ解析担当者に対し，ランダム化からデータベース固定時まで盲検性が維持された。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：1 週間
ウォッシュアウト期：1～2 週間
単盲検実薬投与観察期：4 週間
二重盲検治療期：8 週間

**評価項目**

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

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

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

**（2）副次評価項目**

- 8 週時の以下のベースラインからの変化量
  - maDBP，msSBP，msDBP，外来測定による脈圧，昼間及び夜間の maSBP，maDBP
- 8 週時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合），
- 8 週時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満又は msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）及び msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満又は msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）

**安全性**

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査

本試験では，血管浮腫又は血管浮腫が疑われる事象（血管浮腫様の事象）は血管浮腫判定委員会で評価された。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。ただし，ランダム化の基準を満たしていないが，誤って本試験にランダム化された被験者は，治験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外することとした。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析することとした。
- Per-protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱は，解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

**（2）有効性**

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

主要評価項目に対し，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性を，帰無仮説（$H_0：\mu = \nu$）及び対立仮説（$H_1：\mu \neq \nu$）を設定して検証した。ここで，μ 及び ν はそれぞれ LCZ696 群及びオルメサルタン群の最終評価時の maSBP のベースラインからの平均変化量を表す。24 時間 maSBP は，投与後 1～24 時間の収縮期血圧の 1 時間ごとの平均値から求めた。1 時間ごとの maSBP のベースラインからの変化量について，反復測定共分散分析（ANCOVA）を用いて解析し，投与群間の差の 95% CI を算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。モデルでは，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，ベースライン値を共変量とした。有意水準は両側 0.05 とした。オルメサルタン群に比べて LCZ696 群の maSBP のベースラインからの低下量が有意に大きい場合に，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示されることとした。

副次評価項目については，主要評価項目と同様に FAS を対象として ANCOVA を用いて解析した。maDBP では，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，maDBP のベースライン値を共変量とした。msSBP，msDBP，外来測定による脈圧については，投与群，地域を要因，それぞれのベースライン値を共変量とした。投与群間の比較は両側有意水準 0.05 で実施し，95%信頼区間を示した。血圧コントロール率及びレスポンダー率

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

は，投与群，地域を要因とし，msSBP（msDBP の血圧コントロール率／レスポンダー率は msDBP）の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た。昼間及び夜間の maSBP / maDBP は，地域，投与群，時間（昼間，夜間），投与後時間の交互作用項を要因とし，maSBP のベースライン値を共変量とした。

**（3）安全性**

二重盲検治療期での安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）version 17.0 を使用した。

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

臨床検査は，各時点での測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。また，ベースライン後のいずれかの時点で注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合を投与群別に要約した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

スクリーニングされた 765 名のうち，701 名がウォッシュアウト期に移行した（Table 14.1-1.1）。701 名のうち 575 名がウォッシュアウト期を完了し，126 名（18.0%）が中止した。主な中止理由は組入れ基準不適格（15.0%）及び同意撤回（1.7%）であった（Table 14.1-1.2）。単盲検実薬投与観察期に組み入れられた 575 名のうち，376 名が単盲検実薬投与観察期を完了し，199 名（34.6%）が中止した。中止理由は，ランダム化不適格（29.6%）が最も多く，次いで同意撤回（2.1%），有害事象（1.0%）であった（Table 14.1-1.3）。

二重盲検治療期の被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

二重盲検治療期では，単盲検実薬投与観察期を完了した 376 名全員が LCZ696 群又はオルメサルタン群にランダムに割り付けられた（LCZ696 群 188 名，オルメサルタン群 188 名，以下同順）。そのうち 22 名（誤ってランダム化され，治験薬を投与されなかった 1 名を含む）が治験薬の投与を中止し，354 名が完了した。治験薬投与中止の割合は LCZ696 群がオルメサルタン群に比べて低かった（4.8%，6.9%）。全体で多かった中止理由は，有害事象（1.1%，2.7%），治験実施計画書からの逸脱（1.6%，1.6%），及び同意撤回（1.6%，0.5%）であった。有害事象による中止の頻度は LCZ696 群がオルメサルタン群に比べて低く，その他の中止理由の頻度は投与群間で同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-1 被験者の内訳（A2318 試験，二重盲検治療期）**

| Disposition | LCZ696 200 mg N = 188 n (%) | Olmesartan 20 mg N = 188 n (%) | Total N = 376 n (%) |
|---|---|---|---|
| Randomized | 188 (100) | 188 (100) | 376 (100) |
| Completed | 179 (95.2) | 175 (93.1) | 354 (94.1) |
| Discontinued | 9 (4.8) | 13 (6.9) | 22 (5.9) |
| Reason for discontinuation | | | |
| Adverse event | 2 (1.1) | 5 (2.7) | 7 (1.9) |
| Lack of efficacy | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) |
| Lost to follow-up | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.3) |
| Non-compliance with study treatment | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.3) |
| Physician decision | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.5) |
| Protocol deviation | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 6 (1.6) |
| Subject/guardian decision | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 4 (1.1) |

Source：Table 14.1-1.4

**解析したデータセット**

ランダム化された 376 名のうち，誤ってランダム化され治験薬を投与されなかった 1 名が FAS 及び SAF から除外され，375 名（99.7%）が FAS 及び SAF，342 名（91.0%）が PPS に含まれた。いずれの投与群でも，ランダム化された被験者の 90%超が PPS に含まれた（Table 14.1-3.1）。

**人口統計学的データ及び他の基準値の特性**

FAS のベースラインの背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。全体で，年齢の平均値は 57.6 歳であり，65 歳以上及び 75 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 23.5%，3.7%であった。全体で男女の比率はほぼ 1：1 であった。被験者の約 6 割が白人（57.6%）であり，次いでアジア人（17.9%），黒人（16.8%）が多かった。eGFR が 60 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 90 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の被験者の割合は 59.7%，30 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の割合は 12.8%であった。被験者の 33.6%が糖尿病を合併していた（Table 14.1-4.1）。

血圧に関するパラメータのベースライン値は，投与群間で同程度であった。昼間の maSBP［平均値（標準偏差），以下同様］は 143.1（14.59） mmHg，夜間の maSBP は 133.0（16.24） mmHg，昼間の maDBP は 85.2（11.03） mmHg，夜間の maDBP は 76.4（11.80） mmHg であった（Table 14.1-4.2）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を Table 4-2 に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均は LCZ696 群が−4.26 mmHg，オルメサルタン群が−1.07 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−3.19 mmHg であり，投与群間に有意な差がみられた（p < 0.001）。

**Table 4-2 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2318 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | | |
|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | 167 | −4.26 (0.60) | | |
| Olmesartan 20 mg | 164 | −1.07 (0.61) | | |
| Treatment Comparison | | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg | | −3.19 (0.78) | (−4.73, −1.65) | < 0.001 * |

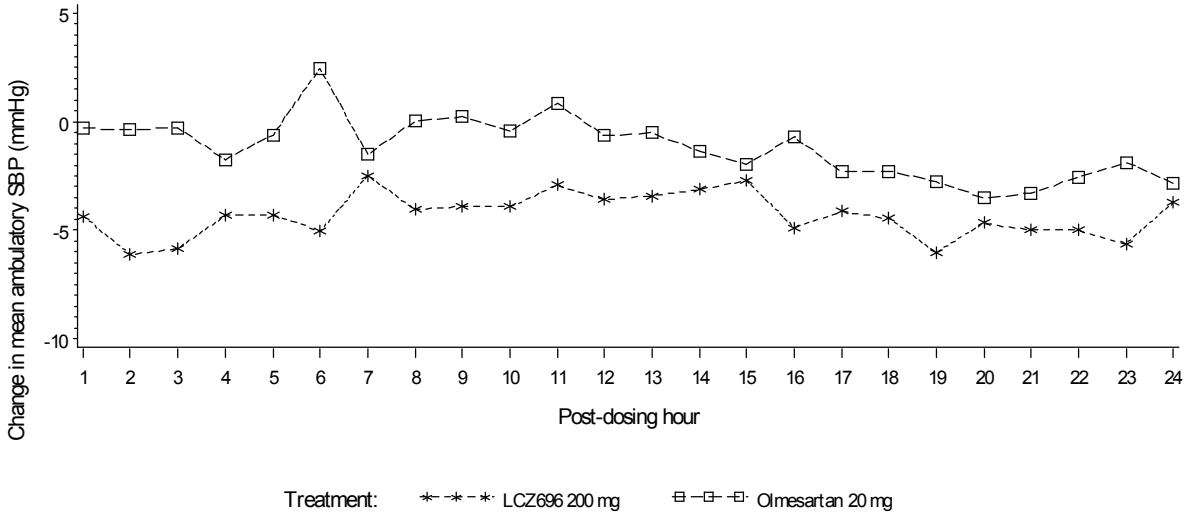
Source：Table 14.2-1.1a
血圧の単位は mmHg。
LSmean とその標準誤差（SE），95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，maSBP のベースライン値を共変量とする反復測定 ANCOVA モデルを用いて算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。
N = ベースライン及び最終評価時に 24 時間 maSBP が測定された被験者数
* 有意水準 0.05 で有意であることを示す。

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 4-2 に示す。

LCZ696 群の最終評価時の maSBP のベースラインからの 1 時間ごとの変化量（平均値）は，24 時間にわたるすべての時点で，オルメサルタン群に比べて大きかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-2　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：Figure 14.2-1.2

### （2）副次評価項目

#### 1）ABPM

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量を Table 4-3 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，LCZ696 群で−2.27 mmHg，オルメサルタン群で−0.35 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−1.92 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて maDBP が低下した。

**Table 4-3　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）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | | |
|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | 167 | −2.27 (0.39) | | |
| Olmesartan 20 mg | 164 | −0.35 (0.39) | | |
| Treatment Comparison | | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg | | −1.92 (0.50) | (−2.91, −0.93) | < 0.001 |

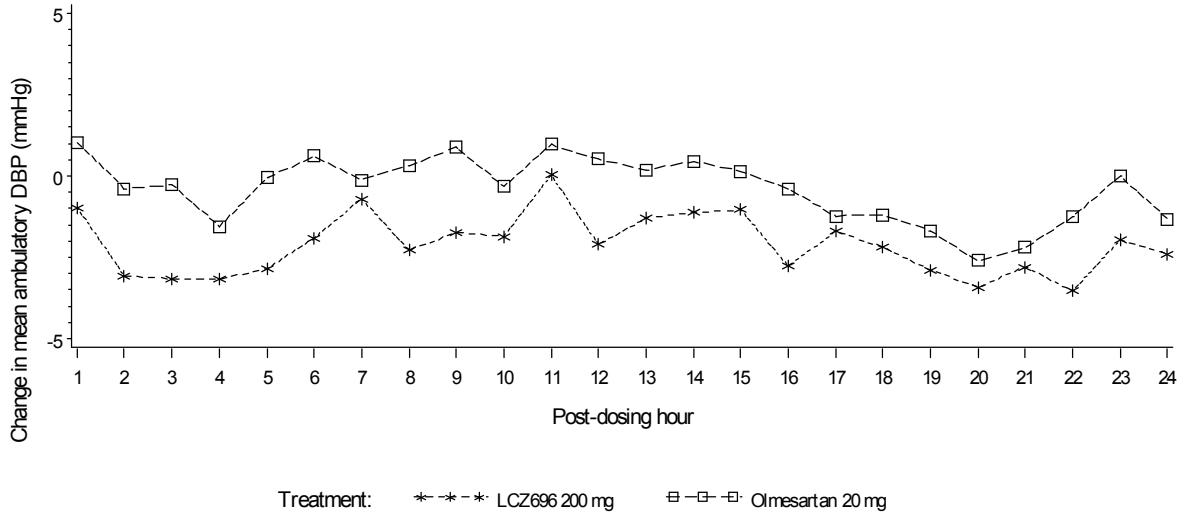
Source：Table 14.2-2.1
血圧の単位は mmHg。
N = ベースライン及び最終評価時に 24 時間 maSBP が測定された被験者数
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間）を要因，ベースラインの 24 時間 maDBP の平均値を共変量とし，投与群と投与後時間の交互作用を含む反復測定 ANCOVA モデルを用いて算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。

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 4-3 に示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

LCZ696 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，オルメサルタン群に比べて大きかった。

**Figure 4-3　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：Figure 14.2-1.4

- 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

昼間の maSBP の変化量の投与群間差は−3.47 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて昼間の maSBP が低下したが，夜間の maSBP の変化量の投与群間差は−2.34 mmHg であり，いずれの投与群も同程度であった（Table 14.2-2.3）。

- 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

昼間の maDBP の変化量の投与群間差は−2.05 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて昼間の maSBP が低下したが，夜間の maDBP の変化量の投与群間差は−1.35 mmHg であり，いずれの投与群も同程度であった（Table 14.2-2.5）。

**2）msSBP**

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

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−14.21 mmHg，オルメサルタン群で−10.03 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−4.17 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて msDBP が低下した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

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

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | | |
|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | 188 | −14.21 ( 1.28) | | |
| Olmesartan 20 mg | 187 | −10.03 ( 1.29) | | |
| Treatment Comparison | | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 200 mg vs. Olmesartan 20 mg | | −4.17 ( 1.69) | ( −7.49, −0.86) | 0.014 |

Source：Table 14.2-3.2a
血圧の単位は mmHg。
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
LSmean とその 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）msDBP

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

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，LCZ696 群で−7.52 mmHg，オルメサルタン群で−4.47 mmHg であった。変化量の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−3.05 mmHg であり，LCZ696 群はオルメサルタン群に比べて msDBP が低下した。

**Table 4-5 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量（A2318 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | | |
|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | 188 | −7.52 ( 0.70) | | |
| Olmesartan 20 mg | 187 | −4.47 ( 0.71) | | |
| Treatment Comparison | | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 200 mg vs. Olmesartan 20 mg | | −3.05 (0.92) | ( −4.86, −1.23) | 0.001 |

Source：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
LSmean）とその 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。

### 4）外来測定による脈圧

最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量を Table 4-6 に示す。

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は，LCZ696 群ではオルメサルタン群に比べて低下したが，変化量の投与群間差（LCZ696 群 − オルメサルタン群）は−1.12 mmHg であり，いずれの投与群も同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-6 最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量（A2318 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | | |
|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | 188 | −6.67 (0.94) | | |
| Olmesartan 20 mg | 187 | −5.54 (0.94) | | |
| Treatment Comparison | | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg | | −1.12 (1.23) | (−3.55, −1.30) | 0.363 |

Source：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
LSmean）とその 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）msSBP / msDBP の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-7 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，LCZ696 群では 40.4%，オルメサルタン群では 27.8%であり，LCZ696 群の msSBP / msDBP の血圧コントロール率はオルメサルタン群に比べて高かった［オッズ比（95% CI）1.83（1.16～2.88）］。

**Table 4-7 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A2318 試験，FAS）**

| Treatment Comparison (A vs. B) | Treatment A n/N (%) | Treatment B n/N (%) | Odds ratio | 95% CI | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg | 76/188 (40.4) | 52/187 (27.8) | 1.83 | ( 1.16, 2.88) | 0.010 |

Source：Table 14.2-4.1
n = msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg に低下した被験者の割合
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。

### 6）msSBP 及び msDBP のレスポンダー率

最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポンダー率を Table 4-8 に示す。

最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポンダー率は，LCZ696 群でオルメサルタン群に比べていずれも高かった［オッズ比（95% CI）はそれぞれ 1.78（1.15～2.73），1.80（1.11～2.92）］。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-8 最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポンダー率（A2318 試験，FAS）**

| | Treatment Comparison (A vs. B) | Treatment A n/N (%) | Treatment B n/N (%) | Odds ratio | 95% CI | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| msSBP のレスポンダー率 a) | LCZ696 200 mg vs. Olmesartan 20 mg | 90/ 188 ( 47.9) | 65/ 187 ( 34.8) | 1.78 | ( 1.15, 2.73) | 0.009 |
| msDBP のレスポンダー率 b) | LCZ696 200 mg vs. Olmesartan 20 mg | 137/ 188 ( 72.9) | 115/ 187 ( 61.5) | 1.80 | ( 1.11, 2.92) | 0.017 |

Source：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，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，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。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

二重盲検治療期での治験薬投与期間（SAF）は投与群間で同程度であった［中央値（範囲）：LCZ696 群 56.0（4～70）日，オルメサルタン群 56.0（6～78）日］（Table 14.3-1.1）。

### （2）有害事象

二重盲検治療期（SAF）の投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-9 に示す。

**Table 4-9 有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 200 mg N = 188 n (%) | Olmesartan 20 mg N = 187 n (%) |
|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 44 (23.4) | 41 (21.9) |
| Patients with at least one serious AE | 0 | 2 (1.1) |
| Patients who died | 0 | 0 |
| Patients who discontinued study drug due to AEs | 2 (1.1) | 5 (2.7) |

Source：Table 14.3.1-1.1b，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5
AE = adverse event

#### 1）有害事象

二重盲検治療期の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を Table 4-10 に示す。

二重盲検治療期（SAF）に報告された有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群が 23.4%（44/188 名），オルメサルタン群が 21.9%（41/187 名）であり，投与群間で同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象はいずれも発現率が LCZ696 群とオルメサルタン群で同程度であった。

**Table 4-10 有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| PT | LCZ696 200 mg N = 188 n (%) | Olmesartan 20 mg N = 187 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 44 (23.4) | 41 (21.9) |
| 頭痛 | 5 (2.7) | 6 (3.2) |
| 浮動性めまい | 2 (1.1) | 4 (2.1) |

Source：Table 14.3.1-1.1b

**2）副作用**

二重盲検治療期の副作用の発現率は LCZ696 群が 3.7%（7/188 名），オルメサルタン群が 2.7%（5/187 名）であった。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した副作用はなかった（Table 14.3.1-1.6）。

**3）重症度別の有害事象**

二重盲検治療期にみられた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は LCZ696 群（0.5%，1/188 名），オルメサルタン群（1.6%，3/187 名）のいずれも低かった（Table 14.3.1-1.2）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

二重盲検治療期に死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

**2）重篤な有害事象**

二重盲検治療期の重篤な有害事象の一覧を Table 4-11 に示す。

二重盲検治療期の重篤な有害事象は LCZ696 群では報告されず，オルメサルタン群での重篤な有害事象の発現率は 1.1%（2/187 名）であった（Table 4-9）。重篤な有害事象はいずれも高度で，治験薬との関連は否定され，最終観察時点までに消失した。重篤な有害事象が認められたオルメサルタン群の 2 名のうち 1 名は，本事象により治験薬の投与を中止した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-11 重篤な有害事象一覧（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| 投与群 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象 (PT) | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 [b] | 処置 [c] | 治療 [d] | 分類 [e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Olmesartan 20 mg | RUS/1128011 | 44/M/Ca | 甲状腺の良性新生物 | 30 | 45 | 16 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | USA/5002014 | 67/M/Ca | 脳血管発作 | 7 | 18 | 12 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 18 |

Source：Listing 14.3.2-1.2
実施国：RUS = ロシア，USA = 米国
性別：M = 男性，F = 女性
人種：Ca = 白人，As = アジア人，Oth = その他
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 関連：1 = 関連なし，2 = 関連あり，3 = LCZ696 と関連あり，4 = LCZ696 以外の治験薬と関連あり，5 = LCZ696 及びその他の治験薬の両方と関連あり，又は特定不可能
c) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
d) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
e) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

二重盲検治療期で投与中止に至った有害事象の発現率は LCZ696 群が 1.1%（2/188 名），オルメサルタン群が 2.7%（5/187 名）であり，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群が低かった（Table 4-9）。投与中止に至った有害事象はいずれも 1 名で発現し，LCZ696 群では低血圧及び回転性めまいが，オルメサルタン群では血中カリウム増加，上腹部痛，頭痛，脳血管発作，及び高カリウム血症が発現した。投与中止に至った有害事象のうち，オルメサルタン群の血中カリウム増加及び上腹部痛は治験薬との関連が否定されなかった。LCZ696 群の低血圧，オルメサルタン群の上腹部痛及び脳血管発作は最終観察時点までに消失した（Listing 14.3.2-1.3）。

#### 2）その他の重要な有害事象

本試験では，血管浮腫を注目すべき重要な有害事象と特定して評価した。二重盲検治療期に血管浮腫の報告はなかった（Listing 14.3.2-1.4）。

### （5）臨床検査

#### 1）血液学的検査

いずれの血液学的検査項目も，最終評価時のベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間で同程度であった（Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者は，いずれの投与群でもほとんどいなかった（Table 14.3-2.2）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）血液生化学的検査**

ほとんどの血液生化学的検査項目で，最終評価時のベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.1）。

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 10%を超えて認められた項目は，「血液尿素窒素の 50%超の増加」（LCZ696 群 11.2%，オルメサルタン群 14.6%，以下同順）及び「ビリルビンの 100%超の増加」（5.3%，10.8%）であった。その他の血液生化学的検査項目について，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.2）。

**3）重要な臨床検査値**

二重盲検治療期の血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムについて，臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-12 に示す。

「血清カリウムが 3.5 mmol/L 未満」又は「血清カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者の割合はいずれも低く，投与群間で同程度であった。

いずれの投与群にも，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常に該当した被験者はいなかった。

**Table 4-12　血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率（A2318 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| Laboratory test | Criterion | LCZ696 200 mg N = 188 n/M (%) | Olmesartan 20 mg N = 187 n/M (%) |
|---|---|---|---|
| Potassium | ≥ 6.0 mmol/L | 1/188(0.5) | 1/185 (0.5) |
| | > 5.5 mmol/L | 7/188 (3.7) | 7/185 (3.8) |
| | < 3.5 mmol/L | 5/188 (2.7) | 5/185 (2.7) |
| Creatinine | > 176.8 µmol/L | 0/188 (0.0) | 0/185 (0.0) |
| Blood urea nitrogen | > 14.28 mmol/L | 0/188 (0.0) | 0/185 (0.0) |
| Sodium | < 130 mmol/L | 0/188 (0.0) | 0/185 (0.0) |

Source：Table 14.3-2.3
n = ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数
M = ベースラインとベースライン後の測定値が得られた被験者数

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。ベースライン後に「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者の割合は，投与群間で同じであった 2 週時を除き，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群が低かった（Table 14.3-3.6）。二重盲検治療期の血圧に関連する

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

有害事象として，LCZ696 群及びオルメサルタン群の各 2 名に低血圧が報告され，このうち LCZ696 群の 1 名が低血圧により治験薬の投与を中止した（Listing 16.2.7-1.1）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 4.1.9 A2315 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-9-A2315 試験

**試験の標題**

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

**治験実施医療機関**

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

**試験期間**

2013 年 4 月 16 日（最初の被験者の登録日）
2014 年 8 月 13 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

**主要目的**

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

**副次目的**

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量を指標として，夜間降圧のタイプ別（dipper 及び non-dipper）に解析した場合の LCZ696 の効果をオルメサルタンと比較する。なお，ベースライン時の夜間（午後 10 時～午前 6 時）の自由行動下平均血圧が昼間（午前 6 時～午後 10 時）に比べて 10%以上低下した被験者を dipper，それ以外を non-dipper と定義した。
- msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合），msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満又は msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合），及び msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満又は msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）を指標として，LCZ696 の効果をオルメサルタンと比較する。
- LCZ696 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性をオルメサルタン 20 mg 1 日 1 回投与と比較する。

**探索目的**

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

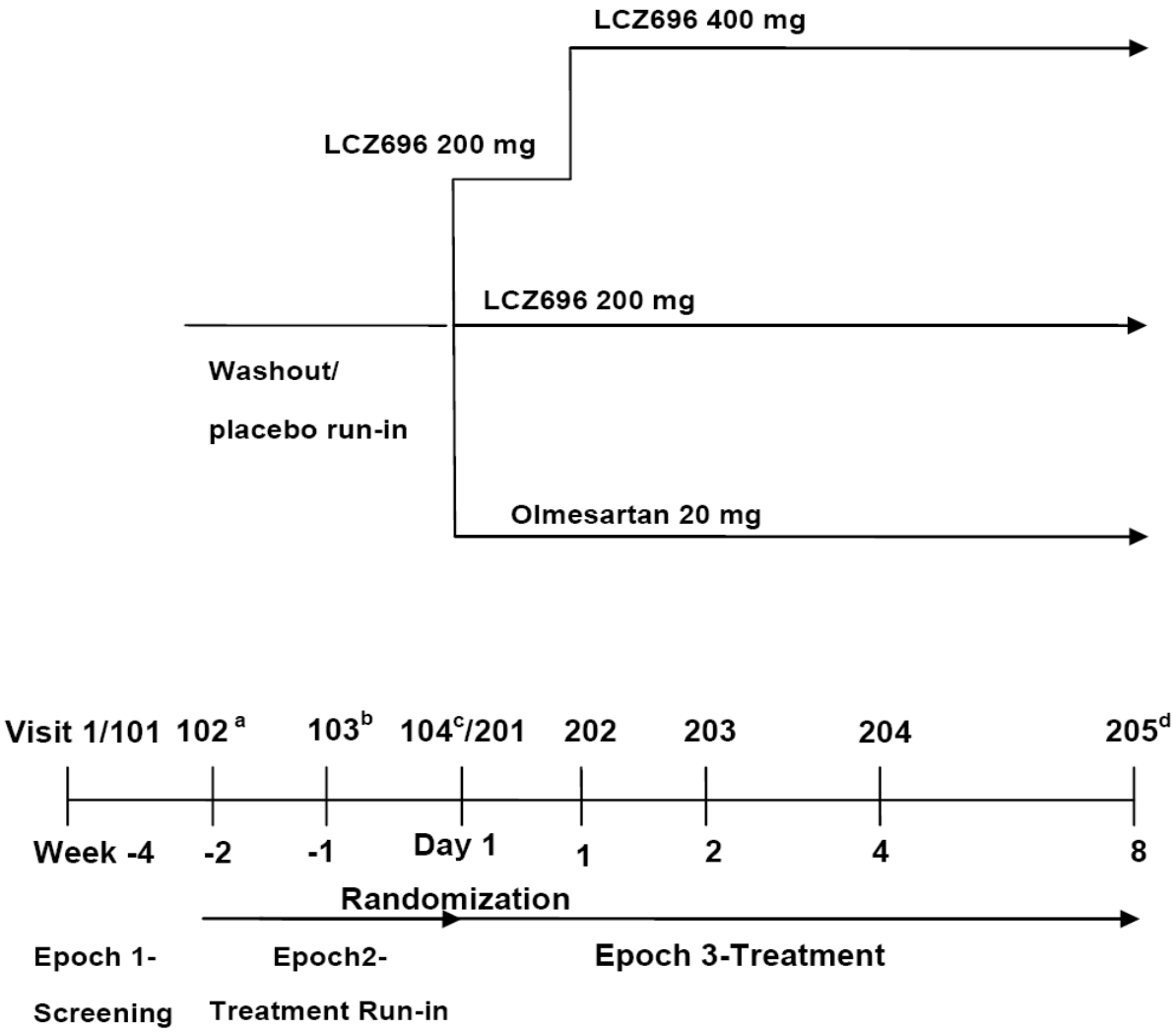
**試験方法**

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

スクリーニング（Visit 1）で適格性が確認された被験者を単盲検プラセボ投与観察期に組み入れた。既治療被験者は，単盲検プラセボ投与観察期の開始時（Visit 101）に，使用中の降圧薬を中止するか，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の指示及び添付文書に従って漸減して 2 週後（Visit 102）までに中止した。単盲検プラセボ投与観察期では，既治療被験者に 3～4 週間，無治療被験者に 2 週間，単盲検下でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を二重盲検治療期に組み入れた（Visit 201）。二重盲検治療期では，LCZ696 200 mg 群，LCZ696 400 mg 群，又はオルメサルタン群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した。なお，試験対象集団の約 80%を中国の実施医療機関で組み入れることとした。割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。LCZ696 400 mg 群は LCZ696 200 mg を最初に 1 週間投与した後，400 mg に強制増量し（Visit 202），7 週間投与した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験デザイン（A2315 試験）**




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

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：1425 名（475 名／投与群）

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

1. 本試験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られた患者。
2. 18 歳以上の男女。
3. 無治療であるか，又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者。
   - 無治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者，又は Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 及び Visit 201 の msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
   - 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では，Visit 201 の msSBP が 150 mmHg 以上，180 mmHg 未満，Visit 201 の直前の来院時（Visit 102 又は Visit 103）の msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
4. Visit 201 とその直前の来院での msSBP の差が 15 mmHg 以下の患者。
5. 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，単盲検プラセボ投与観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者。

主な除外基準を以下に示す。

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

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 200 mg 錠及びそのプラセボ，オルメサルタンは 20 mg カプセル及びそのプラセボが提供された。治験薬はいずれも経口投与とした。

ランダム化は双方向自動応答システム（interactive response technology，IRT）によって実施した。治験担当医師又は治験協力者は，二重盲検治療期開始時に被験者の適格性を確認後，登録に必要な情報を IRT に登録した後，投与する薬剤の治験薬番号（投与群と用量レベルに対応）を入手した。ランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて，IRT 設置者が作成した。

**単盲検プラセボ投与観察期：**

適格性が確認された被験者にプラセボを 1 日 1 回，単盲検下で投与した。投与期間は，既治療被験者は 3～4 週間（血圧の組入れ基準を満たすための追加来院の要否による），無治療被験者

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

は 2 週間とした。また，既治療被験者は，Visit 101 に降圧薬を中止するか，又は治験担当医師の指示及び添付文書に従って漸減して 2 週後（Visit 102）までに中止した。

**二重盲検治療期：**

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

被験者，治験担当医師，治験協力者，評価担当者，及びデータ解析担当者に対し，ランダム化からデータベース固定時まで盲検性が維持された。PK 分析者は PK 分析の結果をデータベース固定時まで厳密に保管した。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：2 週間

単盲検プラセボ投与観察期：2～4 週間

二重盲検治療期：8 週間

**評価項目**

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

**有効性**

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 最終評価時（8 週時）の msSBP のベースラインからの変化量

**（2）副次評価項目**

- 最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

自由行動下血圧は，一部の被験者で測定した。

**安全性**

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査

本試験では，血管浮腫又は血管浮腫が疑われる事象（血管浮腫様の事象）は血管浮腫判定委員会で評価された。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団（randomized population，RAN）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化されたすべての被験者。ただし，ランダム化の基準を満たしていないが，誤って本試験にランダム化された被験者は，治験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外することとした。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析することとした。
- Per-protocol 集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，二重盲検治療期を完了した被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱は，解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は，実際に受けた投与に従って解析した。

**（2）有効性**

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

**主要評価項目：**

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

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**副次評価項目：**

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

**（3）安全性**

二重盲検治療期での安全性評価は SAF を対象に実施した。

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

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

臨床検査は，各時点での測定値とベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。また，ベースライン後のいずれかの時点で注目すべき変動の基準に該当した被験者数と割合を投与群別に要約した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

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

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-1 被験者の内訳（A2315 試験，二重盲検治療期）**

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

Source：Table 14.1-1.3

### 解析したデータセット

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

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。全体で，年齢の平均値は 57.7 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 25.4%であった。全体で男女の比率はほぼ 1：1 であった。被験者のほぼ全員がアジア人（99.9%）であり，中国人は全体の 85.0%であった。高血圧罹病期間の平均値は 10.2 年であり，被験者のほとんどが既治療（98.0%）であった。被験者の 16.2%が糖尿病を合併していた（Table 14.1-4.1）。

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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

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

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

非劣性が確立されたことから，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性検定を実施した。LCZ696 200 mg 群の最終評価時の msSBP のベースラインからの低下量は，オルメサルタン群に比べて有意に大きかったことから（$p = 0.006$），LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示された。

**Table 4-2　最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（A2315 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | 477 | −20.48 (0.61) | | | |
| LCZ696 400 mg | 469 | −21.67 (0.62) | | | |
| Olmesartan 20 mg | 479 | −18.15 (0.61) | | | |
| Treatment Comparison | | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value | p-value |
| LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg | | −2.33 (0.85) | (−4.00, −0.66) | < 0.001 * | 0.006 ** |
| LCZ696 400 mg vs Olmesartan 20 mg | | −3.52 (0.86) | (−5.19, −1.84) | | < 0.001 ** |

Source：Table 14.2-1.2a
血圧の単位は mmHg。
LSmean とその標準誤差（standard error，SE），95% CI，及び p 値は，投与群と地域を要因，ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて算出した。
N = ベースライン及び最終評価時に msSBP が測定された被験者数
* 非劣性限界 2 mmHg 及び片側有意水準 0.025 で，LCZ696 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性が示される。
** 両側有意水準 0.05 で，LCZ696 200 mg（又は LCZ696 400 mg）のオルメサルタン 20 mg に対する優越性が示される。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**（2）副次評価項目**

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量を Table 4-3 に示す。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量について，投与群間差（LCZ696 200 mg 群又は 400 mg 群 − オルメサルタン群）の LSmean は LCZ696 200 mg 群で−1.81 mmHg，400 mg 群で−2.50 mmHg であり，200 mg 群及び 400 mg 群の変化量は，いずれもオルメサルタン群に比べて大きかった。

**Table 4-3　最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量（A2315 試験，FAS）**

| Treatment Group | N | LSmean change from baseline (SE) | |
|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | 188 | −12.07 (0.49) | |
| LCZ696 400 mg | 184 | −12.76 (0.49) | |
| Olmesartan 20 mg | 182 | −10.26 (0.49) | |
| Treatment Comparison | LSmean difference in change from baseline (SE) | 95% CI for LSmean difference | p-value |
| LCZ696 200 mg vs Olmesartan 20 mg | −1.81 (0.68) | (−3.14, −0.47) | 0.008 |
| LCZ696 400 mg vs Olmesartan 20 mg | −2.50 (0.68) | (−3.85, −1.16) | < 0.001 |

Source：Table 14.2-4.1
血圧の単位は mmHg。
LSmean とその SE，95% CI，及び p 値は，投与群，地域，投与後時間（1～24 時間），及び投与群と投与後時間の交互作用項を要因，ベースライン値を共変量とする反復測定 ANCOVA モデルを用いて算出した（共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた）。
N = ベースライン及び最終評価時に 24 時間 maSBP が測定された被験者数

## 安全性の結果

**（1）治験薬の曝露状況**

二重盲検治療期での治験薬投与期間（SAF）は投与群間で同程度であった［中央値（範囲）：LCZ696 200 mg 群 56.0（2～72）日，400 mg 群 56.0（2～68）日，オルメサルタン群 56.0（1～69）日］（Table 14.3-1.1）。

**（2）有害事象**

二重盲検治療期（SAF）の投与群別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-4 に示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-4 有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| | LCZ696 200 mg N = 478 n (%) | LCZ696 400 mg N = 472 n (%) | Olmesartan 20 mg N = 484 n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 143 (29.9) | 132 (28.0) | 134 (27.7) |
| Patients with at least one serious AE | 5 (1.0) | 3 (0.6) | 6 (1.2) |
| Patients who died | 0 | 0 | 0 |
| Patients who discontinued study drug due to AEs | 5 (1.0) | 4 (0.8) | 6 (1.2) |

Source：Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6
AE = adverse event

### 1）有害事象

二重盲検治療期の投与群別の有害事象の発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率2%以上）を Table 4-5 に示す。

二重盲検治療期（SAF）に報告された有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群が 29.9%（143/478 名），400 mg 群が 28.0%（132/472 名），オルメサルタン群が 27.7%（134/484 名）であり，投与群間で同程度であった。

いずれの投与群も高脂血症の発現率が最も高かった（LCZ696 200 mg 群 3.3%，400 mg 群 4.7%，オルメサルタン群 4.3%，以下同順）。LCZ696 200 mg 群では，次いで，上気道感染（3.1%，1.1%，1.7%），高尿酸血症（2.9%，2.8%，3.3%），及び咳嗽（2.3%，1.1%，0.6%）の順に発現率が高かった。400 mg 群では，次いで，高尿酸血症，浮動性めまい（1.7%，2.3%，0.6%），及び血中ブドウ糖増加（1.0%，2.1%，2.7%）の順に発現率が高かった。いずれかの投与群で発現率2%以上の有害事象のうち，浮動性めまい及び咳嗽の発現率はオルメサルタン群に比べて LCZ696 200 mg 群又は 400 mg 群が高かった。

**Table 4-5 有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| PT | LCZ696 200 mg N = 478 n (%) | LCZ696 400 mg N = 472 n (%) | Olmesartan 20 mg N = 484 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 143 (29.9) | 132 (28.0) | 134 (27.7) |
| 高脂血症 | 16 (3.3) | 22 (4.7) | 21 (4.3) |
| 高尿酸血症 | 14 (2.9) | 13 (2.8) | 16 (3.3) |
| 浮動性めまい | 8 (1.7) | 11 (2.3) | 3 (0.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 5 (1.0) | 10 (2.1) | 13 (2.7) |
| 咳嗽 | 11 (2.3) | 5 (1.1) | 3 (0.6) |
| 上気道感染 | 15 (3.1) | 5 (1.1) | 8 (1.7) |
| 頭痛 | 6 (1.3) | 4 (0.8) | 10 (2.1) |

Source：Table 14.3.1-1.2

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）副作用**

二重盲検治療期の副作用の発現率は LCZ696 200 mg 群が 4.0%（19/478 名），400 mg 群が 2.8%（13/472 名），オルメサルタン群が 2.3%（11/484 名）であり，200 mg 群でオルメサルタン群よりもやや高かった。いずれの副作用も，投与群内で 3 名以下での発現であった（Table 14.3.1-1.7）。

**3）重症度別の有害事象**

二重盲検治療期にみられた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群（0.4%，2/478 名），400 mg 群（0.2%，1/472 名），及びオルメサルタン群（0.2%，1/484 名）のいずれも低かった（Table 14.3.1-1.3）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

二重盲検治療期に死亡の報告はなかった（Table 14.3.1-1.4）。

**2）重篤な有害事象**

二重盲検治療期の重篤な有害事象一覧を Table 4-6 に示す。

二重盲検治療期の重篤な有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群が 1.0%（5/478 名），400 mg 群が 0.6%（3/472 名），オルメサルタン群が 1.2%（6/484 名）といずれも低く，投与群間で同程度であった（Table 4-4）。いずれの事象も 1 名で発現した（Table 14.3.1-1.5）。

重篤な有害事象のうち，200 mg 群のそう痒症及びオルメサルタン群の高血圧は治験薬との関連が否定されなかった。そう痒症は，そう痒症の既往歴がある被験者で認められ，軽度で治験薬の投与は継続された。重篤な高血圧が認められた被験者は，本事象により治験薬の投与を中止した（Table 4-6）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-6 重篤な有害事象一覧（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| 投与群 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象 (PT) | 発現日 (日) [a] | 消失日 (日) [a] | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 [b] | 処置 [c] | 治療 [d] | 分類 [e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696 200 mg | CHN/1007071 | 64/M/As | 胆管結石 | 57 | During | | 高度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | CHN/1014008 | 63/M/As | 尿管結石 | 28 | 31 | 4 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 18 |
| | CHN/1014020 | 59/F/As | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 29 | 36 | 8 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 29 | 57 | 29 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | CHN/1014035 | 63/M/As | そう痒症 | 42 | After | | 軽度 | 2 | 1 | 10 | 18 |
| | CHN/1026024 | 58/F/As | 胆石症 | 6 | During | | 中等度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| LCZ696 400 mg | CHN/1013054 | 44/M/As | 胃腸炎 | 25 | After | | 高度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | CHN/1016018 | 75/F/As | 変形性脊椎症 | 45 | 57 | 13 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | CHN/1020047 | 50/M/As | 甲状腺新生物 | 48 | 54 | 7 | 軽度 | 1 | 3 | 10 | 18 |
| Olmesartan 20 mg | CHN/1001009 | 51/M/As | 急性冠動脈症候群 | 1 | After | | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | CHN/1005005 | 47/M/As | 血中ビリルビン増加 | 15 | 29 | 15 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 18 |
| | CHN/1018091 | 54/M/As | 心房細動 | 27 | After | | 高度 | 1 | 4 | 1 | 18 |
| | CHN/1025050 | 84/F/As | 高血圧 | 12 | During | | 中等度 | 2 | 4 | 10 | 18 |
| | KOR/1062019 | 82/M/As | 狭心症 | 12 | During | | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 18 |
| | THA/2022032 | 55/F/As | デング熱 | 46 | 54 | 9 | 中等度 | 1 | 3 | 10 | 18 |

Source：Listing 14.3.2-1.2
実施国： CHN = 中国，KOR = 韓国，THA = タイ
性別：M = 男性，F = 女性
人種：As = アジア人
消失日：During = 消失日不明，最終観察時までに「未回復」「不明」以外の転帰報告あり，After = 最終観察時も継続中
a) ランダム化 Visit 日を Day 1 とした。
b) 関連：1 = 関連なし，2 = 関連あり，3 = LCZ696 と関連あり，4 = LCZ696 以外の治験薬と関連あり，5 = LCZ696 及びその他の治験薬の両方と関連あり，又は特定不可能
c) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
d) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり
e) 分類：18 = Angioedema Adjudication Committee による判定不要，19 = 血管浮腫の疑いあり，Angioedema Adjudication Committee による判定必要，20 = 血管浮腫を否定，Angioedema Adjudication Committee による判定必要

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

二重盲検治療期で投与中止に至った有害事象の発現率は LCZ696 200 mg 群が 1.0%（5/478 名），400 mg 群が 0.8%（4/472 名），オルメサルタン群が 1.2%（6/484 名）であり，投与群間で同程度であった（Table 4-4）。3 名（200 mg 群 2 名，オルメサルタン群 1 名）で認められた低血圧及び 2 名（200 mg 群，オルメサルタン群各 1 名）で認められた高血圧を除き，投与中止に至った有害事象はいずれも 1 名で発現した（Table 14.3.1-1.6）。

投与中止に至った有害事象のうち，200 mg 群の低血圧（2 名）及び高血圧，400 mg 群の発疹，高カリウム血症，口腔そう痒症，鼻部不快感，及び顔面腫脹，オルメサルタン群の高血圧及び頭痛（各 1 名）は治験薬との関連が否定されなかった（Listing 14.3.2-1.3）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）その他の重要な有害事象**

本試験では，血管浮腫を注目すべき重要な有害事象と特定して評価した。

二重盲検治療期に血管浮腫が疑われる有害事象として 4 件が血管浮腫判定委員会で評価され，このうち 2 件が血管浮腫と判定された。内訳は，LCZ696 400 mg 群の 1 名に発現した顔面腫脹及びオルメサルタン群の 1 名に発現した眼瞼浮腫であった（Listing 14.3.2-1.4）。顔面腫脹は Day 4 に認められ，中等度であり，治験薬との関連は否定されなかった。本被験者は治験薬の投与を中止した。眼瞼浮腫は Day 3 に認められ，軽度であり，治験薬との関連は否定された。本被験者での治験薬の投与は継続された。顔面腫脹及び眼瞼浮腫はいずれも入院を必要とせず，最終観察時点までに消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

いずれの血液学的検査項目も，最終評価時のベースラインからの平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった（Table 14.3-2.2）。

**2）血液生化学的検査**

最終評価時の血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量は，ほとんどの項目で，いずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.1）。

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動のうち，いずれかの投与群で 10%を超えて認められた項目は，「血液尿素窒素の 50%超の増加」（LCZ696 200 mg 群 11.7%，400 mg 群 9.8%，オルメサルタン群 14.4%）であった。いずれの血液生化学的検査項目も，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-2.2）。

LCZ696 200 mg 群の 3 名，400 mg 群の 1 名，及びオルメサルタン群の 1 名でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超えた（Table 14.3.1-1.8）。

**3）重要な臨床検査値**

二重盲検治療期の血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムについて，臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率を Table 4-7 に示す。

「血清カリウムが 5.5 mmol/L 超」には LCZ696 400 mg 群及びオルメサルタン群の各 1 名，「血清カリウムが 6.0 mmol/L 以上」には 400 mg 群の 1 名が該当した。「血清カリウムが 3.5 mmol/L

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

未満」に該当した被験者の割合は，400 mg 群（7.5%）が 200 mg 群（3.8%）及びオルメサルタン群（3.5%）よりも高かった。

いずれの投与群にも，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常に該当した被験者はいなかった。

**Table 4-7　血清カリウム，血清クレアチニン，血液尿素窒素，及び血清ナトリウムの臨床的に注目すべき異常の発現被験者数・発現率（A2315 試験，二重盲検治療期，SAF）**

| Laboratory test | Criterion | LCZ696 200 mg N = 478 n/M (%) | LCZ696 400 mg N = 472 n/M (%) | Olmesartan 20 mg N = 484 n/M (%) |
|---|---|---|---|---|
| Potassium | ≥ 6.0 mmol/L | 0/470 (0.0) | 1/468 (0.2) | 0/479 (0.0) |
| | > 5.5 mmol/L | 0/470 (0.0) | 1/468 (0.2) | 1/479 (0.2) |
| | < 3.5 mmol/L | 18/470 (3.8) | 35/468 (7.5) | 17/479 (3.5) |
| Creatinine | > 176.8 µmol/L | 0/470 (0.0) | 0/468 (0.0) | 0/479 (0.0) |
| Blood urea nitrogen | > 14.28 mmol/L | 0/470 (0.0) | 0/468 (0.0) | 0/479 (0.0) |
| Sodium | < 130 mmol/L | 0/470 (0.0) | 0/468 (0.0) | 0/479 (0.0) |

Source：Table 14.3-2.3
n = ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数
M = ベースラインとベースライン後の測定値が得られた被験者数

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

最終評価時の座位及び立位の脈拍数について，ベースラインから最終評価時までの平均変化量はいずれの投与群でも小さく，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.5）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 4.1.10 A2224 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-10-A2224 試験

**試験の標題**

A randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, 52-week study to evaluate the effects of LCZ696 compared to olmesartan on regional aortic stiffness in subjects with essential hypertension

**治験実施医療機関**

計 4 医療機関（ドイツ，英国，スイス）

**試験期間**

2013 年 10 月 2 日（最初の被験者の登録日）

2015 年 6 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

**主要目的**

本態性高血圧患者を対象に，磁気共鳴映像法（MRI）で測定した 52 週時の大動脈局所伸展性を指標として，LCZ696 をベースとした治療が及ぼす影響を，オルメサルタンをベースとした治療と比較する。

**副次目的**

- 52 週時の MRI で測定した大動脈局所 strain 及び大動脈局所脈波伝播速度（PWV）を指標として，LCZ696 をベースとした治療が及ぼす影響を，オルメサルタンをベースとした治療と比較する。
- 52 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV を指標として，LCZ696 をベースとした治療が及ぼす影響を，オルメサルタンをベースとした治療と比較する。
- LCZ696 の安全性及び忍容性を評価する。

**探索目的**

- 各投与群約 30 名を対象に以下のサブスタディを実施する。
  - 12 週時及び 52 週時の $^{23}Na$ 核磁気共鳴スペクトロスコピーで測定した組織中ナトリウム濃度（三頭筋，腓骨筋，及び下腿の皮膚）を指標として，LCZ696 が及ぼす影響をオルメサルタンと比較する。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

  - 12 週時及び 52 週時の網膜細動脈のスキャニングレーザードップラーフローメーターで測定した抵抗血管のリモデリングを指標として，LCZ696 が及ぼす影響をオルメサルタンと比較する。
- 12 週時の MRI で測定した大動脈局所伸展性，大動脈局所 strain，及び大動脈局所 PWV を指標として，LCZ696 が及ぼす影響をオルメサルタンと比較する。
- 12 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV を指標として，LCZ696 が及ぼす影響をオルメサルタンと比較する。
- 52 週時の MRI で測定した左室心筋重量及び左室心筋重量係数を指標として，LCZ696 が及ぼす影響をオルメサルタンと比較する。
- 12 週時及び 52 週時の可溶性の線維化バイオマーカーに LCZ696 が及ぼす影響を評価する。
- 12 週時及び 52 週時の LCZ696［サクビトリル，LBQ657（sacubitrilat），及びバルサルタン］の薬物動態（PK）と薬力学（PD）の関連性を評価する。
- 探索的な薬理遺伝学的検討を実施し，薬物の代謝，本態性高血圧患者の局所の大動脈壁硬化，及び薬剤の標的経路に関連する遺伝子の違いが LCZ696 の反応に影響するかどうかを検討する。

**試験方法**

本試験は，本態性高血圧及び脈圧上昇を有する患者を対象に，LCZ696 の大血管リモデリングパラメータに及ぼす影響をオルメサルタンと比較することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，並行群間，実薬対照比較試験である。本試験はスクリーニング期，非盲検プラセボ投与観察期，二重盲検単独治療期，及び二重盲検追加治療期の 4 期で構成された（Figure 4-1）。

スクリーニング（Day 1）で適格性が確認された被験者を非盲検プラセボ投与観察期に組み入れた。既治療被験者はスクリーニング期の Day 2 に使用中の降圧薬を中止し，非盲検下でプラセボを 4 週間投与した。降圧薬は，必要に応じ，添付文書に従って漸減して中止した。無治療被験者は Day 2 に非盲検プラセボ投与観察期に移行し，非盲検下でプラセボを 4 週間投与した。続いて，すべての組入れ基準を満たした被験者に MRI 等によるベースライン時の PD 評価等を実施した。MRI 画像が評価可能であった被験者を LCZ696 群又はオルメサルタン群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。ランダム化では，2 型糖尿病及びスタチン投与の有無を層別因子とした。

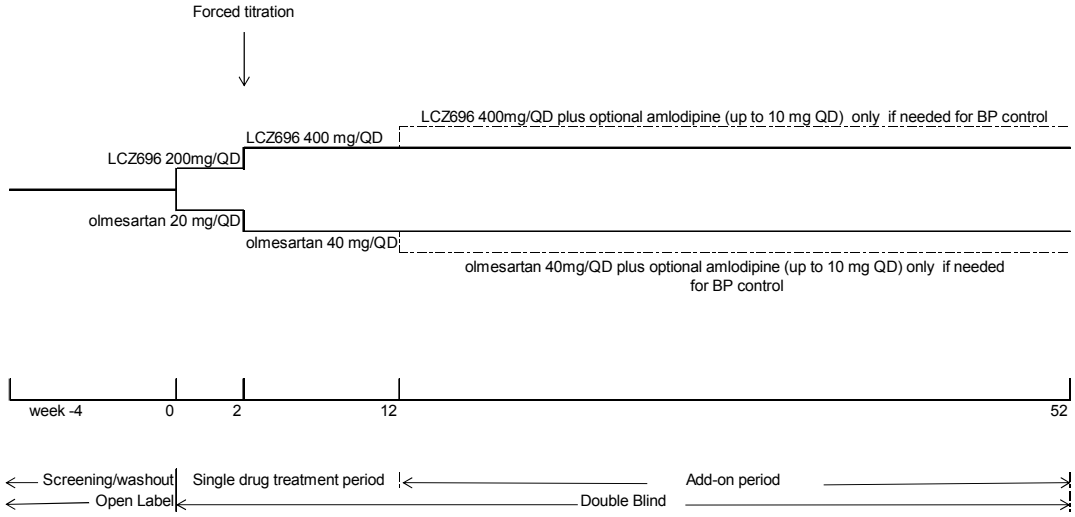
- 2 型糖尿病（スクリーニング前 4 週間以上にわたり血糖降下薬の用量が一定）を有し，かつスクリーニング前 4 週間以内にスタチンを使用していない者
- 2 型糖尿病（スクリーニング前 4 週間以上にわたり血糖降下薬の用量が一定）を有し，かつスクリーニング前 4 週間以内にスタチンを一定の用量で使用している者
- 2 型糖尿病を有さず，かつスクリーニング前 4 週間以内にスタチンを使用していない者

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 2 型糖尿病を有さず，かつスクリーニング前 4 週間以内にスタチンを一定の用量で使用している者

二重盲検単独治療期では，開始用量投与期に開始用量の治験薬（LCZ696 200 mg 又はオルメサルタン 20 mg）を二重盲検下で 1 日 1 回 2 週間投与した後，維持用量投与期に維持用量（LCZ696 400 mg 又はオルメサルタン 40 mg）に増量し，1 日 1 回 10 週間投与した。二重盲検追加治療期では，二重盲検下で 40 週間維持用量の投与を継続した上で，必要に応じてアムロジピンを非盲検下で 1 日 1 回追加投与し，降圧目標に達するまで漸増することとした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（A2224 試験）**




Source：Figure 9-1
血圧コントロールが不十分な被験者は二重盲検追加治療期にアムロジピンを追加投与することを可とした。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 以上を血圧コントロール不十分と定義した。

## 目標被験者数

目標ランダム化被験者数：110 名

目標完了被験者数：100 名

## 対象疾患及び主要な組入れ基準

1. 本試験に関わるすべての手順を実施する前に，文書により同意が得られた患者。
2. 18 歳以上の男女。
3. スクリーニング時に無治療であるか，又は降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 無治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者，又はスクリーニング前 4 週間以内に降圧薬を使用していない患者）では，msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
- 既治療患者では，スクリーニング時の msSBP が 180 mmHg 未満，4 週間の降圧薬ウォッシュアウト後のベースライン時の msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満である必要がある。
- 無治療患者ではスクリーニング時及びベースライン時，既治療患者ではスクリーニング時又はベースライン時の脈圧が 50 mmHg 以上である必要がある。脈圧は msSBP − msDBP と定義する。
- msSBP 及び msDBP は 15 分以上安静にした後，測定間隔を 2 分以上あけて坐位で 3 回測定した。本測定は 2 回繰り返すことを可とした。少なくとも最後の 3 回の測定値の平均値が上記基準を満たす必要がある。

4. スクリーニング時及びベースライン時の脈拍数が 45 bpm～100 bpm の患者。
   - 脈拍数は 15 分以上安静にした後，坐位で測定した。必要に応じ，2 回繰り返し測定することを可とした。少なくとも最後の測定値が上記基準を満たす必要がある。
5. ベースライン時の血管 MRI 画像が，品質管理のための中央画像判定機関により評価可能と判定された患者。
6. 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，非盲検プラセボ投与観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者。

主な除外基準を以下に示す。

- 妊娠の可能性がある女性，妊婦，又は授乳婦。
- MRI，オルメサルタン，又はアムロジピンが禁忌の患者。
- スクリーニング時又はベースライン時に悪性高血圧又は重症高血圧の患者（世界保健機関分類のグレード 3：msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上の患者）。
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者。二次性高血圧症を合併している患者。二次性高血圧症には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：腎実質性高血圧，腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄），大動脈縮窄，原発性アルドステロン症，クッシング病，褐色細胞腫，多発性嚢胞腎，薬剤誘発性高血圧。
- スクリーニング前 12 ヵ月以内の一過性脳虚血発作，脳卒中，心筋梗塞，冠動脈バイパス術又は何らかの経皮的冠動脈インターベンション，若しくは外科的又は経皮的動脈インターベンションを要する末梢動脈疾患の既往歴を有する患者。
- スクリーニング時に治療を要する間欠性跛行又は狭心症を合併している患者。治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断により，2 つ以上の血管床で重度のアテローム硬化症が確認された患者。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- スクリーニング時に臨床的に重要な弁膜性心疾患を合併している患者，スクリーニング前 3 ヵ月以内の心房細動又は心房粗動の既往歴を有する患者，又は心電図異常により不適格と判断された患者。
- 活動性肝疾患又は肝硬変の既往歴を有する患者。スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2 倍，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍，又はアルカリフォスファターゼが基準値上限の 1.5 倍を上回る肝機能障害を合併している患者。肝性脳症，食道静脈瘤，又は門脈大静脈シャントの既往歴を有する患者。

**用量及び投与方法**

LCZ696 は 200 mg 錠及びそのプラセボ，オルメサルタンは 20 mg カプセル，40 mg カプセル，及びそれらのプラセボが提供された。治験薬はいずれも経口投与とした。

適格性が確認された被験者に，2 型糖尿病及びスタチン投与の有無別の各層に割り当てられたランダム化番号を若い番号から順に割り当てた。ランダム割付表はバリデーション済みのシステムを用いて，Novartis Drug Supply Management が作成した。

**非盲検プラセボ投与観察期：**

既治療被験者はスクリーニング期の Day 2 に使用中の降圧薬を中止し，非盲検下でプラセボを 4 週間投与した。降圧薬は，必要に応じ，添付文書に従って漸減して中止した。無治療被験者は Day 2 から非盲検下でプラセボを 4 週間投与した。

**二重盲検単独治療期：**

開始用量投与期に LCZ696 群は LCZ696 200 mg，オルメサルタン群はオルメサルタン 20 mg を二重盲検下で 1 日 1 回 2 週間投与した後，維持用量投与期にそれぞれ LCZ696 400 mg，オルメサルタン 40 mg に増量し，1 日 1 回 10 週間投与した。

**二重盲検追加治療期：**

維持用量を 40 週間，二重盲検下で継続投与した。降圧目標に達するまでアムロジピンを漸増することとし，必要に応じてアムロジピン 2.5 mg，5 mg，又は 10 mg を非盲検下で 1 日 1 回追加投与した。アムロジピンを 10 mg まで増量しても 24 週時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）であった被験者は試験を中止した。

二重盲検単独治療期及び二重盲検追加治療期（以下，二重盲検期）では，治験薬の用量調節及び中断は禁止した。

二重盲検期では被験者，治験担当医師，治験協力者，評価担当者，及びデータ解析担当者に対し，ランダム化からデータベース固定時まで盲検性が維持された。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**投与（観察）期間**

スクリーニング期及び非盲検プラセボ投与観察期：4 週間

二重盲検単独治療期：12 週間

二重盲検追加治療期：40 週間

**評価項目**

**有効性**

該当なし

**安全性**

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的検査

本試験では，血管浮腫又は血管浮腫が疑われる事象（血管浮腫様の事象）は血管浮腫判定委員会で評価された。

**PD**

PD 評価項目のベースラインはランダム化時（0 週時）とした。PD は，0 週時，12 週時，及び 52 週時に評価した。

本書で示した PD 評価項目のみを以下に示す。なお，その他の PD 評価項目は第 5 部に添付した各試験の総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- 52 週時の大動脈（上行大動脈，近位下行大動脈，及び遠位下行大動脈）局所伸展性のベースラインからの変化量（MRI）

**（2）副次評価項目**

以下の評価項目のベースラインからの変化量

- 52 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV（MRI）
- 52 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈‐大腿動脈間 PWV（SphygmoCor® XCEL）

**（3）重要な探索的評価項目**

以下の評価項目のベースラインからの変化量

- 12 週時の大動脈局所伸展性（MRI）
- 12 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV（MRI）
- 12 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈‐大腿動脈間 PWV（SphygmoCor® XCEL）
- 12 週時及び 52 週時の左室心筋重量及び左室心筋重量係数（MRI）

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 12 週時及び 52 週時の組織中ナトリウム濃度（$^{23}$Na 核磁気共鳴スペクトロスコピー）
- 12 週時及び 52 週時の網膜細動脈パラメータ（スキャニングレーザードップラーフローメーター）

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

すべての解析集団は，実際に投与された治験薬に基づき解析した。

- 安全性解析対象集団（SAF）：二重盲検期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
- PD 解析対象集団：評価可能な PD データがあり，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を対象とした。

**（2）有効性**

該当なし

**（3）安全性**

二重盲検期での安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の和訳には標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）version 18.0 を使用した。

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

臨床検査及びバイタルサインは，基準範囲からのすべての逸脱値を投与群別，被験者別，及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。

**（4）PD**

**主要評価項目：**

主要評価項目は，投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて解析した。投与群間差の推定値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。多重性の調整は行わなかった。

**副次評価項目及び重要な探索的評価項目：**

副次評価項目及び重要な探索的評価項目について，投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 試験成績

### 被験者の内訳

二重盲検期の被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

115 名が二重盲検期に組み入れられた（LCZ696 群 57 名，オルメサルタン群 58 名）。このうちオルメサルタン群の 1 名がランダム化後投与開始前に中止し，114 名（各投与群 57 名）に治験薬が投与された。114 名のうち 102 名が二重盲検期を完了した。治験薬投与中止の割合は投与群間で同じであった（各投与群 12 名，10.5%）。全体で多かった中止理由は治験管理上の問題（4.4%）であり，次いで治験実施計画書からの逸脱（2.6%）であった。

二重盲検追加治療期にアムロジピンを併用した被験者の割合は LCZ696 群が 17.5%，オルメサルタン群が 29.8%であった。これらの被験者でのアムロジピン投与量の平均値は LCZ696 群が 6 mg，オルメサルタン群が 5.6 mg であった（Table 14.3.1-1.6）。

**Table 4-1　被験者の内訳（A2224 試験，二重盲検期）**

| | | LCZ696 200 / 400 mg N = 57 n (%) | Olmesartan 20 / 40 mg N = 57 n (%) | Total N = 114 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Patients | | | | |
| Completed | Initiation dose | 57 (100.0) | 56 (98.2) | 113 (99.1) |
| | Maintenance dose | 54 (94.7) | 53 (93.0) | 107 (93.9) |
| | Free add-on | 51 (89.5) | 51 (89.5) | 102 (89.5) |
| | Overall | 51 (89.5) | 51 (89.5) | 102 (89.5) |
| Discontinued | Initiation dose | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| | Maintenance dose | 3 (5.3) | 3 (5.3) | 6 (5.3) |
| | Free add-on | 3 (5.3) | 2 (3.5) | 5 (4.4) |
| | Overall | 6 (10.5) | 6 (10.5) | 12 (10.5) |
| Main cause of discontinuation | | | | |
| Administrative problems | Initiation dose | 0 | 0 | 0 |
| | Maintenance dose | 3 (5.3) | 2 (3.5) | 5 (4.4) |
| | Free add-on | 0 | 0 | 0 |
| | Overall | 3 (5.3) | 2 (3.5) | 5 (4.4) |
| Adverse Event(s) | Initiation dose | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| | Maintenance dose | 0 | 0 | 0 |
| | Free add-on | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| | Overall | 0 | 2 (3.5) | 2 (1.8) |
| Protocol deviation | Initiation dose | 0 | 0 | 0 |
| | Maintenance dose | 0 | 1 (1.8) | 1 (0.9) |
| | Free add-on | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (1.8) |
| | Overall | 1 (1.8) | 2 (3.5) | 3 (2.6) |
| Patient withdrew consent | Initiation dose | 0 | 0 | 0 |
| | Maintenance dose | 0 | 0 | 0 |
| | Free add-on | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.9) |
| | Overall | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.9) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| | | LCZ696 200 / 400 mg N = 57 n (%) | Olmesartan 20 / 40 mg N = 57 n (%) | Total N = 114 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Unsatisfactory therapeutic effect | Initiation dose | 0 | 0 | 0 |
| | Maintenance dose | 0 | 0 | 0 |
| | Free add-on | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.9) |
| | Overall | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.9) |

Source：Table 14.1-1.1
Initiation dose = 二重盲検単独治療期の開始用量投与期，Maintenance dose = 二重盲検単独治療期の維持用量投与期，Free add-on = 二重盲検追加治療期

**解析したデータセット**

ランダム化された 115 名のうち，治験薬を投与された 114 名（LCZ696 群，オルメサルタン群各 57 名）が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた（Table 14.1-2.1）。

**人口統計学的データ及び他の基準値の特性**

SAF の背景因子及び疾患特性に関して投与群間で不均衡はみられなかった。全体で，年齢の平均値（範囲）は 59.8（23～80）歳であり，男性が約 7 割（67.5%）であった。人種は，その他に分類された LCZ696 群の 1 名を除き，全員が白人であった。

血圧のベースライン値は，投与群間で同程度であった。全体で，msSBP の平均値（標準偏差）（以下同様）は 155.1（9.0） mmHg，msDBP は 92.2（8.7） mmHg であった。

2 型糖尿病なし（血糖降下薬の使用なし）の被験者の割合は全体で 92.1%，スタチン使用なしの被験者の割合は 87.7%であった（Table 14.1-3.1）。

**有効性の結果**

該当なし

**安全性の結果**

**（1）治験薬の曝露状況**

二重盲検期での治験薬投与期間（SAF）の中央値（範囲）は，二重盲検単独治療期の開始用量投与期が LCZ696 群 14.0（11～21）日，オルメサルタン群 14.0（5～23）日（以下同順），維持用量投与期が 70.0（24～90）日，70.0（23～78）日，二重盲検追加治療期が 280.0（24～297）日，280.0（118～294）日であった（Table 14.3.1-1.5）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （2）有害事象

二重盲検期（SAF）の投与群別及び投与期別の有害事象，死亡，重篤な有害事象の発現状況を Table 4-2 に示す。

**Table 4-2　有害事象，死亡，重篤な有害事象の発現状況（A2224 試験，二重盲検期，SAF）**

| | LCZ696 200 mg N = 57 n (%) | Olmesartan 20 mg N = 57 n (%) | LCZ696 400 mg N = 57 n (%) | Olmesartan 40 mg N = 56 n (%) | LCZ696 400 mg ± Amlodipine N = 54 n (%) | Olmesartan 40 mg ± Amlodipine N=53 n (%) | Total N=114 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 13 (22.8) | 16 (28.1) | 21 (36.8) | 28 (50.0) | 31 (57.4) | 38 (71.7) | 89 (78.1) |
| Patients with at least one serious AE | 0 | 2 (3.5) | 0 | 2 (3.6) | 6 (11.1) | 5 (9.4) | 15 (13.2) |
| Patients who died | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source：Table 14.3.1-1.1，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1
AE = adverse event，LCZ696 200 mg 及び Olmesartan 20 mg = 二重盲検単独治療期の開始用量投与期，LCZ696 400 mg 及び Olmesartan 40 mg = 二重盲検単独治療期の維持用量投与期，LCZ696 400 mg ± Amlodipine 及び Olmesartan 40 mg ± Amlodipine = 二重盲検追加治療期

#### 1）有害事象

二重盲検期の投与群別及び投与期別の有害事象の発現被験者数・発現率（全体で発現率 2%以上）を Table 4-3 に示す。

二重盲検期（SAF）に報告された有害事象の発現率は，二重盲検単独治療期の開始用量投与期が LCZ696 群 22.8%（13/57 名），オルメサルタン群 28.1%（16/57 名）（以下同順），維持用量投与期が 36.8%（21/57 名），50.0%（28/56 名），二重盲検追加治療期が 57.4%（31/54 名），71.7%（38/53 名）であった。いずれの投与期でも発現率はオルメサルタン群に比べて LCZ696 群が低かった。

開始用量投与期では，咳嗽（LCZ696 群 3.5%，オルメサルタン群 0%，以下同順），維持用量投与期では浮動性めまい（7.0%，1.8%），脱毛症（3.5%，0%），二重盲検追加治療期では血尿（5.6%，1.9%）の発現率がオルメサルタン群に比べて LCZ696 群で高かった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-3 有害事象発現被験者数・発現率（全体で発現率 2%以上）（A2224 試験，二重盲検期，SAF）**

| PT | LCZ696 200 mg N = 57 n (%) | Olmesartan 20 mg N = 57 n (%) | LCZ696 400 mg N = 57 n (%) | Olmesartan 40 mg N = 56 n (%) | LCZ696 400 mg ± Amlodipine N = 54 n (%) | Olmesartan 40 mg ± Amlodipine N=53 n (%) | Total N=114 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 13 (22.8) | 16 (28.1) | 21 (36.8) | 28 (50.0) | 31 (57.4) | 38 (71.7) | 89 (78.1) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 2 (3.5) | 4 (7.0) | 5 (8.9) | 11 (20.4) | 10 (18.9) | 28 (24.6) |
| 頭痛 | 0 | 2 (3.5) | 2 (3.5) | 6 (10.7) | 2 (3.7) | 2 (3.8) | 12 (10.5) |
| 背部痛 | 1 (1.8) | 0 | 0 | 5 (8.9) | 1 (1.9) | 5 (9.4) | 10 (8.8) |
| 浮動性めまい | 1 (1.8) | 2 (3.5) | 4 (7.0) | 1 (1.8) | 1 (1.9) | 0 | 8 (7.0) |
| ミクロアルブミン尿 | 2 (3.5) | 2 (3.5) | 2 (3.5) | 1 (1.8) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 8 (7.0) |
| 疲労 | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (3.6) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 7 (6.1) |
| 血尿 | 1 (1.8) | 0 | 0 | 2 (3.6) | 3 (5.6) | 1 (1.9) | 7 (6.1) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.9) | 4 (7.5) | 6 (5.3) |
| 咳嗽 | 2 (3.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.7) | 1 (1.9) | 5 (4.4) |
| 関節痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.9) | 3 (5.7) | 4 (3.5) |
| 下痢 | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 4 (3.5) |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.9) | 3 (5.7) | 4 (3.5) |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 2 (3.5) | 0 | 1 (1.9) | 0 | 3 (2.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (5.7) | 3 (2.6) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.9) | 2 (3.8) | 3 (2.6) |
| 裂傷 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 3 (2.6) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 3 (2.6) |
| 歯痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 1 (1.9) | 1 (1.9) | 3 (2.6) |

Source：Table 14.3.1-1.1
LCZ696 200 mg 及び Olmesartan 20 mg = 二重盲検単独治療期の開始用量投与期，LCZ696 400 mg 及び Olmesartan 40 mg = 二重盲検単独治療期の維持用量投与期，LCZ696 400 mg ± Amlodipine 及び Olmesartan 40 mg ± Amlodipine = 二重盲検追加治療期

**2）副作用**

二重盲検期の副作用の発現率は，LCZ696 群，オルメサルタン群の順に，二重盲検単独治療期の開始用量投与期が 8.8%（5/57 名），10.5%（6/57 名），維持用量投与期が 15.8%（9/57 名），10.7%（6/56 名），二重盲検追加治療期が 18.5%（10/54 名），13.2%（7/53 名）であった。副作用の発現率は，開始用量投与期では投与群間で同程度であり，維持用量投与期及び二重盲検追加治療期ではオルメサルタン群に比べて LCZ696 群が高かった。

開始用量投与期では，リパーゼ増加（LCZ696 群 3.5%，オルメサルタン群 0%，以下同順），維持用量投与期では消化不良及び浮動性めまい（各 3.5%，0%），二重盲検追加治療期ではリパーゼ増加（3.7%，0%）の発現率がオルメサルタン群に比べて LCZ696 群で高かった（Table 14.3.1-1.3）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**3）重症度別の有害事象**

二重盲検期にみられた有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，LCZ696 群，オルメサルタン群の順に，二重盲検単独治療期の開始用量投与期が 0%，3.5%（2/57 名），維持用量投与期が 0%，1.8%（1/56 名），二重盲検追加治療期が 9.3%（5/54 名），7.5%（4/53 名）であり，いずれの投与期でも投与群間に大きな差はなかった（Table 14.3.1-1.2）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

二重盲検期に死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

二重盲検期の重篤な有害事象の一覧を Table 4-4 に示す。

二重盲検期の重篤な有害事象の発現率は，LCZ696 群，オルメサルタン群の順に，二重盲検単独治療期の開始用量投与期が 0%，3.5%（2/57 名），維持用量投与期が 0%，3.6%（2/56 名），二重盲検追加治療期が 11.1%（6/54 名），9.4%（5/53 名）であり，投与群間に大きな差はなかった（Table 4-2）。いずれの投与期でも，LCZ696 群で 2 名以上に発現した PT はなく，いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-4 重篤な有害事象一覧（A2224 試験，二重盲検期，SAF）**

| 投与群<br>投与期 | 実施国/施設/<br>被験者番号 | 年齢/性別/<br>人種 | 有害事象 (PT) | 発現日<br>(日) [a)] | 消失日<br>(日) [a)] | 持続期間<br>(日) | 重症度 | 関連 | 処置 [b)] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ696<br>400 mg ± Amlodipine | DEU/1/031 | 53/F/Ca | 胃腸炎 | 202 | 203 | 2 | 高度 | 否定できる | 5 |
| | | | 失神 | 203 | 203 | 1 | 高度 | 否定できる | 5 |
| | | | 脱水 | 203 | 206 | 4 | 高度 | 否定できる | 3, 5 |
| | | | 転倒 | 203 | 203 | 1 | 中等度 | 否定できる | 5 |
| | DEU/1/045 | 66/F/Ca | 結腸腺癌 | 245 | 245 | 1 | 高度 | 否定できる | 1, 4, 5 |
| | DEU/2/002 | 48/F/Ca | 腹部損傷 | 149 | 149 | 1 | 高度 | 否定できる | 5 |
| | DEU/2/075 | 62/M/Ca | 腸炎 | 205 | 213 | 9 | 高度 | 否定できる | 3, 5 |
| | DEU/2/087 | 57/F/Ca | 乳管内増殖性病変 | 120 | 167 | 48 | 高度 | 否定できる | 3, 5 |
| | CHE/8/028 | 63/M/Ca | 単径ヘルニア | 193 | 196 | 4 | 軽度 | 否定できる | 3, 4, 5 |
| Olmesartan<br>20 mg | DEU/1/006 | 63/F/Ca | 高血圧 | 5 | 9 | 5 | 高度 | 否定できる | 2, 3, 5 |
| | CHE/8/001 | 77/M/Ca | 骨転移 | 欠測 | 欠測 | － | 高度 | 否定できる | 3 |
| | | | 遠隔転移を伴う前立腺癌 | 欠測 | 欠測 | － | 高度 | 否定できる | 3 |
| Olmesartan<br>40 mg | DEU/2/106 | 32/M/Ca | 虫垂炎 | 51 | 53 | 3 | 高度 | 否定できる | 4 |
| | CHE/8/009 | 73/M/Ca | 小結節 | 77 | 186 | 110 | 軽度 | 否定できる | 4, 5 |
| | | | 脂肪壊死 | 77 | 78 | 2 | 軽度 | 否定できる | 5 |
| Olmesartan<br>40 mg ± Amlodipine | DEU/1/059 | 64/M/Ca | 急性腎不全 | 304 | 309 | 6 | 高度 | 否定できる | 1, 4, 5 |
| | | | 胃腸炎 | 304 | 309 | 6 | 高度 | 否定できる | 3, 5 |
| | | | 血尿 | 304 | 309 | 6 | 高度 | 否定できる | 5 |
| | DEU/2/028 | 52/M/Ca | 交通事故 | 347 | 354 | 8 | 高度 | 否定できる | 5 |
| | DEU/2/052 | 53/M/Ca | 腱断裂 | 241 | 243 | 3 | 高度 | 否定できる | 3, 4, 5 |
| | DEU/2/096 | 63/M/Ca | 腱断裂 | 278 | 299 | 22 | 高度 | 否定できる | 3, 4, 5 |
| | CHE/8/012 | 40/M/Ca | 高血圧クリーゼ | 300 | 300 | 1 | 中等度 | 否定できる | 2, 3 |

Source：Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.4-1.1.1
実施国：CHE = スイス，DEU = ドイツ
性別：F = 女性，M = 男性
人種：Ca = 白人
a) 治験薬初回投与日を Day 1 とした。
b) 処置：0 = 処置なし，1 = 治験薬の用量調整又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

2 名が重篤な有害事象のため，本試験を中止した。

いずれもオルメサルタン群で，1 名は二重盲検単独治療期の維持用量投与期に高血圧が，もう 1 名は二重盲検追加治療期に高血圧クリーゼが発現したため，治験薬の投与を中止した。いずれの事象も治験薬との関連は否定され，最終観察時点までに消失した（Listing 16.2.7-1.1）。

#### 2）その他の重要な有害事象

本試験では，血管浮腫を注目すべき重要な有害事象と特定して評価した。

二重盲検期に血管浮腫の報告はなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

いずれの血液学的検査項目も，LCZ696 群，オルメサルタン群ともに，試験期間を通して平均値に大きな変化は認められなかった（Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.2）。

LCZ696 群 1 名に好中球数増加及び白血球数増加，オルメサルタン群 1 名に貧血が有害事象として報告され，いずれも治験薬との関連を否定された。

**2）血液生化学的検査**

いずれの血液生化学的検査項目も，両群ともに，試験期間を通して平均値に大きな変化は認められなかった（Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2，Table 14.3-1.3，Table 14.3-1.4）。

有害事象として報告された血液生化学的検査値の異常のうち，治験薬との関連を否定されなかった事象は，LCZ696 群でリパーゼ増加（2 名）及びアミラーゼ増加（1 名），オルメサルタン群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3 名），血中乳酸脱水素酵素増加，血中リン増加，アミラーゼ増加，血中ビリルビン増加，及び血中非抱合ビリルビン増加（各 1 名）であった。

**3）尿検査**

有害事象として報告された尿検査値の異常のうち，治験薬との関連を否定されなかった事象は，LCZ696 群でミクロアルブミン尿（2 名）及び血尿（1 名），オルメサルタン群でミクロアルブミン尿（3 名）であった。

**（6）その他の安全性評価項目**

**1）バイタルサイン**

バイタルサイン（体重，体温，血圧，脈拍数）は，試験期間を通して投与群間で同程度であった。バイタルサインに関連する重篤な有害事象は，LCZ696 群では発現せず，オルメサルタン群の 2 名（高血圧及び高血圧クリーゼ）に発現した。

**PD の結果**

**（1）主要評価項目**

PD 解析対象集団の 52 週時の大動脈局所伸展性のベースラインからの変化量を Table 4-5 に示す。

52 週時の上行大動脈伸展性，近位下行大動脈伸展性，及び遠位下行大動脈伸展性のベースラインからの変化量に，いずれも投与群間で大きな差は認められなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-5 52 週時の大動脈局所伸展性のベースラインからの変化量（A2224 試験，PD 解析対象集団）**

| | | | | | Difference of LCZ696 vs. olmesartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Treatment | N | Adjusted LSmean | SE | Estimate | (95% CI) | P-value |
| Ascending aorta distensibility ($10^{-3}$·mmHg$^{-1}$) | LCZ696 | 49 | 0.269 | 0.1283 | −0.0616 | (−0.4178, 0.2947) | 0.7324 |
| | Olmesartan | 53 | 0.330 | 0.1233 | | | |
| Proximal descending aorta distensibility ($10^{-3}$·mmHg$^{-1}$) | LCZ696 | 49 | 0.510 | 0.1528 | −0.0371 | (−0.4582, 0.3839) | 0.8614 |
| | Olmesartan | 53 | 0.547 | 0.1469 | | | |
| Distal descending aorta distensibility ($10^{-3}$·mmHg$^{-1}$) | LCZ696 | 49 | 0.417 | 0.2242 | −0.0812 | (−0.6987, 0.5362) | 0.7946 |
| | Olmesartan | 53 | 0.498 | 0.2156 | | | |

Source：Table 14.2-2.1
LSmean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差
投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

### （2）副次評価項目

#### 1）52 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV のベースラインからの変化量

52 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV のベースラインからの変化量を Table 4-6 に示す。

52 週時の上行大動脈 strain，近位下行大動脈 strain，及び遠位下行大動脈 strain のベースラインからの変化量に，いずれも投与群間で大きな差は認められなかった。52 週時の上行大動脈 PWV，近位下行大動脈 PWV，及び遠位下行大動脈 PWV のベースラインからの変化量に，いずれも投与群間で大きな差は認められなかった。

**Table 4-6 52 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV のベースラインからの変化量（A2224 試験，PD 解析対象集団）**

| | | | | | Difference of LCZ696 vs. olmesartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Treatment | N | Adjusted LSmean | SE | Estimate | (95% CI) | P-value |
| Ascending aorta strain (%) | LCZ696 | 49 | −0.830 | 0.7903 | −1.2831 | (−3.4595, 0.8934) | 0.2449 |
| | Olmesartan | 53 | 0.453 | 0.7598 | | | |
| Proximal descending aorta strain (%) | LCZ696 | 49 | −0.284 | 0.8940 | −0.2176 | (−2.6810, 2.2459) | 0.8612 |
| | Olmesartan | 53 | −0.066 | 0.8596 | | | |
| Distal descending aorta strain (%) | LCZ696 | 49 | −1.092 | 1.0956 | −1.3171 | (−4.3397, 1.7055) | 0.3893 |
| | Olmesartan | 53 | 0.225 | 1.0533 | | | |
| Pulse wave velocity (m/s) | LCZ696 | 49 | −2.086 | 0.5029 | −1.0015 | (−2.3861, 0.3832) | 0.1544 |
| | Olmesartan | 53 | −1.085 | 0.4835 | | | |

Source：Table 14.2-2.5
投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）52 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量**

52 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量を Table 4-7 に示す。

52 週時の中心収縮期血圧，中心拡張期血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量に，いずれも投与群間で大きな差は認められなかった。なお，52 週時の中心脈圧のベースラインからの低下量は，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群で大きかった。

**Table 4-7　52 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量（A2224 試験，PD 解析対象集団）**

| | | | | | Difference of LCZ696 vs. olmesartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Treatment | N | Adjusted LSmean | SE | Estimate | (95% CI) | P-value |
| Central systolic blood pressure (mmHg) | LCZ696 | 50 | −16.655 | 1.4968 | −3.0305 | (−7.2329, 1.1718) | 0.1556 |
| | Olmesartan | 50 | −13.625 | 1.4968 | | | |
| Central diastolic blood pressure (mmHg) | LCZ696 | 50 | −10.318 | 1.0578 | 0.1144 | (−2.8549, 3.0838) | 0.9392 |
| | Olmesartan | 50 | −10.432 | 1.0578 | | | |
| Central pulse height (mmHg) | LCZ696 | 50 | −6.539 | 0.9428 | −3.4982 | (−6.1489, −0.8475) | 0.0102 |
| | Olmesartan | 50 | −3.041 | 0.9428 | | | |
| Central augmentation pressure (mmHg) | LCZ696 | 50 | −2.443 | 0.5950 | −1.0063 | (−2.6872, 0.6746) | 0.2377 |
| | Olmesartan | 50 | −1.437 | 0.5950 | | | |
| Central Aug / pulse height (%) | LCZ696 | 50 | −2.385 | 1.1805 | −0.8698 | (−4.2203, 2.4806) | 0.6075 |
| | Olmesartan | 50 | −1.515 | 1.1805 | | | |
| Heart rate corrected central Aug / pulse height (%) | LCZ696 | 50 | −2.174 | 1.1299 | −0.5490 | (−3.7498, 2.6519) | 0.7343 |
| | Olmesartan | 50 | −1.626 | 1.1299 | | | |
| SphygmoCor pulse wave velocity (PWV) (m/s) | LCZ696 | 50 | −0.428 | 0.1663 | 0.0055 | (−0.4614, 0.4725) | 0.9813 |
| | Olmesartan | 50 | −0.434 | 0.1663 | | | |

Source：Table 14.2-3.2
Central pulse height = central pulse pressure
Central Aug / pulse Height = central augmentation index
SphygmoCor pulse wave velocity (PWV) = carotid-femoral pulse wave velocity
投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

**（3）重要な探索的評価項目**

**1）12 週時の大動脈局所伸展性のベースラインからの変化量**

12 週時の大動脈局所伸展性のベースラインからの変化量を Table 4-8 に示す。

12 週時の大動脈局所伸展性のベースラインからの変化量に投与群間で大きな差は認められなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-8 12 週時の大動脈局所伸展性のベースラインからの変化量（A2224 試験，PD 解析対象集団）**

| | | | | | Difference of LCZ696 vs. olmesartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Treatment | N | Adjusted LSmean | SE | Estimate | (95% CI) | P-value |
| Ascending aorta distensibility ($10^{-3}$·mmHg$^{-1}$) | LCZ696 | 54 | 0.664 | 0.1671 | 0.1249 | (−0.3488, 0.5986) | 0.6022 |
| | Olmesartan | 53 | 0.539 | 0.1687 | | | |
| Proximal descending aorta distensibility ($10^{-3}$·mmHg$^{-1}$) | LCZ696 | 54 | 0.549 | 0.2307 | −0.5259 | (−1.1765, 0.1247) | 0.1120 |
| | Olmesartan | 53 | 1.075 | 0.2329 | | | |
| Distal descending aorta distensibility ($10^{-3}$·mmHg$^{-1}$) | LCZ696 | 54 | 0.598 | 0.2382 | −0.2521 | (−0.9236, 0.4193) | 0.4582 |
| | Olmesartan | 53 | 0.850 | 0.2404 | | | |

Source：Table 14.2-2.1
投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

**2）12 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV のベースラインからの変化量**

12 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV のベースラインからの変化量を Table 4-9 に示す。

12 週時の大動脈局所 strain の変化量及び大動脈局所 PWV のベースラインからの変化量に，いずれも投与群間で大きな差は認められなかった。

**Table 4-9 12 週時の大動脈局所 strain 及び大動脈局所 PWV のベースラインからの変化量（A2224 試験，PD 解析対象集団）**

| | | | | | Difference of LCZ696 vs. olmesartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Treatment | N | Adjusted LSmean | SE | Estimate | (95% CI) | P-value |
| Ascending aorta strain (%) | LCZ696 | 54 | 1.814 | 0.6906 | −0.4815 | (−2.4280, 1.4650) | 0.6248 |
| | Olmesartan | 53 | 2.295 | 0.6971 | | | |
| Proximal descending aorta strain (%) | LCZ696 | 54 | 1.526 | 0.9177 | −0.1140 | (−2.7061, 2.4781) | 0.9306 |
| | Olmesartan | 53 | 1.640 | 0.9263 | | | |
| Distal descending aorta strain (%) | LCZ696 | 54 | 1.161 | 1.0123 | 1.6165 | (−1.2407, 4.4737) | 0.2645 |
| | Olmesartan | 53 | −0.455 | 1.0218 | | | |
| Pulse wave velocity (m/s) | LCZ696 | 54 | −2.870 | 0.4004 | −0.4572 | (−1.5869,0.6724) | 0.4240 |
| | Olmesartan | 53 | −2.413 | 0.4042 | | | |

Source：Table 14.2-2.5
投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 3）12 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量

12 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量を Table 4-10 に示す。

12 週時の中心収縮期血圧，中心拡張期血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量に，いずれも投与群間で大きな差は認められなかった。中心脈圧のベースラインからの低下量は，12 週時では投与群間で大きな差がなかった。

**Table 4-10　12 週時の中心血圧，augmentation pressure，augmentation index，及び頸動脈 - 大腿動脈間 PWV のベースラインからの変化量（A2224 試験，PD 解析対象集団）**

| | | | | | Difference of LCZ696 vs. olmesartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Treatment | N | Adjusted LSmean | SE | Estimate | (95% CI) | P-value |
| Central systolic blood pressure (mmHg) | LCZ696 | 53 | −17.988 | 1.4691 | −0.8442 | (−4.9691, 3.2808) | 0.6857 |
| | Olmesartan | 53 | −17.144 | 1.4691 | | | |
| Central diastolic blood pressure (mmHg) | LCZ696 | 53 | −11.444 | 1.0471 | −0.3683 | (−3.3052, 2.5687) | 0.8041 |
| | Olmesartan | 53 | −11.075 | 1.0471 | | | |
| Central pulse height (mmHg) | LCZ696 | 53 | −6.704 | 0.8794 | −0.8128 | (−3.2862, 1.6607) | 0.5161 |
| | Olmesartan | 53 | −5.891 | 0.8794 | | | |
| Central augmentation pressure (mmHg) | LCZ696 | 53 | −2.459 | 0.5328 | 0.4696 | (−1.0410, 1.9802) | 0.5389 |
| | Olmesartan | 53 | −2.928 | 0.5328 | | | |
| Central Aug / pulse height (%) | LCZ696 | 53 | −1.938 | 1.1335 | 2.5958 | (−0.6355, 5.8272) | 0.1142 |
| | Olmesartan | 53 | −4.534 | 1.1335 | | | |
| Heart rate corrected central Aug / pulse height (%) | LCZ696 | 53 | −2.407 | 1.0290 | 1.6856 | (−1.2376, 4.6089) | 0.2554 |
| | Olmesartan | 53 | −4.093 | 1.0290 | | | |
| SphygmoCor pulse wave velocity (PWV) (m/s) | LCZ696 | 53 | −0.982 | 0.1282 | −0.1651 | (−0.5266, 0.1963) | 0.3669 |
| | Olmesartan | 52 | −0.817 | 0.1294 | | | |

Source：Table 14.2-3.2
Central pulse height = central pulse pressure
Central Aug / pulse Height = central augmentation index
SphygmoCor pulse wave velocity (PWV) = carotid-femoral pulse wave velocity
投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

### 4）12 週時及び 52 週時の左室心筋重量及び左室心筋重量係数のベースラインからの変化量

12 週時及び 52 週時の左室心筋重量及び左室心筋重量係数のベースラインからの変化量を Table 4-11 に示す。

12 週時及び 52 週時のいずれの時期でも，左室心筋重量係数のベースラインからの低下量は，オルメサルタン群に比べて LCZ696 群で大きかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-11 12 週時及び 52 週時の左室心筋重量及び左室心筋重量係数のベースラインからの変化量（A2224 試験，PD 解析対象集団）**

| | | | | | Difference of LCZ696 vs. olmesartan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter (Unit) | Treatment | N | Adjusted LSmean | SE | Estimate | (95% CI) | P-value |
| Visit : W12 | | | | | | | |
| Left ventricular mass at End Diastole (g) | LCZ696 | 54 | −11.191 | 2.7968 | −7.9148 | (−15.8071, −0.0225) | 0.0494 |
| | Olmesartan | 53 | −3.277 | 2.8231 | | | |
| Left ventricular mass Index at End Diastole ($g/m^2$) | LCZ696 | 54 | −6.364 | 1.3662 | −4.0496 | (−7.8993, −0.1999) | 0.0394 |
| | Olmesartan | 53 | −2.315 | 1.3790 | | | |
| Visit : W52/EOS | | | | | | | |
| Left ventricular mass at End Diastole (g) | LCZ696 | 49 | −11.191 | 1.9708 | −5.1942 | (−10.6473, 0.2589) | 0.0617 |
| | Olmesartan | 53 | −5.997 | 1.8942 | | | |
| Left ventricular mass Index at End Diastole ($g/m^2$) | LCZ696 | 49 | −6.825 | 1.0643 | −3.2730 | (−6.2089, −0.3371) | 0.0293 |
| | Olmesartan | 53 | −3.552 | 1.0232 | | | |

Source：Table 14.2-2.6
EOS = end of study
投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした線形モデルを用いて投与群間差の推定値及び 95% CI を算出した。

**5）12 週時及び 52 週時の組織中ナトリウム濃度のベースラインからの変化量**

12 週時及び 52 週時のいずれの時期でも，組織中ナトリウム濃度のベースラインからの変化量に投与群間で大きな差は認められなかった（Table 14.2-6.1）。

**6）12 週時及び 52 週時の網膜細動脈パラメータのベースラインからの変化量**

12 週時及び 52 週時のいずれの時期でも，網膜細動脈の各パラメータのベースラインからの変化量に投与群間で大きな差は認められなかった（Table 14.2-7.1）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 4.2 非対照試験

### 4.2.1 A2219E1 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-A2219E1 試験

**試験の標題**

An open-label, long-term extension study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of 12 months of LCZ696 treatment in patients with essential hypertension

**治験実施医療機関**

計 33 医療機関（日本，中国，台湾，韓国，タイ）

**試験期間**

2010 年 11 月 25 日（最初の被験者の最初の来院日）
2012 年 4 月 16 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

**主要目的**

本態性高血圧患者における LCZ の長期投与時の安全性及び忍容性を評価する。

**副次目的**

- 平均坐位拡張期血圧（msDBP）及び平均坐位収縮期血圧（msSBP）の変化量を指標に LCZ の長期投与時の有効性を評価する。
- 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）を評価する。

**試験方法**

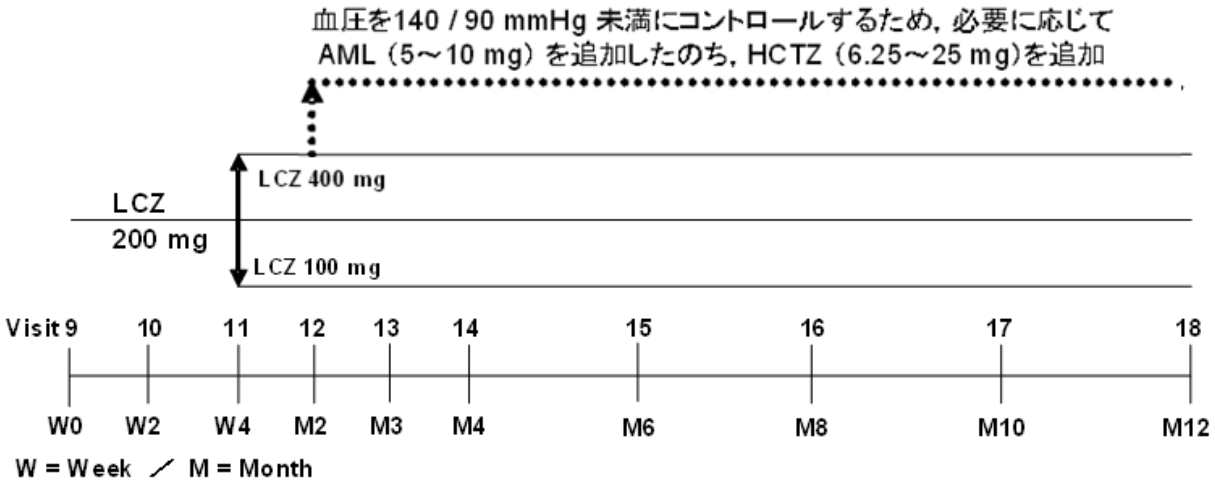
本試験は，アジア人の本態性高血圧患者を対象に実施した LCZ の用量設定試験（A2219 試験）に対する 12 ヵ月間の多施設共同非盲検継続投与試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

A2219 試験の試験終了来院（Visit 9）に関連するすべての試験手順を完了した後，被験者に LCZ 200 mg 1 日 1 回の非盲検投与を開始した。被験者は投与開始 2 週後（Visit 10）及び 4 週後（Visit 11）に来院，Visit 12 から Visit 14（投与開始 4 ヵ月後）までは 1 ヵ月に 1 回，Visit 15 か

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

ら Visit 18（投与開始 12 ヵ月後）までは 2 ヵ月に 1 回来院した。Visit 11 以降は，来院時血圧により LCZ を 100 mg～400 mg の範囲で調節した。また，LCZ 400 mg を 4 週間以上投与しても msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満にコントロールされない被験者では，各国の規制により可能であれば，最初にアムロジピン（AML）を追加投与し，次に利尿薬のヒドロクロロチアジド（HCTZ）を追加投与することを可能とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（A2219E1 試験）**




Source：A2219E1 試験-Figure 9-1
任意増量：降圧目標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 を減量することができる。

**目標被験者数**

目標完了被験者数：約 344 名

**被験者数設定の根拠**

試験対象集団は，本試験に先立って実施した A2219 試験を完了した被験者からなる。

現行の ICH ガイドライン「降圧薬の臨床評価に関する原則」（ICH Steering Committee 2000）によると，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」については，投与期間 6 ヵ月の長期安全性データを 300～600 名で収集し，投与期間 1 年の長期安全性データを 100 名で収集することが求められている。

目標被験者数は 344 名である。中止率を 12%と仮定すると，被験者数が 344 名あれば 300 名を超える被験者に 6 ヵ月間投与することができ，100 名を超える被験者に 1 年間投与することができる。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 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することができると治験責任医師が判断した患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，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
- 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を除く
- 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が判断した患者を除く

**用量及び投与方法**

本試験では，LCZ を 200 mg 1 日 1 回の用法・用量で投与開始した。投与開始 4 週（Visit 11）以降は，来院時血圧を指標に LCZ の用量を以下の基準で調節した。Visit 11 で msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満の場合は，LCZ 200 mg の投与を継続し，msSBP が 140 mmHg 以上又は msDBP が 90 mmHg 以上の場合は，LCZ 400 mg に増量した。また，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 100 mg に減量した。可能であれば Visit 12（8 週間後）までに LCZ の用量を安定させ，残りの治験期間を通して極力同じ用量の LCZ の投与を継続した。LCZ 400 mg を 4 週間以上投与しても msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満にコントロールされない被験者では，各国の規制により可能であれば，最初に AML（5 mg から開始し 10 mg まで増量，各国の規制に準拠）を追加投与し，次に利尿薬の HCTZ（6.25 mg から開始し 25 mg まで増量，各国の規制に準拠）を追加投与することが望ましいとした。

被験者は治験薬を 1 日 1 回，朝，食後又は空腹時に飲料水とともに服用した。LCZ 100 mg 又は 200 mg の 1 日 1 回投与を受ける被験者は，LCZ 100 mg 錠又は 200 mg 錠を 1 錠服用し，LCZ 400 mg の 1 日 1 回投与を受ける被験者は，LCZ 200 mg 錠を 2 錠服用した。

**用法・用量の設定根拠**

本試験で評価する用量（LCZ 200 mg，400 mg 又は 100 mg に増減可）は，本試験計画前に完了した軽症又は中等症の本態性高血圧患者を対象とした用量設定試験（A2201 試験）で検討され，坐位血圧測定及び自由行動下血圧測定の収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈圧において有効であることが示された。また，LCZ 100 mg，200 mg，及び 400 mg は忍容であり，有害事象の全体の発現率はプラセボと同程度であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**投与（観察）期間**

12 ヵ月間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-1 に示す。

**投与期間の設定根拠**

現行の ICH ガイドライン「降圧薬の臨床評価に関する原則」（ICH Steering Committee 2000）によると，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」については，投与期間 6 ヵ月の長期安全性データを 300～600 名で収集し，投与期間 1 年の長期安全性データを 100 名で収集することが求められている。

**Table 4-1　検査・観察スケジュール（A2219E1 試験）**

| Visit | 区分 a) | 9 | 10 b) | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 c) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 週（W）／月（M） d) | | 0 | 2W | 4W | 2M | 3M | 4M | 6M | 8M | 10M | 12M |
| 同意取得 | D / S | X | | | | | | | | | |
| 選択／除外基準 | D | X | | | | | | | | | |
| 診察 | S | X | | | | | | | | | X |
| 体重 | D | X | | | | | | | | | X |
| ウエストの周囲径 | D | X | | | | | | | | | X |
| 血圧及び脈拍 e) | D | X f) | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 降圧目標値（< 140/90 mmHg）の評価及びそれに基づく治験薬の用量調節 | D | | | X | X | X | X | X | X | X | |
| 12 誘導心電図 | D | X | | | | | | | | | X |
| 総合的な臨床検査 | DS | X | | | | X | | X | | | X |
| 簡易安全性臨床検査 | DS | | X | X | X | | X | | X | X | |
| 妊娠検査 g) | D / DS | X | | | | | | | | | X |
| 前治療／併用薬 | D | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | D | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験薬の交付 | D / S | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 治験薬の数量の記録 | D / S | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験終了情報 | D | | | | | | | | | | X |

Source：A2219E1 試験-Table 9-2

a) 区分：D = データベースに入力されるデータ，S = 原資料にのみ入力されるデータ

b) 低血圧により用量を調節する被験者では，安全性評価のために用量調節の 1～2 週間後に計画外の来院を実施した。

c) 試験から脱落する被験者では，最終来院時の評価を早期に実施した。

d) 被験者は全来院とも規定日又は可能な限り規定日に近い日に来院した。

e) 各来院とも同じ担当者が同じ時刻（午前 7 時～午前 10 時）に測定した。

f) A2219 試験の最終来院時（Visit 9）に評価した血圧及び脈拍を継続投与試験の初回来院時（Visit 9）の値として使用することを可とした。

g) 妊娠可能な女性のみ。Visit 9 では尿試験紙による妊娠検査を実施し，試験終了時は血清妊娠検査を実施した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

本試験の主要評価項目は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。

**（2）副次評価項目**

- 最終評価時の msDBP，msSBP，及び外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満又は msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満又は msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

本試験では，有効性及び安全性は以下に定義する，投与された集団（TRT）を対象に評価した。

- TRT：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者

また，本試験では LCZ の増量又は減量，AML 又は HCTZ の併用投与を可としたことから，集計は投与法別又は実投与法別に実施した。定義を以下に示す。

- 投与法別
  - LCZ 200 mg：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：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：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：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。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- LCZ 併用投与：試験期間中に LCZ に加え，AML 及び HCTZ の両方，またはいずれかが併用投与された被験者。

- 実投与法別：同一被験者に複数の実投与法がある場合，各実投与法の対象として集計した。
  - LCZ 100 mg：試験期間中に LCZ 100 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ 200 mg：試験期間中に LCZ 200 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ 400 mg：試験期間中に LCZ 400 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ 400 mg + AML：試験期間中に LCZ 400 mg と AML を 1 回以上併用投与された被験者
  - LCZ 400 mg + AML + HCTZ：試験期間中に LCZ 400 mg と AML と HCTZ を 1 回以上併用投与された被験者
  - 治験実施計画書規定外：試験期間中に治験実施計画書で規定された上記以外の投与法を 1 回以上実施された被験者
  - LCZ 単独投与：試験期間中に AML 及び HCTZ を併用せず，LCZ を 1 回以上単独投与された被験者
  - LCZ 併用投与：試験期間中に AML 又は HCTZ と LCZ を 1 回以上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。

**（2）有効性**

- 有効性の結果は，全被験者での集計に加え，投与法別に集計した。
- ベースラインは A2219 試験の Visit 3 の測定値，最終評価時は投与 12 ヵ月後の測定値とし，投与 12 ヵ月後が欠測の場合は，LOCF 法を用いて A2219E1 試験の投与開始以降の測定値を補完した。
- 最終評価時の msDBP，msSBP，及び外来測定による脈圧のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率及び msDBP / msSBP のレスポンダー率について要約した。

**（3）安全性**

- 治験薬の投与期間（日）は，全被験者での集計に加え，実際に被験者に投与された実投与法別に集計した。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を実投与法別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象は発現時の投与法に基づき集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 臨床検査及びバイタルサインのベースラインは，有効性と同様に，A2219 試験の Visit 3（Week 0）の測定値（ただし，Visit 3 が欠測の場合にはその直前の測定値），最終評価時は投与 12 ヵ月後の測定値とし，投与 12 ヵ月後が欠測の場合は，LOCF 法を用いて A2219E1 試験の投与開始以降の測定値を補完した。なお，臨床検査値は，ベースライン及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与法別（有効性と同様）に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準，「カリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与法別に要約した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

投与法別の被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

治験薬を投与された 341 名のうち 320 名（93.8%）の被験者が試験を完了した。試験を中止した被験者は，341 名中 21 名（6.2%）であった。中止理由は，全被験者で同意撤回が 8 名（2.3%）及び有害事象が 7 名（2.1%）と多く，投与法別では LCZ 400 mg 投与で他の投与法と比べて同意撤回が多かった。LCZ 併用投与の被験者は 113 名で，そのほとんどが AML のみの併用（109 名）で，AML と HCTZ の併用が行われたのは 4 名だけであった。

**Table 4-2　投与法別の被験者の内訳（A2219E1 試験，TRT）**

| | LCZ 200 mg n (%) | LCZ 400 mg [a] n (%) | LCZ 400 mg + AML [b] n (%) | LCZ 400 mg + AML + HCTZ n (%) | LCZ 単独投与 n (%) | LCZ 併用投与 n (%) | 全被験者 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与例数 | 139 | 89 | 109 | 4 | 228 | 113 | 341 |
| 完了例数 | 132 (95.0) | 79 (88.8) | 105 (96.3) | 4 ( 100) | 211 (92.5) | 109 (96.5) | 320 (93.8) |
| 中止例数 | 7 ( 5.0) | 10 (11.2) | 4 ( 3.7) | 0 ( 0.0) | 17 ( 7.5) | 4 ( 3.5) | 21 ( 6.2) |
| 中止理由 | | | | | | | |
| 有害事象 | 4 ( 2.9) | 2 ( 2.2) | 1 ( 0.9) | 0 ( 0.0) | 6 ( 2.6) | 1 ( 0.9) | 7 ( 2.1) |
| 効果不十分 | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.9) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) | 1 ( 0.9) | 2 ( 0.6) |
| 同意撤回 | 1 ( 0.7) | 6 ( 6.7) | 1 ( 0.9) | 0 ( 0.0) | 7 ( 3.1) | 1 ( 0.9) | 8 ( 2.3) |
| 追跡不能 | 1 ( 0.7) | 2 ( 2.2) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.9) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.9) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.9) | 1 ( 0.3) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.1-1.1
割合（%）は各投与法で治験薬を投与された被験者数を分母として算出した。
a) LCZ 800 mg が投与された被験者 4 名を含む（A2219E1 試験-Listing 16.2.5-1.1）。
b) LCZ 200 mg と AML が 1 日併用投与され試験を中止した被験者を含む（A2219E1 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 解析したデータセット

投与法別の解析対象集団を Table 4-3 に示す。

組み入れられた全被験者（341 名）が TRT に含まれた。

**Table 4-3 投与法別の解析対象集団（A2219E1 試験，TRT）**

| 解析対象集団 | LCZ 200 mg n (%) | LCZ 400 mg n (%) | LCZ 400 mg + AML n (%) | LCZ 400 mg + AML + HCTZ n (%) | LCZ 単独投与 n (%) | LCZ 併用投与 n (%) | 全被験者 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TRT | 139 (100.0) | 89 (100.0) | 109 (100.0) | 4 (100.0) | 228 (100.0) | 113 (100.0) | 341 (100.0) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.1-2.1
割合（%）は各投与法で治験薬を投与された被験者数を分母として算出した。

### 人口統計学的特性及びその他の特性

TRT における投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-4 に示す。

性別は全被験者で男性が 71.0%であった。人種はすべてアジア人で，全被験者で日本人の割合は 46.0%であった。全被験者の年齢の平均値は 51.8 歳であり，65 歳以上の割合は 10.9%であった。

**Table 4-4 投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性（A2219E1 試験，TRT）**

| 項目 | 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 | 全被験者 N = 341 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 – n（%） | | | | | | | |
| 男性 | 84 (60.4) | 71 (79.8) | 83 (76.1) | 4 (100) | 155 (68.0) | 87 (77.0) | 242 (71.0) |
| 女性 | 55 (39.6) | 18 (20.2) | 26 (23.9) | 0 (0.0) | 73 (32.0) | 26 (23.0) | 99 (29.0) |
| 人種 – n（%） | | | | | | | |
| アジア人 | 139 (100) | 89 (100) | 109 (100) | 4 (100) | 228 (100) | 113 (100) | 341 (100) |
| 民族 – n（%） | | | | | | | |
| 日本 | 56 (40.3) | 39 (43.8) | 61 (56.0) | 1 (25.0) | 95 (41.7) | 62 (54.9) | 157 (46.0) |
| 中国 | 34 (24.5) | 20 (22.5) | 20 (18.3) | 1 (25.0) | 54 (23.7) | 21 (18.6) | 75 (22.0) |
| 韓国 | 16 (11.5) | 7 (7.9) | 11 (10.1) | 1 (25.0) | 23 (10.1) | 12 (10.6) | 35 (10.3) |
| 台湾 | 17 (12.2) | 16 (18.0) | 7 (6.4) | 0 (0.0) | 33 (14.5) | 7 (6.2) | 40 (11.7) |
| タイ | 16 (11.5) | 7 (7.9) | 10 (9.2) | 1 (25.0) | 23 (10.1) | 11 (9.7) | 34 (10.0) |
| 年齢（歳） | | | | | | | |
| 平均値 | 52.2 | 50.3 | 52.5 | 46.3 | 51.5 | 52.3 | 51.8 |
| 標準偏差 | 9.69 | 10.14 | 9.53 | 2.06 | 9.89 | 9.43 | 9.73 |
| 年齢区分（歳）– n（%） | | | | | | | |
| < 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 (0.0) | 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 (0.0) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.9) | 2 (0.6) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 項目 | 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 | 全被験者 N = 341 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 高血圧罹病期間（年） | | | | | | | |
| 平均値 | 5.8 | 4.8 | 6.8 | 5.1 | 5.4 | 6.7 | 5.8 |
| 標準偏差 | 5.95 | 4.19 | 7.24 | 5.97 | 5.34 | 7.18 | 6.04 |

Source：A2219E1 試験-Table 14.1-3.1

投与法別のベースラインの msDBP，msSBP，及び外来測定による脈圧を Table 4-5 に示す。

全被験者におけるベースラインの msDBP は 99.7 mmHg（平均値，以下同様），msSBP は 154.4 mmHg，脈圧は 54.7 mmHg であった。なお，LCZ 併用投与の msSBP 及び脈圧は，LCZ 単独投与と比較していずれも高かった。

**Table 4-5　投与法別のベースラインの血圧（A2219E1 試験，TRT）**

| 項目 | 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 | 全被験者 N = 341 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| msDBP (mmHg) | | | | | | | |
| n | 139 | 89 | 109 | 4 | 228 | 113 | 341 |
| 平均値 | 98.8 | 99.4 | 101.1 | 100.8 | 99.0 | 101.1 | 99.7 |
| 標準偏差 | 3.49 | 4.10 | 3.64 | 2.85 | 3.75 | 3.60 | 3.82 |
| 中央値 | 97.7 | 98.3 | 100.7 | 100.0 | 97.7 | 100.7 | 98.7 |
| 最小値 | 94.7 | 95.0 | 95.0 | 98.7 | 94.7 | 95.0 | 94.7 |
| 最大値 | 109.0 | 109.3 | 109.0 | 104.7 | 109.3 | 109.0 | 109.3 |
| msSBP (mmHg) | | | | | | | |
| n | 139 | 89 | 109 | 4 | 228 | 113 | 341 |
| 平均値 | 151.3 | 153.3 | 159.2 | 159.8 | 152.1 | 159.2 | 154.4 |
| 標準偏差 | 8.39 | 9.36 | 9.21 | 11.40 | 8.82 | 9.23 | 9.56 |
| 中央値 | 149.3 | 151.7 | 158.7 | 158.5 | 149.8 | 158.7 | 153.0 |
| 最小値 | 140.0 | 140.7 | 140.0 | 150.0 | 140.0 | 140.0 | 140.0 |
| 最大値 | 176.3 | 178.7 | 177.7 | 172.3 | 178.7 | 177.7 | 178.7 |
| 脈圧 (mmHg) | | | | | | | |
| n | 139 | 89 | 109 | 4 | 228 | 113 | 341 |
| 平均値 | 52.5 | 53.9 | 58.1 | 59.0 | 53.1 | 58.1 | 54.7 |
| 標準偏差 | 7.72 | 9.78 | 9.00 | 10.25 | 8.59 | 8.99 | 9.03 |
| 中央値 | 50.3 | 52.0 | 57.7 | 59.5 | 50.7 | 57.7 | 53.3 |
| 最小値 | 39.7 | 33.7 | 41.7 | 49.0 | 33.7 | 41.7 | 33.7 |
| 最大値 | 78.0 | 82.3 | 79.0 | 68.0 | 82.3 | 79.0 | 82.3 |

Source：A2219E1 試験-Table 14.1-3.2

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**有効性の結果**

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

最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの平均変化量を Table 4-6 に示す。

最終評価時の msDBP 及び msSBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msDBP 及び msSBP の平均変化量は，全被験者でそれぞれ−16.2 mmHg 及び−24.7 mmHg であった。LCZ 併用投与で，msDBP 及び msSBP の変化量はそれぞれ−17.3 mmHg 及び−28.2 mmHg であり，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）でも臨床的に意味のある低下が示された。

**Table 4-6　最終評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの平均変化量（A2219E1 試験，TRT）**

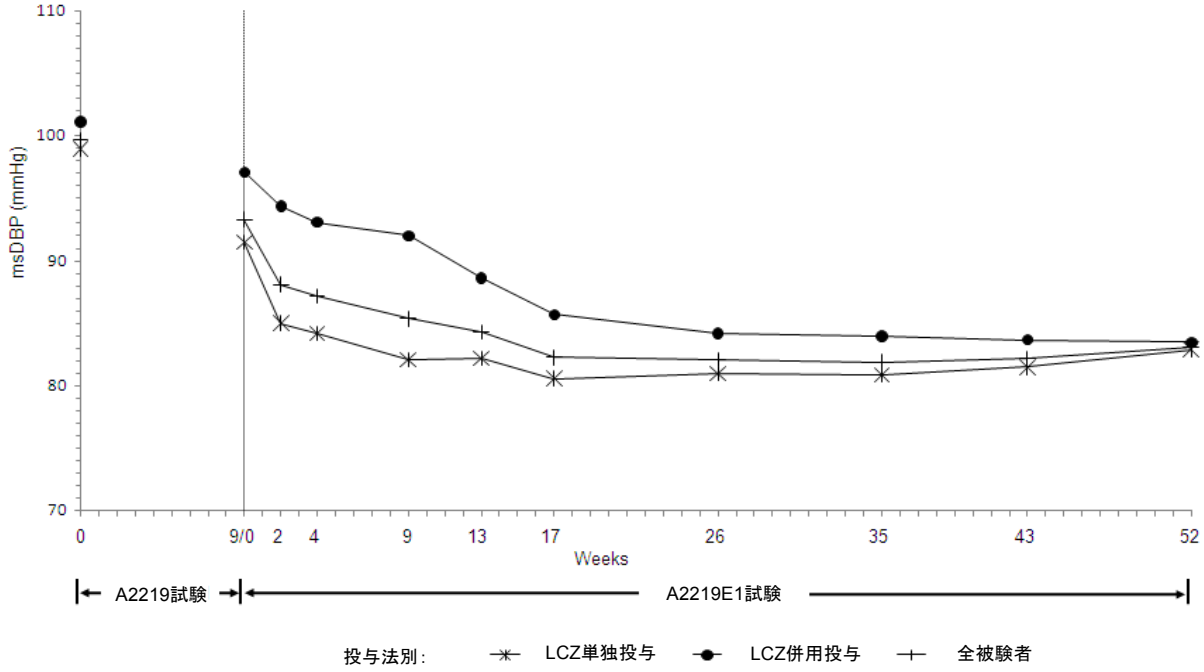
| | | ベースラインからの変化量 | |
|---|---|---|---|
| | | 平均値 (標準偏差) | |
| 投与法別 | N | msDBP | msSBP |
| LCZ 200 mg | 139 | −16.6 ( 7.63) | −24.1 (12.16) |
| LCZ 400 mg | 89 | −14.2 ( 7.05) | −21.3 (11.46) |
| LCZ 400 mg + AML | 108 [a)] | −17.4 ( 7.71) | −28.1 (13.43) |
| LCZ 400 mg + AML + HCTZ | 4 | −16.8 ( 3.84) | −29.0 ( 9.23) |
| LCZ 単独投与 | 228 | −15.7 ( 7.49) | −23.0 (11.95) |
| LCZ 併用投与 | 112 [a)] | −17.3 ( 7.60) | −28.2 (13.27) |
| 全被験者 | 340 [a)] | −16.2 ( 7.55) | −24.7 (12.62) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1
血圧の単位は mmHg。
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 及び msSBP の平均値の推移をそれぞれ Figure 4-2 及び Figure 4-3 に示す。msDBP 及び msSBP とも 12 ヵ月を通して血圧の低下効果は持続した。

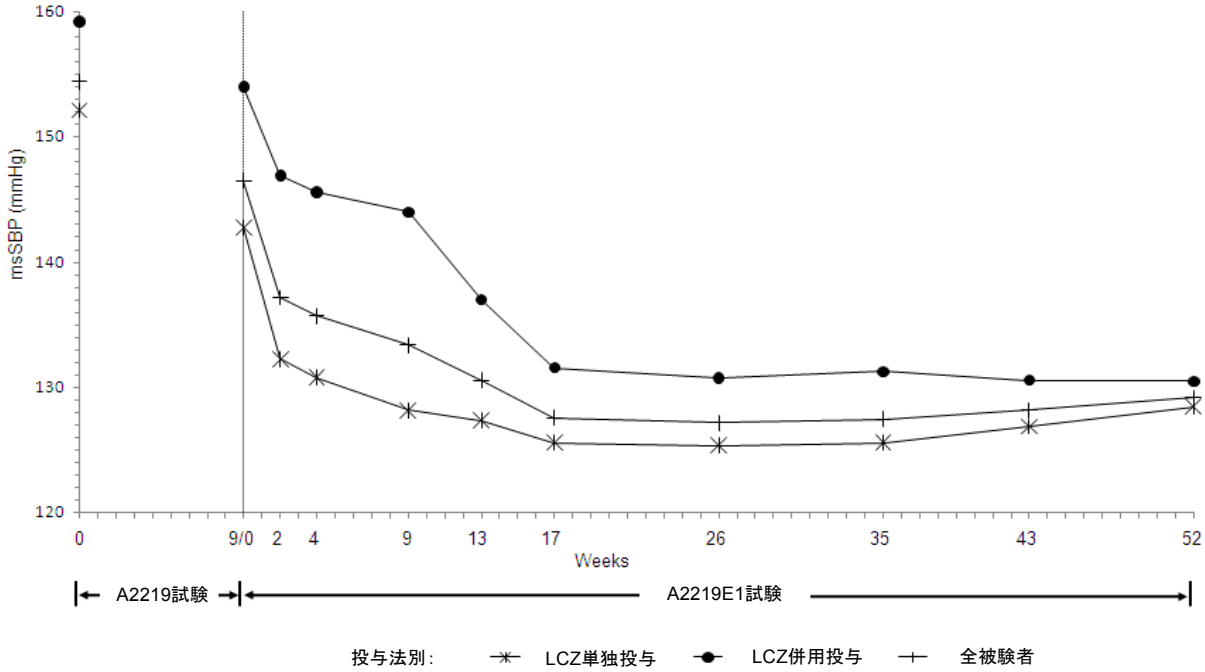
This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-2 msDBP（平均値）の推移（A2219 試験及び A2219E1 試験，TRT）**




Source：A2219E1 試験-Table 14.2-1.1，Figure 14.2-1.1

**Figure 4-3 msSBP（平均値）の推移（A2219 試験及び A2219E1 試験，TRT）**




Source：A2219E1 試験-Table 14.2-2.1，Figure 14.2-1.3

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （2）最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量

最終評価時の外来測定による脈圧（msSBP − msDBP）のベースラインからの平均変化量を Table 4-7 に示す。

最終評価時の脈圧はベースラインから低下した。脈圧のベースラインからの平均変化量は，全被験者で−8.5 mmHg であった。

**Table 4-7　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平均変化量（A2219E1 試験，TRT）**

| | | ベースラインからの変化量 |
|---|---|---|
| 投与法別 | N | 平均値 (標準偏差) |
| LCZ 200 mg | 139 | −7.5 (8.89) |
| LCZ 400 mg | 89 | −7.1 (8.56) |
| LCZ 400 mg + AML | 108 [a)] | −10.8 (9.74) |
| LCZ 400 mg + AML + HCTZ | 4 | −12.3 (6.24) |
| LCZ 単独投与 | 228 | −7.3 (8.75) |
| LCZ 併用投与 | 112 [a)] | −10.8 (9.62) |
| 全被験者 | 340 [a)] | −8.5 (9.18) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.2-2.2
脈圧の単位は mmHg。
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。

### （3）最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-8 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，全被験者で 75.3%であった。

**Table 4-8　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 200 mg | 114 / 139 | 82.0 |
| LCZ 400 mg | 62 / 89 | 69.7 |
| LCZ 400 mg + AML | 77 / 108 [a)] | 71.3 |
| LCZ 400 mg + AML + HCTZ | 3 / 4 | 75.0 |
| LCZ 単独投与 | 176 / 228 | 77.2 |
| LCZ 併用投与 | 80 / 112 [a)] | 71.4 |
| 全被験者 | 256 / 340 [a)] | 75.3 |

Source：A2219E1 試験-Table 14.2-3.3
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。
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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （4）最終評価時の msDBP 及び msSBP のレスポンダー率

最終評価時の msDBP 及び msSBP のレスポンダー率を Table 4-9 に示す。

最終評価時の msDBP 及び msSBP のレスポンダー率は，全被験者でそれぞれ 87.6%及び 90.6%であった。

**Table 4-9　最終評価時の msDBP 及び msSBP のレスポンダー率（A2219E1 試験，TRT）**

| | msDBP レスポンダー率 | | msSBP レスポンダー率 | |
|---|---|---|---|---|
| 投与法別 | n / N | % | n / N | % |
| LCZ 200 mg | 125 / 139 | 89.9 | 127 / 139 | 91.4 |
| LCZ 400 mg | 76 / 89 | 85.4 | 80 / 89 | 89.9 |
| LCZ 400 mg + AML | 93 / 108 a) | 86.1 | 97 / 108 a) | 89.8 |
| LCZ 400 mg + AML + HCTZ | 4 / 4 | 100.0 | 4 / 4 | 100.0 |
| LCZ 単独投与 | 201 / 228 | 88.2 | 207 / 228 | 90.8 |
| LCZ 併用投与 | 97 / 112 a) | 86.6 | 101 / 112 a) | 90.2 |
| 全被験者 | 298 / 340 a) | 87.6 | 308 / 340 a) | 90.6 |

Source：A2219E1 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3.2
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。
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

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

実投与法別の投与期間を Table 4-10 に示す。

全被験者における投与期間の平均値は 343.8 日で，中央値は 358.0 日であった。投与期間が 180 日以上及び 360 日以上の被験者はそれぞれ 327 名及び 144 名であった。

**Table 4-10　実投与法別の投与期間（A2219E1 試験，TRT）**

| | | LCZ 100 mg | LCZ 200 mg | LCZ 400 mg | LCZ 400 mg + AML | LCZ 400 mg + AML + HCTZ | 治験実施計画書規定外 | LCZ 単独投与 | LCZ 併用投与 | 全被験者 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与期間 (日) | | N = 12 | N = 340 | N = 201 | N = 112 | N = 4 | N = 38 | N = 340 | N = 113 | N = 341 |
| 記述統計量 | n | 12 | 340 | 201 | 112 | 4 | 38 | 340 | 113 | 341 |
| | 平均値 | 242.8 | 173.9 | 159.0 | 199.9 | 163.5 | 4.8 | 276.5 | 203.9 | 343.8 |
| | 標準偏差 | 113.29 | 150.11 | 118.60 | 95.78 | 30.03 | 5.99 | 118.44 | 97.34 | 58.07 |
| | 中央値 | 286.5 | 89.0 | 148.0 | 244.0 | 173.5 | 3.0 | 353.0 | 251.0 | 358.0 |
| | 最小値 | 26.0 | 14.0 | 1.0 | 3.0 | 120.0 | 1.0 | 20.0 | 1.0 | 1.0 |
| | 最大値 | 345.0 | 380.0 | 344.0 | 316.0 | 187.0 | 33.0 | 380.0 | 316.0 | 380.0 |
| 投与日数– 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) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| 投与期間 (日) | | LCZ 100 mg N = 12 | LCZ 200 mg N = 340 | LCZ 400 mg N = 201 | LCZ 400 mg + AML N = 112 | 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 | 全被験者 N = 341 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≥ 60 | 10 (83.3) | 195 (57.4) | 131 (65.2) | 101 (90.2) | 4 (100) | 0 (0.0) | 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 (0.0) | 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 (0.0) | 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 (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 (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 (0.0) | 0 (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 (0.0) | 0 (0.0) | 220 (64.7) | 15 (13.3) | 320 (93.8) |
| | ≥ 350 | 0 (0.0) | 113 (33.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 189 (55.6) | 0 (0.0) | 286 (83.9) |
| | ≥ 360 | 0 (0.0) | 56 (16.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 91 (26.8) | 0 (0.0) | 144 (42.2) |

Source：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実投与法の継続日数の合計とした。

### （2）有害事象

発現時の実投与法別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-11 に示す。

**Table 4-11　発現時の実投与法別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況（A2219E1 試験，TRT）**

| | 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 (%) | 全被験者 N = 341 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 6 (50.0) | 147 (43.2) | 78 (38.8) | 53 (47.3) | 188 (55.3) | 53 (46.9) | 218 (63.9) |
| 副作用 | 1 (8.3) | 16 (4.7) | 15 (7.5) | 7 (6.3) | 30 (8.8) | 7 (6.2) | 37 (10.9) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 1 (8.3) | 10 (2.9) | 2 (1.0) | 0 (0.0) | 13 (3.8) | 0 (0.0) | 13 (3.8) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 5 (1.5) | 1 (0.5) | 1 (0.9) | 6 (1.8) | 1 (0.9) | 7 (2.1) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.7，及び Table 14.3.1-1.8
提示されていない実投与法では，有害事象，副作用，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

#### 1）有害事象

発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-12 に示す。

全被験者における有害事象の発現率は 63.9%（218/341 名）であった。

SOC 別では，全被験者で，感染症および寄生虫症（33.4%）の発現率が最も高く，次いで，神経系障害（15.2%），胃腸障害（13.8%），筋骨格系および結合組織障害（9.1%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（8.2%）の順であった。

PT 別では，全被験者で，鼻咽頭炎（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%），頭痛（3.2%），咳嗽（2.6%）の順であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-12 発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率（A2219E1 試験, TRT）**

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ 400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ 単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ 併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 6(50.0) | 147(43.2) | 78(38.8) | 53(47.3) | 188(55.3) | 53(46.9) | 218(63.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 4( 1.2) |
| 貧血 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 白血球減少症 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 好中球減少症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 汎血球減少症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血小板減少症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 心臓障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 11( 3.2) | 4( 2.0) | 2( 1.8) | 15( 4.4) | 2( 1.8) | 16( 4.7) |
| 動悸 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 3( 1.5) | 1( 0.9) | 7( 2.1) | 1( 0.9) | 7( 2.1) |
| 心室性期外収縮 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 急性心筋梗塞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 第一度房室ブロック | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| プリンツメタル狭心症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 洞性徐脈 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 上室性期外収縮 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 耳および迷路障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 6( 1.8) | 4( 2.0) | 3( 2.7) | 10( 2.9) | 3( 2.7) | 13( 3.8) |
| 回転性めまい | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 5( 1.5) | 1( 0.9) | 6( 1.8) |
| 耳閉 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 耳鳴 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 伝音難聴 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 感音性難聴 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 頭位性回転性めまい | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) | 1( 0.9) | 2( 0.6) |
| 内分泌障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 甲状腺腫 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 眼障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 6( 3.0) | 0( 0.0) | 11( 3.2) | 0( 0.0) | 11( 3.2) |
| 結膜炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 眼瞼痙攣 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 結膜出血 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 開放隅角緑内障 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 網膜変性 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 硝子体剥離 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| オキュラーサーフェス疾患 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 網膜静脈閉塞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ<br>100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ<br>200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ<br>400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ<br>単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | | | | | | | |
| 合計 | 3(25.0) | 30( 8.8) | 8( 4.0) | 10( 8.9) | 39(11.5) | 10( 8.8) | 47(13.8) |
| 上腹部痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 下痢 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) |
| 小腸炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 胃潰瘍 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 歯肉炎 | 1( 8.3) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 痔核 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 消化性潰瘍 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 歯周炎 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 3( 0.9) | 1( 0.9) | 4( 1.2) |
| 腹部不快感 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) | 1( 0.9) | 2( 0.6) |
| 裂肛 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 大腸炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 便秘 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 齲歯 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 口内乾燥 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 消化不良 | 0( 0.0) | 6( 1.8) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 6( 1.8) | 1( 0.9) | 7( 2.1) |
| 嚥下障害 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 鼓腸 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 胃炎 | 1( 8.3) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) |
| びらん性胃炎 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 2( 1.8) | 4( 1.2) | 2( 1.8) | 6( 1.8) |
| 歯肉出血 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 吐血 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 臍径ヘルニア | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 過敏性腸症候群 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 悪心 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) | 1( 0.9) | 2( 0.6) |
| 食道炎 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 口腔障害 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 歯根嚢胞 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 口内炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 歯痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 嘔吐 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 5( 2.5) | 0( 0.0) | 9( 2.6) | 0( 0.0) | 9( 2.6) |
| 胸部不快感 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 悪寒 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 疲労 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 倦怠感 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 発熱 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 炎症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 非心臓性胸痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ<br>100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ<br>200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ<br>400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ<br>単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 末梢性浮腫 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 6( 3.0) | 1( 0.9) | 8( 2.4) | 1( 0.9) | 9( 2.6) |
| 肝機能異常 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 高ビリルビン血症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 胆管結石 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 急性胆管炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 肝嚢胞 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 脂肪肝 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| アルコール性肝疾患 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 胆嚢炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 免疫系障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 2.0) | 2( 1.8) | 4( 1.2) | 2( 1.8) | 6( 1.8) |
| 季節性アレルギー | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 2.0) | 2( 1.8) | 4( 1.2) | 2( 1.8) | 6( 1.8) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | |
| 合計 | 3(25.0) | 70(20.6) | 29(14.4) | 25(22.3) | 92(27.1) | 25(22.1) | 114(33.4) |
| 鼻咽頭炎 | 1( 8.3) | 37(10.9) | 15( 7.5) | 15(13.4) | 49(14.4) | 15(13.3) | 62(18.2) |
| 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) |
| 尿路感染 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 1.5) | 1( 0.9) | 3( 0.9) | 1( 0.9) | 4( 1.2) |
| 胃腸炎 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) |
| インフルエンザ | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 6( 1.8) | 0( 0.0) | 6( 1.8) |
| 咽頭炎 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 2( 1.0) | 3( 2.7) | 5( 1.5) | 3( 2.7) | 8( 2.3) |
| 足部白癬 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 1.0) | 2( 1.8) | 2( 0.6) | 2( 1.8) | 4( 1.2) |
| B 型肝炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| C 型肝炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 水痘 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 急性扁桃炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 虫垂炎 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 体部白癬 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 気管支炎 | 1( 8.3) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 5( 1.5) | 1( 0.9) | 6( 1.8) |
| 蜂巣炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) | 1( 0.9) | 2( 0.6) |
| 膀胱炎 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 4( 1.2) | 1( 0.9) | 5( 1.5) |
| 感染性下痢 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| ヘリコバクター性胃炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 肺感染 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 爪真菌症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 中耳炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 肺炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 歯髄炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 副鼻腔炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 腟感染 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 細菌性腟炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 前庭神経炎 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ<br>100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ<br>200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ<br>400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ<br>単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 傷害，中毒および処置合併症 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 15( 4.4) | 5( 2.5) | 2( 1.8) | 20( 5.9) | 2( 1.8) | 20( 5.9) |
| 裂傷 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 4( 1.2) |
| 節足動物咬傷 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 挫傷 | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 6( 1.8) | 0( 0.0) | 6( 1.8) |
| 擦過傷 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 肉離れ | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 熱中症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 関節損傷 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 靭帯損傷 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 靭帯捻挫 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 粘膜擦過傷 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 外傷後頚部症候群 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 有毒性刺傷 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 創傷 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 臨床検査 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 12( 3.5) | 5( 2.5) | 6( 5.4) | 17( 5.0) | 6( 5.3) | 22( 6.5) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 5( 1.5) | 1( 0.9) | 6( 1.8) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 心電図 T 波逆転 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 単球数減少 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 尿検査異常 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血中コレステロール増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 2( 1.8) | 1( 0.3) | 2( 1.8) | 3( 0.9) |
| 血中尿素増加 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 血中尿酸増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 好酸球数増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| INR 増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 単球数増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 好中球数減少 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 尿中蛋白陽性 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 体重減少 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | |
| 合計 | 1( 8.3) | 17( 5.0) | 10( 5.0) | 3( 2.7) | 22( 6.5) | 3( 2.7) | 25( 7.3) |
| 高脂血症 | 0( 0.0) | 6( 1.8) | 3( 1.5) | 0( 0.0) | 7( 2.1) | 0( 0.0) | 7( 2.1) |
| 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) |
| 高コレステロール血症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 高血糖 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) |
| 高トリグリセリド血症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 空腹時血中ブドウ糖不良 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ<br>100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ<br>200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ<br>400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ<br>単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 脱水 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 糖尿病 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 脂質異常症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 痛風 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | |
| 合計 | 1( 8.3) | 17( 5.0) | 12( 6.0) | 3( 2.7) | 29( 8.5) | 3( 2.7) | 31( 9.1) |
| 背部痛 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) |
| 椎間板突出 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 筋肉痛 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 筋膜疼痛症候群 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 3( 0.9) | 1( 0.9) | 4( 1.2) |
| 腱炎 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 4( 1.2) | 1( 0.9) | 4( 1.2) |
| 関節痛 | 1( 8.3) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 筋炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 頚部痛 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 変形性関節症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 側腹部痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 足変形 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 椎間板偏位 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 筋骨格系胸痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 骨粗鬆症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 四肢痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 顎痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 関節周囲炎 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 仙腸骨炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 腎癌 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 皮膚乳頭腫 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 神経系障害 | | | | | | | |
| 合計 | 4(33.3) | 25( 7.4) | 12( 6.0) | 13(11.6) | 39(11.5) | 13(11.5) | 52(15.2) |
| 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) |
| 頭痛 | 2(16.7) | 6( 1.8) | 2( 1.0) | 2( 1.8) | 9( 2.6) | 2( 1.8) | 11( 3.2) |
| 頚腕症候群 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 錯感覚 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 失神寸前の状態 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 失神 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 手根管症候群 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 脳梗塞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 体位性めまい | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| てんかん | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 嗅覚錯誤 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ<br>100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ<br>200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ<br>400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ<br>単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 椎骨脳底動脈不全 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 精神障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 5( 2.5) | 1( 0.9) | 6( 1.8) | 1( 0.9) | 7( 2.1) |
| 不眠症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 5( 2.5) | 1( 0.9) | 6( 1.8) | 1( 0.9) | 7( 2.1) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 14( 4.1) | 4( 2.0) | 4( 3.6) | 17( 5.0) | 4( 3.5) | 20( 5.9) |
| 血尿 | 0( 0.0) | 6( 1.8) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 8( 2.4) | 0( 0.0) | 8( 2.3) |
| 尿管結石 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 1( 0.3) | 1( 0.9) | 2( 0.6) |
| 結晶尿 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 腎結石症 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 頻尿 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) | 1( 0.9) | 2( 0.6) |
| 蛋白尿 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 2( 1.8) | 4( 1.2) | 2( 1.8) | 6( 1.8) |
| 腎不全 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 4( 1.2) |
| 乳房嚢胞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 乳房痛 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 子宮内膜増殖症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 精巣上体炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 月経過多 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血性乳頭滲出液 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | | | | | |
| 合計 | 2(16.7) | 17( 5.0) | 5( 2.5) | 5( 4.5) | 24( 7.1) | 5( 4.4) | 28( 8.2) |
| 咳嗽 | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 2( 1.0) | 3( 2.7) | 6( 1.8) | 3( 2.7) | 9( 2.6) |
| 呼吸困難 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 肺気腫 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 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) |
| 発声障害 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 鼻出血 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 鼻閉 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 鼻部不快感 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 鼻中隔弯曲 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 鼻甲介肥大 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 口腔咽頭痛 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 気胸 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 湿性咳嗽 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 2( 1.8) | 1( 0.3) | 2( 1.8) | 3( 0.9) |
| 肺出血 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 鼻漏 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 上気道の炎症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ<br>100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ<br>200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ<br>400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ<br>単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 10( 2.9) | 7( 3.5) | 0( 0.0) | 17( 5.0) | 0( 0.0) | 17( 5.0) |
| 湿疹 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 3( 1.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 0( 0.0) | 5( 1.5) |
| 脱毛症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 冷汗 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 紅色汗疹 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 発疹 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血管浮腫 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 皮膚炎 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 接触性皮膚炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 多汗症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| そう痒症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 皮膚病変 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 蕁麻疹 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血管障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 4( 1.2) | 1( 0.9) | 5( 1.5) |
| 低血圧 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 4( 1.2) | 1( 0.9) | 5( 1.5) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の有害事象を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。
提示されていない実投与法では有害事象の発現はなかった。

### 2）副作用

発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-13 に示す。

全被験者での副作用の発現率は 10.9%（37/341 名）であった。

SOC 別では，全被験者で，神経系障害（4.4%）の発現率が最も高く，次いで，臨床検査（2.1%），代謝および栄養障害（1.8%），皮膚および皮下組織障害（1.2%），胃腸障害，及び血管障害（各 0.9%）の順であった。PT 別では，全被験者で，浮動性めまい（3.2%）の発現率が最も高く，次いで，高尿酸血症（1.2%），低血圧（0.9%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.9%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（0.6%），及び脱毛症（0.6%）の順であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-13 発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率（A2219E1 試験, TRT）**

| SOC<br>PT | LCZ 100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ 200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ 400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ 単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ 併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 1( 8.3) | 16( 4.7) | 15( 7.5) | 7( 6.3) | 30( 8.8) | 7( 6.2) | 37(10.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 貧血 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 心臓障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 心室性期外収縮 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 耳および迷路障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 耳鳴 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 眼障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 網膜静脈閉塞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 胃腸障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 歯周炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 上腹部痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 消化不良 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 倦怠感 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 肝機能異常 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 高ビリルビン血症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 尿路感染 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 臨床検査 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 2( 1.0) | 2( 1.8) | 5( 1.5) | 2( 1.8) | 7( 2.1) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 0( 0.0) | 3( 0.9) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 単球数減少 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血中コレステロール増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ<br>100 mg<br>N = 12<br>n (%) | LCZ<br>200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ<br>400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ<br>単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ<br>併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 5( 1.5) | 3( 1.5) | 0( 0.0) | 6( 1.8) | 0( 0.0) | 6( 1.8) |
| 高尿酸血症 | 0( 0.0) | 3( 0.9) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 4( 1.2) |
| 高コレステロール血症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 高脂血症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 糖尿病 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 神経系障害 | | | | | | | |
| 合計 | 1( 8.3) | 7( 2.1) | 3( 1.5) | 4( 3.6) | 11( 3.2) | 4( 3.5) | 15( 4.4) |
| 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) |
| 失神 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 脳梗塞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| てんかん | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 頭痛 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 精神障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 不眠症 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 結晶尿 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血尿 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 1.0) | 0( 0.0) | 4( 1.2) | 0( 0.0) | 4( 1.2) |
| 脱毛症 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) |
| 冷汗 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血管浮腫 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血管障害 | | | | | | | |
| 合計 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |
| 低血圧 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 2( 1.0) | 1( 0.9) | 2( 0.6) | 1( 0.9) | 3( 0.9) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.5
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は LCZ 400 mg の発現率の高い順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の副作用を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。
提示されていない実投与法では副作用の発現はなかった。

### 3）重症度別有害事象

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，全被験者で 12 名（3.5%）に 16 件報告された。その内訳は，失神が 2 名，気管支炎，肺気腫，気胸及び肺出血が 1 名，急性胆管炎及び胆管結石が 1 名，急性心筋梗塞，胆嚢炎，上気道感染，虫垂炎，椎間板突出，腎癌，脳梗塞，鼻中隔弯曲が各 1 名であった。これらのうち，上気道感染以外は重篤な有害事象として報告された（A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.3 及び Listing 16.2.7-1.1）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （3）死亡及び重篤な有害事象

#### 1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

#### 2）重篤な有害事象

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 4-14 に，重篤な有害事象の一覧を Table 4-15 に示す。

全被験者のうち 13 名（3.8%）に合計 18 件の重篤な有害事象が報告された。2 名以上の被験者で発現した重篤な有害事象は虫垂炎及び失神（各 2 名）であり，これら以外の事象はすべて 1 名ずつの発現であった。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は，脳梗塞だけで，脳梗塞以外の事象は治験薬との関連を否定された。なお，失神が発現した被験者 0005/00008 及び脳梗塞が発現した被験者 0029/00015 は，重篤な有害事象の発現により試験を中止した。

治験薬との関連を否定されなかった被験者及び重篤な有害事象の発現により試験を中止した被験者の詳細を以下に示す。

- 脳梗塞（被験者 0029/00015）：75 歳，男性，日本人
  - 被験者 00029/00015 は，A2219 試験で LCZ 400 mg が投与され，A2219E1 試験の LCZ 200 mg 投与中の Day 217 に脳梗塞を発現し，当該事象の発現により試験を中止した。当該被験者は，入院加療により脳梗塞の後遺症が残るものの回復した。担当医師は脳梗塞と治験薬の関連を否定できないと判断した。
- 失神（被験者 0005/00008）：58 歳，男性，中国人
  - 被験者 0005/00008 は，A2219 試験で LCZ 200 mg が投与され，A2219E1 試験の LCZ 200 mg 投与中の Day 20 に失神を発現し，当該事象の発現により試験を中止した。当該被験者は入院し，失神に対して無処置で発現当日に回復し，再発することはなかった。担当医師は失神と治験薬の関連を否定できると判断した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-14 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（A2219E1 試験，TRT）**

| PT | LCZ 100 mg N = 12 n (%) | LCZ 200 mg N = 340 n (%) | LCZ 400 mg N = 201 n (%) | LCZ 単独投与 N = 340 n (%) | 全被験者 N = 341 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 1( 8.3) | 10( 2.9) | 2( 1.0) | 13( 3.8) | 13( 3.8) |
| 虫垂炎 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 0.6) |
| 失神 | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 0( 0.0) | 2( 0.6) | 2( 0.6) |
| 急性心筋梗塞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 胆管結石 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 気管支炎 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 脳梗塞 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 急性胆管炎 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 胆嚢炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 肺気腫 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 胃腸炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 椎間板突出 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 鼻中隔弯曲 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 肺炎 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 気胸 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 肺出血 | 1( 8.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |
| 腎癌 | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 1( 0.3) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.7
PT は全被験者の発現率の高い順に示した。
提示されていない実投与法では重篤な有害事象の発現はなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-15 投与法別の重篤な有害事象の一覧（A2219E1 試験，TRT）

| 投与法 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/民族 | 有害事象(PT) | 実投与量+ | 期 | 発現日(日)[a] | 消失日(日)[a] | 持続期間(日) | 重症度 | 関連 | 処置[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ 200 mg | CHN/0005/00008 | 58/M/Ch | 失神 | 200 | Ext | 20 | 20 | 1 | 高度 | 否定できる | 2,5 |
| LCZ 200 mg | CHN/0005/00016 | 66/M/Ch | 気管支炎 | 100 | Ext | 170 | 185 | 16 | 高度 | 否定できる | 3,4,5 |
| | | | 肺気腫 | 100 | Ext | 170 | 185 | 16 | 高度 | 否定できる | 4,5 |
| | | | 気胸 | 100 | Ext | 170 | 185 | 16 | 高度 | 否定できる | 4,5 |
| | | | 肺出血 | 100 | Ext | 170 | 185 | 16 | 高度 | 否定できる | 4,5 |
| LCZ 200 mg | JPN/0025/00003 | 47/M/Ja | 虫垂炎 | 200+ | Ext | 115 | 158 | 44 | 中等度 | 否定できる | 1,3,4,5 |
| LCZ 200 mg | JPN/0029/00015 | 75/M/Ja | 脳梗塞 | 200 | Ext | 217 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できない | 2,3,5 |
| LCZ 200 mg | KOR/0108/00007 | 52/F/Ko | 腎癌 | 200+ | Ext | 221 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できる | 1,3,4,5 |
| LCZ 200 mg | THA/0142/00007 | 58/F/Th | 胃腸炎 | 200 | Ext | 108 | 115 | 8 | 軽度 | 否定できる | 3,5 |
| LCZ 200 mg | TWN/0125/00007 | 45/M/Ta | 失神 | 200+ | Ext | 332 | 340 | 9 | 高度 | 否定できる | 1,3,5 |
| LCZ 200 mg | TWN/0125/00008 | 23/F/Ta | 虫垂炎 | 200 | Ext | 153 | 162 | 10 | 高度 | 否定できる | 3,4,5 |
| LCZ 400 mg | CHN/0005/00036 | 48/F/Ch | 椎間板突出 | 400 | Ext | 251 | 301 | 51 | 高度 | 否定できる | 3,4,5 |
| LCZ 400 mg | KOR/0106/00007 | 65/M/Ko | 急性胆管炎 | 400 | Ext | 236 | 248 | 13 | 高度 | 否定できる | 1,3,4,5 |
| | | | 胆管結石 | 400 | Ext | 236 | 248 | 13 | 高度 | 否定できる | 1,4,5 |
| LCZ 400 mg | KOR/0108/00011 | 53/M/Ko | 急性心筋梗塞 | 200+ | Ext | 146 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できる | 1,3,4,5 |
| | | | 肺炎 | 200+ | Ext | 150 | 156 | 7 | 中等度 | 否定できる | 3,5 |
| LCZ 400 mg + AML | KOR/0105/00004 | 61/F/Ko | 胆嚢炎 | 200 | Ext | 26 | 36 | 11 | 高度 | 否定できる | 1,3,5 |
| LCZ 400 mg + AML | KOR/0105/00011 | 44/M/Ko | 鼻中隔弯曲 | 200 | Ext | 69 | 71 | 3 | 高度 | 否定できる | 3,5 |

Source：A2219E1 試験-Listing 14.3.2-1.2
性別：F = 女性，M = 男性
実施国，民族：CHN，Ch = 中国，JPN，Ja = 日本，KOR，Ko = 韓国，THA，Th = タイ，TWN，Ta = 台湾
期：Ext = 長期投与試験
+：治験薬投与期以外で有害事象が発現したため，有害事象発現前の実投与法とした。
a) 長期投与試験開始時（A2219 試験 Visit 9）を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

発現時の実投与法別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-16 に，中止に至った有害事象の一覧を Table 4-17 に示す。

全被験者のうち 7 名（2.1%）が有害事象の発現により試験を中止した。2 名以上の被験者で報告され投与中止に至った有害事象はなく，いずれの事象も 1 名ずつの報告であった。中止に至った有害事象のうち，血管浮腫，脳梗塞，及びてんかんは治験薬との関連を否定されなかったが，それ以外の事象は治験薬との因果関係を否定された。血管浮腫及び失神は消失が確認されたが，それ以外の事象は安全性の最終観察時点で継続中であった。重篤な有害事象は失神及び脳梗塞の 2 名で，詳細は「（3）死亡及び重篤な有害事象，2）重篤な有害事象」に記載した。

**Table 4-16　発現時の実投与法別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率（A2219E1 試験，TRT）**

| PT | LCZ 200 mg<br>N = 340<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 201<br>n (%) | LCZ 400 mg + AML<br>N = 112<br>n (%) | LCZ 単独投与<br>N = 340<br>n (%) | LCZ 併用投与<br>N = 113<br>n (%) | 全被験者<br>N = 341<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 5( 1.5) | 1( 0.5) | 1( 0.9) | 6( 1.8) | 1( 0.9) | 7( 2.1) |
| 不眠症 | 0( 0.0) | 1( 0.5) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 血管浮腫 | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 脳梗塞 | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| てんかん | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 筋肉痛 | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 筋炎 | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 失神 | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.3) | 0( 0.0) | 1( 0.3) |
| 足部白癬 | 0( 0.0) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 0( 0.0) | 1( 0.9) | 1( 0.3) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.3.1-1.8
PT は全被験者における発現率の高い順に提示した。
提示されていない実投与法では投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-17 投与法別の投与中止に至った有害事象の一覧（A2219E1 試験，TRT）**

| 投与法 | 実施国/施設/被験者番号 | 年齢/性別/民族 | 重篤な有害事象 | 有害事象(PT) | 実投与量+ | 期 | 発現日(日) [a] | 消失日(日) [a] | 持続期間(日) | 重症度 | 関連 | 処置 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ 200 mg | CHN/0005/00008 | 58/M/Ch | Yes | 失神 | 200 | Ext | 20 | 20 | 1 | 高度 | 否定できる | 2,5 |
| LCZ 200 mg | JPN/0024/00006 | 45/M/Ja | No | てんかん | 200 | Ext | 82 | —[c] | —[c] | 中等度 | 否定できない | 2 |
| LCZ 200 mg | JPN/0029/00015 | 75/M/Ja | Yes | 脳梗塞 | 200 | Ext | 217 | —[c] | —[c] | 高度 | 否定できない | 2,3,5 |
| LCZ 200 mg | THA/0143/00023 | 34/F/Th | No | 血管浮腫 | 200+ | Ext | 237 | 237 | 1 | 軽度 | 否定できない | 2 |
| LCZ 400 mg | JPN/0021/00007 | 50/M/Ja | No | 不眠症 | 400 | Ext | 311 | —[c] | —[c] | 中等度 | 否定できる | 2 |
| LCZ 400 mg | TWN/0123/00017 | 66/M/Ta | No | 筋肉痛 | 200 | Ext | 103 | —[c] | —[c] | 軽度 | 否定できる | 2 |
| | | | No | 筋炎 | 200 | Ext | 103 | —[c] | —[c] | 軽度 | 否定できる | 2 |
| LCZ 400 mg + AML | KOR/0108/00003 | 50/M/Ko | No | 足部白癬 | 400 + A | Ext | 93 | —[c] | —[c] | 中等度 | 否定できる | 2,3 |

Source：A2219E1 試験-Listing 14.3.2-1.3
性別：F = 女性，M = 男性
実施国，民族：CHN，Ch = 中国，JPN，Ja = 日本， THA，Th = タイ，TWN，Ta = 台湾，KOR，Ko = 韓国
期：Ext = 長期投与試験
+：治験薬投与期以外で有害事象が発現したため，有害事象発現前の実投与法とした。
a) 長期投与試験開始時（A2219 試験 Visit 9）を Day 1 とした。
b) 処置：1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療あり，4 = 薬物以外の治療あり，5 = 入院又は入院期間の延長
c) 最終観察時も継続中

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）その他の重要な有害事象**

本試験では，血管浮腫が 1 名に報告され，Angioedema Adjudication Committee による判定を受けた。当該事象以外に血管浮腫が疑われる有害事象の報告はなかった。

- 血管浮腫（被験者 0143/00023）：34 歳，女性，タイ人
  - 被験者 0143/00023 は，A2219 試験でプラセボが投与され，A2219E1 試験の LCZ 200 mg 投与中の Day 237 の治験薬投与 24 時間後に，呼吸困難，舌浮腫，及び嚥下困難が認められ，軽度の血管浮腫と診断された。当該事象の発現により試験を中止した。当該被験者で認められた血管浮腫は無処置にて発現から 2.5 時間後に消失した。担当医師は血管浮腫と治験薬の関連を否定できないと判断した。また，当該事象は，Angioedema Adjudication Committee で血管浮腫と判断された。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

全被験者において，いずれの血液学的検査項目もベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（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，全被験者で 2%以上に認められた項目は，「白血球数の 50%超の増加」（7.4%，25/338 名）だけで，これらの被験者のうち 23 名は正常範囲内での変動であった（A2219E1 試験-Table 14.3-2.1）。

**2）血液生化学的検査**

最終評価時の尿酸値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，全被験者で −13.8 μmol/L（58.32 μmol/L）であった。その他の血液生化学的検査項目は，いずれの項目も，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（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，全被験者で 2%以上に認められた項目は，「BUN の 50%超の増加」（25.9%），「カリウムの 20%超の増加」（10.6%），「T-Bil の 100%超の増加」（5.9%），「カリウムの 20%超の減少」（5.0%），「Ca の 10%超の増加」（3.8%），「ALT の 150%超の増加」（3.6%），「Ca の 10%超の減少」（2.7%），「CK の 300%超の増加」（2.4%），「UA の 50%超の増加」（2.1%）であった。これらのうち，正常範囲を超えた変動は，「ALT の 150%超の増加」（3.6%），「BUN の 50%超の増加」（3.5%），「CK の 300%超の増加」（2.4%），「T-Bil の 100%超の増加」（0.9%），「Ca の 10%超の増加」（0.9%），「UA の 50%超の増加」（0.6%），「カリウムの 20%超の減少」（0.6%），「カリウムの 20%超の増加」（0.3%）であり，ほとんどが正常範囲内での変動であった（A2219E1 試験-Table 14.3-2.2）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

投与法別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-18 に示す。

ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者は，全被験者 340 名中 3 名（0.9%）であったが，「カリウムが 6.0 mmol/L 以上」に該当した被験者は認められなかった。「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した 3 名はいずれも，カリウムが 1 回又は 2 回の測定で 5.5 mmol/L を超えた後正常値範囲内に低下し，最終評価時まで正常範囲内で維持した。「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者は全被験者 340 名中 9 名（2.6%）であった。9 名中 6 名は，正常値範囲内に上昇し，最終評価時まで正常範囲内で維持した。3 名は，最終評価時でもカリウムは 3.5 mmol/L 未満であった。なお，これら 3 名の被験者で，HCTZ は併用されていなかった。また，3 名中 1 名は最終評価時より前の評価時点でもカリウムが 1 度 3.5 mmol/L 未満に低下したが，2 名は 3.5 mmol/L 未満に低下したことはなかった。

BUN 及び血清クレアチニンが注目すべき測定値の基準に該当した被験者は各 1 名（0.3%）であり，Na が同基準に該当した被験者は認められなかった。

**Table 4-18　投与法別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合（A2219E1 試験，TRT）**

| | | 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) | | 全被験者 (N = 341) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床検査項目 | 基準 | 合計 | n(%) | 合計 | n(%) | 合計 | n(%) | 合計 | n(%) | 合計 | n(%) | 合計 | n(%) | 合計 | n(%) |
| カリウム | ≥ 6.0 mmol/L | 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) |
| | > 5.5 mmol/L | 139 | 1 (0.7) | 89 | 0 (0.0) | 108 | 2 (1.9) | 4 | 0 (0.0) | 228 | 1 (0.4) | 112 | 2 (1.8) | 340 | 3 (0.9) |
| | < 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) |
| BUN | > 14.28 mmol/L | 139 | 1 (0.7) | 89 | 0 (0.0) | 108 | 0 (0.0) | 4 | 0 (0.0) | 228 | 1 (0.4) | 112 | 0 (0.0) | 340 | 1 (0.3) |
| 血清クレアチニン | > 176.8 µmol/L | 139 | 1 (0.7) | 89 | 0 (0.0) | 108 | 0 (0.0) | 4 | 0 (0.0) | 228 | 1 (0.4) | 112 | 0 (0.0) | 340 | 1 (0.3) |
| 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：A2219E1 試験-Table 14.3-2.7

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，全被験者で−0.1 kg（3.21 kg）であった（A2219E1 試験-Table 14.3-3.1）。

坐位及び立位の脈拍の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，全被験者でそれぞれ−3.0 bpm（10.25 bpm）及び−1.8 bpm（10.01 bpm）であった（A2219E1 試験-Table 14.3-3.3 及び Table 14.3-3.4）。

投与法別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とのその割合を Table 4-19 に示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

全被験者 341 名のうち，体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者はベースラインで 6 名（1.8%），ベースライン後のいずれかの評価時点では 24 名（7.1%）であった。これら 24 名のうち，5 名の被験者は浮動性めまいを発現したが，いずれの被験者も浮動性めまいの発現時期と体位変換による血圧変化の基準に合致した時期は一致していなかった。また，体位変換による血圧変化により試験中止に至った被験者はいなかった。

**Table 4-19　投与法別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合（A2219E1 試験，TRT）**

| | 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 | | 全被験者 N = 341 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | N' | n (%) | N' | n (%) | N' | n (%) | N' | n (%) | N' | n (%) | N' | n (%) | N' | n (%) |
| ベースライン | 139 | 3 ( 2.2) | 89 | 1 ( 1.1) | 109 | 2 ( 1.8) | 4 | 0 ( 0.0) | 228 | 4 ( 1.8) | 113 | 2 ( 1.8) | 341 | 6 ( 1.8) |
| Ext Week 0 | 139 | 3 ( 2.2) | 89 | 1 ( 1.1) | 109 | 1 ( 0.9) | 4 | 1 (25.0) | 228 | 4 ( 1.8) | 113 | 2 ( 1.8) | 341 | 6 ( 1.8) |
| Ext Week 2 | 137 | 1 ( 0.7) | 89 | 2 ( 2.2) | 108 | 0 ( 0.0) | 4 | 0 ( 0.0) | 226 | 3 ( 1.3) | 112 | 0 ( 0.0) | 338 | 3 ( 0.9) |
| Ext Week 4 | 139 | 0 ( 0.0) | 89 | 0 ( 0.0) | 108 | 1 ( 0.9) | 4 | 0 ( 0.0) | 228 | 0 ( 0.0) | 112 | 1 ( 0.9) | 340 | 1 ( 0.3) |
| Ext Month 2 | 135 | 3 ( 2.2) | 89 | 1 ( 1.1) | 108 | 1 ( 0.9) | 4 | 0 ( 0.0) | 224 | 4 ( 1.8) | 112 | 1 ( 0.9) | 336 | 5 ( 1.5) |
| Ext Month 3 | 135 | 1 ( 0.7) | 88 | 1 ( 1.1) | 108 | 0 ( 0.0) | 4 | 0 ( 0.0) | 223 | 2 ( 0.9) | 112 | 0 ( 0.0) | 335 | 2 ( 0.6) |
| Ext Month 4 | 134 | 3 ( 2.2) | 87 | 1 ( 1.1) | 108 | 0 ( 0.0) | 4 | 0 ( 0.0) | 221 | 4 ( 1.8) | 112 | 0 ( 0.0) | 333 | 4 ( 1.2) |
| Ext Month 6 | 134 | 0 ( 0.0) | 84 | 1 ( 1.2) | 107 | 1 ( 0.9) | 4 | 0 ( 0.0) | 218 | 1 ( 0.5) | 111 | 1 ( 0.9) | 329 | 2 ( 0.6) |
| Ext Month 8 | 133 | 1 ( 0.8) | 81 | 0 ( 0.0) | 106 | 1 ( 0.9) | 4 | 0 ( 0.0) | 214 | 1 ( 0.5) | 110 | 1 ( 0.9) | 324 | 2 ( 0.6) |
| Ext Month 10 | 132 | 0 ( 0.0) | 82 | 0 ( 0.0) | 104 | 0 ( 0.0) | 4 | 0 ( 0.0) | 214 | 0 ( 0.0) | 108 | 0 ( 0.0) | 322 | 0 ( 0.0) |
| Ext Month 12 | 132 | 2 ( 1.5) | 80 | 2 ( 2.5) | 105 | 2 ( 1.9) | 4 | 1 (25.0) | 212 | 4 ( 1.9) | 109 | 3 ( 2.8) | 321 | 7 ( 2.2) |
| Ext 最終評価時 (after Ext Week 0) | 139 | 2 ( 1.4) | 89 | 2 ( 2.2) | 108 | 2 ( 1.9) | 4 | 1 (25.0) | 228 | 4 ( 1.8) | 112 | 3 ( 2.7) | 340 | 7 ( 2.1) |
| Any extension visit (after Ext Week 0) | 139 | 10 (7.2) | 89 | 8 ( 9.0) | 108 | 5 ( 4.6) | 4 | 1 (25.0) | 228 | 18 ( 7.9) | 112 | 6 ( 5.4) | 340 | 24 ( 7.1) |

Source：A2219E1 試験-Table 14.3-3.2
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
Ext = 長期投与試験
N' = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n / N') × 100
'Any 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よる血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

**2）心電図**

全被験者において，ベースライン「臨床的に意味のない所見」から「臨床的に意味のある所見」へと変化した被験者は 8 名（2.3%）で，「臨床的に意味のある所見」から「臨床的に意味のない所見」へと変化した被験者は 8 名（2.3%）であった（A2219E1 試験-Table14.3-3.5）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 4.2.2 A1304 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-A1304 試験

**試験の標題**

A multi-center, open label study for evaluation of the safety, tolerability and efficacy of 8-week treatment with LCZ696 in Japanese hypertensive patients with renal dysfunction

**治験実施医療機関**

計 13 医療機関（日本）

**試験期間**

2012 年 5 月 21 日（最初の被験者の最初の来院日）

2013 年 3 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

主要目的

腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

- Week 8（最終評価時）の平均坐位収縮期血圧（msSBP）及び平均坐位拡張期血圧（msDBP）のそれぞれのベースラインからの変化量を指標として，腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の降圧効果を検討する。
- 最終評価時の血圧コントロール率（以下のとおり定義）を検討する。
  - msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合
  - msSBP が 130 mmHg 未満に低下した被験者の割合
  - msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合
- 最終評価時のレスポンダー率（以下のとおり定義）を検討する。
  - msSBP が 130 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合
  - msDBP が 80 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合

探索目的

- 腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の定常状態の薬物動態を検討する。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）及び推算糸球体濾過量（eGFR）のベースラインからの変化量を検討する。

**試験方法**

本試験は，腎機能障害を伴う日本人高血圧患者を対象に，LCZ696 を 8 週間投与する，多施設共同，非盲検試験である。試験デザインをFigure 4-1に示す。本試験は，エポック 1（スクリーニング期），エポック 2（観察期），及びエポック 3（治療期）の 3 期で構成された。

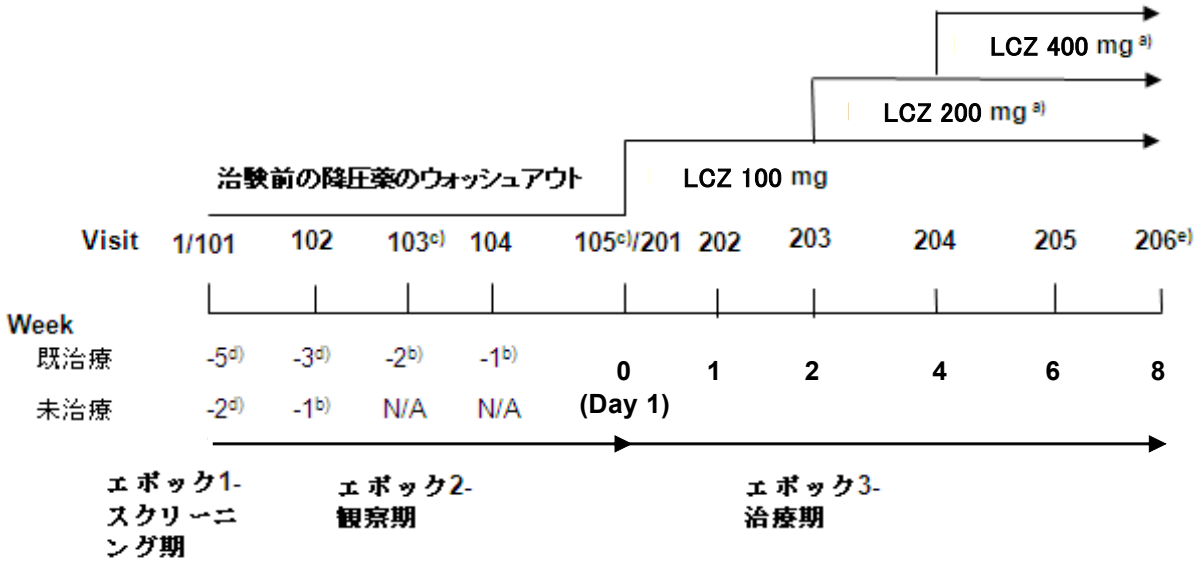
スクリーニング期では，Visit 1 又はそれ以前に患者から同意説明文書への署名を得て，Visit 1 に試験参加に関する被験者の適格性を評価した。組入れ基準を満たした被験者を観察期に組み入れた。

観察期では，既治療被験者は，観察期の開始時（Visit 101）に治験担当医師の指示及び添付文書に従って，使用中の降圧薬を中止又は漸減し，Visit 102 までに中止した。2 種類以上の降圧薬を服薬している被験者では，試験中の被験者の安全を考慮し，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外の 1 種類の薬剤の使用を継続することを可能とした。この場合，継続する降圧薬の種類及び用法・用量は Visit 102 から試験終了時まで変更しないこととした。観察期は，既治療被験者では 3～5 週間，未治療被験者では 1～2 週間であり，この間，単盲検でプラセボを投与した。血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者は，治療期に移行した。

治療期では，Visit 201（Week 0，Day 1）に LCZ696 100 mg で投与を開始した。LCZ696 は 1 日 1 回 8 週間経口投与し，治験実施計画書に定められた安全性及び有効性の基準に従い 200 mg，次いで 400 mg に増量した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A1304 試験）**




Source：A1304 試験-Figure 3-3
a) Visit 203 又は 204 あるいはそれ以降に msDBP が 80 mmHg 以上又は msSBP が 130 mmHg 以上で，安全性に問題がなければ，LCZ696 の用量を 100 mg から 200 mg 又は 200 mg から 400 mg に増量した。
b) 血圧が組入れ基準を満たさなかった場合，未治療被験者では Visit 102，既治療被験者では Visit 103 及び Visit 104 を必要に応じ実施した。
c) Visit 104 の 1 週間後に試験を中止した既治療被験者では，この中止来院を Visit 105 とした。Visit 102 の 1 週間後に試験を中止した未治療被験者では，この中止来院を Visit 103 とした。
d) Visit 1/101 は，既治療被験者では Week −5/−4/−3，未治療被験者では Week −2/−1 に実施した。Visit 102 は，既治療被験者では Week −3/−2/−1，未治療被験者では Week −1 に実施した。
e) 治療期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：56 名

目標治療期登録被験者数：28 名

目標完了被験者数：25 名

**被験者数設定の根拠**

本試験の主要目的は，腎機能障害を伴う高血圧患者における LCZ696 の安全性及び忍容性を検討することである。この主要目的を達成するための試験完了被験者数の目標数は 25 名である。治療期前の脱落率を 50%，治療期中の脱落率を 10%と仮定し，計 56 名を組み入れることとした。

有害事象の発現率を 7%と仮定すると，LCZ696 投与例 25 名のうち，84%の被験者に少なくとも 1 つの有害事象が認められることが期待される。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 20 歳以上の男性又は女性の外来患者
- 腎所見：腎機能障害を合併している高血圧患者で腎機能が Visit 1 の少なくとも 4 週間前から安定している患者
  なお，Visit 101 における eGFR が 15 mL/min/1.73 $m^2$ 以上，60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満を腎機能障害とし，eGFR は以下の日本人用の式を用いて算出する：
  $eGFR = 194 \times 血清クレアチニン^{-1.094} \times 年齢^{-0.287}$（× 0.739；女性）
- 既治療患者（Visit 1 前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）：
  Visit 201 の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満の患者
  又は
  未治療患者（未治療又は Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）：
  Visit 1 及び Visit 201 の外来測定による msSBP が 140 mmHg 以上，180 mmHg 未満の患者
- 意思疎通及びすべての試験要件の遵守が可能で，観察期中に良好な服薬遵守（服薬遵守率 80%以上）が認められた患者

主な除外基準を以下に示す。

- 重症高血圧の患者（msDBP が 110 mmHg 以上又は msSBP が 180 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者）
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者
- 以下のその他の腎障害を有する患者：
  - 透析を受けている患者
  - eGFR が 15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満の患者又は腎不全と診断された患者
- 過去に LCZ696 の試験に参加し，実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者

**用量及び投与方法**

**観察期：**

Visit 101 に観察期に組み入れ，単盲検で LCZ696 100 mg プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回，既治療被験者には 3～5 週間，未治療被験者には，1～2 週間投与した。

**治療期：**

Visit 201 に組入れ基準を満たした被験者に，LCZ696 の 1 日 1 回 8 週間の投与を開始した。LCZ696 の用量は，LCZ696 100 mg で開始し，Visit 203 又はそれ以降に msDBP が 80 mmHg 以上又は msSBP が 130 mmHg 以上で，安全性の問題が認められない場合，200 mg に増量した。LCZ696 200 mg に増量した被験者において，Visit 204 又はそれ以降に msDBP が 80 mmHg 以上又

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

は msSBP が 130 mmHg 以上で，安全性の問題が認められない場合，400 mg に増量した。なお，治験実施計画書にて安全性の問題を，「カリウムが 5.5 mEq/L を超えた場合，血清クレアチニンの 20%以上の増加，その他，自他覚症状があって増量すると安全性に問題があると考えられる場合など」とした。

被験者は治験薬を 1 日 1 回，朝，食後又は食前に飲料水とともに服用した。治験薬は毎日ほぼ同時刻に服用することとした。LCZ696 の用量が 100 mg，200 mg，又は 400 mg の場合に，それぞれ LCZ696 100 mg 錠 1 錠，LCZ696 200 mg 錠 1 錠，又は LCZ696 200 mg 錠 2 錠を，1 日 1 回服用した。

**用法・用量の設定根拠**

軽症又は中等症の本態性高血圧症を有するアジア人患者（日本人を含む）を対象とする用量設定試験（A2219 試験）で，LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果，これらの用量は，msDBP，msSBP，自由行動下血圧測定による平均拡張期血圧（maDBP），自由行動下血圧測定による平均収縮期血圧（maSBP），及び脈圧の低下作用の点でプラセボよりも効果が高いことが示され，用量の増加に伴いさらなる降圧効果が認められた。また，この試験における LCZ696 100 mg，200 mg，及び 400 mg 1 日 1 回投与の忍容性は良好であり，有害事象の全体の発現率は LCZ696 とプラセボで同様であった。

軽度，中等度（A2204 試験），又は重度の腎機能障害（A2205 試験）を有する患者を対象とする薬物動態試験において，腎機能障害を有する被験者に LCZ696 400 mg の 1 日 1 回投与を実施した。これらの試験の有害事象のほとんどは体位変換又は血圧に関連するもので，予測される降圧作用の範囲を超える特別な有害事象プロファイルは認められなかった。なお，これらの試験の結果から，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者で LCZ696 の投与開始量を調節する必要はないと考えられたが，重度の腎機能障害の患者では，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者及び健康被験者に比べて LBQ657（sacubitrilat）の曝露量が増加することが薬物動態データにより示唆されるため，注意が必要であると考えられた。

本試験では，腎機能障害を伴う高血圧患者を対象集団としているため，被験者の安全に配慮しながら血圧に応じて LCZ696 の投与量を最小用量の 100 mg から 200 mg，最終的には 400 mg へと徐々に増量することとした。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**投与（観察）期間**

スクリーニング期／観察期：既治療被験者は 3～5 週間，未治療被験者は 1～2 週間

治療期：8 週間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 4-1に示す。

**投与期間の設定根拠**

観察期：試験前に投与していた降圧薬をウォッシュアウトして，被験者の特性を一致させるために，治療期の開始前に 1～5 週間の観察期（プラセボ投与）を設定した。

治療期：治験薬の 8 週間投与は，対象とする患者集団における LCZ696 の安全性及び有効性を検討するために十分な期間であると判断した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-1 検査・観察スケジュール（A1304 試験）

| 期 | | スクリーニング期 | 観察期 | | | | | 治療期 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | | 1 | 101 [b] | 102 [c] | 103 [c] | 104 [c] | 105 [d] | 201 | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 [e] |
| 週（Week）（既治療／未治療） | | −5/−2 | −5/−2 | −3/−1 | −2/- | −1/- | | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 |
| 日（Day） | 区分 [a] | −35/−14 | −35/−14 | −21/−7 | −14/- | −7/- | | 1 | 8 | 15 | 29 | 43 | 57 |
| 同意取得 | D/S | X | | | | | | | | | | | |
| 選択／除外基準 | D | X | X | X | X | X | | X | | | | | |
| スクリーニング記録 | S | X | | X | X | X | X | X | | | | | X |
| 各期の中止・完了記録 | D | X | X | X | X | X | X | | | | | | X |
| 1 次登録 | S | X | | | | | | | | | | | |
| 2 次登録 | S | | | | | | | X | | | | | |
| 併用禁止降圧薬の中止／漸減 | S | | X | | | | | | | | | | |
| 被験者背景情報 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 既往歴 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 高血圧歴 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 喫煙歴 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 診察 | S | X | | | | | X | X | | | | | X |
| 身長 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 体重 | D | X | | | | | | | | | | | X |
| ウエストの周囲径 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 血圧値／脈拍数 | D | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 12 誘導心電図検査 | D | X | | | | | | | | | | | X |
| 総合的な臨床検査（空腹時） | D/DS | | X | | | | | X | | | X | | X |
| 簡易安全性臨床検査 [f] | D/DS | | | | | | | | X | X | | X | |
| UACR | D/DS | | | | | | | X | | | | | X |
| 妊娠検査 [g] | D/DS | | X | | | | | X | | | | | X |
| 卵胞刺激ホルモン [h] | D/DS | | X | | | | | | | | | | |
| PK 評価用採血 | D/DS | | | | | | | | | X[i] | X[i] | X[i] | X |
| 前治療／併用薬 | D | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | D | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験薬交付 | D/S | | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | |
| 治験薬管理 | D/S | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 試験終了情報 | S | | | | | | | | | | | | X |

Source：A1304 試験-Table 6-1

a) 区分：D = 原データから CRF に入力したデータ，S = 原資料にのみ記録したデータ，DS = 別の原資料（外部の業者）からデータベースに入力されたデータ

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

c) 血圧が組入れ基準を満たさなかった場合，未治療被験者では Visit 102，既治療被験者では Visit 103 及び Visit 104 を必要に応じ実施した。

d) Visit 104 の 1 週間後に試験を中止した既治療被験者では，この中止来院を Visit 105 とした。観察期中に試験を中止した被験者では Visit 105 で規定されている項目を実施した。Visit 102 の 1 週間後に試験を中止した未治療被験者では，この中止来院を Visit 103 とした。

e) 治療期中，Visit 206 よりも前に試験を中止した被験者では最終来院時の評価を実施し，この中止来院を Visit 299 とした。

f) 簡易安全性臨床検査として，BUN，血清クレアチニン，カリウム，及び Na を評価した。

g) 妊娠可能な女性のみ。Visit 101 及び 206 に血清妊娠検査を中央検査機関で実施し，Visit 201 に尿試験紙を用いた尿妊娠検査を実施医療機関で実施した。

h) 閉経しているか否かを確認するため，一部の女性被験者で実施した。

i) 治験薬の用量を変更した来院時に PK 評価用血液検体を採取した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 本試験の主要評価項目は腎機能障害を伴う高血圧患者における安全性評価であり，有効性の評価は副次評価項目として解析した。

**（2）副次評価項目**

- 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 130 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 80 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 130 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 80 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）

**（3）探索的評価項目**

- UACR 及び eGFR のベースラインからの変化量

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**PK**

- トラフ時のバルサルタン（VAL），sacubitrilat，及びサクビトリル（AHU377）の血漿中濃度
- eGFR と VAL，sacubitrilat，及び AHU377 の血漿中濃度の関連性

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- 治療期組入れ集団（TRTAG）：治療期に組み入れられたすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：LCZ696 を 1 回以上投与されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（FAS）：治療期に組み入れられたすべての被験者。ただし，特定の組入れ基準を満たさなかった被験者は FAS から除外した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

また，本試験では LCZ696 の増量を可としたことから，集計は投与法別又は実投与法別に実施した。対象とした被験者の定義を以下に示す。

- 投与法別
  - LCZ696 100 mg：試験期間中に LCZ696 の最大用量が 100 mg であった被験者
  - LCZ696 200 mg：試験期間中に LCZ696 の最大用量が 200 mg であった被験者
  - LCZ696 400 mg：試験期間中に LCZ696 の最大用量が 400 mg であった被験者
- 実投与法別：同一被験者に複数の実投与法がある場合，各実投与法の対象として集計した。
  - LCZ696 100 mg：試験期間中に LCZ696 100 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ696 200 mg：試験期間中に LCZ696 200 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ696 400 mg：試験期間中に LCZ696 400 mg を 1 回以上投与された被験者

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

**副次評価項目：**

- 有効性の結果は，全被験者での集計に加え，投与法別に集計した。
- ベースラインは Visit 201（Week 0）の測定値，最終評価時は Visit 206（Week 8）の測定値とし，Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を用いて Week 8 以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以降）で補完することとした。
- msSBP 及び msDBP について，ベースライン以降の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。
- 最終評価時の各血圧コントロール率及び各レスポンダー率を要約した。

**探索的評価項目：**

- UACR 及び eGFR について，ベースライン及び最終評価時の測定値，並びにベースラインから最終評価時までの変化量について，記述統計量を投与法別に示した。

**（3）安全性**

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 治験薬の投与期間（日）は，全被験者での集計に加え，投与法別に集計した。また，実投与法別の被験者数とその割合について，2 週間ごとの評価時期別に集計した。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を実投与法別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象は発現時の投与法に基づき集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 臨床検査は，ベースライン（Visit 201）及びベースライン以降の測定値，並びに各測定時のベースラインからの変化量について，記述統計量を投与法別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準，「カリウム，Na の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与法別に要約した。
- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与法別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

**（4）PK**

- PK の評価は SAF に対して行った。
- VAL，sacubitrilat，及び AHU377 のトラフ血漿中濃度について，記述統計量を実投与法別に示した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 試験成績

### 被験者の内訳

投与法別の被験者の内訳をTable 4-2に示す。

治療期に組み入れられた被験者数は 32 名であり，すべての被験者に LCZ696 100 mg の投与が開始された。このうち 31 名（96.9%）が試験を完了した。治療期中に試験を中止した被験者は 1 名であり，LCZ696 100 mg 投与中に中止した。中止理由は，有害事象（頭痛）の発現であった。

治験薬の投与について，32 名のうち 26 名は LCZ696 100 mg から LCZ696 200 mg に増量し，26 名のうち 18 名は LCZ696 200 mg から LCZ696 400 mg に増量した（Table 4-11）。

**Table 4-2　投与法別の被験者の内訳（A1304 試験，TRTAG）**

| | LCZ696 100 mg n (%) | LCZ696 200 mg n (%) | LCZ696 400 mg n (%) | 全被験者 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治療期に組み入れられた被験者数 | 6 | 8 | 18 | 32 |
| 完了例数 | 5 (83.3) | 8 (100) | 18 (100) | 31 (96.9) |
| 中止例数 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 中止理由 | | | | |
| 有害事象 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |

Source：A1304 試験-Table 14.1-1.3
割合（%）は各投与法で治療期に組み入れられた被験者数を分母として算出した。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3に示す。

TRTAG の全被験者 32 名が FAS 及び SAF に含まれた。

**Table 4-3　投与法別の解析対象集団（A1304 試験，TRTAG）**

| | LCZ696 100 mg N = 6 n (%) | LCZ696 200 mg N = 8 n (%) | LCZ696 400 mg N = 18 n (%) | 全被験者 N = 32 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| FAS | 6 (100) | 8 (100) | 18 (100) | 32 (100) |
| SAF | 6 (100) | 8 (100) | 18 (100) | 32 (100) |

Source：A1304 試験-Table 14.1-3.1
割合（%）は各投与法で治療期に組み入れられた被験者数を分母として算出した。

### 人口統計学的特性及びその他の特性

TRTAG における投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性をTable 4-4に示す。

性別は全被験者のうち男性が 75.0%を占め，被験者はすべて日本人であった。全被験者の年齢の平均値は 65.8 歳であり，65 歳以上の割合は 65.6%であった。全被験者のベースライン eGFR は

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満であり，15 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満が 7 名（21.9%），30 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満が 25 名（78.1%）であった。

**Table 4-4　投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性（A1304 試験，TRTAG）**

| 項目 | LCZ696 100 mg N = 6 | LCZ696 200 mg N = 8 | LCZ696 400 mg N = 18 | 全被験者 N = 32 |
|---|---|---|---|---|
| 性別 – n（%） | | | | |
| 男性 | 4 (66.7) | 4 (50.0) | 16 (88.9) | 24 (75.0) |
| 女性 | 2 (33.3) | 4 (50.0) | 2 (11.1) | 8 (25.0) |
| 人種 – n（%） | | | | |
| アジア人 | 6 (100) | 8 (100) | 18 (100) | 32 (100) |
| 民族 – n（%） | | | | |
| 日本 | 6 (100) | 8 (100) | 18 (100) | 32 (100) |
| 年齢（歳） | | | | |
| 平均値 | 69.0 | 71.3 | 62.3 | 65.8 |
| 標準偏差 | 5.10 | 8.80 | 9.04 | 9.12 |
| 年齢区分（歳）– n（%） | | | | |
| < 65 | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 9 (50.0) | 11 (34.4) |
| ≥ 65 | 6 (100) | 6 (75.0) | 9 (50.0) | 21 (65.6) |
| < 75 | 5 (83.3) | 5 (62.5) | 18 (100) | 28 (87.5) |
| ≥ 75 | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 4 (12.5) |
| 高血圧罹病期間（年） | | | | |
| 平均値 | 6.5 | 10.5 | 9.8 | 9.4 |
| 標準偏差 | 3.02 | 7.17 | 6.94 | 6.44 |
| BMI（$kg/m^2$） | | | | |
| 平均値 | 24.0 | 24.4 | 26.2 | 25.3 |
| 標準偏差 | 4.08 | 2.21 | 3.35 | 3.31 |
| eGFR 区分（mL/min/1.73 $m^2$）– n（%） | | | | |
| 15 ≤ eGFR < 30 | 2 (33.3) | 2 (25.0) | 3 (16.7) | 7 (21.9) |
| 30 ≤ eGFR < 60 | 4 (66.7) | 6 (75.0) | 15 (83.3) | 25 (78.1) |
| UACR（mg/mmol） | | | | |
| 平均値 | 16.03 | 114.13 | 75.89 | 74.23 |
| 標準偏差 | 18.491 | 259.785 | 185.064 | 187.467 |
| 糖尿病の合併 – n（%） | | | | |
| あり | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 3 (16.7) | 6 (18.8) |
| なし | 5 (83.3) | 6 (75.0) | 15 (83.3) | 26 (81.3) |

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

投与法別のベースラインの msSBP 及び msDBP をTable 4-5に示す。

全被験者におけるベースラインの msSBP（平均値，以下同様）は 151.6 mmHg，msDBP は 86.9 mmHg であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-5 投与法別のベースラインの血圧（A1304 試験，TRTAG）**

| 項目 | LCZ696 100 mg N = 6 | LCZ696 200 mg N = 8 | LCZ696 400 mg N = 18 | 全被験者 N = 32 |
|---|---|---|---|---|
| msSBP (mmHg) | | | | |
| n | 6 | 8 | 18 | 32 |
| 平均値 | 146.5 | 153.6 | 152.4 | 151.6 |
| 標準偏差 | 4.99 | 14.43 | 9.33 | 10.26 |
| 中央値 | 145.8 | 148.0 | 149.1 | 148.0 |
| 最小値 | 142.0 | 140.3 | 140.5 | 140.3 |
| 最大値 | 155.8 | 175.5 | 176.0 | 176.0 |
| msDBP (mmHg) | | | | |
| n | 6 | 8 | 18 | 32 |
| 平均値 | 80.0 | 81.0 | 91.8 | 86.9 |
| 標準偏差 | 5.41 | 14.56 | 7.66 | 10.79 |
| 中央値 | 78.0 | 77.0 | 90.6 | 88.4 |
| 最小値 | 76.5 | 65.8 | 73.5 | 65.8 |
| 最大値 | 90.8 | 108.5 | 106.3 | 108.5 |

Source：A1304 試験-Table 14.1-4.2

## 有効性の結果

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

FAS における最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量をTable 4-6に示す。

最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の平均変化量は，全被験者でそれぞれ−20.50 mmHg 及び−8.32 mmHg であった。

**Table 4-6 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量（A1304 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | |
|---|---|---|---|
| | | 平均値（標準偏差） | |
| 投与法別 | N | msSBP | msDBP |
| LCZ696 100 mg | 6 | −19.71 (12.314) | −7.17 (4.690) |
| LCZ696 200 mg | 8 | −27.19 (10.557) | −9.94 (7.557) |
| LCZ696 400 mg | 18 | −17.79 (10.701) | −7.99 (6.385) |
| 全被験者 | 32 | −20.50 (11.329) | −8.32 (6.308) |

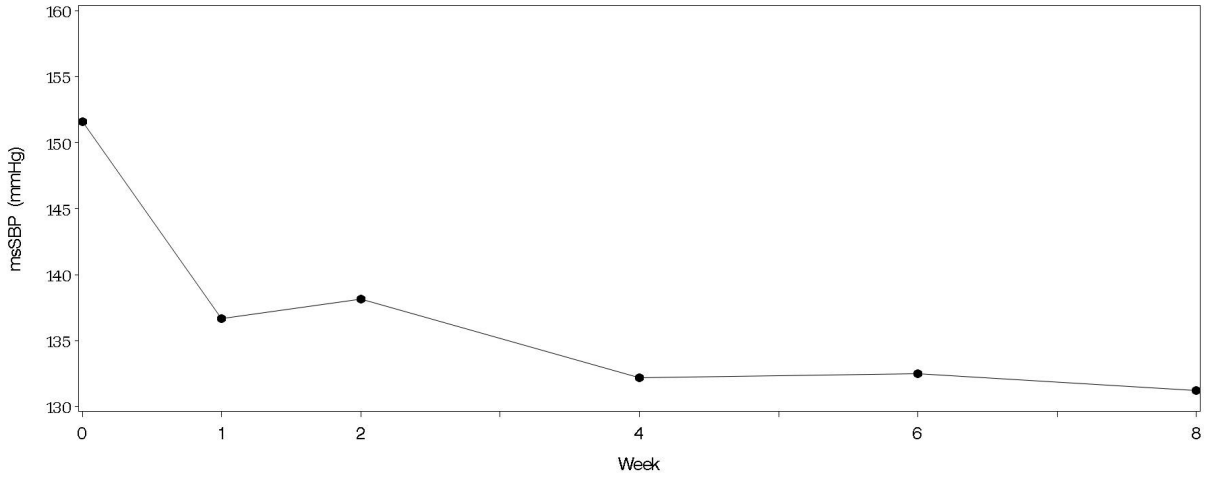
Source：A1304 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2
血圧の単位は mmHg。

FAS における msSBP 及び msDBP の平均値の推移をFigure 4-2及びFigure 4-3に示す。

msSBP 及び msDBP はいずれも Week 1 で明らかに低下した。

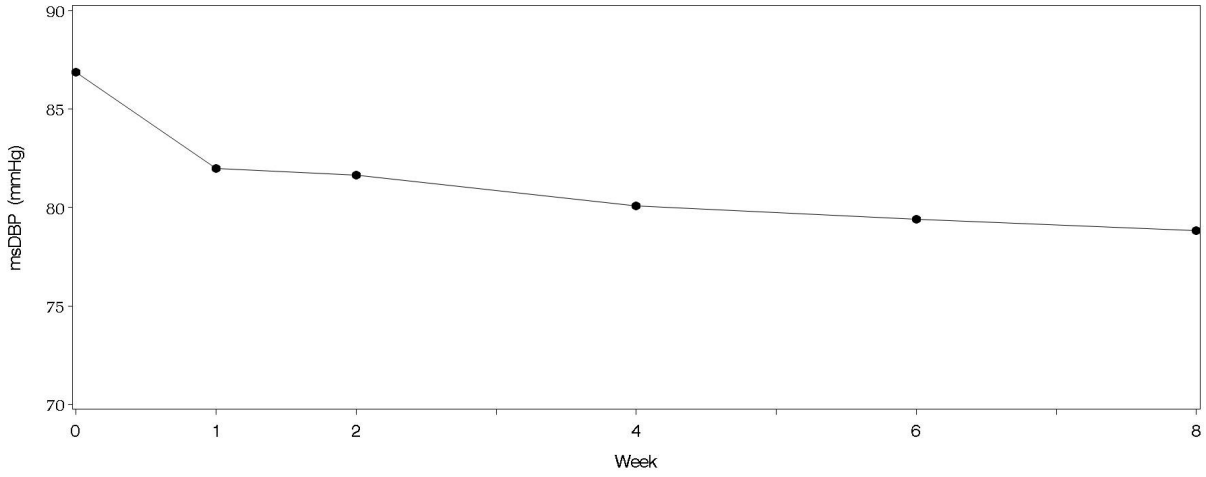
This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-2　　msSBP（平均値）の推移（A1304 試験，FAS）**




Source：A1304 試験-Table 14.2-1.1，Figure 14.2-1.1

**Figure 4-3　　msDBP（平均値）の推移（A1304 試験，FAS）**




Source：A1304 試験-Table 14.2-1.2，Figure 14.2-1.2

**（2）最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率をTable 4-7に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，全被験者で 25.0%であった。

最終評価時の msSBP 及び msDBP の血圧コントロール率は，全被験者でそれぞれ 50.0%及び 46.9%であった（A1304 試験-Table 14.2-2.2 及び Table 14.2-2.3）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-7 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A1304 試験，FAS）**

| 投与法別 | n/N | % |
|---|---|---|
| LCZ696 100 mg | 4/6 | 66.7 |
| LCZ696 200 mg | 3/8 | 37.5 |
| LCZ696 400 mg | 1/18 | 5.6 |
| 全被験者 | 8/32 | 25.0 |

Source：A1304 試験-Table 14.2-2.1
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### （3）最終評価時の msSBP のレスポンダー率

最終評価時の msSBP のレスポンダー率をTable 4-8に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，全被験者で 59.4%であった。

**Table 4-8 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A1304 試験，FAS）**

| 投与法別 | n/N | % |
|---|---|---|
| LCZ696 100 mg | 4/6 | 66.7 |
| LCZ696 200 mg | 6/8 | 75.0 |
| LCZ696 400 mg | 9/18 | 50.0 |
| 全被験者 | 19/32 | 59.4 |

Source：A1304 試験-Table 14.2-3.1
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### （4）最終評価時の msDBP のレスポンダー率

最終評価時の msDBP のレスポンダー率をTable 4-9に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，全被験者で 71.9%であった。

**Table 4-9 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A1304 試験，FAS）**

| 投与法別 | n/N | % |
|---|---|---|
| LCZ696 100 mg | 5/6 | 83.3 |
| LCZ696 200 mg | 7/8 | 87.5 |
| LCZ696 400 mg | 11/18 | 61.1 |
| 全被験者 | 23/32 | 71.9 |

Source：A1304 試験-Table 14.2-3.2
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### （5）探索的評価項目

**UACR のベースラインからの変化量**

全被験者における UACR の幾何平均値は，ベースラインが 7.263 mg/mmol，最終評価時が 6.167 mg/mmol であり，15.1%低下した（A1304 試験-Table 14.2-5.1）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

投与法別の治験薬の投与期間をTable 4-10に，評価時期別，実投与法別の被験者数とその割合をTable 4-11に示す。

全被験者における投与期間の平均値は 55.4 日で，中央値は 56.0 日であった。

**Table 4-10　投与法別の治験薬の投与期間：治療期（A1304 試験，SAF）**

| 投与期間（日） | | LCZ696 100 mg N = 6 | LCZ696 200 mg N = 8 | LCZ696 400 mg N = 18 | 全被験者 N = 32 |
|---|---|---|---|---|---|
| 記述統計量 | n | 6 | 8 | 18 | 32 |
| | 平均値 | 49.2 | 55.9 | 57.3 | 55.4 |
| | 標準偏差 | 15.33 | 0.35 | 2.83 | 7.22 |
| | 中央値 | 55.5 | 56.0 | 56.5 | 56.0 |
| | 最小値 | 18.0 | 55.0 | 53.0 | 18.0 |
| | 最大値 | 57.0 | 56.0 | 67.0 | 67.0 |

Source：A1304 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）＝最終投与日 − 初回投与日 ＋1

**Table 4-11　評価時期別，実投与法別の被験者数とその割合：治療期（A1304 試験，SAF）**

| 評価時期 | M | LCZ696 100 mg n (%) | LCZ696 200 mg n (%) | LCZ696 400 mg n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Week 0 ～ Week < 2 | 32 | 32 (100) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Week 2 ～ Week < 4 | 32 | 10 ( 31.3) | 22 ( 68.8) | 0 ( 0.0) |
| Week 4 ～ Week < 6 | 31 | 6 ( 19.4) | 9 ( 29.0) | 16 ( 51.6) |
| Week 6 ～ Week ≤ 8 | 31 | 5 ( 16.1) | 8 ( 25.8) | 18 ( 58.1) |

Source：A1304 試験-Table14.3-1.2
M は各評価時期の開始時点での SAF 被験者数，M を分母として割合（%）を算出した。
同一の評価時期に，複数の実投与法がある被験者は，最上位の実投与法に分類した。

### （2）有害事象

治療期における発現時の実投与法別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況をTable 4-12に示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-12 発現時の実投与法別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：治療期（A1304 試験，SAF）**

| | LCZ696 100 mg N = 32 n (%) | LCZ696 200 mg N = 26 n (%) | LCZ696 400 mg N = 18 n (%) | 全被験者 N = 32 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 10 (31.3) | 0 (0.0) | 5 (27.8) | 14 (43.8) |
| 副作用 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 2 (6.3) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |

Source：A1304 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，及び Table 14.3.1-1.6

**1）有害事象**

治療期における発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 4-13に示す。

全被験者における有害事象の発現率は 43.8%（14/32 名）であった。

SOC 別では，全被験者で，感染症および寄生虫症（18.8%）の発現率が最も高く，次いで，胃腸障害（9.4%）が高く，その他の有害事象は各 1 名（3.1%）の発現であった。

PT 別では，全被験者で，鼻咽頭炎（18.8%）の発現率が最も高く，その他の有害事象は各 1 名（3.1%）の発現であった。

**Table 4-13 発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A1304 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ696 100 mg N = 32 n (%) | LCZ696 200 mg N = 26 n (%) | LCZ696 400 mg N = 18 n (%) | 全被験者 N = 32 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 10 ( 31.3) | 0 ( 0.0) | 5 ( 27.8) | 14 ( 43.8) |
| 心臓障害 | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| 上室性期外収縮 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| 眼障害 | | | | |
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 2 ( 11.1) | 3 ( 9.4) |
| 便秘 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 消化不良 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| 歯痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 末梢性浮腫 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ696 100 mg<br>N = 32<br>n (%) | LCZ696 200 mg<br>N = 26<br>n (%) | LCZ696 400 mg<br>N = 18<br>n (%) | 全被験者<br>N = 32<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 合計 | 5 ( 15.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 6 ( 18.8) |
| 膀胱炎 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 鼻咽頭炎 | 5 ( 15.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 6 ( 18.8) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | | | |
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 熱傷 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 痛風 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| 関節痛 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| 神経系障害 | | | | |
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 頭痛 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| そう痒症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |

Source：A1304 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の有害事象を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。

### 2）副作用

治療期における発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 4-14に示す。

副作用は，全被験者 32 名のうち 2 名（6.3%）に 2 件（頭痛及びそう痒症）発現した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-14 発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A1304 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ696 100 mg<br>N = 32<br>n (%) | LCZ696 200 mg<br>N = 26<br>n (%) | LCZ696 400 mg<br>N = 18<br>n (%) | 全被験者<br>N = 32<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 2 ( 6.3) |
| 神経系障害 | | | | |
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 頭痛 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | |
| 合計 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |
| そう痒症 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 1 ( 3.1) |

Source：A1304 試験-Table 14.3.1-1.3
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の副作用を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。

### 3）重症度別の有害事象

治療期に報告された有害事象の重症度は，いずれも軽度であり，中等度又は高度の有害事象は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3.1-1.2）。

## （3）死亡及び重篤な有害事象

### 1）死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

### 2）重篤な有害事象

本試験の治療期において，重篤な有害事象の報告はなかった。

## （4）重要な有害事象

### 1）投与中止に至った有害事象

治療期における発現時の実投与法別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-15に示す。

LCZ696 100 mg の投与開始 15 日目に，被験者 1 名に頭痛が発現し試験を中止した。頭痛は軽度で，治療することなく発現 8 日目に消失した。本事象は，治験薬との関連を否定できないと判断された（A1304 試験-Listing 14.3.2-1.3）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-15　発現時の実投与法別の投与中止に至った有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A1304 試験，SAF）**

| PT | LCZ696 100 mg N = 32 n (%) | LCZ696 200 mg N = 26 n (%) | LCZ696 400 mg N = 18 n (%) | 全被験者 N = 32 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |
| 頭痛 | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) |

Source：A1304 試験-Table 14.3.1-1.6

**2）その他の重要な有害事象**

本試験では，血管浮腫が疑われる事象として末梢性浮腫が 1 名に報告された。本事象は Angioedema Adjudication Committee で審議され，血管浮腫を否定された。

**（5）臨床検査**

**1）血液学的検査**

全被験者において，いずれの血液学的検査項目もベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3-2.1）。

血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動があった被験者は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3-2.2）。

**2）血液生化学的検査**

血液生化学的検査項目は，ほぼすべての項目でベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変動は認められなかった（A1304 試験-Table 14.3-2.1）。

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動は，全被験者 32 名のうち，「BUN の 50%超の増加」が 6 名（18.8%）に報告された。このうち，1 名（3.1%）は正常範囲内の変動であったが，5 名（15.6%）は正常範囲を超えた増加であった。「Na の 5%超の減少」が 1 名（3.1%）に報告されたが，正常範囲内の変動であった（A1304 試験-Table 14.3-2.2）。

eGFR の最終評価時のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は −0.5（5.41） mL/min/1.73 $m^2$ とわずかであった（A1304 試験-Table 14.3-2.1）。

治療期における投与法別のカリウム，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-16に示す。

「カリウムが 6.0 mmol/L 超」又は「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した被験者は認められなかった。「カリウムが 5.5 mmol/L 超」は 1 名に認められた。当該被験者ではベースラインのカリウムは 4.9 mmol/L で正常範囲内（3.3 mmol/L 以上 5.1 mmol/L 以下）であり，Week 4 に 5.8 mmol/L に上昇した。Week 6 には正常範囲内の 5.0 mmol/L に戻り，試験終了時まで治験薬投

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

与（LCZ696 200 mg）を中断することなくカリウムは正常範囲内で推移した。「Na が 130 mmol/L 未満」となった被験者は認められなかった。

**Table 4-16 投与法別のカリウム，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1304 試験，SAF）**

| | | LCZ696 100 mg N = 6 | | LCZ696 200 mg N = 8 | | LCZ696 400 mg N = 18 | | 全被験者 N = 32 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床検査項目 | 基準 | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) |
| カリウム | ≥ 6.0 mmol/L | 6 | 0 (0.0) | 8 | 0 (0.0) | 18 | 0 (0.0) | 32 | 0 (0.0) |
| | > 5.5 mmol/L | 6 | 0 (0.0) | 8 | 1 (12.5) | 18 | 0 (0.0) | 32 | 1 (3.1) |
| | < 3.5 mmol/L | 6 | 0 (0.0) | 8 | 0 (0.0) | 18 | 0 (0.0) | 32 | 0 (0.0) |
| Na | < 130 mmol/L | 6 | 0 (0.0) | 8 | 0 (0.0) | 18 | 0 (0.0) | 32 | 0 (0.0) |

Source：A1304 試験-Table 14.3-2.5

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

全被験者におけるバイタルサインの最終評価時の平均変化量は，体重が−0.68 kg，坐位脈拍数が 1.6 bpm，立位脈拍数が 2.7 bpm であった（A1304 試験-Table 14.3-3.1，Table 14.3-3.2，Table 14.3-3.3）。

治療期における投与法別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とのその割合を Table 4-17に示す。

全被験者のうち，体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者は，ベースライン後のいずれかの評価時点で 5 名（15.6%）に認められた。これらの被験者のうち，浮動性めまいを発現した被験者は認められなかった。

**Table 4-17 投与法別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1304 試験，SAF）**

| | LCZ696 100 mg N = 6 | | LCZ696 200 mg N = 8 | | LCZ696 400 mg N = 18 | | 全被験者 N = 32 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | N’ | n (%) | N’ | n (%) | N’ | n (%) | N’ | n (%) |
| ベースライン | 6 | 0 ( 0.0) | 8 | 2 (25.0) | 18 | 1 ( 5.6) | 32 | 3 ( 9.4) |
| Week 1 | 6 | 0 ( 0.0) | 8 | 1 (12.5) | 18 | 0 ( 0.0) | 32 | 1 ( 3.1) |
| Week 2 | 6 | 0 ( 0.0) | 8 | 1 (12.5) | 18 | 1 ( 5.6) | 32 | 2 ( 6.3) |
| Week 4 | 6 | 0 ( 0.0) | 8 | 0 ( 0.0) | 18 | 1 ( 5.6) | 32 | 1 ( 3.1) |
| Week 6 | 5 | 0 ( 0.0) | 8 | 1 (12.5) | 18 | 1 ( 5.6) | 31 | 2 ( 6.5) |
| Week 8 | 5 | 0 ( 0.0) | 8 | 0 ( 0.0) | 18 | 2 (11.1) | 31 | 2 ( 6.5) |
| 最終評価時 | 6 | 0 ( 0.0) | 8 | 0 ( 0.0) | 18 | 2 (11.1) | 32 | 2 ( 6.3) |
| Any visit (post-baseline) | 6 | 0 ( 0.0) | 8 | 2 (25.0) | 18 | 3 (16.7) | 32 | 5 (15.6) |

Source：A1304 試験-Table 14.3-3.6
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N’ = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N’) × 100
‘Any visit（post-baseline）’では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**2）心電図**

全被験者のうち 1 名において，最終評価時に上室性期外収縮が認められた。本事象は Week 8 の LCZ696 400 mg 最終投与後の Day 58 に発現し，最終確認時に消失していなかったが，治験担当医師により治験薬との関連を否定された。その他の被験者では，ベースライン及び最終評価時の心電図において，新たに発現した「臨床的に意味のある所見」は認められなかった（A1304 試験-Table14.3-3.7）。

**PK の結果**

VAL 及び sacubitrilat のトラフ血漿中濃度は，LCZ696 100 mg から 400 mg で用量に比例して上昇した（A1304 試験-Figure 14.2-4.1）。トラフ時の血漿中 sacubitrilat 濃度は，eGFR の低下に伴い増加する傾向がみられた（A1304 試験-Figure 14.2-4.2）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 4.2.3 A1305 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3-A1305 試験

**試験の標題**

A multi-center, open label study for evaluation of the safety, tolerability and efficacy of 8-week treatment with LCZ696 in Japanese patients with severe hypertension

**治験実施医療機関**

計 9 医療機関（日本）

**試験期間**

2012 年 7 月 13 日（最初の被験者の最初の来院日）
2013 年 2 月 5 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

**主要目的**

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。

**副次目的**

- Week 8（最終評価時）の平均坐位収縮期血圧（msSBP）及び平均坐位拡張期血圧（msDBP）のそれぞれのベースラインからの変化量を指標として，重症高血圧患者における LCZ の降圧効果を検討する。
- 最終評価時の血圧コントロール率（以下のとおり定義）を検討する。
  - msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合
  - msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合
  - msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合
- 最終評価時のレスポンダー率（以下のとおり定義）を検討する。
  - msSBP が 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 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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**試験方法**

本試験は，日本人の重症高血圧患者を対象に，LCZ を 8 週間投与する，多施設共同，非盲検試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。本試験は，エポック 1（スクリーニング期），エポック 2（観察期），及びエポック 3（治療期）の 3 期で構成された。

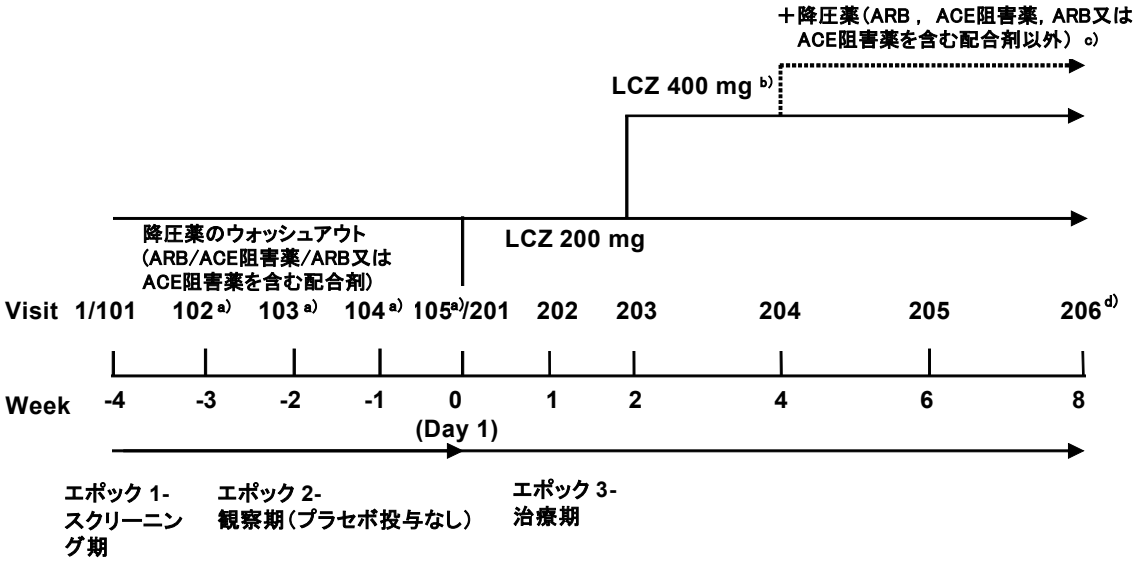
スクリーニング期では，Visit 1 又はそれ以前に被験者から同意説明文書への署名を得て，Visit 1 に試験参加に関する被験者の適格性を評価した。組入れ基準を満たした被験者を観察期に組み入れた。

観察期では，既治療被験者は，観察期の開始時（Visit 101）に治験担当医師の指示及び添付文書に従って使用中の降圧薬を中止又は漸減し，Visit 201 までに中止した。試験中の被験者の安全を考慮し，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外の降圧薬は使用を継続することを可能とした。既治療被験者は 1～4 週間，未治療被験者は 1 週間の観察期（プラセボ投与なし）に組み入れ，血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者は，治療期に移行した。

治療期では，Visit 201（Week 0，Day 1）に LCZ 200 mg で投与を開始した。LCZ は 1 日 1 回 8 週間経口投与し，治験実施計画書に定められた安全性及び有効性の基準に従い 400 mg に増量した。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。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Figure 4-1　　試験のデザイン（A1305 試験）**




Source：A1305 試験-Figure 9-3
a) Visit 102～104 は既治療被験者において血圧が組入れ基準を満たさなかった場合，1 週間ごとに実施した。4 週間の観察期後に血圧に関する適格基準を満たしていない，すべての被験者を試験から脱落させ，この来院を Visit 105 とした。
b) Visit 203 に msDBP が 100 mmHg 以上又は msSBP が 160 mmHg 以上で，安全性に問題がなければ，LCZ の用量を 400 mg に増量した。Visit 203 で増量しなかった被験者において，Visit 204 あるいはそれ以降に msDBP が 90 mmHg 以上又は msSBP が 140 mmHg 以上で，安全性に問題がなければ，LCZ の用量を 400 mg に増量した。
c) LCZ 400 mg に増量した被験者において，Visit 204 あるいはそれ以降に msDBP が 90 mmHg 以上又は msSBP が 140 mmHg 以上で，安全性に問題がなければ，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することを可能とした（初めに LCZ を増量し，次回来院時も msDBP が 90 mmHg 以上又は msSBP が 140 mmHg 以上の場合は，降圧薬を追加又は増量できることとした）。
d) 治療期中に試験を中止した被験者では，中止来院を Visit 299 とした。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：48 名

目標治療期登録被験者数：34 名

目標完了被験者数：30 名

**被験者数設定の根拠**

本試験の主要目的は，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ことである。この主要目的を達成するための試験完了被験者数の目標数は 30 名である。治療期前の脱落率を 30%，治療期中の脱落率を 10%と仮定し，計 48 名を組み入れることとした。

有害事象の発現率を 5%と仮定すると，LCZ 投与例 30 名のうち，79%の被験者に少なくとも 1 つの有害事象が認められることが期待される。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 本試験に関するすべての手順の開始前に，文書による同意を取得した患者
- 20 歳以上の男性又は女性の外来患者
- Visit 201 における外来測定による msSBP が 180 mmHg 以上，又は msDBP が 110 mmHg 以上を満たす重症高血圧患者
    - 未治療患者（新たに高血圧症と診断された患者，又は Visit 1 の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では，Visit 1 においても外来測定による msSBP が 180 mmHg 以上，又は msDBP が 110 mmHg 以上を満たすこと
- 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

主な除外基準を以下に示す。

- msSBP が 220 mmHg 以上又は msDBP が 120 mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者
- 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者
- 治験実施計画書の要件に従い，現在使用している降圧薬（ARB，ACE 阻害薬，及びそれらを含む配合剤）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
- 過去に LCZ の試験に参加し，実薬投与期にランダム化又は登録されていた患者

**用量及び投与方法**

**観察期：**

治験薬の投与なし

**治療期：**

Visit 201 に組入れ基準を満たした被験者に，LCZ の 1 日 1 回 8 週間の投与を開始した。LCZ の用量は，200 mg で開始し，Visit 203 に msDBP が 100 mmHg 以上又は msSBP が 160 mmHg 以上で，安全性の問題が認められない場合，400 mg に増量した。Visit 203 で増量しなかった被験者において，Visit 204 あるいはそれ以降に msDBP が 90 mmHg 以上又は msSBP が 140 mmHg 以上で，安全性の問題が認められなければ，LCZ の用量を 400 mg に増量した。LCZ 400 mg に増量した被験者において，Visit 204 又はそれ以降に msDBP が 90 mmHg 以上又は msSBP が 140 mmHg 以上で，安全性の問題が認められなければ，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することを可能とした。LCZ の用量を 400 mg に増量した被験者では，LCZ の用量を変えないこととした。

被験者は治験薬を 1 日 1 回，朝，食後又は食前に飲料水とともに服用した。治験薬は毎日ほぼ同時刻に服用することとした。被験者は LCZ 200 mg 錠を LCZ の投与量が 200 mg の場合は 1 錠，400 mg の場合は 2 錠服用した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**用法・用量の設定根拠**

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

本試験の対象患者は重症高血圧患者であり，速やかな降圧作用を必要とする。一方，本試験計画時には重症高血圧患者に対する LCZ 投与の知見はなかったことから，200 mg を開始用量とし，安全性を確認しながら，血圧値に応じて 400 mg へ増量することとした。

なお，本態性高血圧症は慢性疾患であり，降圧薬による治療は長期的に継続する必要があることから，開発に際し経口錠剤が選択された。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期／観察期：1～4 週間

治療期：8 週間

本試験の検査・観察スケジュールを Table 4-1 に示す。

**投与期間の設定根拠**

観察期：ベースラインの血圧値を確認するため，1～4 週間の観察期（プラセボ投与なし）を設定した。

治療期：治験薬の 8 週間投与は，対象とする患者集団における LCZ の安全性及び有効性を検討するために十分な期間であると判断した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## Table 4-1 検査・観察スケジュール（A1305 試験）

| 期 | | スクリーニング期 | 観察期（プラセボ投与なし） | | | | | 治療期 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | | 1 | 101 [b] | 102 [c] | 103 [c] | 104 [c] | 105 [d] | 201 | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 [e] |
| 週（Week）（既治療／未治療） | | −4/−1 | −4/−1 | −3/- | −2/- | −1/- | | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 |
| 日（Day）（既治療／未治療） | 区分 [a] | −28/−7 | −28/−7 | −21/- | −14/- | −7/- | | 1 | 8 | 15 | 29 | 43 | 57 |
| 同意取得 | D/S | X | | | | | | | | | | | |
| 選択／除外基準 | D | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| スクリーニング記録 | S | X | | X | X | X | X | X | | | | | X |
| 各期の中止・完了記録 | D | X | X | X | X | X | X | | | | | | X |
| 1 次登録 | S | X | | | | | | | | | | | |
| 2 次登録 | S | | | | | | | X | | | | | |
| 併用禁止降圧薬の中止／漸減 | S | | X | | | | | | | | | | |
| 被験者背景情報 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 既往歴 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 高血圧歴 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 喫煙歴 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 診察 | S | X | | | | | X | X | | | | | X |
| 身長 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 体重 | D | X | | | | | | | | | | | X |
| ウエストの周囲径 | D | X | | | | | | | | | | | |
| 血圧値／脈拍数 | D | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 12 誘導心電図検査 | D | X | | | | | | | | | | | X |
| 総合的な臨床検査（空腹時） | D/DS | | X | | | | | X | | | X | | X |
| 簡易安全性臨床検査 [f] | D/DS | | | | | | | | X | X | | X | |
| 妊娠検査 [g] | D/DS | | X | | | | | X | | | | | X |
| 卵胞刺激ホルモン [h] | D/DS | | X | | | | | | | | | | |
| 前治療／併用薬 | D | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 有害事象 | D | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 治験薬交付 | D/S | | | | | | | X | X | X | X | X | |
| 治験薬管理 | D/S | | | | | | | | X | X | X | X | X |
| 治験終了情報 | S | | | | | | | | | | | | X |

Source：A1305 試験-Table 9-2

a) 区分：D＝原データから CRF に入力したデータ，S＝原資料にのみ記録したデータ，DS＝別の原資料（外部の業者）からデータベースに入力されたデータ

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

c) 必要に応じて発生する来院。

d) Visit 104 の 1 週間後に試験を中止した既治療被験者では，この中止来院を Visit 105 とした。観察期中に試験を中止した被験者では Visit 105 で規定されている項目を実施した。

e) 治療期中，Visit 206 よりも前に試験を中止した被験者では最終来院時の評価を実施し，この中止来院を Visit 299 とした。

f) 簡易安全性臨床検査として，BUN，血清クレアチニン，カリウム，Na，及び肝機能検査を評価した。

g) 妊娠可能な女性のみ。Visit 101 及び 206 に血清妊娠検査を中央検査機関で実施し，Visit 201 に尿試験紙を用いた尿妊娠検査を実施医療機関で実施した。

h) 閉経しているか否かを確認するため，一部の女性被験者で実施した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 本試験の主要評価項目は重症高血圧患者における安全性評価であり，有効性の評価は副次評価項目として解析した。

**（2）副次評価項目**

- 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量
- 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 140 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 90 mmHg 未満に低下した被験者の割合）
- 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（msSBP が 140 mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20 mmHg 以上となった被験者の割合）
- 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（msDBP が 90 mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10 mmHg 以上となった被験者の割合）

**安全性**

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，心電図

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- 治療期組入れ集団（TRTAG）：治療期に組み入れられたすべての被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：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）：治療期に組み入れられたすべての被験者。ただし，特定の組入れ基準を満たさなかった被験者は FAS から除外した。

また，本試験では LCZ の増量，及び LCZ 以外の降圧薬（ARB，ACE 阻害薬，及びそれらを含む配合剤以外）の追加又は併用中の降圧薬を増量することを可としたことから，集計は投与法別又は実投与法別に実施した。対象とした被験者の定義を以下に示す。

- 投与法別
  - 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

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 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

- 実投与法別：同一被験者に複数の実投与法がある場合，各実投与法の対象として集計した。
  - LCZ 200 mg：試験期間中に LCZ 200 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ 400 mg：試験期間中に LCZ 400 mg を 1 回以上投与された被験者
  - LCZ 400 mg + 降圧薬：試験期間中に LCZ 400 mg を 1 回以上投与され，かつ 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

**（2）有効性**

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

- 有効性の結果は，全被験者での集計に加え，投与法別に集計した。
- ベースラインは Visit 201（Week 0）の測定値，最終評価時は Visit 206（Week 8）の測定値とし，Week 8 の値が欠測の場合は，LOCF 法を用いて Week 8 以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以降）で補完することとした。
- msSBP 及び msDBP について，ベースライン以降の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。
- 最終評価時の各血圧コントロール率及び各レスポンダー率を要約した。

**（3）安全性**

- 安全性の評価は SAF に対して行った。
- 治験薬の投与期間（日）は，全被験者での集計に加え，投与法別に集計した。また，実投与法別の被験者数とその割合について，2 週間ごとの評価時期別に集計した。
- 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。
- 有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率を実投与法別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象は発現時の投与法に基づき集計した。
- 臨床検査は，ベースライン（Visit 201）及びベースライン以降の測定値，並びに各測定時のベースラインからの変化量について，記述統計量を投与法別に示した。また，ベースライン後のいずれかの時点で，「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準，「カリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与法別に要約した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

- 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与法別及び評価時点別に要約した。なお，坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

投与法別の被験者の内訳を Table 4-2 に示す。

治療期に組み入れられた被験者数は 35 名で，すべての被験者が試験を完了した。

治験薬の投与について，35 名のうち 32 名は LCZ 200 mg から LCZ 400 mg に増量し，増量した 32 名のうち 21 名は降圧薬の追加又は併用中の降圧薬を増量した（Table 4-11）。追加又は増量した降圧薬の内訳は，カルシウム拮抗薬が 17 名，利尿薬が 3 名，及び β 遮断薬が 1 名であった（A1305 試験-Listing 16.2.5-1.3a）。

**Table 4-2　投与法別の被験者の内訳（A1305 試験，TRTAG）**

| | LCZ 200 mg<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>+ 降圧薬<br>n (%) | 全被験者<br>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：A1305 試験-Table 14.1-1.3
割合（%）は各投与法で治療期に組み入れられた被験者数を分母として算出した。

### 解析したデータセット

投与法別の解析対象集団を Table 4-3 に示す。

TRTAG の全被験者 35 名が FAS 及び SAF に含まれた。

**Table 4-3　投与法別の解析対象集団（A1305 試験，TRTAG）**

| 解析対象集団 | LCZ 200 mg<br>N = 3<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 11<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>+ 降圧薬<br>N = 21<br>n (%) | 全被験者<br>N = 35<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| FAS | 3 (100) | 11 (100) | 21 (100) | 35 (100) |
| SAF | 3 (100) | 11 (100) | 21 (100) | 35 (100) |

Source：A1305 試験-Table 14.1-3.1
割合（%）は各投与法で治療期に組み入れられた被験者数を分母として算出した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

### 人口統計学的特性及びその他の特性

TRTAG における投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-4 に示す。

性別は全被験者のうち男性が 94.3%を占め，被験者はすべて日本人であった。全被験者の年齢の平均値は 51.3 歳であり，65 歳以上の割合は 11.4%であった。

**Table 4-4 投与法別の主な人口統計学的特性及びその他の特性（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 | 3 (100) | 11 (100) | 21 (100) | 35 (100) |
| 年齢（歳） | | | | |
| 平均値 | 48.0 | 56.0 | 49.3 | 51.3 |
| 標準偏差 | 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） | | | | |
| 平均値 | 13.7 | 10.8 | 8.0 | 9.3 |
| 標準偏差 | 10.02 | 10.64 | 6.19 | 8.08 |
| eGFR 区分（mL/min/1.73 $m^2$）– n（%） | | | | |
| 30 ≤ eGFR < 60 | 0 (0.0) | 4 (36.4) | 6 (28.6) | 10 (28.6) |
| 60 ≤ eGFR < 90 | 3 (100) | 7 (63.6) | 15 (71.4) | 25 (71.4) |

Source：A1305 試験-Table 14.1-4.1

投与法別のベースラインの msSBP 及び msDBP を Table 4-5 に示す。

全被験者におけるベースラインの msSBP は 173.4 mmHg（平均値，以下同様）及び msDBP は 112.4 mmHg であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-5 投与法別のベースラインの血圧（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 |
|---|---|---|---|---|
| msSBP (mmHg) | | | | |
| n | 3 | 11 | 21 | 35 |
| 平均値 | 174.3 | 171.7 | 174.1 | 173.4 |
| 標準偏差 | 10.44 | 16.61 | 11.11 | 12.71 |
| 中央値 | 178.3 | 165.5 | 173.8 | 173.8 |
| 最小値 | 162.5 | 147.5 | 150.5 | 147.5 |
| 最大値 | 182.3 | 205.8 | 190.3 | 205.8 |
| msDBP (mmHg) | | | | |
| n | 3 | 11 | 21 | 35 |
| 平均値 | 116.1 | 108.4 | 114.0 | 112.4 |
| 標準偏差 | 1.13 | 10.24 | 3.49 | 6.80 |
| 中央値 | 116.0 | 111.5 | 113.0 | 113.0 |
| 最小値 | 115.0 | 84.5 | 107.0 | 84.5 |
| 最大値 | 117.3 | 118.5 | 119.5 | 119.5 |

Source：A1305 試験-Table 14.1-4.2

## 有効性の結果

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

FAS における最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量を Table 4-6 に示す。

最終評価時の msSBP 及び msDBP はいずれもベースラインから低下した。最終評価時の msSBP 及び msDBP の平均変化量は，全被験者でそれぞれ−35.31 mmHg 及び−22.12 mmHg であった。また，Week 4（他の降圧薬の追加又は増量前）の msSBP 及び msDBP の平均変化量は，全被験者でそれぞれ−23.10 mmHg 及び−13.95 mmHg であった（A1305 試験-Table 14.2-1.1 及び Table 14.2-1.2）。

**Table 4-6 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量（A1305 試験，FAS）**

| | | ベースラインからの変化量 | |
|---|---|---|---|
| | | 平均値（標準偏差） | |
| 投与法別 | N | msSBP | msDBP |
| LCZ 200 mg | 3 | −48.83 (11.730) | −34.25 (7.378) |
| LCZ 400 mg | 11 | −30.34 (15.054) | −16.98 (7.394) |
| LCZ 400 mg + 降圧薬 | 21 | −35.98 (15.229) | −23.08 (8.514) |
| 全被験者 | 35 | −35.31 (15.348) | −22.12 (9.167) |

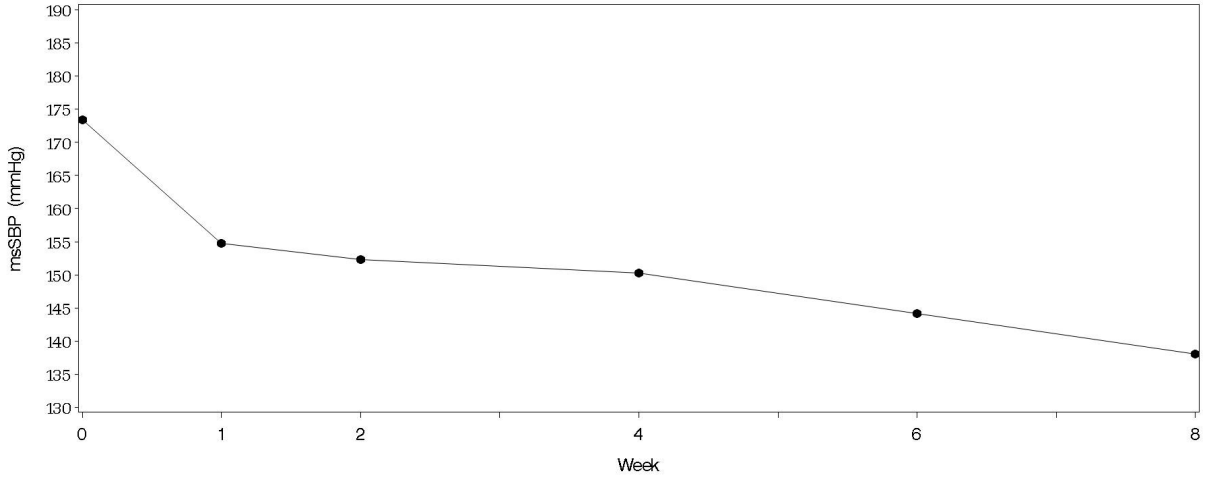
Source：A1305 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2
血圧の単位は mmHg。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

FAS における msSBP 及び msDBP の平均値の推移を Figure 4-2 及び Figure 4-3 に示す。

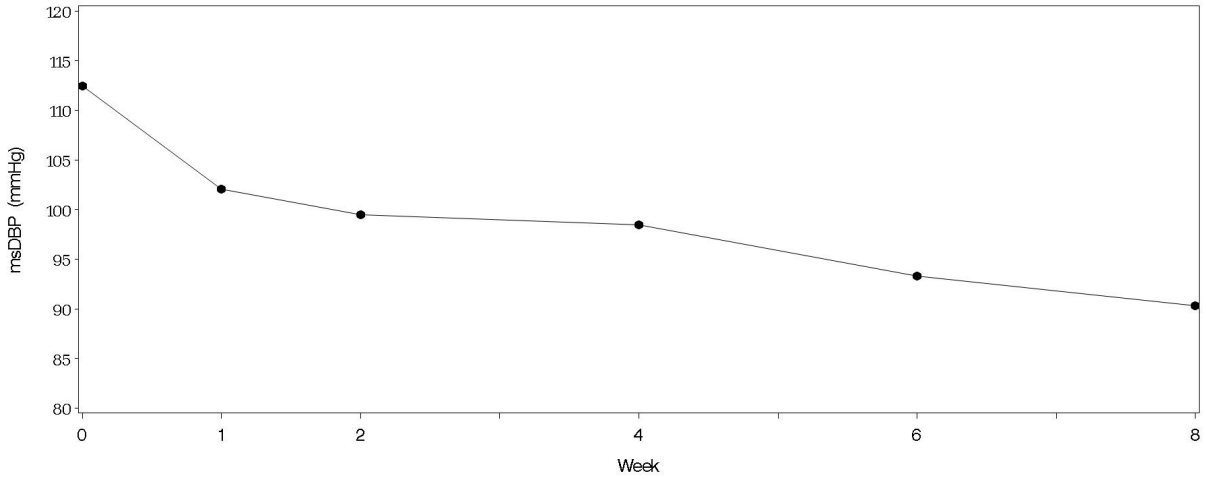
msSBP 及び msDBP はいずれも 8 週間を通して低下し，最終評価時における降圧効果が最も大きかった。

**Figure 4-2　　msSBP（平均値）の推移（A1305 試験，FAS）**




Source：A1305 試験-Table 14.2-1.1，Figure 14.2-1.1

**Figure 4-3　　msDBP（平均値）の推移（A1305 試験，FAS）**




Source：A1305 試験-Table 14.2-1.2，Figure 14.2-1.2

**（2）最終評価時の血圧コントロール率**

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率を Table 4-7 に示す。

最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率は，全被験者で 40.0%であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

最終評価時の msSBP 及び msDBP の血圧コントロール率は，全被験者でそれぞれ 62.9%及び 48.6%であった（A1305 試験-Table 14.2-2.2 及び Table 14.2-2.3）。

**Table 4-7 最終評価時の msSBP / msDBP の血圧コントロール率（A1305 試験，FAS）**

| 投与法別 | n / N | % |
|---|---|---|
| LCZ 200 mg | 2 / 3 | 66.7 |
| LCZ 400 mg | 2 / 11 | 18.2 |
| LCZ 400 mg + 降圧薬 | 10 / 21 | 47.6 |
| 全被験者 | 14 / 35 | 40.0 |

Source：A1305 試験-Table 14.2-2.1
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### （3）最終評価時の msSBP のレスポンダー率

最終評価時の msSBP のレスポンダー率を Table 4-8 に示す。

最終評価時の msSBP のレスポンダー率は，全被験者で 85.7%であった。

**Table 4-8 最終評価時の msSBP のレスポンダー率（A1305 試験，FAS）**

| 投与法別 | n / N | % |
|---|---|---|
| LCZ 200 mg | 3 / 3 | 100 |
| LCZ 400 mg | 9 / 11 | 81.8 |
| LCZ 400 mg + 降圧薬 | 18 / 21 | 85.7 |
| 全被験者 | 30 / 35 | 85.7 |

Source：A1305 試験-Table 14.2-3.1
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

### （4）最終評価時の msDBP のレスポンダー率

最終評価時の msDBP のレスポンダー率を Table 4-9 に示す。

最終評価時の msDBP のレスポンダー率は，全被験者で 100%であった。

**Table 4-9 最終評価時の msDBP のレスポンダー率（A1305 試験，FAS）**

| 投与法別 | n / N | % |
|---|---|---|
| LCZ 200 mg | 3 / 3 | 100 |
| LCZ 400 mg | 11 / 11 | 100 |
| LCZ 400 mg + 降圧薬 | 21 / 21 | 100 |
| 全被験者 | 35 / 35 | 100 |

Source：A1305 試験-Table 14.2-3.2
N = ベースライン及び最終評価時に血圧が測定された被験者数

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

投与法別の治験薬の投与期間を Table 4-10 に，評価時期別，実投与法別の被験者数とその割合を Table 4-11 に示す。

全被験者における投与期間の平均値は 56.5 日で，中央値は 56.0 日であった。

**Table 4-10　投与法別の治験薬の投与期間：治療期（A1305 試験，SAF）**

| 投与期間（日） | | LCZ 200 mg N = 3 | LCZ 400 mg N = 11 | LCZ 400 mg + 降圧薬 N = 21 | 全被験者 N = 35 |
|---|---|---|---|---|---|
| 記述統計量 | n | 3 | 11 | 21 | 35 |
| | 平均値 | 58.3 | 56.8 | 56.1 | 56.5 |
| | 標準偏差 | 1.15 | 5.40 | 1.15 | 3.14 |
| | 中央値 | 59.0 | 56.0 | 56.0 | 56.0 |
| | 最小値 | 57.0 | 52.0 | 54.0 | 52.0 |
| | 最大値 | 59.0 | 72.0 | 60.0 | 72.0 |

Source：A1305 試験-Table 14.3-1.1
投与期間（日）は以下のように定義した：
- 最終投与日が明らかな場合：最終投与日 − 初回投与日 + 1
- 最終投与日が不明の場合：治療期の最終 Visit 日 − 初回投与日 + 1

**Table 4-11　評価時期別，実投与法別の被験者数とその割合（A1305 試験，SAF）**

| 評価時期 | M | LCZ 200 mg n (%) | LCZ 400 mg n (%) | LCZ 400 mg + 降圧薬 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Week 0 ～ Week < 2 | 35 | 35 (100) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 ～ Week < 4 | 35 | 13 (37.1) | 22 (62.9) | 0 (0.0) |
| Week 4 ～ Week < 6 | 35 | 5 (14.3) | 13 (37.1) | 17 (48.6) |
| Week 6 ～ Week ≤ 8 | 35 | 3 (8.6) | 11 (31.4) | 21 (60.0) |

Source：A1305 試験-Table14.3-1.2
M は各評価時期の開始時点での SAF 被験者数，M を分母として割合（%）を算出した。
同一の評価時期に，複数の実投与法がある被験者は，最上位の実投与法に分類した。
実投与法の分類には，Visit 1 以前より継続している降圧治療は考慮しなかった。

### （2）有害事象

治療期における発現時の実投与法別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況を Table 4-12 に示す。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-12 発現時の実投与法別の有害事象，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現状況：治療期（A1305 試験，SAF）**

| | LCZ 200 mg<br>N = 35<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 32<br>n (%) | LCZ 400 mg + 降圧薬<br>N = 21<br>n (%) | 全被験者<br>N = 35<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 7 (20.0) | 4 (12.5) | 7 (33.3) | 17 (48.6) |
| 副作用 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 2 (5.7) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：A1305 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，及び Table 14.3.1-1.6

**1）有害事象**

治療期における発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-13 に示す。

全被験者における有害事象の発現率は 48.6%（17/35 名）であった。

SOC 別では，全被験者で，感染症および寄生虫症（22.9%）の発現率が最も高く，次いで，臨床検査（17.1%），代謝および栄養障害（14.3%），神経系障害（2.9%）の順であった。

PT 別では，全被験者で，鼻咽頭炎（17.1%）の発現率が最も高く，次いで，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.6%），高尿酸血症（5.7%）の順に高く，その他の有害事象は各 1 名（2.9%）の発現であった。

**Table 4-13 発現時の実投与法別の有害事象発現被験者数及び発現率：治療期（A1305 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 35<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 32<br>n (%) | LCZ 400 mg + 降圧薬<br>N = 21<br>n (%) | 全被験者<br>N = 35<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 7 (20.0) | 4 (12.5) | 7 (33.3) | 17 (48.6) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | |
| 合計 | 3 (8.6) | 2 (6.3) | 3 (14.3) | 8 (22.9) |
| 膀胱炎 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (2.9) | 2 (6.3) | 3 (14.3) | 6 (17.1) |
| 咽頭炎 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 臨床検査 | | | | |
| 合計 | 4 (11.4) | 0 (0.0) | 2 (9.5) | 6 (17.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (5.7) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 3 (8.6) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 35<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 32<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>+ 降圧薬<br>N = 21<br>n (%) | 全被験者<br>N = 35<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 尿中蛋白陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 1 (2.9) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 合計 | 2 (5.7) | 1 (3.1) | 2 (9.5) | 5 (14.3) |
| 脂質異常症 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 痛風 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 高脂血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 1 (2.9) |
| 高尿酸血症 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 2 (5.7) |
| 神経系障害 | | | | |
| 合計 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |

Source：A1305 試験-Table 14.3.1-1.1
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の有害事象を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。

### 2）副作用

治療期における発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-14 に示す。

副作用は，全被験者 35 名のうち 2 名（5.7%）に 2 件（血中ビリルビン増加及び高尿酸血症）発現した。

**Table 4-14　発現時の実投与法別の副作用発現被験者数及び発現率：治療期（A1305 試験，SAF）**

| SOC<br>PT | LCZ 200 mg<br>N = 35<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 32<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>+ 降圧薬<br>N = 21<br>n (%) | 全被験者<br>N = 35<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 2 (5.7) |
| 臨床検査 | | | | |
| 合計 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 代謝および栄養障害 | | | | |
| 合計 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 1 (2.9) |
| 高尿酸血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 1 (2.9) |

Source：A1305 試験-Table 14.3.1-1.3
SOC は英語名のアルファベット順に，SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の副作用を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で，同一の SOC の中で複数の副作用を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一の被験者が，同一の実投与法で複数の副作用を発現した場合，実投与法の合計では 1 名として集計した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**3）重症度別の有害事象**

治療期に報告された有害事象の重症度は，いずれも軽度又は中等度であり，高度の有害事象は認められなかった（A1305 試験-Table 14.3.1-1.2）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

本試験では，死亡の報告はなかった。

**2）重篤な有害事象**

治療期における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 4-15 に，重篤な有害事象の一覧を Table 4-16 に示す。

重篤な有害事象は，全被験者 35 名中 1 名に 2 件（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）が発現した。当該被験者において，Day 1 の AST は正常範囲内，ALT はわずかに正常範囲上限を超えていた。Day 10 に AST 及び ALT とも正常範囲上限の 8 倍超に上昇した。肝機能異常に伴う兆候及び症状は認められなかった。有害事象の発現により Day 12 から Day 18 まで治験薬の投与は一時的に中断された。AST 及び ALT は，それぞれ Day 18 及び Day 22 には正常範囲内にもどった。当該被験者の総ビリルビン値は試験期間を通して正常であった。治験薬の投与再開後は肝機能に関する臨床検査異常値は認められなかった。治験担当医師は，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いずれも治験薬との関連を否定できると判断した。当該被験者はアルコールアレルギーを有しており，Day 10 の 2 日前にビールを 500 mL 飲んだため，治験担当医師はアルコールの影響を否定できないと判断した。

**Table 4-15　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（A1305 試験，SAF）**

| PT | LCZ 200 mg<br>N = 35<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>N = 32<br>n (%) | LCZ 400 mg<br>+ 降圧薬<br>N = 21<br>n (%) | 全被験者<br>N = 35<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |

Source：A1305 試験-Table 14.3.1-1.5
PT は英語名のアルファベット順に提示した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-16 発現時の実投与法別の重篤な有害事象の一覧：治療期（A1305 試験，SAF）**

| 実投与法 | 実施国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 有害事象(PT) | 発現日(日)[a] | 消失日(日)[a] | 持続期間(日) | 重症度 | 関連 | 処置[b] | 治療[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LCZ 200 mg | JPN/1503002 | 53/M/AS | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 22 | 13 | 軽度 | 否定できる | 3 | 1 |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 18 | 9 | 軽度 | 否定できる | 3 | 1 |

Source：A1305 試験-Listing 14.3.2-1.2
実施国：JPN = 日本
性別：M = 男性
人種：AS = アジア人
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 処置：1 = なし，2 = 治験薬の用量調整，3 = 治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
c) 治療：1 = 薬物又は薬物以外の治療なし，10 = 薬物又は薬物以外の治療あり

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

本試験では，中止に至った有害事象の報告はなかった。

#### 2）その他の重要な有害事象

本試験では，血管浮腫が疑われる事象の報告はなかった。

### （5）臨床検査

#### 1）血液学的検査

全被験者において，いずれの血液学的検査項目もベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A1305 試験-Table 14.3-2.1）。
血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動があった被験者は認められなかった（A1305 試験-Table 14.3-2.2）。

#### 2）血液生化学的検査

血液生化学的検査項目は，ほぼすべての項目でベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（A1305 試験-Table 14.3-2.1）。

血液生化学的検査の注目すべきベースラインからの変動は，全被験者 35 名のうち，「BUN の 50%超の増加」及び「T-Bil の 100%超の増加」がそれぞれ 5 名（14.3%），「ALT の 150%超の増加」及び「カリウムの 20%超の増加」がそれぞれ 2 名（5.7%），並びに「AST の 150%超の増加」，「CK の 300%超の増加」，及び「カリウムの 20%超の減少」がそれぞれ 1 名（2.9%）に認められた（A1305 試験-Table 14.3-2.2）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

治療期における投与法別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合を Table 4-17 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」に該当した被験者は全被験者 35 名中 2 名（5.7%）で，「カリウムが 5.5 mmol/L 超」に該当した被験者は認められなかった。「カリウムが 3.5 mmol/L 未満」に該当した 2 名の被験者は，治験薬の休薬なく試験を完了し，試験終了時のカリウム値は正常範囲内であった。BUN，血清クレアチニン，及び Na が同基準に該当した被験者は認められなかった。

**Table 4-17 投与法別のカリウム，BUN，血清クレアチニン，Na の注目すべき測定値の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1305 試験，SAF）**

| | | LCZ 200 mg N = 3 | | LCZ 400 mg N = 11 | | LCZ 400 mg + 降圧薬 N = 21 | | 全被験者 N = 35 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床検査項目 | 基準 | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) | 合計 | n (%) |
| カリウム | ≥ 6.0 mmol/L | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 0 (0.0) |
| | > 5.5 mmol/L | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 0 (0.0) |
| | < 3.5 mmol/L | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 2 (9.5) | 35 | 2 (5.7) |
| BUN | > 14.28 mmol/L | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 0 (0.0) |
| 血清クレアチニン | > 176.8 µmol/L | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 0 (0.0) |
| Na | < 130 mmol/L | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 0 (0.0) |

Source：A1305 試験-Table 14.3-2.5

### （6）その他の安全性評価項目

#### 1）バイタルサイン

体重の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，全被験者で−0.82（1.545） kg であった（A1305 試験-Table 14.3-3.1）。

坐位及び立位の脈拍数の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，全被験者でそれぞれ−3.6（9.92） bpm 及び−0.7（10.57） bpm であった（A1305 試験-Table 14.3-3.2 及び Table 14.3-3.3）。

治療期における投与法別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とのその割合を Table 4-18 に示す。

全被験者 35 名のうち，体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者は，ベースライン後のいずれかの評価時点で 3 名（8.6%）に認められたが，ベースライン時の 3 名（8.6%）と同数であった。ベースライン後の 3 名のうち，浮動性めまいを発現した被験者は認められなかった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 4-18 投与法別の体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者数とその割合：治療期（A1305 試験，SAF）**

| | LCZ 200 mg N = 3 | | LCZ 400 mg N = 11 | | LCZ 400 mg ＋降圧薬 N = 21 | | 全被験者 N = 35 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | N’ | n (%) | N’ | n (%) | N’ | n (%) | N’ | n (%) |
| ベースライン | 3 | 0 (0.0) | 11 | 3 (27.3) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 3 (8.6) |
| Week 1 | 3 | 0 (0.0) | 11 | 2 (18.2) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 2 (5.7) |
| Week 2 | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 0 (0.0) |
| Week 4 | 3 | 0 (0.0) | 11 | 1 (9.1) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 1 (2.9) |
| Week 6 | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 0 (0.0) | 35 | 0 (0.0) |
| Week 8 | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 1 (4.8) | 35 | 1 (2.9) |
| 最終評価時 | 3 | 0 (0.0) | 11 | 0 (0.0) | 21 | 1 (4.8) | 35 | 1 (2.9) |
| Any visit (post-baseline) | 3 | 0 (0.0) | 11 | 2 (18.2) | 21 | 1 (4.8) | 35 | 3 (8.6) |

Source：A1305 試験-Table 14.3-3.6
坐位から立位への体位変換時に，収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した場合に「体位変換による血圧変化」と定義した。
N’ = 坐位及び立位の収縮期血圧及び拡張期血圧が測定された被験者数
n = 体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者数，% = (n／N’) × 100
‘Any visit（post-baseline）’では，同一被験者が複数の評価時点で体位変換による血圧変化の基準に該当した場合も 1 名とした。

**2）心電図**

ベースライン及び最終評価時の心電図において，「臨床的に意味のある所見」は認められなかった（A1305 試験-Table14.3-3.7）。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

# 5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，評価資料とした臨床試験の LCZ 群において，治療期に発現した国内外のすべての死亡，並びに日本人に発現したその他の重篤な有害事象及び Angioedema Adjudication Committee で「血管浮腫」と判定された有害事象（重要な有害事象）の叙述を試験ごと，投与群ごとに示す。なお，評価資料とした臨床試験のうち退薬期を設定した A2219 試験及び A2201 試験において，上記に該当する死亡，その他の重篤な有害事象，及び重要な有害事象の発現は認められなかった。

## 5.1 A2219 試験（死亡）

該当なし。

## 5.2 A2219 試験（重篤な有害事象）

該当なし。

## 5.3 A2219 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.4 A2201 試験（死亡）

該当なし。

## 5.5 A2201 試験（重篤な有害事象）

該当なし。

## 5.6 A2201 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.7 A2223 試験（死亡）

該当なし。

## 5.8 A2223 試験（重篤な有害事象）

該当なし。

## 5.9 A2223 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.10 A1306 試験（死亡）

該当なし。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 5.11 A1306 試験（重篤な有害事象）

### 被験者 A1306-1614019 – 冠動脈硬化症，肝胆道系疾患

**投与群**：LCZ 400 mg 群

**被験者背景**：62 歳，女性，アジア人

**事象**：1. 重篤な有害事象（冠動脈硬化症，肝胆道系疾患），2. 有害事象（冠動脈硬化症，肝胆道系疾患）による治験薬の投与中止

本被験者の試験組入れ時の高血圧罹病期間は 11 年であった。重篤な有害事象に関連する既往歴又は現病歴は報告されなかった。試験組入れ時に存在した疾患は，脂質異常症，左室肥大，右脚ブロック，肥満，2 型糖尿病，非アルコール性脂肪性肝炎，白内障，腰部脊柱管狭窄症，甲状腺嚢腫，不眠症，胃食道逆流性疾患，及び骨粗鬆症であった。試験組入れ前に直近で服用していた降圧薬は amlodipine besilate であった。併用薬に rosuvastatin calcium，lansoprazole，triazolam，metformin hydrochloride，insulin lispro，insulin glargine，etizolam，mecobalamin，teprenone，risedronate sodium，loxoprofen sodium，rebamipide，及び organ lysate standardized があった。

治験薬を服用する前の肝機能検査値は正常範囲内であった。観察期（2012 年 10 月 29 日～2012 年 11 月 18 日）を完了後，被験者は二重盲検治療期に移行した（2012 年 11 月 19 日）。同日の msSBP / msDBP は 154.5/94.3 mmHg であった。ベースライン来院時（2012 年 11 月 19 日）に ABPM を実施し，2012 年 11 月 20 日（Day 1）に LCZ 400 mg 群にランダム化され，治験薬の初回投与を受けた。

2013 年 1 月 09 日（Day 51），心窩部に疼痛及び異常感（abnormal sensation）が約 10 分間，胸部に絞扼感（tightness）及び疼痛［苦悶感（oppression）］が約 1 時間持続したため被験者は，医療機関 A を受診した。座位でいる間も心窩部痛及び悪心があった。医療機関 A では心電図検査を受けた。Glyceryl trinitrate 投与後に心電図は改善した。同日（Day 51），被験者は医療機関 B へ紹介された。医療機関 B でコンピュータ断層撮影（CT）検査を受けた結果，狭心症／心筋梗塞及び冠動脈に狭窄）が 3 箇所認められた。肝・胆道系の酵素値が上昇していた。被験者の肝機能検査値を下表に示す。被験者は薬物不明の点滴を受け，nicorandil，acetylsalicylic acid，lansoprazole，及び clopidogrel bisulfate が投与された。心窩部痛は同日に緩和した。心窩部痛発現後，同日に疲労及び食欲不振が発現した。2013 年 1 月 09 日，本被験者は冠動脈硬化症（高度）及び肝胆道系疾患（高度）と診断された。

2013 年 1 月 10 日，暗色尿も認められたが，暗色尿は同日に改善した。被験者は同日，黄疸と診断された。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 5-1 被験者 A1306-1614019 の肝機能検査値**

| Test | 検査（正常範囲） | 20-Nov-2012 | 09-Jan-2013 | 11-Jan-2013 | 15-Jan-2013 | 22-Jan-2013 | 31-Jan-2013 | 09-Feb-2013 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Day | | 1 | 51 | 53 | 57 (Follow-up) | 64 (Follow-up) | 73 (Follow-up) | 82 (Follow-up) |
| 中央検査機関 | | | | | | | | |
| Albumin | 35 - 52 g/L | 45 | | 41 | | 38 | 43 | 41 |
| Bilirubin | 3 - 21 umol/L | 17 | | 60 | | 7 | 12 | 14 |
| ALT | 0 - 33 U/L | 15 | | 456 | | 18 | 14 | 14 |
| AST | 0 - 31 U/L | 19 | | 378 | | 15 | 23 | 23 |
| ALP | 35 - 10 U/L | 76 | | 308 | | 122 | 100 | 90 |
| GGT | 5 - 36 U/L | 22 | | 186 | | 70 | 51 | 37 |
| Prothrombin time | 9.4 - 12.5 seconds | | | | | 10.2 | 9.4 | 9.6 |
| 医療機関 B | | | | | | | | |
| Bilirubin total | 0.2 - 1.2 mg/dL | | 1.4 | 3.4 | 0.9 | | | |
| ALT | 4 - 44 U/L | | 248 | 462 | 82 | | | |
| ALP | 104 - 338 U/L | | 811 | 980 | 491 | | | |
| GGT | 16 - 73 U/L | | 155 | 207 | 114 | | | |

ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, GGT: Gamma glutamyl transferase

これらの事象（冠動脈硬化症，肝胆道系疾患）により治験薬の投与は中止され，被験者に対する治験薬の最終投与日は 2013 年 1 月 10 日（Day 52）であった。2013 年 1 月 11 日，これらの事象（冠動脈硬化症，肝胆道系疾患）により本被験者は治験を中止した。医療機関 B で腹部超音波検査を受けた結果，胆泥が認められたものの胆石はなかった（胆嚢壁にわずかな肥大が認められた）。被験者は 2013 年 1 月 15 日（治験薬の最終投与後 5 日）に入院し，心臓カテーテル検査を受けた結果，右冠動脈に慢性閉塞性病変（chronic obstructive lesion）が認められた。2013 年 1 月 15 日から ursodeoxycholic acid を服用し，翌日（2013 年 1 月 16 日）退院した。

2013 年 1 月 22 日（治験薬の最終投与後 12 日）に実施された超音波検査では，軽度の脂肪肝及び小さな胆石が認められた。医療機関 B の主治医は次のとおり述べた；2013 年 1 月 11 日，医療機関 B で腹部超音波検査を実施した結果，被験者に胆泥が認められたが胆石はなく（胆嚢壁にわずかな肥大が認められた），抗生物質を使用せずに炎症は改善しており，胆石が排出された可能性がある。

2013 年 2 月 09 日現在（治験薬の最終投与後 30 日），肝胆道系疾患は消失したと考えられる。2013 年 1 月 22 日現在（治験薬の最終投与後 12 日），冠動脈硬化症は未回復であった。

治験担当医師は，事象（肝胆道系疾患）と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，胆石の排出が引き金となり肝胆道系障害が引き起こされた可能性が高いと考えられるが，肝胆道系疾患と治験薬との関連は完全に否定できないと述べた。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

治験担当医師は，事象（冠動脈硬化症）と治験薬との関連を否定できると判断した。治験担当医師は，本被験者は素因として高血圧，2 型糖尿病，脂質異常症，肥満，22 年間の喫煙歴を有する高リスク群の患者であり，本事象は治療期用治験薬の投与開始約 2 ヵ月後の発現であり，本事象は患者素因によるものと考える，と述べた。

### 被験者 A1306-1634011 – くも膜下出血

**投与群：**LCZ 200 mg 群

**被験者背景：**75 歳，女性，アジア人

**事象：**1. 重篤な有害事象（くも膜下出血），2. 有害事象（くも膜下出血）による治験薬の投与中止

本被験者の試験組入れ時の高血圧罹病期間は 21 年であった。重篤な有害事象に関連する既往歴又は現病歴は報告されなかった。試験組入れ時に存在した疾患は，骨粗鬆症及び不眠症であった。試験組入れ前に直近で服用していた降圧薬は amlodipine besilate であった。併用薬に alfacalcidol，raloxifene hydrochloride，lormetazepam，及び brotizolam があった。

観察期（2012 年 9 月 12 日～2012 年 10 月 03 日）を完了後，被験者は二重盲検治療期に移行（2012 年 10 月 04 日）した。同日の msSBP / msDBP は 172.3/89.5 mmHg であった。ベースライン来院時（2012 年 10 月 04 日）に ABPM を実施し，2012 年 10 月 05 日（Day 1）に LCZ 200 mg 群にランダム化され，治験薬の初回投与を受けた。

2012 年 10 月 12 日（Day 8），被験者の平均座位血圧は 165.0/84.0 mmHg であった。2012 年 10 月 16 日（Day 12）～2012 年 10 月 18 日（Day 14）の間，血圧の上昇がみられた（収縮期血圧は 180～190 mmHg 台，拡張期血圧は不明であった）。2012 年 10 月 18 日（Day 14），突然，重度の頭痛が起こったことにより（血圧は 200/120 mmHg）治験薬の投与は中止された。本被験者は治験参加を中止し，amlodipine besilate が投与された。同日，被験者の息子から被験者は脳出血の疑いで病院へ紹介されたと連絡があった。被験者は，頭痛の訴えはあるものの自制内で意識は明瞭であった。被験者の血圧は 162/83 mmHg であった。2012 年 10 月 19 日（治験薬投与中止の翌日），脳血管造影（撮影）が実施された結果，もやもや血管が破裂（moyamoya vessels rupture）したことによるくも膜下出血（重度）と診断され，同日入院した。精査の結果，被験者にはシェーグレン症候群の可能性があり，自己免疫疾患を伴うもやもや病であることが疑われた。2012 年 10 月 29 日，被験者の意識は明瞭であり，明白な神経学的異常（neurological abnormality）所見はなく，くも膜下出血は洗い流されていた。治療には rocuronium bromide，propofol，pentazocine hydrochloride，lansoprazole，nicardipine hydrochloride，dopamine hydrochloride，trichlormethiazide，magnesium oxide，valsartan，及び zolpidem tartrate が投与された。2012 年 11 月 01 日，被験者は退院し，事象（くも膜下出血）は同日に消失したと考えられた。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

**Table 5-2 被験者 A1306-1634011 の血圧測定値**

| Date of measurements | 12-Sep-2012 | 26-Sep-2012 | 04-Oct-2012 | 12-Oct-2012 | 18-Oct-2012 |
|---|---|---|---|---|---|
| Day | −23 | −9 | −1 | 8 | 14 |
| Study measurement | | | | | |
| msSBP (mmHg) | 150.0 | 176.3 | 172.3 | 165.0 | |
| msDBP (mmHg) | 78.0 | 86.3 | 89.5 | 84.0 | |
| Home blood pressure | | | | | |
| SBP (mmHg) | | | | | 200 |
| DBP (mmHg) | | | | | 120 |
| Blood pressure measured at hospital | | | | | |
| SBP (mmHg) | | | | | 162 |
| DBP (mmHg) | | | | | 83 |

治験担当医師は，本事象（くも膜下出血）と治験薬との関連を否定できないと判断した。治験担当医師は，以下のように述べた；二重盲検治療開始後 2 週間で血圧値が 172/89 mmHg から 165/84 mmHg へ低下し，一定の効果を認め，降圧効果の発現は妥当だと考える。くも膜下出血の原因の 1 つであるといわれている高血圧発作は，降圧薬を内服している高血圧患者には珍しくなく，外因性の原因の可能性も考えられるが，原因の特定は困難である。しかし，降圧剤内服中の今回の発作は，薬効のポテンシャルにも問題が無いとは言えず，結果的には治験薬との関連は否定できないと判断した（本事象は，もやもや血管の破裂によるくも膜下出血であるが，治験参加時はもやもや病を疑う所見はなく，また，被験者も知りえていなかった）。

## 5.12 A1306 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.13 A2316 試験（死亡）

該当なし。

## 5.14 A2316 試験（重篤な有害事象）

### 被験者 A2316-6022007 – 不整脈

**発現時実投与法：**LCZ 100 mg

**被験者背景：**73 歳，女性，アジア人

**事象：**1. 重篤な有害事象（不整脈），2. 有害事象による治験薬の投与中止（不整脈）

本被験者の試験組入れ時の高血圧罹病期間は 13 年であった。関連のある既往歴は報告されなかった。家族歴に高血圧があった。現病歴に 2 型糖尿病，高脂血症，便秘，末梢動脈閉塞性疾患，及び皮膚感染（左第 2 趾）があった。試験組入れ前に直近で服用していた降圧薬は amlodipine

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

besilate，blopress plus，及び carvedilol であった。併用薬に glimepiride，limaprost alfadex，polygala senega syrup，prunus serotina，prunus armeniaca seed extract，montelukast sodium，loratadine，loxoprofen sodium，cefdinir，rebamipide，bromhexine hydrochloride，及び rosuvastatin calcium があった。

観察期（2013 年 2 月 25 日～2013 年 3 月 25 日）を完了後，2013 年 3 月 25 日に Visit 201 が実施され，msSBP / msDBP は 171/102.75 mmHg であった。被験者は 2013 年 3 月 26 日に二重盲検治療期に移行し，Day 1（2013 年 3 月 26 日），LCZ 100 mg にランダム化された。

Day 18（2013 年 4 月 12 日）の治験来院時，被験者の msSBP / msDBP は 165.5/100.75 mmHg であり，被験者は高度の不整脈と診断された。本事象（不整脈）のため治験薬の投与は中止となった。被験者に対する治験薬の最終投与日は Day 17（2013 年 4 月 11 日）であり，その翌日（2013 年 4 月 12 日）に当該被験者の治験参加は中止された。治験薬の最終投与後 6 日の 2013 年 4 月 17 日，被験者は健康状態不良のためクリニックを受診し，ECG を実施後に心房細動と診断された。心房細動に対して pilsicainide hydrochloride 1 回 50 mg，1 日 2 回投与が処方された。

翌日（2013 年 4 月 18 日）の朝，ふらふら感及び眼前暗黒感（darkness before the eyes）（3 回以上）が発現し，被験者は嘔吐・意識消失して入院となった。入院時に実施した ECG の結果，PQ 延長及び QRS 延長が認められた。被験者の日本式昏睡尺度のスコアは I-1，血糖値は 159 であり，頻回の心休止（repeated heart pauses）（1.8 秒）が認められた。同日（2013 年 4 月 18 日）のその後，被験者に 3.4 秒の心停止が発現した。被験者にアダムス・ストークス発作が認められ，同日（2013 年 4 月 18 日）に一時ペーシングが留置された。被験者は冠動脈血管造影（CAG）を受けたが，異常は示されなかった。治験担当医師の報告によると，第一度房室（AV）ブロックが認められ，これはその後モビッツ II 型第 2 度房室ブロックへと進展し，pilsicainide hydrochloride が原因である可能性が高いと考えられた。Pilsicainide hydrochloride の投与が中止されたが，被験者の発作性心房細動（PAF）は持続した。治験薬の最終投与後 14 日の 2013 年 4 月 25 日，恒久ペースメーカーの植込みが行われたが，同日の夜に心房粗動を疑う波形が認められた。Bisoprolol fumarate 及び pilsicainide hydrochloride の投与が行われたが，心房細動は引き続き認められた。被験者の心拍数が 80～90 bpm の範囲に低下し，リズムコントロールは中止され（日付詳細不明），bisoprolol fumarate は継続された。Warfarin の投与量が 2 mg/日から 1.5 mg/日に減量された（その理由及び投与期間は不明）。治験薬の最終投与後 22 日の 2013 年 5 月 3 日，被験者は退院となった。2013 年 5 月 3 日の時点において，被験者の状態（不整脈）は改善傾向にあると判断された。

治験担当医師は，本事象（不整脈）と治験薬との関連を否定できると判断し，本事象の発現は carvedilol のウォッシュアウトが要因と考えると述べた。

## 5.15 A2316 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

## 5.16 A2319 試験（死亡）

該当なし。

## 5.17 A2319 試験（重篤な有害事象）

該当なし。

## 5.18 A2319 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.19 A2216 試験（死亡）

### 被験者 A2216-1041031 – 慢性胆嚢炎，心筋梗塞，肺塞栓症

**被験者背景：**72 歳，男性，白人

**投与群：**LCZ696 群

**事象：**1. 死亡（心筋梗塞，肺塞栓症），2. 重篤な有害事象（慢性胆嚢炎，心筋梗塞，肺塞栓症）

本被験者の試験組入れ時の高血圧罹病期間は 4 年であった。関連のある既往歴に心筋梗塞，心臓ペースメーカー挿入，及び膵炎があった。現病歴に高尿酸血症（1994 年），変形性関節症，冠動脈疾患（いずれも 2007 年から），慢性腎臓病，高脂血症，下肢静止不能症候群（いずれも 2008 年から），及び 2 型糖尿病（2011 年）があった。関連のある併用薬に acetylsalicylic acid，allopurinol，carvedilol，diclofenac，glimepiride，insulin，pregabalin，pramipexole dihydrochloride，及び simvastatin があった。試験組入れ前に直近で服用していた降圧薬は ramipril であった。

2014 年 2 月 13 日，被験者は観察期に組み入れられ，翌日（2014 年 2 月 14 日）からプラセボの投与が開始された。2014 年 3 月 6 日，観察期を完了した。被験者はランダム化され，Day 1（2014 年 3 月 7 日）から LCZ696 の投与が開始された。

2014 年 3 月 6 日，msSBP / msDBP は 169/95 mmHg であった。Day 27（2014 年 4 月 3 日），msSBP / msDBP は 147/83 mmHg であった。

Day 33（2014 年 4 月 8 日），被験者は慢性胆嚢炎が高度に悪化したため入院となった。冠動脈疾患（併存疾患，非重篤）も認められた。同日（2014 年 4 月 8 日），内視鏡的逆行性胆道膵管造影で胆汁うっ滞性に関するパラメータの異常な増加が認められた。超音波スキャンで肝臓内に穿孔の存在が疑われた（日付詳細不明）。Day 35（2014 年 4 月 10 日），AST 値は 69 U/L（正常範囲：10～50 U/L），ALT 値は 79 U/L（正常範囲：10～50 U/L），GGT 値は 696 U/L（正常範囲：10～66 U/L），アルカリホスファターゼ値は 540 U/L（正常範囲：40～129 U/L），ビリルビン値は 1.40 mg/dL（正常範囲：0.10 ～ 1.20 mg/dL），CRP 値は 14.23 mg/dL（正常範囲：≤ 0.50 mg/dL），及び WBC 値は 8.4 nL（正常範囲：4.3～10 nL）であった。Day 39（2014 年 4 月 14 日），腹腔鏡下胆嚢摘出術を行ったが，穿孔の兆候はみられなかった。Day 41（2014 年 4 月 16 日），リパーゼ値は 123 μ/L（正常範囲：≤ 60 μ/L），ビリルビン値は 1.79 mg/dL（反復測定で

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

1.30 mg/dL），ALT 値は 121 U/L，AST 値は 74 U/L，アルカリホスファターゼ値は 388 U/L，GGT 値は 506 U/L，CRP 値は 21.75 mg/dL，及び WBC 値は 10.5 nL であった。Day 42（2014 年 4 月 17 日），ALT 値は 86 U/L，AST 値は 34 U/L，アルカリホスファターゼ値は 333 U/L，GGT 値は 418 U/L，リパーゼ値は 75 μ/L，総ビリルビン値は 0.70 mg/dL，CRP 値は 12.90 mg/dL，及び WBC 値は 8.9 nL であった。ステントが留置された（日付詳細不明）。本事象（慢性胆嚢炎）に対する治療として ciprofloxacin の投与が行われた。本事象による LCZ696 投与に対する措置はなかった。本事象（慢性胆嚢炎）は Day 43（2014 年 4 月 18 日）に消失したと判断され，被験者は退院した。

Day 87（2014 年 6 月 1 日），被験者は心筋梗塞及び肺塞栓症（いずれも高度）を発現した。同日，これらの事象により被験者は死亡した（治験薬の最終投与日：2014 年 6 月 1 日）。剖検は実施されなかった。これ以上の詳細は報告されなかった。

治験担当医師は，本事象（慢性胆嚢炎，心筋梗塞，肺塞栓症）と LCZ696 との関連を否定できると判断した。

## 5.20 A2216 試験（重篤な有害事象）

該当なし。

## 5.21 A2216 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.22 A2219E1 試験（死亡）

該当なし。

## 5.23 A2219E1 試験（重篤な有害事象）

### 被験者 A2219E1-002500003 – 虫垂炎

**被験者背景：**47 歳，男性，アジア人

**発現時実投与法：**LCZ696 200 mg

**事象：**重篤な有害事象（虫垂炎）

本被験者（47 歳のアジア人男性）の試験組入れ時の高血圧罹病期間は 5.0 年であった。関連のある既往歴は報告されなかった。現病歴に季節性アレルギーがあった。試験組入れ前に直近で服用していた降圧薬は candesartan cilexetil であった。

被験者は，2010 年 10 月 8 日，A2219 試験において LCZ 100 mg 群にランダム化された。被験者は 2010 年 12 月 7 日に A2219 試験を完了し，同日（Day 1）より長期投与試験（A2219E1 試験）において引き続き LCZ696 200 mg 1 日 1 回の投与を受けた。長期投与試験（A2219E1 試験）において併用薬は報告されなかった。Day 1（2010 年 12 月 7 日）の被験者の msSBP / msDBP は 130/89 mmHg であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

Day 29（2011 年 1 月 4 日），msSBP / msDBP は 141/94 mmHg であった。治験担当医師は，被験者の血圧は低下傾向にあったことから治験薬を増量しなかったと述べた。Day 60（2011 年 2 月 4 日），msSBP / msDBP は 129/92 mmHg であり，血圧値は再度増量の基準を満たしていた。しかし，治験担当医師は，msSBP が 140 mmHg 未満であったことから増量はしなかった。被験者は LCZ696 200 mg 1 日 1 回の服用を継続した。

Day 115（2011 年 3 月 31 日）の 1 日のみ，被験者は 1 回分の治験薬（LCZ696 200 mg 1 日 1 回）の服用を忘れた。同日（2011 年 3 月 31 日），被験者は発熱を呈し，3 日後の 2011 年 4 月 3 日には水性下痢を呈した。Day 119（2011 年 4 月 4 日），臨床検査の結果は，白血球（WBC）$11.9 \times 10^3/\mu L$（正常範囲：3.5～9.2），ヘマトクリット 41.3%（正常範囲：40.2～49.2），リンパ球数 15.4%（正常範囲：21.2～51），血小板分布幅 14.4%（正常範囲：15～17），単球 6.3%（正常範囲：3.1～8.0），顆粒球 78.3%（正常範囲は未入手），C-反応性蛋白 8.0 mg/dL（正常範囲上限：0.3），血小板クリット 0.177%（正常範囲：0.16～0.35）であった。被験者の症状に対して，levofloxacin，sitafloxacin hydrate，doripenem，mosapride citrate，rebamipide，及び *clostridium butyricum* の投与が行われた。Day 124（2011 年 4 月 9 日），被験者は腹部の X 線検査，CT スキャン，及び血液検査を受け，虫垂炎が判明した。被験者は中等度の虫垂炎と診断され，同日（2011 年 4 月 9 日）に入院となった。同日（2011 年 4 月 9 日），虫垂炎に対する外科手術が実施された。本事象に対するその他の治療に loxoprofen sodium，dequalinium chloride，及び抗生物質（薬剤名不明）の投与があった。本事象（虫垂炎）のため，治験薬（LCZ696 200 mg 1 日 1 回）の投与は Day 124（2011 年 4 月 9 日）から Day 132（2011 年 4 月 17 日）まで一時的に中断された。被験者は Day 133（2011 年 4 月 18 日）に退院となり，一方，本事象は Day 158（2011 年 5 月 13 日）に消失したと判断された。被験者は Day 360（2011 年 12 月 1 日）に治験薬（LCZ696 200 mg 1 日 1 回）の最終投与を受け，当該試験を完了した。

治験担当医師は，本事象（虫垂炎）と治験薬との関連を否定できると判断した。

## 被験者 A2219E1-002900015 – 脳梗塞

**被験者背景：**75 歳，男性，アジア人

**発現時実投与法：**LCZ 200 mg

**事象：**1. 重篤な有害事象（脳梗塞），2. 有害事象（脳梗塞）による治験薬の投与中止

本被験者（75 歳のアジア人男性）の試験組入れ時の高血圧罹病期間は 17.0 年であった。関連のある既往歴に痛風があった。現病歴に季節性アレルギー，高尿酸血症，及び脂質異常症があった。試験組入れ前に直近で服用していた降圧薬は azelnidipine 及び irbesartan であった。

被験者は，2010 年 11 月 17 日，A2219 試験において LCZ 400 mg 群にランダム化された。同日（2010 年 11 月 17 日）の被験者のベースラインの msSBP / msDBP は 176/98 mmHg であった（Table 5-3）。被験者は 2011 年 1 月 18 日に A2219 試験を完了し，同日（Day 1）より長期投与試験（A2219E1 試験）において引き続き LCZ696 200 mg 1 日 1 回の投与を受けた。長期投与試験

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

（A2219E1 試験）における併用薬に allopurinol，rosuvastatin calcium，及び levocabastine hydrochloride 外用剤があった。Day 1（2011 年 1 月 18 日）の被験者の msSBP / msDBP は 162/77 mmHg であった。その後のほとんどの来院時に被験者の msSBP は 140 mmHg を上回ったままであり（範囲：138～175 mmHg），治験薬増量の基準を満たしていた。しかし，被験者の自宅での msSBP / msDBP が 130/65 mmHg 前後でコントロールされていたことから，治験担当医師は治験薬を増量しなかった。A2219 試験及び長期投与試験（A2219E1 試験）中の被験者の msSBP / msDBP 及び LCZ696 の投与量の詳細を Table 5-3 に示す。

**Table 5-3　被験者 A2219E1-002900015 の血圧測定値（msSBP / msDBP）（治験来院時の血圧値のみ）**

| Date | 17-Nov-2010 (Baseline) | 12-Jan-2011 (end of 8-week treatment) | 18-Jan-2011 (Day 1) | 01-Feb-2011 (Day 15) | 15-Feb-2011 (Day 29) | 18-Mar-2011 (Day 60) | 19-Apr-2011 (Day 92) | 18-May-2011 (Day 121) | 15-Jul-2011 (Day 179) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ← A2219 試験 → | | ← A2219E1 試験 → | | | | | | |
| msSBP/msDBP (mmHg) | 176/98 | 168/84 | 162/77 | 157/84 | 161/79 | 175/89 | 153/84 | 152/82 | 138/88 |
| LCZ696 投与量 (mg qd) | 400 | 0 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |

Day 217（2011 年 8 月 22 日），被験者は治験薬（LCZ696 200 mg 1 日 1 回）を服用した（時刻の詳細不明）。同日（2011 年 8 月 22 日）の夜，被験者は歩行不能，頭痛，流涎（saliva leaking），ふらふら感，浮動性めまい，及びろれつ不良（inarticulate）を発現した。これらの症状は翌日（2011 年 8 月 23 日，治験薬の最終投与後 1 日）の朝までに改善せず，被験者は嘔吐を呈し，内服剤を服用することができなかった。左小脳性運動失調がみられ，同日（2011 年 8 月 23 日）被験者は入院となった。入院時，被験者の血圧（BP）は 193/104 mmHg 及び酸素飽和度（SpO2）は室内気で 100%であった。同日（2011 年 8 月 23 日），被験者は頭部 CT スキャン及び MRI 検査を受けたが，異常所見は認められなかった。Day 219（2011 年 8 月 24 日），被験者に左不全麻痺［徒手筋力試験（MMT）4+レベル］，左中枢性顔面麻痺（left central facial paralysis），嚥下障害，及び構音障害が認められ，ワレンベルグ症候群が疑われた。被験者は頭部 MRI スキャンの再検査を受け（日付詳細不明），同検査により左延髄の脳梗塞（left bulbar cerebral infarction）が判明した。Day 221（2011 年 8 月 26 日），他院へ転院した。転院先での入院時の診断は左ワレンベルグ症候群であった。本事象（脳梗塞）に対する治療として argatroban，cilostazol，及び citicoline の投与が行われた。被験者は理学療法，嚥下訓練，及び経管栄養も受けた。血液検査の結果，炎症反応の亢進（increased inflammatory response）が認められ，また胸部 X 線検査により右下肺野に誤嚥性肺炎の所見が認められ，これに対する治療として ampicillin-sulbactam（Unacid）の投与が行われた（日付詳細不明）。本事象（脳梗塞）のため治験薬（LCZ696 200 mg 1 日 1 回）の投与は中止となり，このため，被験者に対する治験薬の最終投与日は Day 217（2011 年 8 月 22 日）であった。治験薬の最終投与後 4 日の 2011 年 8 月 26 日，被験者は血圧コントコールのため

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

irbesartan の服用を開始した。治験薬の最終投与後 8 日の 2011 年 8 月 30 日，被験者は当該試験を中止したが，引き続き入院していた。治験薬の最終投与後 69 日の 2011 年 10 月 30 日，被験者は退院となった。2011 年 12 月 9 日，被験者は治験担当医師を受診し，その際に，嚥下障害は消失し，食事は通常に戻ったが，歩行障害（左側への傾斜）は依然として持続していると報告した。同日（2011 年 12 月 9 日），被験者は，入浴中に身体の右側と左側とで温度感覚に差があるように感じ，右側で著明に温度感覚が低下しているとも報告した。同日（2011 年 12 月 9 日），被験者に頻脈（心拍数 119 bpm）が認められた。2011 年 12 月 9 日時点で，被験者は後遺症を残して回復したと判断された。

治験担当医師は，本事象（脳梗塞）と治験薬との関連を否定できないと判断した。

## 5.24 A2219E1 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.25 A1304 試験（死亡）

該当なし。

## 5.26 A1304 試験（重篤な有害事象）

該当なし。

## 5.27 A1304 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

## 5.28 A1305 試験（死亡）

該当なし。

## 5.29 A1305 試験（重篤な有害事象）

### 被験者 A1305-1503002 – AST 増加，ALT 増加

**発現時実投与法：**LCZ696 200 mg

**被験者背景：**53 歳，男性，アジア人

**事象：**重篤な有害事象（AST 増加，ALT 増加）

本被験者の試験組入れ時の高血圧罹病期間は 10 年であった。既往歴又は現病歴に逆流性食道炎，過敏性腸症候群，及びアルコールアレルギー（alcohol allergy）があった。併用薬に omeprazole 及び ramosetron hydrochloride があり，試験組入れ前に直近で服用していた降圧薬は aliskiren fumarate 及び amlodipine であった。

観察期（2012 年 8 月 27 日～2012 年 9 月 17 日）を完了後，被験者は治療期に移行し，2012 年 9 月 18 日（Day 1），治験薬 LCZ696 の 1 日 200 mg 投与が開始された。同日の msSBP は 182.75 mmHg，msDBP は 111.75 mHg であった。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

2012 年 9 月 27 日（Day 10），被験者に AST 増加（軽度）及び ALT 増加（軽度）が認められた。臨床検査の結果は，ALT 値が 352 U/L（正常範囲：≤41 U/L），AST 値が 336 U/L（正常範囲：≤37 U/L）であった。2012 年 9 月 28 日（Day 11），被験者の健康状態に変化はないことが確認され，その翌日（2012 年 9 月 29 日）から 2012 年 10 月 5 日（Day 18）まで治験薬の投与は一時的に中断された。被験者は 2012 年 9 月 27 日の 2 日前の 2012 年 9 月 25 日にビール（500 mL）を飲み，それ以降は飲酒をしていなかった。2012 年 10 月 1 日（Day 14），実施医療機関での臨床検査の結果は ALT 値が 181 U/L（正常範囲：≤41 U/L），AST 値が 50 U/L（正常範囲：≤37 U/L）であり，中央検査機関での臨床検査の結果は ALT 値が 176 U/L（正常範囲：≤41 U/L），AST 値が 50 U/L（正常範囲：≤37 U/L）であった。

2012 年 10 月 5 日（Day 18），臨床検査の結果は，実施医療機関の外注検査機関で測定した ALT 値が 78 U/L（正常範囲：5～45 U/L），AST 値が 25 U/L（正常範囲：10～40 U/L），及び中央検査機関で測定した ALT 値が 73 U/L（正常範囲：≤41 U/L），AST 値が 24 U/L（正常範囲：≤37 U/L）であった。AST 増加の事象は同日（2012 年 10 月 5 日）に消失したと判断された。

2012 年 10 月 9 日（Day 22），実施医療機関で実施した臨床検査の結果は，ALT 値が 40 U/L（正常範囲：≤41 U/L），AST 値が 17 U/L（正常範囲：≤37 U/L）であった。ALT 増加の事象は 2012 年 10 月 9 日（Day 22）に消失したと判断された。

本事象に関連する肝機能パラメータの要約を Table 5-4 に示す。

**Table 5-4　被験者 A1305-1503002 の肝機能検査値**

| 検査（正常範囲） | 18-Sep-2012 | 27-Sep-2012 | 01-Oct-2012 | 05-Oct-2012 | 09-Oct-2012 |
|---|---|---|---|---|---|
| Day | Day 1 | Day 10 | Day 14 | Day 18 | Day 22 |
| 中央検査機関 | | | | | |
| Albumin; g/L (35 - 52) | 49 | | 46 | 46 | |
| Bilirubin total; umol/L (3 - 21) | 5 | 17 | 9 | 9 | |
| ALT; U/L (0 - 41) | 48 | 352 | 176 | 73 | |
| AST; U/L (0 - 37) | 26 | 336 | 50 | 24 | |
| Alkaline phosphatase; U/L (40 - 129) | 110 | 147 | 155 | 122 | |
| GGT; U/L (8 - 61) | 80 | 255 | 270 | 192 | |
| Prothrombin time; seconds (9.4 - 12.5) | | | 10.3 | 10.2 | |
| 実施医療機関 | | | | | |
| ALT; U/L (0 - 41) | | | 181 | | 40 |
| AST; U/L (0 - 37) | | | 50 | | 17 |
| 実施医療機関の外注検査機関 | | | | | |
| ALT; U/L (5 - 45) | | | | 78 | |
| AST; U/L (10 - 40) | | | | 25 | |

治験担当医師は，被験者はアルコールアレルギーを有しており，2012 年 9 月 27 日の 2 日前にビール（500 mL）を摂取していることから，飲酒が影響した可能性を除外することはできないとの見解を示した。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST

被験者は 2012 年 11 月 28 日（Day 72）に治験薬の最終投与を受け，2012 年 11 月 29 日に試験を完了した。

治験担当医師は，AST 増加及び ALT 増加の事象と治験薬との関連を否定できると判断した。

## 5.30 A1305 試験（重要な有害事象：血管浮腫）

該当なし。

This document (090095a894fb8242 in docbase CREDI_BS) has been digitally signed with external signatures using Entrust PKI.
Signatures manifested as of 9/7/2021 8:30:53 AM, signing status at this time: Completed (1 of 1 signatures)
Approved for report publication by FUDANO YURI in Tokyo at Tue, Sep 07, 2021 17:30:00 JST