目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 緒言 4
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 4
3 薬理試験 4
4 薬物動態試験 4
5 毒性試験 4
5.1 生殖発生毒性試験 5
5.1.1 幼若動物試験 5
5.2 曝露量の比較 6
6 安全性の総合評価 8
7 結論 8
8 参考文献 8

表 一 覧

Table 5-1 幼若動物試験 5
Table 5-2 小児患者における AHU，LBQ 及び VAL の曝露量 6
Table 5-3 AHU の幼若動物試験における LBQ の曝露量比 7
Table 5-4 VAL の幼若動物試験における曝露量比 7

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
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
AT_1 receptor	angiotensin II receptor, type 1	アンジオテンシン II 1 型受容体
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
bid	bis in die	1 日 2 回
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CNP	C-type natriuretic peptide	C 型ナトリウム利尿ペプチド
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LOAEL	lowest observed adverse effect level	最小毒性量
NEP	neprilysin; neutral endopeptidase 24.11	ネプリライシン：中性エンドペプチダーゼ 24.11
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NP	natriuretic peptide	ナトリウム利尿ペプチド
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

1 緒言

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696，以下 LCZ）は，アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（angiotensin receptor neprilysin inhibitor，ARNI）に分類される世界で初めての薬剤であり，国内では「慢性心不全」及び「高血圧症」に係る効能又は効果で承認されている。今般，生後 1 ヵ月～18 歳未満の小児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，以下 PANORAMA-HF 試験）において，日本人を含む 1 歳以上の小児慢性心不全患者に対して有用性が示され，安全性及び有効性が確認されたことから，小児に対する用法・用量追加のための承認申請を行う。

LCZ は投与後速やかに溶解してサクビトリル（AHU377，以下 AHU）及びバルサルタン（VAL489，以下 VAL）に解離する。AHU はプロドラッグであり，エステラーゼにより加水分解され，ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11，neprilysin，NEP）に対して強力かつ選択的な阻害作用を有する sacubitrilat（LBQ657，以下 LBQ）に変換される。また，VAL はアンジオテンシン II 1 型（angiotensin II receptor, type 1，AT_1）受容体拮抗作用を有する。したがって，LCZ は NEP 阻害作用によりナトリウム利尿ペプチド（natriuretic peptide，NP）の濃度を上昇させる（NP 系亢進）とともに，AT_1 受容体拮抗作用によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）を抑制する。これまで本剤の慢性心不全に対する有効性が示されており，小児にも同様の有用性が期待される。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

LCZ に関する薬理，薬物動態，及び毒性に関する非臨床試験成績は初回承認申請時（慢性心不全）に提出済みであり，既に評価されている。本概括評価では，先に提出した幼若動物試験成績を要約し，小児患者の予定臨床用量での曝露量と非臨床試験の曝露量を比較することにより安全性を評価した。

3 薬理試験

新たな薬理試験は実施していない。

4 薬物動態試験

新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

5 毒性試験

新たな非臨床毒性試験は実施していない。初回承認申請時に提出した幼若動物試験成績を以下に要約する。

5.1 生殖発生毒性試験

5.1.1 幼若動物試験

AHU 及び VAL を用いて幼若動物に対する毒性（AHU の骨への影響に関する試験を含む）を評価した（Table 5-1）。LCZ の幼若動物を用いた毒性試験は，VAL による腎臓の用量制限毒性により AHU 及び LBQ の毒性評価が不十分となる可能性が考えられたため実施しなかった。

Table 5-1 幼若動物試験

被験物質	動物種／系統	投与経路	用量（mg/kg/日）	投与期間	試験番号	GLP 適合性
AHU	ラット／Wistar	経口	0, 100, 400, 800	生後 7 日～70 日	0870734	GLP
	ラット／Wistar	経口	0, 100, 400, 800	生後 7 日～35 日	1170516	GLP
	ウサギ／NZW	経口	0, 5, 50, 150	生後 28 日～55 日	1170514	GLP
VAL	ラット／Wistar	経口	0, 1, 20, 150	生後 7 日～70 日	0680270	GLP

Source: 1.13.1-1-2.6.6-6.4 項

AHU の幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（試験番号：0870734）では，AHU を 0，100，400 及び 800 mg/kg/日の用量で生後 7 日（ヒト新生児相当）～70 日（ヒト思春期相当）まで反復経口投与した。100 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制が認められた。400 mg/kg/日以上の群では骨量（骨密度及び骨塩量）の減少が，800 mg/kg/日群では軽度の骨長（大腿骨及び脛骨）の減少が認められた。休薬期間終了時の骨量及び骨長に，媒体対照群との差は認められなかった。本試験の無毒性量（NOAEL）は 100 mg/kg/日，最小毒性量（LOAEL）は 400 mg/kg/日と考えられた。

AHU の幼若ラットを用いた骨への影響に関する探索的試験（試験番号：1170516）では，AHU を 0，100，400 及び 800 mg/kg/日の用量で生後 7 日～35 日まで反復経口投与して骨への影響の発現機序を検討した。400 mg/kg/日以上の群で体重増加の抑制及び骨長の減少が，800 mg/kg/日群では骨量の減少が認められた。骨強度検査では，800 mg/kg/日群で大腿骨及び腰椎に骨強度の低下が認められた。組織学的形態計測では，800 mg/kg/日群の雄で脛骨皮質骨に内骨面骨吸収の軽度増加を伴う内骨面骨形成の低下傾向が認められたものの，成長板又は骨石灰化に影響は認められなかった。骨代謝バイオマーカー測定では，骨形成の減少又は骨吸収の増加を示唆する一貫した傾向は認められなかった。骨に最も顕著な影響がみられたのは生後 21 日（ヒト乳幼児相当）であり，生後 35 日（ヒト児童相当）には変化の程度が減弱した。また，骨への影響は 16 週間の休薬により回復した。

AHU の幼若ウサギを用いた反復投与毒性試験（試験番号：1170514）では，AHU を 0，5，50 及び 150 mg/kg/日の用量で生後 28 日（ヒト乳幼児相当）～55 日（ヒト児童相当）まで反復経口投与して幼若ウサギにおける骨への影響を評価した。体重，骨量，骨長，骨代謝バイオマーカー，骨形状及び骨強度への影響は認められず，幼若ウサギの骨に対する NOAEL は 150 mg/kg/日（最高用量）と考えられた。

VALの幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（試験番号：0680270）では，VALを 0，1，20 及び 150 mg/kg/日の用量で生後 7 日～70 日まで反復経口投与した。すべての投薬群で腎臓に尿細管腎症及び腎盂の拡張がみられたことから，NOAEL は決定できなかった。

5.2 曝露量の比較

PANORAMA-HF 試験の Part 1 において，1 歳～6 歳未満及び 6 歳～18 歳未満の小児に LCZ を 3.1 mg/kg の用量で単回投与したとき，並びに生後 1 ヵ月～1 歳未満の小児に LCZ を 1.6 mg/kg の用量で単回投与したときの AHU，LBQ 及び VAL の全身曝露量が得られた（Table 5-2，[2.7.2-2.2.1.1 項]）。

幼若動物試験で得られた曝露量と，承認申請を予定している 1 歳以上の小児の曝露量を比較した。AHU の幼若動物試験の NOAEL 又は LOAEL における LBQ の曝露量比を Table 5-3 に示す。幼若ラットでは生後 21 日をピークとして骨への影響がみられ，NOAEL での曝露量はヒト小児の曝露量を下回っていたが，LOAEL での曝露量はヒト小児の約 2 倍であった。幼若ウサギでは，ヒト小児の 0.3～0.5 倍までの曝露量で体重又は骨に対する影響は認められなかった。VAL の幼若動物試験におけるすべての用量での曝露量比を Table 5-4 に示す。最低用量から腎臓に毒性がみられ，このときの曝露量はヒト小児の曝露量を下回っていた。

Table 5-2 小児患者における AHU，LBQ 及び VAL の曝露量

	AHU		LBQ		VAL	
	AUC	Cmax	AUC	Cmax	AUC	Cmax
生後 1 ヵ月～1 歳未満 [a]	1041	408	60568	2245	21650	2064
1 歳～6 歳未満 [b]	1048	469	123534	5374	45469	4778
6 歳～18 歳未満 [b]	2651	1526	142722	6439	34754	3540

幾何平均値を表記。単位：AUC = ng·h/mL，Cmax = ng/mL

a = 生後 1 ヵ月～1 歳未満の小児心不全患者に 1.6 mg/kg を単回投与したときの Cmax 及び AUCinf（Source：PANORAMA-HF 試験）。PANORAMA-HF 試験の Part 2 では生後 1 ヵ月～1 歳未満の目標用量を 2.3 mg/kg b.i.d.と設定したが，曝露量（AUC，Cmax）は測定しなかった。

b = 1 歳～6 歳未満及び 6 歳～18 歳未満の小児心不全患者に 3.1 mg/kg を単回投与したときの Cmax 及び AUCinf（Source：PANORAMA-HF 試験）。

Table 5-3 AHU の幼若動物試験における LBQ の曝露量比

用量（mg/kg/日）	測定時点（日齢）	AUC	Cmax	曝露量比			
				1 歳～6 歳未満		6 歳～18 歳未満	
				AUC 比	Cmax 比	AUC 比	Cmax 比
ラット[a]							
100 (NOAEL)	7	189500	23050	0.77	4.3	0.66	3.6
	21	149500	19250	0.61	3.6	0.52	3.0
	34	46350	20750	0.19	3.9	0.16	3.2
	64	41950	11300	0.17	2.1	0.15	1.8
400 (LOAEL)	7	726000	72950	2.9	14	2.5	11
	21	529500	66050	2.1	12	1.9	10
	34	304000	63200	1.2	12	1.1	9.8
	64	182000	23150	0.74	4.3	0.64	3.6
ウサギ[b]							
150 (NOAEL)	28	85750	13550	0.35	2.5	0.30	2.1
	55	124000	20500	0.50	3.8	0.43	3.2

Source: 1.13.1-1-2.6.6-6.4.2.2 項，1.13.1-1-2.6.6-6.4.2.3 項，1.13.1-1-2.6.6-6.4.2.4 項

単位：AUC = ng•h/mL，Cmax = ng/mL

a = 生後 7，21 及び 34 日は AHU の幼若ラットを用いた骨への影響に関する探索的試験（試験番号：1170516）の Cmax 及び AUC0-24h，生後 64 日は AHU の幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（試験番号：0870734）の Cmax 及び AUC0-24h（いずれも雌雄平均）

b = AHU の幼若ウサギを用いた反復投与毒性試験（試験番号：1170514）の Cmax 及び AUC0-24h（雌雄平均）

Table 5-4 VAL の幼若動物試験における曝露量比

用量（mg/kg/日）	測定時点（日齢）	AUC	Cmax	曝露量比			
				1 歳～6 歳未満		6 歳～18 歳未満	
				AUC 比	Cmax 比	AUC 比	Cmax 比
ラット[a]							
1	7	15150	785	0.17	0.16	0.22	0.22
	70	468	240	0.0051	0.050	0.0067	0.068
20	7	294000	14950	3.2	3.1	4.2	4.2
	70	14950	5780	0.16	1.2	0.22	1.6
150	7	782500	104950	8.6	22	11	30
	70	91750	25100	1.0	5.3	1.3	7.1

Source: 1.13.1-1-2.6.6-6.4.3.1 項

単位：AUC = ng•h/mL，Cmax = ng/mL

a = VAL の幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（試験番号：0680270）の Cmax 及び AUC0-24h（雌雄平均）

6 安全性の総合評価

AHU 及び VAL の幼若ラットを用いた毒性試験の結果から，幼若動物における LCZ の毒性標的器官は腎臓及び骨と考えられた。

AHU を生後 7 日～70 日まで反復投与した幼若ラットにおいて，400 mg/kg/日以上の群で骨量の減少，800 mg/kg/日群では骨長の減少がみられた。成熟雌ラットを用いた骨形成に関する 13 週間反復投与探索的試験では，400 mg/kg/日までの用量で骨に対する毒性は認められず（1.13.1-1-2.6.6-8.4.2.2項），また幼若ウサギでも骨への影響は認められていない。NEPの基質である C 型ナトリウム利尿ペプチド（C-type natriuretic peptide，CNP）は骨形成に関与していることが知られており，LCZ の NEP 阻害作用による理論上のリスクとして骨格の過形成及び骨格異常が考えられる。しかしながら，AHUを投与した幼若ラットでみられた変化は逆の変化であった。骨及び体重への影響は休薬により回復したことから，成長板の閉鎖までに成長遅滞を補うための十分な期間がある場合には回復性があると考えられた。骨への影響の発現機序の詳細は明らかではないが，顕著な影響がみられた生後 21 日は AHU 及び LBQ の曝露も高く，また体重増加の抑制も認められたことから，NEP 阻害に関連したものではなく体重増加（身体的発達）の抑制に関連した変化である可能性が考えられた。幼若ラットの NOAEL（100 mg/kg/日）における曝露量は，ヒト小児の曝露量を下回っていた。しかしながら，小児心不全患者を対象とした PANORAMA-HF 試験では，体重，身長及び頭囲を含む成長パラメータに臨床的に意義のある変化は認められておらず，治験薬と関連のある骨折，骨成長及び骨密度の変化は報告されていない[2.7.4-2.1.5.3.1 項]，[2.7.4-4.3 項]。したがって，幼若ラットで認められた骨への影響及び成長の抑制は，1 歳以上の小児心不全患者に対する重大な懸念を示唆するものではないと考えられる。

VAL の幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では，すべての投薬群で腎臓に尿細管腎症及び腎盂の拡張がみられたことから NOAEL は決定できず，安全域の算出はできなかった。しかしながらこれらの腎臓の変化は ACE 阻害薬及び ARB で期待される薬理作用の過剰発現によるものであり，ラットの腎臓形成期である生後 13 日までの投与により発現することが知られている（Zoetis and Hurtt 2003）。ヒトでは出生前に腎臓形成がほぼ完了することから，腎臓への影響は 1 歳以上の小児における懸念事項ではないと考える。

7 結論

本概括評価で要約した非臨床安全性評価は，予定された用法・用量に従った LCZ の小児心不全患者への使用を支持するものと考えられた。

8 参考文献

[Zoetis T and Hurtt M (2003)] Species comparison of anatomical and functional renal development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol; 68(2):111-20.