目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
1 製品開発の根拠 9
1.1 目標適応症及び開発の根拠 9
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 9
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 11
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 13
1.2 臨床開発計画 15
1.2.1 小児慢性心不全に対する臨床開発計画の概略 15
1.2.2 PANORAMA-HF 試験の概要 17
1.2.3 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討 19
1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 21
2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.1 生物学的同等性 21
2.2 食事の影響 22
3 臨床薬理に関する概括評価 22
3.1 薬物動態 22
3.1.1 特別な患者集団での薬物動態 22
3.2 薬力学 23
4 有効性の概括評価 24
4.1 有効性評価の計画 24
4.2 有効性評価試験の概要 24
4.3 有効性の評価方法 26
4.3.1 評価項目 26
4.3.2 解析対象 29
4.3.3 解析方法 29
4.3.4 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討 32
4.4 目標適応症に対する有効性 33
4.4.1 対象被験者の内訳 33
4.4.2 人口統計学的特性及び疾患特性 33
4.4.3 主要評価項目 34
4.4.4 副次評価項目 38
4.4.5 探索的評価項目 41

4.4.6 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討 46
4.5 特別な患者集団での有効性 48
4.5.1 部分集団の結果 48
4.5.2 日本人集団の結果 51
4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 53
5 安全性の概括評価 54
5.1 安全性評価の計画 54
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 54
5.1.2 安全性の評価方法 54
5.1.3 全般的な曝露状況 55
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 55
5.2 有害事象 55
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 55
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 57
5.2.3 その他の重要な有害事象 58
5.2.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 58
5.2.5 成人 HFrEF 対象第 III 相試験（PARADIGM-HF 試験）との比較 61
5.3 臨床検査 61
5.3.1 血液学的検査 61
5.3.2 血液生化学的検査 62
5.4 バイタルサイン，心電図 62
5.4.1 バイタルサイン 62
5.4.2 心電図 62
5.5 特別な患者集団での安全性 62
5.5.1 部分集団での検討 62
5.5.2 日本人集団 62
5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 63
6 ベネフィットとリスクに関する結論 64
6.1 治療の背景 64
6.1.1 疾患又は症状 64
6.1.2 現行の治療 64
6.2 ベネフィット 65
6.2.1 PANORAMA-HF 試験で示された臨床的ベネフィット 65
6.2.2 成人慢性心不全成績の外挿により支持される小児慢性心不全に対する臨床的ベネフィット 68
6.3 リスク 69
6.3.1 重要な特定されたリスク 69

6.3.2 日本人の小児慢性心不全患者での安全性.....71
6.3.3 特定の部分集団における安全性.....71
6.4 ベネフィット・リスク評価.....72
7 参考文献.....74

表 一 覧

Table 1-1 臨床データパッケージ.....17
Table 4-1 Global rank endpoint.....27
Table 4-2 年齢区分.....29
Table 4-3 Global rank endpoint の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....35
Table 4-4 Global rank endpoint の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....36
Table 4-5 Category 1 又は 2 すべてのイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....37
Table 4-6 Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....39
Table 4-7 NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....40
Table 4-8 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....41
Table 4-9 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....42
Table 4-10 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別）.....43
Table 4-11 患者報告及び保護者報告 PedsQL のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....44
Table 4-12 PGIC のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....45
Table 4-13 NT-proBNP の変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，PARADIGM-HF 試験，FAS）.....46
Table 4-14 NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化で説明される主要な臨床イベントに対する治療効果 （PARADIGM-HF 試験，FAS）.....47
Table 4-15 ベースライン時の NT-ProBNP とベースライン後の NT-proBNP の変化と臨床イベント発現リスクとの関連（PANORAMA-HF 試験 Part 2，PARADIGM-HF 試験 DCM 部分集団）.....48
Table 4-16 NT-proBNP のベースラインからの変化量-PANORAMA-HF 試験 Part 2（FAS-日本人集団）.....53
Table 5-1 PT 別の有害事象（いずれかの投与群全体で 5%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）.....56
Table 5-2 死亡の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）.....57

Table 6-1 重要なリスクの要約-PANORAMA-HF 試験 Part 2.....71

図 一 覧

Figure 1-1 LCZ696 の薬理作用 14
Figure 1-2 治験デザイン（PANORAMA-HF 試験） 18
Figure 4-1 NT-proBNP の推移（幾何平均値+/- 95%CI）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 42
Figure 4-2 Global rank endpoint の部分集団解析（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS） 50

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）
AAC	angioedema adjudication committee	血管浮腫判定委員会
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
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	angiotensin II type 1	アンジオテンシン II タイプ 1
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau,ss	steady state area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	定常状態時の投与間隔における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
bid	bis in die	1 日 2 回
CDS	core data sheet	企業中核データシート
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma concentration	定常状態における最高血漿中薬物濃度
Cmin	minimum drug plasma concentration	最低血漿中薬物濃度
Cmin,ss	steady state minimum drug plasma concentration	定常状態における最低血漿中薬物濃度
CV	cardiovascular	心血管
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
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
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	-
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ENA	Enalapril	エナラプリル
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HCN	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated	-
HF	heart failure	心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
IRCE	investigator reported clinical event	試験担当医師報告によるイベント
IRT	interactive response technology	双方向自動応答システム
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation	国際心肺移植学会
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOCF	last observation carried forward	-
LVAD	left ventricular assist device	左室補助人工心臓
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVSD	left ventricular systolic dysfunction	左室収縮機能障害
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合モデル
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NEP	neprilysin (neutral endopeptidase)	ネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ）
NP	natriuretic peptide	ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP	N-terminal-pro brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OR	odds ratio	オッズ比
PACE	positively adjudicated clinical events	エンドポイント判定委員会により認定されたイベント（独立判定によるイベント）
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDCO	Paediatric Committee (European Medicines Agency)	欧州医薬品庁の小児委員会
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	-
PGIC	Patient Global Impression of Change	-
PGIS	Patient Global Impression of Severity	-
PK	pharmacokinetics	薬物動態
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PR	PR interval	PR 間隔
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
rBA	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
UNOS	United Network for Organ Sharing	全米臓器配分ネットワーク
USM	urgent safety measure	-
VAD	ventricular assistance device	補助人工心臓
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696）は，アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）に分類される唯一の薬剤であり，1 剤でネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11；NEP）とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）を同時に阻害する。LCZ696 は 2015 年 7 月に米国で「左室駆出率（LVEF）の低下した心不全」を効能又は効果として承認されて以降，成人慢性心不全患者に対する治療薬として世界各国で承認されている。本邦でも 2020 年 6 月に「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。」を効能又は効果として承認されており，国内外のガイドラインで積極的な使用が推奨されている。

本書では，小児慢性心不全の適応症に対する LCZ696 の臨床開発データを中心に概括する。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

小児慢性心不全の定義，疾患特性

小児の心不全は成人の心不全と同様に，国内外ともに「心臓機能障害により静脈圧上昇と心拍出量低下をきたし，身体各組織の酸素需要に見合う血流が保持できない状態で，運動能低下・不整脈頻発・生存率低下を招来する症候群であり，乳幼児期では体重増加不良を招来する」状態と定義されている（村上 他 2015，Stout et al. 2016）。

小児慢性心不全では，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，心臓や関連臓器に二次的な障害が引き起こされる。その障害が不可逆的になることで生存に不可欠な臓器への血流が保持できなくなり，病状が進むと心肥大や心拡大といった心筋のリモデリングが進行し，不整脈や突然死を惹起する。また，生命を維持するためには人工的な心補助装置や心臓移植が必要となる。小児慢性心不全患者の死亡率は高く，頻回に繰り返す入院等，生活の質（QOL）の低下をもたらす。小児慢性心不全患者でみられる症状は，乳児期では多呼吸，哺乳不良，体重増加不良等がある。また幼児期以降では活気の低下，疲れやすい，むくみ等の症状もみられる（西山 2012）。

小児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い（Sharma et al. 2003，Andrews et al. 2008）。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に伴って，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って発症する。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。

小児慢性心不全の疫学

心ポンプ機能低下による心不全を呈する主な原因疾患である心筋症の病因は多様であり，どの年齢でも発症する可能性がある。米国，オーストラリア，英国，及びアイルランドにおける心筋症の年間発生率は，小児 10 万人あたり約 1 人と推定されており，これらの患者の大部分が心不全を発症することが知られている（Lipshultz et al. 2003，Nugent et al. 2003，Andrews et al. 2008）。国内においては小児慢性心不全に係る全国的な疫学情報は得られていない。以下では入手可能な参考情報として，病因別で頻度が高い拡張型心筋症（DCM）について触れる。DCM は左室収縮機能の異常をもたらし，小児の心不全に至る最も一般的なミオパチー（筋症）の病態であり（Lee et al. 2017），通常，特発性，家族性，又は心筋炎に起因すると診断される。日本小児循環器学会による小児期発生心疾患実態調査では，2020 年に国内で新規に発症又は診断された小児 DCM 患者数は 90 名と報告されており（日本小児循環器学会 2021），外国と同様にその大部分が心不全を発症するものと考えると，国内では DCM により年間約 90 人の小児が新規に心不全を発症していると推定される。

一方，先天性心疾患は国内外ともに新生児の約 1%にみられると言われている。先天性心疾患を伴って生まれた小児は，心不全を発症するリスクが最も高い。外国では新生児 1000 人のうち約 8 人が先天性心疾患を伴い，うち 1～2 人が心不全を発症すると報告されている（Kay et al. 2001）。国内で先天性心疾患を病因とする心不全発症率に係る同様の報告はないが，仮に国内での年間の出生数（約 84 万人，令和 2 年総務省統計局「人口動態調査」）を基に外国と同様の頻度と考えると，年間約 7 千人の新生児に何らかの先天性心疾患がみられ，そのうち 800 人を超える患者が心不全を新規に発症していることになる。これらの先天性異常を有する小児のほとんどは 1 歳になる前に診断され，その多くは，2 歳になる前に早期の外科的治療介入を受ける。

小児慢性心不全と成人慢性心不全の類似性

小児慢性心不全と成人慢性心不全では主たる病因に違いがみられるものの，それぞれの部分集団である左室収縮機能障害（LVSD）による小児慢性心不全患者と DCM を伴う LVEF の低下した心不全（HFrEF）の成人患者では重要な共通した特徴がみられる。LVSD による心不全には，先天性心奇形（LVSD を伴うもの），特発性心筋症（DCM を含む），家族性／遺伝性心筋症，心筋炎の既往，左室心筋緻密化障害等，先天性心疾患，心筋症を病因とする心不全が含まれる。両集団における形態学的特徴として両心室の拡張が認められる（Dec and Fuster 1994）。病態生理学的特徴としては，小児及び成人ともに全身心拍出量の減少がみられ，この減少に対する病態生理学的適応として交感神経緊張の亢進及び RAAS 等の神経体液性因子活性化がみられる（Momma 2006）。また，両集団ともに，ナトリウム利尿ペプチド（NP）系が活性化される（Favilli et al. 2009）。この病態生理学的な神経体液性因子の活性化は，小児及び成人ともに収縮機能障害による心不全の病態の進行に重要な役割を果たしているため，LVSD による小児慢性心

不全における臨床経過及び心不全管理は DCM を伴う成人 HFrEF と類似している。また，両集団とも身体的徴候及び症状は類似している。

疾患進行に関しても，DCM を伴う小児慢性心不全患者と成人慢性心不全患者の間で類似性が認められている。0 歳から 22 歳未満までの DCM の診断を受けている又は DCM が疑われる患者を対象とした縦断的観察研究［心室容量変動性（VVV）試験］（Colan et al. 2012）では，18 ヵ月間の追跡調査中にプロスペクティブな心エコー検査データ及び臨床データを収集できた小児 DCM 患者 127 名において，疾患進行の予測因子として認められたのは，診断時の年齢，心エコー検査で認められた左心室サイズの増大，並びに収縮期及び拡張期機能障害であった（Molina et al. 2013）。VVV 試験の小児患者でみられた疾患進行（死亡，機械的循環補助，移植待機リスト登録，強心薬静脈内投与の必要性，又は心不全による入院の経時的発現）は，成人 HFrEF 患者を対象とした B2314 試験（PARADIGM-HF 試験）でエナラプリルが投与された 40 歳以下の DCM 患者でみられた経過（心血管死又は心不全による入院）と類似していた（SCE Appendix 1-Figure 2-1）。

現在 Step 3 の「医薬品規制調和国際会議（ICH）E11A 小児医薬品開発における外挿」ガイドライン（以下，ICH E11A ガイドライン）案では，集団全体ではなく部分集団で類似性がみられる場合であっても，参照する集団（成人患者）でのエビデンスを小児患者に外挿することを考慮できることが述べられており，その例示として「小児の解剖学的うっ血性心不全は成人の心不全と類似していないが，DCM による心不全は成人集団と小児集団で類似しており，DCM を有する成人患者から小児患者への外挿は認められる」と記載されている。

以上のとおり，LVSD による小児慢性心不全と DCM を伴う成人 HFrEF は類似した病態生理を有する。すなわち，いずれも臓器灌流の低下，交感神経緊張の亢進及び RAAS 活性化を引き起こす左室収縮不全による心拍出量の低下を示す。これらはナトリウム貯留及び体液量増加を引き起こし，左室機能をさらに悪化させる可能性がある。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

小児慢性心不全の治療とその問題点

小児慢性心不全は，進行性で予後が悪く重篤性の高い疾患である。心不全管理の重要な目的は，左室収縮機能低下に伴う症状の発現を予防すること，症状のある患者では症状を安定化又は改善し，QOL や生存率を改善することである。

小児慢性心不全の治療は，心ポンプ機能の低下による心不全と血行動態異常による心不全とで大きく異なる。

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，その治療は，成人と同様に神経体液性因子の抑制に主眼が置かれている。小児慢性心不全治療ガイドライン（村上 他 2015，Stout et al. 2016，Kirk et al. 2014）では，国内外ともに主に β 遮断薬や RAAS を抑制する薬剤［アンジオテンシン変換酵素

（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）］といった神経体液性因子のバランスを是正する薬剤が推奨され，未承認ながら使用されている。これらのうち，小児慢性心不全に対する一次治療としての ACE 阻害薬は，国際心肺移植学会（ISHLT）のガイドラインでは症候性左室機能不全に対する治療として推奨（推奨クラス I，エビデンスレベル B）され，小児慢性心不全に関する欧州医薬品庁（EMA）専門家会議等で広く受け入れられている（Kirk et al. 2014，EMA 2011）。特に，代表的な ACE 阻害薬であるエナラプリルは小児慢性心不全患者の治療薬として臨床現場で高頻度に使用されている薬剤である（Jayaprasad 2016）。エナラプリルは多くの地域で標準治療薬と考えられており，世界保健機関（WHO）により小児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（Grenier et al. 2000，Beggs et al. 2008）。

小児慢性心不全の患者数は少ないため，この集団における心イベント（すなわち，死亡，心臓移植，心不全による入院）に対する ACE 阻害薬の有効性を評価した前向きランダム化比較試験はない。しかし，DCM による小児慢性心不全患者 81 名を対象とした後ろ向き研究では，ACE 阻害薬による治療を受けた患者は，ACE 阻害薬による治療を受けなかった患者と比較して，1 年後の生存率が有意に高いことが報告されている（Lewis and Chabot 1993）。国内でも同様に，1990 年から 2014 年の間に DCM と診断された 18 歳未満の小児患者 106 名（年齢中央値 2.0 歳）の長期予後を検討した全国的な多施設後ろ向き観察研究で，ACE 阻害薬による治療を受けた患者は，ACE 阻害薬による治療を受けなかった患者と比較して生存している又は心臓移植がない小児の割合が有意に高かったことが報告されている（Mori et al. 2021）。

一方，血行動態異常による心不全の場合，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る。多くの場合，手術を行うことにより血行動態が改善し心不全症状も良くなる。手術方法の進歩等により修復手術の成績が良好になった一方，長期生存に伴い，わずかな形態・機能異常が進行して慢性心不全をきたす場合もある。その場合，神経体液性因子の亢進がみられるため，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。

このように，国内外ともにガイドラインに沿った治療がなされているにもかかわらず，いまだ小児慢性心不全の長期予後は不良である。米国では症候性の心筋症を有する小児の 40%近くが，心臓移植を受けるか 2 年以内に死亡する（Lipshultz 2000）。他の論文（Andrews et al. 2008）でも同程度の割合が報告されており，英国及びアイルランドでは，心不全の診断から 1 年後に生存している，又は心臓移植がない小児の割合は 66%であった。他の試験でも死亡又は移植のリスクが高いことが確認されており，5 年無移植生存率は 50%～65%であった（Rossano and Shaddy 2014）。Pediatric Heart Network の報告では，軽症（主に NYHA／Ross クラス I 又は II）の小児 DCM 集団（年齢中央値 9.2 歳）において，1 年後の疾患進行率（死亡，機械的循環補助，移植待機リストへの登録又は登録ステージの上昇，強心薬静脈内投与の必要性，又は心不全による入院）は 22%であった（Molina et al. 2013）。国内でも小児 DCM 患者の長期予後は外国と同様であることが示されている。小児 DCM 患者の長期予後を検討した前述の多施設後ろ向き観察研究では，DCM の

診断から 1 年後に生存している，又は心臓移植がない小児の割合は 76%，同 5 年後では 61%であった（Mori et al. 2021）。

小児心臓移植患者の原因疾患としては DCM が最も多く約 7 割を占める（日本心臓移植研究会 2021）。DCM は進行性疾患であり，疾患が進行すると左室補助人工心臓（LVAD）や心臓移植が必要となる。このような重症の小児 DCM 患者は一定の割合で存在し，特に心臓移植待機患者数は増えているにもかかわらずドナーがみつからず，その間に死亡に至るケースも存在する。国内では診断後 5 年以内に心臓移植を受けた患者は 16%に過ぎず（Mori et al. 2021），さらにこれまでに全国で心臓移植を受けた小児患者，累積 60 例での心臓移植までの待機期間は平均で 675 日（最短 117 日-最長 1764 日）であった（日本心臓移植研究会 2021）。以上のように，現状における小児慢性心不全の長期予後は不良であり，成人心不全と同様，予後を改善する，あるいは心臓移植待機期間中の増悪や転帰不良のリスクを低下させる薬剤が求められている。

また，患者数が少ないこと及び臨床試験実施が困難であることから，これまでに小児慢性心不全患者を対象に実施されたランダム化比較試験はわずかであり，小児に対する薬物治療のエビデンスは乏しい。現在までに，小児慢性心不全の急性増悪期に対する治療薬以外で，国内外で小児慢性心不全に対する承認を取得している薬剤は LCZ696 及びイバブラジン（HCN イオンチャネル遮断薬）のみであり，しかも米国等一部の国外地域での承認に限られる。そのため，国内外ともに，小児患者に対する薬物治療ガイドラインの推奨治療はほとんどが成人心不全患者でのエビデンスに基づいており，用法及び用量についても成人でのエビデンスや少数例の小児患者での使用経験等を基に選択されている。これにより，有効性及び安全性の評価や適切な用法及び用量の検討等が十分でないままに使用され，期待される効果が得られない，あるいは予期しない副作用が発現する等の恐れがあり，患者が不利益を被る可能性がある。安全で適正な使用を確保するためには，エビデンスに基づいた用法及び用量の設定が必要である。

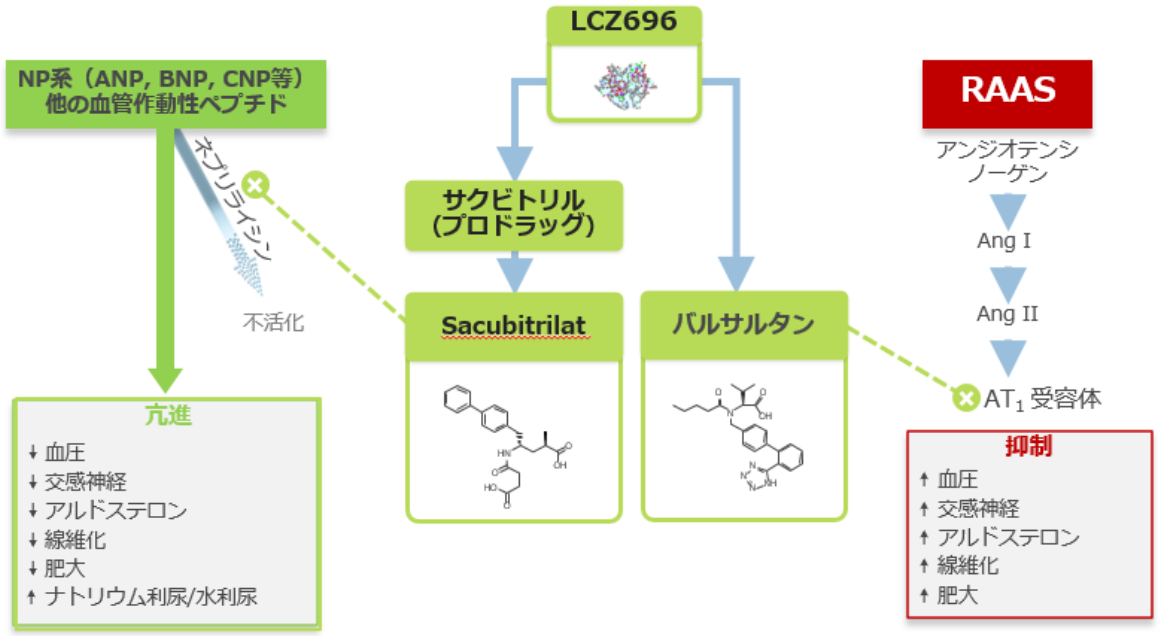
以上のとおり，小児慢性心不全の長期予後は不良であり，QOL の低下を来す。また，小児に対する薬物治療のエビデンスは乏しく，現在，国内で小児慢性心不全に対して用法及び用量が承認された薬剤はない。適切なエビデンスの創出とともに，ベネフィットが示され，適切な用法及び用量が確認された薬剤の登場が望まれる。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

LCZ696 は，NEP 阻害という従来の心不全治療薬とは異なる新規作用機序を有し，NEP と RAAS を同時に阻害することで慢性心不全患者の神経体液性因子のバランス破綻を是正する薬剤である。LCZ696 は，経口投与後速やかに溶解し，プロドラッグであるサクビトリル及びバルサルタンに解離し薬効を発揮する。サクビトリルの活性代謝物である sacubitrilat は NEP を阻害することにより，壁応力（伸展ストレス）の増加に反応して心臓から分泌される内因性 NP の循環血中濃度を上昇させる。心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）等の NP は膜結合型グアニル酸シクラーゼ共役受容体を活性化させ，その結果，セカン

ドメッセンジャーである環状グアノシン一リン酸（cGMP）濃度が上昇し，ナトリウム排泄作用，利尿作用，抗肥大作用，抗線維化作用，及び血管拡張作用等の多面的な作用を示す（Figure 1-1）。また，バルサルタンはアンジオテンシン II タイプ 1（AT_1）受容体を阻害し，RAAS による血管収縮，腎ナトリウム・体液貯留，心筋肥大，及び心血管リモデリング異常に対する抑制作用を示す。

Figure 1-1　　LCZ696 の薬理作用



LCZ696 は，バルサルタンによる AT_1 受容体拮抗作用により心不全の病態を悪化させる神経体液性因子の一つである RAAS を抑制すると同時に，NEP による NP の分解を阻害することで内因性の NP を上昇させて心保護的な作用を増強することで心血管系に相補的な作用を及ぼし，心不全患者の予後改善をもたらす。

実際に，小児慢性心不全に対する開発と並行して行われた成人慢性心不全に対する開発では，外国の成人 HFrEF 患者を対象に，心血管死又は心不全による入院のイベントリスクを評価指標として LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を評価する国際共同第 III 相試験（PARADIGM-HF 試験）が実施され，LCZ696 の予後改善効果が示されている。PARADIGM-HF 試験では，成人 HFrEF 患者の標準治療薬として用いられていた代表的な ACE 阻害薬であるエナラプリルに比べ，LCZ696 が心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの発現リスクを 20%低下させることが示されたことから早期に試験を終了し，2015 年 7 月に「LVEF の低下した心不全」を適応として米国で承認された。最近改訂された米国の心不全診療ガイドラインでは，LCZ696 は症候性の HFrEF（NYHA 心機能分類クラス II 又は III）に対して ACE 阻害薬よりも優先して使

用すべき第一選択薬として強く推奨されており（推奨クラス I，エビデンスレベル A），また，欧州の心不全診療ガイドラインでは ACE 阻害薬の代替薬として位置付けられている（推奨クラス I，エビデンスレベル B）（Heidenreich et al. 2022，McDonagh et al. 2021）。国内でも LCZ696 は臨床試験成績に基づき成人に対して承認されており，国内の心不全診療ガイドライン（フォーカスアップデート版）では，LCZ696 は ACE 阻害薬や β 遮断薬等で治療中の HFrEF 患者に対し，症状を有する場合の ACE 阻害薬の代替薬として位置付けられている（推奨クラス I，エビデンスレベル A）（Tsutsui et al. 2021）。

DCM を伴う成人 HFrEF と LVSD による小児慢性心不全の病態生理は類似していることから（1.1.1 項），LCZ696 は LVSD による小児慢性心不全患者においても成人 HFrEF 患者と同様の有益な効果をもたらし，現在の小児慢性心不全治療における医療ニーズを満たす新たな治療選択肢となることが期待される。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 小児慢性心不全に対する臨床開発計画の概略

LCZ696 はその薬理学的機序から LVSD による小児慢性心不全に対し有効性が期待できる（1.1.3 項）と考え，小児に対する開発に着手した。

LCZ696 の小児慢性心不全に対する開発計画は，[redacted]を考慮し，第 II/III 相国際共同試験として実施した B2319 試験（PANORAMA-HF 試験）の 1 試験のみで構成された。PANORAMA-HF 試験は，[redacted]に基づき試験デザインが策定され，2016 年 11 月に開始された。PANORAMA-HF 試験では LVSD による小児慢性心不全患者を対象としており，LCZ696 の有用性が既に示されている成人 HFrEF と病態生理が類似した（1.1.1 項），均質な小児慢性心不全患者集団における LCZ696 の有用性の検討が可能になると考えた。

外国での申請及び承認状況

米国では，PANORAMA-HF 試験の 12 週間の中間データ（ランダム化被験者数 110 名）に基づき，LCZ696 は LVSD による症候性の小児慢性心不全患者（1 歳以上）の治療薬として 2019 年 10 月に承認されている。心臓バイオマーカーの一つである N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）は，心不全の診断やリスク評価に用いられ，心不全患者に対する治療効果の適切かつ有用なバイオマーカーである（1.2.3 項）。小児心不全を対象とした試験では，成人慢性心不全のような臨床イベントを指標としたアウトカム試験を実施して予後改善効果を評価することは困難であるが，PARADIGM-HF 試験において LCZ696 が成人 HFrEF 患者の臨床転帰を改善し，かつ NT-proBNP を低下させたこと，NT-proBNP 低下効果の程度（1.13.1-1-B2314），及び NT-proBNP の臨床転帰に関する予後予測指標（2.7.3-3.2.4.1 項）としての価値を考慮すると，[redacted]

[redacted]成人患者における LCZ696 の臨床的有効性データを小児患者に外挿し，小児患者の予後の改善を推測することは妥当であるとの見解に対し[redacted]。その上で，小児慢性心不全患者を対象とした PANORAMA-HF 試験において，[redacted]こと，また，[redacted]ことから，小児に対しても臨床効果が期待できると判断された。PANORAMA-HF 試験の最終結果は，20[redacted]年[redacted]月に FDA と共有し，[redacted]月に総括報告書を提出している。

欧州では，PANORAMA-HF 試験の成績及び ICH E11A ガイドライン案に沿った PARADIGM-HF 試験成績の外挿に基づき，20[redacted]年[redacted]月に小児適応（1 歳以上）に係る承認申請を行い，2023 年 5 月に承認された。

国内での臨床開発計画

本邦では，20[redacted]年[redacted]月に PANORAMA-HF 試験 Part 2 への日本人小児患者参加の適切性，本試験に組み入れる日本人被験者数，並びに小児慢性心不全に対する用法及び用量の承認取得を目的とした臨床データパッケージの充足性について，医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談[redacted]にて協議，合意した上で本試験に参加した。

今般，PANORAMA-HF 試験成績，及び PARADIGM-HF 試験成績（成人 HFrEF データ）の小児慢性心不全への外挿可能性，並びに日本人患者でのベネフィット・リスクを総合的に評価した上で，小児慢性心不全に対する治療薬として小児の用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請を計画し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]を実施した。その結果，[redacted]を[redacted]できる[redacted]と判断された。ただし，[redacted]であり，[redacted]との助言を得た。助言を踏まえ，[redacted]及び[redacted]及び[redacted]を行うこととした。

なお，現在，PANORAMA-HF 試験に参加した小児慢性心不全患者を対象とし，LCZ696 長期投与時の安全性と忍容性を評価することを目的としたオープンラベル長期継続投与試験が国際共同試験として進行中であり，20[redacted]年[redacted]月に完了する予定である。

Table 1-1 臨床データパッケージ

試験番号 資料区分	試験の相 試験デザイン	用量 /投与方法	対象 被験者数	試験期間
B2319 試験: PANORAMA-HF （国際共同） 評価	II/III 多施設共同， ランダム化， 二重盲検， 並行群間， 実薬対照	**Part 1** LCZ696： Group 1 及び 2：0.8 mg/kg，3.1 mg/kg Group 3：0.4 mg/kg，1.6 mg/kg / 経口単回投与 **Part 2** LCZ696： Group 1 及び 2 目標用量：3.1 mg/kg Group 3 目標用量：2.3 mg/kg [a)] エナラプリル： Group 1 及び 2 目標用量：0.2 mg/kg Group 3 目標用量：0.15 mg/kg [a)] / 経口 bid 投与	LVSD による小児慢性心不全患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満） **Part 1:** 26 名 [b)] Group 1：9 名 Group 2：9 名 Group 3：8 名 **Part 2:** 377 名 [c)] LCZ696 群：187 名 （日本人 6 名） エナラプリル群：190 名 （日本人 6 名） Group 1：220 名 Group 2a：85 名 Group 3a：70 名	Part 1 スクリーニング期: 最長 3 週間 最大 2 回の単回投与 Part 2 52 週間
B2126 試験 （外国） 評価	I 単施設， ランダム化， 非盲検， 4 群 4 期クロスオーバー， 単回投与	市販製剤 200 mg 錠 / 単回，経口，空腹時 粒状錠（3.125 mg × 64 粒，200 mg）/ 単回，経口（小さじ 1 杯のプリンとともに投与），空腹時及び高脂肪食摂取後	健康成人 40 名	単回投与
B2314 試験: PARADIGM-HF （外国） 参考	III 多施設共同， ランダム化， 二重盲検， 並行群間， 実薬対照	LCZ696 200 mg エナラプリル 10 mg / 経口 bid 投与	成人 HFrEF 患者 （LVEF ≤ 35%）[d)] 合計：8442 名 LCZ696 群：4209 名 エナラプリル群：4233 名	スクリーニング期：1 週間 単盲検実薬投与観察期：5～10 週間 二重盲検治療期：event-driven
B2130（F2130） 試験（外国） 参考	I 単施設， ランダム化， 非盲検， 2 群 2 期クロスオーバー， 単回投与	市販製剤 200 mg 錠 / 単回，経口，空腹時 粒状錠の懸濁液（3.125 mg × 64 粒，200 mg）/ 単回，経口，空腹時	健康成人 28 名	単回投与

年齢グループ：Group 1（6 歳～18 歳未満），Group 2（1 歳～6 歳未満），Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）

修正年齢グループ：Group 1（6 歳～18 歳未満），Group 2a（2 歳～6 歳未満），Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満）

a) 試験期間中に 1 歳になった Group 3 の被験者では，用量を LCZ696 3.1 mg/kg bid 又はエナラプリル 0.2 mg/kg bid にさらに増量することができた。

b) 26 名のうち，10 名が Part 2 にも参加した。

c) エナラプリル群の 2 名は誤って割り付けられ治験薬の投与を受けなかった。

d) 試験開始時は LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1 で LVEF ≤ 35%に変更

1.2.2 PANORAMA-HF 試験の概要

PANORAMA-HF 試験（Part 1 及び Part 2）は，生後 1 ヵ月～18 歳未満の LVSD（LVEF が 45%以下又は左室内径短縮率が 22.5%以下）を有する小児慢性心不全患者を組み入れた。LVEF が 40%以下又は左室内径短縮率が 20%以下の患者の割合が約 80%になるように登録を行った。他の主な選択基準は，スクリーニング前のいずれかの時点で NYHA 心機能分類がクラス II～IV（6 歳

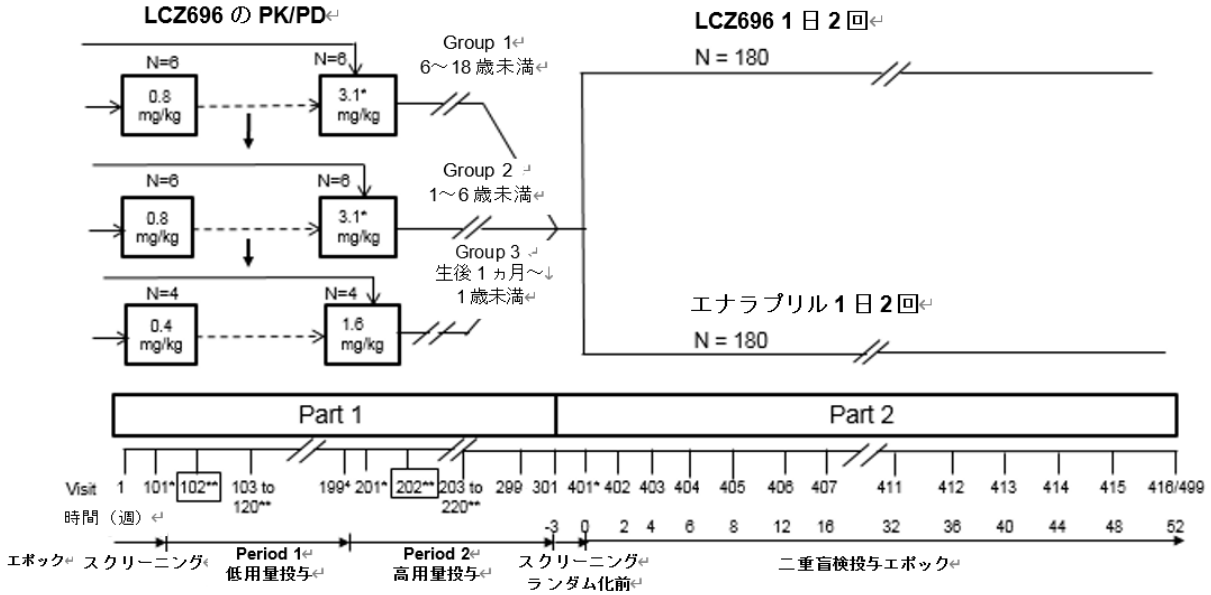
～18 歳未満）又は Ross 機能分類がクラス II～IV（生後 1 ヵ月～6 歳未満）の患者，及び体心室左室を有する二心室の患者であることとした。

本試験は，以下の 2 つのパートで構成された。なお，日本人被験者は Part 2 のみ参加した。

- Part 1：LCZ696 単回投与時の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討する多施設共同，非盲検試験パート。Part 1 で得られた情報に基づいて，反復投与時の PK を推定し，本試験の Part 2 で使用する用量を決定した。
- Part 2：小児慢性心不全患者を対象に，LCZ696 の有効性，安全性及び忍容性をエナラプリルと比較評価する 52 週間の多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，実薬対照試験パート。

なお，試験デザイン上の設定根拠については 4.2 項及び 2.7.3-1.2.1 項に示す。

Figure 1-2　　治験デザイン（PANORAMA-HF 試験）



Source: B2319-Appendix 16.1.1-Figure 3-1

N: 目標被験者数

* Visit 101，201，及び 401 の前に ACE 阻害薬を 36 時間にわたってウォッシュアウトした。

** 非盲検エナラプリル処方の来院

□は電話による来院（単回投与来院の 2 週間後）

Part 1

Part 1 の主要目的は，小児慢性心不全患者に LCZ696 を単回経口投与したときの PK 及び PD を検討し，Part 2 の用量を選択することであった。

最長 3 週間のスクリーニング期の後，被験者の組入れは安全性を考慮して最年長である Group 1（6 歳～18 歳未満）から開始し，完了後に Group 2（1 歳～6 歳未満），Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）の順に行った。

Group 1（6 歳～18 歳未満）及び Group 2（1 歳～6 歳未満）の適格患者には，最初に LCZ696 0.8 mg/kg を単回投与した。その後の LCZ696 3.1 mg/kg 単回投与に適格となる基準を満たすために，LCZ696 3.1 mg/kg 単回投与の評価前にエナラプリル 0.2 mg/kg 以上に相当する用量を連日投与した。Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）の適格患者には，最初に LCZ696 0.4 mg/kg を単回投与した。その後の LCZ696 1.6 mg/kg 単回投与に適格となる基準を満たすために，LCZ696 1.6 mg/kg 単回投与の評価前にエナラプリル 0.1 mg/kg 以上に相当する用量を連日投与した。

独立データモニタリング委員会（DMC）及び FDA は，Part 1 の 3 つの年齢グループすべての PK，PD 及び安全性データをレビューし，Part 2 の LCZ696 の目標用量を確認するとともに，Part 2 への患者登録の開始を妨げる安全性上の懸念がないことも確認した。Part 2 で選択した目標用量は，Group 1 及び 2 では 3.1 mg/kg，1 日 2 回（bid）投与，Group 3 では 2.3 mg/kg bid 投与であった（4.2 項）。

Part 2

Part 2 の主要目的は，小児慢性心不全患者を対象に Global rank endpoint を指標として，心不全の治療薬としての LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討することであった。

Part 1 から移行した被験者（10 名）を含む 375 名の被験者を，ランダム化時の年齢（Group 1，2，3）及び NYHA／Ross 機能分類（クラス I/II，III/IV）により層別化し，LCZ696 群又はエナラプリル群に割り付け，52 週間治験薬を投与した。各年齢グループにおける LCZ696 の目標用量は，Part 1 で得られた PK/PD の結果に基づき選択した（4.2 項）。盲検化された治験薬は，安全性モニタリング基準に従って忍容性（例：症候性低血圧，腎機能悪化，又は高カリウム血症を含む有害事象が発現しなかった場合）に応じて目標用量まで漸増した。

LCZ696 の開始用量は，試験担当医師の判断に基づき，1 歳以上の被験者（Group 1 及び 2）では 0.8 mg/kg bid 又は 1.6 mg/kg bid，1 歳未満の被験者（Group 3）では 0.8 mg/kg bid 又は 1.2 mg/kg bid とした。目標用量は，Group 1 及び 2 で 3.1 mg/kg bid とした。 Group 3 では 2.3 mg/kg bid とし，試験中に 1 歳になった被験者は，さらに 3.1 mg/kg bid まで増量することができた。

エナラプリルの開始用量は，試験担当医師の判断に基づき，Group 1 及び 2 では 0.05 mg/kg bid 又は 0.1 mg/kg bid，Group 3 では 0.05 mg/kg bid 又は 0.075 mg/kg bid とした。目標用量は，Group 1 及び 2 で 0.2 mg/kg bid とした。Group 3 では 0.15 mg/kg bid とし，試験中に 1 歳になった被験者は，さらに 0.2 mg/kg bid まで増量することができた（2.7.3-1.2.1 項）。

1.2.3 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討

小児患者を対象とした臨床試験の実施に困難が伴う状況下，ICH E11A ガイドライン案で示されているように医学及び規制の分野は非常に進歩しており，小児試験，特に DCM による心不全患者については外挿が適切なアプローチであると考えられている（1.1.1 項）。

成人 HFrEF 患者での LCZ696 の有効性データの小児集団へ外挿の可能性を，以下の ICH E11A ガイドライン案に示す原則に従って検討した。下記の点を考慮すると，NT-proBNP を用いた成人

HFrEF 患者データの外挿は，LVSD による小児慢性心不全患者での臨床転帰を推測するための合理的な方法であると考える。それぞれの詳細は参照先の各項に示した。

- 疾患類似性
  PANORAMA-HF 試験に組み入れられた LVSD による小児慢性心不全患者と PARADIGM-HF 試験に組み入れられた DCM を伴う成人 HFrEF 患者では，病態生理が類似しており，同様の疾患経過が予想される（1.1.1 項）。
- 類似した薬効薬理（曝露量）
  2 つの集団間の類似性が曝露量においても示され，小児慢性心不全患者（Group 1 及び 2）における LCZ696 の曝露量は，成人心不全患者集団に相当量の LCZ696 を投与した場合と同程度である（3.1.1 項）。
- 類似した曝露量反応
  LCZ696 投与後，同程度の曝露量において認められた NT-proBNP の低下率は，小児及び成人の心不全患者で一致している（3.2 項）。
- 成人集団と小児集団の間で有効性をブリッジングするための予後予測バイオマーカー
  代替エンドポイントの真のエンドポイントに対する代替性評価のための統計学的基準として提唱された Prentice 基準（Prentice 1989）に則り，PARADIGM-HF 試験での NT-proBNP の経時的変化と心血管死又は心不全による入院のリスクとの関係を評価し，NT-proBNP の経時的変化により予測される臨床転帰に対する LCZ696 の治療効果を評価した。NT-proBNP のベースラインからの変化は，有効性（成人 HFrEF における心血管死又は心不全による入院リスクの減少）を予測し，成人データを小児慢性心不全にブリッジングするために有用であることが示されている（4.4.6 項）。

成人慢性心不全成績外挿のためのバイオマーカーとしての NT-proBNP

PANORAMA-HF 試験は，有効性評価のための適切なバイオマーカーと考えられる NT-proBNP を評価項目に含めて実施された。NT-proBNP は臨床試験での心不全の臨床転帰予測のバイオマーカーと認識されており，米国では LCZ696 の承認審査において [redacted] として認められ，PANORAMA-HF 試験の 12 週間投与の中間解析結果に基づき小児慢性心不全に対して LCZ696 が承認されている（1.2.1 項）。

NT-proBNP は，国内外の成人を対象とした診療ガイドラインで，心不全の診断やリスク評価に用いる指標としてその使用が強く推奨されている（推奨クラス I，エビデンスレベル A 又は B）（合同研究班 2018，Heidenreich et al. 2022，McDonagh et al. 2021）。また，臨床試験での心不全の臨床転帰予測のバイオマーカーと認識されており，成人 HFrEF 患者及び小児慢性心不全患者いずれにおいても，NT-proBNP の変化は，心血管死又は心不全による入院リスクとの関連が示されている。さらに，NT-proBNP の絶対変化，相対変化，カテゴリカルな変化のいずれの検討でも，

NT-proBNP の低下は臨床イベントの減少と関連することが示されている（Januzzi et al. 2019，Schmitt et al. 2021，Rusconi et al. 2010，Masson et al. 2008，Zile et al. 2016）（2.7.3-3.2.4 項）。

これら NT-proBNP の臨床的意義に加え，LCZ696 の薬理学的特性の点からも NT-proBNP は LCZ696 の心不全に対する薬効評価に適している。LCZ696 はサクビトリルの活性代謝物である sacubitrilat により NEP を阻害することで心臓バイオマーカーの一つである BNP の分解を阻害するが，BNP とともに proBNP から開裂する生物学的に不活性な NT-proBNP は NEP により分解されない。そのため，ARB や ACE 阻害薬等，他の心不全治療薬が BNP を低下させるのに対し，LCZ696 は BNP 濃度を維持又は上昇させる。一方，NT-proBNP は LCZ696 の薬理作用の直接的な影響を受けないため，LCZ696 の心不全に対する薬効評価に際して適切なバイオマーカーとなり得る。

1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書，及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に際して，製造法及び分析法は初回申請時からの変更はなく，新たな生物薬剤学試験は実施していない。現在，国内ではサクビトリルバルサルタンとして 50 mg，100 mg，又は 200 mg を含有するフィルムコーティング錠が市販されている。

粒状錠 200 mg（3.125 mg × 64 粒）と市販製剤 200 mg 錠の rBA 及び粒状錠投与時の食事の影響については B2126 試験で評価した。また，B2130（F2130）試験で粒状錠 200 mg（3.125 mg × 64 粒）の懸濁液と市販製剤 200 mg 錠の rBA を評価した。各試験の詳細については，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した。なお，PANORAMA-HF 試験では，市販製剤 100 mg 錠を粉砕し，シロップ剤で調製した懸濁液も投与された。使用したシロップ剤が海外市販製品（ORA-Sweet/ORA-Plus）で国内市販されていないことから，日局単シロップを用いて同様の手順で調製した懸濁液との同等性を溶出試験で確認した（2.7.1-2.1 項）。

2.1 生物学的同等性

海外及び国内で市販されているシロップ剤で調製した懸濁液の同等性を，「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（令和 2 年 3 月 19 日，薬生薬審発 0319 第 1 号）」に従って溶出挙動を比較した結果，両懸濁液の溶出挙動は同等であると判断された（2.7.1-2.1 項）。

LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠と粒状錠（200 mg，3.125 mg × 64 粒）を空腹時に単回経口投与したとき，いずれの測定対象（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）においても，PK パ

ラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の幾何平均値の比は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日，薬生薬審発 0319 第 1 号）」に記載の生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 を満たしていた（2.7.1-2.2.1 項）。また，市販製剤 200 mg 錠と粒状錠の懸濁液を単回経口投与したとき，いずれの測定対象においても AUC の比は生物学的同等性の基準を満たしていた。一方，Cmax については，sacubitrilat 及びバルサルタンでは生物学的同等性の基準を満たしていたが，サクビトリルでは市販製剤投与と比較し，懸濁液投与したときに 72%増加した（2.7.1-2.2.2 項）。しかしながら，サクビトリルはプロドラッグであり，活性代謝物 sacubitrilat では基準を満たしていたことから，懸濁液投与時のサクビトリルの Cmax の増加は，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.2 食事の影響

粒状錠（200 mg，3.125 mg × 64 粒）を空腹時に単独又はプリンとともに単回経口投与したとき，いずれの測定対象においても PK パラメータに大きな違いは認められず，その変動は生物学的同等性の基準の範囲内であったことから，少量の軟らかい食物は粒状錠を投与したときの PK に影響を及ぼさないと考えられた。粒状錠をプリンとともに投与したとき，空腹時と比較して高脂肪食（800～1000 kcal）摂取後ではサクビトリル及び sacubitrilat の Cmax はそれぞれ 60%及び 19%低下し，バルサルタンの AUC 及び Cmax はそれぞれ約 40%及び 57%低下した（2.7.1-2.2.1 項）。粒状錠で認められた各測定対象の PK に及ぼす高脂肪食の影響は，市販製剤で得られた知見と類似していた（1.13.1-1-2.5-2.4 項）。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

本申請に際して，新たな臨床薬理試験は実施していない。健康被験者，高血圧患者及び慢性心不全患者における本剤の吸収，分布，代謝，排泄，及び薬物間相互作用については，成人の慢性心不全を適応症とする初回申請時に評価済みである（1.13.1-1-2.7.2）。

3.1.1 特別な患者集団での薬物動態

PANORAMA-HF 試験において，小児慢性心不全患者の PK を検討した。Part 1 では小児慢性心不全患者を Group 1（6 歳～18 歳未満），Group 2（1 歳～6 歳未満），及び Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）の 3 つの年齢グループに分け，LCZ696 を単回経口投与（Group 1 及び 2 では 0.8 mg/kg 及び 3.1 mg/kg，Group 3 では 0.4 mg/kg 及び 1.6 mg/kg）したときのサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK を評価した。いずれの年齢グループにおいても，サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの曝露量はほぼ用量に応じた増加を示し，Group 1 から Group

3 の小児慢性心不全患者において，sacubitrilat 及びバルサルタンの PK に大きな差はなく，LCZ696 を投与時の PK プロファイルは各年齢グループで同様と考えられた。

Part 2 では LCZ696 を投与したときの定常状態におけるサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンのトラフ濃度を測定した。成人 HFrEF 患者（PARADIGM-HF 試験）と比較した結果，小児患者における各測定対象のトラフ濃度の範囲は，いずれも成人患者のトラフ濃度の範囲と類似していた（2.7.2-3.3.1 項）。

母集団薬物動態（popPK）解析の結果から，PARADIGM-HF 試験の成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの PK パラメータは，全体集団及び部分集団である DCM を伴う HFrEF 患者集団のいずれでも PANORAMA-HF 試験の小児慢性心不全患者と同様であり，小児患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg（成人に対する 200 mg 相当量）で投与したときの定常状態における sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量（Cmin,ss，Cmax,ss，及び AUCtau,ss）の推定値は，成人患者に LCZ696 を 200 mg で投与したときの曝露量の推定値の範囲内であった（2.7.2-3.3.1 項）。また，日本人及び非日本人の小児慢性心不全患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg で 1 日 2 回投与したときの定常状態における AUCtau，Cmax，及び Cmin について popPK モデルによる推定値を比較した結果，sacubitrilat 及びバルサルタンの PK パラメータに日本人と非日本人小児患者の間で大きな違いはみられなかった（2.7.2-3.4 項）。LCZ696 の投与を受けた日本人小児患者は全体で 6 名と非常に少ないことを考慮する必要があるが，LCZ696 の PK は日本人及び非日本人小児患者で同様と考えられた。

3.2 薬力学

PANORAMA-HF 試験の Part 2 における，定常状態の sacubitrilat 及びバルサルタンのトラフ濃度と血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化率との曝露-反応関係を，成人 HFrEF 患者及び部分集団である DCM を伴う HFrEF 患者の結果（PARADIGM-HF 試験）とともに評価した（2.7.2-3.2.2 項）。Sacubitrilat 及びバルサルタンのトラフ濃度と血漿中 NT-proBNP の曝露-反応関係は，成人患者と小児患者で一致しており，曝露量の増加に伴って NT-proBNP は減少し，高い曝露量において飽和する傾向がみられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

小児慢性心不全患者に対する LCZ696 の有効性は，LVSD による心不全を有する生後 1 ヵ月～18 歳未満の小児患者を対象とした第 II/III 相試験である PANORAMA-HF 試験（評価資料）の結果，並びに ICH E11A ガイドライン案に示す原則に沿って，成人慢性心不全成績の外挿によるエビデンスに基づき評価した。成人慢性心不全成績の外挿には，成人 HFrEF 患者を対象として外国で実施した第 III 相試験である PARADIGM-HF 試験（参考資料）を用いた。

4.2 有効性評価試験の概要

評価資料である PANORAMA-HF 試験の概要は 1.2.2 項に示した。本項では，試験デザイン上の設定根拠について記載する。なお，被験者数の設定（日本人被験者数の設定を含む）については 2.7.3-1.2.1 項に示した。

対象集団

小児慢性心不全の病因は非常に多様で転帰はさまざまであることから，PANORAMA-HF 試験では，LCZ696 によるベネフィットが得られる可能性が高い成人の HFrEF と類似した病態生理を有する小児慢性心不全患者を対象とした。PANORAMA-HF 試験と同様の臨床的複合評価項目を用いた β 遮断薬カルベジロール治療による小児慢性心不全患者を対象とした試験において，治療と心室形態の間に有意な相互作用が認められ（$p = 0.02$），単心室又は体心室が右室の心不全患者とそうでない患者との間で治療効果に差が生じる可能性が示された（Shaddy et al. 2007）。また，体心室左室の収縮機能障害による心不全では ACE 阻害薬の有効性が示唆されるが，単心室又は体心室右室の構造的／生理的要因による心不全では ACE 阻害薬又は ARB が有効でないとする小児の試験結果（Bengur et al. 1991，Lewis and Chabot 1993，Hechter et al. 2001，Rosenthal et al. 2004，Dore et al. 2005，Duboc et al. 2005，Duboc et al. 2007，Hsu and Pearson 2009，van der Bom et al. 2013）を考慮し，本試験では，両心室を有し LVSD による心不全を有するより均一な集団を対象とした。本試験の対象とした患者の心不全病因は，小児期における DCM の一般的な病因と同じである（Price 2019）。

なお，幼若ラットを用いたバルサルタンの非臨床毒性試験から，RAAS 阻害薬の使用が発達中の腎臓に影響を及ぼす可能性が懸念されたことから，生後 1 ヵ月未満の小児（満期出産乳児，又は早産児の場合は受胎後 44 週未満）は試験から除外した（1.13.1-1-2.4-5.5.4 項）。したがって，PANORAMA-HF 試験には生後 1 ヵ月（早産児では受胎後 44 週間以上）から 18 歳未満の患者を登録した。

対照薬（エナラプリル）の選択

小児慢性心不全に対し ACE 阻害薬の有効性を評価した前向きランダム化比較試験は実施されていないが，後ろ向き観察研究では ACE 阻害薬による治療を受けなかった患者と比較して ACE 阻害薬による治療を受けた患者で長期予後が改善したことが報告されている（1.1.2 項）。また，ACE 阻害薬は，診療ガイドラインで小児の症候性左室機能不全に対する一次治療として推奨されている（推奨クラス I，エビデンスレベル B）（Kirk et al. 2014）。国内外ともに小児慢性心不全に対する適応はないものの，ACE 阻害薬の中でもエナラプリルは実臨床で広く使用されていた（EMA 2011）ため，倫理的観点から PANORAMA-HF 試験ではその使用を禁止することができなかった。さらに，NEP 阻害作用と ACE 阻害作用が同時に存在した場合には血管浮腫発現の潜在的リスクが上昇するため，LCZ696 と ACE 阻害薬を併用投与することはできなかった。

以上の理由から，エナラプリルを対照薬として設定した。

用法・用量設定の根拠

PANORAMA-HF 試験の Part 2 における用量は，Part 1 で小児被験者に LCZ696 を単回投与［Group 1 及び 2（1 歳～18 歳未満）：0.8 mg/kg 及び 3.1 mg/kg，Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）：0.4 mg/kg 及び 1.6 mg/kg］したときの安全性，PK 及び PD の評価結果に基づいて選択した。Part 2 では，sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量が成人心不全患者集団における曝露量と同程度であり，かつ NEP 阻害作用も最大となるような用量を選択した。薬力学的効果は，血漿中バイオマーカーを用いた NEP 阻害作用により評価した。

1) Part 1 の用量選択

Part 1 での Group 1 及び 2 に対する LCZ696 の開始用量は体重 65 kg の成人に LCZ696 50 mg を投与したときの用量に相当する 0.8 mg/kg に，目標用量は体重 65 kg の成人に LCZ696 200 mg を投与したときの用量に相当する 3.1 mg/kg に設定した。生理学的薬物速度論モデル及びアロメトリックスケーリング法を用いたシミュレーションにより，相当量の LCZ696 を投与した成人患者集団と小児患者集団（Group 1 及び 2：1 歳～18 歳未満）との曝露量は同程度であると推定された（B2319-9.4.4 項，dmpk-r1500731-pre-clinical-study-report）。

Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）では薬物動態に関する生体機能が未発達であることから，曝露量への影響を考慮して，開始用量及び目標用量を Group 1 及び 2 に対する用量の半量である 0.4 mg/kg 及び 1.6 mg/kg に設定した。

2) Part 2 の用量設定

Part 1 の結果から，生後 1 ヵ月～18 歳未満の被験者に LCZ696 を単回投与したときの PK プロファイルは成人患者集団と同様と考えられた。

Group 1 及び 2 では，目標用量である LCZ696 3.1 mg/kg を単回投与したときの曝露量（AUCinf）が，成人患者集団に 200 mg bid 投与したときの曝露量（AUCtau）と同程度であることが確認されたため，Part 2 でもこの用量を用いた。Group 3 では，1.6 mg/kg を単回投与したときの sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量は，成人患者集団に LCZ696 200 mg bid 投与したときの定常状態での曝露量と比較し，それぞれ 0.39 及び 0.61（幾何平均値の比）であったが，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 に設定した。

Part 2 での開始用量は，低血圧の発現等の安全性を考慮し試験担当医師の判断に基づき，Group 1 及び 2 では 0.8 mg/kg bid 又は 1.6 mg/kg bid，Group 3 では 0.8 mg/kg bid 又は 1.2 mg/kg bid とした。

4.3 有効性の評価方法

本項では，評価資料である PANORAMA-HF 試験 Part 2 で用いた有効性の主な評価項目，解析対象集団，及び統計解析方法を示し，詳細は「2.7.3 臨床的有効性」及び第 5 部の試験総括報告書に示した。また，成人 HFrEF 患者で確立された LCZ696 の有効性を小児患者へ外挿することの妥当性を裏付けるデータの評価方法を 4.3.4 項に示す。

4.3.1 評価項目

PANORAMA-HF 試験 Part 2 の主要評価項目，副次及び探索的評価項目は以下のとおりである。

主要評価項目

1) Global rank endpoint

副次評価項目

1) Global rank endpoint の Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間
2) NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化
3) Patient Global Impression of Severity（PGIS）のベースラインからの変化

探索的評価項目

1) NT-proBNP のベースラインからの変化（4 週時，12 週時及び 52 週時）
2) Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）のベースラインからの変化
3) Patient Global Impression of Change（PGIC）のベースラインからの変化

各項目の詳細について以下に示す。

Global rank endpoint

Part 2 の主要評価項目は Global rank endpoint（Table 4-1）とした。Global rank endpoint は，死亡，心イベント，症状，機能状態及び QOL に基づく 5 つの階層的カテゴリーを構成要素とした新規の複合評価項目である。

小児心不全に対する薬剤の臨床評価に使用される確立されたエンドポイントはない。LVSD による小児慢性心不全患者数は少ないことから，成人慢性心不全において従来用いられている死亡や心不全の悪化（心不全による入院等）をエンドポイントとしたイベント試験は，評価に十分なイベント数を集積することが難しく事実上実施困難である。そのため，PANORAMA-HF 試験では，Global rank endpoint を用いて，収集したデータを最大限に活用し有効性を評価することとした。Global rank endpoint は，小児心不全の専門家と協議して，本試験で新たに開発したものであり，β 遮断薬カルベジロールの小児慢性心不全試験（Shaddy et al. 2007）を含む他の心血管臨床試験で使用された Packer の複合スコア（Packer 2001）に基づき，臨床イベント（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），心不全の悪化，NYHA／Ross 機能分類，PGIS 及び PedsQL の身体機能ドメインにより評価する。イベント発現と臨床所見の評価を組み合わせることにより臨床的に重要な複数の評価項目を同時に評価し，投与群間での違いをより明確に評価できる（Felker and Maisel 2010，Sun et al. 2012）。

この Global rank endpoint の Category 1～5，さらに Category 2 については Subcategory B，C 及び D を用い，すべての被験者をいずれかに分類し，Table 4-1 に示す A から G のアルゴリズムに従い被験者を最も悪い状態からより軽い状態に順位付けをした。分類に用いたイベントや臨床指標はいずれも慢性心不全患者の重症度を表すものとして広く認められており，被験者を適切にかつ機械的に順位付けることができる。Global rank endpoint のうち Category 1 及び Category 2 に該当するイベントは，外部の独立したエンドポイント判定委員会により，統一の基準を用いて該当するか否かが判断された。また，NYHA／Ross 機能分類，PGIS，PedsQL はベースライン及び最終評価時の評価を用いた。

Table 4-1　　Global rank endpoint

Category	Subcategory	内容	順位付けアルゴリズム
1	A	死亡，心臓移植待機リスト（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補助人工心臓（VAD）／体外膜型人工肺（ECMO）／機械換気／大動脈内バルーンポンプが必要	左記のイベントのうち，いずれかのイベントの初回発現までの時間（短い被験者から長い被験者に並べる）により順位付けを行う。なお，Category 1 に定義されたイベントはすべて同等とみなす。
2		心不全の悪化*：心不全の治療強化**が必要な心不全悪化の症状及び徴候と定義	
	B	ICU への入院が必要な心不全の悪化	各 Subcategory 内で，イベントの発現回数（多い被験者から少ない被験者に並べる）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（短い被験者から長い被験者に並べる）により更なる順位付けを行う。
	C	ICU 以外への入院が必要な心不全の悪化	
	D	入院を必要としない心不全の悪化	

Category	Subcategory	内容	順位付けアルゴリズム
3	E	NYHA／Ross 機能分類又は PGIS の悪化（最終評価時点におけるベースラインとの比較）	NYHA／Ross 機能分類及び PGIS の変化量の合計を悪化の度合いにより順位付けを行う。変化量の合計が同じ場合は PedsQL のベースラインからの変化量により更なる順位付けを行う。
4	F	NYHA／Ross 機能分類及び PGIS の変化なし（最終評価時点におけるベースラインとの比較）	ベースラインの NYHA／Ross 機能分類及び PGIS により順位付け（ベースラインが重症の被験者から軽症の被験者に並べる）を行う。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更なる順位付けを行う。
5	G	NYHA／Ross 機能分類又は PGIS の改善（いずれも悪化なし）（最終評価時点におけるベースラインとの比較）	NYHA／Ross 機能分類及び PGIS の変化量の合計を改善の度合いにより順位付けを行う。変化量の合計が同じ場合は PedsQL のベースラインからの変化量により更なる順位付けを行う。

*: 心不全の悪化は，心不全に対する治療の強化が必要になる新たな症状・徴候あるい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。

**: 心不全の悪化に対する治療には利尿薬，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に該当する。

NYHA／Ross 機能分類

NYHA／Ross 機能分類は，心不全患者の心機能を評価する信頼性の高い評価方法である（Criteria Committee NYHA 1994，Ross et al. 1992，Packer 2001，Rosenthal et al. 2004）。NYHA 心機能分類は一般臨床で心不全の重症度分類，Ross 機能分類は乳幼児の心不全の重症度分類として用いられる。国際心肺移植学会の最新の小児心不全ガイドラインでは，NYHA 心機能分類及び Ross 機能分類の両方が心不全の重症度分類として記載されている（Kirk et al. 2014）。各クラス分類（クラス I～IV）は重症度が大きく異なることから，1 クラスの変化は臨床的に意味のある変化を示す（Ross et al. 1992，Madsen et al. 1994）。

評価にあたり，ランダム化時の年齢が 6 歳以上（Group 1）では NYHA 心機能分類を，6 歳未満（Group 2a 及び 3a）では Ross 機能分類を用いた。

PGIS

PGIS は，心不全症状の重症度に関する全般的印象を問うものであり，被験者の現在の健康状態（直近 7 日間）を把握するために 5 段階（なし／軽度／中等度／重度／極めて重度）評価を用いた患者報告アウトカムである。PGIS の 1 ポイントの変化は，臨床的に意味のある変化を示す（5.3.5.4-1）。

PGIC

PGIC は，被験者の心不全の状態について，ベースラインと比較した現在の健康状態を把握するために 5 段階（とても良くなった／良くなった／変化なし／悪くなった／とても悪くなった）評価を用いた患者報告アウトカムである。

PedsQL

PedsQL は，健康な小児及び青年，並びに急性及び慢性疾患を有する小児患者の健康関連 QOL を評価する患者報告アウトカムである（Varni et al. 2003，Uzark et al 2008）。身体，心理，社会及び学校機能（23 項目）について，被験者又は保護者が別々に評価（スコア 0～100）し，スコアが高いほど改善を示す。ランダム化時に生後 1 ヵ月～4 歳の被験者では保護者のみから，5 歳～18 歳未満の被験者では被験者及び保護者の両方から報告された。複数の小児患者集団で用いた結果から，Total scale score の臨床的に意味のある差は，患者報告では約 4.4，保護者報告では 4.5 であることが示唆された（Varni et al. 2003）。

4.3.2 解析対象

有効性評価項目は Full analysis set（FAS）を主要な解析対象集団として解析した。FAS は，ランダム化されたすべての被験者である。ただし，ランダム化の基準を満たしていないが誤って試験にランダム化された被験者は，治験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外した。Intent-to-treat の原則に従い，被験者はランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析した。

4.3.3 解析方法

1 歳未満の被験者は，試験への組入れが困難であったため登録例数（9 名）が少なかった。このため，PANORAMA-HF 試験 Part 2 では，治験実施計画書を改訂（改訂 5）し，年齢グループの Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）を拡大して 2 歳未満の被験者を含め，Table 4-2 に示す修正年齢グループを主に用い解析を行った。なお，この乳幼児の区分は ICH E11 ガイドライン 2000（ICH E11 2000）と整合している。

Table 4-2 年齢区分

年齢グループ	修正年齢グループ
Group 1：6 歳～18 歳未満	Group 1：6 歳～18 歳未満
Group 2：1 歳～6 歳未満	Group 2a：2 歳～6 歳未満
Group 3：生後 1 ヵ月～1 歳未満	Group 3a：生後 1 ヵ月～2 歳未満

主要評価項目

1) Global rank endpoint

Global rank endpoint を用いたエナラプリルに対する LCZ696 の優越性は，LCZ696 群及びエナラプリル群の被験者の分布を比較するために層別 Wilcoxon 順位和検定（Kawaguchi et al. 2011）を用いて検証した（両側有意水準 5%）。層別化は，ランダム化時の修正年齢グループ（Group 1，2a，3a）及び NYHA／Ross 機能分類（クラス I/II，III/IV）を用いて行った。

治療効果は，全体集団に対する Mann-Whitney 確率推定値であり，各層の Mann-Whitney 確率推定値の重み付けの和として定義した。各層の Mann-Whitney 確率推定値は，LCZ696 群及びエナラプリル群から 1 名ずつサンプリングした場合，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも転帰が良好である確率に，LCZ696 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。同様に，Mann-Whitney オッズは，（1-Mann-Whitney 確率推定値）／Mann-Whitney 確率推定値と定義した。上述の全体集団に対する層別 Wilcoxon 順位和検定が有意であり，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，Global rank endpoint でのエナラプリルに対する LCZ696 の優越性が示されたとした。さらに，Global rank endpoint の Category 1～5 のそれぞれの被験者の割合を，修正年齢グループ別，ベースラインの NYHA／Ross 機能分類別，及び投与群別に要約した。

主要解析では，Category 1 又は 2 のイベントが発現しなかった被験者について，順位付けスコアを導き出すため，52 週時の NYHA／Ross 機能分類，PGIS，及び PedsQL スコアの欠測値に LOCF 法を用いた。

2) 主要評価項目に対する補足的解析

- Per protocol set を対象として感度分析を実施した。
- 主要評価項目の順位付けアルゴリズムに基づき，Subcategory や発現までの時間によらず，52 週時の効果カテゴリー（Category 1～5）に対して層別 Wilcoxon 順位和検定を用いて解析した。
- 多重代入法を用い，NYHA／Ross 機能分類，PGIS 及び PedsQL のベースラインからの変化に関するすべての欠測データを補完して解析した。各群内及び Category 3～Category 5 内でランダムに欠測とみなし，別々に補完した。
- Tipping point sensitivity 解析を実施し，Category 1 のイベントが発現していない被験者の中止の取扱いの違いが及ぼす影響を推定した。主要解析は名目 52 週時評価のデータを用いて，すなわち NYHA／Ross 機能分類，PGIS，及び PedsQL の緊急安全対策（USM）関連のカットオフ日を考慮せずに再度実施した（2.7.3-1.3.3 項）。

以下，副次又は探索的評価項目の統計学的検定は両側有意水準 5%で実施し，多重性の調整は行わなかった。

副次評価項目

1) Global rank endpoint の Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間

ランダム化時の修正年齢グループ及び NYHA／Ross 機能分類で層別化し，投与群（LCZ696 群，エナラプリル群）を固定効果因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。調整 HR（LCZ696 群／エナラプリル群）の推定値及び 95% CI を対応する両側 p 値とともに示した。

2) NYHA／Ross 機能分類及び PGIS のベースラインからの変化

ランダム化時の修正年齢グループ，投与群及びベースライン値を固定効果とした比例累積オッズモデルを用いて解析した。ベースライン後に予定された各来院時のエナラプリル群に対する LCZ696 群の調整オッズ比（OR）の推定値及び 95% CI を対応する両側 p 値とともに示した。

探索的評価項目

1) NT-proBNP のベースラインからの変化

反復測定混合モデル（MMRM）を用いて，NT-proBNP の対数変換値 log(NT-proBNP) のベースラインからの変化量を解析した。このモデルでは，log(NT-proBNP) のベースラインからの変化量を応答変数とし，修正年齢グループ，NYHA／Ross 機能分類，投与群，地域，visit，及び投与群と visit の交互作用を固定効果，ベースライン時の log(NT-proBNP)，及び visit とベースラインの交互作用を共変量とし，被験者の共変量は非構造化共分散行列（両投与群で共通の行列）によりモデル化した。ベースライン後に予定されたすべての来院（4，12，及び 52 週時）を解析対象とした。

2) PedsQL のベースラインからの変化

MMRM を用い解析した。このモデルでは，修正年齢グループ，NYHA／Ross 機能分類，地域，投与群，visit，及び投与と visit の交互作用を固定効果，ベースライン値，及び visit とベースラインの交互作用を共変量とし，被験者の共変量は非構造化共分散行列（両投与群で共通の行列）によりモデル化した。52 週時の投与群間及び投与群内の治療効果の推定値，並びにその両側 95% CI を提示した。また，患者報告及び保護者報告による PedsQL のベースラインからの変化量が 4.5（臨床的に意味のある変化量）以上であった被験者の割合を要約し，ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

3) PGIC のベースラインからの変化

PGIC は，NYHA／Ross 機能分類及び PGIS と同じ方法（ただし，モデルに共変量として含めるベースライン値を除く）を用いて解析した。

部分集団の解析

有効性の主要評価項目及び副次評価項目について，以下の変数を用いて部分集団解析を行った。

- ランダム化時の修正年齢グループ：6 歳～18 歳未満，2 歳～6 歳未満，1 ヵ月～2 歳未満
- ランダム化時の NYHA／Ross 機能分類：クラス I/II，クラス III/IV
- ベースライン時の NYHA／Ross 機能分類：クラス I/II，クラス III/IV
- 性別：女児，男児

- 人種：白人，黒人又はアフリカ系米国人，アジア人，その他
- 地域：米国，欧州，アジア/太平洋及びその他
- COVID-19 による影響を受ける期間：パンデミック前（試験終了日が 2020 年 3 月 1 日より前），パンデミック前及びパンデミック中（ランダム化日が 2020 年 3 月 1 日より前及び試験終了日が 2020 年 3 月 1 日以降），パンデミック中（ランダム化日が 2020 年 3 月 1 日以降）

4.3.4 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討

成人 HFrEF 患者で確立された LCZ696 の有効性を小児患者へ外挿可能かを評価する目的で，LCZ696 投与の NT-proBNP 低下による小児慢性心不全に対する治療効果について，以下の評価方法を用いて， PANORAMA-HF 試験及び PARADIGM-HF 試験で比較検討した。

解析対象集団

以下の解析対象集団のうちベースラインの NT-proBNP 値が欠測していない被験者とした。

- PANORAMA-HF 試験：FAS
- PARADIGM-HF 試験：FAS 及び FAS のうち DCM を伴う成人 HFrEF 患者の部分集団（以下，DCM 部分集団）

評価項目

1) NT-proBNP のベースラインからの変化

2) 臨床イベント発現

- PANORAMA-HF 試験：Category 1 又は 2 のイベント発現
- PARADIGM-HF 試験：心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの発現

3) NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化で説明される臨床イベント発現に対する治療効果

解析方法

1) NT-proBNP のベースラインからの変化

PANORAMA-HF 試験 Part 2 で行った解析と同じ方法を用いた。

2) 臨床イベント発現

PANORAMA-HF 試験：ランダム化時の修正年齢グループ及び NYHA／Ross 機能分類で層別化し，投与群を固定効果因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。エナラプリル群に対する LCZ696 群の調整 HR の推定値及び 95% CI を対応する両側 p 値とともに示した。

PARADIGM-HF 試験：投与群及び地域を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。エナラプリル群に対する LCZ696 群の調整 HR の推定値及び 95% CI を対応する両側 p 値とともに示した。

3) NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化で説明される臨床イベント発現に対する治療効果

Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。モデル 1 では，投与群，地域及びベースラインの log2(NT-proBNP) を共変量，モデル 2 では，投与群，地域，ベースラインの log2(NT-proBNP)，及び log2(NT-proBNP) のベースラインから変化量を共変量として，主要臨床イベント発現の HR を推定したモデルを用いた。モデル 2 とモデル 1 の治療に対する係数の差分がモデル 1 の治療係数に占める割合を，治療開始後の log2(NT-proBNP) の変化が治療効果に与える影響として算出した。

4.4 目標適応症に対する有効性

本項では，PANORAMA-HF 試験 Part 2 の結果を示し，日本人の結果は 4.5.2 項に示す。また，成人 HFrEF 患者で確立された LCZ696 の有効性を小児患者へ外挿することの妥当性を裏付けるデータについて 4.4.6 項に示す。

4.4.1 対象被験者の内訳

Part 2 では，計 377 名を 1：1 の比で LCZ696 群（187 名）又はエナラプリル群（190 名）にランダム化した。このうち，エナラプリル群の 2 名は誤って割り付けられ治験薬の投与を受けなかったため FAS から除外した。両投与群ともに大部分の被験者が二重盲検治療期を完了した（LCZ696 群 90.37%，エナラプリル群 86.32%，以下同順）。最も多かった中止理由は，両投与群ともに死亡（4.28%，6.32%）であった（B2319-Table 14.1-1.1.3）。

4.4.2 人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性は，LCZ696 群とエナラプリル群で均衡がとれていた。男児が 48.53%（47.59%，49.47%）であり，人種別では白人 48.00%（46.52%，49.47%）が最も多く，次いでアジア人 27.20%（30.48%，23.94%）が多かった。修正年齢グループ別では，Group 1（6 歳～18 歳未満）が 58.67%（58.29%，59.04%），Group 2a（2 歳～6 歳未満）が 22.67%（25.13%，20.21%），Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満）が 18.67%（16.58%，20.74%）であった。1 歳未満の被験者は 9 名［2.40%（2.67%，2.13%）］であった。

ベースラインの疾患特性は投与群間で概ね同様であった。ランダム化時の層別因子である NYHA／Ross 機能分類は，被験者の大半がクラス I/II であった 85.60%（85.56%，85.64%）。10 名（6 名，4 名）が IRT 登録時に誤った NYHA／Ross 機能分類のグループに分類された（B2319-10.4.1.2 項）。LVEF（中央値）は 34.00%（35.00%，33.00%），左室内径短縮率（中央値）は

16.20%（16.50%，16.00%）であった。NT-proBNP（中央値）は，LCZ696 群の方がエナラプリル群より高かった 783.00 pg/mL（900.00 pg/mL，703.00 pg/mL）。心不全の病因は心筋症 63.47%（62.03%，64.89%）が最も多く，被験者の 68.53%（69.52%，67.55%）に心不全に関連した入院歴があった（B2319-Table 14.1-3.1.2，Table 14.1-3.3.2，Table 14.2-8.2）。

心不全及び心疾患に対する前治療薬は投与群間で同様であった。ほとんどの被験者にエナラプリル（45.99%，47.34%）及びエナラプリルマレイン酸塩（10.70%，10.11%）を含む ACE 阻害薬の前治療歴（91.44%，91.49%）があった。その他，被験者の大部分が β 遮断薬（70.59%，68.62%），MRA（67.91%，71.28%），及び利尿薬（65.78%，72.87%）による治療を受けていた（B2319-Table 14.3-1.2.3，Table 14.3-1.3.3）。

4.4.3 主要評価項目

4.4.3.1 Global rank endpoint

主要評価項目である Global rank endpoint について，層別 Wilcoxon 順位和検定で投与群間に有意な差は認められなかったが，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好であった［Mann-Whitney 確率推定値（95% CI）：0.5244（0.4665, 0.5817）］（Table 4-3）。また，Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）を除く，すべての年齢グループで一貫して LCZ696 群の方が数値的に良好な結果が得られた。なお，Group 3 に登録された被験者は 9 名（LCZ696 群 5 名，エナラプリル群 4 名）と少なく，結果の解釈には限界がある。

試験担当医師報告に基づく Global rank endpoint でも同様の結果であった［Mann-Whitney 確率推定値（95% CI）：0.5242（0.4663, 0.5815）］（B2319-Table 14.2-2.3.1）。

多重代入法又は LOCF 法を用いた解析，並びに Per protocol Set を対象とした解析の結果は主解析の結果と一貫しており，主解析の結果が支持された（B2319-Table 14.2-2.2.3，Table 14.2-2.3.2，Table 14.2-2.2.5，Table 14.2-2.2.2）。また，tipping point sensitivity 解析の結果は主解析の結果と一貫しており，Category 1 のイベントが発現していない被験者の中止の取扱いによる結果への影響はみられなかった。

Table 4-3 Global rank endpoint の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

	LCZ	ENA	Total	LCZ ENA wins/loses/ties			Mann-Whitney Probability		Mann-Whitney Odds		
	n	n	n	% LCZ wins	% ENA wins	% LCZ equals ENA	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Two-sided p-value
Overall	187	188	375	49.97	45.09	4.95	0.5244	(0.4665, 0.5817)	0.9069	(0.7191, 1.1438)	0.4238
Age Groups											
Group 1 6-< 18 y	109	111	220	52.19	47.17	0.63	0.5251	(0.4500, 0.5990)	0.9045	(0.6687, 1.2233)	
Group 2a 2-< 6 y	47	38	85	44.54	44.17	11.28	0.5019	(0.3820, 0.6210)	0.9926	(0.6091, 1.6175)	
Group 3a 1 mo-< 2 y	31	39	70	49.34	39.42	11.24	0.5496	(0.4150, 0.6780)	0.8195	(0.4755, 1.4122)	
Group 2 1-< 6 y	73	73	146	47.44	41.69	10.86	0.5288	(0.4350, 0.6200)	0.8912	(0.6122, 1.2975)	
Group 3 1 mo-< 1 y	5	4	9	25.00	58.33	16.67	0.3333	(0.0750, 0.7560)	2.0000	(0.3224, 12.4078)	

Source: B2319-Table 14.2-2.2.1, Table 14.2-2.2.4, Table 14.2-2.2.4post.01

CI = confidence interval, ENA = enalapril, LCZ = sacubitril/valsartan.
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.
Mann-Whitney probability > 0.5 favors LCZ696, equivalently, Mann-Whitney odds < 1.

Global rank endpoint の内訳

被験者は，Global rank endpoint アルゴリズム（Table 4-1）に従い，5 つの Category のいずれかに分類された（Table 4-4）。独立判定に基づき分類された被験者の内訳は以下のとおりである。

- Category 1 に分類された被験者の割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも低かった（10.16%，15.96%）。
- Category 2 に分類された被験者の割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも高かった（9.63%，4.79%）。

  Global rank endpoint では，Category 1 及び 2 に該当するイベントの両方を発現した被験者は，より重症である Category 1 に分類された。このため，エナラプリル群では Category 1 の被験者が多く，この階層的な順位付けが Category 2 での群間差に影響したと考えられる。
- 両投与群の大部分（約 80%）の被験者では Category 1 又は 2 のイベントは発現せず，Category 3，4 又は 5 に分類された。

Table 4-4 Global rank endpoint の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)
Category 1	19 (10.16)	30 (15.96)
Category 2	18 (9.63)	9 (4.79)
Category 3 to Category 5 - LOCF		
Category 3	20 (10.70)	15 (7.98)
Category 4	45 (24.06)	57 (30.32)
Category 5	85 (45.45)	77 (40.96)

Source: B2319-Table 14.2-2.1

Patients are classified into Category 1 or Category 2 based on PACE (positively adjudicated clinical events).
A patient with multiple events within a category is counted only once within the category.
Category 1 to 5 events are defined in Table 4-1.
Patients who discontinued from the study during the double-blind epoch without Category 1 event are classified into Category 1 with event date imputed by the last known alive date.
USM patients, if discontinued from the study due to USM without Category 1 event is not considered as Category 1 event.
For USM impacted patients, the assessment at End of Trial was taken.

Category 1 又は 2 のイベント

二重盲検治療期に発現したすべての Category 1 又は 2 のイベントの要約を Table 4-5 に示す。これは，順位付けに用いたイベントではなく，発現したすべてのイベントを集計した。

独立判定による Category 1 のイベントを発現した被験者の割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも低かった（10.16%，15.96%，以下同順）。Category 1 のイベント別での発現割合は，死亡（4.28%，6.38%），心臓移植待機リストへの登録（2.67%，3.72%），機械的換気又は呼吸補助の必要性（3.74%，6.38%）のいずれにおいても LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも低かった。試験担当医師報告による Category 1 のイベントでも，心臓移植待機リストへの登録を除き，同様の傾向であった。

独立判定による Category 2 のイベントを発現した被験者の割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群より高かった（16.58%，14.36%）。

Category 1 及び 2 の両方のイベントを発現した被験者は，LCZ696 群の方がエナラプリル群より少なく（13 名，18 名），中止例を除いた場合でも同様であった（10 名，14 名）（B2319-Listing 16.2.6-1.1.1）。

Table 4-5 Category 1 又は 2 すべてのイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

	LCZ696 N = 187 n (%)		Enalapril N = 188 n (%)	
	PACE	IRCE	PACE	IRCE
Category 1	19 (10.16)	21 (11.23)	30 (15.96)	30 (15.96)
Death	8 (4.28)	8 (4.28)	12 (6.38)	12 (6.38)
UNOS status 1A listing for heart transplant or equivalent	5 (2.67)	7 (3.74)	7 (3.72)	6 (3.19)
VAD/ECMO/mechanical ventilation/intra-aortic balloon pump requirement for life support	7 (3.74)	8 (4.28)	12 (6.38)	14 (7.45)
Discontinued from the study during the double-blind epoch without Category 1 event	6 (3.21)	6 (3.21)	10 (5.32)	9 (4.79)
Category 2	31 (16.58)	37 (19.79)	27 (14.36)	35 (18.62)
Worsening heart failure hospitalization with intensive care unit stay	21 (11.23)		16 (8.51)	
Worsening heart failure hospitalization without intensive care unit stay	12 (6.42)		13 (6.91)	
Worsening heart failure without hospitalization	5 (2.67)		3 (1.60)	

Source: B2319-Table 14.2-2.3

PACE = positively adjudicated clinical events, IRCE = investigator reported clinical events.

A patient with multiple clinical events is counted only once for each row.
In the event a patient has more than one clinical event subcategory contributing to Category 1 or Category 2, the patient is counted in each applicable subcategory.
USM patients, if discontinued from the study due to USM without Category 1 event is not considered as Category 1 event. For USM impacted patients, the assessment at end of Treatment was taken.

4.4.3.2 主要評価結果に対する考察

PANORAMA-HF 試験は，Global rank endpoint を主要評価項目として LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討することを目的として実施されたが，投与群間で統計学的有意差は示されなかった。このような結果に至った要因として，小児慢性心不全患者を対象とした臨床試験の実施が困難であることから主要評価項目として新規のエンドポイントを設定せざるを得なかったこと，試験計画策定にあたり参照できる情報が限られていたこと，治療環境の変遷等，さまざまな要因が存在し，試験結果に複合的に影響した可能性が考えられる。以下，それぞれの点につき詳細を述べる。

1) 新規エンドポイントの適用

小児慢性心不全患者を対象とした臨床試験は，疾患の希少性と患者背景の不均一性により実施が非常に困難であるため，この集団を対象としたランダム化比較試験の実施例は極めて少ない。臨床試験を実施する上で必要な被験者数の確保が困難であったにもかかわらず，PANORAMA-HF 試験は倫理的観点からプラセボではなくエナラプリルを対照とした実薬対照試験としてデザインする必要があり（4.2 項），プラセボを対照とする場合に比べて多くの症例数が必要となった。加えて，成人慢性心不全において従来用いられている死亡や心不全の悪化（心不全による入院等）をエンドポイントとしたアウトカム試験の実施は，評価に十分なイベント数を集積するこ

とが難しく事実上実施困難であった。必要な規模の症例数の集積が困難であるという問題に対処する方策の一つとして代替エンドポイントを用いる方法があるが，この疾患において本試験計画時に容認されていた代替エンドポイントはなかった。そのため，成人慢性心不全患者を対象とした試験で用いられている従来の臨床転帰評価項目（心血管死又は心不全による入院）の代わりに新規の主要エンドポイント（Global rank endpoint）を開発し，本試験に適用する必要があった。

2) 試験計画策定時に参照可能であった情報

Global rank endpoint は本試験で初めて用いたが，試験計画当時，参考となる小児慢性心不全患者を対象とした試験成績は非常に限られていた。症例数設計には，最新の試験情報として小児慢性心不全患者を対象として実施されたβ遮断薬カルベジロールの試験成績（Shaddy et al. 2007）を参照した（2.7.3-1.2.1 項）。しかし，LCZ696 及びエナラプリルの治療効果を推定するにあたっては，既存情報から得られない不足したデータを補完するために幾つかの仮定を設定する必要であった。また，本試験の計画策定時にエナラプリルの治療効果に関する報告はほとんどなく，その有効性を推定するために利用可能なデータは限られていた。

このように，本試験計画時点では小児の慢性心不全患者を対象とした臨床試験成績及び関連する情報は非常に限られており，小児における LCZ696 及びエナラプリルの真の治療効果を適切に推定して試験計画を立案することが困難であった。本試験でのエナラプリルの臨床成績は計画策定時に想定されたものよりも良好であったため，主要評価項目で LCZ696 との間で期待した効果の差異が示されなかった可能性がある。

3) 治療環境の変遷

その他，小児慢性心不全治療の進展が心不全による入院率に影響を及ぼす等，有効性主要評価項目の各カテゴリーの患者割合を推定する際にその成績を参照した試験の実施時から PANORAMA-HF 試験の実施時までに生じた小児慢性心不全の治療環境の進展が影響し，エフェクトサイズが減少した可能性も考えられる。この心不全治療の進展には，たとえば成人心不全に対してより多くの治療選択肢が利用できるようになり，成人，小児ともに治療パラダイム及びガイドラインに影響を及ぼしたこと，ACE 阻害薬や ARB の使用増加等の医療習慣の進展，診断や経過観察の技術の進歩，より低年齢層での手術が適用可能になったこと等が挙げられる。

4.4.4 副次評価項目

4.4.4.1 Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間

Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間について，LCZ696 群とエナラプリル群で比較した。なお，この場合，イベントの重症度にかかわらず最初に発現したイベントまでの時間を初回発現とした。また，本解析では Category 1 のイベント発現なく試験中止をイベントに含めていないため，Category 1 のイベント数は Table 4-5 と異なる。

独立判定による Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間に，投与群間で差は認められなかった［調整 HR（95% CI）：1.0655（0.6589, 1.7232）］（Table 4-6）。また，Category 1 又は 2 のイベントを発現した被験者の割合は，LCZ696 群及びエナラプリル群で同程度であった（18.18%，17.55%）。試験担当医師報告による結果でも同様であった（B2319-Table 14.2-3.2.2）。

また，独立判定による Category 1 又は 2 のイベントそれぞれについて初回発現までの時間を解析した。Category 1 のイベントを発現した被験者の割合は，LCZ696 群（6.95%）の方がエナラプリル群（10.64%）より低く，イベントの初回発現までの時間のエナラプリル群に対する LCZ696 群の調整 HR（95% CI）は 0.6358（0.3160，1.2792）であり，LCZ696 はイベント発現リスクを 36%低下させた。一方，Category 2 のイベントの初回発現までの時間の調整 HR（95% CI）は 1.2093（0.7204，2.0301）であった（Table 4-6）。

Table 4-6　Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

	LCZ696 N = 187		Enalapril N = 188		Adjusted HR (LCZ696/Enalapril)	Nominal two-sided p-value
Endpoint	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)	Estimate (95% CI)	
Category 1 or Category 2 event	34 (18.18)	20.13 (13.94, 28.13)	33 (17.55)	20.04 (13.80, 28.15)	1.0655 (0.6589, 1.7232)	0.7958
Category 1 event	13 (6.95)	7.07 (3.77, 12.10)	20 (10.64)	11.46 (7.00, 17.70)	0.6358 (0.3160, 1.2792)	0.2042
Category 2 event	31 (16.58)	18.36 (12.47, 26.06)	27 (14.36)	16.35 (10.77, 23.78)	1.2093 (0.7204, 2.0301)	0.4720

Source: B2319-Table 14.2-3.1.2

CI = confidence interval, HR = hazard ratio; n (%) is the number and % of patients with at least one event.
EAIR (exposure adjusted incidence rate) = number of patients with at least one event/sum of time to event/censoring.
The adjusted hazard ratio and the p-values are based on a Cox proportional hazard model, stratified by modified age group and NYHA/Ross class group with treatment included as a fixed-effect factor.
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.
Discontinuation is not treated as event.

4.4.4.2　NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化

NYHA／Ross 機能分類について，二重盲検治療期を通じ両投与群ともに改善又は不変の被験者の割合が高く，ベースラインから 52 週時の変化に投与群間で違いは認められなかった［調整 OR（95% CI）：1.0733（0.6843, 1.6832）］。52 週時に NYHA／Ross 機能分類が改善した被験者の割合は LCZ696 群で 37.66%，エナラプリル群で 33.96%，不変の被験者の割合はそれぞれ 50.65%，56.60%であった（Table 4-7）。

被験者の 80%超はベースラインで NYHA／Ross クラス II 以上であったが，両投与群ともに改善し，52 週時のクラス I（心不全症状なし）の割合はベースラインから増加した（LCZ696 群：13.37%から 48.47%，エナラプリル群：18.09%から 47.50%）。また，NYHA／Ross 機能分類の改善はすべての年齢グループで認められた（B2319-Table 14.2-4.3）。

Table 4-7 NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

	LCZ696 N = 187				Enalapril N = 188				Adjusted Odds Ratio (LCZ696/Enalapril)		Nominal two-sided p-value
Visit	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	Estimate	95% CI	
Week 4	183	26 (14.21)	154 (84.15)	3 (1.64)	184	29 (15.76)	152 (82.61)	3 (1.63)	0.8516	(0.4874, 1.4879)	0.5725
Week 12	180	43 (23.89)	127 (70.56)	10 (5.56)	180	46 (25.56)	122 (67.78)	12 (6.67)	0.9200	(0.5855, 1.4455)	0.7176
Week 24	178	48 (26.97)	114 (64.04)	16 (8.99)	172	48 (27.91)	110 (63.95)	14 (8.14)	0.9077	(0.5820, 1.4158)	0.6695
Week 36	167	50 (29.94)	102 (61.08)	15 (8.98)	170	58 (34.12)	99 (58.24)	13 (7.65)	0.8162	(0.5229, 1.2742)	0.3715
Week 52	154	58 (37.66)	78 (50.65)	18 (11.69)	159	54 (33.96)	90 (56.60)	15 (9.43)	1.0733	(0.6843, 1.6832)	0.7581

Source: B2319-Table 14.2-4.1

For each post-baseline visit, the percentages are out of the total number of patients with baseline assessment and current visit assessment observed.
For each visit, the proportional cumulative odds model uses NYHA change (improved < unchanged < worsened) at the visit as response, and stratified by modified age group in which treatment and baseline included as fixed-effect factors.

For patients who had a Category 1 event (investigator reported or positively adjudicated), the missing NYHA/Ross scores after the first Category 1 event (investigator reported or positively adjudicated), are set to a worst category (Category 1 event).
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.
Odds Ratio > 1 favors LCZ696.

4.4.4.3 PGIS のベースラインからの変化

PGIS のベースラインからの変化についても，NYHA／Ross 機能分類の結果と同様に，二重盲検治療期を通じ改善又は不変の被験者の割合が両投与群とも高く，52 週時で投与群間に違いは認められなかった［調整 OR（95% CI）：1.1498（0.7349, 1.7989）］。52 週時に改善が認められた被験者の割合は LCZ696 群で 35.53%，エナラプリル群で 34.81%であり，両投与群ともに被験者の約半数が不変であった（Table 4-8）。

PGIS スコアで無症候（なし）の被験者の割合は，いずれの群もベースラインから 52 週時で増加した（LCZ696 群：45.05%から 67.95%，エナラプリル群：38.59%から 64.94%）。52 週時で，中等度，重度又は極めて重度の被験者の割合は，両投与群ともに減少した。また，両投与群のすべての修正年齢グループで，同様の改善が認められた（B2319-Table 14.2-5.3）。

Table 4-8 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

	LCZ696 N = 187				Enalapril N = 188				Adjusted Odds Ratio (LCZ696/Enalapril)		Nominal two-sided p-value
Visit	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	Estimate	95% CI	
Week 4	174	47 (27.01)	101 (58.05)	26 (14.94)	182	54 (29.67)	109 (59.89)	19 (10.44)	0.7687	(0.4945, 1.1949)	0.2425
Week 12	178	55 (30.90)	93 (52.25)	30 (16.85)	178	56 (31.46)	99 (55.62)	23 (12.92)	0.9224	(0.6035, 1.4100)	0.7092
Week 24	174	58 (33.33)	85 (48.85)	31 (17.82)	171	65 (38.01)	83 (48.54)	23 (13.45)	0.8266	(0.5366, 1.2734)	0.3878
Week 36	162	54 (33.33)	80 (49.38)	28 (17.28)	165	56 (33.94)	87 (52.73)	22 (13.33)	0.9893	(0.6352, 1.5407)	0.9619
Week 52	152	54 (35.53)	73 (48.03)	25 (16.45)	158	55 (34.81)	75 (47.47)	28 (17.72)	1.1498	(0.7349, 1.7989)	0.5412

Source: B2319-Table 14.2-5.1

For each post-baseline visit, the percentages are out of the total number of patients with baseline assessment and current visit assessment observed.
For each visit, the proportional cumulative odds model uses PGIS change (improved < unchanged < worsened) at the visit as response, and stratified by modified age group and NYHA/Ross class group in which treatment and baseline included as fixed-effect factors.
For patients who had a Category 1 event (investigator reported or positively adjudicated), the missing PGIS scores after the first Category 1 event (investigator reported or positively adjudicated), are set to a worst category (Category 1 event).
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.
Odds Ratio > 1 favors LCZ696.

4.4.5 探索的評価項目

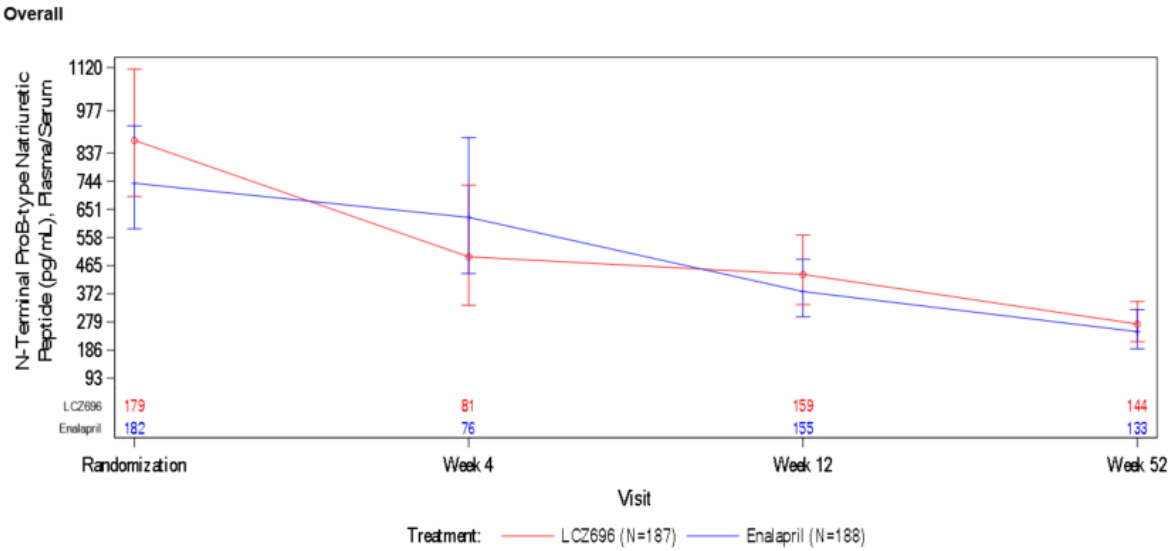
4.4.5.1 NT-proBNP のベースラインからの変化

NT-proBNP は重要な心不全のバイオマーカーであり，高値であるほど転帰は不良である。また，年齢に依存し，健康な新生児及び乳児では生理的に高く，生後 1 年で著しく低下する。その後も 2 歳まで緩やかに低下し続け，2 歳から 18 歳では安定している（Nir et al. 2009）。

ベースラインの NT-proBNP（中央値）は，LCZ696 群（900.00 pg/mL）の方がエナラプリル群（703.00 pg/mL）より高かった（B2319-Table 14.2-8.2）。

両投与群で NT-proBNP の大幅な低下が認められ，ベースラインから 52 週時の変化率に投与群間で差はなかった（LCZ696 群 65%，エナラプリル群 62%）（Figure 4-1）。LCZ696 群では，エナラプリル群と比較して 4 週時の NT-proBNP の低下率が大きく，投与開始後早期に差が認められた（投与群間の相対差 27%）（Table 4-9）。その後も低下率は LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも大きかったが，12 週時及び 52 週時の投与群間の相対差は約 9%であった。

Figure 4-1 NT-proBNP の推移（幾何平均値+/- 95%CI）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）



Source: B2319-Figure 14.2-8.3

For the biomarkers, if the test value is below the LLOQ, the test value will be imputed by 0.5 × LLOQ, if the test value is above the ULOQ will be imputed by 1.5 × ULOQ.

Table 4-9 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS）

	LCZ696 N = 187 AGM RTB			Enalapril N = 188 AGM RTB			Comparison (LCZ696 vs Enalapril) AGMR (LCZ696/Enalapril)		Nominal 2-sided p-value
Visit	n	Estimate	95% CI	n	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	
Wk 4	81	0.5985	(0.5277,0.6788)	76	0.8204	(0.7209,0.9336)	0.7296	(0.6094,0.8734)	0.0007
Wk12	159	0.5025	(0.4419,0.5714)	155	0.5510	(0.4836,0.6278)	0.9120	(0.7591,1.0956)	0.3238
Wk52	144	0.3494	(0.2883,0.4234)	133	0.3841	(0.3147,0.4688)	0.9097	(0.6896,1.1999)	0.5016

Source: B2319-Table 14.2-8.3

AGM = adjusted geometric mean, RTB = ratio to baseline, AGMR = adjusted geometric mean ratio, CI = confidence interval.
The MMRM model includes change from baseline in log transformed NT-proBNP as response, modified age group, NYHA/Ross class group at randomization, region, treatment (LCZ696, Enalapril), visit, and treatment-by-visit interaction as fixed-effect factors, log baseline NT-proBNP and visit-by-log-baseline interaction as covariates.
Test values below lower or above upper limit of quantification are imputed by 0.5 × LLOQ or 1.5 × ULOQ.
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.

いずれの修正年齢グループ及び投与群でも NT-proBNP の大幅な低下が認められた。52 週時の NT-proBNP のベースラインからの低下率は，年少児（Group 2a 及び 3a）の方が年長児（Group 1）より数値的に大きかった（Table 4-10）。LCZ696 群の 52 週時の NT-proBNP［中央値（pg/mL），Group 1：206.00，Group 2a：291.00，Group 3a：382.00］は，健康小児集団の類似年齢グループで報告された値の範囲内（上限）まで低下した（B2319-Table 14.2-8.2，Nir et al. 2009）。

Table 4-10 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS，修正年齢グループ別）

	LCZ696 N = 187 AGM RTB			Enalapril N = 188 AGM RTB			Comparison (LCZ696 vs Enalapril) AGMR (LCZ696/Enalapril)	
Visit	n	Estimate	95% CI	n	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
Group 1 (6-< 18 years)								
Wk 4	43	0.5851	(0.4900,0.6986)	40	0.8073	(0.6734,0.9678)	0.7247	(0.5629,0.9330)
Wk12	93	0.5410	(0.4569,0.6405)	93	0.6353	(0.5361,0.7529)	0.8515	(0.6703,1.0818)
Wk52	84	0.4623	(0.3662,0.5837)	79	0.5221	(0.4110,0.6632)	0.8855	(0.6346,1.2355)
Group 2a (2-< 6 years)								
Wk 4	18	0.6026	(0.4208,0.8631)	18	0.8424	(0.5899,1.2030)	0.7154	(0.4290,1.1928)
Wk12	38	0.4524	(0.3366,0.6081)	33	0.4011	(0.2916,0.5519)	1.1279	(0.7243,1.7562)
Wk52	35	0.2508	(0.1645,0.3824)	30	0.2620	(0.1660,0.4135)	0.9575	(0.5103,1.7964)
Group 3a (1 month-< 2 years)								
Wk 4	20	0.6390	(0.5424,0.7529)	18	0.7232	(0.6121,0.8546)	0.8836	(0.6980,1.1184)
Wk12	28	0.4554	(0.3408,0.6086)	29	0.4862	(0.3671,0.6440)	0.9365	(0.6241,1.4053)
Wk52	25	0.2826	(0.1738,0.4593)	24	0.2165	(0.1321,0.3548)	1.3054	(0.6514,2.6160)

Source: SCE Appendix 1-Table 14.2-8.3.post.01

AGM = adjusted geometric mean, RTB = ratio to baseline, AGMR = adjusted geometric mean ratio, CI = confidence interval.The MMRM model includes change from baseline in log transformed NT-proBNP as response, NYHA/Ross class group at randomization, region, treatment (LCZ696, Enalapril), visit, and treatment-by-visit interaction as fixed-effect factors, log baseline NT-proBNP and visit-by-log-baseline interaction as covariates.
Test values below lower or above upper limit of quantification are imputed by 0.5 × LLOQ or 1.5 × ULOQ.
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.

4.4.5.2 PedsQL のベースラインからの変化

両投与群ともに，治験薬投与後に PedsQL スコアが上昇（改善）し，52 週時の PedsQL のベースラインからの変化量（調整済み最小二乗平均値）は，患者報告（LCZ696 群 4.82，エナラプリル群 1.72，以下同順）及び保護者報告（5.50，3.75）のいずれも LCZ696 群の方がエナラプリル群より大きく上昇（改善）した（Table 4-11）。LCZ696 群では，患者報告及び保護者報告による PedsQL のいずれも，36 週時及び 52 週時の変化量（調整済み最小二乗平均）が臨床的に意味のある最小変化量（患者報告：約 4.4，保護者報告：4.5）を上回ったが，エナラプリル群ではこの閾値を超えなかった。

保護者報告のすべての修正年齢グループで，全体集団と一貫した結果が認められた（B2319-Table 14.2-6.4）。

Table 4-11　患者報告及び保護者報告 PedsQL のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

		LCZ696 N = 187		Enalapril N = 188	Comparison LCZ vs ENA	
	n	ALSM of CFB (95% CI)	n	ALSM of CFB (95% CI)	ALSM (LCZ-ENA) (95% CI)	Two-sided p-value
Patient-reported total summary score						
Week 12	97	3.65 (1.23, 6.07)	100	1.07 (−1.30, 3.45)	2.58 (−0.81, 5.97)	0.1356
Week 24	91	3.86 (1.33, 6.40)	94	3.08 (0.58, 5.58)	0.78 (−2.78, 4.35)	0.6654
Week 36	87	5.27 (2.61, 7.93)	87	1.89 (−0.76, 4.53)	3.38 (−0.38, 7.13)	0.0776
Week 52	89	4.82 (2.08, 7.56)	89	1.72 (−1.01, 4.46)	3.09 (−0.78, 6.97)	0.1170
Parent-reported total summary score						
Week 12	162	3.69 (1.83, 5.55)	164	3.88 (2.02, 5.74)	−0.19 (−2.83, 2.45)	0.8869
Week 24	156	4.32 (2.35, 6.30)	152	2.96 (0.95, 4.96)	1.37 (−1.45, 4.19)	0.3407
Week 36	146	4.93 (2.74, 7.13)	144	4.33 (2.11, 6.55)	0.60 (−2.53, 3.73)	0.7052
Week 52	154	5.50 (3.22, 7.77)	149	3.75 (1.43, 6.06)	1.75 (−1.50, 5.00)	0.2906

Source: B2319-Table 14.2-6.1，Table 14.2-6.2

ALSM = adjusted least squares mean, CI = confidence interval, CFB = change from baseline.
The MMRM model includes change from baseline in patient reported total summary score as response, age group, baseline NYHA/Ross class, region, treatment, visit, and treatment by-visit interaction as fixed-effect factors; baseline patient reported total summary score and visit-by baseline interaction as covariates.
For USM-impacted patients, the on-treatment assessments are included.

PedsQL スコアが 4.5（臨床的に意味のある最小変化量）以上上昇（改善）した被験者をレスポンダーと定義し，事後解析を行った。52 週時の患者報告 PedsQL レスポンダーの割合は，LCZ696 群（43.43%）でエナラプリル群（38.38%）より高かった［OR（95% CI）：1.5100（0.8055, 2.8304）］（B2319-Table 14.2-6.1.post06）。同様に，52 週時の保護者報告 PedsQL レスポンダーの割合も，LCZ696 群（45.78%）でエナラプリル群（42.07%）より高かった［OR（95% CI）：1.1606（0.7265, 1.8541）］（B2319-Table 14.2-6.2.post06）。

一方，PedsQL スコアが 4.5 以上低下（悪化）した被験者は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも低かった［患者報告 OR（95% CI）：0.6545（0.3529，1.2139），保護者報告：0.6429（0.3891, 1.0622）］（B2319-Table 14.2-6.1.post06，Table 14.2-6.2.post06）。

4.4.5.3　PGIC のベースラインからの変化

両投与群で PGIC スコアが上昇（改善）した。52 週時に「とても良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも高く，52 週時の調整 OR（95% CI）は 1.3510（0.9134，1.9983）であった。この傾向は 12 週時以降一貫していた（Table 4-12）。

Table 4-12 PGIC のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

Categories	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)	Comparison (LCZ696/Enalapril) Adjusted Odds Ratio (95% CI)	Two-sided nominal p-value
Week 4				
Observed	172	181	0.9004 (0.6054, 1.3391)	0.6045
Much better	19 (11.05)	15 (8.29)		
Better	67 (38.95)	85 (46.96)		
No change	81 (47.09)	74 (40.88)		
Worse	5 (2.91)	7 (3.87)		
Much Worse	0	0		
Week 12				
Observed	174	176	1.0541 (0.7100, 1.5650)	0.7939
Much better	27 (15.52)	30 (17.05)		
Better	88 (50.57)	82 (46.59)		
No change	53 (30.46)	57 (32.39)		
Worse	2 (1.15)	0		
Much Worse	4 (2.30)	7 (3.98)		
Week 24				
Observed	173	170	1.2285 (0.8318, 1.8143)	0.3010
Much better	44 (25.43)	36 (21.18)		
Better	72 (41.62)	73 (42.94)		
No change	45 (26.01)	46 (27.06)		
Worse	4 (2.31)	6 (3.53)		
Much Worse	8 (4.62)	9 (5.29)		
Week 36				
Observed	161	163	1.2316 (0.8265, 1.8352)	0.3061
Much better	46 (28.57)	41 (25.15)		
Better	65 (40.37)	63 (38.65)		
No change	37 (22.98)	43 (26.38)		
Worse	3 (1.86)	2 (1.23)		
Much Worse	10 (6.21)	14 (8.59)		
Week 52				
Observed	171	170	1.3510 (0.9134, 1.9983)	0.1320
Much better	57 (33.33)	48 (28.24)		
Better	70 (40.94)	65 (38.24)		
No change	29 (16.96)	42 (24.71)		
Worse	3 (1.75)	1 (0.59)		
Much Worse	12 (7.02)	14 (8.24)		

Source: B2319-Table 14.2-7.1

For each visit, the proportional cumulative odds model uses PGIC change (much better < better < no change < worse < much worse) at the visit as response, and stratified by modified age group in which treatment and baseline included as fixed-effect factors.
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.
Odds ratio > 1 favors LCZ696

4.4.6 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討

4.4.6.1 成人及び小児の心不全集団での NT-proBNP の変化の比較

成人 PARADIGM-HF 試験では，NT-proBNP のベースラインからの低下率は LCZ696 の方がエナラプリルよりも大きく，LCZ696 群では 1 ヵ月時 32%，8 ヵ月時 35%であり，8 ヵ月時のエナラプリル群との相対的な群間差は 25%であった。DCM 部分集団の LCZ696 群では 1 ヵ月時 43%，8 ヵ月時 52%であり，8 ヵ月時の群間差は 39%であった（Table 4-13）。

小児 PANORAMA-HF 試験では，4.4.5 項に示したとおり，LCZ696 投与による NT-proBNP のベースラインからの低下率は 4 週時 40%，12 週時 50%，52 週時 65%であり，成人 DCM 部分集団と同程度であった（Table 4-13，Figure 4-1）。小児集団では，エナラプリル群に対する LCZ696 群の NT-proBNP 低下率の相対的な群間差は 4 週時 27%，12 週時及び 52 週時では約 9%であった。

Table 4-13 NT-proBNP の変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，PARADIGM-HF 試験，FAS）

	LCZ696		Enalapril		Comparison (LCZ696 vs Enalapril)	Nominal p-value
Visit	n/N	RTB (95% CI)	n/N	RTB (95% CI)	AGMR (95% CI)	Two-sided
PANORAMA-HF (Pediatric HF)						
Week 4	81/187	0.60 (0.53, 0.68)	76/188	0.82 (0.72, 0.93)	0.73 (0.61, 0.87)	0.0007
Week 12	159/187	0.50 (0.44, 0.57)	155/188	0.55 (0.48, 0.63)	0.91 (0.76, 1.10)	0.3238
Week 52	144/187	0.35 (0.29, 0.42)	133/188	0.38 (0.31, 0.47)	0.91 (0.69, 1.20)	0.5016
PARADIGM-HF adult HFrEF						
Month 1	971/1051	0.68 (0.65, 0.71)	971/1029	0.92 (0.89, 0.96)	0.74 (0.70, 0.78)	< 0.0001
Month 8	885/1051	0.65 (0.62, 0.68)	874/1029	0.86 (0.82, 0.91)	0.75 (0.70, 0.81)	< 0.0001
adult HFrEF with DCM						
Month 1	196/213	0.57 (0.52, 0.62)	188/192	0.92 (0.84, 1.00)	0.62 (0.55, 0.71)	< 0.0001
Month 8	178/213	0.48 (0.42, 0.56)	167/192	0.79 (0.68, 0.91)	0.61 (0.50, 0.75)	< 0.0001

Source: SCE Appendix 1-Table 2-17，Table 14.2-3.25.1.post.02a1，Table 14.2-3.25.1.post.02a1.sub
RTB = ratio to baseline, AGMR = adjusted geometric mean ratio, CI = confidence interval.

4.4.6.2 NT-proBNP のベースラインからの変化による臨床転帰予測

PARADIGM-HF 試験

PARADIGM-HF 試験（FAS：8,399 名）で， 主要評価項目（心血管死又は心不全による入院からなる主要複合エンドポイントの初回発現までの時間）のエナラプリル群に対する LCZ696 群の HR は 0.80（95% CI：0.73, 0.87，p < 0.0001）であり，成人 HFrEF 集団全体で，心血管死又は心不全による初回入院の相対リスクが 20%低下した（1.13.1-1-B2314-Table 14.2-1.1）。DCM 部分集団（1,810 名）でも同様に，LCZ696 群での相対リスクが 25%低下し［HR：0.750（95% CI：0.617, 0.913）］，臨床的ベネフィットが示された（SCE Appendix 1-Table 2-18）。

NT-proBNP のベースラインからの変化は臨床イベント発現（心血管死又は心不全による初回入院）と関連しており，NT-proBNP がベースラインから経時的に 2 倍になると，臨床イベント発現リスクの HR が 1.6 倍まで増加した。臨床イベント発現リスクに対する LCZ696 の治療効果の大部分［85.6%（95% CI：6.35, 164.76）］は，NT-proBNP のベースラインからの変化により説明可能であった。注目すべき点として，投与後 1 ヵ月時の早期の NT-proBNP でも同様の値が示された［82.5%（95% CI：1.26, 163.74）］。

NT-proBNP の変化から説明される LCZ696 の治療効果は，病因別（虚血性／非虚血性，DCM／非 DCM）の解析結果でも一貫していた（SCE Appendix 1-Table 14.2-3.25.1.post.02a1，Table 14.2-3.25.1.post.02a1.sub）。DCM 部分集団では，NT-proBNP がベースラインから経時的に 2 倍になると，臨床イベント発現リスクの HR が 1.5 倍まで増加した。臨床イベント発現リスクに対する LCZ696 の治療効果の 75.5%が，NT-proBNP のベースラインからの変化により説明可能であった（Table 4-14）。

Table 4-14　NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化で説明される主要な臨床イベントに対する治療効果 （PARADIGM-HF 試験，FAS）

		Baseline log2 NT-proBNP		Change from baseline log2 NT-proBNP		Proportion of treatment effect explained by log2 NT-proBNP
		HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	% (95% CI)
Adult HFrEF	Over time LCZ696 (n = 222) Enalapril (n = 255)	1.64 (1.52, 1.77)	< 0.0001	1.59 (1.44, 1.75)	< 0.0001	85.55 (6.35, 164.76)
	Month 1 LCZ696 (n = 197) Enalapril (n = 230)	1.60 (1.47, 1.73)	< 0.0001	1.45 (1.29, 1.63)	< 0.0001	82.50 (1.26, 163.74)
Adult HFrEF with DCM	Over time LCZ696 (n = 32) Enalapril (n = 41)	1.61 (1.32, 1.96)	< 0.0001	1.49 (1.19, 1.85)	0.0004	75.49 (−22.28, 173.26)

Source: SCE Appendix 1-Table 14.2-3.25.1.post.02a1，Table 14.2-3.25.1.post.02a1.sub，Table 14.2-3.25.1.post.09a1
Included patients who were in the Biomarker subpopulation and had non missing NT-proBNP at baseline. Analysis of primary composite endpoint is performed using Cox regression.
HR and p-value from Model 2 containing treatment, region, baseline log2(NT-proBNP) and time-dependent change from baseline in log2(NT-proBNP) as explanatory variables.
Proportion of treatment effect explained by NT-proBNP is derived as: 100 × [treatment coefficient (model 1) − treatment coefficient (model 2)]／treatment coefficient (model 1).

PANORAMA-HF 試験 Part 2

NT-proBNP は，成人と同様に，小児慢性心不全においても臨床的に重要な予後予測バイオマーカーであり，NT-proBNP の変化と臨床症状，左室収縮機能，及びリモデリングの転帰との間に関連性が報告されている（Rusconi et al. 2010，den Boer et al. 2016）。

PANORAMA-HF 試験 Part 2 での NT-proBNP の変化は，Category 1 又は 2 のイベント発現リスクと関連していた。NT-proBNP のベースライン値及びその後の値が 2 倍となった場合，イベント

発現リスクの HR は増加し，それぞれ 1.8 倍又は 2.1 倍であった。同様に，Category 1 及び Category 2 それぞれのイベント発現リスクも，NT-proBNP のベースライン値及びその後の値と関連していた（Table 4-15）。

小児及び成人の心不全患者集団の比較

小児 PANORAMA-HF 試験及び成人 PARADIGM-HF 試験の結果から，小児と成人の心不全患者集団で，NT-proBNP の変化と臨床イベント発現リスクとの間に非常に類似した関連性が示された。NT-proBNP のベースライン値及びその後の値が 2 倍に上昇した場合，小児集団で臨床イベント（Category 1 又は 2 のイベント）発現リスクがそれぞれ 1.8 倍及び 2.1 倍まで増加し，成人 DCM 部分集団で臨床イベント（心血管死又は心不全による入院）発現リスクがそれぞれ 1.6 倍及び 1.5 倍まで増加した（Table 4-15）。このことは，小児及び成人患者集団のいずれにおいても NT-proBNP による臨床転帰予測が可能であることを裏付けている。さらに，小児及び成人の心不全患者集団での NT-proBNP による臨床転帰予測の類似性は，成人 HFrEF 患者の有効性データが小児患者に外挿できることを示しており，小児慢性心不全における LCZ696 の良好な治療効果を裏付けるエビデンスとなる。

Table 4-15 ベースライン時の NT-ProBNP とベースライン後の NT-proBNP の変化と臨床イベント発現リスクとの関連（PANORAMA-HF 試験 Part 2, PARADIGM-HF 試験 DCM 部分集団）

	LCZ696 n/N	Enalapril n/N	Baseline log2 (NT-proBNP)		Change from baseline log2 (NT-proBNP)	
			HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
PANORAMA-HF (Pediatric HF)						
Category 1 or 2 event	34/187	33/188	1.79 (1.55, 2.06)	< 0.0001	2.09 (1.52, 2.87)	< 0.0001
Category 1 event	13/187	20/188	1.71 (1.41, 2.08)	< 0.0001	2.09 (1.36, 3.21)	0.0007
Category 2 event	31/187	27/188	1.81 (1.55, 2.11)	< 0.0001	2.37 (1.69, 3.33)	< 0.0001
PARADIGM-HF (Adult HFrEF with DCM)						
Composite of CV death or HF hospitalization	32/213	41/192	1.61 (1.32, 1.96)	< 0.0001	1.49 (1.19, 1.85)	0.0004

Source: B2319-Table 14.2-3.1.2.post.01，SCE Appendix 1-Table 14.2-3.25.1.post.02a1.sub

PANORAMA-HF: The adjusted hazard ratio and the p-values are based on a Cox proportional hazard model, stratified by modified age group and NYHA／Ross class group with treatment included as a fixed-effect factor, baseline log2(NT-proBNP) as covariate and change from baseline log2(NT-proBNP) as time-dependent covariate.
PARADIGM-HF: Based on FAS patients in the Biomarker subpopulation and who had non missing NT-proBNP at baseline. Results shown for Model 2 which included treatment, region, baseline log2(NT-proBNP) and time-dependent change from baseline in log2(NT-proBNP) as explanatory variables.

4.5 特別な患者集団での有効性

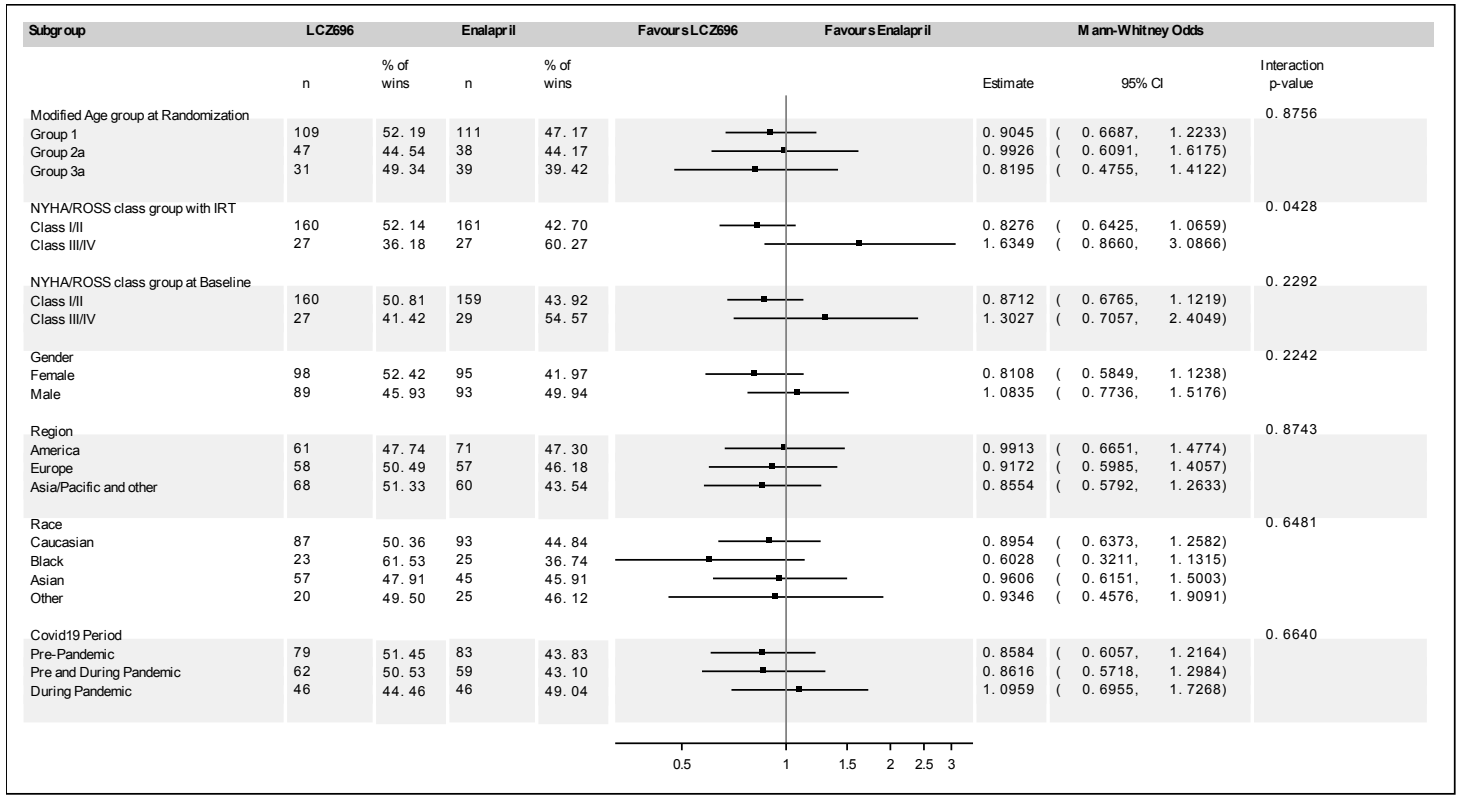
4.5.1 部分集団の結果

主要評価項目である Global rank endpoint に対する部分集団解析の結果は，NYHA／Ross クラス III/IV（ランダム化時及びベースライン），男児及びパンデミック期間中を除き，すべての部分

集団で LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好であった（Figure 4-2）。ただし，NYHA／Ross クラス III/IV の部分集団は被験者数（27 名）が少なく，さらに IRT を用いたランダム化において 10 名の被験者が誤った NYHA／Ross 機能分類のグループに層別化されたため，試験担当医師報告によるベースラインの NYHA／Ross 機能分類による部分集団解析も行った（Figure 4-2，NYHA/Ross class group at baseline）。その結果，IRT を用いたランダム化時の NYHA／Ross 機能分類別の解析ほど群間差は顕著ではないことが示された。また，一部の部分集団（NYHA／Ross クラス III/IV，黒人，「その他」人種）で信頼区間が広くばらつきが認められた。これは，これらの部分集団の被験者数が少なかったことが影響している可能性がある。

副次評価項目（Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間，NYHA／Ross 機能分類及び PGIS のベースラインからの変化）に対する部分集団解析では，部分集団間で概ね同様の結果が示された（B2319 試験-Figure 14.2-3.1.2，Figure 14.2-4.1，Figure 14.2-5.1）。

Figure 4-2 Global rank endpoint の部分集団解析（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）



Source: B2319-Figure 14.2-2.1

Pre-Pandemic - end of study prior to 1-Mar-2020. Pre and During Pandemic - randomized prior to 1-Mar-2020 and end of study after 1-Mar-2020. During pandemic - randomized on or after 1-Mar-2020. For USM-impacted patients, the on-treatment assessments are included. The interaction p value was derived using meta analysis to test for heterogeneity across subgroups. The NYHA/Ross class group at randomization referred to the data assigned in IRT when the patient was randomized. The NYHA/Ross class group at baseline referred to the data in CRF assessed by investigator and collected at randomization visit.

4.5.2 日本人集団の結果

PANORAMA-HF 試験 Part 2 の日本人被験者は 12 名と少ないため，解析及び結果の解釈には限界があるものの，被験者特性は概ね全体集団と同様であり，有効性についても全体集団と比べて明らかな違いはみられなかった。

4.5.2.1 被験者特性

日本人被験者 12 名が LCZ696 群（6 名）又はエナラプリル群（6 名）にランダム化され，全例が治験薬投与を受け，FAS に含まれた。このうち，LCZ696 群の 2 名が試験を中止した。中止理由は，技術的問題（USM，2.3.7-1.3.2 項）（1 名，Group 3a）及び被験者／保護者判断（1 名，Group 2a）であった（B2319-Table 14.1-1.1.3-j）。

ベースラインの人口統計学的特性は，LCZ696 群とエナラプリル群で均衡がとれていた。性別では女児の割合が高かった（66.67%）。修正年齢グループ別では，Group 1（6 歳～18 歳未満）が 3 名（LCZ696 群 1 名，エナラプリル群 2 名，以下同順），Group 2a（2 歳～6 歳未満）が 4 名（2 名，2 名），Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満）が 5 名（3 名，2 名）であった。1 歳未満の患者は 1 名（LCZ696 群）のみであった（B2319-Table 14.1-3.1.2-j）。なお，全体集団では Group 1（58.67%）の割合が最も高く，Group 3a（18.67%）が少なかった。

ベースラインの疾患特性は投与群間で概ね同様であった。層別因子である NYHA／Ross 機能分類は，被験者の多くがクラス I/II であった（4 名，5 名）。LVEF 及び左室内径短縮率（中央値）は LCZ696 群の方がエナラプリル群より高かった（LVEF：38.25%，30.85%，左室内径短縮率：19.00%，13.90%）。NT-proBNP（中央値）は，LCZ696 群の方がエナラプリル群より低かった（321.50 pg/mL，480.50 pg/mL）（B2319-Table 14.1-3.1.2-j，Table 14.2-8.2-j）。心不全の病因は心筋症（5 名，4 名）が最も多く，ほとんどの被験者に心不全に関連した入院歴（5 名，6 名）があった（B2319-Table 14.1-3.3.2-j）。

心不全及び心疾患に対する前治療薬は投与群間で均衡がとれていた。すべての被験者が過去にエナラプリルマレイン酸塩及びエナラプリルを含む ACE 阻害薬の投与を受けていた。その他，β 遮断薬（6 名，5 名），MRA（5 名，6 名），及び利尿薬（5 名，6 名）による治療も受けていた（B2319-Table 14.3-1.3.3-j）。

4.5.2.2 有効性の結果

主要評価項目

1) Global rank endpoint

日本人の被験者数が少なく，イベントの発現も少なかったことから，日本人集団での Global rank endpoint の解釈は困難であった。

本試験では，3 つの修正年齢 グループ（Group 1，2a，3a）と NYHA／Ross 機能分類（クラス I/II，III/IV）で分類した 6 つの層に対する Mann-Whitney 確率推定値から全体の Mann-Whitney 確率推定値及び Mann-Whitney オッズを算出することとしていた。日本人集団においては各層の例数は 0～3 名であり，特に Group 2a 及び NYHA／Ross クラス III/IV の層では対象者が 1 名（LCZ696 群）のみであったため，全体に対する Mann-Whitney 確率推定値及び Mann-Whitney オッズは算出できなかった。

2) Category 1 又は 2 のイベント

順位付けに用いたイベントではなく，すべてのイベントで，独立判定による Category 1 のイベントを発現した被験者は LCZ696 群の 1 名（Category 1 のイベント発現なく試験を中止した），Category 2 のイベントを発現した被験者はエナラプリル群の 1 名（ICU 入室を伴わない入院）のみであった。

副次評価項目

1) Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間

Category 1 又は 2 のイベントを発現した被験者はエナラプリル群の 1 名のみであり，投与群間の比較検討はできなかった。なお，Category 1 のイベントの発現なく試験を中止した症例（LCZ696 群の 1 名）は Category 1 のイベント発生数に含まれない。

2) NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化

LCZ696 群では，4 週時に全例（6 名）が「不変」であったが，52 週時では「改善」2 名，「不変」3 名であった。エナラプリル群では，4 週時及び 52 週時いずれも「改善」1 名，「不変」4 名であった。両投与群とも，いずれの時点も「悪化」はいなかった。

3) PGIS のベースラインからの変化

52 週時で，両投与群いずれも「改善」1 名，「不変」4 名であり，「悪化」はいなかった。両投与群でいずれの時点も「不変」がほとんどであった。

探索的評価項目

1) NT-proBNP のベースラインからの変化

52 週時のデータが得られている被験者のベースラインからの低下率は，LCZ696 群で 74%，エナラプリル群で 47%であった（Table 4-16）。ただし，被験者数が少ないこと，及び各時点の欠測値の影響があるため，本結果の解釈には留意が必要である。

Table 4-16 NT-proBNP のベースラインからの変化量-PANORAMA-HF 試験 Part 2（FAS-日本人集団）

Visit	LCZ696 N = 6				Enalapril N = 6			
	n	Baseline (95% CI)	Post-baseline (95% CI)	Change (Ratio)	n	Baseline (95% CI)	Post-baseline (95% CI)	Change (Ratio)
Baseline	6	715.64 (131.36, 3898.66)			6	819.25 (134.47, 4991.41)		
Week 4	5	883.88 (105.62, 7396.40)	796.18 (131.84, 4807.94)	0.90 (0.53, 1.54)	4	363.91 (207.10, 639.44)	491.46 (77.03, 3135.48)	1.35 (0.27, 6.71)
Week 12	6	715.64 (131.36, 3898.66)	490.83 (89.73, 2684.92)	0.69 (0.42, 1.11)	5	412.38 (246.30, 690.44)	173.94 (20.64, 1466.01)	0.42 (0.07, 2.70)
Week 52	5	559.55 (69.87, 4481.29)	145.14 (42.78, 492.43)	0.26 (0.02, 3.12)	4	457.59 (243.31, 860.58)	242.23 (25.98, 2258.83)	0.53 (0.09, 3.08)

Source: B2319-Table 14.2-8.2-j

- Change = post-baseline − baseline, Ratio = post-baseline/baseline, GM = geometric mean

- The baseline assessment is the assessment at randomization or the last non-missing assessment (scheduled or unscheduled) prior to or on the date of v401 and after last part 1 dose date plus five days.

- The 95% CI GM (Lower) and the 95% CI GM (Upper) are the lower and upper limits of the two-sided 95% confidence interval of the geometric mean.

-For change or ratio, the geometric mean, the 95% CI GM (Lower) and the 95% CI GM (Upper) are for the ratio, and all other statistics are for the change.

2) PedsQL のベースラインからの変化

52 週時の保護者報告による PedsQL スコアが得られた被験者（LCZ696 群 5 名，エナラプリル群 5 名）のうち，臨床的に意味のある最小変化量である 4.5 以上の改善が認められた被験者は，LCZ696 群及びエナラプリル群いずれも 2 名であった（B2319-Listing 16.2.6-1.4.2）。

52 週時の患者報告 PedsQL スコアが得られた被験者（LCZ696 群 1 名，エナラプリル群 2 名）のうち，4.5 以上の改善が認められた被験者は LCZ696 群 1 名，エナラプリル群 1 名であった（B2319-Listing 16.2.6-1.4.1）。

3) PGIC のベースラインからの変化

4 週時で，両投与群とも全例が「変化なし」であったが，52 週時で「とても良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者は，LCZ696 群で 5 名中 4 名，エナラプリル群で 5 名中 2 名であった。両投与群とも，いずれの評価時点でも「悪くなった」及び「とても悪くなった」の回答はなかった。

4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

PANORAMA-HF 試験の Part 2 では，LCZ696 を最長 52 週間投与したときの有効性をエナラプリルと比較検討した。いずれの投与群においても，52 週時まで有効性の減弱又は耐性の発現は認められなかった。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

小児慢性心不全患者に対する LCZ696 の安全性は，評価資料である PANORAMA-HF 試験の結果に基づき評価した。PANORAMA-HF 試験の概略は 1.2.2 項に示す。また，成人 HFrEF 患者を対象に外国で実施した第 III 相試験である PARADIGM-HF 試験を参考資料とし，成人と小児の安全性データの比較に用いた。

本書では主に PANORAMA-HF 試験 Part 2 の結果を示し，Part 1 の結果は「2.7.4 臨床的安全性」及び第 5 部の試験総括報告書に示した。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，PANORAMA-HF 試験 Part 2 で用いた安全性の評価項目，解析対象，及び解析方法の重要な項目を示し，詳細は「2.7.4 臨床的安全性」及び第 5 部の試験総括報告書に示した。

5.1.2.1 評価項目

安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び心電図とした。

有害事象の定義，収集方法，判定基準等の詳細は，2.7.4-1.1.2.1.1 項に示す。

5.1.2.2 解析対象

安全性解析対象集団（SAF）は「ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者」とした。安全性データは，実際に投与された治験薬に従って解析した（2.7.4-1.1.3.1 項）。

5.1.2.3 解析方法

本項では解析方法の概略を示し，詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示す。

有害事象の集計では，治験薬の初回投与後に発現した事象及び治験薬の初回投与前から発現したもので投与後に重症度が悪化した事象を対象とし，有害事象を発現した被験者数とその割合を，投与群別，修正年齢グループ別，重症度別，治験薬との関連別，投与量別，及び投与期間別に集計した。さらに，投与群間の曝露期間の違いを考慮し，発現被験者数を治験薬の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率（EAIR）及びその 95%信頼区間（CI）も算出した。

なお，有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別の頻度分布表で示す。同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。また，同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図データでは，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また，臨床的に注目すべき異常基準を設定し，ベースライン後新たに基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。

5.1.3 全般的な曝露状況

5.1.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳は 4.4.1 項に示す。

5.1.3.2 総合的な曝露の程度

治験薬の用量は，個々の被験者の忍容性に応じて 2～4 週間ごとに目標用量まで漸増した。

体重に基づく 1 日平均投与量は，LCZ696 群で 5.07 mg/kg，エナラプリル群で 0.33 mg/kg であった。投与期間の中央値は投与群間で同程度であった（LCZ696 群：365 日間，エナラプリル群：364 日間，以下同順）。いずれの投与群でも大部分の被験者（89.84%，84.57%）の投与期間は 6 ヵ月以上であり，総曝露期間は LCZ696 群で 173.72 人年，エナラプリル群で 164.19 人年であった。

各来院時点で目標用量 level 4 の投与を受けた被験者の割合は，4 週時で LCZ696 群 19.79%（37/187 名），エナラプリル群 23.66%（44/188 名），6 週時ではそれぞれ 47.62%（50/105 名），60.19%（62/103 名），8 週時でそれぞれ 60.75%（113/186 名），66.85%（123/184 名）であった。試験終了時（52 週時）に目標用量 level 4 の投与を受けた被験者の割合はそれぞれ 64.71%（110/170 名），68.86%（115/167 名），最後に記録された投与量が目標用量 level 4 であった被験者の割合はそれぞれ 60.43%（113/187 名），63.30%（119/188 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった（2.7.4-1.2.2 項）。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及び疾患特性は 4.4.2 項に示す。

5.2 有害事象

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

全有害事象の発現割合は，LCZ696 群（88.77%）とエナラプリル群（87.77%）で同程度であった。比較的よくみられた SOC（いずれかの投与群で発現割合 30%以上）は「感染症および寄生虫症」（LCZ696 群 62.57%，エナラプリル群 57.98%，以下同順）（主な PT は上気道感染及び上咽頭炎），「一般・全身障害および投与部位の状態」（40.64%，32.98%），「胃腸障害」（39.04%，42.02%），及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（34.22%，34.57%）であった（2.7.4-2.1.1.1 項）。

比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）に LCZ696 群とエナラプリル群で大きな違いはなく，多くは小児でよくみられる事象であった。LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現割合が 2%以上高かった事象は，発熱（20.86%，18.09%），上気道感染（20.86%，18.62%），上咽頭炎（15.51%，9.04%），浮動性めまい（12.30%，7.98%），疲労（10.16%，7.45%），腹痛（8.02%，5.85%），及び鼻出血（5.35%，3.19%）であった。また，エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現割合が 2%以上高かった事象は，嘔吐（18.18%，21.28%）及び上腹部痛（3.21%，5.32%）であった（Table 5-1，2.7.4-2.1.1.2 項）。

副作用の発現割合は LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であり（26.74%，28.19%），PT 別ではいずれの投与群でも低血圧（8.02%，7.45%）の発現割合が最も高かった。エナラプリル群に比べて LCZ696 群で発現割合が 1.5%以上高かった副作用は浮動性めまい（4.81%，2.31%）及び腎機能障害（2.14%，0.53%）であり，エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現割合が 1.5%以上高かった副作用は心不全（1.60%，3.19%），嘔吐（0.53%，2.66%），咳嗽（1.07%，2.66%），及び失神寸前の状態（0%，1.60%）であった（2.7.4-2.1.1.3 項）。

重症度別では，有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の有害事象の発現割合は LCZ696 群（17.11%）と比べてエナラプリル群（21.28%）で高かった。PT 別ではいずれの投与群でも心不全（5.88%，9.57%）の発現割合が最も高く，その他の高度の事象の発現割合はいずれも 3%未満であった（2.7.4-2.1.1.4 項）。

Table 5-1　PT 別の有害事象（いずれかの投与群全体で 5%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

	Age Group 1: 6 to < 18 years		Age Group 2a: 2 to < 6 years		Age Group 3a: 1 month to < 2 years		Overall	
PT	LCZ696 N = 109 n (%)	Enalapril N = 111 n (%)	LCZ696 N = 47 n (%)	Enalapril N = 38 n (%)	LCZ696 N = 31 n (%)	Enalapril N = 39 n (%)	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)
合計	98 (89.91)	100 (90.09)	40 (85.11)	31 (81.58)	28 (90.32)	34 (87.18)	166 (88.77)	165 (87.77)
発熱	18 (16.51)	10 (9.01)	13 (27.66)	9 (23.68)	8 (25.81)	15 (38.46)	39 (20.86)	34 (18.09)
上気道感染	19 (17.43)	15 (13.51)	13 (27.66)	10 (26.32)	7 (22.58)	10 (25.64)	39 (20.86)	35 (18.62)
咳嗽	20 (18.35)	24 (21.62)	12 (25.53)	5 (13.16)	4 (12.90)	9 (23.08)	36 (19.25)	38 (20.21)
嘔吐	21 (19.27)	16 (14.41)	6 (12.77)	11 (28.95)	7 (22.58)	13 (33.33)	34 (18.18)	40 (21.28)
上咽頭炎	14 (12.84)	6 (5.41)	10 (21.28)	7 (18.42)	5 (16.13)	4 (10.26)	29 (15.51)	17 (9.04)
心不全	21 (19.27)	20 (18.02)	1 (2.13)	2 (5.26)	5 (16.13)	5 (12.82)	27 (14.44)	27 (14.36)
下痢	14 (12.84)	9 (8.11)	5 (10.64)	6 (15.79)	6 (19.35)	8 (20.51)	25 (13.37)	23 (12.23)
浮動性めまい	22 (20.18)	15 (13.51)	1 (2.13)	0	0	0	23 (12.30)	15 (7.98)
低血圧	17 (15.60)	17 (15.32)	4 (8.51)	3 (7.89)	2 (6.45)	2 (5.13)	23 (12.30)	22 (11.70)
頭痛	20 (18.35)	19 (17.12)	2 (4.26)	1 (2.63)	0	0	22 (11.76)	20 (10.64)
疲労	13 (11.93)	11 (9.91)	5 (10.64)	2 (5.26)	1 (3.23)	1 (2.56)	19 (10.16)	14 (7.45)
腹痛	12 (11.01)	8 (7.21)	3 (6.38)	2 (5.26)	0	1 (2.56)	15 (8.02)	11 (5.85)
インフルエンザ	6 (5.50)	9 (8.11)	7 (14.89)	4 (10.53)	0	1 (2.56)	13 (6.95)	14 (7.45)
気管支炎	5 (4.59)	4 (3.60)	6 (12.77)	3 (7.89)	1 (3.23)	2 (5.13)	12 (6.42)	9 (4.79)
鼻出血	6 (5.50)	5 (4.50)	3 (6.38)	1 (2.63)	1 (3.23)	0	10 (5.35)	6 (3.19)
胃腸炎	4 (3.67)	7 (6.31)	4 (8.51)	2 (5.26)	2 (6.45)	3 (7.69)	10 (5.35)	12 (6.38)

PT	Age Group 1: 6 to < 18 years		Age Group 2a: 2 to < 6 years		Age Group 3a: 1 month to < 2 years		Overall	
	LCZ696 N = 109 n (%)	Enalapril N = 111 n (%)	LCZ696 N = 47 n (%)	Enalapril N = 38 n (%)	LCZ696 N = 31 n (%)	Enalapril N = 39 n (%)	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)
悪心	8 (7.34)	8 (7.21)	2 (4.26)	1 (2.63)	0	0	10 (5.35)	9 (4.79)
糸球体濾過率減少	4 (3.67)	5 (4.50)	4 (8.51)	2 (5.26)	1 (3.23)	5 (12.82)	9 (4.81)	12 (6.38)
鼻炎	4 (3.67)	4 (3.60)	2 (4.26)	3 (7.89)	2 (6.45)	3 (7.69)	8 (4.28)	10 (5.32)
上腹部痛	5 (4.59)	7 (6.31)	1 (2.13)	3 (7.89)	0	0	6 (3.21)	10 (5.32)

Source: B2319-Table 14.3.1-2.2

- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- PTs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

LCZ696 群で 8 名（4.28%），エナラプリル群で 12 名（6.38%）の死亡が報告された。エンドポイント判定委員会による独立判定に基づく主な死因は，2 名を除き全例が心血管死に分類される事象であった。心血管死以外で死亡した 2 名のうち 1 名（LCZ696 群，Group 2a）の死因は悪性腫瘍であり，本被験者は急性骨髄性白血病の合併症を有していた。別の 1 名（エナラプリル群，Group 1）の死因は呼吸不全であった（Table 5-2，2.7.4-2.1.2 項）。

Table 5-2 死亡の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

	Age Group 1: 6 to < 18 years		Age Group 2a: 2 to < 6 years		Age Group 3a: 1 month to < 2 years		Overall	
	LCZ696 N = 109 n (%) EAIR	Enalapril N = 111 n (%) EAIR	LCZ696 N = 47 n (%) EAIR	Enalapril N = 38 n (%) EAIR	LCZ696 N = 31 n (%) EAIR	Enalapril N = 39 n (%) EAIR	LCZ696 N = 187 n (%) EAIR	Enalapril N = 188 n (%) EAIR
Number of deaths	5 (4.59) 4.646	9 (8.11) 8.698	2 (4.26) 4.260	0	1 (3.23) 3.135	3 (7.69) 8.108	8 (4.28) 4.290	12 (6.38) 6.663
CV deaths（心血管死）	5 (4.59) 4.646	8 (7.21) 7.731	1 (2.13) 2.130	0	1 (3.23) 3.135	3 (7.69) 8.108	7 (3.74) 3.754	11 (5.85) 6.108
うっ血性心不全	3 (2.75) 2.788	1 (0.90) 0.966	0	0	0	0	3 (1.60) 1.609	1 (0.53) 0.555
心原性ショック	1 (0.92) 0.929	1 (0.90) 0.966	0	0	1 (3.23) 3.135	3 (7.69) 8.108	2 (1.07) 1.073	4 (2.13) 2.221
突然死 (<1 h) [a)]	1 (0.92) 0.929	3 (2.70) 2.899	0	0	0	0	1 (0.53) 0.536	3 (1.60) 1.666
突然死 (≥ 1 h - < 24 h) [b)]	0	1 (0.90) 0.966	1 (2.13) 2.130	0	0	0	1 (0.53) 0.536	1 (0.53) 0.555
推定心血管死	0	2 (1.80) 1.933	0	0	0	0	0	2 (1.06) 1.111
Non-CV deaths（心血管死以外）	0	1 (0.90) 0.966	1 (2.13) 2.130	0	0	0	1 (0.53) 0.536	1 (0.53) 0.555
悪性腫瘍	0	0	1 (2.13) 2.130	0	0	0	1 (0.53) 0.536	0
呼吸不全	0	1 (0.90) 0.966	0	0	0	0	0	1 (0.53) 0.555

Source: SCS Appendix 1a-Table 2-5

CV: cardiovascular
Causes of death were determined by an independent adjudication committee.

a) Sudden death witnessed or last seen alive less than 1 h（最後に生存が確認されて 1 時間未満）
b) Sudden death last seen alive greater than or equal 1 h but less than 24 h（最後に生存が確認されて 1 時間以上 24 時間未満）
Death is sorted by decreasing frequency in LCZ696 group overall.
The percentage (%) of each death category is based on the total number of deaths.

5.2.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は，エナラプリル群（32.98%，62 名）と比べて LCZ696 群（36.90%，69 名）で高かった。PT 別ではいずれの投与群でも心不全が最も多く，その発現割合は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 12.83%（24 名），エナラプリル群 12.23%（23 名），以下同順］。心不全以外の重篤な有害事象の発現割合はいずれも 3%未満であった。LCZ696 群でエナラプリル群と比べて発現割合が 2%以上高かった PT は，低血圧，発熱，及び上気道感染（各 4 名，2.14%）であり，これらの事象は LCZ696 群のみに認められたが，いずれも休薬，加療又は無処置で消失又は消失傾向となった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は LCZ696 群（8.56%，16 名）とエナラプリル群（9.57%，18 名）で同程度であり，PT 別ではいずれの投与群でも心不全（3.74%，5.85%）の発現割合が最も高かった。重篤な副作用の発現割合は LCZ696 群（4.28%，8 名）とエナラプリル群（3.72%，7 名）で同程度であり，いずれかの投与群で 2 名以上に認められた PT は心不全（2 名，3 名）及び低血圧（2 名，0 名）であった（2.7.4-2.1.3 項）。

5.2.3 その他の重要な有害事象

本書では，「投与中止に至った有害事象」及び「用量調節又は休薬に至った有害事象」をその他の重要な有害事象とした。

5.2.3.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は LCZ696 群（11.23%，21 名）とエナラプリル群（11.17%，21 名）で同程度であった。PT 別ではいずれの投与群でも心不全［LCZ696 群 3.74%（7 名），エナラプリル群 5.85%（11 名），以下同順］の発現割合が最も高く，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で低かった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した PT は，うっ血性心不全及び心停止（各 2 名，0 名）であった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.2.3.2 用量調節又は休薬に至った有害事象

用量調節又は休薬に至った有害事象の発現割合は，エナラプリル群（17.02%，32 名）と比べて LCZ696 群（20.32%，38 名）で高かった。PT 別ではいずれの投与群でも低血圧［LCZ696 群 3.74%（7 名），エナラプリル群 3.19%（6 名），以下同順］，次いで心不全［2.67%（5 名），3.19%（6 名）］の発現割合が最も高く，これらの発現割合は投与群間で同程度であった（2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.2.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

LCZ696 投与に関連した安全性上の問題やリスクを検討するため，EU 医薬品リスク管理計画（RMP）version 3.0 及び日本の RMP version 8.0 の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リス

ク，並びに RMP 以外の注目すべきリスクに関連する有害事象を定義に基づきグループ化し，関連する臨床検査及びバイタルサイン等の結果と併せて包括的に評価した（2.7.4-2.1.5 項）。本項では，EU-RMP の重要な特定されたリスクである「低血圧」「腎機能障害（SMQ narrow）」「高カリウム血症」「血管浮腫」に関連する事象の解析結果を以下に示す。その他のリスクについては 2.7.4-2.1.5 項に示した。

5.2.4.1 低血圧に関連する事象

低血圧に関連する事象の発現割合は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 22.99%（43 名），エナラプリル群 21.28%（40 名），以下同順］。PT 別で発現割合が最も高かった事象はいずれの投与群でも低血圧［12.30%（23 名），11.70%（22 名）］，次いで浮動性めまい［12.30%（23 名），7.98%（15 名）］であり，低血圧は投与群間で同程度であったが，浮動性めまいはエナラプリル群と比べて LCZ696 群で発現割合が高かった。その他の事象の発現割合はいずれも 3%未満であった。低血圧に関連する事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象の発現割合は投与群間で同程度であった（12.83%，11.17%）。重症度別では，ほとんどの事象は軽度又は中等度であり，高度の事象はいずれの投与群でも 2 名に認められた。

重篤な事象は LCZ696 群 5 名（PT は低血圧 4 名，失神 1 名），エナラプリル群 2 名（PT はいずれも失神）に発現し，これらの事象はいずれも加療，休薬又は無処置で消失又は消失傾向となった。このうち LCZ696 群 2 名の低血圧は治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った事象は LCZ696 群の 1 名（PT は低血圧）に認められ，エナラプリル群では認められなかった。当該事象は治験薬との関連ありと判断され，加療なしで消失した。用量調節又は休薬に至った事象は LCZ696 群 10 名（5.35%），エナラプリル群 7 名（3.72%）に認められた。LCZ696 群で発現した事象は低血圧（7 名）及び浮動性めまい（3 名）であり，低血圧（2 名）を除きいずれも加療なしで消失した（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。

バイタルサインでは，ベースライン後の収縮期血圧（SBP）が 5 パーセント分位点未満であった被験者の割合（43.32%，26.60%），SBP が 20 mmHg 以上低下した被験者の割合（42.25%，26.60%），及びその両方に該当した被験者の割合（19.25%，9.57%）は，いずれもエナラプリル群に比べて LCZ696 群で高かった（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。LCZ696 群の SBP 及び拡張期血圧（DBP）の平均値はすべての評価時点でエナラプリル群に比べて低く，SBP のベースラインから 52 週時までの平均変化量は LCZ696 群で−3.95 mmHg，エナラプリル群で−2.50 mmHg であり，DBP のベースラインから 52 週時までの平均変化量は，それぞれ−3.59 mmHg，−1.99 mmHg であった（2.7.4-4.1.1 項）

5.2.4.2 腎機能障害に関連する事象（SMQ narrow）

腎機能障害に関連する事象の発現割合は LCZ696 群 6.42%（12 名），エナラプリル群 4.26%（8 名）であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かった。

PT 別で発現割合が最も高かった事象は，腎機能障害［LCZ696 群 2.67%（5 名），エナラプリル群 1.06%（2 名），以下同順］及び急性腎障害［2.14%（4 名），2.13%（4 名）］であった。治験薬との関連ありと判断された事象の発現は，エナラプリル群（1 名）と比べて LCZ696 群（7 名）で多かった。重症度別では，多くが軽度又は中等度であり，高度の事象はいずれの投与群でも 3 名に認められた。

重篤な事象は，LCZ696 群 3 名（PT は急性腎障害，腎不全，腎機能障害，各 1 名），エナラプリル群 3 名（PT は急性腎障害 2 名，腎不全 1 名）に発現した。このうち LCZ696 群の腎不全（1 名）は投与中止に至ったが，治験薬との関連なしと判断され，加療により消失した。エナラプリル群の腎不全（1 名）は死亡に至った。投与中止に至った事象は，重篤な有害事象として報告された上述の LCZ696 群の腎不全（1 名），エナラプリル群の腎機能障害（1 名）であった。用量調節又は休薬に至った事象は LCZ696 群 4 名，エナラプリル群 3 名に認められた。LCZ696 群で認められた PT は腎機能障害（3 名）及び急性腎障害（1 名）であり，いずれも加療又は加療なしで消失した。

腎機能に関連する臨床検査値異常に該当した被験者の割合は，エナラプリル群（11.70%）と比べて LCZ696 群（9.09%）で低かった。また，eGFR を 1 歳未満（Group 3）と 1 歳以上（Group 1 及び 2）に分けて評価した結果，1 歳以上では eGFR 低下又はクレアチニン増加を認めた被験者の割合は試験期間を通して投与群間で同程度であった。1 歳未満では，両投与群のほとんどの被験者に eGFR 増加（30%未満）が認められた（2.7.4-2.1.5.1.2 項）。

5.2.4.3　高カリウム血症に関連する事象

高カリウム血症に関連する事象の発現割合は投与群間で同程度であった［LCZ696 群 4.81%（9 名），エナラプリル群 5.32%（10 名），以下同順］。PT 別の内訳は，高カリウム血症（6 名，8 名）及び血中カリウム増加（3 名，2 名）であり，エナラプリル群 2 名の高カリウム血症を除き，重症度はいずれも軽度又は中等度であった。治験薬と関連ありと判断された事象は，LCZ696 群 3 名，エナラプリル群 2 名に認められた。重篤又は投与中止に至った事象は LCZ696 群では報告されなかった。エナラプリル群では重篤な事象が 2 名，投与中止に至った事象が 1 名に報告された（PT はいずれも高カリウム血症）。用量調節又は休薬に至った事象は LCZ696 群 1 名（高カリウム血症），エナラプリル群 3 名（高カリウム血症 2 名，血中カリウム増加 1 名）に認められたが，これらの事象はいずれも加療なしで消失した。

臨床検査では，ベースライン後新たにカリウム値が 5.5 mEq/L 以上（12.37%，10.70%），6.0 mEq/L 超（2.15%，3.21%）となった被験者の割合は投与群間で同程度であったが，6.5 mEq/L 超となった被験者は LCZ696 群では認められず，エナラプリル群では 6 名（3.21%）であった。カリウム値の注目すべきベースラインからの変動（20%超の増加かつ基準値上限超，又は 6.0 mmol/L 超）に該当した被験者の割合は，LCZ696 群（10.70%）とエナラプリル群（11.70%）で同程度であった（2.7.4-2.1.5.1.3 項）。

5.2.4.4 血管浮腫に関連する事象

LCZ696 群では血管浮腫判定委員会（AAC）により血管浮腫と判定された事象は報告されなかった。エナラプリル群では 1 名に AAC により血管浮腫と判定された事象（PT：血管浮腫）が報告された。本事象は重篤と判断され，エナラプリルの投与中止後に加療により消失した（2.7.4-2.1.5.1.4 項）。

5.2.5 成人 HFrEF 対象第 III 相試験（PARADIGM-HF 試験）との比較

本項では，成人 HFrEF 患者を対象に実施した PARADIGM-HF 試験と PANORAMA-HF 試験 Part 2 の有害事象を比較評価した概要を示す。

これら 2 試験では被験者数及び投与期間が異なるため比較には注意を要するが，いずれの試験でも全体として有害事象の発現割合は LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であり，成人集団と小児集団での有害事象のプロファイルは概ね一致していた。

成人集団と比較して小児集団では SOC 別で「感染症および寄生虫症」（小児：LCZ696 群 62.57%，エナラプリル群 57.98%，成人：LCZ696 群 32.50%，エナラプリル群 33.10%，以下同順）及び「胃腸障害」（小児：39.04%，42.02%，成人：19.25%，19.93%）の発現割合が高かったが，これは通常小児でよくみられる上気道感染及び胃腸感染によるものと考えられる。PT 別で小児に多くみられた事象（いずれかの投与群で 10%以上）は，上述の SOC に含まれる上気道感染，上咽頭炎，嘔吐，下痢のほか，発熱，咳嗽，心不全，浮動性めまい，低血圧，頭痛，疲労であり，これらの事象の多くは成人でも比較的よくみられた事象であった。小児，成人のいずれも，浮動性めまい（小児：12.30%，7.98%，成人：6.33%，4.87%）の発現割合はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高く，高カリウム血症（小児：3.21%，4.26%，成人：11.61%，14.00%）はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で低い傾向がみられた。

死亡の原因は成人，小児のいずれも大部分が心血管死に分類される事象であった。重篤な有害事象では，心不全の発現状況は成人と小児で同様であったものの，心房細動，急性心筋梗塞，心室性頻脈，狭心症及び慢性閉塞性肺疾患等，高齢の HFrEF 患者に特有の事象は成人で多く見られた。投与中止に至った有害事象は成人，小児のいずれも主に心不全であった（2.7.4-2.1.8 項）。

5.3 臨床検査

5.3.1 血液学的検査

血液学的検査項目のベースラインから各評価時点までの平均変化量は，投与群間で概ね同程度であった。血液学的検査の注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者の割合は低く，全体として投与群間で同程度であったが，「白血球増加（ベースラインから 50%超の増加かつ基準値上限超）」に該当した被験者の割合は LCZ696 群（1.60%）に比べてエナラプリル群（4.26%）で高かった（2.7.4-3.1 項）。

5.3.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査項目のベースラインから各評価時点までの平均変化量は，投与群間で概ね同程度であった。注目すべきベースラインからの変動で，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて発現割合が高かった項目は，「尿酸増加（ベースラインから 50%超の増加かつ基準値上限超）」（LCZ696 群 5.88%，エナラプリル群 1.60%，以下同順）であり，エナラプリル群で LCZ696 群に比べて発現割合が高かった項目は，「グルコース減少（ベースラインから 50%超の減少かつ基準値下限未満，又は 3.3 mmol/L 未満）」（1.60%，4.79%）であった。その他の項目で注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であった（2.7.4-3.2 項）。

5.4 バイタルサイン，心電図

5.4.1 バイタルサイン

SBP 及び DBP の推移は，5.2.4.1 項に示した。

5.4.2 心電図

心電図パラメータ（心拍数，PR，QRS，QTcF 及び QT）のベースラインからの平均変化量に，LCZ696 群とエナラプリル群で意味のある差は認められなかった（2.7.4-4.2 項）。

5.5 特別な患者集団での安全性

5.5.1 部分集団での検討

2.7.4-1.1.3.3 項に示した部分集団（性別，人種，ACE 阻害薬又は ARB の前治療の有無，ベースラインの疾患特性等）別の安全性の結果は 2.7.4-5.2 項及び 5.3 項に示した。被験者数が少ない部分集団もあることから解釈には注意を要するものの，いずれの部分集団でも LCZ696 群とエナラプリル群で明らかな違いはみられなかった。

5.5.2 日本人集団

本項では，PANORAMA-HF 試験 Part 2 の日本人部分集団の安全性成績の要約を示す。

日本人被験者は 12 名と少ないため結果の解釈には限界があるものの，日本人の被験者特性は概ね全体集団と同様であり（4.5.2.1 項），安全性についても全体集団との明らかな違いはみられなかった（2.7.4-5.1 項）。

被験者の内訳

日本人被験者 12 名は，LCZ696 群（6 名）又はエナラプリル群（6 名）にランダム化され，全例が治験薬投与を受け，SAF に含まれた。このうち，LCZ696 群の 2 名が試験を中止した。中止理由は，技術的問題（USM）（1 名，Group 3a）及び被験者／保護者判断（1 名，Group 2a）であった。

曝露状況

体重に基づく 1 日平均投与量は，LCZ696 群で 5.11 mg/kg，エナラプリル群で 0.27 mg/kg であった。投与期間の中央値は投与群間で同程度（LCZ696 群：357.25 日，エナラプリル群：355.50 日）であった。

有害事象

有害事象は LCZ696 群 6 名（100%），エナラプリル群 4 名（66.67%）に認められた。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（LCZ696 群 6 名，エナラプリル群 4 名，以下同順）であり，主な PT は上咽頭炎（5 名，2 名）であった。その他にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した PT は突発性発疹，頭痛，接触皮膚炎，及び湿疹（各 2 名，0 名），及びインフルエンザ（0 名，2 名）であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり，高度の有害事象は心不全（エナラプリル群 1 名）のみであった。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は，LCZ696 群及びエナラプリル群各 2 名（33.33%）に認められ，PT 別では，LCZ696 群で腸重積症，大脳基底核梗塞，及び脳梗塞（1 名），肺炎（1 名），エナラプリル群で心不全及びインフルエンザ（1 名），尿路感染（1 名）であった。これらの事象は心不全（エナラプリル群 1 名）を除き，いずれも治験薬と関連なしと判断された。脳梗塞（LCZ696 群 1 名）は投与中止に至り，脳梗塞及び大脳基底核梗塞は最終観察時点で継続していたが，その他の事象は休薬，加療又は無処置で消失又は消失傾向であった。

重要なリスクは，LCZ696 群で肝毒性に関連する事象（1 名，PT：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），過敏症に関連する事象（3 名，PT：接触皮膚炎及び湿疹 各 2 名），エナラプリル群で腎機能障害に関連する事象（SMQ narrow）（1 名，PT：腎機能障害），脱水に関連する事象（1 名，PT：脱水）が認められた。これらの事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された。LCZ696 群の湿疹（1 名）は最終観察時点で継続していたが，その他の事象はいずれも加療又は無処置で消失した。

5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

LCZ696 は，心不全の治療薬として，2015 年 7 月 7 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され，2023 年 7 月現在，慢性心不全に関連する効能・効果について日本を含む世界 120 ヵ国以上で承認されている。米国，米国の承認に基づく国及び欧州においては，1 歳以上の小児慢性心不全の治療薬としても承認されている。また，LCZ696 は，日本，中国，マレーシア，ロシア，シンガポール及びタイにおいては高血圧症の治療薬としても承認されている。

国際誕生日である 2015 年 7 月 7 日から最新の PSUR のデータロック日（2023 年 7 月 31 日）までの推定使用患者数は約 12,960,270 人年であった。

承認されている最新の EU RMP（Version 7.0）では，低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫，胚・胎児毒性／致死性が重要な特定されたリスクとして，母乳からの曝露による新生

児／乳児毒性，肝毒性，認知機能障害，スタチンとの薬物間相互作用，小児患者における成長，骨成長／石灰化に対する長期的影響 が重要な潜在的リスクとして定められている。

国際誕生日である 2015 年 7 月 7 日から最新の PSUR のデータロック日（2023 年 7 月 31 日）までに，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

最新の PSUR での検討の結果，LCZ696 のリスクベネフィットプロファイルは良好であった。

なお，全世界から集積された安全性情報は外国本社で定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の企業中核データシート（CDS）に反映されている。最新の CDS は「1.6.6 企業中核データシート」に示す。

国内における安全性情報，文献・学会情報，最新の PSUR/CDS/EU-RMP について総合的に評価し，検討を行った結果，添付文書や医薬品リスク管理計画書改訂等の安全対策は不要と考えられた。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

小児慢性心不全は，進行性で予後が悪く重篤性の高い疾患である。小児慢性心不全患者の死亡率は高く，頻回に繰り返す入院等，QOL の低下をもたらす。小児慢性心不全では，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，心臓や関連臓器に二次的な障害が引き起こされる。その障害が不可逆的になることで生存に不可欠な臓器への血流が保持できなくなり，病状が進むと心肥大や心拡大といった心筋のリモデリングが進行し，不整脈や突然死を惹起する。また，生命を維持するためには人工的な心補助装置や心臓移植が必要となる（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

小児慢性心不全の死亡率及び入院率は高いにもかかわらず，急性増悪期に対する治療薬を除き，国内で小児慢性心不全患者に対して承認された薬剤はない。実臨床では，未承認ながら ACE 阻害薬や β 遮断薬等の神経体液性因子のバランスを是正する薬剤が主に使用されており，中でも ACE 阻害薬エナラプリルは高頻度に使用されている。小児患者に対する薬物治療ガイドラインの推奨治療はほとんどが成人心不全患者でのエビデンスに基づいており，用法及び用量についても，成人でのエビデンスや少数例の小児患者での使用経験等を基に選択されている。

このような治療現状及び小児慢性心不全の長期予後が不良であることを考慮すると，小児慢性心不全患者においてベネフィットが実証され，忍容性が良好な治療法に対し重大なアンメットメ

ディカルニーズが存在する。加えて，安全で適正な薬物使用がなされるように，エビデンスに基づいて適切な用法及び用量が設定された薬剤が必要である。

6.2 ベネフィット

LCZ696 は，RAAS の抑制により心不全の病態形成において中心的役割を果たしている神経体液性因子の過剰な活性化を抑制するとともに，NEP の阻害により RAAS と代償的に作用する内因性の NP を活性化させて神経体液性因子のバランス破綻を是正することを一剤で可能とした新規メカニズムの薬剤であり，成人と同様に，小児慢性心不全治療における医療ニーズを満たす新たな治療選択肢となることが期待される（1.1.3 項）。

6.2.1 PANORAMA-HF 試験で示された臨床的ベネフィット

小児慢性心不全患者の治療における LCZ696 のベネフィットは，重要な臨床評価指標である Global rank endpoint，Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間，並びに NYHA／Ross 機能分類，PGIS 及び PedsQL 等で示された症状及び機能状態の変化に基づき評価した。その結果，いずれの評価項目においてもエナラプリルと同程度以上の有効性が示され，小児慢性心不全患者における LCZ696 の一貫した臨床的に意味のあるベネフィットが示された。

Global rank endpoint

主要評価項目である Global rank endpoint において層別 Wilcoxon 順位和検定で投与群間に有意な差は認められなかったが，Mann-Whitney の確率推定値は 0.5244（95% CI：0.4665，0.5817）であり，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に好ましい結果が示された（確率推定値は 0.5 を上回った）。Global rank endpoint の内訳では，臨床的に重度である Category 1 のイベント別での発現割合は，死亡（LCZ696 群：4.28%，エナラプリル群：6.38%，以下同順），心臓移植待機リストへの登録（2.67%，3.72%），機械的換気又は呼吸補助の必要性（3.74%，6.38%）のいずれにおいても，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも低かった（4.4.3.1 項）。

Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間

Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間に投与群間で差は認められなかった［調整 HR（95% CI）: 1.0655（0.6589, 1.7232）］。Category 1 又は 2 のイベントを発現した被験者の割合は投与群間で同程度であった（18.18%，17.55%）。Category 1 のイベントを発現した被験者の割合は，LCZ696 群（6.95%）の方がエナラプリル群（10.64%）より低く，イベントの初回発現までの時間のエナラプリル群に対する LCZ696 群の調整 HR（95% CI）は 0.6358（0.3160，1.2792）であり，LCZ696 はイベント発現リスクを 36%低下させた（4.4.4.1 項）。

症状，機能及び QOL

症状，機能及び QOL 指標の変化において投与群間に差はなかったが，LCZ696 投与によりベースラインから臨床的に意義のある改善が示された。

- NYHA／Ross 機能分類
  投与 52 週時にいずれの投与群でも 1/3 を超える被験者で NYHA／Ross 機能分類の改善が認められ，約半数の被験者では状態が安定（不変）していた。機能状態を改善又は維持できる期間が長いことは疾患進行の遅延を反映しており，投与期間中に NYHA／Ross 機能分類で改善又は不変を維持した被験者の割合が高いことは長期的な転帰が改善する可能性があるため臨床的に重要である。また，心不全症状が認められなかった被験者（すなわち，NYHA／Ross クラス I）の割合は，LCZ696 群ではベースライン時の 13.37%から 52 週時の 48.47%に増加し，エナラプリル群では 18.09%から 47.50%に増加した（4.4.4.2 項）。
- 重症度に関する患者の全般的印象（PGIS）
  52 週時に PGIS の状態が改善（試験中に 1 ポイント以上の変化）した被験者の割合は，両投与群ともに約 1/3 であった。両投与群の大部分の被験者（LCZ696 群：67.95%，エナラプリル群：64.94%）は 52 週間の投与後に無症候であった（4.4.4.3 項）。
- 小児 QOL 調査（PedsQL）
  両投与群で患者報告及び保護者報告による PedsQL スコアの改善が認められ，ベースラインから 52 週時までの変化量は，患者報告及び保護者報告のいずれでもエナラプリル群より LCZ696 群で大きな上昇（改善）を示した。患者報告及び保護者報告による PedsQL スコアの変化量は，LCZ696 群で 36 週及び 52 週時に臨床的に意味のある最小変化量を上回っており，QOL の改善が示された（4.4.5.2 項）。

NT-proBNP のベースラインからの変化

NT-proBNP は心不全の予後予測因子として確立された有用なバイオマーカーであり，NT-proBNP の変化と臨床イベント発現リスクとの間に関連性が示されている。

いずれの投与群でも，NT-proBNP の低下がみられた。LCZ696 群では，エナラプリル群と比較して 4 週時の NT-proBNP の低下率が大きく，投与開始後早期に差が認められた（投与群間の相対差 27%）。その後も低下率は LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも大きく，12 週時及び 52 週時の投与群間の相対差は約 9%であった。NT-proBNP のベースラインから 52 週時の低下率は，LCZ696 群で 65%，エナラプリル群で 62%であった（4.4.5.1 項）。

以上のように，LCZ696 は，死亡又は心イベント等の臨床イベント発現の抑制や，症状，機能，及び QOL の改善において，エナラプリルと同程度以上の有効性を示した。エナラプリルは未承認ながら小児慢性心不全に対する標準治療薬としてガイドラインで推奨され広範に使用されており，PANORAMA-HF 試験において示された LCZ696 の有効性は臨床的意義が大きいと考える。

日本人の小児慢性心不全患者に対するベネフィット

日本人被験者が 12 名（各群 6 名）と少ないため，解析及び結果の解釈には限界があるものの，全体集団と比べて有効性に明らかな違いはみられなかった。症状，機能，QOL，NT-proBNP を指

標とした有効性は，LCZ696 群でエナラプリル群に比べて好ましい，あるいは同等の結果であった。なお，日本人の被験者数が少なく，イベントの発現も少なかったことから，Global rank endpoint，及び Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間の結果の解釈は困難であった（4.5.2 項）。

主要な臨床ベネフィットの強さ，限界及び不確実性

PANORAMA-HF 試験は，Global rank endpoint を主要評価項目として LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討することを目的として実施されたが，投与群間で統計学的有意差は示されなかった。主要評価項目で投与群間に有意差がみられなかった要因として，新規のエンドポイントを設定せざるを得なかったこと，試験計画策定にあたり参照できる情報が限られていたこと，治療環境の変遷等，さまざまな要因が存在し，試験結果に複合的に影響した可能性が考えられる（4.4.3.2 項）。

PANORAMA-HF 試験は，LCZ696 の薬理作用及び倫理的観点から，プラセボではなくエナラプリルを対照とした実薬対照試験としてデザインする必要があり，プラセボを対照とする場合に比べてより多くの症例数が必要となった（4.2 項）。加えて，小児慢性心不全の臨床試験では評価に十分な臨床イベント数を集積することが難しいため，PANORAMA-HF 試験では症状，機能状態等，他の指標を活用し，新規の主要評価項目として Global rank endpojnt を設定し用いた（4.3.1 項）。このアプローチにより，小児慢性心不全を対象とした試験の検出力を高めるという課題を補うことができる。その一方で，Global rank endpoint を用いた際の LCZ696 及びエナラプリルの有効性を推定するにあたっては，参考となる小児慢性心不全患者を対象とした試験成績が非常に限られていたため，小児における LCZ696 及びエナラプリルの真の治療効果を適切に推定して試験計画を立案することが困難であった。その他，主要評価項目の試験結果に影響を及ぼした要因として，Global rank endpoint の各カテゴリーの患者割合を推定する際にその成績を参照した試験の実施時から PANORAMA-HF 試験の実施時までに生じた小児慢性心不全の治療環境の進展が影響した可能性が考えられる。

PANORAMA-HF 試験は臨床イベントに対する統計的に有意な治療効果を検出するための十分な検出力を有していなかったものの，小児慢性心不全患者を対象とした過去最大規模の国際共同試験であり，LCZ696 が症状を軽減又は安定化させ，QOL を改善することにより，この脆弱な集団に臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすことが示されている。小児慢性心不全の患者数が少なく，このような集団を対象としたランダム化比較試験の実施が困難である中，本試験の結果は，現時点における小児慢性心不全に対する LCZ696 及びエナラプリルの治療ベネフィットに関する最も頑健なエビデンスを提供している。LCZ696 がエナラプリルと同程度以上の有効性を示し，いくつかの評価項目で数値的に優れていることを示す結果は，エナラプリルが小児慢性心不全の標準治療として広く認められているという観点から解釈すべきである。ただし，1 歳未満

の患者はごく少数（LCZ696 の投与を受けた被験者は 5 名）であり，これらの患者における LCZ696 の有効性について明確な結論を導くことは困難であった。

なお，PANORAMA-HF 試験は試験完了までに約 5 年を要した（登録期間 約 4 年間で 377 名を組入れ）。LCZ696 は小児慢性心不全に対して既に米国で承認され，欧州でも小児適応に係る承認申請中（1.2.1 項）であるため，外国を含めて現時点で追加の臨床試験を実施する計画はなく，短期的に LCZ696 の小児慢性心不全に対する有効性，安全性に関する追加情報を入手することは困難である。

6.2.2 成人慢性心不全成績の外挿により支持される小児慢性心不全に対する臨床的ベネフィット

NT-proBNP を用いた成人 HFrEF 患者データの外挿は，LVSD による小児慢性心不全患者での臨床転帰を推測するための合理的な方法であると考える（1.2.3 項）。以下，PANORAMA-HF 試験及び PARADIGM-HF 試験で示された NT-proBNP 変化と臨床イベント発現リスクとの関連性を示唆するデータに基づき，成人慢性心不全成績の外挿により支持される小児慢性心不全に対する LCZ696 の臨床的ベネフィットについて説明する。

PANORAMA-HF 試験及び PARADIGM-HF 試験における NT-proBNP の変化と臨床イベント発現リスクとの関連性

PANORAMA-HF 試験及び PARADIGM-HF 試験の結果から，NT-proBNP の変化と臨床イベント発現リスクとの間に非常に類似した関連性が示された。

NT-proBNP のベースラインから変化は，小児と成人の心不全患者のいずれにおいてもイベント発現リスクと関連し，NT-proBNP がベースラインの 2 倍に上昇した場合，小児集団ではリスク（Category 1 又は 2 のイベント発現）が 2.1 倍まで増加し，成人 DCM 部分集団ではリスク（心血管死又は心不全による入院）が 1.5 倍まで増加した（Table 4-15）。さらに，PARADIGM-HF 試験でみられた臨床イベント抑制効果は，NT-proBNP の経時的な変化により，全体集団，成人 DCM 集団のそれぞれで約 85%，約 75%が説明可能であった。全体集団では，治療開始早期（ランダム化後 1 ヵ月時）の単回の NT-proBNP 測定値だけでも，その後の臨床転帰に対する治療効果の約 82%が説明可能であった（4.4.6.2 項）。これらのことは，両集団いずれにおいても NT-proBNP による臨床転帰予測が可能であることを裏付けている。

NT-proBNP の変化は小児集団と成人 DCM 部分集団で同程度である

小児集団（PANORAMA-HF 試験）において NT-proBNP は投与 4 週時の早期からベースラインに比べて 40%の低下を示しており，その低下率は成人 DCM 部分集団と同程度であった（Table 4-13）。PARADIGM-HF 試験で NT-proBNP が LCZ696 投与開始 1 ヵ月後にベースラインの半量まで低下した場合の臨床イベント（心血管死又は心不全による入院）のハザード比（ベースライン NT-proBNP で調整後）が 0.68（95% CI：0.61, 0.77）であった（2.7.3-3.2.4.1 項）こと，及び上述

の小児慢性心不全及び成人心不全で NT-proBNP の変化と臨床イベント発現リスクとの間に非常に類似した関連性が示されたことを踏まえると，小児慢性心不全を対象とした場合でも治療介入による同程度のイベント抑制効果が強く期待できる。

以上のとおり，成人及び小児の心不全患者のいずれにおいても LCZ696 による治療は NT-proBNP を低下させ，この低下は臨床的ベネフィットを確実に予測することが示された。成人及び小児の患者集団で NT-proBNP の低下，曝露量-反応関係，並びに良好な臨床効果との関連性も同程度であることから，NT-proBNP による臨床転帰の予測は両集団で同程度に可能であり，小児患者集団でも成人で認められたものと同様の LCZ696 のベネフィットが得られると予想される。心不全試験における予測バイオマーカーとしての NT-proBNP の使用を裏付けるエビデンスに加え，ICH E11A ガイドライン案に反映されているように，LVSD による小児慢性心不全と DCM を伴う成人 HFrEF の疾患類似性を考慮すると，NT-proBNP を用い，成人 HFrEF 患者で確立された LCZ696 の臨床的ベネフィットを小児慢性心不全患者に外挿することは妥当であると考える。

6.3 リスク

PANORAMA-HF 試験はこれまでに実施された最大規模の小児慢性心不全患者を対象とした試験であり，375 名の被験者に 1 年間投与したときの LCZ696 の安全性情報が得られている。両投与群の総曝露期間は同程度であり（LCZ696 群で 174 人年，エナラプリル群で 164 人年），この集団における 5 年以内の予測生存率が 50%～65%であることを踏まえると（Rossano and Shaddy 2014），PANORAMA-HF 試験から得られた安全性情報は小児慢性心不全患者における LCZ696 の使用をエナラプリルと比較する上で十分な情報であると考えられる。

小児慢性心不全患者における LCZ696 の安全性プロファイルは成人患者と同様であり，新たなリスクは特定されなかった。LCZ696 を投与した際の有害事象の発現状況にエナラプリルと大きな違いはなく，評価したすべての年齢グループ及びその他の部分集団で一貫していた。

6.3.1 重要な特定されたリスク

低血圧

LCZ696 は降圧作用を有しており，低血圧は LCZ696 の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

低血圧に関連する事象の発現割合は投与群間で同程度であった（Table 6-1）。PT 別では，成人患者と同様に浮動性めまいの発現割合が LCZ696 群で高かった（LCZ696 群：12.30%，エナラプリル群：7.98%，以下同順）ものの，その重症度はほとんどが軽度であった。また，重篤な事象又は投与中止に至った事象や，失神等の臨床的に問題となる事象の発現は少なく，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，低血圧に関連する事象はいずれも用量調節，休薬又は加療により，あるいは特に処置を要することなく管理可能であった（5.2.4.1 項）。

現行の添付文書に記載されている低血圧のリスクに関する重要な基本的注意を小児患者にも適用予定であり，当該リスクは管理可能である。

腎機能障害

RAAS を抑制する薬剤は腎機能の低下を引き起こす可能性があり，腎機能障害及び腎不全は LCZ696 の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

全体として，有害事象及び臨床検査パラメータに基づく腎臓に関連する安全性プロファイルは，投与群間で類似していた。腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも高かった（LCZ696 群：6.42%，エナラプリル群：4.26%，以下同順）（Table 6-1）ものの，重篤な事象，投与中止に至った事象の発現は少なく，これらの発現割合に投与群間で違いはみられなかった。多くの事象は軽度又は中等度であり，用量調節，休薬又は加療により，あるいは特に処置を要することなく管理可能であった（5.2.4.2 項）。腎機能に関連する臨床検査値異常の発現割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも低かった（9.09%，11.70%）。

なお，PANORAMA-HF 試験の組入れ基準では重大な腎疾患を有する患者を除外しているため，小児の重度の腎機能障害患者における安全性は不明である。成人の重度腎機能障害患者では，健康被験者と比べてサクビトリルの活性代謝物（sacubitrilat）の AUC が約 2.7 倍に増加したことから，LCZ696 投与の可否を慎重に判断し，投与する場合は患者の状態を十分に観察するよう，現行の添付文書で注意喚起されている。小児と成人の安全性プロファイルは概ね同様であったことから，小児の重度腎機能障害患者においても同様の対応で当該リスクの管理は可能と考える。

高カリウム血症

RAAS を抑制する薬剤では，アルドステロンの分泌を抑制することによりカリウム値が上昇することが知られており，高カリウム血症は LCZ696 の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

高カリウム血症に関連する有害事象の発現割合は低く，LCZ696 群とエナラプリル群で同程度であった（LCZ696 群：4.81%，エナラプリル群：5.32%）（Table 6-1）。LCZ696 群では重篤な事象又は投与中止に至った事象は認められなかった。ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，用量調節，休薬又は加療により，あるいは特に処置を要することなく管理可能であった（5.2.4.3 項）。修正年齢グループ別では，2～6 歳未満の小児で，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも発現割合が高い傾向が認められたが，これらの事象はいずれも軽度であった。

なお，高カリウム血症を合併する患者については，治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与は避けること，また高カリウム血症のリスク因子のある患者では血清カリウム値のモニタリングを行い，高カリウム血症が発現した場合には，カリウム摂取量の減量等適切な処置を行うよう，現行の添付文書で注意喚起されている。

血管浮腫

NEP 阻害作用によりブラジキニンの分解が阻害されるため，LCZ696 は血管浮腫を引き起こす可能性があり，血管浮腫は LCZ696 の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

血管浮腫はすべての ACE 阻害薬及び ARB の既知の副作用でもある。LCZ696 群では血管浮腫判定委員会により血管浮腫と判定された事象は報告されなかった。現行の添付文書には，小児患者にも適用予定の血管浮腫のリスクに関する重要な基本的注意が記載されている。LCZ696 と ACE 阻害薬との併用の禁忌，及び血管浮腫の既往歴を有する患者に対する禁忌は小児患者にも適用される。

Table 6-1 重要なリスクの要約-PANORAMA-HF 試験 Part 2

	Age group 1: 6 to < 18 years			Age group 2a: 2 to < 6 years			Age group 3a: 1 month to < 2 years			Overall		
Key risk	LCZ N = 109 n (%) EAIR	ENA N = 111 n (%) EAIR	Rate Diff (LCZ − ENA) (95% CI)	LCZ N = 47 n (%) EAIR	ENA N = 38 n (%) EAIR	Rate Diff (LCZ − ENA) (95% CI)	LCZ N = 31 n (%) EAIR	ENA N = 39 n (%) EAIR	Rate Diff (LCZ – ENA) (95% CI)	LCZ N = 187 n (%) EAIR	ENA N = 188 n (%) EAIR	Rate Diff (LCZ − ENA) (95% CI)
Hypotension	36 (33.03) 44.12	34 (30.63) 40.86	3.26 (−16.65, 23.17)	5 (10.64) 11.43	4 (10.53) 11.05	0.39 (−14.36, 15.14)	2 (6.45) 6.67	2 (5.13) 5.55	1.12 (−10.91, 13.14)	43 (22.99) 27.69	40 (21.28) 25.74	1.95 (−9.54, 13.44)
Hyperkalaemia	4 (3.67) 3.82	5 (4.50) 4.88	−1.06 (−6.75, 4.62)	5 (10.64) 11.29	2 (5.26) 5.21	6.08 (−6.17, 18.33)	0	3 (7.69) 8.37	−8.37 (−17.84, 1.10)	9 (4.81) 4.97	10 (5.32) 5.66	−0.69 (−5.47, 4.10)
Renal Impairment	7 (6.42) 6.73	6 (5.41) 5.91	0.82 (−6.05, 7.70)	4 (8.51) 8.94	1 (2.63) 2.58	6.36 (−3.76, 16.47)	1 (3.23) 3.24	1 (2.56) 2.72	0.52 (−7.77, 8.81)	12 (6.42) 6.68	8 (4.26) 4.52	2.16 (−2.75, 7.07)
Angioedema	0	1 (0.90) 0.97	−0.97 (−2.87, 0.93)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.53) 0.56	−0.56 (−1.65, 0.53)

Source: SCE Appendix 1-Table 2-13

ENA = enalapril，LCZ = sacubitril/valsartan
n: number of patients with events.
EAIR (exposure adjusted incidence rate per 100 patient-year): number of patients with at least one TEAE of the risk category／[total exposure time (year)／100].
Total exposure time (year): sum (up-to-event/censoring-time in year), where the sum is over patients within the treatment group.
Rate difference is based on exposure-adjusted incidence rate.
Angioedema : AAC confirmed.

6.3.2 日本人の小児慢性心不全患者での安全性

LCZ696 群の日本人では重篤な有害事象が 2 名，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 名に発現したものの，死亡例はみられなかった。LCZ696 群の日本人でみられた有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり，そのほとんどが薬物治療等により消失しており，安全性上のリスクは管理可能であると考えられた。

6.3.3 特定の部分集団における安全性

ACE 阻害薬又は ARB の前治療がない患者

PANORAMA-HF 試験では，90%以上の被験者が前治療として ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けていた（4.4.2 項）。ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別で有害事象の発現割合を比較した

ところ，LCZ696 群において前治療有無別での有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった（2.7.4-5.3 項）。

ACE 阻害薬又は ARB の前治療歴がない被験者数が少なかったこと，これらの薬剤に対し過敏症又はアレルギーを有する患者は除外されていることから解釈には注意を要するが，ACE 阻害薬又は ARB の前治療がない患者に対する LCZ696 投与に，安全性上の大きなリスクはないと考えられた。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

推奨する使用法は，PANORAMA-HF 試験の成績に基づき，以下のとおり設定した。設定根拠の詳細は 1.8.2 に示した。

現行の添付文書の効能又は効果「慢性心不全」に係る用法及び用量の項で，成人に対する記載に続いて以下を追加する。

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。

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

なお，ACE 阻害薬又は ARB の前治療がない患者での LCZ696 の投与経験は限られていることから，「効能又は効果に関連する注意」の項にて，ACE 阻害薬又は 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の注意喚起を行う。

総合的なベネフィットとリスク

小児慢性心不全の患者数は少なく，小児慢性心不全患者を対象とした臨床試験の困難さと限界を考慮すると，PANORAMA-HF 試験はこの集団を対象として実施可能な最大規模のランダム化実薬対照臨床試験であり，かつ最長 52 週間の長期の臨床データを提供している。本試験では，新たに開発した主要評価項目である Global rank endpoint において実薬対照のエナラプリルを上回る統計学的有意性は達成されなかったが，数値的には LCZ696 の方がエナラプリルよりも優れた結果を示した。

有効性データ全体として，さまざまな臨床症状及び機能評価項目（NYHA／Ross 機能分類，PGIS，PedQL）で臨床的に意味のあるベースラインからの改善が示された。また，これらの改善は NT-proBNP がベースラインから大幅に低下したことと整合性のある結果であり，ICH E11A ガイドライン案に沿って，LCZ696 の経時的な臨床的ベネフィットを小児慢性心不全患者に外挿できるとの推測を裏付けるものである。

安全性データでは，小児慢性心不全患者における LCZ696 の安全性プロファイルにエナラプリルと大きな違いはなく，成人で得られた安全性情報と異なる新たなリスクは特定されなかった。

また，LVSD による小児慢性心不全患者と成人心不全患者の一部（DCM を伴う心不全）とでその形態学的，及び病態生理学的特徴が類似していること，両集団で PK に差がなく，ブリッジングバイオマーカーとして NT-proBNP を用いた曝露量-反応関係が一致していること，さらに NT-proBNP の変化と臨床転帰との間に関連性がみられることから，最近公表された小児医薬品開発における外挿に関する ICH E11A ガイドライン案に沿って，LCZ696 が臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすことが証明された成人における有効性を小児に外挿することが可能であると判断した。

以上のとおり，PANORAMA-HF 試験で示された LCZ696 の有効性及び安全性は，標準治療薬として広く使用されているエナラプリルと比較して劣る結果ではなかった。PANORAMA-HF 試験の PK 及び PD データに基づく既存の成人 HFrEF データの小児集団への外挿，並びに PANORAMA-HF 試験の臨床データにより，小児患者における LCZ696 の有効性を裏付けるエビデンスが総合的に得られている。これらのベネフィットは，成人で十分に確立されているプロファイルと一致する一貫した安全性プロファイルを伴い，小児集団に特有の新たな懸念は認められなかった。安全性リスクは，添付文書及び標準的な患者管理により管理可能である。

二重盲検比較試験から得られた頑健なデータに基づき，LCZ696 は小児慢性心不全に対して良好なベネフィット・リスクバランスを示した。日本人小児集団においても有効性に全体集団との明らかな違いはみられず，安全性上のリスクは管理可能であると考えられた。小児の慢性心不全に対する適応を有する治療薬がない中で，これまでにない新たな作用機序を有する重要な治療選択肢を提供することは臨床的意義が大きく，また，エビデンスに基づき適切な用法及び用量が確認された薬剤の承認は小児慢性心不全患者の治療において患者ケアに大きく貢献できるものであり，LCZ696 は 1 歳以上 18 歳未満の小児慢性心不全患者集団における重大なアンメットニーズを充足する薬剤となり得ると考える。

7 参考文献

[Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, et al. (2008)] New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. Circulation; 117(1):79-84.

[Beggs S, Thompson A, Nash R, et al. (2008)] Cardiac failure in children. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, March 2009.

[Bengur AR, Beekman RH, Rocchini AP, et al. (1991)] Acute hemodynamic effects of captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy. Circulation; 83(2):523-7.

[Colan SD, Shirali G, Margossian R, et al. (2012)] The ventricular volume variability study of the Pediatric Heart Network: study design and impact of beat averaging and variable type on the reproducibility of echocardiographic measurements in children with chronic dilated cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr; 25(8):842-54.

[Criteria Committee of the New York Heart Association (1994)] Functional capacity and objective assessment. In: Dolgin M, Levin RI, Fox AC, et al (eds). Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, ninth edition. Boston:Little, Brown & Co, p. 253-5.

[Dec GW and Fuster V (1994)] Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med; 331(23):1564-75.

[den Boer SL, Rizopoulos D, du Marchie Sarvaas GJ, et al. (2016)] Usefulness of Serial N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Measurements to Predict Cardiac Death in Acute and Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children. Am J Cardiol; 118(11):1723-9.

[Dore A, Houde C, Chan KL, et al. (2005)] Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. Circulation; 112(16):2411-6.

[Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. (2005)] Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol; 45(6):855-7.

[Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. (2007)] Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. Am Heart J; 154(3):596-602.

[European Medicines Agency (EMA) (2011)] Report on the Expert Group Meeting of Paediatric Heart Failure, London 29 November 2010. EMA/112144/2011.

[Favilli S, Frenos S, Lasagni D, et al. (2009)] The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. J Cardiovasc Med (Hagerstown); 10(4):298-302.

[Felker GM and Maisel AS (2010)] A global rank end point for clinical trials in acute heart failure. Circ Heart Fail; 3(5):643-6.

[Grenier MA, Fioravanti J, Truesdell SC, et al. (2000)] Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children and adolescents: a review. Prog Pediatr Cardiol; 12(1):91-111.

[Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P, et al. (2001)] Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. Am J Cardiol; 87(5):660-3.

[Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. (2022)] 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol; 79(17):e263-421.

[Hsu DT and Pearson GD (2009)] Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. Circ Heart Fail; 2(5):490-8.

[ICH E11 (2000)] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Current step 4 version dated 20 July 2000.

[ICH E11A (2022)] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline. Pediatric Extrapolation. Draft version endorsed on 4 April 2022.

[Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, et al. (2019)] Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol; 74(9):1205-17.

[Jayaprasad N (2016)] Heart Failure in Children. Heart Views; 17(3):92-9.

[Kawaguchi A, Koch GG, Wang X (2011)] Stratified multivariate Mann–Whitney estimators for the comparison of two treatments with randomization based covariance adjustment. Stat Biopharm Res; 3(2):217-31.

[Kay JD, Colan SD, Graham TP Jr (2001)] Congestive heart failure in pediatric patients. Am Heart J; 142(5):923-8.

[Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. (2014)] The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. J Heart Lung Transplant; 33(9):888-909.

[Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. (2017)] Pediatric Cardiomyopathies. Circ Res; 121(7):855-73.

[Lewis AB and Chabot M (1993)] The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. Pediatr Cardiol; 14(1):9-12.

[Lipshultz SE (2000)] Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. Prog Pediatr Cardiol; 12(1):1-28.

[Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al. (2003)] The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. N Engl J Med; 348(17):1647-55.

[Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, et al. (1994)] Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. Eur Heart J; 15(3):303-10.

[Masson S, Latini R, Anand IS, et al. (2008)] Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol; 52(12):997-1003.

[McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. (2021)] 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J; 42(36):3599-726.

[Molina KM, Shrader P, Colan SD, et al. (2013)] Predictors of disease progression in pediatric dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail; 6(6):1214-22.

[Momma K (2006)] ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. Paediatr Drugs; 8(1):55-69.

[Mori H, Yoshikawa T, Kimura H, et al. (2022)] CORRIGENDUM: Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Japanese Children- A Retrospective Cohort Study. Circ J; 86(5):916-7.

[Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. (2009)] NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. Pediatr Cardiol; 30(1):3-8.

[Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. (2003)] The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med; 348(17):1639-46.

[Packer M (2001)] Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. J Card Fail; 7(2):176-82.

[Prentice RL (1989)] Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med; 8(4):431-40.

[Price JF (2019)] Congestive heart failure in children. Pediatr Rev; 40(2):60-70.

[Rosenthal D, Chrisant MRK, Edens E, et al. (2004)] International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant; 23(12):1313-33.

[Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW (1992)] Grading the severity of congestive heart failure in infants. Pediatr Cardiol; 13(2):72-5.

[Rossano JW and Shaddy RE (2014)] Heart failure in children: etiology and treatment. J Pediatr; 165(2):228-33.

[Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. (2010)] Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. Am Heart J; 160(4):776-83.

[Schmitt W, Rühs H, Burghaus R, et al. (2021)] NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure. Clin Pharmacol Ther; 110(2):498-507.

[Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. (2007)] Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. JAMA; 298(10):1171-9.

[Sharma M, Nair M, Jatana SK, et al. (2003)] Congestive Heart Failure in Infants and Children. Med J Armed Forces India; 59(3):228-33.

[Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al. (2016)] Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation; 133(8):770-801.

[Sun H, Davison BA, Cotter G, et al. (2012)] Evaluating treatment efficacy by multiple end points in phase II acute heart failure clinical trials: analyzing data using a global method. Circ Heart Fail; 5(6):742-9.

[Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. (2021)] JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. J Card Fail; 27(12):1404-44.

[Uzark K, Jones K, Slusher J, et al. (2008)] Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. Pediatrics; 121(5):e1060-7.

[Van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, et al. (2013)] Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. Circulation; 127(3):322-30.

[Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. (2003)] The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr; 3(6):329-41.

[Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. (2016)] Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol; 68(22):2425-36.

合同研究班 (2018) 急性・慢性心不全治療ガイドライン（2017 年改訂版）(Internet) Available from: <https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf> (Accessed 1-February-2023). (available upon request)

[西山光則 (2012)] 小児期心不全の診断と初期治療. 小児科臨床; 65(7):1621-6.

日本小児循環器学会 (2021) 小児期発生心疾患実態調査 2020 集計結果報告書
(Internet) Available from: <https://jspccs.jp/wp-content/uploads/rare_disease_surveillance_2020.pdf>
(Accessed 1-February-2023). (available upon request)

日本心臓移植研究会 (2021) 心臓移植レジストリ報告 (2021 年 12 月 31 日)
(Internet) Available from:
<http://www.jsht.jp/%E5%BF%83%E8%87%93%E7%A7%BB%E6%A4%8D%E3%80%8020211231.pdf
> (Accessed 1-February-2023). (available upon request)

[村上智明，青墳裕之，石川司朗，他 (2015)] 日本小児循環器学会小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版）. 日本小児循環器学会雑誌; 31(S2):1-36.