

審議結果報告書

令和 6 年 2 月 5 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①エンレスト錠50mg、②同錠100mg、③同錠200mg、④同粒状錠小児用12.5mg、⑤同粒状錠小児用31.25mg
[一 般 名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] ①、②、③令和 5 年 3 月 13 日
④、⑤令和 5 年 6 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 1 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、エンレスト錠 50mg、同錠 100mg 及び同錠 200mg の一部変更承認申請並びにエンレスト粒状錠小児用 12.5mg 及び同粒状錠小児用 31.25mg の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

エンレスト粒状錠小児用 12.5mg 及び同粒状錠小児用 31.25mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、エンレスト錠 50mg、同錠 100mg、同錠 200mg、同粒状錠小児用 12.5mg、及び同粒状錠小児用 31.25mg の再審査期間は残余期間（令和 12 年 6 月 28 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ①エンレスト錠 50 mg、②同錠 100 mg、③同錠 200 mg、④同粒状錠小児用
12.5 mg、⑤同粒状錠小児用 31.25 mg
[一 般 名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] ①、②、③令和 5 年 3 月 13 日
④、⑤令和 5 年 6 月 29 日

令和 6 年 1 月 9 日付の上記品目の審査報告書について、令和 6 年 1 月 26 日に開催された
医薬品第一部会の審議の結果、下記のとおり修正を行う。
この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
14*	脚注 4	約 50%の被験者（かつ各年齢グループで 36 例以上の被験者）が試験を完了した時点で早期有効中止を目的とした中間解析が計画されており、 <u>中間解析の実施を考慮して</u> 、目標症例数は 360 例（各群 180 例）と設定された。	約 50%の被験者（かつ各年齢グループで 36 例以上の被験者）が試験を完了した時点で早期有効中止を目的とした中間解析が計画されており、 <u>中間解析に伴う第一種の過誤確率の増大を考慮して</u> 、目標症例数は 360 例（各群 180 例）と設定された。

*審査報告（1）

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和6年1月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①エンレスト錠 50 mg、②同錠 100 mg、③同錠 200 mg、④同粒状錠小児用 12.5 mg、
⑤同粒状錠小児用 31.25 mg
- [一 般 名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①、②、③令和5年3月13日
④、⑤令和5年6月29日
- [剤形・含量] ①、②、③1 錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして 50、100 又は 200 mg 含有する錠剤
④、⑤カプセル型容器 1 個中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして 12.5 又は 31.25 mg 含有する錠剤
- [申 請 区 分] ①、②、③医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
④、⑤医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①

成人

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

小児

慢性心不全

②、③

成人

・慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

・高血圧症

小児

・慢性心不全

④、⑤

慢性心不全

(下線部今回追加)

[用法及び用量]

①

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表 (1 回投与量)

<u>体重</u>	<u>開始用量</u>	<u>第 1 漸増用量</u>	<u>第 2 漸増用量</u>	<u>目標用量</u>
<u>40 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>1.6 mg/kg</u>	<u>2.3 mg/kg</u>	<u>3.1 mg/kg</u>
<u>40 kg 以上 50 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
<u>50 kg 以上</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>200 mg</u>

②、③

<慢性心不全>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1回投与量）

<u>体重</u>	<u>開始用量</u>	<u>第1漸増用量</u>	<u>第2漸増用量</u>	<u>目標用量</u>
<u>40 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>1.6 mg/kg</u>	<u>2.3 mg/kg</u>	<u>3.1 mg/kg</u>
<u>40 kg 以上 50 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
<u>50 kg 以上</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>200 mg</u>

＜高血圧症＞

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回 200 mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回 400 mg を1日1回とする。

④、⑤

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1回投与量）

<u>体重</u>	<u>開始用量</u>	<u>第1漸増用量</u>	<u>第2漸増用量</u>	<u>目標用量</u>
<u>40 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>1.6 mg/kg</u>	<u>2.3 mg/kg</u>	<u>3.1 mg/kg</u>
<u>40 kg 以上 50 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
<u>50 kg 以上</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>200 mg</u>

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 11 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①エンレスト錠 50 mg、②同錠 100 mg、③同錠 200 mg、④同粒状錠小児用 12.5 mg、⑤同粒状錠小児用 31.25 mg
- [一 般 名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①、②、③令和 5 年 3 月 13 日、④、⑤令和 5 年 6 月 29 日
- [剤形・含量] ①、②、③1 錠中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして 50、100 又は 200 mg 含有する錠剤、④、⑤1 容器中にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物をサクビトリルバルサルタンとして 12.5 又は 31.25 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

①

成人

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

小児慢性心不全

②、③

成人

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

小児慢性心不全

高血圧症

④、⑤

小児慢性心不全

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

①

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表の通り体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1 回投与量）

体重	開始用量	第 1 漸増用量	第 2 漸増用量	目標用量
40 kg 未満	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
40 kg 以上 50 kg 未満	0.8 mg/kg	50 mg	100 mg	150 mg
50 kg 以上	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg

②、③

＜慢性心不全＞

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表の通り体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1 回投与量）

体重	開始用量	第 1 漸増用量	第 2 漸増用量	目標用量
40 kg 未満	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
40 kg 以上 50 kg 未満	0.8 mg/kg	50 mg	100 mg	150 mg
50 kg 以上	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg

＜高血圧症＞

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 1 回 400 mg を 1 日 1 回とする。

④、⑤

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表の通り体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1 回投与量）

体重	開始用量	第 1 漸増用量	第 2 漸増用量	目標用量
40 kg 未満	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
40 kg 以上 50 kg 未満	0.8 mg/kg	50 mg	100 mg	150 mg
50 kg 以上	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	45
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	45

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Novartis 社により創製された、サクビトリルによる NEP 阻害作用と VAL による AT₁ 受容体拮抗作用により、ナトリウム排泄作用、利尿作用、血管拡張作用等を発揮する薬剤である。

本邦において、本薬の錠剤は、2020 年 6 月に慢性心不全、2021 年 9 月に高血圧症に係る効能・効果で承認されている。また、本邦では、VAL を有効成分とする単味製剤の医薬品が、「高血圧症」の効能・効果で 6 歳以上の小児及び成人に対する用法・用量が承認されている。

海外では、「駆出率の低下を伴う慢性心不全（NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳ）の患者における心血管死及び心不全による入院のリスク軽減」の効能・効果について 2015 年 7 月に米国で、「駆出率の低下を伴う症候性慢性心不全」の効能・効果について 2015 年 11 月に欧州で承認される等、2023 年 2 月現在、本剤は「慢性心不全」に関連する効能・効果について 120 以上の国又は地域で承認されている。また、本剤の小児の慢性心不全に係る適応について、米国で 2019 年 10 月、欧州で 2023 年 5 月に承認されている。

今般、小児の慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験成績を主要な根拠として、1 歳以上の小児における「慢性心不全」の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに小児専用製剤である本薬の粒状錠の剤形を追加する医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、本薬の錠剤（50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）については、「品質に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。本薬の粒状錠（12.5 mg 粒状錠及び 31.25 mg 粒状錠）については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び BE に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬の錠剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の錠剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は本薬の錠剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量はサクビトリルバルサルタン換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小児の慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（B2319 試験）では、市販製剤である本薬の錠剤（50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）、並びに臨床試験製剤である 12.5 mg 粒状錠及び 31.25 mg 粒状錠（1 容器中に 3.125 mg 粒状錠をそれぞれ 4 又は 10 錠含む製剤）、相対的 BA 及び食事の影響試験（B2126 試験）では、市販製剤である本薬の錠剤（200 mg 錠）及び臨床試験製剤である 3.125 mg 粒状錠が用いられた。B2319 試験に用いられた 12.5 mg 粒状錠及び 31.25 mg 粒状錠は、市販予定製剤である本薬の粒状錠（12.5 mg 粒状錠及び 31.25 mg 粒状錠）と[REDACTED]を除いて同一であり、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により BE が示されている。B2126 試験に用いられた 3.125 mg 粒状錠は、市販予定製剤に含まれる 3.125 mg 粒状錠と[REDACTED]されていないことを除いて同一であり、処方変更 BE ガイドラインに基づく溶出試験の試験条件における[REDACTED]を踏まえると、[REDACTED]は BE の判定に影響しないと考えると申請者は説明した。

サクビトリル、サクビトリルの活性代謝物である LBQ、及び VAL の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 1、20 及び 10 ng/mL であった。

6.1.1 相対的 BA 及び食事の影響試験（B2126 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 2014 年 5 月～7 月）

外国人健康成人 40 例を対象に、3.125 mg 粒状錠又は 200 mg 錠を用いて本薬 200 mg を空腹時又は高脂肪食後に単独若しくは少量の軟らかい食物（プリン）とともに単回経口投与したときの相対的 BA 及び食事の影響を検討する目的で、4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7～14 日間）。

200 mg 錠を空腹時に単独投与したときに対する 3.125 mg 粒状錠（64 錠）を空腹時に単独投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビトリルで 0.94 [0.80, 1.11] 及び 0.96 [0.92, 1.00]、LBQ で 0.95 [0.91, 0.99] 及び 0.98 [0.96, 0.99]、VAL で 1.09 [0.98, 1.21] 及び 1.11 [1.00, 1.24] であった。

3.125 mg 粒状錠（64 錠）を空腹時に単独投与したときに対する 3.125 mg 粒状錠（64 錠）を空腹時に少量の軟らかい食物とともに投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビトリルで 1.00 [0.85, 1.18] 及び 1.04 [1.00, 1.08]、LBQ で 0.99 [0.95, 1.03] 及び 1.01 [0.99, 1.03]、VAL で 1.02 [0.92, 1.13] 及び 1.02 [0.93, 1.11] であった。

3.125 mg 粒状錠（64 錠）を空腹時に少量の軟らかい食物とともに投与したときに対する 3.125 mg 粒状錠（64 錠）を高脂肪食後に少量の軟らかい食物とともに投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、サクビトリルで 0.40 [0.34, 0.46] 及び 1.01 [0.97, 1.05]、LBQ で 0.81 [0.77, 0.85] 及び 1.02 [1.00, 1.04]、VAL で 0.43 [0.38, 0.48] 及び 0.60 [0.54, 0.66] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（B2319 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2016 年 11 月～2022 年 1 月）

Part 1 において、生後 1 カ月以上 18 歳未満の慢性心不全患者 26 例を対象に、本薬の粒状錠又は粒状錠の懸濁液を用いて、6 歳以上 18 歳未満の患者（Group 1）、1 歳以上 6 歳未満の患者（Group 2）及び生後 1 カ月以上 1 歳未満の患者（Group 3）に対して、コホート 1 で本薬 0.8、0.8 又は 0.4 mg/kg をそれぞれ単回経口投与、コホート 2 で本薬 3.1、3.1 又は 1.6 mg/kg をそれぞれ単回経口投与したときのサクビトリル、LBQ 及び VAL の PK パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 生後 1 カ月以上 18 歳未満の慢性心不全患者に本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)		1 歳以上 6 歳未満 (Group 2)		生後 1 カ月以上 1 歳未満 (Group 3)	
	コホート 1 0.8 mg/kg (7 例)	コホート 2 3.1 mg/kg (7 例)	コホート 1 0.8 mg/kg (8 例)	コホート 2 3.1 mg/kg (6 例)	コホート 1 0.4 mg/kg (4 例)	コホート 2 1.6 mg/kg (5 例)
サクビトリル						
C _{max} (ng/mL)	523±390	1970±1666	179±97	549±298	124±80	433±181
AUC _{inf} (ng·h/mL)	690±410	3021±1814	494±286	1214±684	270±182	1063±266
t _{max} ^a (h)	0.5 [0.5, 4.0]	1.0 [0.5, 1.0]	1.0 [0.8, 2.0]	1.1 [0.8, 1.8]	1.1 [1.0, 1.3]	1.0 [1.0, 1.0]
t _{1/2} (h)	1.47±0.56 ^b	1.37±0.18 ^b	1.40, 1.65 ^c	1.51±0.17 ^d	—	1.38±0.24 ^e
LBQ						
C _{max} (ng/mL)	1951±839	6707±1887	1359±711	5453±1032	632±89	2326±629
AUC _{inf} (ng·h/mL)	48264±22939	150440±49515	31042±17259	127625±35634	15835±2912	62377±16035
t _{max} ^a (h)	4.0 [2.0, 8.0]	2.0 [2.0, 4.0]	2.3 [2.0, 4.3]	2.3 [2.0, 10.0]	3.0 [1.0, 4.1]	4.0 [2.0, 4.0]
t _{1/2} (h)	—	—	—	—	—	—
VAL						
C _{max} (ng/mL)	1271±1011	4035±1678	1112±583	4935±1268	440±275	2487±1564
AUC _{inf} (ng·h/mL)	13540±12962	40733±21003	11036±7031	48561±21163	3923±1424	26170±16826
t _{max} ^a (h)	1.0 [0.9, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0]	1.5 [0.9, 4.3]	2.0 [1.1, 2.4]	1.1 [1.0, 4.1]	1.0 [1.0, 4.0]
t _{1/2} (h)	—	—	—	—	—	—

a : 中央値 [最大値, 最小値]、b : 6 例、c : 2 例の個別値、d : 4 例、e : 3 例

— : 数例の血漿中濃度推移が t_{1/2} 算出に不適であったため算出していない

6.2.2 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2 (参考資料)、5.3.3.5-3 (参考資料))

成人を対象とした臨床試験 (海外第 I 相試験 (A2102 試験)、海外第 II 相試験 (A2117 試験、B2223 試験及び B2225 試験)、海外第 III 相試験 (B2314 試験))、及び小児を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (B2319 試験) の被験者 673 例から得られたサクビトリル、LBQ 及び VAL のそれぞれ 3415 点、4338 点及び 4329 点の血漿中濃度データを用いて PPK 解析が実施された。

サクビトリル及び VAL の PK は、1 次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、LBQ の PK はサクビトリルからの代謝生成を考慮した SPMET (Sequential Parent-Metabolite) モデルで記述された。

LBQ 及び VAL の PK に影響を及ぼす共変量候補として、年齢、性別 (男性、女性)、体重、BMI、人種 (白人、黒人、アジア人、アメリカ原住民、Pacific、その他、不明)、民族 (ヒスパニック/ラテンアメリカ、中国、インド、日本、混血、韓国、その他のアジア、その他、不明)、被験者背景 (健康被験者、成人の慢性心不全、小児の慢性心不全、高血圧症)、NYHA 心機能分類 (正常、I、II、III、IV)、DCM (あり、なし)、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、腎機能障害 (正常、軽度、中等度、重度、ESRD)、eGFR、CL_{cr}、臨床試験が選択された。なお、サクビトリルから LBQ への代謝が速やかであることから、サクビトリルのモデルでは共変量探索は実施されなかった。

共変量探索の結果、LBQ の最終モデルでは、全身クリアランスの共変量として体重、eGFR、総ビリルビン、NYHA 心機能分類及び ALT、末梢コンパートメントの分布容積の共変量として体重が選択された。VAL の最終モデルでは、全身クリアランスの共変量として体重、eGFR、AST、総ビリルビン及び NYHA 心機能分類、吸収速度定数の共変量として年齢及び NYHA 心機能分類、中央コンパートメントの分布容積の共変量として体重、末梢コンパートメントの分布容積の共変量として体重が選択された。

最終モデルを用いて、以下のシミュレーションが実施された。

- B2314 試験の成人 HFrEF 患者及び DCM 患者に本薬 200 mg を BID で経口投与したとき、並びに B2319 試験の Part 1 及び 2 の 1 歳以上 18 歳未満の小児の慢性心不全患者に本薬 3.1 mg/kg 及び生後

1 カ月以上 1 歳未満の小児の慢性心不全患者に本薬 2.3 mg/kg を BID で経口投与したときのサクビト ril、LBQ 及び VAL の PK パラメータの推定値は、表 2 のとおりであった。

表 2 B2314 試験の成人の HFrEF 患者及び DCM 患者、並びに B2319 試験の Part 1 及び 2 の 生後 1 カ月以上 18 歳未満の小児の慢性心不全患者における PK パラメータの推定値

	B2314 試験		B2319 試験		
	全体集団 (332 例)	DCM 集団 (52 例)	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1) (113 例)	1 歳以上 6 歳未満 (Group 2) (77 例)	生後 1 カ月以上 1 歳未満 (Group 3) (13 例)
サクビト ril					
AUC _{tau, ss} (ng·h/mL)	3325±3255	2393±1625	2764±2417 ^a	1483±1874	933±582
C _{max, ss} (ng/mL)	1315±935	1031±690	846±908 ^a	338±230	332±195
LBQ					
AUC _{tau, ss} (ng·h/mL)	136142±49284	123689±41428	114005±46859 ^a	76754±22311	74211±20007
C _{max, ss} (ng/mL)	12879±4249	11830±3680	11342±3971 ^a	8360±2244	7810±1531
VAL					
AUC _{tau, ss} (ng·h/mL)	31816±16730	28790±13613	31759±22932	24184±13877	21089±9865
C _{max, ss} (ng/mL)	3170±1443	2941±1208	3913±2000	3684±1372	3307±1255

a : 112 例

- B2319 試験の Part 1 及び 2 の日本人及び外国人の 1 歳以上 18 歳未満の小児の慢性心不全患者に本薬 3.1 mg/kg を BID で経口投与したときのサクビト ril、LBQ 及び VAL の PK パラメータの推定値は、表 3 のとおりであった。

表 3 B2319 試験の Part 1 及び 2 の日本人及び外国人の 1 歳以上 18 歳未満の小児の慢性心不全患者における PK パラメータの推定値

	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)		1 歳以上 6 歳未満 (Group 2)	
	外国人 (112 例)	日本人 (1 例)	外国人 (74 例)	日本人 (4 例)
サクビト ril				
AUC _{tau, ss} (ng·h/mL)	2770±2430 ^a	2330	1560±1910	502±66.6
C _{max, ss} (ng/mL)	843±912 ^a	1220	353±241	193±50.7
LBQ				
AUC _{tau, ss} (ng·h/mL)	114000±47000 ^a	145000	77100±22700 ^b	69800±13200
C _{max, ss} (ng/mL)	11300±3980 ^a	14400	8360±2300 ^b	8320±592
VAL				
AUC _{tau, ss} (ng·h/mL)	31900±23000	21000	24600±14100 ^b	16500±4810
C _{max, ss} (ng/mL)	3920±2010	3390	3720±1400 ^b	3100±103

a : 111 例、b : 73 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の用法・用量について

申請者は、小児の慢性心不全患者に対する本薬の推奨用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

① 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319 試験) の Part 2 における用法・用量の設定根拠

B2319 試験の Part 1 の 6 歳以上 18 歳未満の患者 (Group 1) 並びに 1 歳以上 6 歳未満の患者 (Group 2) のコホート 1 及び 2 の本薬の開始用量及び目標用量は、体重 65 kg の成人にそれぞれ本薬 50 及び 200 mg を投与したときの用量に相当する体重換算用量 (0.8 及び 3.1 mg/kg) を設定した。生後 1 カ月以

上1歳未満の患者（Group 3）のコホート1及び2の本薬の開始用量及び目標用量は、当該患者が一般的に薬物の消失に関連する臓器が十分に成熟していないことを考慮して、Group 1及び2の用量の半量である0.4及び1.6 mg/kgと設定した。Group 1と比較してGroup 2でサクビトリルの曝露量が低かったものの、低年齢（6歳未満）であるGroup 2及び3では総採血回数を抑えるためにPK解析用の採血時点がGroup 1より少なく、サクビトリルの t_{max} 付近の採血時点がなかったことに起因すると考えられ、LBQ及びVALの曝露量はGroup 1と2で同程度であった。Group 3では、いずれの成分の曝露量もGroup 1及び2の概ね半分であった（「6.2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項参照）。

Group 1及び2、並びにGroup 3の小児患者にPart 1の目標用量（Group 1及び2：3.1 mg/kg、Group 3：1.6 mg/kg）を単回経口投与したときのLBQ及びVALの曝露量（ AUC_{inf} ）と、成人のHFrEF患者に本薬200 mgをBIDで経口投与したときのLBQ及びVALの曝露量（ $AUC_{tau, ss}$ ）¹⁾を比較した結果、成人に対する各Groupの小児のLBQ及びVALの曝露量の幾何平均値の比は、Group 1及び2でそれぞれ0.80～0.92及び0.99～1.29、並びにGroup 3でそれぞれ0.39及び0.61であった。この結果を踏まえ、Part 2の本薬の目標用量は、Group 1及び2ではPart 1と同様に3.1 mg/kgとし、Group 3ではDMC及びFDAの勧告に従い、安全性に対する予防措置として、Group 1及び2の目標用量の75%にあたる2.3 mg/kgと設定した。また、Part 2の本薬の開始用量は、安全性（低血圧の発現等）を考慮して、Group 1及び2では0.8又は1.6 mg/kg、Group 3では0.8又は1.2 mg/kgのいずれかの用量を、治験担当医師が前治療の内容等に応じて選択することとされ、漸増用量は可能な限り安全性を確保しながら目標用量まで増量できるよう、Group 1及び2では2.3 mg/kg、Group 3では1.6 mg/kgが設定された。

② 申請用法・用量の設定根拠

PPK解析の結果、B2319試験のPart 2の1歳以上18歳未満の小児の慢性心不全患者に本薬3.1 mg/kgをBIDで経口投与したときと、B2314試験の成人のDCM患者を含むHFrEF患者に本薬200 mgをBIDで経口投与したときの定常状態におけるLBQ及びVALの曝露量の推定値は同程度であることが確認された（「6.2.2 PPK解析」の項参照）。したがって、1歳以上18歳未満の患者に対する本薬の用法・用量は、成人患者の目標用量（200 mg BID）と同程度の曝露量が期待できる3.1 mg/kg BIDを目標用量とし、B2319試験における用量漸増法と同様に、開始用量は0.8 mg/kg（ACE阻害剤又はARBが投与されている患者は内容等に応じて1.6 mg/kgも選択可能）、漸増用量は1.6 mg/kg及び2.3 mg/kgとすることが適切と考える。生後1カ月以上1歳未満の患者に対する本薬の用法・用量については、本薬2.3 mg BID投与では成人患者に本薬200 mg BID投与と同程度の曝露量が得られないことが示された（「6.2.2 PPK解析」の項参照）。生後1カ月以上1歳未満の患者に対する本薬の投与経験が限られており、薬物の消失に関連する臓器の成熟度が本薬のPKに及ぼす影響に係る検討には限界があること、及び生後1カ月以上1歳未満の患者に本薬2.3 mg/kg BIDを超える用量を投与した経験はないことから、現時点までに得られたデータから、成人患者における推奨用量と同程度の曝露量が期待できる本薬の用量を明示することは困難であり、仮に同程度の曝露量が得られた場合でも、期待する有効性及び安全性が得られるか不明であるため、1歳未満の小児患者への本薬の使用は推奨できないとの結論に至った。

¹⁾ 成人を対象とした臨床試験（海外第Ⅰ相試験（A2204試験及びA2205試験）、海外第Ⅱ相試験（A2117試験、B2203試験及びB2223試験）、海外第Ⅲ相試験（B2314試験））の被験者448例から得られた、サクビトリル、LBQ及びVALのそれぞれ2931点、3531点及び3503点の血漿中濃度データを用いて実施されたPPK解析の最終モデルを用いて、B2314試験の成人のHFrEF患者に本薬200 mgをBIDで経口投与したときのLBQ及びVALの $AUC_{tau, ss}$ を推定した。

また、B2319 試験で本薬が投与された日本人の小児患者は 6 例と少ないことを考慮する必要はあるものの、PPK 解析の結果、サクビトリル、LBQ 及び VAL のいずれについても B2319 試験の Part 2 の 1 歳以上 18 歳未満の小児患者に本薬 3.1 mg/kg を BID で経口投与したときの日本人の PK パラメータは、外国人の PK パラメータの分布の範囲内であり（「6.2.2 PPK 解析」の項参照）、本薬の PK に明確な国内外差は認められなかった。したがって、B2319 試験の用法・用量を 1 歳以上の日本人の小児患者に適用することは可能と考える。

B2319 試験の Part 2 では体重換算用量（0.8、1.6、2.3 及び 3.1 mg/kg）が設定されたが、投与時の利便性を考慮し、体重区分ごとに固定用量を投与した場合の曝露量の推定値から、体重換算用量に近似する既承認錠を用いた固定用量（50、100、150 及び 200 mg）を申請用法・用量とすることの妥当性を検討した。B2319 試験で設定された体重換算用量と比較して申請用量で設定された固定用量では、体重 40 kg 以上 43 kg 未満の患者では第 1 漸増用量で－27.3%～－21.9%、第 2 漸増用量で 1.1%～8.7%、目標用量で 12.5%～21.0%、体重 43 kg 以上 50 kg 未満の患者では第 1 漸増用量で－37.5%～－27.3%、第 2 漸増用量で－13.0%～1.1%、目標用量で－3.2%～12.5%、体重 50 kg 以上 57 kg 未満の患者では開始用量及び第 1 漸増用量で 9.6%～25.0%、第 2 漸増用量で 14.4%～30.4%、目標用量で 13.2%～29.0%の範囲で用量が増減するものの、PPK 解析の結果、体重換算用量又は固定用量で投与したときの曝露量の推定値は表 4 のとおりであり、体重換算用量と固定用量で投与したときのサクビトリル、LBQ 及び VAL の曝露量は同程度であった。したがって、40 kg 以上の患者について、B2319 試験の Part 2 で設定された体重換算用量に準じて本薬の錠剤を用いた固定用量に変更することは可能と考える。

表 4 本薬を B2319 試験の用法・用量又は申請用法・用量で投与したときの PK パラメータの推定値

体重区分	用法・用量	PK パラメータ	開始用量	第 1 漸増用量	第 2 漸増用量	目標用量
サクビトリル						
40 kg 以上 43 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	1290±1190	1860±1720	2510±2330
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	415±348	597±501	804±675
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	973±901	1940±1800	2920±2710
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	312±262	625±524	937±786
43 kg 以上 50 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	1480±1770	2120±2550	2860±3440
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	473±422	680±606	916±817
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	994±1180	1990±2350	2980±3530
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	319±281	638±561	957±842
50 kg 以上 57 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	787±757	1570±1510	2260±2180	3050±2930
		C _{max, ss} (ng/mL)	261±194	522±389	750±559	1010±753
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	918±880	1840±1760	2750±2640	3670±3520
		C _{max, ss} (ng/mL)	303±224	607±448	910±672	1210±897
LBQ						
40 kg 以上 43 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	61800±26700	88900±38400	120000±51800
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	6260±2380	9000±3420	12100±4610
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	46600±20100	93200±40200	140000±60300
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	4710±1790	9430±3580	14100±5370
43 kg 以上 50 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	63000±25500	90500±36800	122000±49600
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	6440±2220	9260±3190	12500±4300
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	42600±17600	85100±35100	128000±52700
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	4350±1530	8700±3060	13100±4600
50 kg 以上 57 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	33700±13300	67400±26700	96800±38400	131000±51800
		C _{max, ss} (ng/mL)	3360±1160	6720±2320	9670±3330	13000±4490
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	39200±15300	78400±30600	118000±45900	157000±61200
		C _{max, ss} (ng/mL)	3920±1330	7830±2660	11800±3990	15700±5320
VAL						
40 kg 以上 43 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	17500±10100	25200±14600	34000±19700
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	2120±1080	3050±1550	4110±2090
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	13200±7650	26400±15300	39600±23000
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	1600±810	3190±1620	4800±2430
43 kg 以上 50 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	17200±9490	24800±13700	33400±18400
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	2100±965	3030±1390	4080±1870
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	—	11600±6430	23300±12800	34900±19300
		C _{max, ss} (ng/mL)	—	1420±655	2840±1310	4270±1970
50 kg 以上 57 kg 未満	B2319 試験	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	9300±5010	18600±10100	26800±14500	36100±19500
		C _{max, ss} (ng/mL)	1120±554	2230±1110	3210±1600	4330±2150
	申請時	AUC _{tau, ss} (ng・h/mL)	10800±5820	21700±11700	32600±17500	43500±23400
		C _{max, ss} (ng/mL)	1300±645	2600±1290	3910±1940	5210±2580

— : B2319 試験の用法・用量と申請用法・用量が同じ用量であるため、算出していない。

B2319 試験の Part 2 において本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤のみを用いて投与することが必須とされた体重区分の用量（本薬の 1 回投与量が 25 mg 未満）について、申請用法・用量では本薬の粒状錠を用いて投与することの可否を検討した。PPK 解析の結果から、体重換算用量であれば、本薬の PK に及ぼす体重の影響は小さいことを踏まえて、B2319 試験の Part 2 において本薬 3.1 mg/kg（1 回投与量が 25 mg 以上も含む）を BID で経口投与したときの PK パラメータの推定値を本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤と粒状錠で比較した（表 5）。本薬の粒状錠と比較して錠剤を粉砕懸濁した液剤を用いて投与したときのサクビトリルの C_{max, ss} が低かったものの、Group 1～3 の採血時点の違いに起因すると考えられ、本薬の錠剤の懸濁液と粒状錠を用いて投与したときの LBQ 及び VAL の曝露量は類似していた。したがって、B2319 試験の Part 2 では本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤のみを用いて投与することが必須とされた体重

区分の用量において、粒状錠の最小用量である 12.5 mg 以上の用量の場合には粒状錠を用いた投与で対応することは可能と考える。なお、粒状錠でも対応できない 12.5 mg 未満の用量²⁾ は、B2319 試験と同様に、本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤で対応する旨を情報提供する。

表 5 B2319 試験の Part 2 における本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤又は粒状錠を用いて
本薬 3.1 mg/kg を BID で投与したときの PK パラメータの推定値

	例数	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{tau, ss} (ng·h/mL)
サクビトリル			
液剤	75	369±310	1640±2000
粒状錠	27	631±357	2070±1200
LBQ			
液剤	75	8700±3330	81400±38600
粒状錠	27	10600±2340	103000±29200
VAL			
液剤	75	3800±1460	26700±16700
粒状錠	27	3450±1010	27100±14400

以上①及び②の検討結果から、本薬の投与対象は 1 歳以上の小児患者とした上で、本薬の錠剤又は粒状錠を用いて申請用法・用量を日本人小児患者に適用することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績及び検討内容を踏まえると、本薬 3.1 mg/kg BID を目標用量とし、B2319 試験における用量漸増法に従い、開始用量を 0.8 mg/kg（ACE 阻害剤又は ARB が投与されている患者は 1.6 mg/kg）、漸増用量を 1.6 mg/kg 及び 2.3 mg/kg とすることは、1 歳以上の小児患者において成人患者に本薬の推奨用法・用量を投与したときと同程度の曝露量を得るという観点では妥当と判断する。1 歳未満の小児患者については、当該患者に対する本薬の投与経験が限られており、薬物の消失に関連する臓器の成熟度が本薬の PK に及ぼす影響に係る検討には限界があることを踏まえると、成人患者に本薬の推奨用法・用量を投与したときと同程度の曝露量が期待できる本薬の用量を明示することは困難であるとの申請者の考察はやむを得ないと判断する。

体重換算用量と固定用量で投与したときの曝露量の違いの程度を踏まえると、体重 40 kg 以上の患者において、体重換算用量に準じた固定用量を錠剤を用いて投与することは可能と判断する。また、B2319 試験では本薬の錠剤を懸濁した液剤のみで投与可能とされた体重区分の用量について粒状錠を用いて投与することも、PPK 解析の最終モデルを用いて推定した本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤と粒状錠を用いて投与したときの LBQ 及び VAL の曝露量が類似していたことを踏まえると可能と判断する。

以上より、PK の観点から本薬の申請用量・用量は妥当と判断するが、B2319 試験における有効性及び安全性等も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。また、粒状錠を用いて投与可能な最小用量である 12.5 mg 未満の用量²⁾ で投与する場合の対応は「7.R.7 小児への投与に適した製剤の開発について」の項で検討する。

²⁾ カプセル単位（12.5 mg（4 錠）又は 31.25 mg（10 錠））での含量均一性を確認しており、1 錠単位での含量均一性は担保されていないため。

6.R.2 B2319 試験で使用した製剤間の PK の異同について

申請者は、B2319 試験の Part 2 では、本薬の錠剤及び粒状錠、並びに錠剤を粉砕懸濁した液剤が用いられたことから、これらの製剤間の PK の異同について、以下のように説明した。3.125 mg 粒状錠と 200 mg 錠（非粉砕・非懸濁）の PK を比較した B2126 試験では、錠剤投与時に対する粒状錠投与時のサクビトリル、LBQ 及び VAL の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であり、BE ガイドラインの同等性の判定基準を満たした。また、本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤又は粒状錠を用いて本薬 3.1 mg/kg を BID で経口投与したときの LBQ 及び VAL の $C_{\max, \text{ss}}$ 及び $AUC_{\text{tau, ss}}$ は類似していた（「6.R.1 本薬の用法・用量について」の項参照）。

以上より、本薬の錠剤と粒状錠は生物学的に同等であること、錠剤を粉砕懸濁した液剤又は粒状錠を用いて本薬を投与したときの PK パラメータが類似していること等から、本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤及び粒状錠のいずれを用いて投与した場合においても、本薬の錠剤（非粉砕・非懸濁）を投与したときと同様の有効性及び安全性が得られると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤及び粒状錠のいずれを用いて投与した場合においても、本薬の錠剤（非粉砕・非懸濁）と同様の有効性及び安全性が得られると判断する。なお、実臨床において錠剤を粉砕懸濁した液剤を用いて本薬を投与することの妥当性については、「7.R.7 小児への投与に適した製剤の開発について」の項で検討する。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 6 に示す 1 試験の成績が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。なお、本薬の投与量はサクビトリルバルサルタン換算量で記載する。

表 6 主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	B2319	II/III	生後 1 カ月以上 18 歳未 満の慢性心不全患者	Part 1 : 26	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1) 及び 1 歳以上 6 歳未 満 (Group 2) : 本薬 0.8 mg/kg (コホート 1) 及び 3.1 mg/kg (コホート 2) を単回経口投与。 生後 1 カ月以上 1 歳未満 (Group 3) : 本薬 0.4 mg/kg (コホート 1) 及び 1.6 mg/kg (コホート 2) を単回 経口投与。	有効性 安全性 PK PD
					Part 2 : 377	本薬群 : 1 歳以上 18 歳未満 (Group 1 及び 2) : 本薬 0.8 mg/kg ^a BID 経口投与から開始し、忍容性が認められる場合 は 1.6 mg/kg、2.3 mg/kg、3.1 mg/kg へ 2 週間間隔で 漸増して、BID で 52 週間経口投与。 生後 1 カ月以上 1 歳未満 (Group 3) : 本薬 0.8 mg/kg ^a BID 経口投与から開始し、忍容性が認められる場合 は 1.2 mg/kg、1.6 mg/kg、2.3 mg/kg へ 2 週間間隔で 漸増して、BID で 52 週間経口投与。 エナラプリル群 : 1 歳以上 18 歳未満 (Group 1 及び 2) : エナラプリ ル 0.05 mg/kg ^b BID 経口投与から開始し、忍容性が 認められる場合は 0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg へ 2 週間間隔で漸増して、BID で 52 週間経口投与。 生後 1 カ月以上 1 歳未満 (Group 3) : エナラプリ ル 0.05 mg/kg ^b BID 経口投与から開始し、忍容性が 認められる場合は 0.075 mg/kg、0.1 mg/kg、 0.15 mg/kg へ 2 週間間隔で漸増して、BID で 52 週 間経口投与。	

a: 無作為化前に高用量の³⁾ACE 阻害薬又は ARB を投与していた患者では、本薬 1.6 mg/kg (Group 1 及び 2) 又は 1.2 mg/kg (Group 3) からの開始も可能とされた。

b: 無作為化前に高用量³⁾の ACE 阻害薬又は ARB を投与していた患者では、エナラプリル 0.1 mg/kg (Group 1 及び 2) 又は 0.075 mg/kg (Group 3) からの開始も可能とされた。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2016 年 11 月～2022 年 1 月)

生後 1 カ月以上 18 歳未満の慢性心不全患者を対象に、本薬の PK、PD、安全性等を検討する目的の非盲検パート (Part 1)、本薬の有効性、安全性等をエナラプリルと比較検討する目的の無作為化二重盲検並行群間比較パート (Part 2) からなる試験が国内外の 105 施設で実施された (目標症例数: Part 1 では 32 例 (Group 1 及び 2 のそれぞれにおいて高用量及び低用量各 6 例、Group 3 において高用量及び低用量

³⁾ エナラプリル/リシノプリル: 0.3 mg/kg 以上 (小児用製剤)、15 mg 以上 (成人用製剤) (以下同順)、カプトプリル: 1.2 mg/kg 以上、75 mg 以上、VAL: 2.0 mg/kg 以上、160 mg 以上、ロサルタン: 1.0 mg/kg 以上、75 mg 以上、カンデサルタン: 0.32 mg/kg 以上、16 mg 以上、シラザプリル: 2.5 mg 以上 (成人用製剤)

各 4 例（重複可能））、Part 2 では 360 例（各群 180 例⁴⁾）。なお、日本人小児⁵⁾ は Part 2 から参加した。

主な選択基準は、以下に該当する生後 1 カ月以上 18 歳未満の左室収縮機能障害による慢性心不全を有し、慢性心不全の治療を受けている患者とされた。なお、単心室又は体心室が右室の患者は除外された。

- スクリーニング前のいずれかの時点で NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度（6 歳以上 18 歳未満）又は Ross 機能分類Ⅱ～Ⅳ度（6 歳未満）
- LVEF が 45%以下又は左室内径短縮率が 22.5%以下⁶⁾（心エコー、MRI、MUGA 又は左心室血管造影による評価）（Part 2 ではスクリーニング前の 1 カ月以内に評価）
- 体心室が左室の二心室の患者
- Part 1 では、スクリーニング前に ACE 阻害薬又は ARB（Group 1 及び 2 の患者はエナラプリル 0.2 mg/kg 以上又はそれに相当する薬剤⁷⁾、Group 3 の患者はエナラプリル 0.1 mg/kg 以上又はそれに相当する薬剤⁷⁾）が投与されている
- 心不全の原因が左室収縮機能障害を伴う先天性心疾患、特発性心筋症、家族性/遺伝性心筋症、心筋炎の既往、神経筋疾患、先天性代謝異常症、ミトコンドリア病、後天性（化学療法、医原性、感染、リウマチ性、栄養障害）、虚血性（例：川崎病、手術後）、又は左室心筋緻密化障害である

Part 2 において、被験者は、無作為化時の年齢グループ（Group 1：6 歳以上 18 歳未満、Group 2：1 歳以上 6 歳未満、Group 3：生後 1 カ月以上 1 歳未満）及び NYHA/Ross 機能分類（クラスⅠ/Ⅱ、クラスⅢ/Ⅳ）を層別因子として、本薬群又はエナラプリル群に無作為に割り付けられた。

用法・用量について、Part 1 のコホート 1 では、6 歳以上 18 歳未満（Group 1）及び 1 歳以上 6 歳未満（Group 2）の患者は本薬 0.8 mg/kg、生後 1 カ月以上 1 歳未満（Group 3）の患者は本薬 0.4 mg/kg、コホート 2 では、6 歳以上 18 歳未満（Group 1）及び 1 歳以上 6 歳未満（Group 2）の患者は本薬 3.1 mg/kg、生後 1 カ月以上 1 歳未満（Group 3）の患者は本薬 1.6 mg/kg を単回経口投与することとされた。Part 2 では、表 7 の安全性モニタリング基準に基づき忍容性が確認された場合は、年齢に応じた治験薬の増量方法（表 8）に基づき、2 週間間隔で漸増投与することとされ、52 週間経口投与することとされた。

⁴⁾ カルベジロールの小児の慢性心不全患者を対象とした臨床試験成績（JAMA 2007; 298: 1171-9）を参考に、主要評価項目（Global rank endpoint）の各カテゴリーに分類される被験者の分布を仮定し（カテゴリー1：本薬群 9%、エナラプリル群 13%（以下同順）、カテゴリー2：15%、19%、カテゴリー3：8.1%、12.2%、カテゴリー4：10.0%、11.3%、カテゴリー5：57.9%、44.5%）、有意水準を 0.05（両側）、症例数を 354 例（各群 177 例）とすると、Wilcoxon 順位和検定において本薬群のエナラプリル群に対する優越性を示す検出力は約 70%となる。Wilcoxon 順位和検定で 50%超の検出力がある場合に Global rank endpoint を用いると検出力は 10%～20%増加すると示されていること（Circ Heart Fail 2012; 5: 742-9）から、主要評価項目の群間比較について少なくとも 80%の検出力を確保可能と考えられた。約 50%の被験者（かつ各年齢グループで 36 例以上の被験者）が試験を完了した時点で早期有効中止を目的とした中間解析が計画されており、中間解析に伴う第一種の過誤確率の増大を考慮して、目標症例数は 360 例（各群 180 例）と設定された。なお、36 例以上組み入れられなかった年齢グループが存在したため、結果的に、早期有効中止を目的とした中間解析は実施されなかった。

⁵⁾ 実施可能性を考慮して目標症例数は 7 例とされた。

⁶⁾ 試験開始時の LVEF が 40%以下又は左室内径短縮率が 20%以下から変更された（2018 年 10 月 1 日）。

⁷⁾ 各 Group の体重換算した 1 日用量は、以下のとおりとされた（Group 3、Group 1 及び 2、以下同順）。
カプトプリル：0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、エナラプリラート二水和物：0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、リシノプリル：0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、VAL：1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、ロサルタン：0.75 mg/kg、1.5 mg/kg、カンデサルタン：0.25 mg/kg、0.5 mg/kg。

表 7 安全性モニタリング基準

項目	投与開始・漸増基準
血清カリウム値	5.4 mmol/L 以下
腎機能	eGFR が以下の値以上、かつ無作為化時の eGFR からの低下率が 35%未満 ・生後 1 カ月以上 3 カ月未満：14 mL/min/1.73 m ² ・3 カ月以上 6 カ月未満：17 mL/min/1.73 m ² ・6 カ月以上 12 カ月未満：23 mL/min/1.73 m ² ・12 カ月以上 19 カ月未満：31 mL/min/1.73 m ² ・19 カ月以上 18 歳未満：38 mL/min/1.73 m ²
血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・生後 1 カ月以上 1 歳未満：70 mmHg ・1 歳以上 10 歳以下：70 mmHg+2×年齢 ・10 歳超 18 歳未満：90 mmHg
有害事象	治験担当医師により投与継続が不可能と判断される低血圧を含む症状又は有害事象が認められていないこと

表 8 Part 2 における治験薬^aの増量方法

年齢	投与群	開始用量 ^b (用量レベル 1)	第 1 漸増用量 (用量レベル 2 ^c)	第 2 漸増用量 (用量レベル 3 ^c)	目標用量 (用量レベル 4 ^c)
1 歳以上 18 歳未満	本薬群	0.8 mg/kg BID	1.6 mg/kg BID	2.3 mg/kg BID	3.1 mg/kg BID
	エナラプリル群	0.05 mg/kg BID	0.1 mg/kg BID	0.15 mg/kg BID	0.2 mg/kg BID
生後 1 カ月以上 1 歳未満	本薬群	0.8 mg/kg BID	1.2 mg/kg BID	1.6 mg/kg BID	2.3 mg/kg BID ^d
	エナラプリル群	0.05 mg/kg BID	0.075 mg/kg BID	0.1 mg/kg BID	0.15 mg/kg BID ^d

a：1 回あたりの本薬の投与量が 25 mg 未満の場合は、本薬の錠剤を粉碎懸濁した液剤を使用することとされ、25 mg 以上の場合は、粒状錠の使用も可能とされた。また、以下の体重及び用量レベルの場合には、本薬及びエナラプリルの錠剤を用いた投与が可能とされた。

- ・ 体重 43 kg 以上 57 kg 未満の患者の用量レベル 3（本薬 100 mg [体重 43 kg 以上 54 kg 以下の場合]、本薬 150 mg [体重 54 kg 超 57 kg 未満の場合]、エナラプリル 7.5 mg）、及び用量レベル 4（本薬 150 mg、エナラプリル 10 mg）
- ・ 体重 57 kg 以上の患者の用量レベル 1（本薬 50 mg、エナラプリル 2.5 mg）、用量レベル 2（本薬 100 mg、エナラプリル 5 mg）、用量レベル 3（本薬 150 mg、エナラプリル 7.5 mg）、及び用量レベル 4（本薬 200 mg、エナラプリル 10 mg）

b：無作為化前に高用量³⁾の ACE 阻害薬又は ARB を投与していた患者では、第 1 漸増用量からの開始も可能とされた。

c：生後 1 カ月以上 1 歳未満の患者の第 1 漸増用量、第 2 漸増用量及び目標用量に対応する用量レベルは、それぞれ用量レベル 1.5、2 及び 3 とされた。

d：生後 1 カ月以上 1 歳未満の患者が目標用量（本薬 2.3 mg/kg BID 又はエナラプリル 0.15 mg/kg BID）に対して忍容性があり、試験期間中に 1 歳になった場合、治験担当医師の判断で増量（本薬 3.1 mg/kg BID 又はエナラプリル 0.2 mg/kg BID）することが可能とされた。

Part 2 において、表 8 に従った治験薬の目標用量又は増量用量における忍容性に問題がある場合は、「疾患修飾作用を持たない併用薬」⁸⁾を減量又は中止することとされ、併用する「疾患修飾薬」⁹⁾が有害事象の原因と考えられた場合は、当該疾患修飾薬を減量又は中止することとされた。併用薬の減量又は中止により状態が改善しない場合は、治験薬を段階的に減量又は中断することとし、その後、状態が改善された場合には治験薬を再増量又は再投与することとされた。

ACE 阻害薬、ARB 又はレニン阻害薬の併用は禁止され、試験期間中に ACE 阻害薬の投与を開始する場合は、ACE 阻害薬の投与 36 時間以上前に、ARB 又はレニン阻害薬の投与を開始する場合は、これらの開始日より前に治験薬の投与を中断することとされた。治験薬の投与を再開する場合は、ACE 阻害薬の投与は治験薬の投与 36 時間以上前に、ARB 又はレニン阻害薬の投与は治験薬の投与再開日より前に中止することとされた。

8) カルシウム拮抗薬、利尿薬、硝酸薬、α 遮断薬等。

9) β 遮断薬、MRA 等。

<Part 1>

登録された 26 例のうち、治験薬が投与されたコホート 1 の 17 例（6 歳以上 18 歳未満（Group 1）：7 例、1 歳以上 6 歳未満（Group 2）：6 例、生後 1 カ月以上 1 歳未満（Group 3）：4 例）、コホート 2 の 18 例（6 歳以上 18 歳未満（Group 1）：7 例、1 歳以上 6 歳未満（Group 2）：6 例、生後 1 カ月以上 1 歳未満（Group 3）：5 例）（重複あり¹⁰⁾）が安全性解析対象集団とされた。試験期間中における中止例は、コホート 1 の 3 例（6 歳以上 18 歳未満（Group 1）：1 例、1 歳以上 6 歳未満（Group 2）：0 例、生後 1 カ月以上 1 歳未満（Group 3）：2 例、以下同順）に認められ、中止理由は、有害事象 1 例（0 例、0 例、1 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例、0 例）、治験担当医師判断 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。

安全性について、すべての有害事象及び年齢別のいずれかのコホートで 2 例以上に発現した有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表 9 すべての有害事象及び年齢別のいずれかのコホートで
2 例以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)		1 歳以上 6 歳未満 (Group 2)		生後 1 カ月以上 1 歳未満 (Group 3)	
	コホート 1 (7 例)	コホート 2 (7 例)	コホート 1 (6 例)	コホート 2 (6 例)	コホート 1 (4 例)	コホート 2 (5 例)
すべての有害事象	28.6 (2)	28.6 (2)	50.0 (3)	66.7 (4)	50.0 (2)	80.0 (4)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	33.3 (2)	0 (0)	40.0 (2)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)
貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)
低血圧	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 2 例（嘔吐（Group 2）、インフルエンザ・うっ血性心筋症（Group 3）各 1 例）、コホート 2（Group 3）で 1 例（ウイルス性上気道感染）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

<Part 2 の全体集団>

無作為化された 377 例（本薬群 187 例、エナラプリル群 190 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（0 例、2 例）を除く 375 例（187 例、188 例）に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。試験期間中における中止例は 42 例（18 例、24 例）であり、中止理由は、死亡 20 例（8 例、12 例）、同意撤回 11 例（5 例、6 例）、緊急安全対策に伴う技術的な問題 6 例（4 例、2 例）、有害事象 3 例（1 例、2 例）、追跡不能 2 例（0 例、2 例）であった。

¹⁰⁾ 被験者は、①コホート 1（低用量）若しくはコホート 2（高用量）のいずれか、又は②コホート 1 及びコホート 2 の両方で治験薬の投与を受けることができ、17 例が低用量（コホート 1 でカウント）、18 例が高用量（コホート 2 でカウント）の投与を受けた。このうち低用量（コホート 1 でカウント）及び高用量（コホート 2 でカウント）のいずれも投与された 9 例は、コホート 1 及び 2 の両方でカウントされた。

平均用量レベル¹¹⁾（中央値（範囲））は、本薬群で 3.73（0.02～3.96）、エナラプリル群で 3.74（0.03～3.94）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 52 週後の Global rank endpoint¹²⁾ を指標とした群間比較結果は、表 10 のとおりであり、主要評価項目のエナラプリル群に対する本薬群の優越性は示されなかった。Global rank endpoint の各カテゴリーに分類された患者の内訳は、表 11 のとおりであった。なお、カテゴリー1 及び 2 に該当するイベントは、独立したエンドポイント判定委員会により盲検下で評価された。

表 10 主要評価項目（Global rank endpoint）の群間比較結果（FAS、全体集団）

本薬群 (187 例) Wins	エナラプリル群 (188 例) Wins	Ties	Mann-Whitney 確率推定値 [95%CI] ^a	Mann-Whitney オッズ推定値 [95%CI] ^b	p 値 ^c
49.97%	45.09%	4.95%	0.5244 [0.47, 0.58]	0.9069 [0.72, 1.14]	0.4238

a：Mann-Whitney 確率推定値は、無作為化時の修正年齢グループ（Group 1：6 歳以上 18 歳未満、Group 2a：2 歳以上 6 歳未満、Group 3a：生後 1 カ月以上 2 歳未満）及び NYHA/Ross 機能分類（クラス I/II、クラス III/IV）を層別因子とした各層の Mann-Whitney 確率推定値の重み付き和として定義した。各層の Mann-Whitney 確率推定値は、本薬群及びエナラプリル群から被験者を 1 例ずつサンプリングして比較した場合、本薬群でエナラプリル群よりも転帰が良好である確率に、各群の転帰が同じである確率の 1/2 を加えたものと定義した。

b：（1－Mann-Whitney 確率推定値）／Mann-Whitney 確率推定値

c：無作為化時の修正年齢グループ（Group 1：6 歳以上 18 歳未満、Group 2a：2 歳以上 6 歳未満、Group 3a：生後 1 カ月以上 2 歳未満）及び NYHA/Ross 機能分類（クラス I/II、クラス III/IV）を層別因子とした層別 Wilcoxon 順位和検定（有意水準 5%（両側））。全体集団に対する層別 Wilcoxon 順位和検定の結果が有意である、且つ全体の Mann-Whitney 確率の点推定値が 0.5 より大きい（Mann-Whitney オッズの点推定値が 1 より小さい）場合、エナラプリルに対する本薬の優越性が示されたと判断することとした。

11) 「{（用量レベル i の投与期間の合計×用量レベル i）で計算した用量レベル 1～4 の合計} /（用量レベル 1～4 の投与期間の合計）」により算出された。

12) Packer の複合スコア（J Card Fail 2001; 7: 176-82）を基に、機能状態を含めたカテゴリーを追加し、5 つに分類（カテゴリー1～5）することで被験者を最も悪い状態から最もよい状態の順に順位付けして、複数の評価項目を階層的に比較することにより群間の違いをより明確に評価可能となるよう設定した。

表 11 Global rank endpoint の各カテゴリーに分類された患者の内訳（FAS、全体集団）

カテゴリー	サブカテゴリー	定義	本薬群 (187 例)	エナラプリル群 (188 例)
1	A	死亡、UNOS のステータス 1A に登録又はそれに相当、試験終了時に生命維持のために VAD/ECMO/機械換気/大動脈内バルーンポンプが必要 ^{a,f}	10.16 (19)	15.96 (30)
2	B～D	心不全の悪化	9.63 (18)	4.79 (9)
	B	ICU への入院が必要な心不全の悪化 ^{b,c,f}	5.88 (11)	1.60 (3)
	C	ICU 以外への入院が必要な心不全の悪化 ^{b,c,f}	2.67 (5)	2.66 (5)
	D	入院を必要としない心不全の悪化 ^{b,c,f}	1.07 (2)	0.53 (1)
3	E	NYHA/Ross 機能分類又は PGIS の悪化 ^{d,f}	10.70 (20)	7.98 (15)
4	F	NYHA/Ross 機能分類及び PGIS に変化なし ^{e,f}	24.06 (45)	30.32 (57)
5	G	NYHA/Ross 機能分類又は PGIS の改善 ^{d,f}	45.45 (85)	40.96 (77)

割合% (例数)

- a: いずれかのイベントの初回発現までの時間（時間が短い被験者から長い被験者の順に並べる）により順位付けをする。
- b: 心不全に対する治療の強化（利尿薬、血管拡張薬、昇圧薬、循環作動薬の静脈内投与、機器的補助又は循環補助の施術（限外濾過、血液透析、VAD、ECMO、大動脈内バルーンポンプ等）が含まれる。経口薬の場合は、利尿薬の新規投与又は維持量の 50%以上の増量が 2 週間以上継続する場合が該当）が必要になる新たな症状・徴候又は既に見られていた症状・徴候の悪化を示し、特定の症状・徴候を定義するものではない。
- c: サブカテゴリー内でイベントの発現回数（回数が多い被験者から少ない被験者の順に並べる）により順位付けを行い、回数が同じ被験者は、初回イベント発現までの時間（時間が短い被験者から長い被験者の順に並べる）によりさらなる順位付けを行う。
- d: NYHA/Ross 機能分類及び PGIS のベースラインからの変化の程度の組合せ（カテゴリー3 については悪化の度合いの大きい順、カテゴリー5 については改善の度合いの小さい順に並べる）により順位付けする。変化の程度が同じ場合は、PedsQL のベースラインからの変化量によりさらなる順位付けを行う。
- e: ベースラインの NYHA/Ross 機能分類及び PGIS (ベースラインが重症の被験者から軽症の被験者の順に並べる)により順位付けする。ベースラインが同じ場合は、PedsQL のベースラインからの変化量によりさらなる順位付けを行う。
- f: 二重盲検投与期に試験を中止した被験者は、最後に生存が確認された日をイベント発現日としてカテゴリー1 に分類される。ただし、緊急安全対策に伴う技術的な問題によりカテゴリー1 のイベントがなく試験を中止した被験者は、カテゴリー1 には分類されず、投与終了時における被験者の状態に基づき分類される。カテゴリー1 及び 2 に分類されなかった被験者の投与 52 週後の NYHA/Ross 機能分類、PGIS 及び PedsQL の欠測値は LOCF 法により補完する。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表 12 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

MedDRA PT	本薬群 (187 例)	エナラプリル群 (188 例)
すべての有害事象	88.77 (166)	87.77 (165)
発熱	20.86 (39)	18.09 (34)
上気道感染	20.86 (39)	18.62 (35)
咳嗽	19.25 (36)	20.21 (38)
嘔吐	18.18 (34)	21.28 (40)
上咽頭炎	15.51 (29)	9.04 (17)
心不全	14.44 (27)	14.36 (27)
下痢	13.37 (25)	12.23 (23)
浮動性めまい	12.30 (23)	7.98 (15)
低血圧	12.30 (23)	11.70 (22)
頭痛	11.76 (22)	10.64 (20)
疲労	10.16 (19)	7.45 (14)
腹痛	8.02 (15)	5.85 (11)
インフルエンザ	6.95 (13)	7.45 (14)
気管支炎	6.42 (12)	4.79 (9)
鼻出血	5.35 (10)	3.19 (6)
胃腸炎	5.35 (10)	6.38 (12)
悪心	5.35 (10)	4.79 (9)
糸球体濾過率減少	4.81 (9)	6.38 (12)
鼻炎	4.28 (8)	5.32 (10)
上腹部痛	3.21 (6)	5.32 (10)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、本薬群で 4.28% (8/187 例)、エナラプリル群で 6.38% (12/188 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、心停止 (本薬群 1 例、エナラプリル群 4 例、以下同順)、心不全 (1 例、2 例) であった。死亡に至った有害事象のうち、エナラプリル群の心不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本薬群で 36.90% (69/187 例)、エナラプリル群で 32.98% (62/188 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象は、心不全 (本薬群 12.83% (24 例)、エナラプリル群 12.23% (23 例)、以下同順)、肺炎 (2.67% (5 例)、2.13% (4 例))、嘔吐 (2.67% (5 例)、2.13% (4 例))、うっ血性心不全 (2.14% (4 例)、1.60% (3 例))、低血圧 (2.14% (4 例)、0% (0 例))、発熱 (2.14% (4 例)、0% (0 例))、上気道感染 (2.14% (4 例)、0% (0 例))、心停止 (1.07% (2 例)、2.13% (4 例))、急性心不全 (1.07% (2 例)、2.13% (4 例))、痙攣発作 (0.53% (1 例)、2.13% (4 例)) であった。重篤な有害事象のうち、本薬群の心不全、低血圧各 2 例、徐脈、急性心不全、急性腎障害、腎機能障害、偶発的過量投与各 1 例、エナラプリル群の心不全 3 例、偶発的製品曝露、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、痙攣発作、血管浮腫各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 11.23% (21/187 例)、エナラプリル群で 11.17% (21/188 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した有害事象は、心不全 (本薬群 3.74% (7 例)、エナラプリル群 5.85% (11 例)、以下同順)、うっ血性心不全 (1.07% (2 例)、0% (0 例))、心停止 (1.07% (2 例)、0% (0 例)) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の心不全、肝腫大、徐脈、低血圧各 1 例、エナラプリル群の心不全、高カリウム血症、腎機能障害、咳嗽、血管浮腫、横紋筋融解症、アレルギー性皮膚炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<Part 2 の日本人集団>

無作為化された 12 例（本薬群 6 例、エナラプリル群 6 例、以下同順）全例に治験薬が投与された。試験期間中における中止例は 2 例（2 例、0 例）であり、中止理由は、緊急安全対策に伴う技術的な問題 1 例（1 例、0 例）、同意撤回 1 例（1 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 52 週後の Global rank endpoint¹²⁾ を指標とした群間比較結果、及び Global rank endpoint の各カテゴリーに分類された患者の内訳は、表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 主要評価項目（Global rank endpoint）の群間比較結果（FAS、日本人集団）

本薬群 (6 例) Wins	エナラプリル群 (6 例) Wins	Ties	Mann-Whitney 確率推定値 [95%CI] ^a	Mann-Whitney オッズ推定値 [95%CI] ^b
57.81%	42.19%	0%	0.5781 [0.2688, 0.8363]	0.7297 [0.1957, 2.7206]

a : Mann-Whitney 確率推定値は、無作為化時の修正年齢グループ（Group 1 : 6 歳以上 18 歳未満、Group 2a : 2 歳以上 6 歳未満、Group 3a : 生後 1 カ月以上 2 歳未満）及び NYHA/Ross 機能分類（クラス I/II、クラス III/IV）を層別因子とした各層の Mann-Whitney 確率推定値の重み付き和として定義した。各層の Mann-Whitney 確率推定値は、本薬群及びエナラプリル群から被験者を 1 例ずつサンプリングして比較した場合、本薬群でエナラプリル群よりも転帰が良好である確率に、本薬群及びエナラプリル群の転帰が同じである確率の 1/2 を加えたものと定義した。なお、日本人集団では各層の例数が少なかったため、無作為化時の修正年齢グループのうち Group 2a と Group 3a を統合したグループを用いた。

b : (1 - Mann-Whitney 確率推定値) / Mann-Whitney 確率推定値

表 14 Global rank endpoint の各カテゴリーに分類された患者の内訳（FAS、日本人集団）

カテゴリー	サブカテゴリー	定義	本薬群 (6 例)	エナラプリル群 (6 例)
1	A	死亡、UNOS のステータス 1A に登録又はそれに相当、試験終了時に生命維持のために VAD/ECMO/機械換気/大動脈内バルーンポンプが必要 ^{a,f}	16.67 (1)	0
2	B~D	心不全の悪化	0 (0)	16.67 (1)
	B	ICU への入院が必要な心不全の悪化 ^{b,c,f}	0 (0)	0 (0)
	C	ICU 以外への入院が必要な心不全の悪化 ^{b,c,f}	0 (0)	16.67 (1)
	D	入院を必要としない心不全の悪化 ^{b,c,f}	0 (0)	0 (0)
3	E	NYHA/Ross 機能分類又は PGIS の悪化 ^{d,f}	0 (0)	16.67 (1)
4	F	NYHA/Ross 機能分類及び PGIS に変化なし ^{e,f}	50.00 (3)	50.00 (3)
5	G	NYHA/Ross 機能分類又は PGIS の改善 ^{d,f}	33.33 (2)	16.67 (1)

割合% (例数)

a~f : 表 11 注釈参照

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬群 100% (6/6 例)、エナラプリル群 66.67% (4/6 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（本薬群 83.33% (5/6 例)、エナラプリル群 33.33% (2/6 例)、以下同順）、突発性発疹（33.33% (2/6 例)、0% (0/6 例)）、頭痛（33.33% (2/6 例)、0% (0/6 例)）、接触皮膚炎（33.33% (2/6 例)、0% (0/6 例)）、湿疹（33.33% (2/6 例)、0% (0/6 例)）、インフルエンザ（0% (0/6 例)、33.33% (2/6 例)）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群で 33.33% (2/6 例)、エナラプリル群で 33.33% (2/6 例) に認められ、内訳は、本薬群の肺炎、腸重積症・大脳基底核梗塞・脳梗塞各 1 例、エナラプリル群のインフルエンザ・心不全、尿路感染各 1 例であった。重篤な有害事象のうち、エナラプリル群の 1 例 (心不全) を除いて治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 16.67% (1/6 例：脳梗塞) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

7.R.1.1 成人の臨床試験成績を利用することの妥当性について

申請者は、本申請の開発方針について、以下のように説明した。小児の慢性心不全の治療目標は成人と同様に予後の改善であるが、小児における心不全の有病率は低いことから、成人の慢性心不全の臨床試験で一般的に主要評価項目として用いられる心不全の悪化 (死亡、心不全による入院等) を指標として小児の慢性心不全患者を対象とした検証的試験を実施することは、実施可能性の観点から困難と考えた。そのため、成人の慢性心不全において検証された本薬の有効性が小児の慢性心不全においても期待できることを、小児の慢性心不全を対象とした臨床試験 (B2319 試験) と成人の慢性心不全を対象とした臨床試験 (B2314 試験) の比較結果に基づき説明する開発方針を検討した。HFrEF 患者を対象とした B2314 試験に含まれる DCM を有する患者と、B2319 試験で対象とした左室収縮機能障害による小児の慢性心不全患者は以下の点で類似していること等から、B2314 試験と B2319 試験の比較結果に基づき、小児と成人の慢性心不全に対する有効性の類似性を検討することは妥当と考える。

- 病態生理学的特徴として、左室収縮機能障害により心拍出量が減少することで、交感神経緊張の亢進及び RAAS 等の神経体液性因子の活性化が生じること (Paediatr Drugs 2006; 8: 55-69)。
- 臨床経過及び心不全管理が同様であること (小児心不全薬物治療ガイドライン (平成 27 年改訂版)、J Card Fail 2021; 27: 1404-44)。

なお、先天性心疾患又は心筋症による心不全を有する小児患者を対象としたカルベジロールの臨床試験 (JAMA 2007; 298: 1171-9) において、単心室及び体心室が右室の患者は体心室が左室の患者と比較して、心不全治療に対して異なる反応を示す可能性が示唆されたことから、単心室及び体心室が右室の患者は B2319 試験から除外することとした。

B2319 試験の Part 2 の結果、1 歳以上の小児に本薬 3.1 mg/kg を投与したときの定常状態の LBQ 及び VAL の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、B2314 試験で成人に本薬 200 mg を投与したときの定常状態の曝露量と類似していた (「6.2.2 PPK 解析」の項参照)。加えて、成人と同様に小児の慢性心不全の臨床的に重要な予後予測バイオマーカーである NT-proBNP (Am Heart J 2010; 160: 776-83、Am J Cardiol 2016; 118: 1723-9) のベースラインからの変化 (各評価時点の測定値のベースラインに対する比) は、B2319 試験の Part 2、並びに B2314 試験の全体集団及び DCM を有する部分集団でそれぞれ表 15 のとおりであり、本薬を投与したときの影響は小児と成人で同程度であった。

表 15 B2319 試験の Part 2 及び B2314 試験（全体集団及び DCM 部分集団）における
NT-proBNP のベースラインからの変化（FAS）

		本薬群	エナラプリル群
B2319 試験			
ベースライン (pg/mL) ^a		3002.37±6400.33 (179)	2163.15±3618.49 (182)
ベースラインに 対する比 ^b	4 週後	0.57 [0.50, 0.65] (81)	0.79 [0.68, 0.91] (76)
	12 週後	0.50 [0.45, 0.57] (159)	0.57 [0.49, 0.66] (155)
	52 週後	0.34 [0.27, 0.43] (144)	0.40 [0.31, 0.50] (133)
B2314 試験（全体集団）			
ベースライン (pg/mL) ^a		2656.39±3465.88 (1150)	2499.56±3089.85 (1146)
ベースラインに 対する比 ^b	1 カ月後	0.68 [0.65, 0.71] (971)	0.92 [0.89, 0.96] (971)
	8 カ月後	0.65 [0.61, 0.69] (885)	0.87 [0.83, 0.91] (874)
B2314 試験（DCM 部分集団）			
ベースライン (pg/mL) ^a		1907.53±2060.11 (213)	1842.62±1653.38 (192)
ベースラインに 対する比 ^b	1 カ月後	0.57 [0.52, 0.62] (196)	0.92 [0.84, 1.00] (188)
	8 カ月後	0.48 [0.42, 0.56] (178)	0.79 [0.68, 0.91] (167)

a：平均値±標準偏差（例数）、b：幾何平均値 [95%CI]（各測定時点の例数）

以上より、B2314 試験と B2319 試験の結果の類似性等を総合的に判断し、成人の HFrEF 患者を対象とした臨床試験成績を左室機能収縮障害による小児の慢性心不全患者における本薬の有効性の説明に利用することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。開発計画について、以下の点を踏まえると、小児の慢性心不全患者対象の臨床試験を実施可能な規模で実施し、成人の HFrEF 患者における有効性との類似性にに基づき、小児の慢性心不全患者に対する本薬の有効性を評価することは可能と判断する。

- 小児の慢性心不全の有病率が低く、有効性の検証を目的とした規模の試験の実施は困難であること。
- 小児の慢性心不全と成人の HFrEF で、進展の過程（神経液性因子の活性化、血管内皮障害、酸化ストレスの更新、炎症性サイトカインの上昇等の病態生理の進行）、心不全管理、治療目標は類似していること。
- AT₁受容体拮抗作用により AT₁受容体の作用を抑制するのみならず、間接的に AT₂受容体の作用を活性化し、一酸化窒素やブラジキニンを増加させて血管拡張や臓器保護作用を発揮するという薬理作用を考慮すると、本薬は小児の心不全に対しても治療効果を示すと考えられること。

また、B2319 試験の対象患者を左室収縮機能障害による小児の慢性心不全患者としたことについて、小児の慢性心不全の多くが先天性の心血管構造異常に伴う心不全であり、病態が複雑であることを踏まえると、成人の試験成績のない単心室や右室を体心室とする血行動態異常に伴う心不全患者を除外し、成人の臨床試験との比較が可能な患者集団を選定したことは妥当である。目標用量を投与したときの定常状態の LBQ 及び VAL の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は 1 歳以上の小児と成人で類似していたこと（「6.2.2 PPK 解析」の項参照）、実臨床において心不全管理に有用とされるバイオマーカーである NT-proBNP のベースラインからの変化（各評価時点の測定値のベースラインに対する比）について、小児と成人で同程度の低下が認められたこと（表 15）等を踏まえると、心不全の病態、PK 及び PD の観点から成人の HFrEF 患者を対象とした B2314 試験も参考に小児の慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性を評価できる可能性はあると考えるが、その妥当性については B2314 試験と B2319 試験の有効性の比較結果も踏まえて判断する（「7.R.2 有効性について」の項参照）。

7.R.1.2 国際共同治験に基づき日本人に対する本薬の有効性及び安全性を評価することの妥当性について

申請者は、内因性及び外因性民族的要因の国内外差、並びに国際共同治験に基づき、日本人に対する本薬の有効性及び安全性を評価することの妥当性について、以下のように説明した。

① 国際共同治験実施前の検討

内因性民族的要因について、小児の慢性心不全の主な原因疾患は、国内外のいずれも先天性心疾患及び心筋症である（Med J Armed Forces India 2003; 59: 228-33、Circulation 2008; 117: 79-84）。本薬投与時の PK には、成人の健康被験者及び慢性心不全患者のいずれにおいても、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった（「エンレスト錠 50 mg 他」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日付け）参照）。

外因性民族的要因について、国内外のガイドラインを踏まえると、小児の慢性心不全の診断及び治療方針に差はなく、小児の慢性心不全の治療薬の承認状況及び薬剤の推奨用法・用量に大きな違いはない（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版）、Nelson textbook of pediatrics 21st edition. Elsevier Inc; 2020. p2476-83）。

以上の検討に基づき、国際共同治験である B2319 試験に日本が参加することは妥当と考えた。

② 国際共同治験の結果を踏まえた検討

B2319 試験において全体集団と日本人集団で違いが認められた患者背景は、表 16 のとおりであった。

表 16 B2319 試験において全体集団と日本人集団で違いが認められた患者背景（FAS）

		全体集団		日本人集団	
		本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群
性別	男児	47.59 (89/187)	49.47 (93/188)	33.33 (2/6)	33.33 (2/6)
	女児	52.41 (98/187)	50.53 (95/188)	66.67 (4/6)	66.67 (4/6)
体重 ^a		32.21±24.553	33.22±26.150	16.98±21.236	17.60±10.689
年齢 ^b		7.00 [0.5, 17.0]	8.5 [0.1, 18.0]	1.55 [0.5, 17.0]	2.50 [1.2, 15.0]
心不全の病因					
心筋症		62.03 (116/187)	64.89 (122/188)	83.33 (5/6)	66.67 (4/6)
特発性心筋症		34.22 (64/187)	32.98 (62/188)	83.33 (5/6)	50.00 (3/6)
心筋症以外		37.97 (71/187)	35.11 (66/188)	16.67 (1/6)	33.33 (2/6)
無作為化前の入院状況	入院	11.23 (21/187)	8.51 (16/188)	33.33 (2/6)	33.33 (2/6)
	外来	88.77 (166/187)	91.49 (172/188)	66.67 (4/6)	66.67 (4/6)
心不全による入院歴の有無	あり	69.52 (130/187)	67.55 (127/188)	83.33 (5/6)	100 (6/6)
	なし	30.48 (57/187)	32.45 (61/188)	16.67 (1/6)	0 (0/6)

割合%（例数/解析対象例数）

a：平均値±標準偏差、b：中央値〔最小値，最大値〕

全体集団と日本人集団で違いが認められた患者背景のうち、体重については、体重換算用量で投与した試験のデザイン上、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考え、体重以外の要因が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性について検討した（表 18 及び表 24）。その結果、いずれの要因でも本薬の有効性及び安全性に明確な違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。内因性及び外因性民族的要因について、国際共同治験の実施にあたり大きな問題となる国内外差は示されていないことから、B2319 試験に日本が参加したことは適切であつ

たと判断する。B2319 試験の結果、組み入れられた患者の背景のうち、体重、年齢、心不全の病因、スクリーニング時の入院／外来の区分、及び入院歴の有無について国内外差が認められたが、申請者の説明を踏まえると、これらの患者背景の違いが本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼした可能性は低い（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。以上より、B2319 試験の全体集団の成績に基づき、日本人の小児の慢性心不全患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

7.R.1.3 B2319 試験のデザインについて

申請者は、B2319 試験のデザインについて、以下のように説明した。

対照薬について、本邦において小児の慢性心不全に対する用法・用量が承認された薬剤はないが、ACE 阻害薬は、国内外の小児の心不全治療ガイドラインのいずれにおいても標準治療薬として位置付けられており、収縮機能障害による症候性慢性心不全患者に対する使用が強く推奨されている（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版）、J Heart Lung Transplant 2014; 33: 888-909）。特に、エナラプリルは臨床現場での使用頻度が高い薬剤であり（Heart Views 2016; 17: 92-9）、WHO により小児の慢性心不全治療に不可欠な医薬品として分類されている（Prog Pediatr Cardiol 2000; 12: 91-111、Cardiac failure in children. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, March 2009）。また、本薬と ACE 阻害薬は、標的は異なるものの RAAS を抑制するという点で類似した作用機序を有する。加えて、国内外のガイドライン等（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版）、Children 2018; 5: 88）に記載されているエナラプリルの用量（海外：0.1～0.5 mg/kg/日、国内：0.1～0.4 mg/kg/日）に大きな違いはなく、B2319 試験の設定用量と大きな乖離はない。以上より、エナラプリルは、本薬の有効性及び安全性を評価するにあたり比較対照として適切であると判断し、B2319 試験の対照薬として選定した。

主要評価項目について、「7.R.1.1 成人の臨床試験成績を利用することの妥当性について」の項に記載したとおり、小児の慢性心不全患者を対象に心不全の悪化（死亡、心不全による入院等）を主要評価項目とした検証的試験を実施することは、実施可能性の観点から困難と考えた。そのため、成人の心疾患の臨床試験において用いられた実績のある Packer の複合スコア（J Card Fail 2001; 7: 176-82）、及び小児の慢性心不全患者を対象としたカルベジロールの臨床試験（JAMA 2007; 298: 1171-9）等で使用された複合スコアを参考に、実施可能な症例数で有効性の評価が可能な新たな指標として Global rank endpoint を開発し、B2319 試験の主要評価項目とした。Global rank endpoint は、死亡及び疾患進行（心不全の悪化）に加え、慢性心不全の重症度の指標として広く認められている症状及び身体機能に関する評価指標（NYHA/Ross 分類、PGIS）及び PedsQL を含めた 5 つのカテゴリーから構成され、評価時点で患者は 5 つのカテゴリーのいずれかに分類される（表 11）。患者を最も悪い状態から最も良い状態の順に順位付けして、複数の評価指標を階層的に比較することにより、群間の違いをより明確に評価できる（Circ Heart Fail 2010; 3: 643-6、Circ Heart Fail 2012; 5: 742-9）。

機構は、以下のように考える。小児の左室収縮不全患者に対する ACE 阻害薬の有効性及び安全性に関する検討から ACE 阻害薬の有効性が示唆されており（Circulation 1991; 83: 523-7、Pediatr Cardiol 1993; 14: 9-12）、国内外のガイドラインでの ACE 阻害薬の推奨状況に関する申請者の説明に加え、以下の点を踏まえると、B2319 試験の対照薬にエナラプリルを選択したことは妥当と判断する。

- エナラプリルは、小児の心不全に対して本邦で保険償還されており¹³⁾、国内外での使用頻度が高いこと（Heart Views 2016; 17: 92-9、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版））。
- 小児に対するエナラプリルの用法・用量は国内外で同様であること。

B2319 試験の主要評価項目として、死亡、心臓移植待機リストへの登録及び機器的補助等の実施（カテゴリー1）、並びに心不全の悪化（カテゴリー2）に加え、症状及び身体機能に関する評価（NYHA/Ross 機能分類、PGIS）及び PedsQL のベースラインからの変化（カテゴリー3～5）を含める Global rank endpoint が設定されたことについて、カテゴリー1 及び 2 とカテゴリー3～5の間では臨床的な重要度が大きく異なるため、カテゴリーを纏めて有効性を評価することは適切とは言い難い。一方で、以下の点を踏まえると、小児の慢性心不全の患者数が限られ、成人の臨床試験と同一の主要評価項目を設定した検証的試験の実施が困難な状況下において、予後改善効果を評価するにあたり主要評価項目として Global rank endpoint を設定したことに一定の妥当性はあると考える。

- Global rank endpoint は、構成要素として症状及び身体機能に関する評価指標を含めた新たな指標であるが、成人の慢性心不全患者を対象とした臨床試験（B2314 試験及び B1301 試験）で主要評価項目とされた死亡及び疾患進行（心不全の悪化）も含むこと。
- 解析では、Global rank endpoint の各評価指標の臨床的な重要度を考慮した群間比較を実施する方針が採られたこと。

以上の検討から、B2319 試験の有効性評価においては、主要評価項目とされた Global rank endpoint の結果に加え、成人の慢性心不全患者を対象とした B2314 試験の主要評価項目の構成要素であるカテゴリー1 及び 2 に注目した場合の結果等も踏まえて、総合的に評価する必要があると判断する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本薬の有効性について

申請者は、本薬の小児の慢性心不全に対する有効性について、以下のように説明した。

B2319 試験の主要評価項目である Global rank endpoint について、本薬群のエナラプリル群に対する優越性は示されなかったが、Mann-Whitney 確率推定値 [95%CI] は 0.5244 [0.4665, 0.5817]（表 10）であり、点推定値では本薬群の成績がエナラプリル群の成績より良好な傾向であることが示唆された。

主要評価項目において、本薬群のエナラプリル群に対する優越性が示されなかったことについて、以下の内容を含め様々な要因が試験結果に複合的に影響したと考えられた。

- 「7.R.1.3 B2319 試験のデザインについて」の項に記載したとおり、B2319 試験では患者数が限られていたため、新規の評価指標である Global rank endpoint を主要評価項目に設定せざるを得なかったこと。
- B2319 試験の計画時に対照薬のエナラプリルの有効性に関して利用可能な情報が限られ、エナラプリル群の治療効果を推定することが困難であったことにより、結果的に B2319 試験でエナラプリル群のカテゴリー1 及び 2 に分類された患者の割合が試験計画時の想定より低くなり、投与群間で期待した差異が示されなかったこと。

¹³⁾ 社会保険診療報酬支払基金より、「原則として、「エナラプリルマレイン酸塩」を「小児の高血圧、小児の心不全」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」（「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」（平成 19 年 9 月 21 日付け保医発第 0921001 号））との見解が示されている。

- 近年、ACE 阻害薬や ARB の使用率の増加、診断や経過観察の技術の進歩、より低年齢の患者から手術が適用可能となったこと等の小児の慢性心不全に対する治療環境の発展により、入院が必要な心不全の悪化を含むカテゴリー1 及び 2 に分類された患者の割合が試験計画時の想定より低かったこと。
- Global rank endpoint のカテゴリー1 及び 2 に該当するイベントを両方発現した患者（本薬群（32%（10/31 例））、エナラプリル群（52%（14/27 例））は、階層的な順位付けに関する規定に基づきより重症なカテゴリー1 に分類されたため、結果としてカテゴリー2 に分類された患者の割合がエナラプリル群と比較して本薬群で高くなったこと（表 11）。

しかしながら、B2319 試験における以下の結果から、本薬でもエナラプリルと同程度の有効性が期待できると考える。

- Global rank endpoint における臨床的に最も重要なカテゴリー1(死亡、心臓移植待機リストへの登録、機械的換気又は呼吸補助の必要性)に分類された患者の割合は、本薬群でエナラプリル群よりも低かったこと（表 11）。
- NYHA/Ross 機能分類及び PGIS のベースラインから投与 52 週後の変化について、両群ともに改善又は安定している患者の割合が高く（表 19）、投与群間に差は認められなかったこと。
- 患者及び保護者報告による PedsQL スコアの投与 52 週後のベースラインからの変化量（患者報告で本薬群 4.82、エナラプリル群 1.72、保護者報告で本薬群 5.50、エナラプリル群 3.75、いずれも調整済み最小二乗平均値）について、本薬群でエナラプリル群と比較して良好な傾向が認められ、また、本薬群の変化量の大きさは臨床的に意味のある最小変化量（患者報告で 4.4、保護者報告で 4.5）（Ambul Pediatr 2003; 3: 329-41）を上回っていたこと。
- 心不全の診断やリスク評価に用いる指標とされている NT-proBNP は、両群とも経時的な低下が認められたこと（表 15）。

さらに、「7.R.1.1 成人の臨床試験成績を利用することの妥当性について」の項に記載したとおり、成人の臨床試験の成績も参考に、小児の慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性を評価することの妥当性に関する検討を踏まえ、外国人成人の HFrEF 患者を対象とした B2314 試験及び日本人成人の HFrEF 患者を対象とした B1301 試験について、全体集団及び DCM を有する部分集団における心血管死又は心不全による入院の発現状況の検討した結果は表 17 のとおりであり、B2319 試験で対象とされた小児の慢性心不全と類似の病態を有する成人の DCM を有する部分集団においても本薬の有効性が期待できる結果が得られている。

表 17 B2314 試験及び B1301 試験の全体集団及び DCM を有する部分集団
における心血管死又は心不全による入院の発現状況 (FAS)

		本薬群	エナラプリル群	ハザード比 [95%CI]
B2314 試験 ^a	全体集団	21.83 (914/4187)	26.52 (1117/4212)	0.80 [0.73, 0.87] ^b
	DCM 部分集団	19.87 (178/896)	25.16 (230/914)	0.75 [0.62, 0.91] ^b
B1301 試験 ^a	全体集団	27.03 (30/111)	25.00 (28/112)	1.09 [0.65, 1.82] ^c
	DCM 部分集団	21.21 (7/33)	21.62 (8/37)	1.00 [0.36, 2.77] ^c

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a: 各試験の治験薬の投与期間の中央値 [最小～最大] は、B2314 試験の本薬群で 24.4 [0.03～50.96] カ月、エナラプリル群で 23.5 [0.03～51.02] カ月、B1301 試験の本薬群で 32.0 [0.59～41.59] カ月、エナラプリル群で 31.2 [0.30～41.92] カ月であった。

b: 投与群と地域を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルにより推定

c: 投与群と層別割付因子 (登録時の NT-proBNP) を固定効果とする Cox 比例ハザードモデルにより推定

また、B2319 試験の患者背景が本薬の有効性に及ぼす影響についても検討した結果、B2319 試験の患者背景別の主要評価項目のカテゴリー1 及び 2 のイベント発現状況は、表 18 のとおりであり、いずれの患者背景についても、本薬の有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

表 18 B2319 試験における患者背景別の
主要評価項目 (Global rank endpoint) のカテゴリー1 及び 2 のイベント発現状況 (FAS)

		カテゴリー1		カテゴリー2	
		本薬群 (187 例)	エナラプリル群 (188 例)	本薬群 (187 例)	エナラプリル群 (188 例)
年齢	6 歳以上 18 歳未満	11.93 (13/109)	19.82 (22/111)	11.93 (13/109)	7.21 (8/111)
	1 歳以上 6 歳未満	6.85 (5/73)	9.59 (7/73)	6.85 (5/73)	1.37 (1/73)
	生後 1 カ月以上 1 歳未満	20.00 (1/5)	25.00 (1/4)	0 (0/5)	0 (0/4)
収 縮 期 血 圧 (mmHg)	平均値 ^a 未満	12.50 (13/104)	15.84 (16/101)	8.65 (9/104)	4.95 (5/101)
	平均値 ^a 以上	7.23 (6/83)	16.09 (14/87)	10.84 (9/83)	4.60 (4/87)
心不全の病因	心筋症関連	8.62 (10/116)	15.57 (19/122)	8.62 (10/116)	4.10 (5/122)
	心筋症関連以外	12.68 (9/71)	16.67 (11/66)	11.27 (8/71)	6.06 (4/66)
心不全診断から無 作為化までの期間	1 年以下	11.94 (8/67)	18.06 (13/72)	16.42 (11/67)	6.94 (5/72)
	1 年超	9.24 (11/119)	14.66 (17/116)	5.88 (7/119)	3.45 (4/116)
心不全入院歴	あり	12.31 (16/130)	16.54 (21/127)	6.92 (9/130)	6.30 (8/127)
	なし	5.26 (3/57)	14.75 (9/61)	15.79 (9/57)	1.64 (1/61)
無 作 為 化 時 NYHA/Ross 分類	クラス I/II	9.38 (15/160)	16.15 (26/161)	7.50 (12/160)	3.73 (6/161)
	クラス III/IV	14.81 (4/27)	14.81 (4/27)	22.22 (6/27)	11.11 (3/27)
無作為化前 LVEF (%)	平均値 ^b 未満	15.79 (12/76)	21.84 (19/87)	21.05 (16/76)	9.20 (8/87)
	平均値 ^b 以上	6.36 (7/110)	11.00 (11/100)	1.82 (2/110)	1.00 (1/100)
無作為化前左室内 径短縮率 (%)	平均値 ^c 未満	10.34 (6/58)	20.63 (13/63)	17.24 (10/58)	4.76 (3/63)
	平均値 ^c 以上	11.48 (7/61)	7.02 (4/57)	1.64 (1/61)	1.75 (1/57)
ベースライン NT- proBNP (pg/mL)	中央値 ^d 未満	3.61 (3/83)	12.37 (12/97)	2.41 (2/83)	1.03 (1/97)
	中央値 ^d 以上	16.67 (16/96)	21.18 (18/85)	14.58 (14/96)	9.41 (8/85)
ACE 阻害薬又は ARB の使用歴	あり	9.88 (17/172)	16.57 (29/175)	8.72 (15/172)	4.57 (8/175)
	なし	13.33 (2/15)	7.69 (1/13)	20.00 (3/15)	7.69 (1/13)
β 遮断薬の併用	あり	10.95 (15/137)	16.91 (23/136)	11.68 (16/137)	5.15 (7/136)
	なし	8.00 (4/50)	13.46 (7/52)	4.00 (2/50)	3.85 (2/52)
MRA の併用	あり	12.69 (17/134)	17.65 (24/136)	11.94 (16/134)	5.88 (8/136)
	なし	3.77 (2/53)	11.54 (6/52)	3.77 (2/53)	1.92 (1/52)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a: 100.58 mmHg、b: 32.22%、c: 16.24%、d: 783.00 pg/mL

以上の小児の慢性心不全患者を対象とした B2319 試験、並びに成人の HFrEF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（B2314 試験）及び国内第Ⅲ相試験（B1301 試験）の検討結果に基づき、小児の慢性心不全に対する本薬の有効性が示されたと判断した。

機構は、以下のように考える。主要評価項目である Global rank endpoint において本薬群とエナラプリル群で統計学的な有意差が認められなかったことについて、申請者の説明を踏まえると、B2319 試験立案時に入手可能であった情報からは小児の慢性心不全患者における本薬及びエナラプリルの治療効果の推定が困難であったため、試験計画の立案に限界があったことが大きな要因と考える。また、試験立案時におけるエナラプリルの治療効果の推定に利用したカルベジロールの臨床試験の実施時期から B2319 試験実施時期まで 10 年以上が経過しており、その間に実臨床では小児に対して複数の心不全治療薬による治療及び CRT 等の非薬物療法が実施されるようになったことや、MDCT、MRI 等の検査方法が増えたことにより早期からの治療介入が可能となったこと等、心不全管理に係る医療環境に変化が生じ、心不全悪化の発現リスクが減少したことも一因となった可能性がある。「7.R.1.3 B2319 試験のデザインについて」の項での検討も踏まえ、B2319 試験の有効性は、主要評価項目以外の結果も含めて総合的な評価を行う必要があり、以下の点を踏まえると、本薬の小児の慢性心不全患者に対する有効性を示唆する結果であると判断できる。

- 予後に直結すると考えられるカテゴリー1 のイベントが発現した患者の割合は、本薬群でエナラプリル群よりも低かったこと。
- カテゴリー1 及び 2 に該当するイベントを両方発現した患者の評価上の取扱いに関する申請者の説明に加え、早期からの治療介入により外来での心不全管理が可能な状況下では、カテゴリー2 のイベントである入院要否の判断は、同一プロトコル下の治験であったとしても、医師や地域によりばらつきが生じる可能性が考えられることから、本カテゴリーの結果がエナラプリル群より本薬群で良好でなかったことは、本薬の有効性の欠如を示唆する結果であるとは限らないこと。
- カテゴリー3～5 の発現状況は、いずれも本薬群とエナラプリル群とで同様の傾向であったこと。

加えて、B2319 試験で得られた結果は、成人の HFrEF 患者を対象とした B2314 試験及び B1301 試験の結果（表 17）と大きく異なるものではないこと等を考慮すると、本薬の成人の HFrEF 患者を対象とした B2314 試験及び B1301 試験で示された有効性は、小児の慢性心不全患者における本薬の有効性が期待できることを支持するものと判断する。

本薬の有効性に影響を及ぼす要因については、患者背景別のカテゴリー1 及び 2 のイベント発現状況（表 18）において、いずれの部分集団でも全体集団と概ね同様の傾向が示されており、特定の背景を有する患者で有効性が減弱する可能性は低いと判断する。

以上を踏まえ、提示された小児又は成人の慢性心不全患者を対象とした国内外の臨床試験の結果から、小児の慢性心不全に対する本薬の臨床的意義のある有効性が示唆されたと判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.2 日本人小児における有効性について

申請者は、日本人小児における本薬の有効性について、以下のように説明した。B2319 試験の Part 2 における日本人登録患者は 12 例（各群 6 例）と少数であり、結果の解釈には限界があるものの、主要評価項目について全体集団と日本人集団で明らかな違いは認められなかった（表 10 及び表 13）。なお、日

本人集団の本薬群で主要評価項目のカテゴリ1に分類された患者が1例認められたが、当該患者は、同意撤回により試験を途中で中止し、解析上の取扱いによってカテゴリ1に分類された患者であり（表11 注釈参照）、実際はカテゴリ1に該当するイベントの発現はなかった症例であった。

また、B2319試験のPart 2の患者背景は、概ね全体集団と日本人集団で同様であり、一部の患者背景の分布に違いが認められたものの（表16）、これらの患者背景別のイベント発現状況の結果（表18）から、これらの患者背景が本薬の有効性に大きな影響を及ぼさないことが示された。

加えて、B2319試験の全体集団及び日本人集団における投与52週後のNYHA/Ross機能分類、PGIS及びNT-proBNPのベースラインからの変化は表19のとおりであり、これらの結果からも全体集団と日本人集団で大きな違いは認められなかった。小児患者におけるLBQ及びVALのPKについても国内外で同様と考えられた（「6.2.2 PPK解析」の項参照）ことから、日本人の小児患者における本薬の有効性は、全体集団と同様に期待できると考える。

表19 B2319試験の全体集団及び日本人集団における投与52週後の
NYHA/Ross機能分類、PGIS及びNT-proBNPのベースラインからの変化（FAS）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (187例)	エナラプリル群 (188例)	本薬群 (6例)	エナラプリル群 (6例)
NYHA/Ross機能分類				
改善	37.66 (58/154)	33.96 (54/159)	40.00 (2/5)	20.00 (1/5)
不変	50.65 (78/154)	56.60 (90/159)	60.00 (3/5)	80.00 (4/5)
悪化	11.69 (18/154)	9.43 (15/159)	0 (0/5)	0 (0/5)
PGIS				
改善	35.53 (54/152)	34.81 (55/158)	20.00 (1/5)	20.00 (1/5)
不変	48.03 (73/152)	47.47 (75/158)	80.00 (4/5)	80.00 (4/5)
悪化	16.45 (25/152)	17.72 (28/158)	0 (0/5)	0 (0/5)
NT-proBNP				
ベースライン値 (pg/mL) ^a	879.28 [693.92, 1114.15] (179)	737.42 [586.39, 927.34] (182)	715.64 [131.36, 3898.66] (6)	819.25 [134.47, 4991.41] (6)
投与52週後/ベースライン ^b	0.3494 [0.2883, 0.4234] (144)	0.3841 [0.3147, 0.4688] (133)	0.26 [0.02, 3.12] (5)	0.53 [0.09, 3.08] (4)

割合%（該当患者例数/評価可能例数）

a：幾何平均値 [95%CI]（例数）、b：ベースライン値に対する幾何平均比 [95%CI]（例数）

以上より、B2319試験のいずれの評価項目でも、日本人集団の結果が全体集団の結果と比べて明らかに異なる傾向は認められなかったことから、日本人小児の慢性心不全患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。B2319試験に組み入れられた日本人患者数は極めて少数であり、結果として、カテゴリ1又は2のイベントを発現した患者が少なく、投与群間の比較検討はできないことから、主要評価項目の結果に基づき全体集団の成績と日本人集団の成績の一貫性を評価することには限界がある。しかしながら、副次評価項目のNYHA/Ross機能分類及びPGISのベースラインからの推移等も加味して評価した結果、日本人の小児患者においても本薬の有効性が示唆されており、また、本薬の有効性に明らかな影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因の差異は示唆されていないこと（「7.R.1.2

国際共同試験に基づき日本人に対する有効性及び安全性を評価することの妥当性について」の項参照)も踏まえると、日本人集団においても全体集団と同様に本薬の有効性は期待できると判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

機構は、B2319 試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果及び本剤の製造販売後に得られた安全性情報より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、小児の慢性心不全患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 低血圧について

申請者は、本薬による低血圧リスクについて、以下のように説明した。B2319 試験の Part 2 における低血圧に関連する有害事象¹⁴⁾の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 低血圧に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)		2 歳以上 6 歳未満 (Group 2a)		生後 1 カ月以上 2 歳未 満 (Group 3a)		全体	
	本薬群 (109 例)	エナラプリ ル群 (111 例)	本薬群 (47 例)	エナラプリ ル群 (38 例)	本薬群 (31 例)	エナラプリ ル群 (39 例)	本薬群 (187 例)	エナラプリ ル群 (188 例)
低血圧に関連する有害事象	33.03 (36)	30.63 (34)	10.64 (5)	10.53 (4)	6.45 (2)	5.13 (2)	22.99 (43)	21.28 (40)
低血圧	15.60 (17)	15.32 (17)	8.51 (4)	7.89 (3)	6.45 (2)	5.13 (2)	12.30 (23)	11.70 (22)
浮動性めまい	20.18 (22)	13.51 (15)	2.13 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.30 (23)	7.98 (15)
失神	1.83 (2)	3.60 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.07 (2)	2.13 (4)
失神寸前の状態	0.92 (1)	2.70 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.53 (1)	1.60 (3)
拡張期血圧低下	0.92 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.53 (1)	0 (0)
起立性低血圧	0.92 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.53 (1)	0 (0)
拡張期低血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.63 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.53 (1)
重篤な事象	2.75 (3)	1.80 (2)	2.13 (1)	0 (0)	3.23 (1)	0 (0)	2.67 (5)	1.06 (2)
投与中止に至った事象	0.92 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.53 (1)	0 (0)
用量調節又は休薬に至った事象	7.34 (8)	4.50 (5)	4.26 (2)	0 (0)	0 (0)	5.13 (2)	5.35 (10)	3.72 (7)

発現割合%（発現例数）

¹⁴⁾ MedDRA PT：低血圧、浮動性めまい、失神、失神寸前の状態、拡張期血圧低下、起立性低血圧、拡張期低血圧、意識変容状態、血圧低下、血圧異常、外来血圧異常、拡張期血圧異常、血圧変動、血圧測定不能、コントロール不良の血圧、起立血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、CT 低血圧コンプレックス、意識変動、意識レベルの低下、透析低血圧、労作性めまい、体位性めまい、低血圧クリーゼ、不安定血圧、意識消失、平均動脈血圧低下、新生児低血圧、処置後低血圧、処置による低血圧、シェロング試験、傾斜試験陽性、外来血圧低下、起立血圧異常

B2319 試験の Part 2 で認められた低血圧に関連する有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であり、年齢別のグループでも群間の関係に大きな違いはなかった。認められた有害事象の重症度は、いずれの投与群でも大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現割合は、本薬群 1.07% (2/187 例：低血圧、失神各 1 例)、エナラプリル群 1.06% (2/188 例：失神 2 例) であった。

重篤な有害事象は、本薬群 2.67% (5/187 例：低血圧 4 例、失神 1 例)、エナラプリル群 1.06% (2/188 例：失神) に認められた。本薬群で認められた低血圧について、1 例の重症度は重度で、治験薬との関連ありと判断されたが、加療なしで消失した。他 3 例について、このうち 1 例は治験薬と関連ありと判断されたが、本薬の休薬若しくは減量又は加療により、転帰は消失又は消失傾向であった。本薬群で認められた失神 1 例について、有害事象の重症度は重度であったが、治験薬との因果関係は否定され、加療により消失した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の低血圧 1 例であり、治験薬との関連ありと判断されたが、加療なしで消失した。

治験薬の用量調節又は休薬に至った有害事象は、本薬群 5.35% (10/187 例：低血圧 7 例、浮動性めまい 3 例)、エナラプリル群 3.72% (7/188 例) に認められ、本薬群の低血圧 2 例を除き、いずれも加療なしで消失した。

B2319 試験の日本人集団では、低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

なお、海外製造販売後 (2015 年 7 月 7 日～2023 年 7 月 31 日) の既承認の効能・効果を含む本薬を使用した小児患者 137 例において、重篤な低血圧に関連する有害事象は 5 件 (低血圧及び失神各 2 件、血圧低下 1 件) 認められ、失神 1 件を除き、本薬との因果関係は否定されなかったが、情報不足又は本薬以外の要因が考えられる症例であった。

低血圧に関連する有害事象のリスク要因の検討として、B2319 試験の Part 2 における患者背景別の低血圧に関連する有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。年齢が 6 歳以上 18 歳未満の集団、ベースラインの eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の集団、及びベースラインの収縮期血圧が第 1 三分位の集団で、その他の集団と比較して本薬群で低血圧に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。これらの患者背景について、6 歳以上 18 歳未満の集団の低血圧に関連する有害事象の発現割合は成人の HFrEF 患者を対象とした B2314 試験及び B1301 試験における発現割合と同程度であることから特別な注意喚起は不要であり、腎機能障害のある患者及び血圧が低い患者については添付文書で注意喚起している。

低血圧と循環血液量の低下との関連について、B2319 試験の Part 2 の本薬群で低血圧に関連する有害事象と脱水に関連する有害事象¹⁵⁾ の両事象を発現した症例は 2 例¹⁶⁾ であり、いずれの症例もそれぞれの事象の発現時期が乖離していた。また、循環血液量が低下する要因の 1 つである利尿薬又は MRA 併用患者ではエナラプリル群と比較して本薬群で低血圧に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった (表 21)。したがって、現時点では、脱水等の循環血液量が低下した状態と低血圧に関連する有害事象の発現との関連はないと考えられる。

以上より、添付文書において低血圧に関連する有害事象に対する新たな注意喚起は不要と考える。

¹⁵⁾ MedDRA SMQ (狭義)：脱水、MedDRA PT：口内乾燥、口渇

¹⁶⁾ 1 例は、脱水 (PT) が発現から 6 日間持続し、脱水の発現前に低血圧に関連する有害事象として浮動性めまいが発現した。他の 1 例は、脱水 (PT) は発現日当日に回復し、脱水の発現前又は後に低血圧に関連する有害事象として低血圧、浮動性めまい及び失神が発現した。

表 21 B2319 試験の Part 2 における患者背景別の低血圧に関連する有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

		本薬群 (187 例)	エナラプリル群 (188 例)
全体		23.0 (43/187)	21.3 (40/188)
年齢	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)	33.0 (36/109)	30.6 (34/111)
	2 歳以上 6 歳未満 (Group 2a)	10.6 (5/47)	10.5 (4/38)
	生後 1 カ月以上 2 歳未満 (Group 3a)	6.5 (2/31)	5.1 (2/39)
性別	男児	24.7 (22/89)	20.4 (19/93)
	女児	21.4 (21/98)	22.1 (21/95)
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^a			
30 以上 60 未満		100.0 (2/2)	50.0 (1/2)
60 以上 90 未満		37.5 (12/32)	51.6 (16/31)
90 以上		22.1 (27/122)	18.1 (12/116)
スクリーニング時の腎疾患の既往の有無 ^b	あり	0 (0/3)	0 (0/0)
	なし	7.1 (2/28)	5.1 (2/39)
ベースラインの収縮期血圧 (mmHg)			
第 1 三分位 ^c 未満		35.7 (20/56)	20.3 (12/59)
第 1 三分位 ^c 以上第 2 三分位 ^d 未満		16.7 (11/66)	27.7 (18/65)
第 2 三分位 ^d 以上		18.8 (12/64)	15.6 (10/64)
心不全の病因			
虚血性		44.4 (4/9)	14.3 (1/7)
心筋炎		10.0 (2/20)	25.0 (7/28)
神経筋疾患		25.0 (2/8)	0 (0/5)
薬剤誘発性心筋炎		62.5 (5/8)	60.0 (3/5)
左室緻密化障害		26.3 (5/19)	21.1 (4/19)
ミトコンドリア病		0 (0/2)	0 (0/0)
心筋症		21.6 (25/116)	20.5 (25/122)
その他		0 (0/7)	42.9 (3/7)
NYHA/Ross 機能分類	I / II	23.8 (38/160)	20.5 (33/161)
	III/IV	18.5 (5/27)	25.9 (7/27)
登録時の LVEF (%)	平均値 ^e 未満	19.7 (15/76)	21.8 (19/87)
	平均値 ^e 以上	24.5 (27/110)	21.0 (21/100)
開始時に使用した本薬の用量			
開始用量 (用量レベル 1)		20.3 (24/118)	17.0 (18/106)
第 1 漸増用量 (用量レベル 1.5) ^f		0 (0/0)	0 (0/1)
第 1 漸増用量 (用量レベル 2)		27.5 (19/69)	27.2 (22/81)
ACE 阻害薬又は ARB の前治療の有無			
ACE 阻害薬のみあり		21.7 (36/166)	21.1 (35/166)
ARB のみあり		75.0 (3/4)	25.0 (1/4)
両方あり		50.0 (1/2)	40.0 (2/5)
なし		20.0 (3/15)	15.4 (2/13)
併用薬の有無			
ACE 阻害薬又は ARB ^g	あり	27.3 (6/22)	29.4 (10/34)
	なし	22.4 (37/165)	19.5 (30/154)
β 遮断薬	あり	25.5 (35/137)	23.5 (32/136)
	なし	16.0 (8/50)	15.4 (8/52)
利尿薬	あり	22.0 (29/132)	23.0 (32/139)
	なし	25.5 (14/55)	16.3 (8/49)
MRA	あり	26.1 (35/134)	22.8 (31/136)
	なし	15.1 (8/53)	17.3 (9/52)

発現割合 (%) (発現例数/解析対象例数)、a: 6 歳以上 18 歳未満 (Group 1) 及び 2 歳以上 6 歳未満 (Group 2a) の患者のみ、b: 生後 1 カ月以上 2 歳未満 (Group 3a) の患者のみ、c: 94 mmHg、d: 105 mmHg、e: 32.22%、f: 生後 1 カ月以上 1 歳未満 (Group 3) の患者における第 1 漸増用量 (本薬: 1.2 mg/kg、エナラプリル: 0.075 mg/kg) は、用量レベル 1.5 とされた、g: ACE 阻害薬又は ARB は治験薬投与を中断又は中止した場合にのみ使用が許容され、試験期間中に使用された薬剤に ACE 阻害薬又は ARB が含まれているか否かにより分類した。

機構は、以下のように考える。低血圧は本薬の血管拡張作用から想定される有害事象であり、成人の慢性心不全に係る開発では外国人患者と比べて日本人患者で発現割合が高い傾向が示されたが（「エンレスト錠 50 mg 他」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日付け）参照）、B2319 試験の Part 2 において、日本人集団では低血圧に関連する有害事象は認められなかった。全体集団での重篤な低血圧に関連する有害事象の発現割合は、エナラプリル群と比較して本薬群で高かったものの、重篤な低血圧に関連する有害事象を発現した本薬群の 5 例のうち、2 例において治験薬との関連ありと判断されたが、1 例は加療を必要とせず消失、1 例は本薬の休薬により消失したことから、適切な監視と処置により管理が可能であった症例と判断する。患者背景別の低血圧に関連する有害事象の発現状況の検討結果については、申請者の説明に加え、本薬群の eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満に該当する患者が 2 例と少数であること、発現した低血圧に関連する有害事象（低血圧 2 例 4 件、浮動性めまい 2 例 2 件）の重症度は、低血圧及び浮動性めまい各 1 件が中等度で、その他は軽度であったことから、小児の慢性心不全患者で特有の低血圧のリスク因子は示唆されていないと判断する。

以上より、本薬の添付文書では、低血圧の発現リスクを最小化するため、収縮期血圧が低い患者や腎機能障害患者では状態を十分に観察し、慎重に投与を行う旨について既に注意喚起していることから、低血圧に関する追加の注意喚起は不要と判断する。ただし、小児の慢性心不全患者では本薬以外にも利尿薬が投与されている等、循環血液量の減少に関連して低血圧をきたす可能性があることから、添付文書において、現行の低血圧に関する注意喚起に加えて、小児の心不全治療に関して十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本薬の適用の是非について慎重に判断する旨を注意喚起することが適切と判断する（「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項参照）。

7.R.3.2 その他の安全性について

申請者は、慢性心不全における成人と小児の安全性プロファイルの異同について、成人の HF_rEF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（B2314 試験）と、B2319 試験の小児の慢性心不全患者の安全性データの比較に基づき、以下のように説明した。B2319 試験及び B2314 試験における主な有害事象及び低血圧を除く注目すべき有害事象の発現状況は、表 22 及び表 23 のとおりであった。なお、注目すべき有害事象に含まれない有害事象に関して、成人と比較して小児では「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かったが、この違いは通常小児でよく認められる上気道感染や感染性の胃腸炎によるものであり、本薬の安全性プロファイルの違いを示唆するシグナルではないと考える。小児の慢性心不全患者における本薬の安全性プロファイルは成人患者と同様であり、年齢¹⁷⁾ 別での安全性も含め、小児の慢性心不全患者において新たな安全性上の懸念は認められなかった。

¹⁷⁾ B2319 試験の Part 2 では、Group 3（生後 1 カ月～1 歳未満）の被験者の臨床試験への組入れが困難であり、登録例数（9 例）が少なかったことから、治験実施計画書を改訂し（第 5 版、2020 年 9 月 18 日）、Group 3 の年齢層を拡大して 2 歳未満の被験者を含めた修正年齢グループ（Group 1：6 歳以上 18 歳未満、Group 2a：2 歳以上 6 歳未満、Group 3a：生後 1 カ月以上 2 歳未満）を主に用いて解析を行った。

表 22 B2319 試験及び B2314 試験における主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	B2319 試験								B2314 試験 (二重盲検投与期)	
	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)		2 歳以上 6 歳未満 (Group 2a)		生後 1 カ月以上 2 歳 未満 (Group 3a)		全体			
	本薬群 (109 例)	エナラブ リル群 (111 例)	本薬群 (47 例)	エナラブ リル群 (38 例)	本薬群 (31 例)	エナラブ リル群 (39 例)	本薬群 (187 例)	エナラブ リル群 (188 例)	本薬群 (4203 例)	エナラブ リル群 (4229 例)
すべての有害 事象	89.91 (98)	90.09 (100)	85.11 (40)	81.58 (31)	90.23 (28)	87.18 (34)	88.77 (166)	87.77 (165)	81.3 (3419)	82.8 (3503)
死亡	4.59 (5)	8.11 (9)	4.26 (2)	0 (0)	3.23 (1)	7.69 (3)	4.28 (8)	6.38 (12)	17.3 (729)	20.1 (848)
重篤な事象	38.53 (42)	37.84 (42)	31.91 (15)	21.05 (8)	38.71 (12)	30.77 (12)	36.90 (69)	32.98 (62)	46.1 (1937)	50.7 (2142)
治験薬の投与 中止に至った 事象	14.68 (16)	13.51 (15)	6.38 (3)	5.26 (2)	6.45 (2)	10.26 (4)	11.23 (21)	11.17 (21)	10.7 (450)	12.2 (516)
治験薬の用量 調節又は中断 に至った事象	22.02 (24)	18.02 (20)	19.15 (9)	18.42 (7)	16.13 (5)	12.82 (5)	20.32 (38)	17.02 (32)	41.83 (1758)	42.47 (1796)

発現割合%（発現例数）

表 23 B2319 試験及び B2314 試験における注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	B2319 試験								B2314 試験 (二重盲検投与期)	
	6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)		2 歳以上 6 歳未満 (Group 2a)		生後 1 カ月以上 2 歳 未満 (Group 3a)		全体			
	本薬群 (109 例)	エナラブ リル群 (111 例)	本薬群 (47 例)	エナラブ リル群 (38 例)	本薬群 (31 例)	エナラブ リル群 (39 例)	本薬群 (187 例)	エナラブ リル群 (188 例)	本薬群 (4203 例)	エナラブ リル群 (4229 例)
高カリウム血症に関連する有害事象 ^a	3.67 (4)	4.50 (5)	10.64 (5)	5.26 (2)	0 (0)	7.69 (3)	4.81 (9)	5.32 (10)	11.9 (500)	14.3 (605)
腎機能障害に関連する有害事象 ^b	6.42 (7)	5.41 (6)	8.51 (4)	2.63 (1)	3.23 (1)	2.56 (1)	6.42 (12)	4.26 (8)	16.2 (682)	17.6 (746)
血管浮腫 ^c	0 (0)	0.90 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.53 (1)	0.45 (19)	0.24 (10)

発現割合%（発現例数）

a：MedDRA PT：血中カリウム異常、血中カリウム増加、高カリウム血症

b：B2319 試験では、MedDRA SMQ（狭義）：急性腎不全、B2314 試験では、MedDRA SMQ（広義）：急性腎不全

c：血管浮腫判定委員会により「血管浮腫」と判定された事象を集計した

本薬の安全性に影響を及ぼしうる要因を検討する目的で、B2319 試験における患者背景別の主な有害事象の発現状況を確認した（表 24）。その結果、いずれの患者背景も本薬の安全性に大きな影響は及ぼさなかった。

表 24 B2319 試験の全体集団における患者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	すべての有害事象		重篤な有害事象		投与中止に至った有害事象	
	本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群
全体	88.77 (166/187)	87.77 (165/188)	36.90 (69/187)	32.98 (62/188)	11.23 (21/187)	11.17 (21/188)
年齢						
6 歳以上 18 歳未満	89.91 (98/109)	90.09 (100/111)	38.53 (42/109)	37.84 (42/111)	14.68 (16/109)	13.51 (15/111)
2 歳以上 6 歳未満	85.11 (40/47)	81.58 (31/38)	31.91 (15/47)	21.05 (8/38)	6.38 (3/47)	5.26 (2/38)
生後 1 カ月以上 2 歳未満	90.32 (28/31)	87.18 (34/39)	38.71 (12/31)	30.77 (12/39)	6.45 (2/31)	10.26 (4/39)
性別						
男児	87.64 (78/89)	92.47 (86/93)	33.71 (30/89)	29.03 (27/93)	14.61 (13/89)	12.90 (12/93)
女児	89.80 (88/98)	83.16 (79/95)	39.80 (39/98)	36.84 (35/95)	8.16 (8/98)	9.47 (9/95)
無作為化前の入院状況						
入院	100 (21/21)	87.50 (14/16)	85.71 (18/21)	56.25 (9/16)	23.81 (5/21)	31.25 (5/16)
外来	87.35 (145/166)	87.79 (151/172)	30.72 (51/166)	30.81 (53/172)	9.64 (16/166)	9.30 (16/172)
心不全による入院歴の有無						
あり	89.23 (116/130)	90.55 (115/127)	37.69 (49/130)	37.01 (47/127)	12.31 (16/130)	12.60 (16/127)
なし	87.72 (50/57)	81.97 (50/61)	35.09 (20/57)	24.59 (15/61)	8.77 (5/57)	8.20 (5/61)
心不全の病因						
特発性心筋症	87.50 (56/64)	88.71 (55/62)	32.81 (21/64)	27.42 (17/62)	10.94 (7/64)	12.90 (8/62)
心筋症（特発性以外）	90.38 (47/52)	88.33 (53/60)	38.46 (20/52)	31.67 (19/60)	7.69 (4/52)	6.67 (4/60)
その他	88.73 (63/71)	86.36 (57/66)	39.44 (28/71)	39.39 (26/66)	14.08 (10/71)	13.64 (9/66)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

また、承認申請時に実施中であった B2319 試験の継続試験¹⁸⁾（LCZ696B2319E1 試験）（データカットオフ：2022 年 1 月 27 日）において、死亡例が 5 例報告されたが（死因：心不全 2 例、慢性心不全、呼吸窮迫、急性腎不全・心不全各 1 例）、いずれも治験薬との関連なしと判断された。海外製造販売後に得られた安全性情報（2015 年 7 月 7 日～2023 年 7 月 31 日）において、既承認の効能・効果を含む本薬を使用した小児患者 137 例において 73 件の副作用が報告され、このうち死亡に至った副作用は、死亡 3 件、突然死及び腎不全各 1 件であった。腎不全 1 件は、原疾患の進行や併用薬（フロセミド、スピロノラクトン）の影響も考えられるものの、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡 3 件及び突然死 1 件は、情報不足により評価困難であった。重篤な注目すべき有害事象は、腎機能障害 3 件、高窒素血症及び腎不全各 2 件、血管浮腫及び末梢性浮腫各 1 件発現し、末梢性浮腫及び腎不全 1 件を除き、本薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも情報不足又は本薬以外の要因が考えられる症例であった。

幼若ラットを用いた本薬の反復投与毒性試験において、骨量及び骨長の低値が認められた（「エンレスト錠 50 mg 他」審査報告書（令和 2 年 4 月 15 日付け）参照）ことから、骨成長及び骨密度の変化に関

¹⁸⁾ B2319 試験の最終来院時に用量レベル 1 以上の治験薬の投与を受け、B2319 試験の Part 2 を終了した生後 1 年超の小児の慢性心不全患者が対象とされた。

連する有害事象¹⁹⁾の発現状況について検討した結果、B2319 試験における発現割合は、本薬群で 1.07% (2/187 例)、エナラプリル群で 1.06% (2/188 例)であり、投与群間で違いは認められず、海外製造販売後には認められていない。また、B2319 試験の継続試験では、重篤な有害事象として大腿骨骨折が 1 例認められたが、治験薬との関連なしと判断された。しかしながら、B2319 試験における本薬の投与期間は限られ、長期投与に伴う骨成長及び骨密度への影響の有無を結論付けることは困難であることを踏まえて、小児患者における成長への影響については医薬品リスク管理計画の「重要な潜在的リスク」に設定する。

機構は、B2319 試験での有害事象の発現状況からは、低血圧以外の安全性についても小児の慢性心不全患者で成人よりも懸念が増大する傾向は示されていないと判断する。また、本薬の初回承認時から現時点までの国内外の製造販売後に得られた小児の安全性情報からは、新たな懸念は示されていないと判断する。

本薬の骨成長への影響については、「重要な潜在的リスク」に設定する申請者の対応は妥当であり、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集することが適切と考える。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

申請者は、効能・効果について、成人では、「慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る」とされ、ACE 阻害薬や ARB から切り替えて投与されているのに対し、小児では、本邦で小児の慢性心不全に対して用法・用量が承認された薬剤はなく、B2319 試験において ACE 阻害薬や ARB による前治療歴のない患者においても、有効性及び安全性の懸念は示されなかったことから（表 18、表 21 及び表 26）、投与対象を成人と同様に標準治療を受けている患者に限定する必要はないと考え、効能・効果は「慢性心不全」とし、ACE 阻害薬や ARB が投与されていない場合は患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨注意喚起することとしたと説明した。

機構は、B2319 試験で本薬の有効性及び安全性が確認されたのは体心室が左室である二心室の左室収縮機能障害を有する小児の慢性心不全患者であったことから、B2319 試験の対象に含まれなかった慢性心不全患者に対する本薬の投与について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。RAAS 阻害薬が投与される可能性がある心不全の病態として、体心室が右室、単心室（体心室が右心室である場合を含む）、拡張機能障害等があるが、「7.R.1.1 成人の臨床試験成績を利用することの妥当性について」の項に記載したとおり、これらの病態を有する患者は B2319 試験の対象から除外した。

拡張機能障害を有する小児の慢性心不全患者について、小児の心不全で拡張機能障害を有することは稀であり（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版））、データが限られていることから、国内外のガイドラインにおいて当該患者に対する RAAS 阻害薬の投与を推奨する旨の記載はない。したがって、B2319 試験では当該患者を除外することとした。

以上より、単心室若しくは体心室が右室である二心室の患者、及び拡張機能障害を有する患者は、B2319 試験で除外され、本薬の有効性及び安全性を支持する情報はないことから、これらの患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

¹⁹⁾ MedDRA HLGT：骨折、MedDRA SMQ（広域）：骨粗鬆症/骨減少症

機構は、以下のように考える。現時点で小児の慢性心不全に対する用法・用量が承認された心不全治療薬はなく、B2319 試験の結果から ACE 阻害薬や ARB の前治療なしの患者においても有効性及び許容される安全性が示唆されていることを踏まえると、本薬の投与対象を、成人と同様に慢性心不全の標準治療を受けている患者に限定せず、ACE 阻害薬又は ARB の前治療のない患者に対しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨注意喚起することが妥当と判断する。B2319 試験においては、体心室が左室である二心室の左室収縮機能障害患者が組み入れられ、対照薬であるエナラプリルを下回らない本薬の有効性及び許容可能な安全性が示された。B2319 試験に組み入れられなかった慢性心不全患者（体心室が右室、単心室（体心室が右心室である場合を含む）及び拡張機能障害の患者等）に対する本薬の有効性及び安全性データは得られていないものの、下記のとおり除外されたいずれの病態や血行動態に対しても臨床現場では本薬と作用機序が類似する ACE 阻害薬の投与が考慮される状況があり、体心室の形態等によらず、本薬の RAAS 抑制作用により一酸化窒素やブラジキニンが増加し末梢血管が拡張すれば、後負荷が軽減され拍出量の増加が期待されること、B2319 試験に組み入れられなかったこれらの患者を対象とした新たな臨床試験を実施することが困難であること等を踏まえると、効能・効果は、成人と同様に病態を限定しない「慢性心不全」とし、「効能・効果に関する使用上の注意」において、B2319 試験に組み入れられた患者背景（基礎疾患や心不全の病態を含む）を十分理解した上で、本薬による治療の適否を慎重に判断する旨を注意喚起することが妥当と判断する。

- 体心室が右室である完全大血管転位症に対する心房位血流転換術（マスタートド手術・セニング手術）後の成人患者・修正大血管転位症患者を対象とした ACE 阻害薬の効果を検討する臨床試験のメタ解析において、有効性は示せなかったとの報告（J Am Coll Cardiol 2019; 73: 1564-78）がある一方で、HFrEF と判断される体心室が右室である患者に対しては積極的に ACE 阻害薬を使用してもよいと報告されている（Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2022; 38: 221-28）。
- 単心室（体心室が右心室である場合を含む）の患者では、無脾症候群の単心室患者が安定した Fontan 循環を獲得するために ACE 阻害薬、ARB 及び β 遮断薬による積極的な心保護療法の導入が必要であるとの報告があり（日本小児循環器学会雑誌 2008; 24: 290）、Fontan 手術後患者のレジストリにおいては、生存患者の 36%（462/1268 例）が ACE 阻害薬を使用し、体心室が右室である単心室の代表疾患である左心低形成症候群の患者の 70%（106/151 例）が ACE 阻害薬を使用していたと報告されている（Int J of Cardiol 2016; 210: 95-9）。
- 拡張機能障害は、先天性心疾患で心内修復術後に前負荷が適正化されたにもかかわらず、うっ血が生じる要因の 1 つであり（Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2016; 32: 277-90）、小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版）では、心筋肥大を伴う場合は小児においても ACE 阻害薬及び ARB を考慮してよい旨の記載がある。

以上の検討及び「7.R.3 安全性について」の項における検討も踏まえ、効能・効果は「慢性心不全」とした上で、効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが妥当と考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

〔効能・効果に関連する注意〕（本申請に係る関連注意の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消し線は申請時からの削除箇所）

<成人の慢性心不全>

- 成人では、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。小児では、~~本剤投与開始前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与されている場合はそれらの薬剤から切り替え、投与されていない場合は患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与すること。~~
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

＜小児の慢性心不全＞

- 本剤投与開始前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与されている場合はそれらの薬剤から切り替え、投与されていない場合は患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与すること。
- 小児の慢性心不全の治療に十分な知識及び経験を有し、「臨床成績」の項の内容及び臨床試験に組み入れられた患者の背景（基礎疾患や心不全の病態、前治療、収縮期血圧等）を十分に理解した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。成人と同様の曝露量が得られるよう用法・用量を設定した B2319 試験の Part 2 において、本薬の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかった。B2319 試験の Part 2 における 1 歳以上の本薬の開始時に使用する用量は、欧米における成人の慢性心不全の用法・用量を踏まえて、高用量³⁾の ACE 阻害薬又は ARB が投与されていた患者は第 1 漸増用量（1.6 mg/kg）又は 0.8 mg/kg から選択可能、ACE 阻害薬又は ARB で治療されていない、若しくは低用量で治療中の患者では、0.8 mg/kg と設定した。ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無別の本薬の最終用量の分布は表 25 のとおりであり、ACE 阻害薬又は ARB による前治療の有無で大きな違いは認められなかった。

表 25 ACE 阻害薬／ARB による前治療の有無別の本薬の最終用量の分布（％）（FAS）

用量レベル ^a	ACE 阻害薬／ARB の前治療あり (172 例)	ACE 阻害薬／ARB の前治療なし (15 例)
投与なし	19.8 (34)	26.7 (4)
開始用量 ^b (用量レベル 1)	1.2 (2)	0 (0)
第 1 漸増用量 (用量レベル 2)	7.6 (13)	6.7 (1)
第 2 漸増用量 (用量レベル 3)	10.5 (18)	13.3 (2)
目標用量 (用量レベル 4)	61.0 (105)	53.3 (8)

割合％（例数）

a：用量レベル 1：0.8 mg/kg 又は 50 mg BID、用量レベル 2：1.6 mg/kg 又は 100 mg BID、用量レベル 3：2.3 mg/kg 又は 150 mg BID、用量レベル 4：3.1 mg/kg 又は 200 mg BID

b：無作為化前に高用量³⁾の ACE 阻害薬又は ARB を投与していた患者では、第 1 漸増用量（表 8 参照）からの開始も可能とされた。

以上の B2319 試験の有効性及び安全性の結果を踏まえ、1 歳以上 18 歳未満の小児患者に対する推奨用法・用量は、B2319 試験の Part 2 に準拠することが適切と考える。ただし、「6.R.1 本薬の用法・用量について」の項に示した PK の検討結果を踏まえ、申請用法・用量は、投与時の利便性等を考慮して B2319 試験の用法・用量から個体間変動の範囲内で本薬の錠剤又は粒状錠を用いて調整可能な用量に変

更することが可能と判断した。また、粒状錠でも調整できない 12.5 mg 未満の用量²⁾が必要な場合は、臨床試験と同様に錠剤を粉砕懸濁した液剤を用いて対応することを情報提供する。

患者の状態や前治療に応じて、第 1 漸増用量である 1.6 mg/kg BID から開始することも可能である旨は添付文書の用法・用量に関連する注意に記載するとともに、体重換算用量に基づき算出された粒状錠の必要錠数については、医療従事者向け資料等で情報提供する。

機構は、以下のように考える。「6.R.1 本薬の用法・用量について」の項に記載したとおり、B2319 試験の 1 歳以上の患者における本薬の検討用法・用量は、成人と同程度の曝露量が得られていることを踏まえると妥当であり、当該用法・用量で実施された B2319 試験の有効性及び安全性を踏まえると、設定用法・用量の臨床的な妥当性が確認されたと判断する。また、少数例での検討ではあるが、本薬の PK に国内外差は認められず、日本人集団で認められた本薬の有効性及び安全性を踏まえると、日本人の小児患者に対しても B2319 試験における本薬の設定用法・用量とすることが妥当と判断する。なお、「6.R.1 本薬の用法・用量について」の項での検討を踏まえると、B2319 試験の用法・用量から申請用法・用量を一部変更することも可能と判断する。

B2319 試験では、ACE 阻害薬又は ARB が投与されていた患者のうち、本薬群で用量レベル 2 から開始した患者は 39.5% (68/172 例) であった。低血圧に関連する有害事象の発現割合は、開始時に使用した用量が用量レベル 1 (20.19% (21/104 例)) の場合と比較して用量レベル 2 (27.94% (19/68 例)) の場合でやや高い傾向が認められたものの、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は用量の違いにより大きく異ならなかった (開始時に使用した用量が用量レベル 1 及び 2 でそれぞれ 10.58% (11/104 例) 及び 10.29% (7/68 例))。したがって、小児の心不全治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとであれば、患者の状態や前治療等の状況を踏まえ、第 1 漸増用量から投与を開始することは可能と考える。なお、実臨床においても、B2319 試験と同様に本薬の増量は患者の状態に応じて慎重に判断することが重要と考えることから、B2319 試験における増量の判断基準を増量可否の判断の目安として添付文書に記載する必要がある。

B2319 試験への組入れが特に少数であった 1 歳未満の患者への投与については、「7.R.6 1 歳未満の患者への投与について」の項で、本薬投与の際に用いる製剤については、「7.R.7 小児への投与に適した製剤の開発について」の項で議論する。以上の検討の結果、用法・用量は申請時用法・用量とした上で、添付文書における用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが適切と判断するが、当該判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量 (本申請に係る用法・用量の抜粋)]

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表の通り体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表 (1 回投与量)

体重	開始用量	第 1 漸増用量	第 2 漸増用量	目標用量
40 kg 未満	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.2 mg/kg
40 kg 以上 50 kg 未満	0.8 mg/kg	50 mg	100 mg	150 mg
50 kg 以上	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg

〔用法・用量に関連する注意〕（本申請に係る関連注意の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消し線は申請時からの削除箇所）

- 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。
 - 腎機能障害（eGFR 90 mL/min/1.73m²未満）のある患者
 - 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者
 - 血圧が低い患者
- 成人では、~~一本剤の増量は~~、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。

表 成人の臨床試験で用いられた増量時※の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95 mmHg 以上
血清カリウム値	5.4 mEq/L 以下
腎機能	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上かつ eGFR の低下率が 35% 以下

※ 1 回 50 mg から 1 回 100 mg への増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

表 小児の臨床試験で用いられた増量時※の基準

血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・ 1 歳以上 10 歳以下：70 mmHg + 2 × 年齢 ・ 10 歳超：90 mmHg
血清カリウム値	5.4 mEq/L 以下
腎機能	eGFR が以下の値以上かつ eGFR の低下率が 35% 未満 ・ 12 カ月以上 19 カ月未満：31 mL/min/1.73 m ² ・ 19 カ月以上 18 歳未満：38 mL/min/1.73 m ²

※ 目標用量に到達するまでの各段階の増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

- 小児ではのうち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が投与されている患者では、これらの用量や忍容性、及び患者の状態及び前治療等の内容を踏まえ、医師が適切と判断した場合には、第 1 漸増用量から投与を開始することもできる。
- 粒状錠小児用を用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 最低用量は 12.5 mg とし、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量となるよう、粒状錠小児用 12.5 mg と 31.25 mg を組み合わせて投与すること。
 - カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与すること。

7.R.6 1 歳未満の患者への投与について

申請者は、1 歳未満の患者への投与について、以下のように説明した。「6.R.1 本薬の用法・用量について」の項に記載したとおり、Part 2 の Group 3（1 歳未満）の患者に対して設定した目標用量である本薬 2.3 mg/kg BID では成人患者に本薬 200 mg BID 投与時と同程度の曝露量が得られないことが示唆され、加えて、年齢による薬物の消失に関連する臓器の成熟度の影響は PPK モデルに反映できないことから、Group 3 の患者において成人患者に本薬 200 mg を BID で投与したときの曝露量と同程度になると考える適切な用量を明示することは困難であった。

また、B2319 試験の Part 2 に登録された Group 3（1 歳未満）の患者は本薬群で 5 例と少なく、これらの患者における、目標用量である 2.3 mg/kg BID 投与時の有効性及び安全性を結論付けることは困難であった。1 歳未満の患者に本薬を投与したときの安全性データについて、B2319 試験の Part 2 の 1 歳未満の患者では、低血圧に関連する有害事象は認められなかったが、Part 1 のコホート 2（1 歳以上:3.1 mg/kg、1 歳未満:1.6 mg/kg を単回投与）では、1 歳未満の患者でのみ低血圧に関連する有害事象（重症度は軽度及び高度が 1 例ずつ）が認められた。これらの要素に加え、1 歳未満の心不全患者では死亡率が高く（J Card Fail 2012; 18: 459-70）、低血圧が生じた場合には血行動態の管理が困難となり、予後に影響する懸念が 1 歳以上の患者よりも大きいことを考慮すると、1 歳未満の患者に対する本薬の投与は推奨できない。以上を踏まえ、用法・用量において、本薬の適切な用法・用量が設定可能な年齢として「1 歳以上」を明記することとした。

機構は、以下のように考える。1 歳未満の心不全患者では本薬による低血圧が予後に影響する懸念があるとの申請者の説明について、小児の心不全治療に関して十分な知識及び経験を有する医師であれば、患者の血行動態や病態を評価した上で、低血圧に対する処置や非薬物療法等による心不全管理が可能であることから、適切な監視下であれば、1 歳未満の患者に対しても本薬を使用できる可能性はある。先天性心疾患に起因する心不全は乳児期から発症する場合があること、本邦の移植医療においては、心臓移植待機患者の年齢分布で 0～1 歳が最も多いこと（https://www.j-circ.or.jp/old/about/jcs_ps4th/index04.html（最終確認日：2023 年 10 月 30 日））等を踏まえると、1 歳未満の慢性心不全患者に投与可能な薬剤に対する医療上のニーズは非常に高い。しかしながら、「6.R.1 本薬の用法・用量について」の項の検討から、現時点では 1 歳未満の患者に対する推奨用量を検討可能なデータがないことに加え、当該患者における本薬の安全性に関する情報が限られていることも踏まえると、用法・用量に本薬の投与対象として「1 歳以上」を明記することはやむを得ないと判断する。ただし、1 歳未満の小児に投与可能な薬剤に対する医療ニーズは高いと考えられることから、1 歳未満の患者に対する本薬の適切な用法・用量を速やかに検討することが望ましい。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 小児への投与に適した製剤の開発について

申請者は、本薬の粒状錠以外に体重換算用量の投与が可能な小児への投与に適した製剤の開発について、以下のように説明した。B2319 試験の Part 2 では、本薬の錠剤、粒状錠、又は錠剤を懸濁した液剤の 3 種類の製剤を使用した。B2319 試験において、粒状錠はカプセル型容器に入った状態で提供し、患者や家族によりカプセル型容器を開けて中の粒状錠を柔らかい食物に振りかけた状態で投与され、粒状錠が体重 9 kg 以上の 1 歳以上の小児に対して投与可能な製剤であることが確認された。粒状錠では 12.5 mg 未満の用量²⁾が必要な患者に対して投与できないが、米国添付文書では、2019 年の小児の慢性心不全に係る効能・効果の承認取得時に本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤の調製方法を記載することにより、体重によらずすべての 1 歳以上の小児患者に投与が可能となっている。国内でも錠剤又は粒状錠では推奨用量が投与できない低体重の患者が存在することから、本薬の錠剤を粉砕懸濁した液剤の調製方法について、当該液剤の保管期間（7 日間）等の留意事項も含めて医療従事者向け資料等で情報提供することにより、当該患者に限定して投与を可能とする予定である。以上より、本薬の錠剤、粒状錠、又は錠剤を懸濁した液剤を用いることで投与が想定されるすべての小児患者に対応可能と考えられる状況になったことから、粒状錠以外に小児への投与に適した製剤の開発予定はない。なお、粒状錠は、投与

前に患者や家族がカプセル型容器を開ける必要があり、誤ってカプセル型容器ごと投与される等のリスクがあることから、投与過誤を避けるための注意喚起を粒状錠の包装、添付文書及び資材で行う予定である。

機構は、本薬の錠剤、粒状錠及び本薬の錠剤を粉碎懸濁した液剤を用いることですべての小児患者への投与が可能であるとの申請者の説明について、以下のように考える。小児の心不全患者でよくみられる症状として、体重増加不良・成長障害、やせが知られていること（先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版））を踏まえると、本薬の対象となる患者は健康な小児と比較して低体重であることが想定され、1歳以上であっても体重9kg未満の患者が一定数存在する可能性があるが、粒状錠では当該患者に対して適切な用量に調整して投与することができない。また、粒状錠が使用可能な体重区分の患者であっても、家庭で都度カプセル型容器を開けて粒状錠を取り出す投与方法は煩雑であり、現在の国内の医療環境では患者や保護者には馴染みがないため、取扱いの負担や投与過誤のリスクが想定される。

本薬の錠剤を粉碎して用いることについては、本薬の錠剤を粉碎することを前提とした用法・用量は本来適切ではなく、非懸濁の粉碎品は品質が担保されていないため、粉碎品を保管して用時懸濁して使うことはできず、粉碎懸濁した液剤を調製して患者に提供する場合は保存期間が7日間と限られること等を踏まえると、適切な使用方法とは言い難い。

以上より、本申請において提供される製剤では想定されるすべての小児患者への適切な対応が可能とは言い難いものの、慢性心不全に対して小児の用法・用量が承認された薬剤はなく、本薬を医療現場に提供する必要性が高いことを踏まえると、現時点では、錠剤、粒状錠、及び錠剤を粉碎懸濁した液剤のいずれかを用いて本薬を投与することはやむを得ないと判断する。ただし、引き続き低年齢・低体重のすべての小児が適切な用量でより容易に服用可能な剤形の開発について検討することが望ましい。

7.R.8 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。小児の慢性心不全は、成人と同様に、心臓に何らかの一次的障害が生じて発生した代償機転が持続した結果、心臓や関連臓器に二次的な障害が引き起こされ、その障害により臓器への血流が保持できなくなることで、心肥大や心拡大といった心筋のリモデリングが進行することで発症する。小児の慢性心不全の病因は非常に多様であり、病因となる疾患としては先天性心疾患及び心筋症の頻度が高く（Med J Armed Forces India 2003; 59: 228-33、Circulation 2008; 117: 79-84）、心室中隔欠損症等の先天性心疾患による心不全は血行動態異常、心筋症による心不全は心筋障害に起因する心ポンプ機能低下に伴い発症する。成人の心不全は心ポンプ機能低下により生じることが多いが、小児では血行動態異常から生じる心不全が多いとされている（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成27年改訂版））。

心ポンプ機能低下による心不全では、交感神経系やRAASに代表される神経体液性因子が著しく亢進し病態を悪化させていることから、神経体液性因子の抑制を目的とした治療が実施されている。現在、本邦で小児の慢性心不全に対して承認された薬剤はないものの、国内外のガイドライン（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成27年改訂版）、J Heart Lung Transplant 2014; 33:888-909）において、ACE阻害薬は忍容性に問題がある場合を除き、収縮機能障害による症候性慢性心不全患者に対する使用が強く推奨され（推奨クラスⅠ）、ACE阻害薬が忍容性等の問題により投与できない場合にARBの使用が推奨されている（推奨クラスⅡ）。さらに、症状に応じてβ遮断薬、MRA、利尿薬等の種々の薬剤を組み

合わせた治療が行われている。また、CRT 等の非薬物治療について、海外の診療ガイドライン（J Heart Lung Transplant 2014; 33 :888-909）では標準治療下で収縮機能が低下した心不全に対して推奨する旨の記載がある一方で、国内診療ガイドライン（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版））では非薬物治療としての紹介に留まっている。また、血行動態異常による心不全では、手術による心血管構築異常の修復又は軽減が第一選択となり、多くの場合、手術により血行動態が改善することで心不全症状も改善する。手術方法の進歩等により手術の成績が良好になった一方で、長期間生存することに伴い、形態及び機能異常が進行して慢性心不全に至る場合がある。その場合には、神経体液性因子が亢進していることから、心ポンプ機能低下による心不全と同様の治療が実施される。

本薬は臨床試験で小児に対する適切な用法・用量が検討され、B2319 試験の結果、ACE 阻害薬又は ARB から本薬に切り替えた場合、及び ACE 阻害薬又は ARB の前治療がない患者に本薬の投与を新たに開始した場合の有効性及び安全性が示されたことから（表 18 及び表 26）、ACE 阻害薬又は ARB からの切り替え及び ACE 阻害薬又は ARB の前治療がない患者のいずれの投与も可能と考える。また、大部分の患者が ACE 阻害薬及び ARB 以外の心不全治療薬を併用しており（β 遮断薬：本薬群 73.26%（137/187 例）、エナラプリル群 72.34%（136/188 例）、MRA：本薬群 72.73%（136/187 例）、エナラプリル群 72.87%（137/188 例））、これらの患者において有効性及び安全性も確認されたことから（表 18、表 21 及び表 22）、β 遮断薬、MRA 等の薬剤と併用することも可能と考える。

B2319 試験ではデバイス治療の併用割合は低かったものの（CRT：本薬群 1.1%（2/187 例）、エナラプリル群 1.1%（2/188 例）、ICD：本薬群 1.6%（3/187 例）、エナラプリル群 3.2%（6/188 例））、国内外において、小児に対する心不全の治療は、成人で得られた試験成績や治療を参考に実施されている状況であり、成人に対するデバイス治療は十分な薬物治療を行った上で必要に応じて実施されていること、小児のデバイス治療は海外の診療ガイドライン（J Heart Lung Transplant; 33: 888-909）において成人と同様の臨床的位置付けでの使用が推奨されていることを踏まえると、他の心不全治療薬と同様に、本薬についても必要に応じてデバイス治療と併用して使用されることが想定される。

以上より、本薬は、ACE 阻害薬又は ARB と同様の臨床的位置付けで、単独使用、又は ACE 阻害薬及び ARB 以外の心不全治療薬やデバイス治療と併用して使用されると考える。

表 26 ACE 阻害薬／ARB による前治療の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ACE 阻害薬／ARB の前治療あり		ACE 阻害薬／ARB の前治療なし	
	本薬群 (172 例)	エナラプリル群 (175 例)	本薬群 (15 例)	エナラプリル群 (13 例)
すべての有害事象	87.79 (151)	87.43 (153)	100 (15)	92.31 (12)
死亡	4.07 (7)	6.86 (12)	6.67 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	36.05 (62)	33.14 (58)	46.67 (7)	30.77 (4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10.47 (18)	11.43 (20)	20.0 (3)	7.69 (1)
治験薬の調節又は休薬に至った有害事象	19.77 (34)	17.14 (30)	26.67 (4)	15.38 (2)
重症度が高度の有害事象	16.86 (29)	21.14 (37)	20.0 (3)	23.08 (3)

発現例数%（発現割合）

機構は、以下のように考える。小児の慢性心不全の病因は多様であり、成人とは異なる点として先天性の心血管構造異常に伴う心不全が多くを占めることが特徴であるが、心不全進展の過程においては、神経体液性因子の活性化、血管内皮障害、酸化ストレス亢進、炎症性サイトカイン上昇等、成人における心不全と同様の病態生理が進行していることが報告されている（急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版））。慢性心不全の治療目標は予後改善であるが、血行動態的に多様な小児の心不全に

対する治療法について、予後改善効果の有無を判断することは難しく、小児における十分なデータは得られていないことから、従来成人の心不全患者を対象とした臨床試験成績や、少数の小児患者での投与経験を基にした治療が行われてきた（小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版））。小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版）において、小児の心不全の病態は、①収縮機能障害による急性心不全、②収縮機能障害による慢性心不全、③拡張機能障害、④心血管構築異常に由来する心不全/循環不全に分類されている。小児の慢性心不全においても成人と同様に、RAAS が心筋リモデリングの進行に深く関与していることから（Eur J Pediatr 2000; 159: 803-10）、ACE 阻害薬や ARB による RAAS の抑制は重要と考えられており、上記 4 つの病態のうち、②に対する心保護薬として、ACE 阻害薬、ARB 及び MRA が、③に対しては、心筋肥大を伴う拡張機能障害では小児においても考慮してもよい薬剤として、ACE 阻害薬及び ARB が挙げられており、また、④のうち弁逆流及び心筋の異常に対しては、ACE 阻害薬、ARB が適応となる旨記載されている。

本薬は、サクビトリルによる NEP 阻害作用と VAL による AT₁ 受容体拮抗作用により RAAS を抑制する薬剤であり、成人の慢性心不全患者に対して国内外のガイドラインで使用が推奨されている。小児の慢性心不全患者を対象とした B2319 試験において、本薬の臨床的に意義のある治療効果が示され、臨床的に許容可能な安全性が確認された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。現時点では、小児の慢性心不全に対する用法・用量が承認された心不全治療薬がない状況であることを踏まえると、日本人を含む小児の慢性心不全患者を対象とした臨床試験が実施され、有効性及び安全性が検討されたことは重要であり、RAAS 抑制により一酸化窒素やブラジキニンが増加し末梢血管を拡張させて後負荷の軽減と臓器保護作用を発揮するという作用機序も踏まえ、本薬を ACE 阻害薬と同様の位置付けで、小児の心不全治療で使用する薬剤として臨床現場に提供する意義はあると考える。他の心不全治療薬との使い分けやデバイス治療との併用を含む使用法については、今後、医療現場での使用実績に応じて明確になっていくものと考えている。

7.R.9 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。B2319 試験における特に注目すべき有害事象の発現状況（「7.R.3 安全性について」の項参照）を踏まえ、小児の慢性心不全患者を対象とし、使用実態下での低血圧、高カリウム血症、腎機能障害／腎不全及び脱水の発現状況を検討することを目的として、観察期間 12 カ月、目標症例数 30 例（安全性評価症例数として）の特定使用成績調査を実施する。目標症例数について、国内では DCM により年間約 90 例の小児が新規に心不全を発症すると推定されているが、小児の慢性心不全の長期予後は不良であること、本薬以外の治療選択肢もあることから、本薬の投与対象は限定され则认为、実施可能性の観点から 2 年間の登録で 30 例と設定した。B2319 試験における本薬群の低血圧に関連する事象、高カリウム血症に関連する事象、腎機能障害に関連する事象及び脱水に関連する事象の発現割合はそれぞれ 22.99%（43/187 例）、4.81%（9/187 例）、6.42%（12/187 例）及び 2.14%（4/187 例）であったことから、当該目標症例数において、安全性検討事項についてリスクの大幅な上昇が認められた場合にはその検出が可能であると考えている。

機構は、以下のように考える。本薬の小児の慢性心不全患者における使用経験は極めて限られていること、及び特に低血圧関連事象については、B2319 試験において比較的高い割合で認められたことから（「7.R.3.1 低血圧について」の項参照）、使用実態下での低血圧、高カリウム血症、腎機能障害／腎不全及び脱水の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するとの申請者の方針は妥当と判断

する。また、本薬の粒状錠は本邦では極めて特殊な提供形態である（「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.7 小児への投与に適した製剤の開発について」の項参照）ことから、医療従事者向け及び患者向け資材等において、適正使用に係る注意喚起を実施する必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は AT₁ 受容体と NEP の阻害薬であり、小児の慢性心不全における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考ええる。また機構は、有効性、効能・効果、本薬の投与対象、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 1 月 5 日

申請品目

- [販 売 名] ①エンレスト錠 50 mg、②同錠 100 mg、③同錠 200 mg、④同粒状錠小児用 12.5 mg、
⑤同粒状錠小児用 31.25 mg
- [一 般 名] サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①、②、③令和 5 年 3 月 13 日
④、⑤令和 5 年 6 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

B2319 試験の主要評価項目等の結果に加えて、成人の HFrEF 患者を対象とした B2314 試験及び B1301 試験の結果も踏まえ、日本人小児を含め、小児の慢性心不全に対する本薬の臨床的意義のある有効性が示唆されたとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 効能・効果及び投与対象について

小児の慢性心不全の治療に十分な知識及び経験を有し、B2319 試験に組み入れられた患者背景や血行動態を十分に理解した医師により、本薬の適用可否が慎重に判断されることを前提として、成人と同様に心不全の病態を限定しない効能・効果とすることを含め、審査報告(1)「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、審査報告(1)「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本申請における効能・効果は、「慢性心不全」とし、添付文書における関連する注意喚起は、以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果に関連する注意] (本申請に係る記載のみ抜粋)

<小児の慢性心不全>

- 本剤投与開始前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与されている場合はそれらの薬剤から切り替え、投与されていない場合は患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与すること。

- 小児の慢性心不全の治療に十分な知識及び経験を有し、「臨床成績」の項の内容及び臨床試験に組み入れられた患者の背景（基礎疾患や心不全の病態、前治療、収縮期血圧等）を十分に理解した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

1.3 用法・用量について

40 kg 以上の小児に対する申請用法・用量について、審査報告（1）「7.R.5 用法・用量について」に示した機構の判断は支持された上で、専門委員より、日本人と外国人の体重分布の差異を踏まえ、低体重（40 kg 未満）の小児に対する申請用量を日本人小児に適用することの適切性を確認する必要があるとの意見が出された。機構は、以下の点より、日本人にも外国人と同様の用量を適用することが可能と判断した旨を説明し、機構の判断は専門委員に支持された。

- B2319 試験（Part 2）に組み入れられた患者の年齢グループ別の体重分布（表 27）から、例数は限られるものの、低年齢（6 歳未満）の小児では 6 歳以上の小児と比較して全体集団と日本人集団での体重差は小さいと考えられること。
- B2319 試験（Part 2）に組み入れられた患者の体重の下限が 4.5 kg である生後 1 カ月以上 2 歳未満の本薬群も含め、本薬を体重換算用量で投与したときの年齢グループ別の本薬（LBQ や VAL）の曝露量に大きな国内外差はないこと（審査報告（1）表 3）。
- B2319 試験における有効性及び安全性も全体集団と日本人集団で大きく異なる傾向はなかったこと（審査報告（1）「7.R.2.2 日本人小児における有効性について」及び「7.R.3.1 低血圧について」の項参照）。

表 27 B2319 試験の Part 2 における全体集団と日本人集団の年齢グループ別の体重分布（FAS）

年齢グループ	全体集団		日本人集団	
	本薬群	エナラプリル群	本薬群	エナラプリル群
全体	32.21±24.553 [4.50～112.80] (187)	33.22±26.150 [4.90～163.20] (188)	16.98±21.236 [4.50～60.10] (6)	17.60±10.689 [7.70～32.40] (6)
6 歳以上 18 歳未満 (Group 1)	46.75±22.749 [13.20～112.80] (109)	48.13±24.623 [16.20～163.20] (111)	60.10 ^a [60.10] (1)	30.00, 32.40 ^a [30.00～32.40] (2)
2 歳以上 6 歳未満 (Group 2a)	13.61±3.170 [8.80～26.40] (47)	14.40±2.820 [9.70～21.00] (38)	9.80, 11.00 ^a [9.80～11.00] (2)	11.50, 12.50 ^a [11.50～12.50] (2)
生後 1 カ月以上 2 歳未満 (Group 3a)	9.26±1.982 [4.50～13.30] (31)	9.11±1.502 [4.90～11.85] (39)	7.00±2.170 [4.50～8.40] (3)	7.70, 11.50 ^a [7.70～11.50] (2)

平均値±標準偏差 [範囲] (例数)

a: 個別値

以上の議論も踏まえ、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起を以下のようにすることが適切と判断した。

[用法・用量]（本申請に係る用法・用量の抜粋）

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1回投与量）

体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量
40 kg 未満	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.2 mg/kg
40 kg 以上 50 kg 未満	0.8 mg/kg	50 mg	100 mg	150 mg
50 kg 以上	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg

[用法・用量に関連する注意]（本申請に係る記載のみ抜粋）

- 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。
 - 腎機能障害（eGFR 90 mL/min/1.73m² 未満）のある患者
 - 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者
 - 血圧が低い患者
- 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。

表 成人の臨床試験で用いられた増量時※の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95 mmHg 以上
血清カリウム値	5.4 mEq/L 以下
腎機能	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上かつ eGFR の低下率が 35%以下

※ 1回 50 mg から 1回 100 mg への増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

表 小児の臨床試験で用いられた増量時※の基準

血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・ 1 歳以上 10 歳未満：70 mmHg+2×年齢 ・ 10 歳以上：90 mmHg
血清カリウム値	5.4 mEq/L 以下
腎機能	eGFR が以下の値以上かつ eGFR の低下率が 35%未満 ・ 12 カ月以上 19 カ月未満：31 mL/min/1.73 m ² ・ 19 カ月以上 18 歳未満：38 mL/min/1.73 m ²

※ 目標用量に到達するまでの各段階の増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

- 小児のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が投与されている患者では、これらの用量や忍容性、及び患者の状態を踏まえ、医師が適切と判断した場合には、第1漸増用量から投与を開始することもできる。
- 粒状錠小児用を用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 最低用量は 12.5 mg とし、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量となるよう、粒状錠小児用 12.5 mg と 31.25 mg を組み合わせて投与すること。
 - カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与すること。

1.4 1歳未満の患者への投与、及び小児への投与に適した製剤の開発について

以下の機構の判断は、専門委員に支持された。

- 1 歳未満の慢性心不全患者に対する推奨用量を検討可能なデータがないことに加え、当該患者における本薬の安全性に関する情報が限られていることも踏まえ、用法・用量に本薬の投与対象として「1 歳以上」を明記すること。
- 本薬の錠剤及び粒状錠で投与可能な最低用量は本薬 12.5 mg であるが、現時点で小児の慢性心不全に対する用法・用量が承認された心不全治療薬がなく、本薬を医療現場に提供する必要性は非常に高いことを踏まえ、錠剤と粒状錠のみでなく、錠剤を粉砕懸濁した液剤も用いて本薬を投与すること。ただし、本薬の錠剤を粉砕懸濁することを前提とした用法・用量は本来適切ではないことから、顆粒剤等の剤形の開発を速やかに検討することが望ましいこと。

また、専門委員から、以下の意見が出された。

- 1 歳未満の慢性心不全患者に投与可能な薬剤に対する医療ニーズは高いため、当該患者に対する本薬の適切な用法・用量が速やかに検討されることが望まれる。
- 顆粒剤等の剤形の開発を速やかに検討することに加え、粒状錠では取扱い時の患者及び保護者の負担や投与過誤の懸念があることから、粒状錠の包装容器をカプセル型容器から取扱い時の負担及び投与過誤の懸念の小さい他の容器に変更することが望ましい。

機構は、上記の意見を踏まえ、1 歳未満の慢性心不全患者に対する本薬の用法・用量の開発予定について申請者に説明を求め、申請者は 1 歳未満の慢性心不全患者に対する本薬の適切な用法・用量について、今後検討する旨回答した。

また、カプセル型容器の誤投与は重大な事故を引き起こす可能性があることから、医薬品リスク管理計画の「重要な潜在的リスク」に「カプセル型容器の誤投与（粒状錠小児用）」を設定し、患者向け資材等を用いて適切な投与方法を情報提供すること、並びに小児に対する適切な剤形の製剤の開発及び粒状錠の包装容器の変更を検討するよう求め、申請者は、了解した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.9 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 30 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血圧 ・腎機能障害／腎不全 ・高カリウム血症 ・血管浮腫 ・肝炎 ・ショック／失神／意識消失 ・無顆粒球症／白血球減少／血小板減少 ・間質性肺炎 ・低血糖 ・横紋筋融解症 ・中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑 ・天疱瘡／類天疱瘡 ・胚・胎児毒性	・脱水 ・骨成長の異常（小児） ・カプセル型容器の誤投与（粒状錠小児用）	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

下線部：本申請での追記箇所

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（慢性心不全） ・特定使用成績調査（高血圧症） ・市販直後調査（慢性心不全（小児）） ・特定使用成績調査（慢性心不全（小児））	・市販直後調査による情報提供（慢性心不全（小児）） ・医療従事者向け資材（エンレスト錠を適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全） ・患者向け資材（エンレスト錠はじめてガイド（成人用））の作成・配布（慢性心不全） ・患者向け資材（エンレスト錠はじめてガイド（小児用））の作成・配布（慢性心不全） ・医療従事者向け資材（エンレスト錠を適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症）

下線部：本申請での追記箇所

表 30 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療の使用実態下での安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	1 歳以上 18 歳未満の慢性心不全患者
観察期間	1 年（52 週）
予定症例数	30 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、前治療、併用薬、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害／腎不全及び脱水の発現状況、カプセル型容器（粒状錠小児用）の誤投与の有無

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係る申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 12 年 6 月 28 日まで）と設定することが適切と判断する。エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg 及び同粒状錠小児用 31.25 mg について、製剤は生物由来製品及び特定生物由来製品並びに毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

エンレスト錠 50 mg

成人

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

小児

慢性心不全

エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg

成人

・慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

・高血圧症

小児

・慢性心不全

エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg、同粒状錠小児用 31.25 mg

慢性心不全

(下線部今回追加)

[用法及び用量]

エンレスト錠 50 mg

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は 50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表 (1 回投与量)

<u>体重</u>	<u>開始用量</u>	<u>第 1 漸増用量</u>	<u>第 2 漸増用量</u>	<u>目標用量</u>
<u>40 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>1.6 mg/kg</u>	<u>2.3 mg/kg</u>	<u>3.1 mg/kg</u>
<u>40 kg 以上 50 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
<u>50 kg 以上</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>200 mg</u>

エンレスト錠 100 mg、同錠 200 mg

<慢性心不全>

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50 mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200 mg まで増量する。1 回投与量は

50 mg、100 mg 又は 200 mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に
応じて適宜減量する。

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を
1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量す
る。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1 回投与量）

<u>体重</u>	<u>開始用量</u>	<u>第 1 漸増用量</u>	<u>第 2 漸増用量</u>	<u>目標用量</u>
<u>40 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>1.6 mg/kg</u>	<u>2.3 mg/kg</u>	<u>3.1 mg/kg</u>
<u>40 kg 以上 50 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
<u>50 kg 以上</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>200 mg</u>

< 高血圧症 >

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、
症状により適宜増減するが、最大投与量は 1 回 400 mg を 1 日 1 回とする。

エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg、同粒状錠小児用 31.25 mg

通常、1 歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を
1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に目標用量まで増量す
る。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1 回投与量）

<u>体重</u>	<u>開始用量</u>	<u>第 1 漸増用量</u>	<u>第 2 漸増用量</u>	<u>目標用量</u>
<u>40 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>1.6 mg/kg</u>	<u>2.3 mg/kg</u>	<u>3.1 mg/kg</u>
<u>40 kg 以上 50 kg 未満</u>	<u>0.8 mg/kg</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>
<u>50 kg 以上</u>	<u>50 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>150 mg</u>	<u>200 mg</u>

(下線部今回追加)

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT ₁ 受容体	Angiotensin II receptor type 1	アンジオテンシンⅡ1 型受容体
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{tau, ss}	—	定常状態における投与間隔の AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BE ガイドライン	—	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号)
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数 [体重 kg/ (身長 m) ²]
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximal drug plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximal drug plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CRT	Cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CT	Computes Tomography	コンピュータ断層撮影法
C _{trough}	Trough drug plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DCM	Dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
DMC	Data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	LVEF の低下した心不全
HLGT	High level group term	高位グループ用語
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICU	Intensive care unit	集中治療室
LBQ	Sacubitrilat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MDCT	Multidetector row computed tomography	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像

MUGA	Multi gated acquisition scan	—
NEP	Neprilysin; Neutral endopeptidase	ネプリライシン
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	—
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PGIS	Patient Global Impression of Change	—
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UNOS	United Network for Organ Sharing	全米臓器配分ネットワーク
VAD	Ventricular assistance device	心室補助装置
VAL	Valsartan	バルサルタン
WHO	World Health Organization	世界保健機関
エナラプリル	—	エナラプリルマレイン酸塩
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
処方変更 BE ガイドライン	—	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)
本剤	—	エンレスト
本薬	—	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
ロサルタン	—	ロサルタンカリウム