目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 製剤開発の経緯 5
1.2 生物薬剤学試験の概観 7
1.3 分析方法 7
2 個々の試験結果の要約 7
2.1 *In vitro* 溶出試験 7
2.2 健康被験者における試験 10
2.2.1 B2126 試験：市販製剤と粒状錠との rBA 試験及び食事の影響試験 10
2.2.2 B2130（F2130）試験：市販製剤と粒状錠の懸濁液との rBA 試験 17
3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1 生物学的同等性 18
3.2 食事の影響 18

表一覧

Table 1-1 臨床試験において使用した製剤一覧 5
Table 1-2 臨床試験に用いた製剤処方（mg/製剤） 6
Table 1-3 臨床試験に使用した製剤及び市販予定製剤 1 粒あたりの処方 6
Table 2-1 生物薬剤学に関する試験一覧 10
Table 2-2 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠を空腹時に単回経口投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2126 試験） 11
Table 2-3 粒状錠を単独又はプリンとともに単回経口投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2126 試験） 12
Table 2-4 空腹時又は高脂肪食摂取後に粒状錠をプリンとともに単回経口投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2126 試験） 12
Table 2-5 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2126 試験） 13
Table 2-6 粒状錠を単独又はプリンとともに単回経口投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2126 試験） 14
Table 2-7 空腹時又は高脂肪食摂取後に粒状錠をプリンとともに単回経口投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2126 試験） 14

Table 2-8 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠を空腹時に単回経口投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2126 試験） 15
Table 2-9 粒状錠を単独又はプリンとともに単回経口投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2126 試験） 16
Table 2-10 空腹時又は高脂肪食摂取後に粒状錠をプリンとともに単回経口投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2126 試験） 16
Table 2-11 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠の懸濁液を単回経口投与したときの PK パラメータ（B2130 試験） 17

図一覧

Figure 2-1 シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（pH 1.2，パドル法 50 rpm） 8
Figure 2-2 シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（pH 5.0*，パドル法 50 rpm） 8
Figure 2-3 シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（pH 6.8，パドル法 50 rpm） 8
Figure 2-4 シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（水，パドル法 50 rpm） 9
Figure 2-5 LCZ696（200 mg）を単回経口投与したときの各試験期におけるサクビトリルの血漿中濃度推移（B2126 試験） 11
Figure 2-6 LCZ696（200 mg）を単回経口投与したときの各試験期における sacubitrilat の血漿中濃度推移（B2126 試験） 13
Figure 2-7 LCZ696（200 mg）を単回経口投与したときの各試験期におけるバルサルタンの血漿中濃度推移（B2126 試験） 15

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）
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）
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
PK	pharmacokinetics	薬物動態
rBA	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記	本書では，治験実施計画書番号は以下のとおり省略記載とした。 例）CLCZ696B2126 試験→B2126 試験

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

本剤はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（LCZ696）を有効成分とし，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である。LCZ696 は経口投与後速やかに溶解し，サクビトリル及びバルサルタンに解離する。サクビトリルはエステラーゼにより加水分解され，活性代謝物の sacubitrilat に速やかに変換される。

B2319 試験では，市販製剤 50 mg 錠，100 mg 錠，及び 200 mg 錠に加え，臨床試験用製剤 2 の 12.5 mg 粒状錠及び 31.25 mg 粒状錠（1 粒あたりサクビトリルバルサルタン 3.125 mg を含有する小型フィルムコーティング錠をそれぞれ 4 粒及び 10 粒充填した製剤），並びに市販製剤 100 mg 錠を粉砕し，シロップ剤で調製した懸濁液を使用した。

本申請に際し，B2126 試験において，健康成人被験者に市販製剤 200 mg 錠を空腹時に経口投与したときに対する粒状錠 200 mg（3.125 mg × 64 粒）の相対的バイオアベイラビリティ（rBA）及び粒状錠を経口投与したときの食事の影響を評価した。また，B2130（F2130）試験において，健康成人被験者に市販製剤 200 mg を経口投与したときに対する粒状錠の懸濁液（粒状錠 3.125 mg × 64 粒の懸濁液）の rBA を評価した。なお，B2126 試験及び B2130 試験はいずれも成人の慢性心不全を適応症とする初回申請時に参考資料として提出済みであるが，今回改めて B2126 試験を評価資料として，B2130 試験を参考資料として提出する。

本申請において評価資料となる臨床試験に用いた製剤を Table 1-1 に，それぞれの製剤処方を Table 1-2 及び Table 1-3 に示す。

Table 1-1 臨床試験において使用した製剤一覧

製剤	剤型	含量	試験番号
LCZ696 錠 50 mg	フィルムコーティング錠（市販製剤）	50 mg	B2319
LCZ696 錠 100 mg	フィルムコーティング錠（市販製剤）	100 mg	B2319
LCZ696 錠 200 mg	フィルムコーティング錠（市販製剤）	200 mg	B2126，B2319
LCZ696 粒状錠 3.125 mg	小型フィルムコーティング錠（臨床試験用製剤 1）	3.125 mg	B2126
LCZ696 粒状錠 12.5 mg（3.125 mg × 4 粒）	小型フィルムコーティング錠（臨床試験用製剤 2）	12.5 mg	B2319
LCZ696 粒状錠 31.25 mg（3.125 mg × 10 粒）	小型フィルムコーティング錠（臨床試験用製剤 2）	31.25 mg	B2319

Table 1-2 臨床試験に用いた製剤処方（mg/製剤）

成分名	50 mg 錠（市販製剤）	100 mg 錠（市販製剤）	200 mg 錠（市販製剤）
素錠部			
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	56.551	113.103	226.206
[redacted]セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスポビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠部合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング部			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	-	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
フィルムコーティング錠合計	208.00	208.00	412.00

Table 1-3 臨床試験に使用した製剤及び市販予定製剤 1 粒あたりの処方

成分名	配合量（mg/粒）			配合目的
	臨床試験用製剤 1 B2126/B2130 試験	**臨床試験用製剤 2:** 12.5 mg/31.25 mg[a] B2319 試験	**市販予定製剤:** 12.5 mg/31.25 mg[a]	
素錠部				
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	3.368	3.368	3.368	有効成分
（サクビトリルバルサルタンとして）	（3.125）[b]	（3.125）[b]	（3.125）[b]	
[redacted]セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠部合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
コーティング部				
アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ラウリル硫酸ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング部合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

成分名	配合量（mg/粒）			配合目的
	臨床試験用製剤 1 B2126/B2130 試験	臨床試験用製剤 2: 12.5 mg/31.25 mg[a)] B2319 試験	市販予定製剤: 12.5 mg/31.25 mg[a)]	
[redacted]	-	[redacted]	-	[redacted]
[redacted]	-	-	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

a) 12.5 mg 及び 31.25 mg は，それぞれカプセル型容器に 3.125 mg 粒状錠を 4 粒及び 10 粒含有した製剤である
b) サクビトリルバルサルタン 3.125 mg はサクビトリル 1.518 mg/バルサルタン 1.607 mg に相当する

1.2 生物薬剤学試験の概観

本申請に際して，製造法及び分析法の変更はなく，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

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。また，臨床試験で使用した市販製剤 100 mg 錠を粉砕し，シロップ剤で調製した懸濁液については，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，国内で市販されている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について溶出試験で確認した。

1.3 分析方法

ヒト血漿中サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン濃度測定は，成人慢性心不全に対する承認申請時に提出した高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法により行った。それぞれの定量下限は，サクビトリルが 1 ng/mL，sacubitrilat が 20 ng/mL，バルサルタンが 10 ng/mL であった（1.13.1-1-2.7.1-1.3 項）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 *In vitro* 溶出試験

市販製剤 100 mg 錠を海外及び国内市販のシロップ剤で調製した懸濁液の同等性

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は，「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）」に規定される溶出試験条件及び溶出挙動の同等性の判定に従った。その結果，両懸濁液の溶出挙動は試験したすべての条件で同等（[redacted]）であったことから，市販製剤 100 mg 錠を粉砕し，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は同等であると判断した。両懸濁液の溶出挙動を比較した結果を Figure 2-1～Figure 2-4 に示す。

Figure 2-1　　シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（pH 1.2，パドル法 50 rpm）

サクビトリル　　バルサルタン



Figure 2-2　　シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（pH ，パドル法 50 rpm）

サクビトリル　　バルサルタン



* 市販製剤 200 mg 錠と臨床試験用製剤 400 mg 錠で実施した含量の異なる製剤の間の生物学的同等性試験において，pH3.0，4.0 及び 5.0 の試験液のうち，規定された時間以内に 85%以上溶出する条件で溶出の遅い試験液として選択した。

Figure 2-3　　シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（pH 6.8，パドル法 50 rpm）

サクビトリル　　バルサルタン



Figure 2-4　　シロップ懸濁液の溶出挙動の比較（水，パドル法 50 rpm）

サクビトリル　　バルサルタン



2.2 健康被験者における試験

生物薬剤学に関する試験一覧表を Table 2-1 に示す。

Table 2-1 生物薬剤学に関する試験一覧

試験番号	試験目的	実施場所	投与量	対象被験者	添付資料番号	評価／参考
B2126	rBA 及び食事の影響の検討	海外	市販製剤 200 mg 錠，単回 3.125 mg 粒状錠（64 粒，200 mg），単回	健康成人	5.3.1.2-1	評価
B2130 (F2130)	rBA の検討	海外	市販製剤 200 mg 錠，単回 粒状錠の懸濁液（3.125 mg × 64 粒の懸濁液，200 mg），単回	健康成人	5.3.1.2-2	参考

2.2.1 B2126 試験：市販製剤と粒状錠との rBA 試験及び食事の影響試験

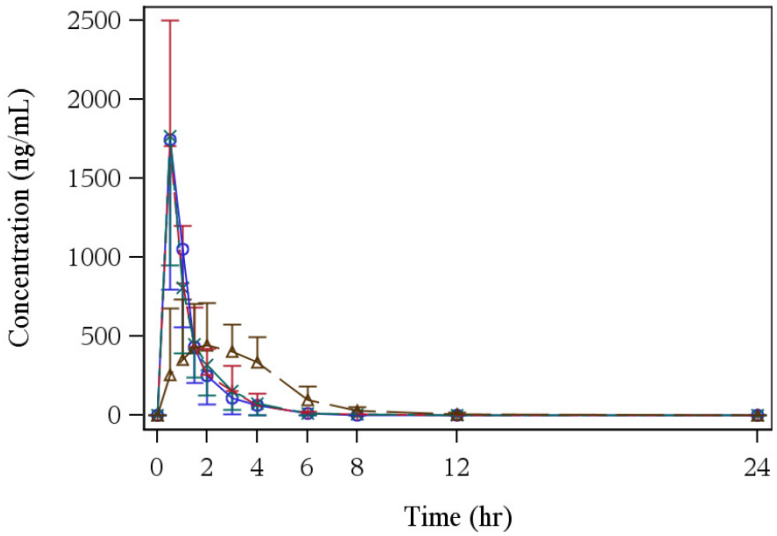
本試験では，外国人健康成人被験者を対象に，市販製剤 200 mg 錠と粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を空腹時に単回経口投与したときの rBA を評価した。また，粒状錠の薬物動態（PK）に対する食事の影響も評価した。本試験は非盲検，ランダム化，4 群 4 期のクロスオーバー試験であり，各試験期で治験薬を単回経口投与した。各試験期の条件は以下である。

- A：LCZ696 市販製剤 200 mg 錠を空腹時に単回経口投与
- B：LCZ696 粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を空腹時に単回経口投与
- C：LCZ696 粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を空腹時に少量の軟らかい食物（小さじ 1 杯のプリン）とともに単回経口投与
- D：LCZ696 粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を高脂肪食（800～1000 kcal）摂取後に少量の軟らかい食物（小さじ 1 杯のプリン）とともに単回経口投与

2.2.1.1 サクビトリル

LCZ696 を単回経口投与したときのサクビトリルの血漿中濃度推移を Figure 2-5 に示す。

Figure 2-5 LCZ696（200 mg）を単回経口投与したときの各試験期におけるサクビトリルの血漿中濃度推移（B2126 試験）



Source: B2126-Figure 14.2-1.1

平均値 ± 標準偏差

○：市販製剤 200 mg 錠空腹時単回経口投与，+：粒状錠（64 粒）空腹時単回経口投与，×：空腹時に粒状錠（64 粒）をプリンとともに単回経口投与，△：高脂肪食摂取後に粒状錠（64 粒）をプリンとともに単回経口投与

2.2.1.1.1 rBA

LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を空腹時に単回経口投与したときのサクビトリルの PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の概要を Table 2-2 に示す。サクビトリルの PK パラメータの幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

Table 2-2 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠を空腹時に単回経口投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	A	40	2002	
	B	40	1914	0.96 (0.92, 1.00)
AUClast (ng· h/mL)	A	40	1997	
	B	40	1910	0.96 (0.92, 1.00)
Cmax (ng/mL)	A	40	1721	
	B	40	1623	0.94 (0.80, 1.11)

Source: B2126-Table 14.2-1.3

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

2.2.1.1.2 食事の影響

空腹時に，粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を単独又はプリンとともに単回経口投与したときのサクビトリルの PK パラメータの概要を Table 2-3 に示す。サクビトリルの PK パラメータの幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であり，少量の軟らかい食物は粒状錠を投与したときのサクビトリルの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

また，空腹時又は高脂肪食摂取後に，粒状錠（3.125 mg × 64 粒）をプリンとともに単回経口投与したときのサクビトリルの PK パラメータの概要を Table 2-4 に示す。高脂肪食摂取後に投与したとき，サクビトリルの Cmax は 60%低下したが，AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であり，高脂肪食は粒状錠をプリンとともに投与したときのサクビトリルの AUC に影響を及ぼさないと考えられた。

Table 2-3 粒状錠を単独又はプリンとともに単回経口投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	B	39	1930	
	C	39	2005	1.04 (1.00, 1.08)
AUClast (ng· h/mL)	B	39	1926	
	C	39	2001	1.04 (1.00, 1.08)
Cmax (ng/mL)	B	39	1629	
	C	39	1627	1.00 (0.85, 1.18)

Source: B2126-Table 14.2-1.4

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

Table 2-4 空腹時又は高脂肪食摂取後に粒状錠をプリンとともに単回経口投与したときの血漿中サクビトリルの PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	C	38	1992	
	D	38	2008	1.01 (0.97, 1.05)
AUClast (ng· h/mL)	C	39	2001	
	D	39	2000	1.00 (0.96, 1.04)
Cmax (ng/mL)	C	39	1628	
	D	39	650	0.40 (0.34, 0.46)

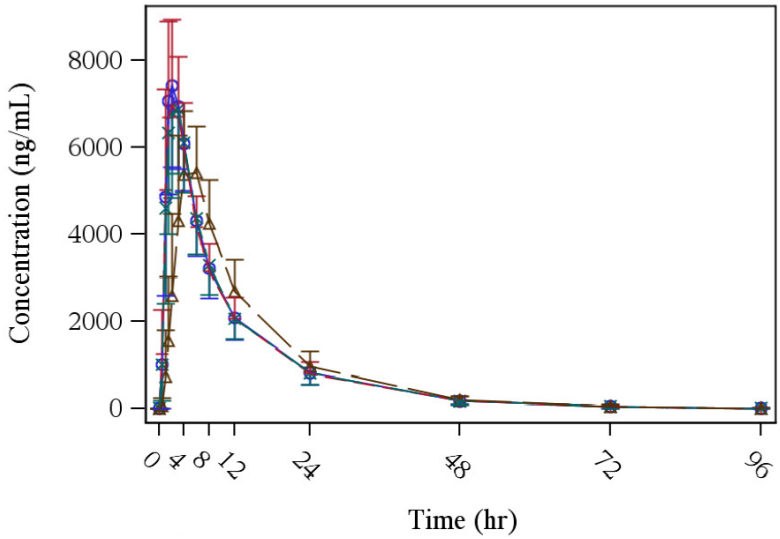
Source: B2126-Table 14.2-1.5

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

2.2.1.2 Sacubitrilat

LCZ696 を単回経口投与したときの sacubitrilat の血漿中濃度推移を Figure 2-6 に示す。

Figure 2-6 LCZ696（200 mg）を単回経口投与したときの各試験期における sacubitrilat の血漿中濃度推移（B2126 試験）



Source: B2126-Figure 14.2-1.1

平均値 ± 標準偏差

○：市販製剤 200 mg 錠空腹時単回経口投与，＋：粒状錠（64 粒）空腹時単回経口投与，×：空腹時に粒状錠（64 粒）をプリンとともに単回経口投与，△：高脂肪食摂取後に粒状錠（64 粒）をプリンとともに単回経口投与

2.2.1.2.1 rBA

LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を空腹時に単回経口投与したときの sacubitrilat の PK パラメータの概要を Table 2-5 に示す。Sacubitrilat の PK パラメータの幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

Table 2-5 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	A	40	81590	
	B	40	79673	0.98 (0.96, 0.99)
AUClast (ng· h/mL)	A	40	80929	
	B	40	79005	0.98 (0.96, 0.99)
Cmax (ng/mL)	A	40	7771	
	B	40	7374	0.95 (0.91, 0.99)

Source: B2126-Table 14.2-1.3

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

2.2.1.2.2 食事の影響

空腹時に，粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を単独又はプリンとともに単回経口投与したときの sacubitrilat の PK パラメータの概要を Table 2-6 に示す。Sacubitrilat の PK パラメータの幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であり，少量の軟らかい食物は粒状錠を投与したときの sacubitrilat の PK に影響を及ぼさないと考えられた。

また，空腹時又は高脂肪食摂取後に，粒状錠（3.125 mg × 64 粒）をプリンとともに単回経口投与したときの sacubitrilat の PK パラメータの概要を Table 2-7 に示す。高脂肪食摂取後に投与したとき，sacubitrilat の Cmax は 19%低下したが，AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であり，高脂肪食は粒状錠をプリンとともに投与したときの sacubitrilat の AUC に影響を及ぼさないと考えられた。

Table 2-6 粒状錠を単独又はプリンとともに単回経口投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	B	39	79831	
	C	39	80421	1.01 (0.99, 1.03)
AUClast (ng· h/mL)	B	39	79175	
	C	39	79731	1.01 (0.99, 1.03)
Cmax (ng/mL)	B	39	7373	
	C	39	7279	0.99 (0.95, 1.03)

Source: B2126-Table 14.2-1.4

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

Table 2-7 空腹時又は高脂肪食摂取後に粒状錠をプリンとともに単回経口投与したときの血漿中 sacubitrilat の PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	C	39	80425	
	D	39	81983	1.02 (1.00, 1.04)
AUClast (ng· h/mL)	C	39	79734	
	D	39	81332	1.02 (1.00, 1.04)
Cmax (ng/mL)	C	39	7279	
	D	39	5872	0.81 (0.77, 0.85)

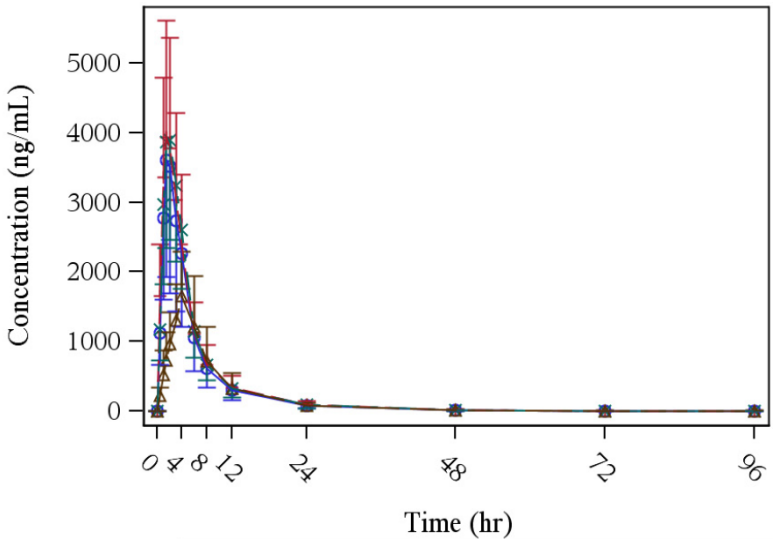
Source: B2126-Table 14.2-1.5

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

2.2.1.3 バルサルタン

LCZ696 を単回経口投与したときのバルサルタンの血漿中濃度推移を Figure 2-7 に示す。

Figure 2-7 LCZ696（200 mg）を単回経口投与したときの各試験期におけるバルサルタンの血漿中濃度推移（B2126 試験）



Source: B2126-Figure 14.2-1.1

平均値 ± 標準偏差

○：市販製剤 200 mg 錠空腹時単回経口投与，+：粒状錠（64 粒）空腹時単回経口投与，×：空腹時に粒状錠（64 粒）をプリンとともに単回経口投与，△：高脂肪食摂取後に粒状錠（64 粒）をプリンとともに単回経口投与

2.2.1.3.1 rBA

LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を空腹時に単回経口投与したときのバルサルタンの PK パラメータの概要を Table 2-8 に示す。バルサルタンの PK パラメータの幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

Table 2-8 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠を空腹時に単回経口投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	A	37	19251	
	B	37	21414	1.11 (1.00, 1.24)
AUClast (ng· h/mL)	A	40	18798	
	B	40	20772	1.11 (1.00, 1.22)
Cmax (ng/mL)	A	40	3459	
	B	40	3767	1.09 (0.98, 1.21)

Source: B2126-Table 14.2-1.3

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

2.2.1.3.2 食事の影響

空腹時に，粒状錠（3.125 mg × 64 粒）を単独又はプリンとともに単回経口投与したときのバルサルタンの PK パラメータの概要を Table 2-9 に示す。バルサルタンの PK パラメータの幾何平均値の比（90%CI）は，いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であり，少量の軟らかい食物は粒状錠を投与したときのバルサルタンの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

また，空腹時又は高脂肪食摂取後に，粒状錠（3.125 mg × 64 粒）をプリンとともに単回経口投与したときのバルサルタンの PK パラメータの概要を Table 2-10 に示す。高脂肪食摂取後に投与したとき，バルサルタンの Cmax は 57%，AUCinf 及び AUClast はそれぞれ 40%及び 41%低下した。

Table 2-9 粒状錠を単独又はプリンとともに単回経口投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	B	38	21226	
	C	38	21598	1.02 (0.93, 1.11)
AUClast (ng· h/mL)	B	39	20598	
	C	39	21343	1.04 (0.94, 1.14)
Cmax (ng/mL)	B	39	3720	
	C	39	3792	1.02 (0.92, 1.13)

Source: B2126-Table 14.2-1.4

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

Table 2-10 空腹時又は高脂肪食摂取後に粒状錠をプリンとともに単回経口投与したときの血漿中バルサルタンの PK パラメータ（B2126 試験）

PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値 a)	幾何平均値の比（90%CI）
AUCinf (ng· h/mL)	C	35	21878	
	D	35	13032	0.60 (0.54, 0.66)
AUClast (ng· h/mL)	C	39	21376	
	D	39	12653	0.59 (0.54, 0.65)
Cmax (ng/mL)	C	39	3797	
	D	39	1617	0.43 (0.38, 0.48)

Source: B2126-Table 14.2-1.5

a) 対数変換値を逆変換した。
対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

2.2.2 B2130（F2130）試験：市販製剤と粒状錠の懸濁液との rBA 試験

本試験は，外国人健康成人被験者を対象に，LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠と粒状錠の懸濁液（3.125 mg × 64 粒の懸濁液）を空腹時に単回経口投与したときの rBA を評価した，非盲検，ランダム化，2 群 2 期のクロスオーバー試験である。

LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び懸濁液を単回経口投与したときの，サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータ（AUCinf，AUClast，及び Cmax）の概要を Table 2-11 に示す。市販製剤投与に対する懸濁液投与したときのサクビトリルの AUCinf 及び AUClast の幾何平均値の比（90%CI）はいずれも生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったが，Cmax は市販製剤投与と比較し懸濁液投与で 72%高かった。Sacubitrilat 及びバルサルタンでは，いずれの PK パラメータにおいても幾何平均値の比（90%CI）は生物学的同等性の基準の範囲内であった。

Table 2-11 LCZ696 の市販製剤 200 mg 錠及び粒状錠の懸濁液を単回経口投与したときの PK パラメータ（B2130 試験）

測定対象	PK パラメータ	投与条件	n	調整済み幾何平均値	幾何平均値の比（90%CI）
サクビトリル	AUCinf (ng· h/mL)	市販製剤	28	2170	
		懸濁液	28	2250	1.04 (1.00, 1.07)
	AUClast (ng· h/mL)	市販製剤	28	2160	
		懸濁液	28	2240	1.04 (1.00, 1.07)
	Cmax (ng/mL)	市販製剤	28	1470	
		懸濁液	28	2530	1.72 (1.48, 1.98)
Sacubitrilat	AUCinf (ng· h/mL)	市販製剤	28	76600	
		懸濁液	28	76900	1.00 (0.98, 1.02)
	AUClast (ng· h/mL)	市販製剤	28	76000	
		懸濁液	28	76300	1.00 (0.98, 1.02)
	Cmax (ng/mL)	市販製剤	28	7410	
		懸濁液	28	8380	1.13 (1.08, 1.18)
バルサルタン	AUCinf (ng· h/mL)	市販製剤	28	24000	
		懸濁液	28	21800	0.91 (0.83, 0.99)
	AUClast (ng· h/mL)	市販製剤	28	23800	
		懸濁液	28	21600	0.91 (0.83, 1.00)
	Cmax (ng/mL)	市販製剤	28	4200	
		懸濁液	28	4220	1.00 (0.91, 1.10)

Source: B2130-Table 14.2-3.1

対数変換した PK パラメータを，投与，投与順序，試験期，及び被験者を固定効果とした線形固定効果モデルで解析した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 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（2.1 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（2.2.1 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（2.2.2 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。

3.2 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。一方，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（2.2.1 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）。

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 5
1 背景及び概観 6
1.1 概　観 6
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 6
1.1.2 臨床試験の概観 6
1.2 概　要 8
1.2.1 母集団薬物動態 8
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 健康被験者における試験 8
2.1.1 B2126 試験：市販製剤と粒状錠との rBA 試験及び食事の影響試験 8
2.1.2 B2130（F2130）試験：市販製剤と粒状錠の懸濁液との rBA 試験 8
2.2 患者における試験 8
2.2.1 B2319 試験：LVSD による小児慢性心不全患者を対象とした第 II/III 相試験 8
3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
3.1 薬物動態 11
3.2 薬力学 12
3.2.1 薬力学的指標の評価 13
3.2.2 薬物動態と薬力学の関係 13
3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 16
3.3.1 小児 16
3.4 日本人と非日本人の比較 21
3.5 医薬品の相互作用 23
3.5.1 *In vitro* 試験 23
3.5.2 *In vivo* 試験 23
4 特別な試験 23

表一覧

Table 1-1 臨床試験一覧表 7
Table 2-1 小児慢性心不全患者（Group 1 及び 2）に LCZ696 を単回経口投与したときの PK パラメータ（B2319 試験，Part 1） 10

Table 2-2 小児慢性心不全患者（Group 3）に LCZ696 を単回経口投与したときの PK パラメータ（B2319 試験，Part 1） 11
Table 3-1 PopPK モデルによる小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの定常状態における PK パラメータの推定値 20
Table 3-2 日本人及び非日本人小児慢性心不全患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg で bid 投与したときの定常状態における曝露量の推定値（B2319 試験，修正年齢グループ） 21
Table 3-3 日本人及び非日本人小児慢性心不全患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg で bid 投与したときの定常状態における曝露量の推定値（B2319 試験） 22

図一覧

Figure 3-1 定常状態における 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［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験（修正年齢グループ）］ 14
Figure 3-2 定常状態における 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［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験］ 15
Figure 3-3 小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの sacubitrilat の AUC の比較（B2314 試験及び B2319 試験） 17
Figure 3-4 小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときのバルサルタンの AUC の比較（B2314 試験及び B2319 試験） 17
Figure 3-5 小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの定常状態におけるトラフ濃度の比較［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験（修正年齢グループ）］ 18
Figure 3-6 小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの定常状態におけるトラフ濃度の比較［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験］ 19

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）
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
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
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）
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
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
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	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCM	dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	LVEF の低下した心不全
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVSD	left ventricular systolic dysfunction	体心室左室の収縮機能障害
Na	Sodium	ナトリウム
NEP	neutral endopeptidase	ネプリライシン
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
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Racc	accumulation ratio	累積係数
rBA	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記	本書では，治験実施計画書番号は以下のとおり省略記載とした。 例）CLCZ696B2319 試験→B2319 試験
化合物名の表記方法	本書の一部では，以下の化合物名について，記載の表記を使用した。 • サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物→LCZ696 • Sacubitrilat→LBQ657 • エナラプリル→ENA

1 背景及び概観

1.1 概　観

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（LCZ696）はアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬に分類される薬剤である。LCZ696はサクビトリル及びアンジオテンシンIIタイプ1（AT_1）受容体拮抗作用を有するバルサルタンを介して，ネプリライシン（NEP）及びAT_1受容体を同時に阻害する。LCZ696は経口投与後速やかに溶解し，サクビトリル及びバルサルタンに解離する。サクビトリルはエステラーゼにより加水分解され，NEPを強力かつ特異的に阻害する活性体のsacubitrilatに速やかに変換される。Sacubitrilatによる NEP阻害作用によりナトリウム利尿ペプチド（NP）の分解が阻害され，NP系が活性化される。バルサルタンはAT_1受容体拮抗作用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を抑制する。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

本申請に際して，ヒト生体試料を用いた新たな *in vitro* 試験は実施していない。

1.1.2 臨床試験の概観

LCZ696の臨床薬理は，慢性心不全（成人）を適応症とする初回申請時においてヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験並びに薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の検討を含む臨床試験から評価済みである（1.13.1-1-2.7.2）。

本申請に際して，体心室左室の収縮機能障害（LVSD）による症候性心不全を有する生後1ヵ月～18歳未満の小児慢性心不全患者を対象とした第II / III相試験（PANORAMA-HF試験，以下B2319試験）が実施された。本試験はPart 1とPart 2で構成されている。Part 1は日本を含む多施設共同，非盲検試験であり，小児慢性心不全患者におけるLCZ696のPK及びPDを検討した。Part 2はランダム化，二重盲検，並行群間，実薬［エナラプリル（ENA）］対照試験であり，52週間の多施設共同試験として日本を含む30ヵ国で実施され，ENAとの比較により小児患者におけるLCZ696の有効性，安全性，及びPKを評価した。B2319試験の詳細は治験総括報告書に記載し，PK及びPDの要約は2.2.1項に示す。

成人におけるLCZ696のPK及びPDについては初回申請時に慢性心不全患者［左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者］において評価済みであり（PARADIGM-HF試験，以下B2314試験），本申請では参考資料として小児心不全患者のPKとの比較に用いた。B2314試験の詳細は初回申請資料（1.13.1-1-2.7.6-B2314）に記載されている。

また，市販製剤と粒状錠との相対的バイオアベイラビリティ（rBA）及び粒状錠の食事の影響（B2126試験），並びに市販製剤と粒状錠の懸濁液とのrBA（B2130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」に記載した。

Table 1-1 臨床試験一覧表

試験番号	試験の種類，又は簡略化した標題	実施場所	治験薬／投与量	対象被験者	添付資料番号	評価／参考
B2126	rBA 及び食事の影響の検討	海外	市販製剤 200 mg 錠，単回 3.125 mg 粒状錠（64 粒，200 mg），単回	健康成人	5.3.1.2-1	評価
B2130 (F2130)	rBA の検討	海外	市販製剤 200 mg 錠，単回 粒状錠の懸濁液（3.125 mg × 64 粒の懸濁液，200 mg），単回	健康成人	5.3.1.2-2	参考
B2319	LVSD による小児慢性心不全患者を対象とした第 II/III 相試験	国際共同（日本を含む）	Part 1 LCZ696： Group 1 及び 2：0.8 mg/kg 及び 3.1 mg/kg，単回 Group 3：0.4 mg/kg 及び 1.6 mg/kg，単回 Part 2 LCZ696： Group 1 及び 2：目標用量 3.1 mg/kg，1 日 2 回（bid） Group 3：目標用量 2.3 mg/kg，bid ENA： Group 1 及び 2：目標用量 0.2 mg/kg，bid Group 3：目標用量 0.15 mg/kg，bid	小児慢性心不全患者	5.3.5.1-1	評価
B2314	成人 HFrEF 患者を対象とした第 III 相試験	国際共同	LCZ696： 100 mg bid，その後 200 mg bid に増量 ENA： 10 mg bid	成人 HFrEF 患者	1.13.1-1-B2314	参考

1.2 概　要

1.2.1 母集団薬物動態

初回申請時に成人で構築したLCZ696の母集団薬物動態（popPK）モデルを，B2319試験で得られた小児慢性心不全患者のPKデータを用いて更新した（総数1100名のうち，小児慢性心不全患者205名を含む）。成人で構築したモデルで有意だった共変量（$p < 0.001$）を更新したモデルに組み込んだが，成人でクリアランスに対する有意な共変量であった年齢については，小児においてより有意な共変量であった体重に変更した（Pediatric-HF PopPK Update Report）。

PopPK解析の結果から，B2319試験における小児慢性心不全患者と，B2314試験における拡張型心筋症（DCM）患者を含む成人HFrEF患者にLCZ696を投与したときのPKパラメータは同様であり，小児慢性心不全患者にLCZ696を3.1 mg/kgで投与したときの定常状態における曝露量（Cmin,ss，Cmax,ss，及びAUCtau,ss）の推定値は，成人慢性心不全患者にLCZ696を目標用量（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（3.3.1項）。

小児慢性心不全患者のPK及びPDデータを含めて更新したPK/PD解析により曝露-反応関係を評価した（3.2.2項）。小児慢性心不全患者にLCZ696を3.1 mg/kgで投与したとき，DCM患者を含む成人HFrEF患者に200 mgを投与したときと同程度のベースラインからのN末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）の低下が確認された。

2 個々の試験結果の要約

本申請に際して，新たなヒト生体試料を用いた*in vitro*試験は実施していない。

2.1 健康被験者における試験

2.1.1 B2126試験：市販製剤と粒状錠とのrBA試験及び食事の影響試験

外国人健康被験者40名を対象として，LCZ696の市販製剤（200 mg）と粒状錠（3.125 mg × 64粒）とのrBA及び粒状錠の食事の影響を評価した。本試験の詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.1.2 B2130（F2130）試験：市販製剤と粒状錠の懸濁液とのrBA試験

外国人健康被験者28名を対象として，LCZ696の市販製剤（200 mg）と粒状錠の懸濁液とのrBAを検討した。本試験の詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.2 患者における試験

2.2.1 B2319試験：LVSDによる小児慢性心不全患者を対象とした第II/III相試験

本試験はPart 1及びPart 2で構成された。Part 1では，LVSDによる小児慢性心不全患者（生後1ヵ月～18歳未満）を対象に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 つの年齢グループで試験を実施し，LCZ696 を単回経口投与したときのサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK 及び PD を解析した。Group 1 及び 2 に対する LCZ696 の用量は 0.8 mg/kg 及び 3.1 mg/kg と設定した。Group 3 では，この年齢グループ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，Group 1 及び 2 に対する用量の 50%である 0.4 mg/kg 及び 1.6 mg/kg に設定した。

Part 2 は，ランダム化，二重盲検試験デザインで実施し，377 名の小児患者が LCZ696 群又は ENA 群に 1：1 の割合でランダムに割り付けられた。PK 検体は LCZ696 を投与された 177 名の小児患者から採取し，PD（NT-proBNP）検体は LCZ696 を投与された 182 名の小児患者から採取した。成人患者（B2314 試験）と曝露を比較するためにトラフ濃度を測定し，Group 2 において目標用量確認のためスパース採血（投与前，投与後 2 時間及び 6 時間）を実施した。B2319 試験の Part 1 及び 2 で得られた小児患者の PK データを既存のモデルに併合し，popPK 解析を実施した。なお，Part 2 では Group 1，2 及び 3 の年齢グループ，並びに修正年齢グループ［Group 1（6 歳～18 歳未満），Group 2a（2 歳～6 歳未満），及び Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満）］の両者で解析した。

本項では Part 1 の PK 及び PD について要約し，Part 2 については成人との比較も含め，3.3.1 項に記載する。

2.2.1.1 薬物動態

Part 1 の Group 1，2，及び 3 におけるサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PK パラメータを Table 2-1 及び Table 2-2 に示す。PK 検体は Group 1 では投与前，投与後 0.5，1，2，4，8，10，及び 24 時間に採取し，Group 2 及び 3 では投与前，投与後 1，2，4，10，及び 24 時間に採取した。投与後 24 時間の採血はいずれのグループにおいても任意とした。

各年齢グループでサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの曝露量（Cmax 及び AUCinf）は，ほぼ用量に応じた増加を示した。Group 2 では，Group 1 と比べサクビトリルの曝露量は低かった。総採血回数を抑えるため，低年齢（6 歳未満）である Group 2 及び 3 の PK 解析用の採血時点は Group 1 と比べ少なかったこと，すなわち Group 2 における最初の採血時点は投与後 1 時間であり，Group 1 で設定された最初の採血時点（投与後 0.5 時間）は含まれなかったこと，及びサクビトリルの Tmax が成人で投与後 0.5 時間付近であることを考慮すると，年齢グループ間でみられたサクビトリルの曝露量の差は採血時点の違いに起因する可能性が考えられた。Sacubitrilat 及びバルサルタンの PK は Group 1 と 2 でほぼ同程度であり，大きな差は認められなかった。Group 3 でも用量の減量（50%）に矛盾ない曝露量を示した。PK 検体の採血時点が少なかったため，小児患者における sacubitrilat 及びバルサルタンの T1/2 は適切に算出できなかったが，サクビトリルの T1/2（平均値）は小児全体で 1.4～1.5 時間であり，成人の T1/2（1.4 時間）と同程度であった。

以上のことから，Group 1 から Group 3（生後 1 ヵ月～18 歳未満）で，活性代謝物 sacubitrilat 及びバルサルタンの PK に大きな差はなく，LCZ696 投与時の PK プロファイルは同様と考えられた。

Table 2-1　小児慢性心不全患者（Group 1 及び 2）に LCZ696 を単回経口投与したときの PK パラメータ（B2319 試験，Part 1）

Group	PK パラメータ		LCZ696 の投与量			
			0.8 mg/kg		3.1 mg/kg	
			n	Mean ± SD (CV%)	n	Mean ± SD (CV%)
Group 1 6 歳～18 歳未満	Cmax (ng/mL)	サクビトリル	7	523 ± 390 (75)	7	1970 ± 1666 (85)
		Sacubitrilat	7	1951 ± 839 (43)	7	6707 ± 1887 (28)
		バルサルタン	7	1271 ± 1011 (80)	7	4035 ± 1678 (42)
	AUCinf[a)] (ng·h/mL)	サクビトリル	7	690 ± 410 (59)	7	3021 ± 1814 (60)
		Sacubitrilat	7	48264 ± 22939 (48)	7	150440 ± 49515 (33)
		バルサルタン	7	13540 ± 12962 (96)	7	40733 ± 21003 (52)
	Tmax[b)] (h)	サクビトリル	7	0.5 (0.5, 4.0)	7	1.0 (0.5, 1.0)
		Sacubitrilat	7	4.0 (2.0, 8.0)	7	2.0 (2.0, 4.0)
		バルサルタン	7	1.0 (0.9, 4.0)	7	2.0 (2.0, 4.0)
	CL/F (L/h/kg)	サクビトリル	7	0.73 ± 0.35 (48)	7	0.63 ± 0.28 (44)
		Sacubitrilat[c)]	–	–	–	–
		バルサルタン	7	0.06 ± 0.05 (72)	7	0.06 ± 0.06 (94)
	T1/2 (h)	サクビトリル	6	1.47 ± 0.56 (38)	6	1.37 ± 0.18 (13)
		Sacubitrilat[e),f)]	–	–	–	–
		バルサルタン [e),f)]	–	–	–	–
Group 2 1 歳～6 歳未満	Cmax (ng/mL)	サクビトリル	8	179 ± 97 (54)	6	549 ± 298 (54)
		Sacubitrilat	8	1359 ± 711 (52)	6	5453 ± 1032 (19)
		バルサルタン	8	1112 ± 583 (52)	6	4935 ± 1268 (26)
	AUCinf[a)] (ng·h/mL)	サクビトリル	8	494 ± 286 (58)	6	1214 ± 684 (56)
		Sacubitrilat	8	31042 ± 17259 (56)	6	127625 ± 35634 (28)
		バルサルタン	8	11036 ± 7031 (64)	6	48561 ± 21163 (44)
	Tmax[b)] (h)	サクビトリル	8	1.0 (0.8, 2.0)	6	1.1 (0.8, 1.8)
		Sacubitrilat	8	2.3 (2.0, 4.3)	6	2.3 (2.0, 10.0)
		バルサルタン	8	1.5 (0.9, 4.3)	6	2.0 (1.1, 2.4)
	CL/F (L/h/kg)	サクビトリル	8	1.19 ± 0.96 (81)	6	1.67 ± 1.01 (60)
		Sacubitrilat[c)]	–	–	–	–
		バルサルタン	8	0.07 ± 0.09 (121)	6	0.04 ± 0.01 (33)
	T1/2 (h)	サクビトリル	2	1.40, 1.65[d)]	4	1.51 ± 0.17 (11)
		Sacubitrilat[e),f)]	–	–	–	–
		バルサルタン [e),f)]	–	–	–	–

Source: B2319-Table 14.2-1.2

a) popPK モデル（成人）に基づいた AUC0-t／調整比により算出

b) Median (Min, Max)

c) 代謝物であるため算出せず

d) 個別値

e) 数名において血漿中濃度推移が T1/2 算出に不適であった。

f) 採血期間が短かったために T1/2 が推定できなかった。

Table 2-2 小児慢性心不全患者（Group 3）に LCZ696 を単回経口投与したときの PK パラメータ（B2319 試験，Part 1）

Group	PK パラメータ		LCZ696 の投与量			
			0.4 mg/kg		1.6 mg/kg	
			n	Mean ± SD (CV%)	n	Mean ± SD (CV%)
Group 3 生後 1 ヵ月～1 歳未満	Cmax (ng/mL)	サクビトリル	4	124 ± 80 (64)	5	433 ± 181 (42)
		Sacubitrilat	4	632 ± 89 (14)	5	2326 ± 629 (27)
		バルサルタン	4	440 ± 275 (63)	5	2487 ± 1564 (63)
	AUCinf[a)] (ng·h/mL)	サクビトリル	4	270 ± 182 (67)	5	1063 ± 266 (25)
		Sacubitrilat	4	15835 ± 2912 (18)	5	62377 ± 16035 (26)
		バルサルタン	4	3923 ± 1424 (36)	5	26170 ± 16826 (64)
	Tmax[b)] (h)	サクビトリル	4	1.1 (1.0, 1.3)	5	1.0 (1.0, 1.0)
		Sacubitrilat	4	3.0 (1.0, 4.1)	5	4.0 (2.0, 4.0)
		バルサルタン	4	1.1 (1.0, 4.1)	5	1.0 (1.0, 4.0)
	CL/F (L/h/kg)	サクビトリル	4	1.19 ± 1.11 (93)	5	0.76 ± 0.15 (19)
		Sacubitrilat [c)]	–	–	–	–
		バルサルタン	4	0.06 ± 0.02 (30)	5	0.05 ± 0.03 (68)
	T1/2 (h)	サクビトリル [d)]	–	–	3	1.38 ± 0.24 (17)
		Sacubitrilat [d),e)]	–	–	–	–
		バルサルタン [d),e)]	–	–	–	–

Source: B2319-Table 14.2-1.2

a) popPK モデル（成人）に基づいた AUC0-t／調整比により算出

b) Median (Min, Max)

c) 代謝物であるため算出せず

d) 数名において血漿中濃度推移が T1/2 算出に不適であった。

e) 採血期間が短かったために T1/2 が推定できなかった。

2.2.1.2 薬力学

Part 1 において，血漿中及び尿中の環状グアノシン一リン酸（cGMP）を指標として LCZ696 の PD を評価した。Group 1 では，LCZ696 0.8 mg/kg 投与時と比較し，3.1 mg/kg 投与時において，これらの PD パラメータのベースラインからの大きな増加が認められた。Group 2 では，血漿中 cGMP については曝露量との相関は認められなかったが，尿中 cGMP については用量に応じた相関が認められた。Group 3 では Group 1 及び 2 と同様に，高用量（1.6 mg/kg 投与時）で尿中 cGMP の増加が認められた（B2319-Table 14.2-8.1）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

本申請にあたり，小児における PK 以外の新たな情報はない。本項では初回申請時に提出した LCZ696 のヒトにおける吸収・分布・代謝・排泄（1.13.1-1-2.5-3.1 項）を要約した。

LCZ696 は水に溶けやすく，水に溶解すると速やかにサクビトリルとバルサルタンに解離する。ヒトにおけるサクビトリルから活性代謝物である sacubitrilat への代謝は速やかであり，血漿中で検出された主成分は sacubitrilat である。

健康被験者におけるサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの Tmax（中央値）はそれぞれ 0.5～2 時間，2～4 時間，及び 1.25～4 時間であり，T1/2 の平均値はそれぞれ 0.850～3.39 時間，12.1～15.9 時間，及び 11.0～18.9 時間であった。20～600 mg の用量範囲において，sacubitrilat では用量比例性が認められ，バルサルタンでは用量比を下回ったものの，用量に応じた曝露の増加が認められた。LCZ696 の反復投与試験では，サクビトリル及びバルサルタンについて顕著な累積は認められなかった。Sacubitrilat の累積係数は 1.6 であった。

LCZ696 を低脂肪食又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき sacubitrilat の Cmax は空腹時と比較しそれぞれ 19%及び 28%低下した。AUC については食事の種類にかかわらず影響は認められず，Tmax は食事の種類にかかわらずいずれも延長する傾向がみられた。バルサルタンの Cmax 及び AUC は空腹時と比較し，低脂肪食ではそれぞれ 39%及び 34%低下し，高脂肪食ではそれぞれ 40%及び 9%低下した。粒状錠も同様の傾向であり，高脂肪食とともに投与したとき，sacubitrilat の Cmax 並びにバルサルタンの Cmax 及び AUC が低下した（詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載）。

サクビトリル及びバルサルタンの見かけの分布容積はそれぞれ 82.7 L 及び 101 L であった。サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの血球移行はほとんど認められなかった。サクビトリル及び sacubitrilat のヒト血漿蛋白結合率はいずれも 97%であり，バルサルタンのヒト血漿及び血清蛋白結合率はそれぞれ 94%及び 96%であった。主要結合蛋白はいずれも血清アルブミンであった。

サクビトリルはエステラーゼによる加水分解によって，sacubitrilat へ代謝された。また，バルサルタンの 4-ヒドロキシバレリル体生成に関与する酵素は CYP2C9 であった。

健康被験者に LCZ696 を投与したときのサクビトリルの投与量に対する尿中排泄率は 0.76%～1.48%，サクビトリルの投与量に対する sacubitrilat の尿中排泄率は 52.4%～57.5%，バルサルタンの投与量に対する尿中排泄率は 8.2%～16.4%であった。また，健康被験者に[^{14}C]LCZ696 を単回投与したとき，168 時間後までに投与放射能の 60.7%が尿中に，41.8%が糞便中に排泄された。

3.2 薬力学

LCZ696 は，プロドラッグであるサクビトリルの活性代謝物である sacubitrilat を介して NEP 阻害と同時に，バルサルタンを介して AT_1 受容体を阻害することによりその作用を発揮する。NEP 阻害及び AT_1 受容体阻害に伴う LCZ696 の薬力学的作用については，初回申請時に健康被験者及び成人 HFrEF 患者を対象とした LCZ696 の単回投与及び反復投与により評価済みである（1.13.1-1-2.5-3.2 項）。

3.2.1 薬力学的指標の評価

成人 HFrEF 患者に LCZ696（100 mg 又は 200 mg）を 1 日 2 回反復投与したときの NEP 阻害及び AT_1受容体拮抗作用の評価並びに心保護に関連するバイオマーカー及びナトリウム排泄に関連するバイオマーカーに関する検討が行われた（1.13.1-1-2.7.2）。

LCZ696 の投与により，血漿中及び尿中 cGMP 並びに尿中心房性ナトリウム利尿ペプチドの増加，血漿中レニン濃度の増加，血漿中レニン活性の上昇，及び血漿中アルドステロン濃度の減少が認められ，LCZ696 による NEP 阻害及び AT_1受容体拮抗作用が確認された。

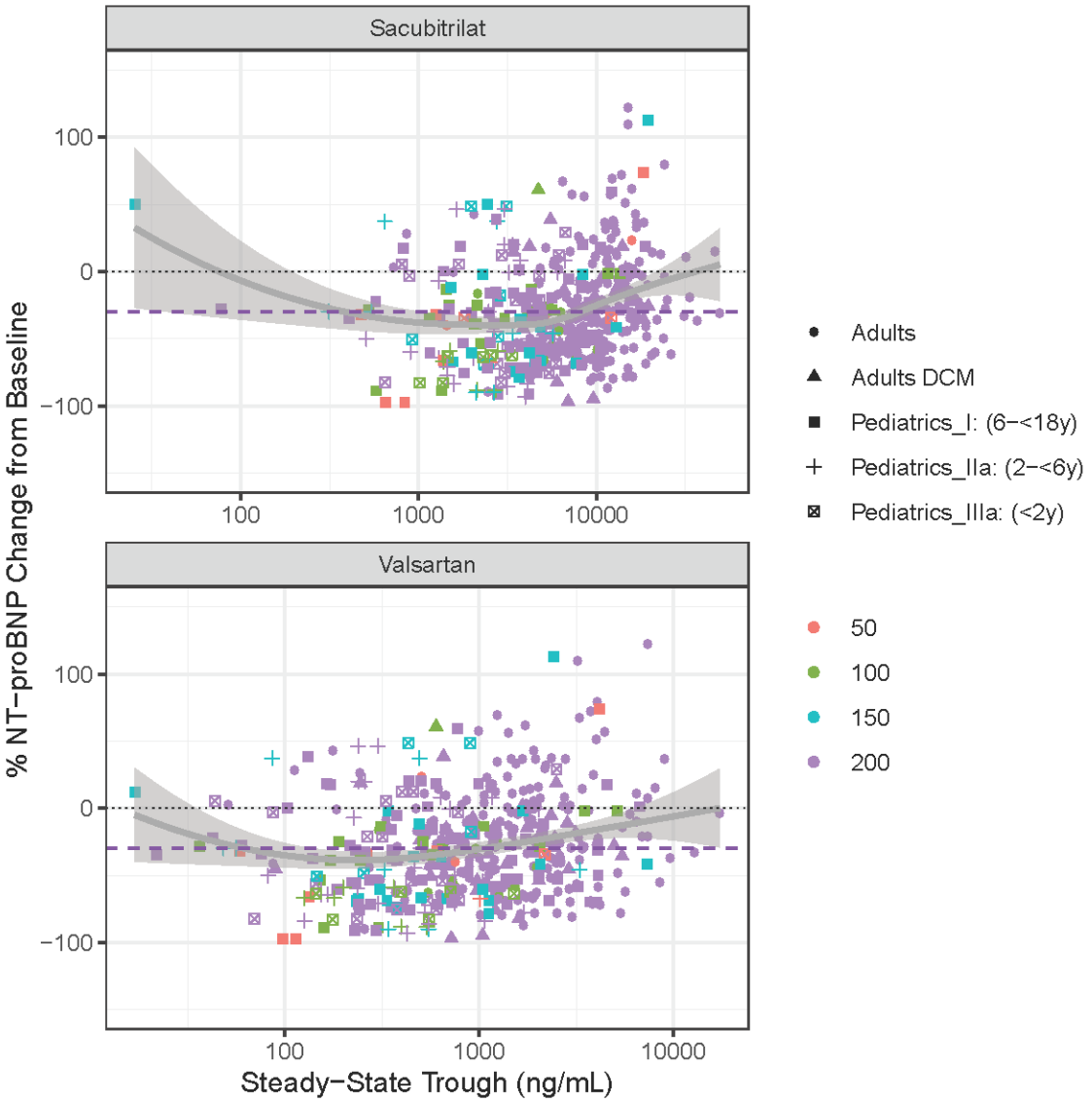
LCZ696 投与後の血漿中及び尿中 NT-proBNP はベースラインから低下したが，血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチドは一時的に上昇した後，緩徐に低下し，心保護作用に関連するバイオマーカーに対する効果がみられた。また，投与初日ではバルサルタン群と比較して LCZ696 群で尿中ナトリウム（Na）量が増加し，Na 排泄率が高くなる傾向が認められた。

3.2.2 薬物動態と薬力学の関係

B2319 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 患者及び成人 DCM 患者の結果（B2314 試験）とともに Figure 3-1 及び Figure 3-2 に示す。

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，成人と小児で一致しており，曝露量の増加に伴って NT-proBNP は減少し，高い曝露量（sacubitrilat：5000 ng/mL 付近及びバルサルタン：3000 ng/mL 付近）において飽和する傾向がみられた。なお，このときの成人患者に対する投与量は，大部分が目標用量である 200 mg（小児用量の 3.1 mg/kg に相当）であった。明確な曝露-反応関係の記述は困難であるが，小児慢性心不全患者に投与された用量において，B2314 試験の成人 HFrEF 患者で認められたベースラインから 30%を超える NT-proBNP の低下と同程度の作用を達成するのに十分な曝露量が得られた。

Figure 3-1 **定常状態における 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［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験（修正年齢グループ）］**



Source: Pediatric-HF PKPD Update Report-Figure 6-3

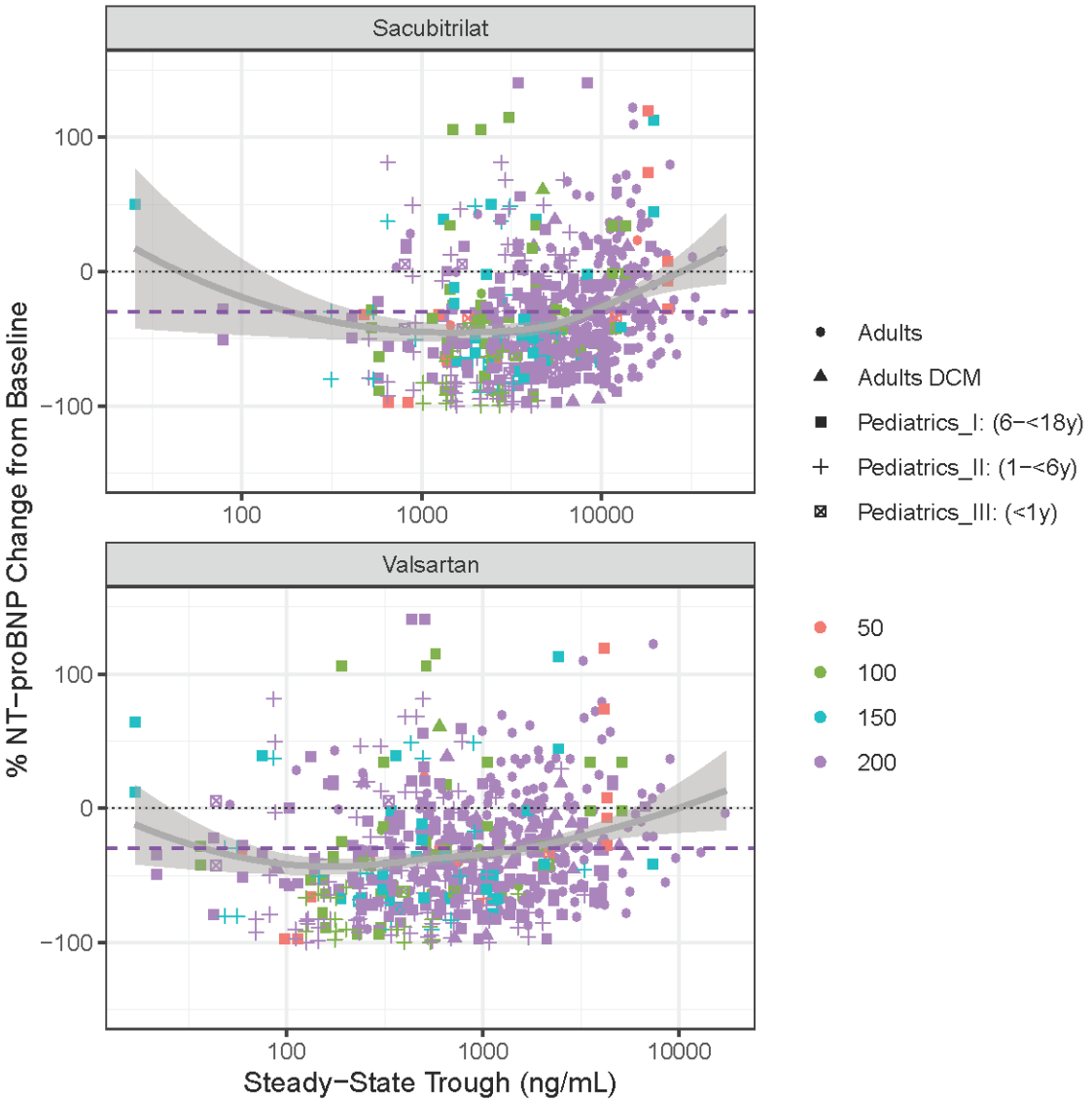
紫色の破線：血漿中 NT-proBNP のベースラインからの約 30%低下に相当するベースラインに対する相対比 0.7 を示す。

片対数（X 軸）プロット

Adults：成人 HFrEF 患者（B2314 試験），Adults DCM：成人 DCM 患者（B2314 試験），Pediatrics_I：Group 1（6 歳～18 歳未満，B2319 試験），Pediatrics_IIa：Group 2a（2 歳～6 歳未満，B2319 試験），Pediatrics_IIIa：Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満，B2319 試験）

シンボルの色は成人に対する LCZ696 の用量を示す（括弧内は小児の用量）。
赤：50 mg（0.8 mg/kg），緑：100 mg（1.6 mg/kg），青：150 mg（2.3 mg/kg），紫：200 mg（3.1 mg/kg）

Figure 3-2 **定常状態における 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［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験］**



Source: Pediatric-HF PKPD Update Report-Figure 8-14

紫色の破線：血漿中 NT-proBNP のベースラインからの約 30%低下に相当するベースラインに対する相対比 0.7 を示す。

片対数（X 軸）プロット

Adults：成人 HFrEF 患者（B2314 試験），Adults DCM：成人 DCM 患者（B2314 試験），Pediatrics_I：Group 1（6 歳～18 歳未満，B2319 試験），Pediatrics_II：Group 2（1 歳～6 歳未満，B2319 試験），Pediatrics_III：Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満，B2319 試験）

シンボルの色は成人に対する LCZ696 の用量を示す（括弧内は小児の用量）。
赤：50 mg（0.8 mg/kg），緑：100 mg（1.6 mg/kg），青：150 mg（2.3 mg/kg），紫：200 mg（3.1 mg/kg）

3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較

本申請に際して，小児における PK を評価した。その他の部分集団については初回申請時に評価済みであり，以下に要約した（1.13.1-1-2.7.2-3.2 項）。

薬物動態

LCZ696 の popPK 解析の結果から，サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの曝露量は，健康被験者と比較して HFrEF 患者で 1.08～1.67 倍高くなると推定された。また，サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの曝露量は高血圧症患者に比べ健康被験者において高くなる傾向がみられたが，その差は個体間変動（CV%：45%）の範囲内であり，概ね類似していた。非高齢者及び高齢者（65 歳以上）で LCZ696 を単回投与したときの曝露量を比較した結果，高齢者では血漿中 sacubitrilat 及びバルサルタンの濃度が増加すると考えられた。初回申請時の popPK 解析では，体重が sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量に影響を及ぼすことが示された。Sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量に男女間で差はほぼ認められなかった。健康被験者と比較し，腎機能障害患者では sacubitrilat の曝露量は約 1.5～2.7 倍に増加した。サクビトリル及びバルサルタンの曝露量の差は変動の範囲内であり，臨床的に問題となるような差は認められなかった。また健康被験者と比較し，肝機能障害患者では sacubitrilat の曝露量は約 1.5～1.9 倍に増加し，バルサルタンの曝露量は約 1.2～2.2 倍に増加した。民族差について，日本人及び外国人健康被験者を対象とした 4 試験の併合データを用いて比較した結果，民族間で sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量にほとんど差はみられなかった。

3.3.1 小児

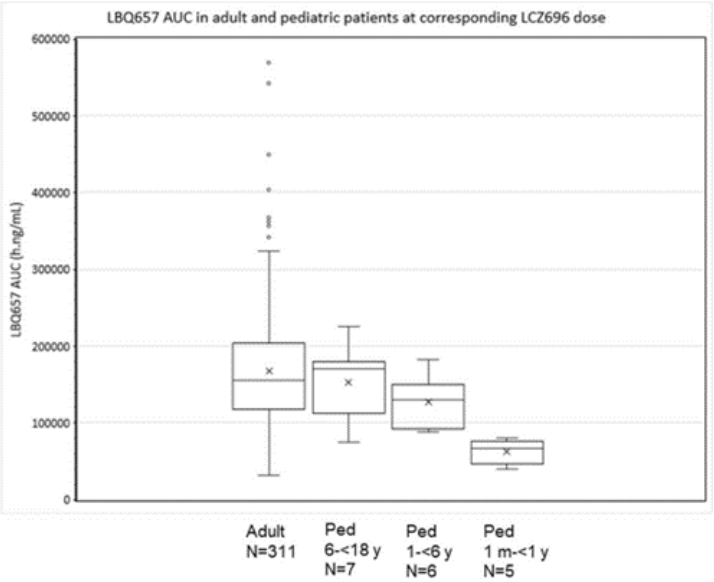
薬物動態

小児慢性心不全患者（B2319 試験，Part 1）と成人 HFrEF 患者（B2314 試験）における sacubitrilat 及びバルサルタンの AUC の比較を Figure 3-3 及び Figure 3-4 に示す。

B2319試験（Part 1）において，Group 3の小児患者に LCZ696を 1.6 mg/kg，並びに Group 1及び 2 の小児患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg 単回経口投与したときの sacubitrilat 及びバルサルタンの AUCinf を，成人患者に LCZ696 を 200 mg bid で反復経口投与したときの AUCtau,ss と比較した。成人患者の sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量は，popPK モデルを用いた B2314 試験のサブスタディ（HFrEF 患者 311 名）からの推定値を示した。小児患者（Group 1 及び 2）と成人患者の sacubitrilat 及びバルサルタンの AUC の幾何平均値の比（小児／成人）はそれぞれ 0.80～0.92 及び 0.99～1.29 であり，曝露量は同程度であると考えられた。Group 3 では Group 1 及び 2 からの用量変化（50%の減量）と一致した AUC の低下が認められ，sacubitrilat及びバルサルタンの AUC の幾何平均値の比（小児／成人）は，それぞれ 0.39 及び 0.61 であった。

以上から，小児患者と成人患者に LCZ696 を 200 mg 相当量投与したときの sacubitrilat 及びバルサルタンの AUC に大きな差は認められなかった。

Figure 3-3　小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの sacubitrilat の AUC の比較（B2314 試験及び B2319 試験）



Source: B2319-Figure 11-8, HFrEF PopPK Update Report-Table 5-10

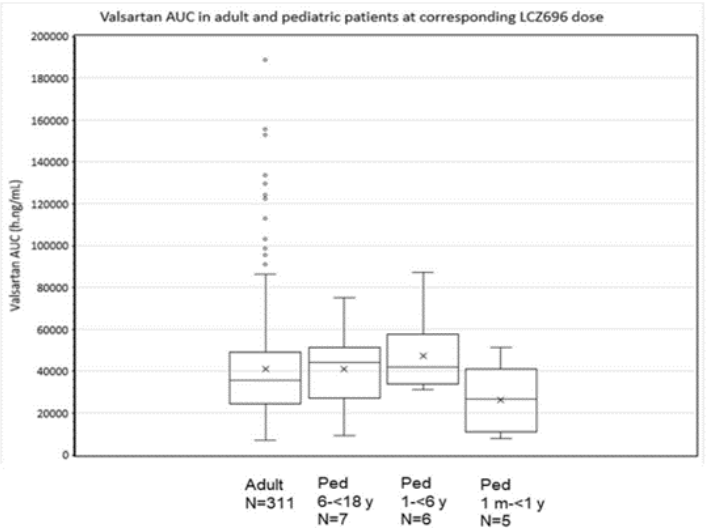
Adult：成人 HFrEF 患者（B2314 試験），200 mg bid

Ped 6-<18 y（B2319 試験，Part 1）：6 歳～18 歳未満の小児患者，3.1 mg/kg 単回

Ped 1-<6 y（B2319 試験，Part 1）：1 歳～6 歳未満の小児患者，3.1 mg/kg 単回

Ped 1 m-<1 y（B2319 試験，Part 1）：生後 1 ヵ月～1 歳未満の小児患者，1.6 mg/kg 単回

Figure 3-4　小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときのバルサルタンの AUC の比較（B2314 試験及び B2319 試験）



Source: B2319-Figure 11-8, HFrEF PopPK Update Report-Table 5-10

Adult：成人 HFrEF 患者（B2314 試験），200 mg bid

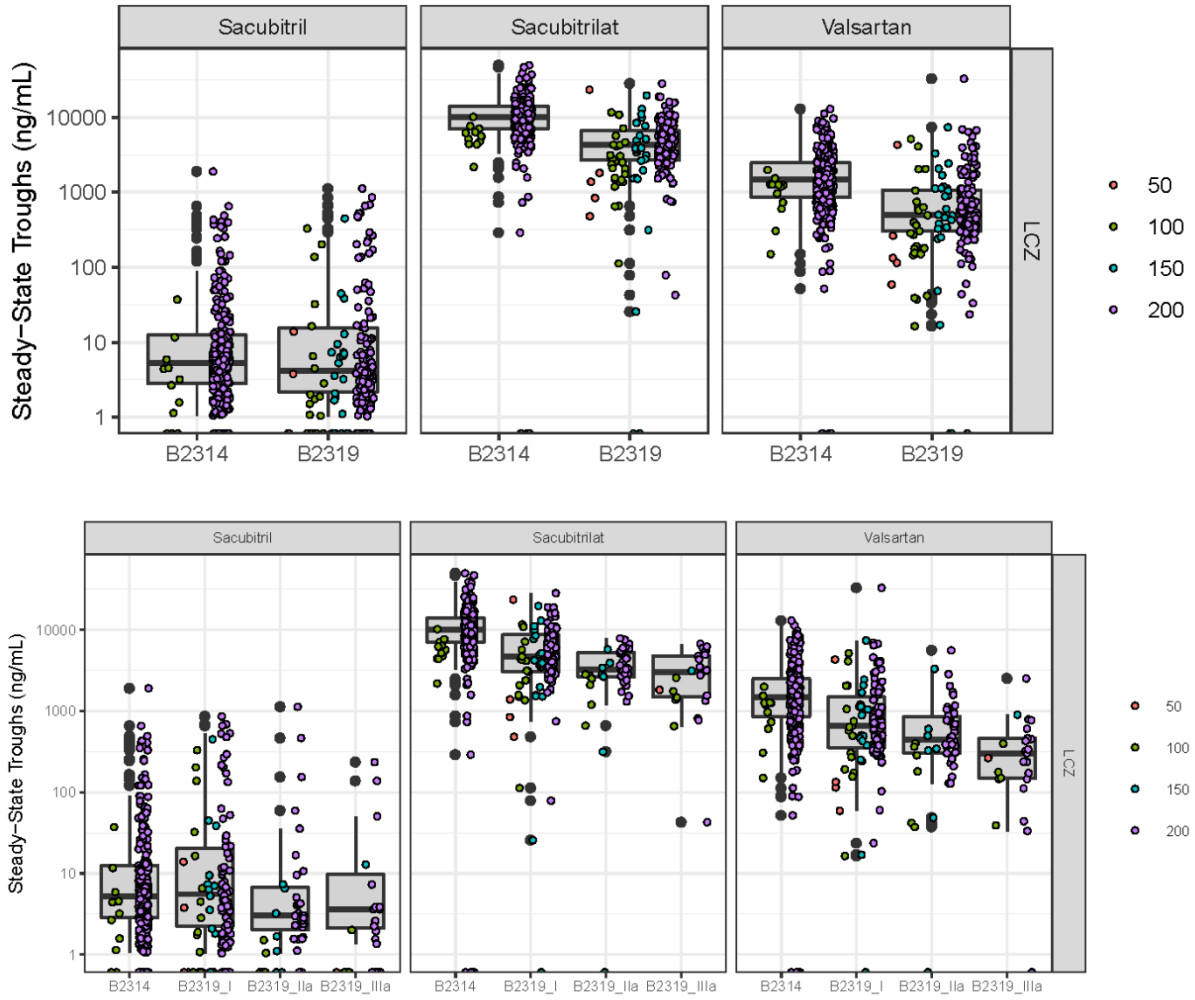
Ped 6-<18 y（B2319 試験，Part 1）：6 歳～18 歳未満の小児患者，3.1 mg/kg 単回

Ped 1-<6 y（B2319 試験，Part 1）：1 歳～6 歳未満の小児患者，3.1 mg/kg 単回

Ped 1 m-<1 y（B2319 試験，Part 1）：生後 1 ヵ月～1 歳未満の小児患者，1.6 mg/kg 単回

B2319 試験（Part 2）の定常状態におけるトラフ濃度と，成人 HFrEF 患者（B2314 試験）の定常状態におけるトラフ濃度を比較した結果を Figure 3-5 及び Figure 3-6 に示す。LCZ696 を投与したときの小児患者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。

Figure 3-5　小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの定常状態におけるトラフ濃度の比較［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験（修正年齢グループ）］

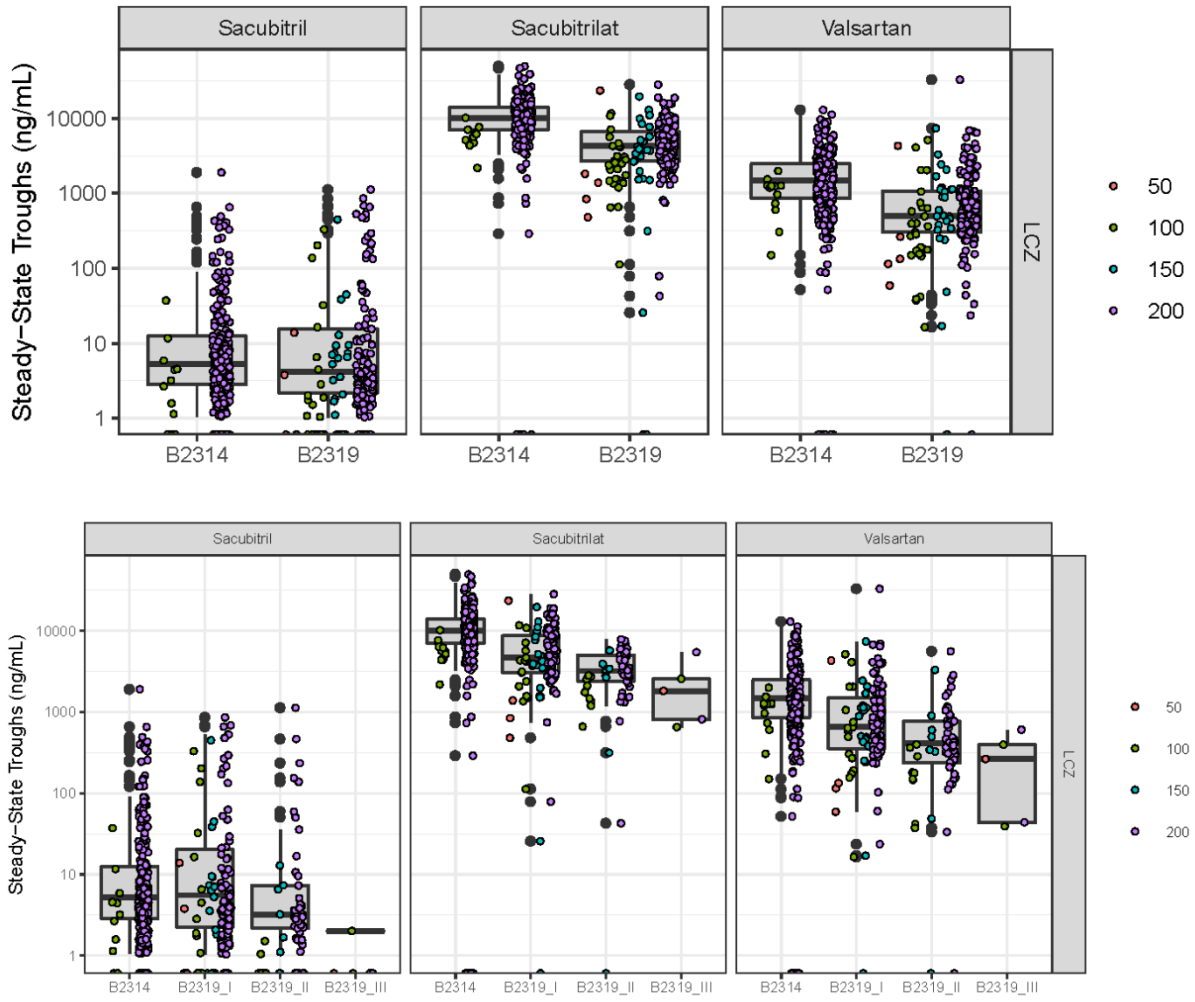


Source: Pediatric-HF PKPD Update Report-Figure 4-1

B2314：成人 HFrEF 患者，B2319_I：6 歳～18 歳未満，B2319_IIa：2 歳～6 歳未満，B2319_IIIa：生後 1 ヵ月～2 歳未満

LCZ696 の投与量：50 mg = 0.8 mg/kg，100 mg = 1.6 mg/kg，150 mg = 2.3 mg/kg，200 mg = 3.1 mg/kg

Figure 3-6 **小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの定常状態におけるトラフ濃度の比較［成人：B2314 試験及び小児：B2319 試験］**



Source: Pediatric-HF PKPD Update Report-Figure 8-9

B2314：成人 HFrEF 患者，B2319_I：6 歳～18 歳未満，B2319_II：1 歳～6 歳未満，B2319_III：生後 1 ヵ月～1 歳未満

LCZ696 の投与量：50 mg = 0.8 mg/kg，100 mg = 1.6 mg/kg，150 mg = 2.3 mg/kg，200 mg = 3.1 mg/kg

母集団解析

PopPK モデルを用いた，B2319 試験の Part 1 及び Part 2 の小児慢性心不全患者に 3.1 mg/kg bid 投与，及び B2314 試験の DCM 患者を含む成人 HFrEF 患者に 200 mg bid 投与したときの定常状態のサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの PKパラメータの推定値を Table 3-1 に示す。小児患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg で投与したときの定常状態における PK パラメータの推定値は，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。

Table 3-1 PopPK モデルによる小児慢性心不全患者及び成人 HFrEF 患者に LCZ696 を投与したときの定常状態における PK パラメータの推定値

PK parameter Mean ± SD	B2314	B2314（DCM）	B2319_1	B2319_2	B2319_3	B2319_2a	B2319_3a
サクビトリル							
n	332	52	112	77	13	49	41
AUCtau,ss (ng·h/mL)	3325 ± 3255	2393 ± 1625	2764 ± 2417	1483 ± 1874	1257 ± 785	1555 ± 2215	1326 ± 978
Cmax,ss (ng/mL)	1315 ± 935	1031 ± 690	846 ± 908	338 ± 230	447 ± 263	357 ± 252	350 ± 221
Cmin,ss (ng/mL)	63 ± 181	30 ± 75	72 ± 144	58 ± 149	22 ± 20	61 ± 176	43 ± 73
Racc	1.13 ± 0.41	1.07 ± 0.16	1.24 ± 0.51	1.58 ± 1.23	1.15 ± 0.10	1.57 ± 1.33	1.45 ± 0.90
Sacubitrilat							
n	332	52	112	77	13	49	41
AUCtau,ss (ng·h/mL)	136142 ± 49284	123689 ± 41428	114005 ± 46859	76754 ± 22311	100024 ± 26966	78348 ± 22102	82228 ± 26830
Cmax,ss (ng/mL)	12879 ± 4249	11830 ± 3680	11342 ± 3971	8360 ± 2244	10527 ± 2063	8661 ± 2215	8687 ± 2503
Cmin,ss (ng/mL)	9584 ± 4027	8544 ± 3299	7545 ± 3987	4791 ± 1808	6729 ± 2327	4767 ± 1790	5434 ± 2188
Racc	3.72 ± 2.37	3.15 ± 1.17	3.20 ± 2.11	3.88 ± 3.76	3.56 ± 1.86	3.78 ± 4.16	3.89 ± 2.69
バルサルタン							
n	332	52	113	77	13	49	41
AUCtau,ss (ng·h/mL)	31816 ± 16730	28790 ± 13613	31759 ± 22932	24184 ± 13877	28424 ± 13296	25494 ± 14562	23963 ± 12968
Cmax,ss (ng/mL)	3170 ± 1443	2941 ± 1208	3913 ± 2000	3684 ± 1372	4458 ± 1692	3852 ± 1434	3727± 1458
Cmin,ss (ng/mL)	2025 ± 1400	1746 ± 1105	1714 ± 1845	1083 ± 1044	1200 ± 944	1145 ± 1086	1047 ± 960
Racc	2.40 ± 1.10	2.13 ± 0.80	1.95 ± 1.13	1.54 ± 0.60	1.48 ± 0.55	1.54 ± 0.59	1.52 ± 0.59

Source: Pediatric-HF PopPK Update Report-Table 5-8, Table 5-9, Table 5-10

B2319_1：6 歳～18 歳未満，B2319_2：1 歳～6 歳未満，B2319_3：生後 1 ヵ月～1 歳未満，B2319_2a：2 歳～6 歳未満，B2319_3a：生後 1 ヵ月～2 歳未満

Racc：累積係数（定常状態の AUCtau / Day 1 の AUCtau）

3.4 日本人と非日本人の比較

B2319 試験（Part 1 及び Part 2）の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 bid 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の概要を Table 3-2 に示す。年齢グループは 6 歳～18 歳未満（Group 1），2 歳～6 歳未満（Group 2a），及び生後 1 ヵ月～2 歳未満（Group 3a）で要約した。

サクビトリルの曝露量は日本人小児患者の方が低い傾向がみられたが，非日本人小児患者の PK パラメータのばらつきは非常に大きく，日本人小児患者の値は非日本人小児患者のばらつきの範囲内であった。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。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 を投与したときの PK は日本人及び非日本人小児患者で同様と考えられた。また，累積係数はサクビトリルで 1.01～1.58，sacubitrilat で 2.07～4.76，及びバルサルタンで 1.22～1.96 であり，日本人と非日本人小児患者の間で大きな差はなかった。

年齢グループを 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）で比較した場合でも，日本人と非日本人の PK に大きな差はみられなかった（Table 3-3）。

Table 3-2 日本人及び非日本人小児慢性心不全患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg で bid 投与したときの定常状態における曝露量の推定値（B2319 試験，修正年齢グループ）

PK parameter Mean ± SD	B2319_1 非日本人	B2319_1 日本人	B2319_2a 非日本人	B2319_2a 日本人	B2319_3a 非日本人	B2319_3a 日本人
サクビトリル						
n	111	1	48	2	38	3
AUCtau,ss (ng·h/mL)	2770 ± 2430	2330	1640 ± 2250	547 ± 10.5	1400 ± 982	438 ± 60
Cmax,ss (ng/mL)	843 ± 912	1220	373 ± 265	232 ± 13.7	368 ± 219	121 ± 65.8
Cmin,ss (ng/mL)	72.7 ± 144	4.48	63.8 ± 177	1.97 ± 0.285	45.3 ± 75.2	6.99 ± 7.69
Racc	1.24 ± 0.509	1.01	1.58 ± 1.34	1.03 ± 0.00425	1.47 ± 0.926	1.14 ± 0.178
Sacubitrilat						
n	111	1	47	2	38	3
AUCtau,ss (ng·h/mL)	114000 ± 47000	145000	78900 ± 22400	65600 ± 718	80700 ± 24800	101000 ± 49100
Cmax,ss (ng/mL)	11300 ± 3980	14400	8680 ± 2260	8160 ± 296	8560 ± 2450	10300 ± 3140
Cmin,ss (ng/mL)	7530 ± 4000	9540	4820 ± 1810	3490 ± 45	5310 ± 1960	6970 ± 4580
Racc	3.21 ± 2.12	2.60	3.85 ± 4.23	2.07 ± 0.083	3.82 ± 2.63	4.76 ± 3.95

PK parameter Mean ± SD	B2319_1 非日本人	B2319_1 日本人	B2319_2a 非日本人	B2319_2a 日本人	B2319_3a 非日本人	B2319_3a 日本人
バルサルタン						
n	112	1	47	2	38	3
AUCtau,ss (ng·h/mL)	31900 ± 23000	21000	25800 ± 14800	17400 ± 4290	23500 ± 12200	29200 ± 24200
Cmax,ss (ng/mL)	3920 ± 2010	3390	3890 ± 1460	3070 ± 95.8	3700 ± 1470	4040 ± 1600
Cmin,ss (ng/mL)	1720 ± 1850	606	1170 ± 1100	549 ± 280	999 ± 873	1660 ± 1930
Racc	1.96 ± 1.14	1.27	1.55 ± 0.597	1.22 ± 0.109	1.49 ± 0.559	1.86 ± 1.04

Source: Pediatric-HF PopPK Update Report Japanese Addendum-Table 5-1
B2319_1：6 歳～18 歳未満，B2319_2a：2 歳～6 歳未満，B2319_3a：生後 1 ヵ月～2 歳未満
Racc：累積係数（定常状態の AUCtau / Day 1 の AUCtau）

Table 3-3 日本人及び非日本人小児慢性心不全患者に LCZ696 を 3.1 mg/kg で bid 投与したときの定常状態における曝露量の推定値（B2319 試験）

PK parameter Mean ± SD	B2319_1 非日本人	B2319_1 日本人	B2319_2 非日本人	B2319_2 日本人	B2319_3 非日本人	B2319_3 日本人
サクビトリル						
n	111	1	74	4	12	1
AUCtau,ss (ng·h/mL)	2770 ± 2430	2330	1560 ± 1910	502 ± 66.6	1330 ± 774	400
Cmax,ss (ng/mL)	843 ± 912	1220	353 ± 241	193 ± 50.7	480 ± 245	53.1
Cmin,ss (ng/mL)	72.7 ± 144	4.48	61.0 ± 151	2.29 ± 1.11	22.6 ± 21.1	15.8
Racc	1.24 ± 0.509	1.01	1.60 ± 1.25	1.03 ± 0.00911	1.14 ± 0.0894	1.34
Sacubitrilat						
n	111	1	73	4	12	1
AUCtau,ss (ng·h/mL)	114000 ± 47000	145000	77100 ± 22700	69800 ± 13200	95400 ± 22300	155000
Cmax,ss (ng/mL)	11300 ± 3980	14400	8360 ± 2300	8320 ± 592	10300 ± 1890	13800
Cmin,ss (ng/mL)	7530 ± 4000	9540	4840 ± 1830	3970 ± 1240	6290 ± 1770	12000
Racc	3.21 ± 2.12	2.60	3.96 ± 3.85	2.29 ± 0.502	3.08 ± 0.754	9.28
バルサルタン						
n	112	1	73	4	12	1
AUCtau,ss (ng·h/mL)	31900 ± 23000	21000	24600 ± 14100	16500 ± 4810	26100 ± 10700	56600
Cmax,ss (ng/mL)	3920 ± 2010	3390	3720 ± 1400	3100 ± 103	4340 ± 1710	5890
Cmin,ss (ng/mL)	1720 ± 1850	606	1110 ± 1060	552 ± 306	978 ± 525	3860
Racc	1.96 ± 1.14	1.27	1.56 ± 0.609	1.24 ± 0.138	1.35 ± 0.289	3.05

Source: Pediatric-HF PopPK Update Report Japanese Addendum-Table 5-2
B2319_1：6 歳～18 歳未満，B2319_2：1 歳～6 歳未満，B2319_3：生後 1 ヵ月～1 歳未満
Racc：累積係数（定常状態の AUCtau / Day 1 の AUCtau）

3.5 医薬品の相互作用

本申請に際して新たな試験は実施していない。医薬品の相互作用については初回申請時に評価済みであり，以下に要約する（1.13.1-1-2.5-3.1.3 項）。

3.5.1 *In vitro* 試験

サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンは，CYP による顕著な代謝を受けず，臨床的に意味のある濃度において，各 CYP 分子種に対する顕著な阻害又は誘導作用を示さないことから，CYP の阻害薬，誘導薬，並びに基質となる併用薬との間で臨床的に重要な薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。サクビトリルは有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 を阻害し，sacubitrilat は OATP1B1 を阻害する。また，sacubitrilat 及びバルサルタンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。

3.5.2 *In vivo* 試験

日本人及び外国人健康被験者を対象に LCZ696 と併用される可能性が高い循環器系又は糖尿病治療薬等の薬剤，及び代謝酵素又はトランスポーターに影響を及ぼす薬剤を用いた薬物間相互作用試験がこれまでに完了している。LCZ696 とアムロジピン，カルベジロール，ヒドロクロロチアジド，メトホルミン，経口避妊薬，ワルファリン，オメプラゾール，ジゴキシン，シルデナフィル，及びフロセミドとの間に臨床的に重要な薬物間相互作用は認められなかった。

LCZ696 とアトルバスタチンを併用投与したとき，アトルバスタチン及びその活性代謝物の Cmax 及び AUC が増加した。このとき，sacubitrilat 及びバルサルタンの PK に大きな変化は認められなかった。シンバスタチンとの併用投与ではいずれの PK にも変動は認められなかったものの，LCZ696 との併用投与によりアトルバスタチンを含む 3-ヒドロキシ-3-メチルグリタリル補酵素 A 還元酵素阻害剤の血中濃度が上昇する可能性が示唆された。

4 特別な試験

該当なし

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧 7
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.2 有効性を評価した臨床試験の概略 10
1.2.1 小児慢性心不全対象第 II/III 相試験（PANORAMA-HF 試験，評価資料） 10
1.2.2 成人 HFrEF 対象第 III 相試験（PARADIGM-HF 試験，参考資料） 17
1.3 有効性の評価方法 18
1.3.1 解析対象集団 18
1.3.2 評価項目 19
1.3.3 解析方法 22
1.3.4 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討 25
1.3.5 部分集団の検討 26
2 個々の試験結果の要約 27
3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1 試験対象集団 27
3.1.1 被験者の内訳 27
3.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性 29
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 33
3.2.1 主要評価項目 33
3.2.2 副次評価項目 36
3.2.3 探索的評価項目 40
3.2.4 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討 48
3.3 部分集団における結果の比較 57
3.3.1 日本人集団の有効性 57
3.3.2 部分集団別の有効性 66
3.3.3 投与量別の有効性 71
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
4.1 主要試験（PANORAMA-HF 試験）の用法・用量の設定根拠 79
4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠 80
5 効果の持続，耐薬性 82

表一覧

Table 1-1 有効性を評価した臨床試験 9
Table 1-2 二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Group 1 及び 2） 13
Table 1-3 二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Group 3） 13
Table 1-4 8 ヵ月後（32 週時）の主要評価項目の各投与群及びカテゴリーで想定される患者割合（%） 16
Table 1-5 12 ヵ月後（52 週時）の主要評価項目の各投与群及びカテゴリーで想定される被験者割合（%） 16
Table 1-6 Global rank endpoint 20
Table 1-7 年齢区分 22
Table 3-1 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 1，eligible set） 28
Table 3-2 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Randomized set） 28
Table 3-3 治験薬の投与状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Randomized set） 29
Table 3-4 人口統計学的特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 30
Table 3-5 心不全の病歴（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 31
Table 3-6 ベースラインの疾患特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 32
Table 3-7 ベースラインの NYHA／Ross 機能分類（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別） 32
Table 3-8 Global rank endpoint の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 34
Table 3-9 Global rank endpoint の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 35
Table 3-10 Category 1 又は 2 すべてのイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 36
Table 3-11 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） 37
Table 3-12 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） 38
Table 3-13 ベースライン及び 52 週時の NYHA／Ross 機能分類（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別） 38
Table 3-14 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 39
Table 3-15 ベースライン及び 52 週時の PGIS（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別） 40
Table 3-16 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 41
Table 3-17 ベースライン又はその後の NT-proBNP の変化と臨床イベント発現の関連（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS） 42
Table 3-18 ベースライン及び 52 週時の NT-proBNP（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別） 43

Table 3-19 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 3-20 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）.....46
Table 3-21 PGIC のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....47
Table 3-22 NT-proBNP のベースラインからの変化（PARADIGM-HF 試験，FAS）.....50
Table 3-23 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（PARADIGM-HF 試験，FAS）.....53
Table 3-24 NT-proBNP のベースライン値及び投与後 1 ヵ月時点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（PARADIGM-HF 試験，FAS）.....54
Table 3-25 心不全の病因別，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（PARADIGM-HF 試験，FAS）.....55
Table 3-26 ベースライン又はその後の NT-proBNP の変化と臨床イベント発現の関連（PARADIGM-HF 試験，PANORAMA-HF 試験，FAS）.....56
Table 3-27 NT-proBNP のベースラインからの変化（PARADIGM-HF 試験，PANORAMA-HF 試験，FAS）.....56
Table 3-28 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Randomized set，日本人集団）.....57
Table 3-29 人口統計学的特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....58
Table 3-30 心不全の病歴（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....58
Table 3-31 ベースラインの疾患特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....60
Table 3-32 ベースラインの NYHA／Ross 機能分類（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団，修正年齢グループ別）.....60
Table 3-33 Global rank endpoint の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....61
Table 3-34 Category 1 又は 2 のイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....62
Table 3-35 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，日本人集団）.....63
Table 3-36 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，日本人集団）.....63
Table 3-37 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....64
Table 3-38 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....64

Table 3-39 PGIC のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）.....65
Table 3-40 最後に記録された投与量レベル別の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Safety set）.....71
Table 3-41 Global rank endpoint の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 4）.....72
Table 3-42 Global rank endpoint の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 4）.....73
Table 3-43 Global rank endpoint の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 3）.....73
Table 3-44 Category 1 又は 2 すべてのイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 4）.....74
Table 3-45 Category 1 又は 2 すべてのイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 3）.....75
Table 3-46 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，Last recorded Dose Level 4）.....76
Table 3-47 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，Last recorded Dose Level 3）.....76
Table 3-48 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 4）.....77
Table 3-49 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 3）.....77
Table 3-50 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 4）.....78
Table 3-51 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 3）.....78
Table 4-1 米国の添付文書における LCZ696 用量（1 回投与量）.....81

図一覧

Figure 1-1 PANORAMA-HF 試験デザイン.....10
Figure 1-2 試験デザイン（PARADIGM-HF）.....18
Figure 3-1 NT-proBNP の推移（幾何平均値+/- 95%CI）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....41
Figure 3-2 Group 1: NT-proBNP の推移（幾何平均値+/- 95%CI）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....44
Figure 3-3 Group 2a: NT-proBNP の推移（幾何平均値+/- 95%CI）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....44
Figure 3-4 Group 3a: NT-proBNP の推移（幾何平均値+/- 95%CI）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）.....45

Figure 3-5 GUIDE IT: 100 人年あたりのイベント発現率（死因を問わない死亡，心血管死又は心不全による入院）.....50
Figure 3-6 各評価時点における LCZ696 群及びエナラプリル群の NT-proBNP 値.....52
Figure 3-7 NT-proBNP のベースラインから投与 1 ヵ月時の変化カテゴリー別の臨床イベント発現リスクへの影響.....52
Figure 3-8 独立判定による Global rank endpoint（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，部分集団別）.....67
Figure 3-9 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，部分集団別）.....68
Figure 3-10 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，部分集団別）.....69
Figure 3-11 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，部分集団別）.....70

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
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）
bid	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
CV	cardiovascular	心血管
DMC	data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
DCM	dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺
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
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
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
IQR	interquartile range	四分位範囲
IRCE	investigator reported clinical event	試験担当医師報告によるイベント
IRT	interactive response technology	双方向自動応答技術
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOCF	last observation carried forward	-
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVSD	left ventricular systolic dysfunction	左室収縮機能障害
LWYY	Lin,Wei,Ying and Yang	-
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）
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

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	-
PGIC	Patient Global Impression of Change	-
PGIS	Patient Global Impression of Severity	-
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	-
QOL	quality of life	生活の質
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
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	緊急安全対策
VAD	ventricular assistance device	補助人工心臓
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 背景及び概観

1.1 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，左室収縮機能障害（LVSD）による心不全を有する小児患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満）を対象に実施した第 II/III 相試験（B2319 試験，以下 PANORAMA-HF 試験）の結果，並びに医薬品規制調和国際会議（ICH） E11A「小児用医薬品開発における外挿」ガイドライン案に示す原則に沿って，成人の左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者で確立された試験結果の外挿によるエビデンスに基づき評価した。

本申請では，PANORAMA-HF 試験を評価資料とし，成人試験結果の外挿には成人 HFrEF 患者を対象として外国で実施した第 III 相試験（B2314 試験，以下 PARADIGM-HF 試験）を参考資料として用いた。なお，LCZ696 は，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を取得しており，PARADIGM-HF 試験はその申請時評価資料として提出済みであるため，当該試験の結果について再掲はしない。ただし，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は 3.2.4 項に示す。

Table 1-1　有効性を評価した臨床試験

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 （うち日本人 6 名） エナラプリル群: 190 名 （うち日本人 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** 二重盲検治療期: 52 週間
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

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 有効性を評価した臨床試験の概略

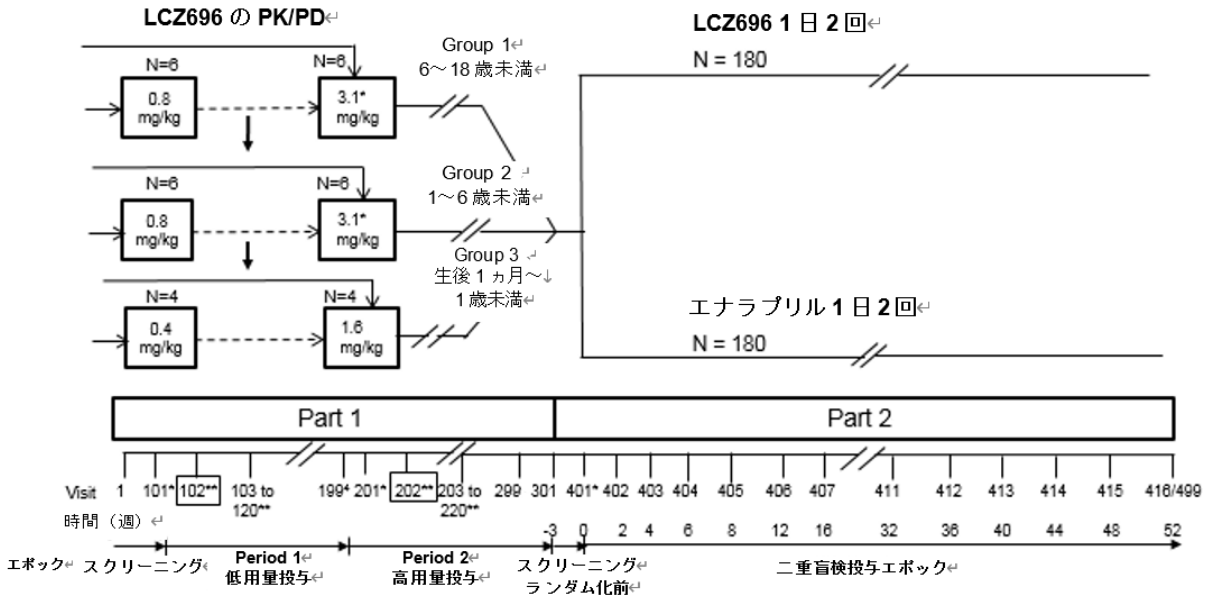
1.2.1 小児慢性心不全対象第 II/III 相試験（PANORAMA-HF 試験，評価資料）

PANORAMA-HF 試験は，LVSD による心不全を有する小児患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満）を対象とし，LCZ696 の安全性，忍容性，薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討する Part 1（多施設共同，非盲検試験）と，LCZ696 を 52 週間投与したときの有効性及び安全性についてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬エナラプリルを対照として比較検討する Part 2（ランダム化，二重盲検，並行群間比較，実薬対照試験）からなる試験であった。本試験は，小児慢性心不全患者を対象としてこれまでに実施された最大規模の試験であり，Part 2 では 375 名が治験薬の投与を受けた。52 週時の最終解析で，LCZ696 が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。

試験デザイン: Part 1 及び Part 2

Part 1 及び Part 2 から構成される PANORAMA-HF 試験のデザインを Figure 1-1 に示す。試験の詳細は第 5 部の試験総括報告書に示した。

Figure 1-1 PANORAMA-HF 試験デザイン



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の Group 1（6 歳～18 歳未満）から，より年少の Group 2（1 歳～6 歳未満），次いで Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）の順で時期をずらして段階的に行い LCZ696 を投与した。LCZ696 の成人に対する 1 回用量である 50 mg（開始用量）及び 200 mg（最高用量）と同等の用量（体重換算した 1 回用量）を各年齢グループにそれぞれ投与したときの安全性，PK 及び PD を検討した。目標被験者数は，Group 1 及び 2 では各 12 名（低用量，高用量 各 6 名），Group 3 では 8 名（低用量，高用量 各 4 名）とした。

Group 1 及び 2 の被験者には，最初に LCZ696 0.8 mg/kg（Cohort 1）を，次いで LCZ696 3.1 mg/kg（Cohort 2）をそれぞれ単回投与した後の PK 及び PD 評価を行った。LCZ696 0.8 mg/kg の単回投与を受けた被験者は，忍容性に応じ，任意で続いて LCZ696 3.1 mg/kg の単回投与を受けることが可能であった。被験者は LCZ696 3.1 mg/kg 単回投与に適格となる基準を満たすため，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。LCZ696 0.8 mg/kg を単回投与した被験者が LCZ696 3.1 mg/kg の投与に適さない又は投与を辞退した場合，LCZ696 3.1 mg/kg を投与するために新たに被験者を組み入れた。

Group 3 は，生後 1 ヵ月～1 歳未満の低年齢層であり曝露量がより高くなると予想されたため，Group 1 及び 2 で用いた半量を使用し，最初に LCZ696 0.4 mg/kg（Cohort 1）を，次いで LCZ696 1.6 mg/kg（Cohort 2）をそれぞれ単回投与した後の PK 及び PD 評価を行った。LCZ696 0.4 mg/kg の単回投与を受けた被験者は，忍容性に応じ，任意で続いて LCZ696 1.6 mg/kg の単回投与を受けることが可能であった。被験者は LCZ696 1.6 mg/kg 単回投与に適格となる基準を満たすため，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。LCZ696 0.4 mg/kg を単回投与した被験者が LCZ696 1.6 mg/kg の投与に適さない又は投与を辞退した場合，LCZ696 1.6 mg/kg を投与するために新たに被験者を組み入れた。

独立データモニタリング委員会（DMC）は，Part 1 のすべての年齢グループの 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（Group 1 及び 2：3.1 mg/kg，Group 3：1.6 mg/kg）を確認した。一方，FDA は，Part 1 のデータ及び各年齢グループでの目標用量を確認し，Group 3 で検討した目標用量（1.6 mg/kg）よりも高い目標用量（2.3 mg/kg）を推奨した。DMC 及び FDA との合意に基づき，Group 3 の目標用量を当初予定していた 1.6 mg/kg から 2.3 mg/kg に増量した。なお，Part 1 の Group 3 の高用量群（1.6 mg/kg）の 2 名で低血圧の有害事象が発現した。Part 1 では高用量を単回投与したのに対して，Part 2 では治験薬を段階的に増量することから，Part 2 の Group 3 における低血圧の発現リスクは低いと考えられるが，Part 2 の Group 3 の被験者で低血圧が発現するリスクを軽減するとともに，これらの被験者における低血

圧を確認するため治験実施計画書を改訂し，Part 2 の Group 3 での最初の漸増期間中に低血圧の安全性モニタリングを追加した。本改訂では，Part 2 の期間中に 1 歳になり，2.3 mg/kg bid に忍容性がある Group 3 の被験者について，用量を 3.1 mg/kg bid に漸増できることとした。

DMC 及び FDA いずれも，各年齢グループについて，Part 2 への患者の登録開始を妨げる安全性上の懸念がないことを確認した。

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。

試験に組み入れられた被験者を LCZ696 群又はエナラプリル群にランダムに割り付け，52 週間治験薬を投与した。目標被験者数は各群 180 名とし，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，クラス III/IV）により被験者を層別化した。各年齢グループでの LCZ696 の目標用量は，Part 1 で得られた PK/PD の結果に基づいて選択した。治験薬は，安全性モニタリング基準に基づき忍容性（症候性低血圧，腎機能悪化，又は高カリウム血症等の有害事象がみられない場合）に応じて治験薬の用量を目標用量まで盲検下で漸増した。なお，Part 1 から移行した被験者（10 名）については，最長 3 週間のスクリーニング期に Part 2 への適格性を再評価した。

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（Level 1）又は 1.6 mg/kg bid（Level 2），1 歳未満の被験者（Group 3）では 0.8 mg/kg bid（Level 1x）又は 1.2 mg/kg bid（Level 2x）とした。目標用量は，Group 1 及び 2 で 3.1 mg/kg bid（Level 4），Group 3 で 2.3 mg/kg bid（Level 4x）とした。試験中に 1 歳になった被験者は，さらに 3.1 mg/kg bid（Level 5x）まで増量することができた（Table 1-2，Table 1-3）。

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（Level 1）又は 0.1 mg/kg bid（Level 2），Group 3 では 0.05 mg/kg bid（Level 1x）又は 0.075 mg/kg bid（Level 2x）とした。目標用量は，Group 1 及び 2 で 0.2 mg/kg bid（Level 4），Group 3 で 0.15 mg/kg bid（Level 4x）とした。試験中に 1 歳になった被験者は，さらに 0.2 mg/kg bid（Level 5x）まで増量することができた（Table 1-2，Table 1-3）。

Table 1-2 二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Group 1 及び 2）

小児用製剤の用量	エナラプリルの用法・用量	LCZ696 の用法・用量†
Level 1	0.05 mg/kg bid	0.8 mg/kg bid
Level 2	0.1 mg/kg bid	1.6 mg/kg bid
Level 3	0.15 mg/kg bid	2.3 mg/kg bid
Level 4	0.2 mg/kg bid	3.1 mg/kg bid
成人用製剤の用量	**エナラプリルの用法・用量**	**LCZ696 の用法・用量†**
Level 1	2.5 mg bid	50 mg bid
Level 2	5 mg bid	100 mg bid
Level 3	7.5 mg bid	150 mg bid
Level 4	10 mg bid	200 mg bid

†LCZ696 の目標用量である 3.1 mg/kg（Level 4）は，Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。表に示した LCZ696 のその他の用量は，LCZ696 の目標用量である 3.1 mg/kg bid 投与及び Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。

Table 1-3 二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Group 3）

小児用製剤の用量	エナラプリルの用法・用量	LCZ696 の用法・用量†
Level 1x	0.05 mg/kg bid	0.8 mg/kg bid
Level 2x	0.075 mg/kg bid	1.2 mg/kg bid
Level 3x	0.1 mg/kg bid	1.6 mg/kg bid
Level 4x	0.15 mg/kg bid	2.3 mg/kg bid

†LCZ696 の目標用量である 2.3 mg/kg（Level 4x）は，Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。表に示した LCZ696 のその他の用量は，LCZ696 の目標用量である 2.3 mg/kg bid 投与及び Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。

試験期間中に 1 歳になった Group 3 の被験者では，用量を Level 5x（LCZ696 3.1 mg/kg bid，エナラプリル 0.2 mg/kg bid）への増量を検討。

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。また，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で，単心室又は体心室が右室の心不全患者では転帰が異なることが示されたことから（Shaddy et al. 2007），PANORAMA-HF 試験では両心室を有し体心室左室で LVSD による心不全患者を対象とした。LVSD による小児心不全患者は，拡張型心筋症（DCM）を伴う成人 HFrEF 患者と疾患特性及び経過が類似している。

PANORAMA-HF 試験には，入院又は外来で LVSD（LVEF ≤ 45%又は左室内径短縮率 ≤ 22.5%, Part 2 では LVEF ≤ 40%又は左室内径短縮率 ≤ 20%の患者の割合を約 80%とした）を有する生後 1 ヵ月～18 歳未満の小児慢性心不全患者を組み入れた。その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 クラス II～IV（6 歳～18 歳未満）又は Ross クラス II～IV（生後 1

ヵ月～6 歳未満），体心室左室を有する二心室の患者であることとした。主な除外基準は，単心室又は体心室右室の患者，拘束型又は肥大型心筋症を有する患者であることとした。

主要評価項目

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，主要評価項目として Global rank endpoint を用い，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，Patient Global Impression of Severity（PGIS）及び Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）の身体機能ドメインにより評価する（詳細 1.3.2 項）。

対照薬（エナラプリル）の選択

エナラプリルは国内外ともに小児心不全に対する適応はないものの，標準治療薬として実臨床で広く使用されている ACE 阻害薬であり（Jayaprasad 2016），WHO により小児慢性心不全に不可欠な医薬品として分類されているため（Grenier et al. 2000，Beggs et al. 2008），PANORAMA-HF 試験では倫理的観点からその使用を禁止することができなかった。さらに，ネプリライシン（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，NEP 阻害薬である LCZ696 と ACE 阻害薬を併用投与することができず，標準治療（エナラプリル）にプラセボ対照を上乗せして試験をデザインすることはできなかった。これらの理由から，実薬であるエナラプリルを対照とした試験デザインとした。

外国では小児心不全の治療としてエナラプリルは通常 0.1 mg/kg/日～0.5 mg/kg/日の用量で使用されており（Das 2018），国内でもエナラプリルは小児慢性心不全の適応を持たないものの，治療ガイドラインではその一般的な用法用量として 0.1 mg/kg/日～0.4 mg/kg/日を 1 日 1～2 回に分割して服用すると記載されている（村上 他 2015）。したがって，日本人被験者が PANORAMA-HF 試験に参加するに際して大きな懸念はないと考えられた。

エナラプリルは，成人 HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験でも対照薬として使用されたため，成人で得られた有効性及び安全性データと PANORAMA-HF 試験の小児慢性心不全患者から得られたデータの比較が可能である。

投与期間の設定根拠

PANORAMA-HF 試験での治験薬の投与期間（52 週）は，成人 HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験で，以下に示すエンドポイントにおいて投与開始 4～6 ヵ月という早い時期から LCZ696 が有効であることが示されたことに基づき設定した。

- 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に関して，投与開始 6 ヵ月という早い時期から Kaplan-Meier 生存曲線に持続的な群間差がみられた（B2314 試験-Figure 14.2-1.2）。
- ベースラインから 4 ヵ月後の Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire による評価で，エナラプリル群と比較して LCZ696 群でより心不全症状の悪化及び身体的制限に減少が認められた（B2314 試験-Table 14.2-3.21）。
- 投与開始 4 ヵ月後の Global Assessment 及び NYHA 心機能分類のいずれにおいても，エナラプリル群と比較して LCZ696 群でより多くの被験者に改善が見られ，悪化した被験者は少なかった（B2314 試験-Table 14.2-3.19）。

PARADIGM-HF 試験での経験に基づき，低血圧，高カリウム血症，腎機能障害，血管浮腫，及び肝毒性等の注目すべき安全性については 52 週間で評価可能であり，また，成長期小児の 1 年間（52 週間）の成長と安全性に関するデータも得られると考えた。

被験者数の設定

Part 1

成人慢性心不全患者を対象に実施した試験（CLCZ696A2117 試験）では，体重で標準化した sacubitrilat の曝露量の変動係数は 37.1%，体重で標準化したバルサルタンのクリアランス及び分布容積の変動係数はそれぞれ 39.4%及び 49.6%であった。Part 1 での被験者数は，変動係数を 49.6%，PANORAMA-HF 試験の 3 つの年齢区分の被験者データ数を Group 1，2 では各 12 名（低用量，高用量それぞれ各 6 名），Group 3 では 8 名（低用量，高用量それぞれ各 4 名）と想定した場合に，クリアランス及び分布容積の幾何平均の 95%信頼区間（CI）が 80%の確率で点推定値の 60%～140%の範囲に収まるように設定した。

Part 2

PANORAMA-HF 試験の主要評価項目では，投与開始 12 ヵ月後（52 週時）までの状態を基に被験者を 5 つのカテゴリーに分類した。Category 1，2 及び 5 については，小児慢性心不全患者を対象として実施されたカルベジロールの試験（Shaddy et al. 2007）での部分集団解析のカルベジロール群及びプラセボ群の結果が，PANORAMA-HF 試験の LCZ696 群とエナラプリル群に類似すると想定した。Category 3 及び 4 については，投与群ごとに残りの被験者割合を 2 つのカテゴリーにほぼ均等に分けた。カルベジロール試験の投与期間は 8 ヵ月であったことから，

PANORAMA-HF 試験で投与開始 8 ヵ月後（32 週時）の各群の被験者割合を想定した（Table 1-4）。

Table 1-4　8 ヵ月後（32 週時）の主要評価項目の各投与群及びカテゴリーで想定される患者割合（%）

カテゴリー		LCZ696 群	エナラプリル群
Category 1	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	6	9
Category 2	心不全の悪化: 心不全の治療強化が必要な症状及び徴候と定義	10	13
Category 3	NYHA／Ross 機能分類又は PGIS の悪化	9	14
Category 4	NYHA／Ross 機能分類及び PGIS の変化なし	11	13
Category 5	NYHA／Ross 機能分類又は PGIS の改善（いずれも悪化なし）	64	51

PANORAMA-HF 試験の主要評価時点である投与開始 12 ヵ月後（52 週時）の想定として Category 1 及び 2 は指数分布を仮定し，治療期間を 8 ヵ月から 12 ヵ月に延長してイベントを発現した被験者割合を算出し，Category 3，4 及び 5 は各投与群の残りの被験者割合を前述の投与開始 8 ヵ月後の 3 つのカテゴリー間の比で分けた。結果を以下の Table 1-5 に示す。なお，2 群間の差は Mann-Whitney オッズで 0.753 となる。

Table 1-5　12 ヵ月後（52 週時）の主要評価項目の各投与群及びカテゴリーで想定される被験者割合（%）

カテゴリー		LCZ696 群	エナラプリル群
Category 1	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 VAD/ECMO/機械換気/大動脈内バルーンポンプが必要	9	13
Category 2	心不全の悪化: 心不全の治療強化が必要な症状及び徴候と定義	15	19
Category 3	NYHA／Ross 機能分類又は PGIS の悪化	8.1	12.2
Category 4	NYHA／Ross 機能分類及び PGIS の変化なし	10.0	11.3
Category 5	NYHA／Ross 機能分類又は PGIS の改善（いずれも悪化なし）	57.9	44.5

主要評価項目は，層別 Wilcoxon 順位和検定（Kawaguchi et al. 2011）を用いて第一種の過誤確率 5%（両側）で解析を行った。Table 1-5 に示した分布の場合，nQuery の順序のあるカテゴリーデータのための検定（Mann-Whitney 検定／Wilcoxon 順位和検定）を用いると，被験者数 1 群 177 名（合計 354 名）で検出力は約 70%となるが，Global rank endpoint を用いると検出力の増加が見込まれる。検出力の正確な増加量は 5 つの各カテゴリー内の順位付けに依存するが，Mann-Whitney 検定／Wilcoxon 順位和検定で 50%超の検出力がある場合に Global rank endpoint を用いる

と検出力は 10%～20%増加することがシミュレーションで示されている（Sun et al. 2012）。これらのことから，PANORAMA-HF 試験は少なくとも 80%の検出力があると想定した。

約 50%の被験者（かつ，各年齢グループで 36 名以上の被験者）が試験を完了した時点で中間解析を計画しており，中間解析を実施することにより増加する第一種の過誤確率を考慮して被験者数を更に追加した。この中間解析は，中間解析時に顕著な有効性が認められた場合に PANORAMA-HF 試験を早期に中止することを可能にするために計画し実施した。O'Brien-Fleming 停止境界の Lan-DeMets による α 消費関数を用いると，被験者数各群 180 名（計 360 名）の場合，1 回の中間解析を含む主要評価項目の検定の検出力は 80%以上となる。

日本人被験者数設定とその限界

小児慢性心不全の病因となる頻度の高い疾患は先天性心疾患及び心筋症の 2 つである（Sharma et al. 2003，Andrews et al. 2008）。先天性心疾患による心不全では単心室や体心室が右室の患者が多いことから，LVSD による小児心不全の参加可能患者数は限られると想定された。

そこで，[redacted]の助言も受け，20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月に[redacted]，[redacted]，[redacted]等，延べ約[redacted]施設を対象に実施可能性調査を実施した。その結果，[redacted]間の登録期間とした場合に PANORAMA-HF 試験に参加可能と回答があったのは[redacted]施設であり，候補となる患者数は 1 施設あたり[redacted]名がほとんどで，選択・除外基準に合致し Part 2 へ参加可能な患者数はわずか[redacted]名程度と見込まれた。さらに，小児試験では保護者からの同意取得が必要で，同意を得ることが極めて困難であること等を考慮すると，実施可能例数は[redacted]名程度と予測された。

1.2.2 成人 HFrEF 対象第 III 相試験（PARADIGM-HF 試験，参考資料）

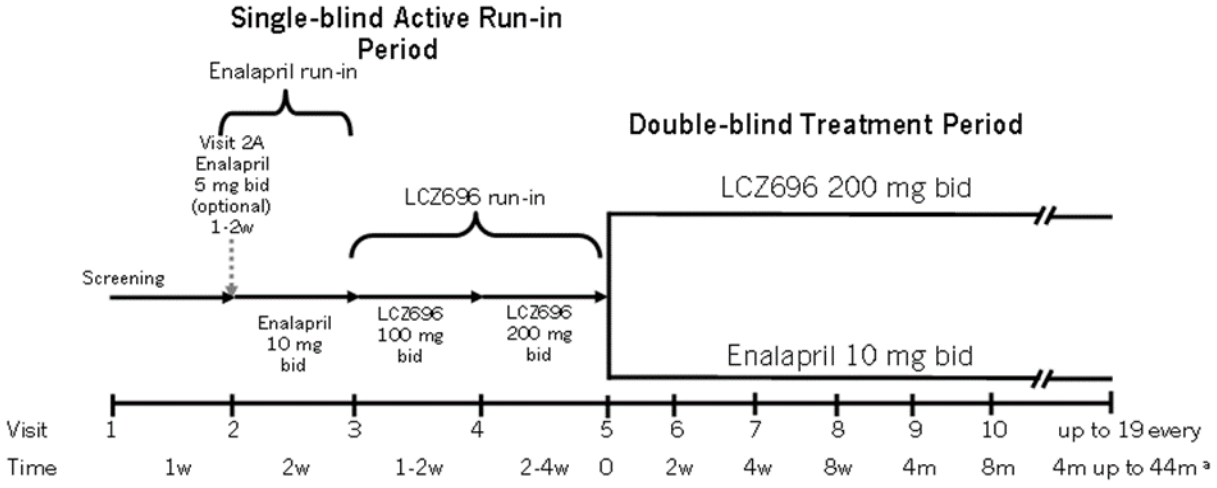
PARADIGM-HF 試験は，成人 HFrEF 患者（試験開始時は LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1 で LVEF ≤ 35%に変更）を対象に，心血管死又は心不全による入院からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間を評価指標として LCZ696 200 mg bid 投与のエナラプリル 10 mg bid 投与に対する優越性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較試験である。

本試験はスクリーニング期（1 週間），単盲検実薬投与観察期（計 5～10 週間），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された。本試験の投与期間は event-driven とし，主要評価項目である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に該当するイベントを発現した被験者が予定の数（2,410 名，治験薬の投与継続の有無は問わない）に到達するまで，又は試験が早期終了するまで（事前に設定した有効性又は無益性の基準に達するまで），観察及びデータ収集を継続することとした。試験デザインを Figure 1-2 に示す。

本試験では有効性及び安全性の早期確認を目的に，事前に計画された中間解析を実施し，事前に設定した有効性又は無益性の基準に該当した場合は試験を早期終了する計画とし，有効性の第 3 回中間解析で LCZ696 のエナラプリルに対する優越性が検証できる可能性が示されたため，独

立した外部のデータモニタリング委員会の勧告により試験を早期終了した（データカットオフ日 2014 年 3 月 31 日）。

Figure 1-2　　試験デザイン（PARADIGM-HF）



Source: B2314-Figure 9-1
w = week, m = month
a) 試験期間は約 44 ヵ月を見込んだが，実際の期間は event-driven とした。

1.3　　有効性の評価方法

本項では，主に PANORAMA-HF 試験 Part 2 で用いた有効性の評価項目，解析対象集団，及び解析方法の重要な項目を示し，詳細は試験総括報告書に示した。Part 1 の PK 及び PD の評価方法は「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。また，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については 1.3.4 項に示す。

1.3.1　　解析対象集団

PANORAMA-HF 試験 Part 2 で用いた主な解析対象集団は以下のとおりであった。

- Randomized set：治験薬投与の有無にかかわらず，ランダム化されたすべての被験者。
- Full analysis set（FAS）：ランダム化されたすべての被験者。ただし，ランダム化の基準を満たしていないが誤って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。FAS を有効性評価項目の主要な解析対象集団とした。
- Per protocol set（PPS）：FAS のうち二重盲検治療期中に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者。治験実施計画書からの重大な逸脱は，解析のために割付けコードを開鍵する前にあらかじめ規定した。有効性の主要解析の結果を裏付けるための補足的解析の対象集団とした。

1.3.2 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) 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) 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
4) Global rank endpoint の Category 1 又は 2 のイベントの発現（初回及び再発）

以下に，各項目の詳細を示す。

Global rank endpoint

Global rank endpoint は，Packer の複合スコア（Packer 2001）を基に，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方法を用いて設定した（Felker and Maisel 2010，Sun et al. 2012）。Packer の複合スコアは成人心疾患の臨床試験において用いられているスコアの 1 つであり（Chang et al. 2015），被験者を病状に応じて 3 つのカテゴリー（悪化，不変，改善）に分類する。

PANORAMA-HF 試験では Packer の複合スコアを基に，さらに機能状態を含めたカテゴリーを追加し 5 つに分類（Category 1～5）することで被験者の病状をより詳細に評価できるようにした。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 1-6 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 又は 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 及び PedsQL は，ベースライン及び最終評価時の評価を用いた。

Table 1-6 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 VAD/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	
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ている。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。Global rank endpoint の評価には，心不全に関連する健康関連 QOL に注目した身体機能評価を用いた。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）。

PGIS，PedsQL，PGIC の詳細は，試験総括報告書の 9.5.4.2 項に示した。

緊急安全対策（USM）に対する評価

PANORAMA-HF 試験用に包装したエナラプリル 5 mg 及び 10 mg 錠の分解生成物について，安定性試験で一部のロットで規格外製剤が認められた（規格要件である[redacted]%以下に対し実測値が[redacted]%）。当該ロットのエナラプリル 5 mg 及び 10 mg の有効期間 24 ヵ月が保証されず，それぞれの有効期間は 12 ヵ月及び 18 ヵ月とみなされた。当該ロットのエナラプリル 5 mg 及び 10 mg 錠が及ぼす影響を考慮し，予防措置として，予定された試験終了の[redacted]ヵ月前の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に緊急安全対策（USM）を実施した。エナラプリル 2.5 mg 錠及び LCZ696 錠は影響を受けなかった。USM（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の時点で投与を継続していた被験者のうち，治験薬の投与中止に至った被験者は 31 名（追跡調査期間 297 日～395 日）であった。Global rank endpoint に対する主要評価項目（USM 関連の投与中止時の Category 1 及び Category 2 の状態を含む）及びその他すべての評価項目について，統計解析計画書を改訂しデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）ま

でのデータを使用することとした（on-treatment 解析）。USM の影響を受けた被験者の投与終了後の評価を含む全データの解析を感度分析として実施した（B2319-Appendix 16.1.1-Protocol Appendix 15）。

なお，その後 USM で実施した調査により，実際にはエナラプリルの治験薬の品質に影響はなかったことが確認された。

1.3.3 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 1-7 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 1-7 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，クラス 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

- PPS 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 USM 関連のカットオフ日を考慮せずに再度実施した。

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

Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間は，イベントの初回発現日−ランダム化日+1 日と定義した。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 群の調整ハザード比（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。

2) NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化

NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化については，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。

また，NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化を，投与群，修正年齢グループ，及び来院時期別に要約した。Category 1 のイベント発現後の規定来院時の効果は，最悪値として補完した。

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は，NYHA／Ross 機能分類と同じ方法を用いて解析した。

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

PedsQL のベースラインからの変化は，MMRM を用い解析した。このモデルでは，修正年齢グループで層別化し，NYHA／Ross 機能分類，地域，投与群，visit（4，12，24，36，及び 52 週時の来院），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。患者報告及び保護者報告 PedsQL スコアで同様の解析を実施した。

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，5 歳～18 歳未満は被験者が報告し，生後 1 ヵ月～5 歳未満では保護者が報告した。

PGIC のベースラインからの変化量は，NYHA／Ross 機能分類と同じ方法（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。

4) Category 1 又は 2 のイベントの発現（初回及び再発）

Category 1 又は 2 のイベントの発現（初回及び再発）は，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比例率モデル（LWYY，Lin et al. 2000）を用いて解析した。発現率の比の推定値及びその両側 95% CI を算出した。

1.3.4 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) 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
2) NT-proBNP のベースラインからの変化
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) 臨床イベント発現

PANORAMA-HF 試験：Category 1 又は 2 のイベント発現

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：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

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。

2) 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。

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。

1.3.5 部分集団の検討

PANORAMA-HF 試験 Part 2 について，以下の部分集団解析を行った。

1) 日本人集団の有効性

有効性の各評価項目について，日本人を対象とした解析を行った。

2) 部分集団別の有効性

有効性の主要評価項目（Global rank endpoint）及び副次評価項目（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）について，以下の変数を用いて FAS に基づく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，生後 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（米国インディアン又はアラスカ先住民，不明，又はその他）
- 地域：米国，欧州，アジア/太平洋及びその他

さらに，COVID-19 パンデミックの影響を評価するため，以下の解析を実施した。

- 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）

3) 投与量別の解析

投与量別の有効性を検討するため，主要評価項目（Global rank endpoint）及び副次評価項目（NYHA／Ross 機能分類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）及び探

索的評価項目（NT-proBNP のベースラインからの変化）について投与量［各被験者の最後に記録された投与量レベル（Table 1-2，Table 1-3）］別に解析を行った。

2 個々の試験結果の要約

有効性を評価した PANORAMA-HF 試験の結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に，詳細は試験総括報告書に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では主に PANORAMA-HF 試験の Part 2 の結果を示し，日本人集団の結果は 3.3.1 項に示す。また，成人 HFrEF 患者（PARADIGM-HF 試験）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 3.2.4 項に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳

1) Part 1

スクリーニングを受けた 30 名のうち 26 名を試験に組み入れた。4 名の除外理由は，被験者又は保護者判断（2 名），有害事象及びスクリーニング不適格（各 1 名）であった（B2319-Table 14.1-1.1.1）。

被験者は，Cohort 1 又は Cohort 2 のみ，又は Cohort 1 及び Cohort 2 の両方で治験薬投与を受けることができた。17 名が低用量（Cohort 1 でカウント），18 名が高用量（Cohort 2 でカウント）の投与を受け，このうち各用量のそれぞれ 9 名が両用量の投与を受け Cohort 1 及び Cohort 2 の両方でカウントされた。また，2 名は両用量を投与されたが，投与順序が逆（最初に高用量投与し，次に低用量投与）であったため Cohort S とした。

Cohort 1 のうち 3 名が投与期間中［治験薬の単回投与（Visit 101/201）～約 1 ヵ月（Visit 103/203）］に試験を中止した。中止理由は，有害事象，追跡不能及び試験担当医師判断（各 1 名）であった。Cohort 2 及び Cohort S では中止例は認められなかった。

被験者の各年齢グループの分布は以下のとおりであった（B2319-Table 14.1-1.1.1.post01）。

- Group 1（6 歳～18 歳未満）：9 名（34.62%）
- Group 2（1 歳～6 歳未満）：9 名（34.62%）
- Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）：8 名（30.77%）

Table 3-1 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 1，eligible set）

Population: Overall Disposition/Reason	Dose Cohort 1 N = 17 n (%)	Dose Cohort 2 N = 18 n (%)	Dose Cohort S N = 2 n (%)	Total N = 26 n (%)
Received at least one dose of the study treatment	17 (100)	18 (100)	2 (100)	26 (100)
Patient status for dose associated period				
Completed	14 (82.35)	18 (100)	2 (100)	23
Discontinued (took study medication but did not complete the period)	3 (17.65)	0	0	3
Primary reason for discontinuing dose associated period				
Adverse event	1 (5.88)	0	0	1
Lost to follow-up	1 (5.88)	0	0	1
Physician decision	1 (5.88)	0	0	1

Source: B2319-Table 14.1-1.1.2，Table 14.1-1.1.1.post01

Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

A patient may appear in both dose cohort 1 and dose cohort 2.

2) Part 2

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）。6 名が技術的問題により試験を中止した。このうち 5 名（3 名，2 名）は USM によるものであった（1.3.2 項）。

FAS のうち 16 名（5 名，11 名）を除外した 359 名（182 名，177 名）を PPS とした。除外理由は，誤った治験薬の投与（3 名，1 名），盲検解除（0，5 名），誤った盲検解除（1 名，1 名），服薬率 80%未満を伴う盲検解除（1 名，1 名），服薬率 80%未満（0，1 名），選択基準（LVEF が 45%以下又は左室内径短縮率が 22.5%以下）違反（0，2 名）であった（B2319-Listing 16.2.3-1.2）。

Table 3-2 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Randomized set）

Population: Overall Disposition/Reason	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 190 n (%)	Total N = 377 n (%)
Number of subjects mis-randomized	0	2 (1.05)	2 (0.53)
Full Analysis Set (FAS)	187 (100)	188 (98.95)	375 (99.47)
Completed double-blind epoch	169 (90.37)	164 (86.32)	333 (88.33)
Discontinued double-blind epoch	18 (9.63)	24 (12.63)	42 (11.14)
Primary reason for discontinuing double-blind epoch			

Population: Overall Disposition/Reason	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 190 n (%)	Total N = 377 n (%)
Adverse Event	1 (0.53)	2 (1.05)	3 (0.80)
Death	8 (4.28)	12 (6.32)	20 (5.31)
Lost to follow-up	0	2 (1.05)	2 (0.53)
Technical problems	4 (2.14)	2 (1.05)	6 (1.59)
Technical problems due to USM	3 (1.60)	2 (1.05)	5 (1.33)
Physician decision	0	0	0
Subject/guardian decision	5 (2.67)	6 (3.16)	11 (2.92)
Per Protocol Set (PPS)	182 (97.33)	177 (93.16)	359 (95.23)

Source: B2319-Table 14.1-1.1.3

治験薬の投与状況

二重盲検治療期で治験薬投与を完了した被験者の割合は，両投与群で同程度であった。最も多かった投与中止理由は，両群とも有害事象（それぞれ 10.70%，11.05%）であった。20 名（各群 10 名）が USM により治験薬の投与を中止した（1.3.2 項）。

Table 3-3　治験薬の投与状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Randomized set）

Disposition/Reason	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 190 n (%)	Total N = 377 n (%)
Received at least one dose of the study treatment during double-blind	187 (100)	188 (98.95)	375* (99.47)
Completed study treatment for double-blind epoch	146 (78.07)	138 (72.63)	284 (75.33)
Discontinued study treatment during double-blind epoch	41 (21.93)	50 (26.32)	91 (24.14)
Primary reason for discontinuing study treatment during double-blind			
Adverse Event	20 (10.70)	21 (11.05)	41 (10.88)
Death	3 (1.60)	4 (2.11)	7 (1.86)
Technical problems	11 (5.88)	10 (5.26)	21 (5.57)
Technical problems due to USM	10 (5.35)	10 (5.26)	20 (5.31)
Lost to follow-up	0	1 (0.53)	1 (0.27)
Physician decision	4 (2.14)	5 (2.63)	9 (2.39)
Subject/guardian decision	3 (1.60)	9 (4.74)	12 (3.18)

Source: B2319-Table 14.1-1.3

*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。

3.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性

1)　Part 1

いずれのコホートも男児の割合が高かった（Cohort 1：52.94%，Cohort 2：66.67%，Cohort S：100%，以下同順）。ベースラインで NYHA／Ross クラス IV の被験者はいなかった。LVEF（平

均値）は，それぞれ 34.61%，27.10%及び 32.50%，左室内径短縮率（平均値）は，それぞれ 17.66%，13.84%及び 16.50%であった（B2319-Table 14.1-3.1.1）。

すべての被験者が心不全に対する前治療を受けていた。主な前治療薬は，スピロノラクトン，ACE 阻害薬，β 遮断薬，及びフロセミド等の利尿薬であった（B2319-Table 14.3-1.3.1）。二重盲検治療期ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）阻害薬による治療を禁止したが，その他の心不全に対する併用薬（ベースラインで継続中又は二重盲検治療期中に開始した薬剤）は，前治療薬の使用状況と同様であった（B2319-Table 14.3-1.3.2）。

2) Part 2

人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で均衡がとれていた。性別では女児が 51.47%であり，人種別では白人（48.00%）が最も多く，次いでアジア人（27.20%）であった。

修正年齢グループ別では，Group 1（6 歳～18 歳未満）が 58.67%，Group 2a（2 歳～6 歳未満）が 22.67%，Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満）が 18.67%であった。1 歳未満の被験者は少なかった（2.40%）。

Table 3-4 人口統計学的特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

Characteristic	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)	Total N = 375 n (%)
Age at randomization (years)			
Mean (SD)	8.00 (5.471)	8.26 (5.718)	8.13 (5.590)
Median (Min, Max)	7.00 (0.5, 17.0)	8.50 (0.1, 18.0)	8.00 (0.1, 18.0)
Age group at randomization - n (%)			
Age group 1: 6 years to < 18 years	109 (58.29)	111 (59.04)	220 (58.67)
12 years to < 18 years*	61 (32.62)	68 (36.17)	129 (34.40)
6 years to 11 years	48 (25.67)	43 (22.87)	91 (24.27)
Age group 2a: 2 years to < 6 years	47 (25.13)	38 (20.21)	85 (22.67)
Age group 3a: 1 month to < 2 years	31 (16.58)	39 (20.74)	70 (18.67)
Age group 2: 1 year to < 6 years	73 (39.04)	73 (38.83)	146 (38.93)
Age group 3: 1 month to < 1 year	5 (2.67)	4 (2.13)	9 (2.40)
Sex - n (%)			
Male	89 (47.59)	93 (49.47)	182 (48.53)
Female	98 (52.41)	95 (50.53)	193 (51.47)
Race - n (%)			
White	87 (46.52)	93 (49.47)	180 (48.00)
Black or African American	23 (12.30)	25 (13.30)	48 (12.80)
Asian	57 (30.48)	45 (23.94)	102 (27.20)
American Indian or Alaska Native	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
Unknown	8 (4.28)	6 (3.19)	14 (3.73)
Other	9 (4.81)	17 (9.04)	26 (6.93)

Source: B2319-Table 14.1-3.1.2

*Includes one patient being 18 years old at the time of randomization.

心不全の病歴

心不全の病歴は投与群間で同様であった。心不全の病因別では，心筋症による心不全（63.47%）が最も多かった。被験者の 68.53%に心不全に関連した入院歴があり，診断からランダム化までの期間が 1 年を超えた被験者は 62.67%であった。

Table 3-5 心不全の病歴（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

Characteristic	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)	Total N = 375 n (%)
Prior history of heart failure	187 (100)	188 (100)	375 (100)
Primary heart failure etiology			
Ischemic	9 (4.81)	7 (3.72)	16 (4.27)
Myocarditis	20 (10.70)	28 (14.89)	48 (12.80)
Neuromuscular disorder	8 (4.28)	5 (2.66)	13 (3.47)
Acquired/chemotherapy	8 (4.28)	5 (2.66)	13 (3.47)
Left ventricular non-compaction	19 (10.16)	19 (10.11)	38 (10.13)
Mitochondrial disorder	2 (1.07)	0	2 (0.53)
Cardiomyopathy related	116 (62.03)	122 (64.89)	238 (63.47)
Congenital cardiac malformation	21 (11.23)	29 (15.43)	50 (13.33)
Familial/genetic	29 (15.51)	30 (15.96)	59 (15.73)
Inborn error of metabolism	3 (1.60)	1 (0.53)	4 (1.07)
Idiopathic	64 (34.22)	62 (32.98)	126 (33.60)
Other	7 (3.74)	7 (3.72)	14 (3.73)
Time from diagnosis to randomization date			
0 to < 3 months	25 (13.37)	26 (13.83)	51 (13.60)
3 to 12 months	42 (22.46)	46 (24.47)	88 (23.47)
> 1 year	119 (63.64)	116 (61.70)	235 (62.67)
Missing	1 (0.53)	0	1 (0.27)
Hospitalization status at pre-randomization - n (%)			
Inpatient	21 (11.23)	16 (8.51)	37 (9.87)
Outpatient	166 (88.77)	172 (91.49)	338 (90.13)
Prior heart failure hospitalization			
Yes	130 (69.52)	127 (67.55)	257 (68.53)
No	57 (30.48)	61 (32.45)	118 (31.47)
Number of heart failure hospitalizations in the last 12 months prior to screening			
0	52 (27.81)	48 (25.53)	100 (26.67)
1	53 (28.34)	52 (27.66)	105 (28.00)
2	16 (8.56)	17 (9.04)	33 (8.80)
> 2	9 (4.81)	10 (5.32)	19 (5.07)
Missing	57 (30.48)	61 (32.45)	118 (31.47)
On a heart transplant list			
Yes, UNOS status 1B, 2 or equivalent	9 (4.81)	5 (2.66)	14 (3.73)
No	178 (95.19)	183 (97.34)	361 (96.27)

Source: B2319-Table 14.1-3.3.2，Table 14.1-3.1.2
Time from diagnosis to randomization date = date of randomization − date of diagnosis + 1 day.

その他のベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。層別因子である NYHA／Ross 機能分類は，被験者の大半（85.60%）がクラス I/II であった。10 名［6 名（日本人 1 名含む），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%，左室内径短縮率（中央値）は 16.20%であった。NT-proBNP（中央値）は，LCZ696 群（900.0 pg/mL）の方がエナラプリル群（703.0 pg/mL）より高かった（Table 3-6）。

ベースラインの NYHA／Ross 機能分類は各修正年齢グループの投与群間及び NYHA／Ross 機能分類により層別化された各グループの投与群間で概ね同様であった（Table 3-7）。ベースラインの NT-proBNP（幾何平均値）は，いずれの各修正年齢グループでも，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも高かった（B2319-Table 14.2-8.2）。

Table 3-6　ベースラインの疾患特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

Characteristic	LCZ696 N = 187	Enalapril N = 188	Total N = 375
NYHA/Ross class group (randomization stratum) - n (%)			
Class I/Class II	160 (85.56)	161 (85.64)	321 (85.60)
Class III/Class IV	27 (14.44)	27 (14.36)	54 (14.40)
Left ventricular ejection fraction (%) at pre-randomization			
n	186	187	373
Mean (SD)	32.80 (7.424)	31.64 (7.919)	32.22 (7.688)
Median (Min - Max)	35.00 (9.40 - 49.00)	33.00 (6.50 - 48.50)	34.00 (6.50 - 49.00)
Left ventricular shortening fraction (%) at pre-randomization			
n	119	120	239
Mean (SD)	16.21 (3.957)	16.27 (4.390)	16.24 (4.171)
Median (Min - Max)	16.50 (5.40 - 24.20)	16.00 (4.12 - 27-10	16.20 (4.12 - 27.10)
NT-proBNP (pg/mL)			
n	179	182	361
geomean (95% CI)	879.28 (693.92, 1114.15)	737.42 (586.39, 927.34)	804.64 (682.81, 948.21)
Median (Min - Max)	900.00 (28.00 - 43187.00)	703.00 (12.50 - 25353.00)	783.00 (12.50 - 43187.00)

Source: B2319-Table 14.1-3.1.2，Table 14.2-8.2

Table 3-7　ベースラインの NYHA／Ross 機能分類（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別）

	Age group 1*		Age group 2a		Age group 3a	
Parameters	LCZ696 N = 109 n (%)	Enalapril N = 111 n (%)	LCZ696 N = 47 n (%)	Enalapril N = 38 n (%)	LCZ696 N = 31 n (%)	Enalapril N = 39 n (%)
NYHA/Ross class at baseline - n (%)						
Class I	13 (11.93)	11 (9.91)	9 (19.15)	11 (28.95)	3 (9.68)	12 (30.77)
Class II	78 (71.56)	81 (72.97)	33 (70.21)	25 (65.79)	24 (77.42)	19 (48.72)
Class III	18 (16.51)	18 (16.22)	5 (10.64)	2 (5.26)	4 (12.90)	7 (17.95)

Parameters	Age group 1*		Age group 2a		Age group 3a	
	LCZ696 N = 109 n (%)	Enalapril N = 111 n (%)	LCZ696 N = 47 n (%)	Enalapril N = 38 n (%)	LCZ696 N = 31 n (%)	Enalapril N = 39 n (%)
Class IV	0	1 (0.90)	0	0	0	1 (2.56)
NYHA/Ross class group (randomization stratum) - n (%)						
Class I/Class II	93 (85.32)	94 (84.68)	42 (89.36)	36 (94.74)	25 (80.65)	31 (79.49)
Class III/Class IV	16 (14.68)	17 (15.32)	5 (10.64)	2 (5.26)	6 (19.35)	8 (20.51)

Source: B2319-Table 14.1-3.1.2

NYHA/Ross class: NYHA class for age >= 6 years, Ross class for age < 6 years.
The baseline assessment is the assessment at v401 or the last non-missing assessment (scheduled or unscheduled) prior to or on the date of randomization and after last part 1 dose date plus five days.
*Includes one patient being 18 years old at the time of randomization.

心不全及び心疾患に対する前治療及び併用薬

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。大部分の被験者が ACE 阻害薬を使用しており（LCZ696 群 91.44%，エナラプリル群 91.49%，以下同順），エナラプリル（45.99%，47.34%），カプトプリル（22.99%，20.21%），リシノプリル（13.37%，13.83%）が最も使用されていた。これ以外では，β遮断薬（70.59%，68.62%），ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA: 67.91%，71.28%），及び利尿薬（65.78%，72.87%）が使用されていた。主な薬剤は，β遮断薬ではカルベジロール（53.48%，53.72%），MRA ではスピロノラクトン（64.71%，68.09%），利尿薬ではフロセミド（60.43%，67.55%）であった。さらに，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB：3.21%，5.32%）及び HCN チャネル遮断薬［イバブラジン（2.14%，2.13%）及びイバブラジン塩酸塩（1.07%，0）］も使用されていた（B2319-Table 14.3-1.2.3，Table 14.3-1.3.3）。

二重盲検治療期では RAAS 阻害薬による治療を禁止したが，その他の心不全及び心疾患に対する併用薬は，投与群間で同様であり，前治療薬の使用状況と同様であった。主な併用薬は，β遮断薬（73.26%，72.34%），スピロノラクトン（68.45%，69.15%），フロセミド（65.78%，69.68%），及びジゴキシン（42.25%，35.64%）であった（B2319-Table 14.3-1.3.4）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要評価項目

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）］。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 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。

Table 3-8 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 14.2-2.2.4.post01

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 に対する補足的解析

Global rank endpoint に対する補足的解析でも，主要解析と同様の結果が得られた［PPS を対象とした独立判定に基づく解析（B2319-Table 14.2-2.2.2），FAS を対象とした試験担当医師報告に基づく解析（B2319-Table 14.2-2.3.1），カテゴリー（Category 1～5）別の解析（B2319-Table 14.2-2.4.1，Table 14.2-2.4.2），修正年齢グループを併合した解析（B2319-Table 14.2-2.5.1，Table 14.2-2.5.2）］。

多重代入法（B2319-Table 14.2-2.2.3，Table 14.2-2.3.2）及び LOCF 法（B2319-Table 14.2-2.2.5，USM off-treatment：B2319-Table 14.2-2.2.7）を用い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。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（B2319-Table 14.2-2.2.6）。

Global rank endpoint–被験者の内訳

被験者は，Global rank endpoint アルゴリズム（Table 1-6）に従い，5 つの Category のいずれかに分類された。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（Table 3-9）。

- 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 又は 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 3-9 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 1-6.
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 Category 2 のイベントの要約

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 3-10 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（LCZ696 群 10.16%，エナラプリル群 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 又は 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 3-10 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.

3.2.2 副次評価項目

3.2.2.1 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 群及びエナラプリル群を比較した。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 3-10 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）］。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%）（Table 3-11）。

試験担当医師報告による結果は，独立判定による結果と同様であった［調整 HR（95% CI）：1.0068（0.6482，1.5638）］（B2319-Table 14.2-3.2.2）。さらに，Group 2a で NYHA／Ross クラス III/IV の被験者では Category 1 又は 2 のイベントが発現しなかったため（B2319-Table 14.2-2.1），修正年齢グループで層別した感度分析を行った。その結果でも同様であった［調整 HR（95% CI）：1.0559（0.6531，1.7070）］（B2319-Table 14.2-3.1.2.post15）。

独立判定又は試験担当医師報告による Category 1 又は 2 のイベントの累積イベント発現率は，LCZ696 群及びエナラプリル群で同程度であった（B2319-Table 14.2-3.1.1， Table 14.2-3.2.1，Figure 14.2-3.1.1，Figure 14.2-3.2.1）。

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 3-11 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
Endpoint	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)	Estimate (95% CI)	p-value
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.

3.2.2.2 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 3-12）。

多重代入法を用いた補足的解析でも同様の結果が示され，52 週時の調整 OR（95% CI）は 1.0409（0.6705，1.6158）であった（B2319-Table 14.2-4.4）。

Table 3-12 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.

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修正年齢グループで認められた。

Table 3-13 ベースライン及び 52 週時の NYHA／Ross 機能分類（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別）

			NYHA/Ross classification			
			I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
Overall	LCZ696	Baseline (N = 187)	25 (13.37)	135 (72.19)	27 (14.44)	0
		Week 52 (N = 163)	79 (48.47)	75 (46.01)	6 (3.68)	3 (1.84)
	Enalapril	Baseline (N = 188)	34 (18.09)	125 (66.49)	27 (14.36)	2 (1.06)
		Week 52 (N = 160)	76 (47.50)	79 (49.38)	5 (3.13)	0
Group 1 6-< 18 y	LCZ696	Baseline (N = 109)	13 (11.93)	78 (71.56)	18 (16.51)	0
		Week 52 (N = 93)	38 (40.86)	50 (53.76)	4 (4.30)	1 (1.08)
	Enalapril	Baseline (N = 111)	11 (9.91)	81 (72.97)	18 (16.22)	1 (0.90)
		Week 52 (N = 91)	31 (34.07)	56 (61.54)	4 (4.40)	0
Group 2a 2-< 6 y	LCZ696	Baseline (N = 47)	9 (19.15)	33 (70.21)	5 (10.64)	0
		Week 52 (N = 41)	24 (58.54)	15 (36.59)	2 (4.88)	0
	Enalapril	Baseline (N = 38)	11 (28.95)	25 (65.79)	2 (5.26)	0
		Week 52 (N = 36)	20 (55.56)	16 (44.44)	0	0
Group 3a 1 mo-< 2 y	LCZ696	Baseline (N = 31)	3 (9.68)	24 (77.42)	4 (12.90)	0
		Week 52 (N = 29)	17 (58.62)	10 (34.48)	0	2 (6.90)
	Enalapril	Baseline (N = 39)	12 (30.77)	19 (48.72)	7 (17.95)	1 (2.56)
		Week 52 (N = 33)	25 (75.76)	7 (21.21)	1 (3.03)	0

Source: B2319-Table 14.2-4.3
Age groups: Group 1: 6 to < 18 years; Group 2a: 2 to < 6 years; Group 3a: 1 month to < 2 years

3.2.2.3 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，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，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%であった。また，両投与群ともに被験者の半数で PGIS スコアが不変であった。

多重代入法を用いた感度分析でも同様の結果で，52 週時の調整 OR（95% CI）は 1.1251（0.7266，1.7422）であった（B2319-Table 14.2-5.4）。

Table 3-14 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.

PGIS スコアで無症候（PGIS C1）の被験者の割合は，いずれの投与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 週時に中等度，重度，又は極めて重度（PGIS C3 以上）の被験者の割合は，両投与群ともに減少した。

いずれの修正年齢グループ及び投与群でも同様の改善が認められた。

Table 3-15 ベースライン及び 52 週時の PGIS（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，修正年齢グループ別）

			PGIS classification				
			C1	C2	C3	C4	C5
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	LCZ696	Baseline (N = 182)	82 (45.05)	60 (32.97)	32 (17.58)	5 (2.75)	3 (1.65)
		Week 52 (N = 156)	106 (67.95)	38 (24.36)	10 (6.41)	2 (1.28)	0
	Enalapril	Baseline (N = 184)	71 (38.59)	71 (38.59)	33 (17.93)	9 (4.89)	0
		Week 52 (N = 154)	100 (64.94)	36 (23.38)	16 (10.39)	2 (1.30)	0
Group 1 6-< 18 y	LCZ696	Baseline (N = 106)	47 (44.34)	32 (30.19)	21 (19.81)	4 (3.77)	2 (1.89)
		Week 52 (N = 90)	61 (67.78)	22 (24.44)	7 (7.78)	0	0
	Enalapril	Baseline (N = 109)	36 (33.03)	45 (41.28)	20 (18.35)	8 (7.34)	0
		Week 52 (N = 88)	55 (62.50)	22 (25.00)	10 (11.36)	1 (1.14)	0
Group 2a 2-< 6 y	LCZ696	Baseline (N = 45)	23 (51.11)	16 (35.56)	5 (11.11)	0	1 (2.22)
		Week 52 (N = 39)	26 (66.67)	10 (25.64)	1 (2.56)	2 (5.13)	0
	Enalapril	Baseline (N = 36)	18 (50.00)	12 (33.33)	6 (16.67)	0	0
		Week 52 (N = 33)	23 (69.70)	6 (18.18)	3 (9.09)	1 (3.03)	0
Group 3a 1 mo-< 2 y	LCZ696	Baseline (N = 31)	12 (38.71)	12 (38.71)	6 (19.35)	1 (3.23)	0
		Week 52 (N = 27)	19 (70.37)	6 (22.22)	2 (7.41)	0	0
	Enalapril	Baseline (N = 39)	17 (43.59)	14 (35.90)	7 (17.95)	1 (2.56)	0
		Week 52 (N = 33)	22 (66.67)	8 (24.24)	3 (9.09)	0	0

Source: B2319-Table 14.2-5.3

C1 = None (Good), C2 = Mild, C3 = Moderate, C4 = Severe, C5 = Very severe (Bad).

Age groups: Group 1: 6 to < 18 years; Group 2a: 2 to < 6 years; Group 3a: 1 month to < 2 years

3.2.3 探索的評価項目

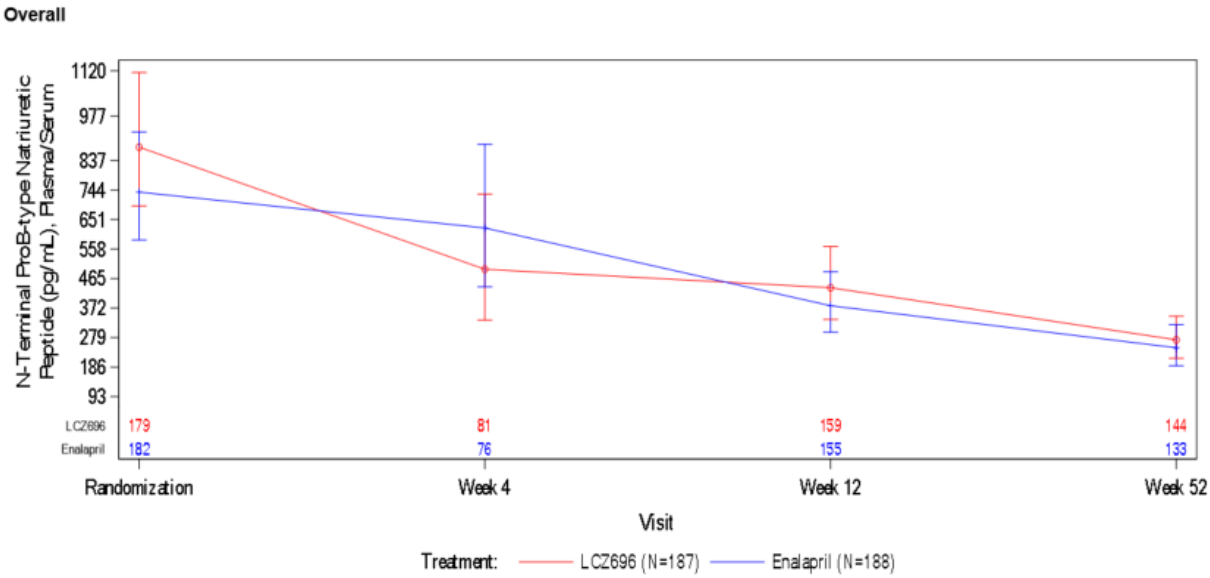
3.2.3.1 NT-proBNP のベースラインからの変化

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 歳までは安定している（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（Table 3-6）。

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%）。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（相対群間差 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かったが，12 週時及び 52 週時の相対群間差は約 9%であった（Figure 3-1，Table 3-16）。

Figure 3-1 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 3-16 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
Visit	n	Estimate	95% CI	n	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	p-value
Wk 4	81	0.5985	(0.5277,0.6788)	76	0.8204	(0.7209,0.9336)	0.7296	(0.6094,0.8734)	0.0007
Wk 12	159	0.5025	(0.4419,0.5714)	155	0.5510	(0.4836,0.6278)	0.9120	(0.7591,1.0956)	0.3238
Wk 52	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.

臨床イベント発現と NT-proBNP の関連

NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化と臨床イベント（Category 1 又は 2 のイベント）発現の関連性を確認するため事後解析を行った。

その結果，NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化は，Category 1 又は 2 のイベント発現リスクと強く関連していた。ベースライン後に NT-proBNP が 2 倍になると，Category 1 又は 2

のイベント発現リスクが約 2.1 倍まで増加した。また，ベースラインの NT-proBNP が 2 倍になると，イベント発現リスクが約 1.8 倍まで増加した。

Category 1 又は 2 のイベントを別々に検討した結果でも，NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化とイベント発現リスクとの間に同様の相関がみられた。

Table 3-17　ベースライン又はその後の NT-proBNP の変化と臨床イベント発現の関連（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）

			Baseline log2 (NT-proBNP)		Change from baseline log2 (NT-proBNP)	
Endpoint	LCZ696 n/N (%)	Enalapril n/N (%)	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Category 1 or Category 2 event	34/187 (18.18)	33/188 (17.55)	1.7858 (1.5509, 2.0562)	< 0.0001	2.0927 (1.5245, 2.8727)	< 0.0001
Category 1 event	13/187 (6.95)	20/188 (10.64)	1.7105 (1.4098, 2.0753)	< 0.0001	2.0941 (1.3641, 3.2149)	0.0007
Category 2 event	31/187 (16.58)	27/188 (14.36)	1.8066 (1.5484, 2.1078)	< 0.0001	2.3739 (1.6911, 3.3324)	< 0.0001

Source: B2319-Table 14.2-3.1.2.post.01

Missing NT-proBNP at baseline is imputed within each treatment arm, gender and modified age group, discontinuation is not treated as event.
CI = confidence interval; n (%) = the number and percentage of patients with at least one event.
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.
For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.

修正年齢グループ別の NT-proBNP

年齢グループ別の検討では，いずれの修正年齢グループ及び投与群においても NT-proBNP はベースラインから大幅に低下し（Table 3-18），52 週時の NT-proBNP は，いずれも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）に達した。しかし，依然として中央値を上回っていた（Nir et al. 2009）。

NT-proBNP のベースラインからの低下は，Group 1 では LCZ696 群の方が数値的に大きく，投与群間の相対差は 4 週時 28%，12 週時 15%，52 週時 11%であった（Table 3-19，Figure 3-2）。Group 2a では，4 週時では LCZ696 群の方が数値的に大きかったが（相対群間差 28%），52 週時では同程度であった（相対群間差 4%）（Figure 3-3）。Group 3a では，4 週時では LCZ696 群が数値的に大きかったが（相対群間差 12%），52 週時ではエナラプリル群の方が大きかった（相対群間差 31%）（Figure 3-4）。

Table 3-18 ベースライン及び 52 週時の NT-proBNP（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS，修正年齢グループ別）

	Age group 1		Age group 2a		Age group 3a	
	LCZ696 N = 109	Enalapril N = 111	LCZ696 N = 47	Enalapril N = 38	LCZ696 N = 31	Enalapril N = 39
Baseline						
n	105	108	44	38	30	36
Geomean (pg/mL)	637.30	589.03	1240.73	831.75	1636.97	1274.22
Median (pg/mL)	605.00	610.50	1749.00	791.00	2029.50	1244.00
Week 52						
n	84	79	35	30	25	24
Geomean (pg/mL)	234.79	260.09	289.01	236.41	409.39	220.15
Median (pg/mL)	206.00	250.00	291.00	217.50	382.00	212.50

Source: B2319-Table 14.2-8.2
Age group 1: 6 to < 18 years; age group 2a: 2 to < 6 years; age group 3a: 1 month to < 2 years

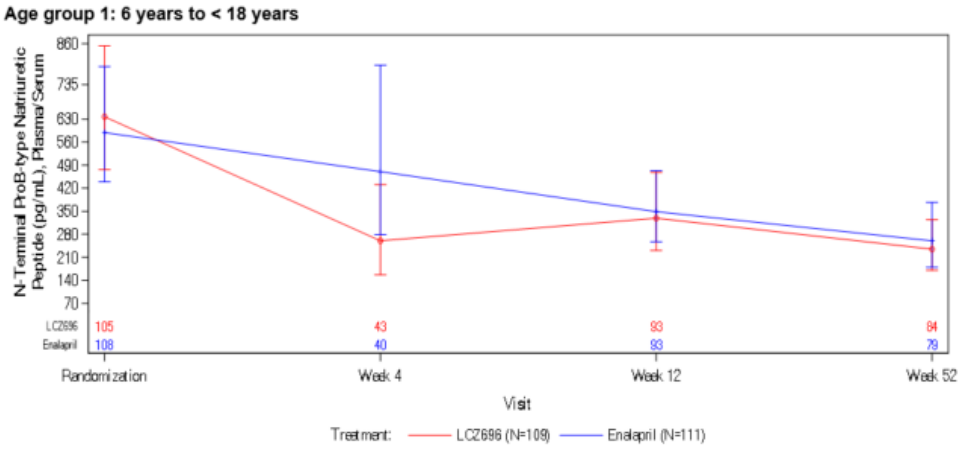
Table 3-19 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS，修正年齢グループ別）

	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)
Wk 12	93	0.5410	(0.4569,0.6405)	93	0.6353	(0.5361,0.7529)	0.8515	(0.6703,1.0818)
Wk 52	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)
Wk 12	38	0.4524	(0.3366,0.6081)	33	0.4011	(0.2916,0.5519)	1.1279	(0.7243,1.7562)
Wk 52	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)
Wk 12	28	0.4554	(0.3408,0.6086)	29	0.4862	(0.3671,0.6440)	0.9365	(0.6241,1.4053)
Wk 52	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

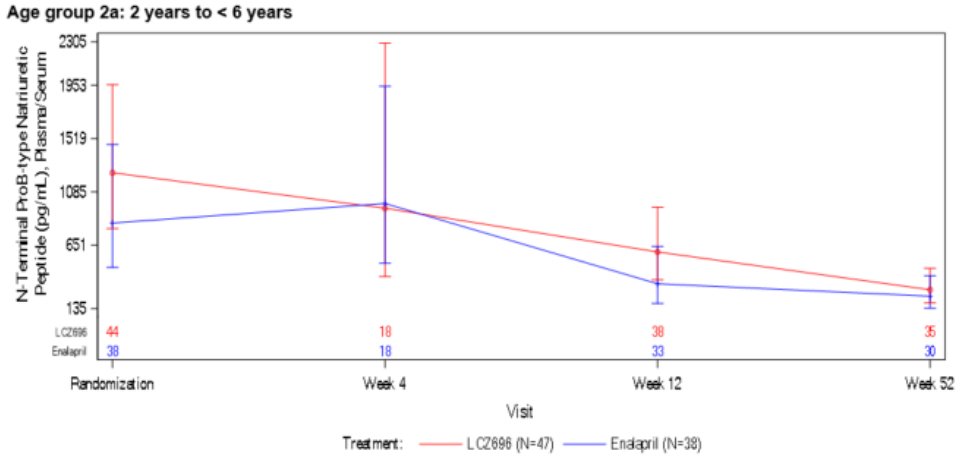
AGM = adjusted geometric mean, RTB = ratio to baseline, AGMR = adjusted geometric mean ratio, CI = confidence interval.
The MMRM model includes change from baseline in log transformed NT-proBNP as response, NYHA/Ross class group at randomization, region, treatment (LCZ696, Enalapril), visit, and treatment-by-visit 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.

Figure 3-2 Group 1: NT-proBNP の推移（幾何平均値+/- 95%CI）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS）



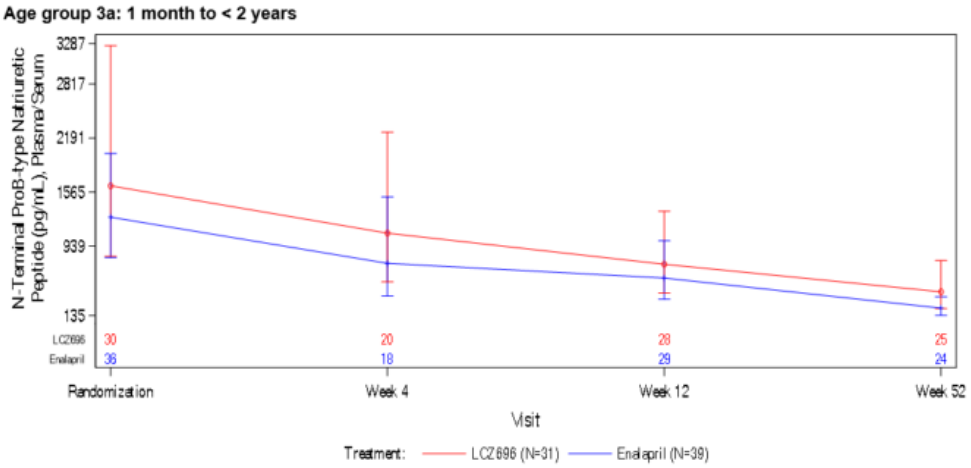
Source: B2319-Figure 14.2-8.3
For the biomarkers, if the test value is below the LLOQ, the test value will be imputed by 0.5 × LLOQ; if the test value is above the ULOQ will be imputed by 1.5 × ULOQ.
Age group 1: 6 to < 18 years of age

Figure 3-3 Group 2a: 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.
Age group 2a: 2 to < 6 years of age

Figure 3-4 Group 3a: 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.
Age group 3a: 1 month to < 2 years of age

3.2.3.2 PedsQL のベースラインからの変化

患者報告及び保護者報告による PedsQL スコアが，両投与群で上昇（改善）した。患者報告（5 歳～18 歳未満）による PedsQL のベースラインから 52 週時のスコア（平均値）は，LCZ696 群で 72.51 から 77.12（平均変化量 5.24），エナラプリル群では 69.90 から 72.22（平均変化量 2.34）に上昇した（B2319-Table 14.2-6.3）。保護者報告（生後 1 ヵ月～18 歳未満）でも同様に改善した［LCZ696 群：70.91 から 77.23（平均変化量 5.94），エナラプリル群：2.37 から 76.09（平均変化量 3.89），以下同順］。さらに，保護者報告のすべての修正年齢グループで，同様の結果が一貫してみられた（B2319-Table 14.2-6.4）。

MMRM 解析に基づく PedsQL スコアのベースラインから 52 週時までの変化量（調整最小二乗平均値）は，患者報告（4.82，1.72）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も数値的に高かったが，投与群間で差はなかった。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（Table 3-20）。

Table 3-20　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 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 週時の患者報告による 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）］。同様に，保護者報告でも，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 14.2-6.1.post06，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，いずれも 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.post 06，Table 14.2-6.2.post 06）。

Global rank endpoint の順位付けのアルゴリズムで用いた患者報告 PedsQL の身体機能スコアの変化量について， LCZ696 群の方がエナラプリル群より数値的に良好であった。52 週時のベースラインからの変化量（調整最小二乗平均）は，LCZ696 群で 6.0439（95% CI：1.6506，10.4372），エナラプリル群で 1.7617（95% CI：−2.5698，6.0932）であった（B2319-Table 14.2-6.1.post04）。

3.2.3.3　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 3-21）。

Table 3-21 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.

3.2.3.4 Category 1 又は 2 のイベントの発現（初回及び再発）

独立判定による Category 1 又は 2 のイベント（初回及び再発）の発現は LCZ696 群（73 件）の方がエナラプリル群（79 件）よりも少なかったが，両投与群に差はみられなかった［調整済み発現率比（95% CI）：0.9225（0.5386，1.5800）］（B2319-Table 14.2-9.1）。試験担当医師報告でも同様であった［調整済み発現率比（95% CI）：0.7808（0.4700，1.2973）］（B2319-Table 14.2-9.2）。

また，独立判定による Category 1 のイベント（初回及び再発）の発現は，独立判定及び試験担当医師報告のいずれも LCZ696 群の方がエナラプリル群より少なかった（独立判定：エナラプリル群 25 件，LCZ696 群 36 件（以下同順），試験担当医師報告：31 件，45 件）。Category 2 のイベント（初回及び再発）については，独立判定では LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも多かったが（48 件，43 件），試験担当医師報告では LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも少なかった（57 件，67 件）（B2319-Table 14.2-9.1，Table 14.2-9.2）。

3.2.4 成人慢性心不全成績の小児慢性心不全への外挿の検討

PANORAMA-HF 試験で対象とした LVSD による小児慢性心不全患者は，DCM を伴う成人 HFrEF 患者と病態生理及び疾患経過が類似している（2.5-1.1.1 項）。成人 HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験では，DCM を伴う HFrEF 患者が主要な部分集団（DCM 部分集団）であった。

本項では，PARADIGM-HF 試験及び DCM 部分集団解析の結果に基づき，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患者へ外挿することの妥当性を ICH E11A ガイドライン案に示す原則に従って検討した。

3.2.4.1 有効性外挿のブリッジングバイオマーカーとしての NT-proBNP

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（Januzzi et al. 2019，Schmitt et al. 2021），米国での LCZ696 の承認審査では，[redacted]として認められ，PANORAMA-HF 試験の 12 週間投与の結果に基づき承認された（2.5-1.2.1 項）。

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，以下の観点から PARADIGM-HF 試験での LCZ696 の臨床的ベネフィットを評価した。

1) LCZ696 の臨床イベント発現（心血管死又は心不全による入院）に及ぼす影響
2) LCZ696 のバイオマーカー（NT-proBNP）に及ぼす影響
3) バイオマーカーと臨床イベント発現との関連
4) 臨床イベント発現リスクに対する治療効果はバイオマーカーによって説明可能

1) LCZ696 の臨床イベント発現に及ぼす影響

成人 HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験（FAS：8,399 名）で，LCZ696 投与により，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）において，有意な有効性が示された。臨床イベント（心血管死又は心不全による入院）の発現率は，LCZ696 群で 21.83%，エナラプリル群で 26.52%であり，エナラプリル群に対し LCZ696 群でイベント発現リスクが 20%低下した［HR（95% CI）：0.80（0.73，0.87）］。

イベント別の発現率では，心血管死は LCZ696 群 13.33%，エナラプリル群 16.45%，心不全による初回入院はそれぞれ 12.83%，15.62%であった。これらの効果は投与開始後早期に認められ，二重盲検治療期を通して持続した。また，心血管死の約 45%を占める突然死について，エナラプリル群に対し LCZ696 群で発現リスクが 20%低下した［HR（95% CI）：0.799（0.676，0.944）］。心血管死の約 26%を占めるポンプ失調による死亡では，LCZ696 群で相対的な発現リスクが 21%低下した［HR（95% CI）：0.791（0.637，0.982）］（1.13.1-1-B2314-Table 14.2-1.1，Table 14.3.1-1.10，Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.5）。

LCZ696 の臨床的ベネフィットは DCM 部分集団（1,810 名）においても示され，エナラプリル群に対し LCZ696 群で臨床イベント（心血管死又は心不全による入院）の発現リスクが 25%低下した［HR（95% CI）：0.750（0.617，0.913）］（SCE Appendix 1-Table 2-18）。

以上より，成人 HFrEF 患者集団全体及び DCM 部分集団において，LCZ696 は臨床イベント発現リスクを低下させることが示された。

2) LCZ696 のバイオマーカーに及ぼす影響

PARADIGM-HF 試験のバイオマーカーに関するサブスタディ（2,080 名）において，LCZ696 群の NT-proBNP のベースラインからの低下率は，1 ヵ月時 32%，8 ヵ月時 35%であった。いずれの時点もエナラプリル群との相対的な群間差は約 25%であった。

DCM 部分集団の LCZ696 群では，NT-proBNP のベースラインからの低下率は，1 ヵ月時 43%，8 ヵ月時 52%であり，8 ヵ月時点でエナラプリル群との相対的な群間差は 39%であった（Table 3-22）。

以上より，成人 HFrEF 集団全体及び DCM 部分集団において，LCZ696 は投与後 1 ヵ月という早期からバイオマーカーである NT-proBNP を低下させ，効果の持続が示された。

Table 3-22 NT-proBNP のベースラインからの変化（PARADIGM-HF 試験，FAS）

	LCZ696		Enalapril		Comparison (LCZ696/ Enalapril)	
Visit	n/N	Ratio to BL (95% CI)	n/N	Ratio to BL (95% CI)	AGMR (95% CI)	p-value
Adult HFrEF (N = 2080)						
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 (N = 405)						
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 14.2-3.25.1.post.02a1，Table 14.2-3.25.1.post.02a1.sub
AGMR = adjusted geometric mean ratio
Analysis includes patients in the specified subset, who are in the Biomarker subpopulation and having non missing NT-proBNP at baseline. The analyses (repeated measurement model) uses change from baseline in log(NT-proBNP) at months 1 and 8 as response and contains treatment, region, baseline log(NT-proBNP), visit, treatment visit and baseline log(NT-proBNP) visit as explanatory variables assuming a common covariance for each treatment.

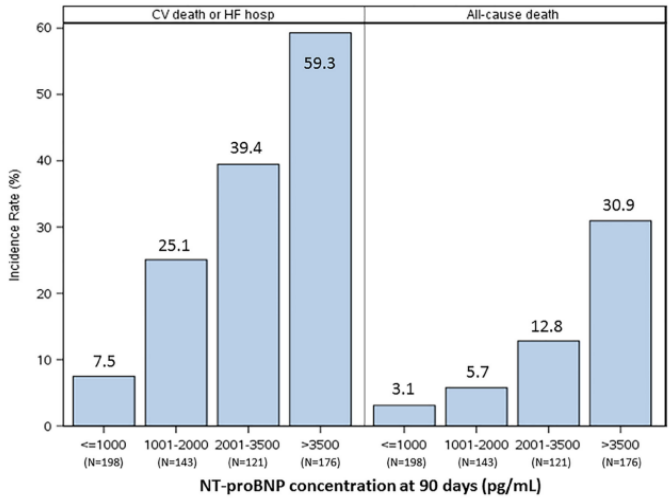
3) バイオマーカーと臨床イベント発現との関連

成人 HFrEF 患者の NT-proBNP の経時的変化（絶対的，相対的又はカテゴリカルな変化）は，心血管死又は心不全による入院を含む臨床転帰のリスクを高度に予測することが報告されている。

GUIDing Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment（GUIDE IT）試験

ベースラインの LVEF が 40%以下に低下し NT-proBNP が上昇している HFrEF 患者を対象に，NT-proBNP ガイドに従った治療（NT-proBNP ≤ 1000 pg/mL 達成を目標）と通常治療を比較検討した GUIDE IT 試験の最近のデータでは，治療開始 90 日後の NT-proBNP と臨床転帰との間に明確な相関が示された（Figure 3-5，Januzzi et al. 2019）。

Figure 3-5 GUIDE IT: 100 人年あたりのイベント発現率（死因を問わない死亡，心血管死又は心不全による入院）



Source: Januzzi et al. 2019

Valsartan Heart Failure Trial（Val-HeFT）試験

LVEF が 40%未満の HFrEF 患者（5,010 名）を対象とした多施設共同，二重盲検，並行群間，ランダム化，プラセボ対照試験である Val-HeFT 試験のプラセボ群（1,742 名）では，全死亡率の経時的な上昇が認められた。NT-proBNP のベースラインから 4 ヵ月後の変化量を四分位で分類し解析したところ，全死亡率の上昇は NT-proBNP の増加と相関していた。全死亡率は，Q1（NT-proBNP が 31%超低下）の被験者では 9.2%，Q4（NT-proBNP が 33%超増加）の被験者では 21.5%であり，Q1 の被験者に比べて 2 倍以上に増加した。NT-proBNP のカテゴリカルな変化（低値：1,078 pg/mL 以下，高値：1,078 pg/mL 超）は，これらの所見を裏付けるものであった。ベースライン及び 4 ヵ月後に NT-proBNP が「高値」の患者では，NT-proBNP が両時点で「低値」であった患者と比較して，その後の全死亡のリスクが 2 倍以上増加した。さらに，ベースラインで「高値」で開始したが 4 ヵ月後に閾値を下回った被験者は，ベースライン及び 4 ヵ月後で「低値」の被験者と全死亡のリスクが同程度であった（Masson et al. 2008）。

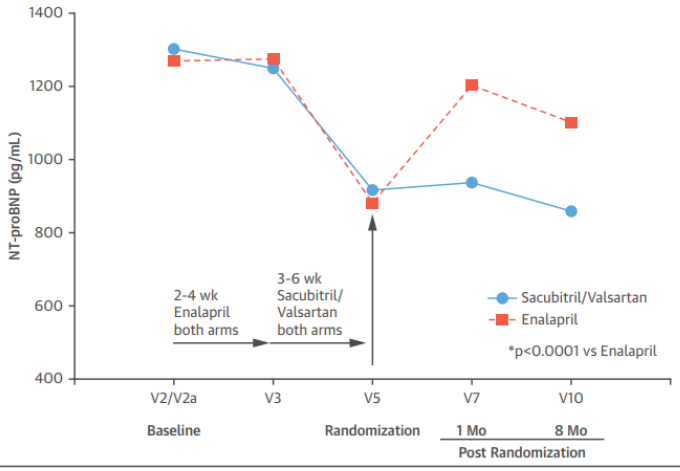
PARADIGM-HF 試験のバイオマーカーに関するサブスタディ

PARADIGM-HF 試験のバイオマーカーに関するサブスタディ（2,080 名）でも，同様の結果が報告された（Zile et al. 2016）。臨床イベント発現（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）の解析では，投与 1 ヵ月後の NT-proBNP の変化は，臨床転帰を予測するものであった（Figure 3-6）。

ベースラインの NT-proBNP は両投与群で同程度であった［LCZ696 群：1303（IQR: 781-2371） pg/mL，エナラプリル群：1269（IQR: 762-2184） pg/mL］。観察期のエナラプリル投与期間では NT-proBNP 値（中央値）に大きな変化はみられなかったが，LCZ696 投与期間で大きく低下した。さらに，ランダム化 1 ヵ月後，LCZ696 群で NT-proBNP は低値のままであったが［938（IQR: 511-1595） pg/mL］，エナラプリル群では増加［1203（IQR: 711-2061） pg/mL］した。1 ヵ月時点で NT-proBNP のベースラインからの変化が 2 倍となった場合の HR（95% CI）は 1.46（1.30，1.64），半減した場合の HR（95% CI）は 0.68（0.61，0.77）であった（Zile et al. 2016）。

また，前述の Val-HeFT 試験で用いられたカテゴリー変化の解析（Masson et al. 2008）と同様の解析を行った結果，同様の傾向が認められた（Figure 3-7）。

Figure 3-6　　各評価時点における LCZ696 群及びエナラプリル群の NT-proBNP 値

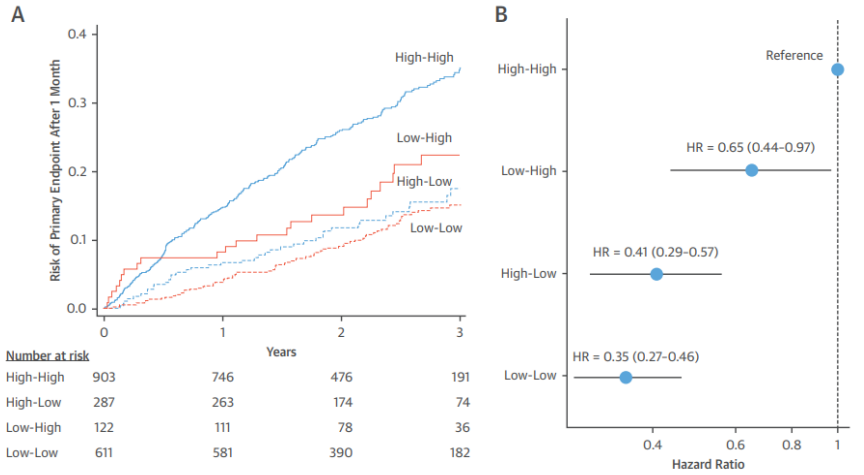


NT-proBNP (pg/mL) Median (Q1;Q3)					
	V2/V2a	V3	V5	V7	V10
Sacubitril/Valsartan n	1303 (781;2371) 1051	1251 (653;2208) 440	917 (526;1653) 1018	938 (511;1595) 971	859 (450;1708) 885
Enalapril n	1269 (762;2184) 1029	1276 (698;2186) 435	882 (517;1692) 997	1203 (711;2061) 971	1102 (610;2073) 874

Median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) values in the sacubitril/valsartan-treated patients **(blue circles, blue solid line)** versus enalapril-treated patients **(orange squares, orange dashed line)** at each measurement time point are shown. Numeric values for median (interquartile range: Q1;Q3) in patients with values available at each time point are presented in the table below the figure. NT-proBNP was significantly lower in the sacubitril/valsartan-treated patients than in the enalapril-treated patients at 1 and 8 months after randomization. *p < 0.05. V2/V2a = baseline before run-in; V3 = after enalapril run-in; V5 = at randomization; V7 = 1 month after randomization; and V10 = 8 months after randomization.

Source: Zile et al. 2016

Figure 3-7　　NT-proBNP のベースラインから投与 1 ヵ月時の変化カテゴリー別の臨床イベント発現リスクへの影響



Categorical analysis. Patients were divided into 4 categorical groups described in the Methods. **(A)** The lowest primary event rate occurred in the Low-Low group; the highest primary event rate occurred in the High-High group; the High-Low and Low-High groups had intermediate primary event rates. **(B)** Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals for each category, with High-High serving as a reference.

High = NT-proBNP > 1,000 pg/ml,　Low = NT-proBNP ≤ 1,000 pg/ml.
Source: Zile et al. 2016

小児慢性心不全における NT-proBNP

成人 HFrEF 患者で報告されている NT-proBNP と臨床症状の悪化及び死亡リスクとの関連は，小児慢性心不全に関する文献と一致している。DCM を伴う小児慢性心不全患者（36 名）を対象とした後ろ向き研究では，NT-proBNP が 10 倍に上昇すると LVEF が 9.8%低下し，他の臨床パラメータが悪化し，NYHA／Ross クラス III/IV ではオッズ比が上昇した［OR（95% CI）：85.5（10.9，671.0）］。加えて，NT-proBNP が 1000 pg/mL 超の場合，95%の感受性と 80%の特異性で，NYHA／Ross クラス III/IV の小児患者を特定することができた（Rusconi et al. 2010）。

DCM を伴う小児慢性心不全患者（115 名）を対象とした別の後ろ向き研究では，診断後 1 ヵ月（30 日間）で NT-proBNP が 10%上昇した場合，心臓死のリスクが高くなり［HR（95% CI）：1.72（1.11，2.71）］，10%低下した場合リスクが低くなる［HR（95% CI）：0.55（0.33，0.89）］ことが示された。診断から 1 年超経過している患者では，3 ヵ月時に NT-proBNP が 2 倍になるとイベント発現リスクが高くなり［HR（95% CI）：10（1.97，50.6）］，50%低下するとイベント発現リスクが低くなった［HR（95% CI）：0.10（0.020，0.508）］。追跡中のいずれの時点でも，NT-proBNP が 2 倍になると，最初の年でイベント発現リスクが 2.9 倍に増加し，その後は 1.8 倍に増加した（den Boer et al. 2016）。

4) 臨床イベント発現リスクに対する治療効果はバイオマーカーによって説明可能

PARADIGM-HF 試験で，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って説明可能であった（Table 3-23）。注目すべき点として，投与後 1 ヵ月時点の早期の NT-proBNP 値でも同様の値が示された［82.5%（95% CI：1.26，163.74）］（Table 3-24）。

Table 3-23 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（PARADIGM-HF 試験，FAS）

			Model 1*		Model 2*		Proportion (%) of treatment effect explained by log2 (NT-proBNP) (95% CI)
Explanatory Variable	N	n	HR (95%CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	
LCZ696	1051	222	0.82 (0.68, 0.98)	0.0279	0.97 (0.81, 1.17)	0.7545	85.55 (6.35, 164.76)
Enalapril	1029	255					
Time-dependent change from baseline in log2(NT-proBNP)					1.59 (1.44,1.75)	< 0.0001	
Baseline log2(NT-proBNP)			1.49 (1.39, 1.60)	< 0.0001	1.64 (1.52,1.77)	< 0.0001	

Source: SCE Appendix 1-Table 14.2-3.25.1.post.02a1
Based on patients in the B2314 FAS, who are in the Biomarker subpopulation and having non missing NT-proBNP at baseline. The analysis is performed using Cox regression.

*Model 1 contains treatment, region, and baseline log2(NT-proBNP) as explanatory variable and Model 2 contains 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).

Table 3-24 NT-proBNP のベースライン値及び投与後 1 ヵ月時点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（PARADIGM-HF 試験，FAS）

			Model 1*		Model 2*		Proportion (%) of treatment effect explained by log2 (NT-proBNP) (95% CI)
Explanatory Variable	N	n	HR (95%CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	
LCZ696 at Month 1	1007	197	0.81 (0.67, 0.98)	0.0302	0.96 (0.79, 1.18)	0.7169	82.50 (1.26, 163.74)
Enalapril at Month 1	983	230					
Change from baseline in log2(NT-proBNP) at Month 1					1.45 (1.29,1.63)	< 0.0001	
Baseline log2(NT-proBNP)			1.49 (1.38,1.60)	< 0.0001	1.60 (1.47,1.73)	< 0.0001	

Source: SCE Appendix 1-Table 14.2-3.25.1.post.09a1

Based on patients in the B2314 FAS, who are in the Biomarker subpopulation and having non missing NT-proBNP at baseline. The analysis is performed using Cox regression.
*Model 1 contains treatment and region and baseline log2(NT-proBNP) as explanatory variable and Model 2 contains treatment, region, baseline log2(NT-proBNP) and change from baseline to month 1 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).

さらに，臨床転帰の予後予測バイオマーカーとしての NT-proBNP の有用性を評価するため，PARADIGM-HF 試験で心不全の病因別（虚血性／非虚血性，DCM／非 DCM）の部分集団解析を実施し，NT-proBNP のベースライン値及びその後の変化から説明される治療効果を経時的に定量化した。LCZ696 投与後の NT-proBNP の変化から説明される治療効果は，DCM を含め病因別の部分集団間で一貫していた（Table 3-25）。なお，サンプルサイズが小さく検出力が低下するため，統計学的有意性よりも一貫性に重点を置く必要がある。

LCZ696 の治療効果は投与後に NT-proBNP が低下した後に認められるため，DCM 部分集団の LCZ696 群では，投与 1 ヵ月後時点で NT-proBNP を相対的に 38%低下させたことは注目すべき点である。これらの結果は，臨床イベント発現に対する LCZ696 の治療効果の大部分がバイオマーカー（NT-proBNP）によって説明可能であることを示している。

Table 3-25 心不全の病因別，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（PARADIGM-HF 試験，FAS）

Population	N n	Model 1 HR for treatment	Model 2 HR for treatment	Proportion (%) explained	NT-proBNP% change Month 1	NT-proBNP% change Month 8	HR for doubling post-baseline NT-proBNP
All patients	2,080 222:255	0.82 (0.68, 0.98)	0.97 (0.81, 1.17)	86 (6, 165)	−26 (−30, −22)	−25 (−30, −19)	1.59 (1.44, 1.75)
Non-Ischemic	745 61:73	0.78 (0.55, 1.09)	1.01 (0.71, 1.43)	105 (−37, 246)	-31 (−37, −25)	−33 (−42, −23)	1.76 (1.49, 2.09)
Ischemic	1,335 161:182	0.84 (0.68, 1.04)	0.96 (0.77, 1.19)	74 (−24, 172)	-23 (−28, −18)	−20 (−26, −14)	1.50 (1.33, 1.69)
DCM	405 32:41	0.68 (0.43, 1.08)	0.91 (0.56, 1.48)	75 (−22, 173)	-38 (−45, −29)	−39 (−50, −25)	1.49 (1.19, 1.85)
Non-DCM	1,675 190:214	0.86 (0.70, 1.04)	0.99 (0.81, 1.21)	94 (−29, 216)	-23 (−27, −18)	−21 (−27, −15)	1.62 (1.46, 1.81)
DCM ≤ median age (64 years)	201 17:22	0.62 (0.33, 1.18)	0.96 (0.49, 1.87)	91 (−34, 217)	-41 (−52, −27)	−46 (−61, −25)	1.67 (1.26, 2.20)
DCM > median age (64 years)	204 15:19	0.73 (0.37, 1.46)	0.83 (0.40, 1.73)	41 (−84, 166)	-35 (−43, −24)	−31 (−45, −14)	1.22 (0.84, 1.78)

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

N = number of patients, n = number of events, LCZ696: enalapril. Numbers in parentheses are 95% confidence intervals
Based on patients in the B2314 FAS, who are in the Biomarker subpopulation and having non missing NT-proBNP at baseline. The analysis is performed using Cox regression.
Model 1 contains baseline log2(NT-proBNP), treatment and region as explanatory variable and Model 2 contains 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).

以上より，PARADIGM-HF 試験の DCM 部分集団における LCZ696 の有効性データを小児慢性心不全患者に外挿する際に，NT-proBNP をブリッジングバイオマーカーとして用いることは妥当である。

3.2.4.2 PARADIGM-HF 試験及び PANORAMA-HF 試験の比較

本項では，さらに，成人 HFrEF 患者での LCZ696 の有効性データを小児患者集団へ外挿することの妥当性を裏付けるために，PARADIGM-HF 試験及び PANORAMA-HF 試験から得られた NT-proBNP データを比較した。

NT-proBNP と臨床イベント発現との関連

PARADIGM-HF 試験では，ベースライン又はその後の NT-proBNP が 2 倍になると，心血管死又は心不全による入院の発現リスクがいずれも 1.6 倍まで増加した。DCM 部分集団でも，ベースライン又はその後の NT-proBNP が 2 倍になると，心血管死又は心不全による入院の発現リスクがそれぞれ 1.6 倍及び 1.5 倍まで増加した。

PANORAMA-HF 試験でも同様の結果であり，ベースライン又はその後の NT-proBNP が 2 倍になると，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 倍まで増加した（Table 3-26）。

以上より，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との間に非常に類似した関連性が示された。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。

Table 3-26　ベースライン又はその後の NT-proBNP の変化と臨床イベント発現の関連（PARADIGM-HF 試験，PANORAMA-HF 試験，FAS）

	Baseline log2 (NT-proBNP)		Change from baseline log2 (NT-proBNP)	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
PARADIGM-HF Study				
adult HFrEF (N = 2080)	1.64 (1.52,1.77)	< 0.0001	1.59 (1.44,1.75)	< 0.0001
adult HFrEF with DCM (N = 405)	1.61 (1.32,1.96)	< 0.0001	1.49 (1.19,1.85)	0.0004
PANORAMA-HF Study				
pediatric HF (N = 375)	1.79 (1.55, 2.06)	< 0.0001	2.09 (1.52, 2.87)	< 0.0001

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

For PARADIGM-HF Study, it includes patients in the Biomarker subpopulation and having non missing NT-proBNP at baseline.
PARADIGM-HF Study: time to first event of CV death or HF hospitalization
PANORAMA-HF Study: time to first Category 1 or Category 2 event

NT-proBNP に対する LCZ696 の治療効果

NT-proBNP のベースラインからの変化について，PANORAMA-HF 試験では，両投与群で NT-proBNP の大幅な低下が認められたため両群間で差が示されなかった。そのため， PARADIGM-HF 試験の DCM 部分集団で認められた群間差とは異なる結果であった（Table 3-27）。しかし，PANORAMA-HF 試験及び PARADIGM-HF 試験 DCM 部分集団の LCZ696 群で認められた NT-proBNP のベースラインからの低下率は同程度であった。

NT-proBNP のベースラインからの大幅な低下は，小児及び成人患者集団において臨床的意義が認められており（Table 3-26），成人 HFrEF 患者で確立された臨床ベネフィットを LVSD による小児慢性心不全患者に外挿することは妥当と考える。

Table 3-27　NT-proBNP のベースラインからの変化（PARADIGM-HF 試験，PANORAMA-HF 試験，FAS）

	LCZ696		Enalapril		Comparison (LCZ696/ Enalapril)	
Visit	n	Ratio to BL (95% CI)	n	Ratio to BL (95% CI)	Ratio (95% CI)	p-value
Pediatric HF with LVSD (N = 375)						
Week 4	81	0.60 (0.53,0.68)	76	0.82 (0.72, 0.93)	0.73 (0.61, 0.87)	0.0007
Week 12	159	0.50 (0.44,0.57)	155	0.55 (0.48,0.63)	0.91 (0.76,1.10)	0.3238
Week 52	144	0.35 (0.29,0.42)	133	0.38 (0.31,0.47)	0.91 (0.69,1.20)	0.5016
Adult HFrEF with DCM (N = 405)						
Month 1	196	0.57 (0.52,0.62)	188	0.92 (0.84,1.00)	0.62 (0.55,0.71)	< 0.0001
Month 8	178	0.48 (0.42,0.56)	167	0.79 (0.68,0.91)	0.61 (0.50,0.75)	< 0.0001

Source: SCE Appendix 1-Table 14.2-3.25.1.post.02a1.sub，B2319-Table 14.2-8.3

3.3 部分集団における結果の比較

本項では，PANORAMA-HF 試験 Part 2 での日本人集団の有効性（3.3.1 項），部分集団別の有効性（3.3.2 項），及び投与量別の有効性（3.3.3 項）の結果を示す。

3.3.1 日本人集団の有効性

日本人被験者が 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。なお，各日本人被験者の有効性成績の一覧を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3.3.1.1 被験者特性

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，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）（1 名，Group 3a）及び被験者／保護者判断（1 名，Group 2a）であった。

Table 3-28 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Randomized set，日本人集団）

Population: Overall

Disposition/Reason	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)	Total N = 12 n (%)
Number of subjects mis-randomized	0	0	0
Full Analysis Set (FAS)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Completed double-blind epoch	4 (66.67)	6 (100)	10 (83.33)
Discontinued double-blind epoch	2 (33.33)	0	2 (16.67)
Primary reason for discontinuing double-blind epoch			
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Technical problems	1 (16.67)	0	1 (8.33)
Technical problems due to USM	1 (16.67)	0	1 (8.33)
Physician decision	0	0	0
Subject/guardian decision	1 (16.67)	0	1 (8.33)

Source: B2319-Table 14.1-1.1.3j

人口統計学的特性及びその他の特性

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。

性別では女児の割合（66.67%）が高かった。修正年齢グループ別では，Group 1（6 歳～18 歳未満）が 3 名，Group 2a（2 歳～6 歳未満）が 4 名，Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満）が 5 名で

あった。1 歳未満の被験者は 1 名（LCZ696 群）のみであった。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。

Table 3-29　人口統計学的特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

Characteristic	LCZ696 N = 6	Enalapril N = 6	Total N = 12
Age at randomization (years)			
Mean (SD)	4.12 (6.372)	5.98 (6.269)	5.05 (6.105)
Median (Min, Max)	1.55 (0.5, 17.0)	2.50 (1.2, 15.0)	2.00 (0.5, 17.0)
Age group at randomization - n (%)			
Age group 1: 6 years to < 18 years	1 (16.67)	2 (33.33)	3 (25.00)
12 years to < 18 years	1 (16.67)	2 (33.33)	3 (25.00)
6 years to 11 years	0	0	0
Age group 2a: 2 years to < 6 years	2 (33.33)	2 (33.33)	4 (33.33)
Age group 3a: 1 month to < 2 years	3 (50.00)	2 (33.33)	5 (41.67)
Age group 2: 1 year to < 6 years	4 (66.67)	4 (66.67)	8 (66.67)
Age group 3: 1 month to < 1 year	1 (16.67)	0	1 (8.33)
Sex - n (%)			
Male	2 (33.33)	2 (33.33)	4 (33.33)
Female	4 (66.67)	4 (66.67)	8 (66.67)

Source: B2319-Table 14.1-3.1.2-j

心不全の病歴

心不全の病歴は投与群間で同様であった。心不全の病因別では，心筋症による心不全（9 名）が最も多かった。11 名は心不全に関連した入院歴があり，診断からランダム化までの期間が 1 年を超えた被験者は 6 名であった。

Table 3-30　心不全の病歴（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

Characteristic	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)	Total N = 12 n (%)
Prior history of heart failure	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Primary heart failure etiology			
Ischemic	0	0	0
Myocarditis	0	1 (16.67)	1 (8.33)
Neuromuscular disorder	1 (16.67)	0	1 (8.33)
Acquired/chemotherapy	0	0	0
Left ventricular non-compaction	1 (16.67)	1 (16.67)	2 (16.67)
Mitochondrial disorder	0	0	0
Cardiomyopathy related	5 (83.33)	4 (66.67)	9 (75.00)
Congenital cardiac malformation	0	0	0
Familial/genetic	0	1 (16.67)	1 (8.33)
Inborn error of metabolism	0	0	0
Idiopathic	5 (83.33)	3 (50.00)	8 (66.67)

Characteristic	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)	Total N = 12 n (%)
Time from diagnosis to randomization date			
0 to < 3 months	0	1 (16.67)	1 (8.33)
3 to 12 months	4 (66.67)	1 (16.67)	5 (41.67)
> 1 year	2 (33.33)	4 (66.67)	6 (50.00)
Hospitalization status at pre-randomization - n (%)			
Inpatient	2 (33.33)	2 (33.33)	4 (33.33)
Outpatient	4 (66.67)	4 (66.67)	8 (66.67)
Prior heart failure hospitalization			
Yes	5 (83.33)	6 (100)	11 (91.67)
No	1 (16.67)	0	1 (8.33)
Number of heart failure hospitalizations in the last 12 months prior to screening			
0	1 (16.67)	2 (33.33)	3 (25.00)
1	3 (50.00)	3 (50.00)	6 (50.00)
2	0	1 (16.67)	1 (8.33)
> 2	1 (16.67)	0	1 (8.33)
Missing	1 (16.67)	0	1 (8.33)
On a heart transplant list			
Yes, UNOS status 1B, 2 or equivalent	0	0	0
No	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Source: B2319-Table 14.1-3.3.2-j，Table 14.1-3.1.2-j

Time from diagnosis to randomization date = date of randomization − date of diagnosis + 1 day.

その他のベースラインの疾患特性

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。LCZ696 群の 1 名は，IRT 登録時に誤った NYHA／Ross 機能分類のグループに層別化された。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）（Table 3-31）。

ベースラインの NYHA／Ross 機能分類は各修正年齢グループの投与群間で同様であった（Table 3-32）。

Table 3-31 ベースラインの疾患特性（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

Characteristic	LCZ696 N = 6	Enalapril N = 6	Total N = 12
NYHA/Ross class group (randomization stratum) - n (%)			
Class I/Class II	4 (66.67)	5 (83.33)	9 (75.00)
Class III/Class IV	2 (33.33)	1 (16.67)	3 (25.00)
Left ventricular ejection fraction (%) at pre-randomization			
n	6	6	12
Mean (SD)	36.37 (9.525)	32.28 (5.824)	34.33 (7.823)
Median (Min - Max)	38.25 (17.60 - 44.10)	30.85 (27.00 - 42.00)	37.00 (17.60 - 44.10)
Left ventricular shortening fraction (%) at pre-randomization			
n	5	4	9
Mean (SD)	17.44 (5.358)	13.95 (2.558)	15.89 (4.493)
Median (Min -Max)	19.00 (8.09 - 21.60)	13.90 (11.00 - 17.00)	17.00 (8.09 - 21.60)
NT-proBNP (pg/mL)			
n	6	6	12
geomean (95% CI)	715.64 (131.36, 3898.66)	819.25 (134.47, 4991.41)	765.69 (278.22, 2107.31)
Median (Min - Max)	321.50 (226.00 - 10898.00)	480.50 (272.00 - 25353.00)	377.00 (226.00 - 25353.00)

Source: B2319-Table 14.1-3.1.2-j，Table 14.2-8.2-j

Table 3-32 ベースラインの NYHA／Ross 機能分類（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団，修正年齢グループ別）

	Age group 1		Age group 2a		Age group 3a	
Parameters	LCZ696 N = 1 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 2 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 3 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)
NYHA/Ross class at baseline - n (%)						
Class I	0	0	0	0	1 (33.33)	0
Class II	1 (100)	2 (100)	1 (50.00)	2 (100)	2 (66.67)	1 (50.00)
Class III	0	0	1 (50.00)	0	0	0
Class IV	0	0	0	0	0	1 (50.00)
NYHA/Ross class group (randomization stratum) - n (%)						
Class I/Class II	1 (100)	2 (100)	1 (50.00)	2 (100)	2 (66.67)	1 (50.00)
Class III/Class IV	0	0	1 (50.00)	0	1 (33.33)	1 (50.00)

Source: B2319-Table 14.1-3.1.2-j
NYHA/Ross class: NYHA class for age >= 6 years, Ross class for age < 6 years.
The baseline assessment is the assessment at v401 or the last non-missing assessment (scheduled or unscheduled) prior to or on the date of randomization and after last part 1 dose date plus five days.

その他のベースラインの疾患特性

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ACE 阻害薬のエナラプリルの投与を受けていた。その他，β 遮断薬（LCZ696 群 6 名，エナラプ

リル群 5 名，以下同順），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）。

3.3.1.2 有効性

1) 主要評価項目

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。

PANORAMA-HF 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，クラス 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。参考として年齢層を統合して解析した結果を Table 3-33 に示す。

Table 3-33 Global rank endpoint の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

Stratum		LCZ696 N = 6	Enalapril N = 6	Total N = 12	LCZ ENA wins/loses/ties			Mann-Whitney Probability		Mann-Whitney Odds		P-Value
Modified Age Group	NYHA/Ross Class Group	n (%)	n (%)	n (%)	% LCZ wins	% ENA wins	% LCZ equals ENA	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Two-sided
Group 1	Class I/II	1 (16.67)	2 (33.33)	3 (25.00)	50.00	50.00	0.00	0.5000	(0.0589, 0.9411)	1.0000	(0.0625, 15.9875)	
Group 2a and 3a	Class I/II	3 (50.00)	3 (50.00)	6 (50.00)	44.44	55.56	0.00	0.4444	(0.0945, 0.8598)	1.2500	(0.1630, 9.5831)	
	Class III/IV	2 (33.33)	1 (16.67)	3 (25.00)	100.00	0.00	0.00	1.0000	(1.0000, 1.0000)	0.0000	(0.0000, 0.0000)	
Overall		6	6	12	57.81	42.19	0.00	0.5781	(0.2688, 0.8363)	0.7297	(0.1957, 2.7206)	0.7139

Source: B2319-Table 14.2-2.5.1-j

- CI = confidence interval, PACE = positively adjudicated clinical events, LOCF = last observation carried forward
- Patients are classified into Category 1 or Category 2 based on PACE.
- 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. For USM-impacted patients, the discontinuation due to USM will not be considered as Category 1 event.
- For patients in Category 3 to Category 5, the LOCF approach is used for missing data of NYHA/Ross class, PGIS and PedsQL ranking items.
- The percentages are out of the overall row.
- For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.
- Mann–Whitney probability > 0.5 favours LCZ696, equivalently, Mann-Whitney odds < 1.

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，すべてのイベントにおいて，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の中止），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。

Table 3-34 Category 1 又は 2 のイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

	LCZ696 N = 6 n (%)		Enalapril N = 6 n (%)	
	PACE	**IRCE**	**PACE**	**IRCE**
Category 1	1(16.67)	1(16.67)	0	0
Death	0	0	0	0
UNOS status 1A listing for heart transplant or equivalent	0	0	0	0
VAD/ECMO/mechanical ventilation/intra-aortic balloon pump requirement for life support	0	0	0	0
Discontinued from the study during the double-blind epoch without Category 1 event	1(16.67)	1(16.67)	0	0
Category 2	0	0	1(16.67)	1(16.67)
Worsening heart failure hospitalization with intensive care unit stay	0		0	
Worsening heart failure hospitalization without intensive care unit stay	0		1(16.67)	
Worsening heart failure without hospitalization	0		0	

Source: B2319-Table 14.2-2.1-j

PACE = positively adjudicated clinical events, IRCE = investigator reported clinical events
A patient with multiple events within a category is counted only once within the category.
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 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 will be taken. The frequency may not add up to 1 for Category 1.
Percentages are out of N.

2) 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

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。

Table 3-35 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，日本人集団）

	LCZ696 N = 6		Enalapril N = 6		Non-adjusted Hazard Ratio (LCZ696/Enalapril)		Nominal P-Value
Endpoint	n (%)	EAIR (95% CI)	n (%)	EAIR (95% CI)	Estimate	95% CI	Two-sided
Category 1 or Category 2 event	0	-	1 (16.67)	19.807 (0.5015,110.3602)	0.0000	-	0.9984
Category 1 event	0	-	0	-	1.0000	-	
Category 2 event	0	-	1 (16.67)	19.807 (0.5015,110.3602)	0.0000	-	0.9984

Source: B2319-Table 14.2-3.1.2-j

- CI = confidence interval.
- n (%) is the number and percentage 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 non-adjusted hazard ratio and the p-values are based on a Cox proportional hazard model, treatment included as a fixed-effect factor.
- For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.

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。

Table 3-36 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，日本人集団）

	LCZ696 N = 6				Enalapril N = 6		
Visit	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)
Week 4	6	0 (0.00)	6 (100)	0	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0
Week 12	6	2 (33.33)	4 (66.67)	0	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0
Week 24	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0	5	2 (40.00)	3 (60.00)	0
Week 36	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0
Week 52	5	2 (40.00)	3 (60.00)	0	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0

Source: B2319-Table 14.2-4.1-j

- 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.

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」又は「不変」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。

Table 3-37 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

	LCZ696 N = 6				Enalapril N = 6			
Visit	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)
Week 4	6	0 (0.00)	5 (83.33)	1 (16.67)	5	0 (0.00)	4 (80.00)	1 (20.00)
Week 12	6	1 (16.67)	4 (66.67)	1 (16.67)	5	1 (20.00)	2 (40.00)	2 (40.00)
Week 24	5	0 (0.00)	4 (80.00)	1 (20.00)	5	0 (0.00)	5 (100)	0 (0.00)
Week 36	5	1 (20.00)	3 (60.00)	1 (20.00)	5	0 (0.00)	5 (100)	0 (0.00)
Week 52	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0 (0.00)	5	1 (20.00)	4 (80.00)	0 (0.00)

Source: B2319-Table 14.2-5.1-j

- 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.

3) 探索的評価項目

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。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 3-38 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

	LCZ696 N = 6				Enalapril N = 6			
Visit	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.

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）。

PGIC のベースラインからの変化

4 週時では，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。

Table 3-39 PGIC のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，日本人集団）

Categories	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)
Week 4		
Observed	6	5
Much better	0	0
Better	0	0
No change	6 (100)	5 (100)
Worse	0	0
Much Worse	0	0
Week 12		
Observed	6	5
Much better	2 (33.33)	1 (20.00)
Better	2 (33.33)	2 (40.00)
No change	2 (33.33)	2 (40.00)
Worse	0	0
Much Worse	0	0
Week 24		
Observed	6	5
Much better	1 (20.00)	1 (20.00)
Better	2 (40.00)	1 (20.00)
No change	2 (40.00)	3 (60.00)
Worse	0	0
Much Worse	0	0
Week 36		
Observed	5	5
Much better	2 (40.00)	0

Categories	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)
Better	1 (20.00)	2 (40.00)
No change	2 (40.00)	3 (60.00)
Worse	0	0
Much Worse	0	0
Week 52		
Observed	5	5
Much better	2 (40.00)	0
Better	2 (40.00)	2 (40.00)
No change	1 (20.00)	3 (60.00)
Worse	0	0
Much Worse	0	0

Source: B2319-Table 14.2-7.1-j

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.

Category 1 又は 2 のイベントの発現（初回及び再発）

独立判定による Category 2 のイベント（初発及び再発）がエナラプリル群の 1 名で 1 件報告されたが，LCZ696 群でのイベント発現はなかった（B2319-Table 14.2-9.3-j）。

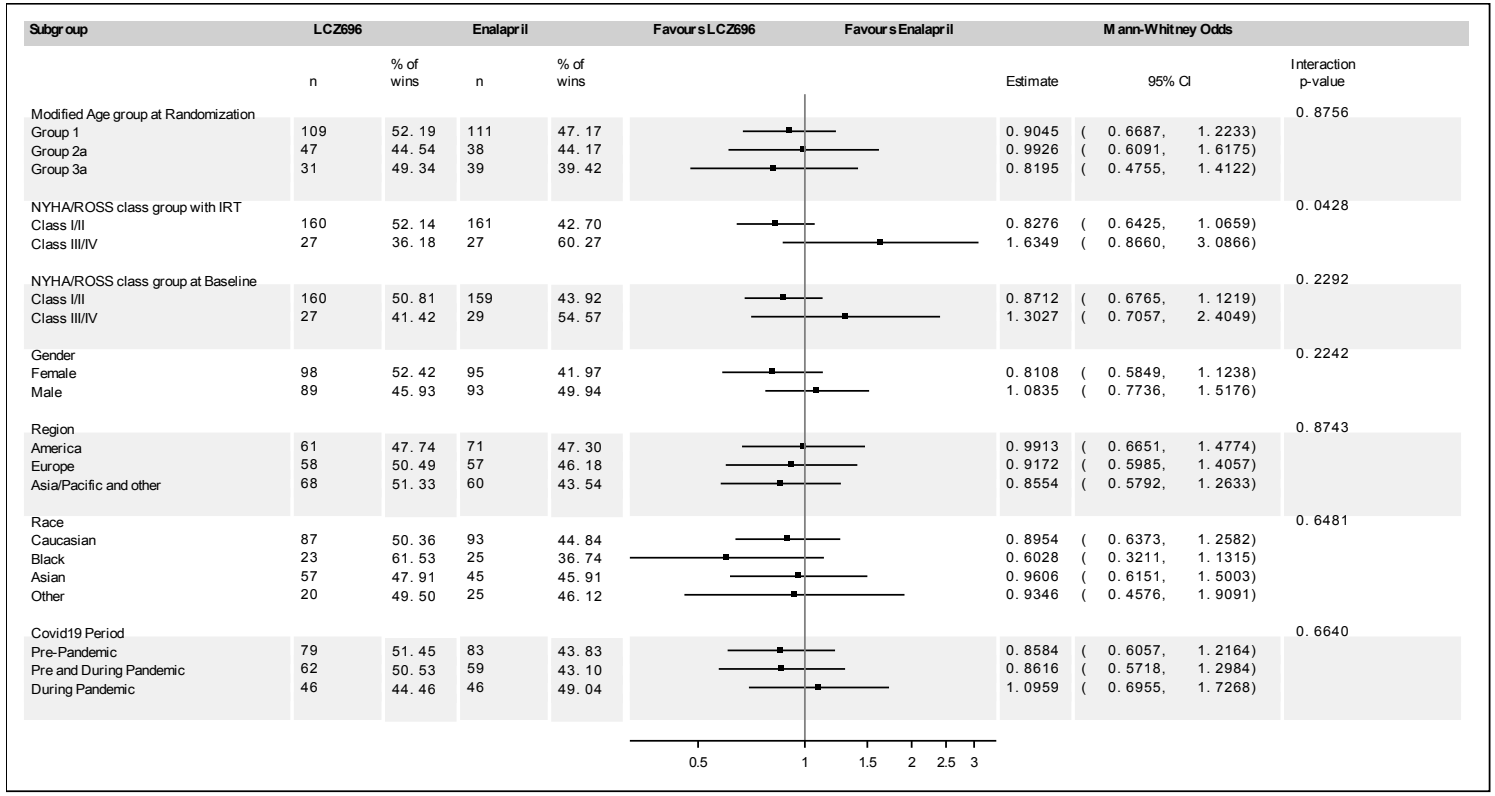
3.3.2 部分集団別の有効性

PANORAMA-HF 試験 Part 2 の有効性の主要評価項目（Global rank endpoint）及び副次評価項目（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）について，1.3.5 項の 2) に示す変数を用いて FAS に基づく部分集団解析を行った。

主要評価項目（Global rank endpoint）に対する部分集団解析の結果，NYHA／Ross クラス III/IV，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 3-8）。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（Figure 3-8，NYHA/Ross class group at baseline）も行った。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（ランダム化時及びベースラインの 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，特に一貫した傾向は認められなかった（Figure 3-9，Figure 3-10，Figure 3-11）。

Figure 3-8　　独立判定による Global rank endpoint（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，部分集団別）

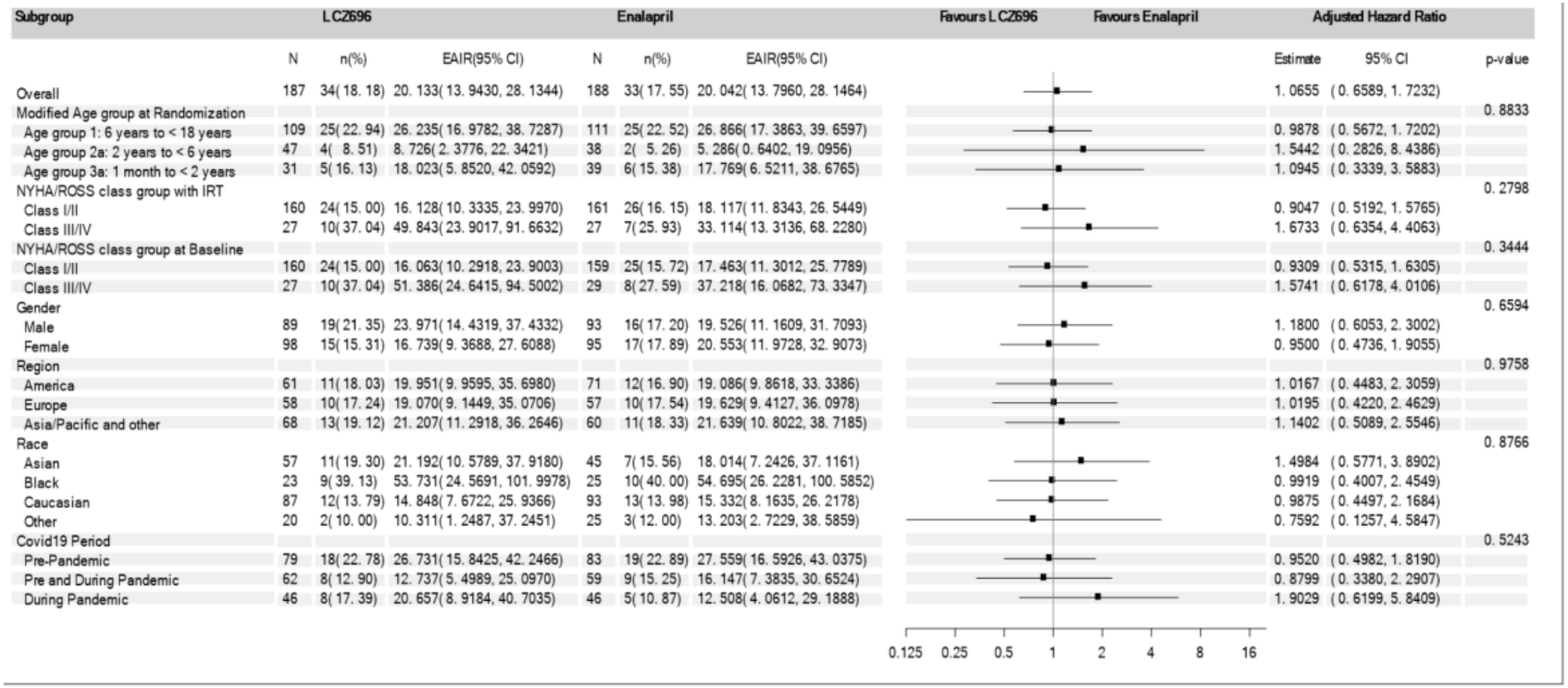


Source: B2319-Figure 14.2-2.1

Mann-Whitney Odds が 1 未満の場合，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好である。

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.

Figure 3-9 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，部分集団別）



Subgroup	LCZ696 N	LCZ696 n(%)	LCZ696 EAIR(95% CI)	Enalapril N	Enalapril n(%)	Enalapril EAIR(95% CI)	Adjusted Hazard Ratio Estimate	95% CI	p-value
Overall	187	34(18. 18)	20. 133(13. 9430, 28. 1344)	188	33(17. 55)	20. 042(13. 7960, 28. 1464)	1. 0655	(0. 6589, 1. 7232)	
Modified Age group at Randomization									0. 8833
Age group 1: 6 years to < 18 years	109	25(22. 94)	26. 235(16. 9782, 38. 7287)	111	25(22. 52)	26. 866(17. 3863, 39. 6597)	0. 9878	(0. 5672, 1. 7202)	
Age group 2a: 2 years to < 6 years	47	4(8. 51)	8. 726(2. 3776, 22. 3421)	38	2(5. 26)	5. 286(0. 6402, 19. 0956)	1. 5442	(0. 2826, 8. 4386)	
Age group 3a: 1 month to < 2 years	31	5(16. 13)	18. 023(5. 8520, 42. 0592)	39	6(15. 38)	17. 769(6. 5211, 38. 6765)	1. 0945	(0. 3339, 3. 5883)	
NYHA/ROSS class group with IRT									0. 2798
Class I/II	160	24(15. 00)	16. 128(10. 3335, 23. 9970)	161	26(16. 15)	18. 117(11. 8343, 26. 5449)	0. 9047	(0. 5192, 1. 5765)	
Class III/IV	27	10(37. 04)	49. 843(23. 9017, 91. 6632)	27	7(25. 93)	33. 114(13. 3136, 68. 2280)	1. 6733	(0. 6354, 4. 4063)	
NYHA/ROSS class group at Baseline									0. 3444
Class I/II	160	24(15. 00)	16. 063(10. 2918, 23. 9003)	159	25(15. 72)	17. 463(11. 3012, 25. 7789)	0. 9309	(0. 5315, 1. 6305)	
Class III/IV	27	10(37. 04)	51. 386(24. 6415, 94. 5002)	29	8(27. 59)	37. 218(16. 0682, 73. 3347)	1. 5741	(0. 6178, 4. 0106)	
Gender									0. 6594
Male	89	19(21. 35)	23. 971(14. 4319, 37. 4332)	93	16(17. 20)	19. 526(11. 1609, 31. 7093)	1. 1800	(0. 6053, 2. 3002)	
Female	98	15(15. 31)	16. 739(9. 3688, 27. 6088)	95	17(17. 89)	20. 553(11. 9728, 32. 9073)	0. 9500	(0. 4736, 1. 9055)	
Region									0. 9758
America	61	11(18. 03)	19. 951(9. 9595, 35. 6980)	71	12(16. 90)	19. 086(9. 8618, 33. 3386)	1. 0167	(0. 4483, 2. 3059)	
Europe	58	10(17. 24)	19. 070(9. 1449, 35. 0706)	57	10(17. 54)	19. 629(9. 4127, 36. 0978)	1. 0195	(0. 4220, 2. 4629)	
Asia/Pacific and other	68	13(19. 12)	21. 207(11. 2918, 36. 2646)	60	11(18. 33)	21. 639(10. 8022, 38. 7185)	1. 1402	(0. 5089, 2. 5546)	
Race									0. 8766
Asian	57	11(19. 30)	21. 192(10. 5789, 37. 9180)	45	7(15. 56)	18. 014(7. 2426, 37. 1161)	1. 4984	(0. 5771, 3. 8902)	
Black	23	9(39. 13)	53. 731(24. 5691, 101. 9978)	25	10(40. 00)	54. 695(26. 2281, 100. 5852)	0. 9919	(0. 4007, 2. 4549)	
Caucasian	87	12(13. 79)	14. 848(7. 6722, 25. 9366)	93	13(13. 98)	15. 332(8. 1635, 26. 2178)	0. 9875	(0. 4497, 2. 1684)	
Other	20	2(10. 00)	10. 311(1. 2487, 37. 2451)	25	3(12. 00)	13. 203(2. 7229, 38. 5859)	0. 7592	(0. 1257, 4. 5847)	
Covid19 Period									0. 5243
Pre-Pandemic	79	18(22. 78)	26. 731(15. 8425, 42. 2466)	83	19(22. 89)	27. 559(16. 5926, 43. 0375)	0. 9520	(0. 4982, 1. 8190)	
Pre and During Pandemic	62	8(12. 90)	12. 737(5. 4989, 25. 0970)	59	9(15. 25)	16. 147(7. 3835, 30. 6524)	0. 8799	(0. 3380, 2. 2907)	
During Pandemic	46	8(17. 39)	20. 657(8. 9184, 40. 7035)	46	5(10. 87)	12. 508(4. 0612, 29. 1888)	1. 9029	(0. 6199, 5. 8409)	

Source: B2319-Figure 14.2-3.1.2

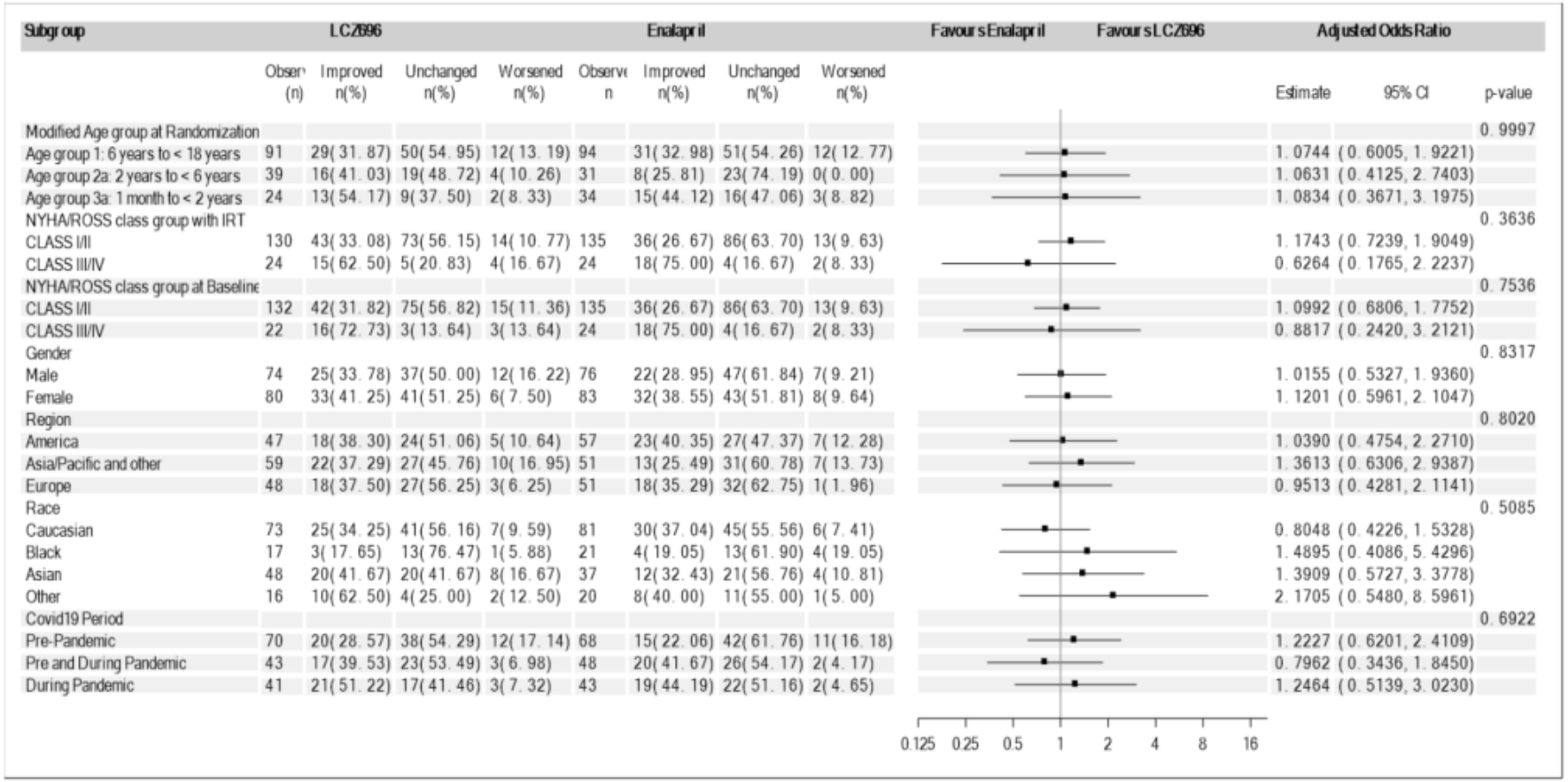
HR が 1 未満の場合，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好である。

N = number of patients in the sub-group. The percentage are out of N. EAIR (exposure adjusted incidence rate) = number of patients with at least one event / sum of time (year) to event/censoring.

For each subgroup variable, the adjusted hazard ratio and the p-values are based on a Cox proportional hazard model, stratified by modified age group with treatment, subgroup and subgroup-by-treatment interaction included as fixed-effect factors.

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.

Figure 3-10　　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，部分集団別）

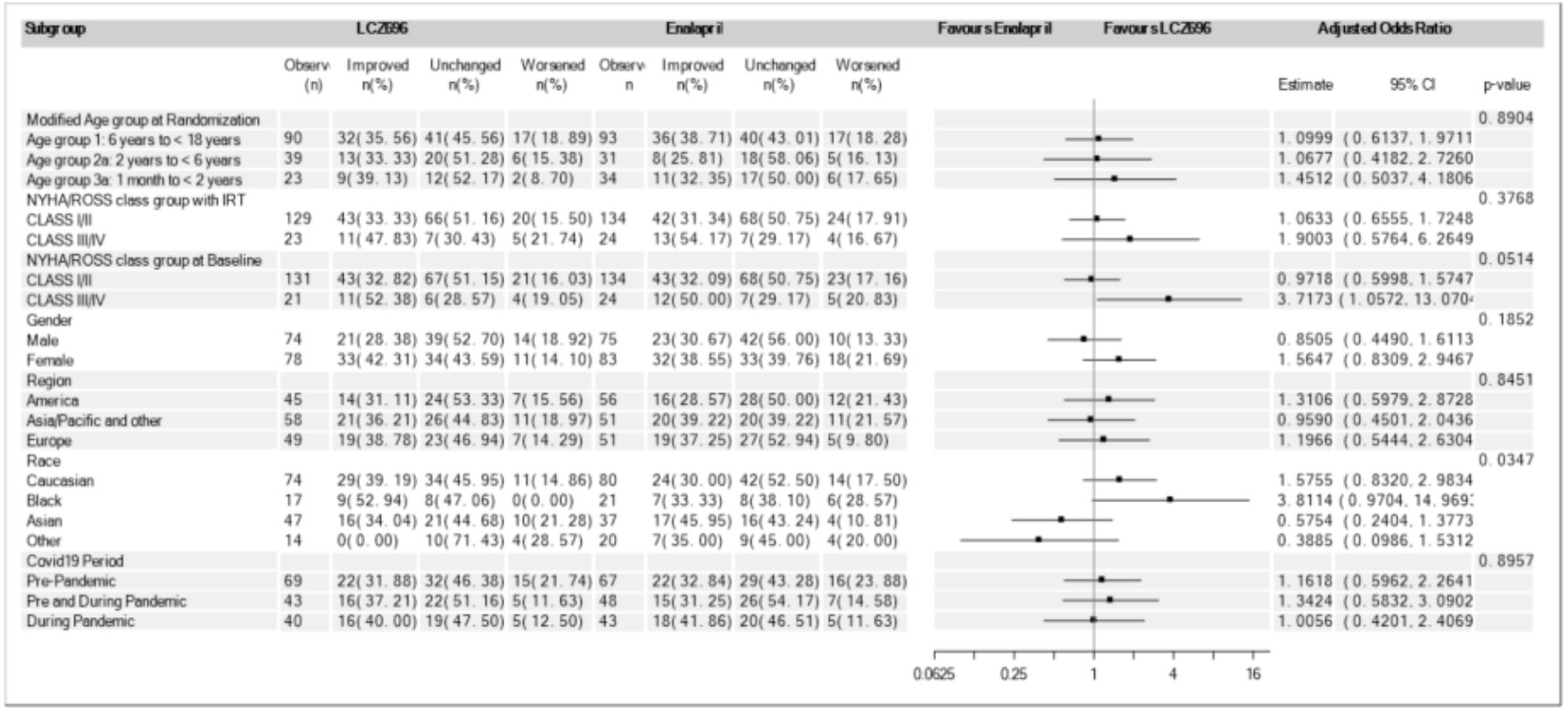


Source: B2319-Figure 14.2-4.1

OR が 1 超の場合，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好である。

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.

Figure 3-11　　PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，部分集団別）



Subgroup	LCZ696				Enalapril				Favours Enalapril / Favours LCZ696	Adjusted Odds Ratio		
	Observ (n)	Improved n(%)	Unchanged n(%)	Worsened n(%)	Observ n	Improved n(%)	Unchanged n(%)	Worsened n(%)		Estimate	95% CI	p-value
Modified Age group at Randomization												0.8904
Age group 1: 6 years to < 18 years	90	32(35.56)	41(45.56)	17(18.89)	93	36(38.71)	40(43.01)	17(18.28)		1.0999	(0.6137, 1.9711	
Age group 2a: 2 years to < 6 years	39	13(33.33)	20(51.28)	6(15.38)	31	8(25.81)	18(58.06)	5(16.13)		1.0677	(0.4182, 2.7260	
Age group 3a: 1 month to < 2 years	23	9(39.13)	12(52.17)	2(8.70)	34	11(32.35)	17(50.00)	6(17.65)		1.4512	(0.5037, 4.1806	
NYHA/ROSS class group with IRT												0.3768
CLASS I/II	129	43(33.33)	66(51.16)	20(15.50)	134	42(31.34)	68(50.75)	24(17.91)		1.0633	(0.6555, 1.7248	
CLASS III/IV	23	11(47.83)	7(30.43)	5(21.74)	24	13(54.17)	7(29.17)	4(16.67)		1.9003	(0.5764, 6.2649	
NYHA/ROSS class group at Baseline												0.0514
CLASS I/II	131	43(32.82)	67(51.15)	21(16.03)	134	43(32.09)	68(50.75)	23(17.16)		0.9718	(0.5998, 1.5747	
CLASS III/IV	21	11(52.38)	6(28.57)	4(19.05)	24	12(50.00)	7(29.17)	5(20.83)		3.7173	(1.0572, 13.070	
Gender												0.1852
Male	74	21(28.38)	39(52.70)	14(18.92)	75	23(30.67)	42(56.00)	10(13.33)		0.8505	(0.4490, 1.6113	
Female	78	33(42.31)	34(43.59)	11(14.10)	83	32(38.55)	33(39.76)	18(21.69)		1.5647	(0.8309, 2.9467	
Region												0.8451
America	45	14(31.11)	24(53.33)	7(15.56)	56	16(28.57)	28(50.00)	12(21.43)		1.3106	(0.5979, 2.8728	
Asia/Pacific and other	58	21(36.21)	26(44.83)	11(18.97)	51	20(39.22)	20(39.22)	11(21.57)		0.9590	(0.4501, 2.0436	
Europe	49	19(38.78)	23(46.94)	7(14.29)	51	19(37.25)	27(52.94)	5(9.80)		1.1966	(0.5444, 2.6304	
Race												0.0347
Caucasian	74	29(39.19)	34(45.95)	11(14.86)	80	24(30.00)	42(52.50)	14(17.50)		1.5755	(0.8320, 2.9834	
Black	17	9(52.94)	8(47.06)	0(0.00)	21	7(33.33)	8(38.10)	6(28.57)		3.8114	(0.9704, 14.969	
Asian	47	16(34.04)	21(44.68)	10(21.28)	37	17(45.95)	16(43.24)	4(10.81)		0.5754	(0.2404, 1.3773	
Other	14	0(0.00)	10(71.43)	4(28.57)	20	7(35.00)	9(45.00)	4(20.00)		0.3885	(0.0986, 1.5312	
Covid19 Period												0.8957
Pre-Pandemic	69	22(31.88)	32(46.38)	15(21.74)	67	22(32.84)	29(43.28)	16(23.88)		1.1618	(0.5962, 2.2641	
Pre and During Pandemic	43	16(37.21)	22(51.16)	5(11.63)	48	15(31.25)	26(54.17)	7(14.58)		1.3424	(0.5832, 3.0902	
During Pandemic	40	16(40.00)	19(47.50)	5(12.50)	43	18(41.86)	20(46.51)	5(11.63)		1.0056	(0.4201, 2.4069	

Source: B2319-Figure 14.2-5.1

OR が 1 超の場合，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好である。

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.

3.3.3 投与量別の有効性

PANORAMA-HF 試験 Part 2 での投与量別の有効性を検討するため，主要評価項目（Global rank endpoint），副次評価項目（NYHA／Ross 機能分類及び PGIS のベースラインからの変化）及び探索的評価項目（NT-proBNP のベースラインからの変化）について，投与量別［各被験者の最後に記録された投与量レベル（Table 1-2，Table 1-3）別，Table 3-40］に解析を行った（5.3.5.3-4-Table 1-2-4 prenda2～Table 1-2-9 prenda2）。

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（LCZ696 群 60.43%，エナラプリル群 63.30%，以下同順）では，全体集団での結果と同様，Global rank endpoint で LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好な結果が認められ，その他の評価項目でも LCZ696 がエナラプリルと同程度に症状及び機能状態の維持又は改善，並びに NT-proBNP 低下をもたらすことが示された。

投与量 Level 3 の被験者数は少なく（10.70%，10.64%），解析及び結果の解釈には限界があるものの，総じて LCZ696 群での有効性はエナラプリル群と同程度であり，全体集団での結果と大きく異なるものではなかった。投与量 Level 1 及び投与量 Level 2 については，被験者数が少なく有効性評価が困難であった。投与量 Level 0（投与なし）については，何等かの理由により治療を中止又は中断（二重盲検治療期の最終来院時に治験薬が投与されなかった）している被験者集団であるため有効性評価の比較を行うことは適切でないと考えるが，この集団の割合は両投与群間で同程度であった（20.32%，23.94%）。

Table 3-40 最後に記録された投与量レベル別の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2, Safety set）

Dose level	LCZ696 (N = 187) n (%)	Enalapril (N = 188) n (%)	Total (N = 375) n (%)
0（投与なし）	38 (20.32)	45 (23.94)	83 (22.13)
1	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
2	14 (7.49)	2 (1.06)	16 (4.27)
3	20 (10.70)	20 (10.64)	40 (10.67)
4	113 (60.43)	119 (63.30)	232 (61.87)

Source: B2314 -Table 14.3-1.6

- LCZ696: dose level 1 = 0.8 mg/kg bid or 50 mg bid; dose level 2 = 1.6 mg/kg bid or 100 mg bid; dose level 3 = 2.3 mg/kg bid or 150 mg bid; dose level 4 = 3.1 mg/kg bid or 200 mg bid.

- Enalapril: dose level 1 = 0.05 mg/kg bid or 2.5 mg bid; dose level 2 = 0.10 mg/kg bid or 5.0 mg bid; dose level 3 = 0.15 mg/kg bid or 7.5 mg bid; dose level 4 = 0.20 mg/kg bid or 10.0 mg bid.

Global rank endpoint

投与量 Level 4 の被験者では全体集団と同様，Global rank endpoint の結果に投与群間に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 Odds（95% CI）：0.9089（0.6743，1.2250）］。また，LCZ696 の方が数値的に良好な結果は，

NYHA／Ross クラス I/II に層別された各修正年齢グループで一貫して認められた。なお，NYHA／Ross クラス III/IV に層別された各修正年齢グループの被験者が少なく結果の解釈には限界がある（Table 3-41）。

投与量 Level 0～3 については，被験者が少なく，層別 Wilcoxon 順位和検定の実施は困難であった。

Table 3-41 Global rank endpoint の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 4）

Stratum	LCZ696 N = 113	Enalapril N = 119	Total N = 232	LCZ ENA wins/loses/ties			Mann-Whitney Probability		Mann-Whitney Odds		P-Value
Modified Age Group NYHA/Ross Class Group	n (%)	n (%)	n (%)	% LCZ wins	% ENA wins	% LCZ equals ENA	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Two-sided
Overall	113	119	232	49.20	44.43	6.38	0.5239	(0.4494, 0.5973)	0.9089	(0.6743, 1.2250)	0.5418
Group 1											
Class I/II	59 (52.21)	58 (48.74)	117 (50.43)	52.19	46.84	0.96	0.5267	(0.4218, 0.6294)	0.8985	(0.5889, 1.3709)	
Class III/IV	6 (5.31)	8 (6.72)	14 (6.03)	43.75	54.17	2.08	0.4479	(0.1831, 0.7460)	1.2326	(0.3406, 4.4608)	
Group 2a											
Class I/II	26 (23.01)	26 (21.85)	52 (22.41)	45.41	40.24	14.35	0.5259	(0.3727, 0.6743)	0.9015	(0.4830, 1.6828)	
Class III/IV	4 (3.54)	2 (1.68)	6 (2.59)	25.00	50.00	25.00	0.3750	(0.0958, 0.7725)	1.6667	(0.2945, 9.4336)	
Group 3a											
Class I/II	17 (15.04)	21 (17.65)	38 (16.38)	53.50	34.45	12.04	0.5952	(0.4073, 0.7588)	0.6800	(0.3178, 1.4551)	
Class III/IV	1 (0.88)	4 (3.36)	5 (2.16)	0.00	100.00	0.00					

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-4_prenda2

- CI = confidence interval, PACE = positively adjudicated clinical events, LOCF = last observation carry forward
- Patients are classified into Category 1 or Category 2 based on PACE.
- 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. For USM-impacted patients, the discontinuation due to USM will not be considered as Category 1 event.
- For patients in Category 3 to Category 5, the LOCF approach is used for missing data of NYHA/Ross class, PGIS and PedsQL ranking items.
- The percentages are out of the overall row.
- For USM-impacted patients, the on treatment assessments are included.
- Mann–Whitney probability > 0.5 favours LCZ696, equivalently, Mann-Whitney odds < 1.

Global rank endpoint - 被験者の内訳

投与量 Level 4 の被験者では全体集団と同様，臨床的により重症な 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が（1.77%，3.36%），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（7.08%，3.36%）。両投与群の大部分（90%以上）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 3-42）。

投与量 Level 3 の被験者数は少なく結果の解釈には限界があるものの，全体集団と大きく異なる傾向はみられなかった（Table 3-43）。

Table 3-42 Global rank endpoint の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 4）

	LCZ696 N = 113 n (%)	Enalapril N = 119 n (%)
Category 1	2 (1.77)	4 (3.36)
Category 2	8 (7.08)	4 (3.36)
Category 3 to Category 5 - LOCF		
Category 3	11 (9.73)	9 (7.56)
Category 4	29 (25.66)	44 (36.97)
Category 5	63 (55.75)	58 (48.74)

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-5_prenda2
Patients are classified into Category 1 or Category 2 based on PACE (positively adjudicated clinical event).
A patient with multiple events within a category is counted only once within the category.
Category 1 to 5 events are defined in Table 1-6.
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.

Table 3-43 Global rank endpoint の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS，Last recorded Dose Level 3）

	LCZ696 N = 20 n (%)	Enalapril N = 20 n (%)
Category 1	0	1 (5.00)
Category 2	2 (10.00)	2 (10.00)
Category 3 to Category 5 - LOCF		
Category 3	3 (15.00)	1 (5.00)
Category 4	8 (40.00)	8 (40.00)
Category 5	7 (35.00)	8 (40.00)

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-5_prenda2
Patients are classified into Category 1 or Category 2 based on PACE (positively adjudicated clinical event).
A patient with multiple events within a category is counted only once within the category.
Category 1 to 5 events are defined in Table 1-6.
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 Category 2 のイベントの要約

投与量 Level 4 の被験者で，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 3-44 に示す。投与量 Level 4 の被験者では全体集団と同様，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く

（1.77%，3.36%），LCZ696 群では死亡は報告されなかった。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（7.96%，3.36%）。

投与量 Level 3 の被験者数は少なく結果の解釈には限界があるものの，全体集団と大きく異なる傾向はみられなかった（Table 3-45）。

Table 3-44 Category 1 又は 2 すべてのイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS，Last recorded Dose Level 4）

	LCZ696 N = 113 n (%)		Enalapril N = 119 n (%)	
	PACE	IRCE	PACE	IRCE
Category 1	2 (1.77)	2 (1.77)	4 (3.36)	4 (3.36)
Death	0	0	2 (1.68)	2 (1.68)
UNOS status 1A listing for heart transplant or equivalent	0	0	0	0
VAD/ECMO/mechanical ventilation/intra-aortic balloon pump requirement for life support	0	0	0	0
Discontinued from the study during the double-blind epoch without Category 1 event	2 (1.77)	2 (1.77)	2 (1.68)	2 (1.68)
Category 2	9 (7.96)	13 (11.50)	4 (3.36)	6 (5.04)
Worsening heart failure hospitalization with intensive care unit stay	6 (5.31)		1 (0.84)	
Worsening heart failure hospitalization without intensive care unit stay	3 (2.65)		2 (1.68)	
Worsening heart failure without hospitalization	2 (1.77)		1 (0.84)	

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-6_prenda2

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 that 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.

Table 3-45 Category 1 又は 2 すべてのイベントの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS，Last recorded Dose Level 3）

	LCZ696 N = 20 n (%)		Enalapril N = 20 n (%)	
	PACE	IRCE	PACE	IRCE
Category 1	0	0	1 (5.00)	1 (5.00)
Death	0	0	1 (5.00)	1 (5.00)
UNOS status 1A listing for heart transplant or equivalent	0	0	0	0
VAD/ECMO/mechanical ventilation/intra-aortic balloon pump requirement for life support	0	0	0	0
Discontinued from the study during the double-blind epoch without Category 1 event	0	0	0	0
Category 2	2 (10.00)	3 (15.00)	2 (10.00)	5 (25.00)
Worsening heart failure hospitalization with intensive care unit stay	0		2 (10.00)	
Worsening heart failure hospitalization without intensive care unit stay	1 (5.00)		1 (5.00)	
Worsening heart failure without hospitalization	1 (5.00)		1 (5.00)	

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-6_prenda2
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 that 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.

NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化

NYHA／Ross 機能分類のベースラインからの変化について，投与量 Level 4 の被験者では全体集団と同様，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差は認められなかった［調整 OR（95% CI）：1.0793（0.5954，1.9563）］。52 週時で，NYHA／Ross 機能分類が改善した被験者の割合は LCZ696 群で 41.24%，エナラプリル群で 36.19%，不変の被験者の割合はそれぞれ 54.64%，61.90%であった（Table 3-46）。

投与量 Level 3 の被験者数は少なく結果の解釈には限界があるものの，全体集団と大きく異なる傾向はみられなかった（Table 3-47）。

Table 3-46 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，Last recorded Dose Level 4）

Visit	LCZ696 N = 113				Enalapril N = 119				Adjusted Odds Ratio LCZ696/Enalapril		Nominal two-sided p-value
	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	Estimate	95% CI	
Week 4	113	18 (15.93)	94 (83.19)	1 (0.88)	119	25 (21.01)	94 (78.99)	0	0.6231	(0.3144, 1.2350)	0.1753
Week 12	110	32 (29.09)	76 (69.09)	2 (1.82)	117	39 (33.33)	75 (64.10)	3 (2.56)	0.7629	(0.4296, 1.3548)	0.3557
Week 24	113	35 (30.97)	73 (64.60)	5 (4.42)	114	38 (33.33)	73 (64.04)	3 (2.63)	0.7565	(0.4259, 1.3436)	0.3410
Week 36	108	40 (37.04)	66 (61.11)	2 (1.85)	113	41 (36.28)	70 (61.95)	2 (1.77)	0.9580	(0.5353, 1.7144)	0.8851
Week 52	97	40 (41.24)	53 (54.64)	4 (4.12)	105	38 (36.19)	65 (61.90)	2 (1.90)	1.0793	(0.5954, 1.9563)	0.8015

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-7_prenda2
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.

Table 3-47 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， Last recorded Dose Level 3）

Visit	LCZ696 N = 20				Enalapril N = 20				Adjusted Odds Ratio LCZ696/Enalapril		Nominal two-sided p-value
	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	n	Improved n (%)	Unchanged n (%)	Worsened n (%)	Estimate	95% CI	
Week 4	19	1 (5.26)	18 (94.74)	0	19	1 (5.26)	16 (84.21)	2 (10.53)	3.0165	(0.2732,33.3014)	0.3675
Week 12	20	3 (15.00)	16 (80.00)	1 (5.00)	19	2 (10.53)	16 (84.21)	1 (5.26)	1.9323	(0.2883,12.9495)	0.4973
Week 24	19	4 (21.05)	14 (73.68)	1 (5.26)	20	3 (15.00)	16 (80.00)	1 (5.00)	3.9485	(0.5534,28.1706)	0.1707
Week 36	18	5 (27.78)	12 (66.67)	1 (5.56)	19	4 (21.05)	14 (73.68)	1 (5.26)	2.2335	(0.4386,11.3726)	0.3332
Week 52	15	5 (33.33)	9 (60.00)	1 (6.67)	18	4 (22.22)	13 (72.22)	1 (5.56)	2.9947	(0.5180,17.3136)	0.2205

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-7_prenda2

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.

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，投与量 Level 4 の被験者では全体集団と同様，両投与群ともに改善又は不変の被験者の割合が高く，52 週時で投与群間に差は認められなかった［調整 OR（95% CI）：1.4760（0.7933，2.7463）］。52 週時で改善が認められた被験者の割合は

LCZ696 群で 39.58%，エナラプリル群で 33.65%であり，不変の被験者の割合はそれぞれ 53.13%，55.77%であった（Table 3-48）。

投与量 Level 3 の被験者数は少なく結果の解釈には限界があるものの，全体集団と大きく異なる傾向はみられなかった（Table 3-49）。52 週時に改善が見られた被験者の割合は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で低かった。

Table 3-48 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS, Last recorded Dose Level 4）

	LCZ696 N = 113				Enalapril N = 119				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	107	29 (27.10)	62 (57.94)	16 (14.95)	118	33 (27.97)	71 (60.17)	14 (11.86)	0.8462	(0.4802, 1.4910)	0.5633
Week 12	109	35 (32.11)	58 (53.21)	16 (14.68)	117	38 (32.48)	70 (59.83)	9 (7.69)	0.7863	(0.4432, 1.3950)	0.4111
Week 24	110	39 (35.45)	54 (49.09)	17 (15.45)	114	46 (40.35)	58 (50.88)	10 (8.77)	0.7070	(0.3959, 1.2624)	0.2411
Week 36	103	38 (36.89)	54 (52.43)	11 (10.68)	108	41 (37.96)	60 (55.56)	7 (6.48)	0.9883	(0.5261, 1.8569)	0.9709
Week 52	96	38 (39.58)	51 (53.13)	7 (7.29)	104	35 (33.65)	58 (55.77)	11 (10.58)	1.4760	(0.7933, 2.7463)	0.2191

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-8_prenda2
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.

Table 3-49 PGIS のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2，FAS, Last recorded Dose Level 3）

	LCZ696 N = 20				Enalapril N = 20				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	17	4(23.53)	11(64.71)	2 (11.76)	20	6(30.00)	12(60.00)	2(10.00)	1.0675	(0.2566,4.4411)	0.9284
Week 12	19	7(36.84)	11(57.89)	1(5.26)	19	5(26.32)	12(63.16)	2(10.53)	11.2938	(0.8279,154.0623)	0.0690
Week 24	19	6(31.58)	12(63.16)	1(5.26)	20	6(30.00)	11(55.00)	3(15.00)	4.5426	(0.8866,23.2754)	0.0694
Week 36	17	4(23.53)	10(58.82)	3(17.65)	20	5(25.00)	14(70.00)	1(5.00)	1.0795	(0.2346,4.9669)	0.9218
Week 52	15	2(13.33)	11(73.33)	2(13.33)	18	8(44.44)	8(44.44)	2(11.11)	0.3568	(0.0672,1.8944)	0.2263

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-8_prenda2

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.

NT-proBNP のベースラインからの変化

投与量 Level 4 の被験者では全体集団と同様，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 66%）。4 週時では，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも大きく低下していた（Table 3-50）。

投与量 Level 3 の被験者数は少なく結果の解釈には限界があるものの，全体集団と大きく異なる傾向はみられなかった（Table 3-51）。

Table 3-50 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS，Last recorded Dose Level 4）

	LCZ696 N = 113 AGM RTB			Enalapril N = 119 AGM RTB		
Visit	n	Estimate	95% CI	n	Estimate	95% CI
Wk 4	48	0.55	(0.46, 0.66)	46	0.78	(0.64, 0.69)
Wk12	100	0.47	(0.41, 0.54)	102	0.52	(0.43, 0.62)
Wk52	102	0.35	(0.27, 0.46)	100	0.34	(0.26, 0.44)

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-9_prenda2
AGM = adjusted geometric mean, RTB = ratio to baseline， 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.

Table 3-51 NT-proBNP のベースラインからの変化（PANORAMA-HF 試験 Part 2, FAS，Last recorded Dose Level 3）

	LCZ696 N = 20 AGM RTB			Enalapril N = 20 AGM RTB		
Visit	n	Estimate	95% CI	n	Estimate	95% CI
Wk 4	6	0.72	(0.46, 1.11)	8	0.70	(0.46, 1.07)
Wk12	17	0.59	(0.36, 0.96)	18	0.68	(0.35, 1.31)
Wk52	16	0.54	(0.32, 0.91)	18	0.58	(0.25, 1.31)

Source: 5.3.5.3-4-Table 1-2-9_prenda2

AGM = adjusted geometric mean, RTB = ratio to baseline， 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.

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

〈慢性心不全〉

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

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

小児における用量表（1 回投与量）

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

（下線部：追記）

4.1 主要試験（PANORAMA-HF 試験）の用法・用量の設定根拠

Part 1 での LCZ696 の用量設定

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 を投与した小児患者集団（Group 1 及び 2：1 歳～18 歳未満）の曝露量は成人患者集団と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（2.7.2-2.2.1 項）。

Part 1（単回投与時）の PK の結果及び Part 2 の用量選択

Part 1 で，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。PK 解析の結果，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 投与したときの定常状態の曝露量（AUCtau）と同程度であることが確認された。すなわち，Group 1 及

び 2（1 歳～18 歳未満）における活性代謝物 sacubitrilat（LBQ657）及びバルサルタンの曝露量の幾何平均値の比（小児 AUC／成人 AUC）は 0.80～1.29 の範囲内であった。Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）では，Group 1 及び 2 との投与量との差（半分の用量）に一致して AUC が低下し，sacubitrilat 及びバルサルタンの曝露量の幾何平均値の比（小児 AUC／成人 AUC）は，それぞれ 0.39 及び 0.61 であった（2.7.2-3.3.1 項，B2319-11.5 項）。

以上の結果を踏まえ，Part 2 の目標用量は，Group 1 及び 2 では 3.1 mg/kg に設定し，Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）では，DMC 及び FDA の勧告に従い，安全性に対する予防措置として 1 歳以上の目標用量の 75%にあたる 2.3 mg/kg に設定した。また，Part 2 での開始用量は，試験担当医師の判断に基づき，Group 1 及び 2 では 0.8 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。

4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠

外国での用量の設定根拠

成人及び小児慢性心不全患者を対象とした母集団解析により，成人の DCM を伴う HFrEF 患者に LCZ696 の推奨目標用量（1 回 200 mg，bid）を投与したときと，LVSD による小児慢性心不全患者に PANORAMA-HF 試験で用いた体重あたりの目標用量（1 回 3.1 mg/kg，bid）を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は同程度であることが示された（2.7.2-3.3.1 項）。また，PK/PD 解析の結果，LCZ696 の投与を受けた成人患者集団と小児患者集団，特に成人 DCM 部分集団と小児患者集団で同程度の NT-proBNP の低下が認められ，相当量の LCZ696 を投与したとき，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，成人患者集団と小児患者集団で一致すると考えられた（2.7.2-3.2.2 項）。

以上より，1 歳以上の小児慢性心不全患者に対する目標用量は成人患者における推奨用量と同程度の曝露量が期待できる 3.1 mg/kg（bid）とし，PANORAMA-HF 試験で用いた用量漸増法に従い，開始用量，漸増用量，及び目標用量をそれぞれ 1.6 mg/kg（ACE 阻害薬又は ARB で治療されていない，あるいは低用量で治療中の患者，及び高度の腎機能障害を有する患者等の特殊な患者では 0.8 mg/kg から開始），2.3 mg/kg，3.1 mg/kg（bid）に設定した（Table 4-1）。しかしながら，服薬時の利便性等を考慮し，可能な限り多くの患者で体重あたりの用量に準じた用量を既承認の錠剤を用いて投与可能とするため，以下を踏まえた FDA との協議に基づき，体重 40 kg 以上の患者に対しては固定用量を設定した。なお，成人慢性心不全患者では，体重は LCZ696 投与後の sacubitrilat 及びバルサルタンの PK に対して，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（1.13.1-1-2.7.2-3.2.3 項）。

- 体重 40 kg 未満の患者：Table 4-1 の体重あたりの用量を用いる。
- 体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者：1 回 50 mg，1 日 2 回投与から開始し，1 回 100 mg への漸増を経て 1 回 150 mg まで増量する。これらの患者に 50 mg を投与すると，体重あたりの用量

（1.6 mg/kg）と比べて約 22%～37%低いが（たとえば 40 kg の患者では 64 mg 投与するところ，50 mg はその 78%に該当），100 mg に漸増後は体重あたりの用量（2.3 mg/kg）と比べて約−13%～+9%，目標用量である 150 mg では体重あたりの用量（3.1 mg/kg）と比べて約−3%～+21%となり，この体重幅の患者での投与量は少なくとも目標用量と比べて過少とはならない。

- 体重が 50 kg 以上の患者：1 回 100 mg，1 日 2 回で投与を開始し，1 回 150 mg への漸増を経て成人の目標用量である 1 回 200 mg まで増量する。200 mg 投与では，たとえば体重が 50 kg の患者では体重あたりの用量（3.1 mg/kg）である 155 mg と比べて約 29%高いが，55 kg の患者では 170.5 mg であり，約 17%高いにとどまる。

Table 4-1　　米国の添付文書における LCZ696 用量（1 回投与量）

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

用量は 1 回投与量。外国では LCZ696 は配合剤として扱われているため，固定用量の各成分（サクビトリル／バルサルタン）の用量が表示されているが（例: 100 mg は 49/51 mg），ここでは国内表記に合わせて総用量として表示した。

推奨する使用法を支持する臨床試験データ

PANORAMA-HF 試験では，LCZ696 群で投与期間中にいずれかの時点で用量 level 4 に到達した被験者の割合は 76.47%（143/187 名）であり，このうち休薬又は減量を要さず LCZ696 投与完了した被験者の割合は 67.83%（97/143 名）であった（2.7.4-1.2.2 項）。また，最終投与時点で 60%以上の被験者が目標用量である level 4 の LCZ696 の投与を受けており，用量 level 3 を含めるとその割合は 70%以上であった。さらに，最終投与量（被験者の最後に記録された投与量）を用いて，投与量レベル別の有効性及び安全性を評価した（3.3.3 項，2.7.4-2.1.6.1 項）。用量 level 1 及び 2 では該当例数が少なく評価が困難であったため，用量 level 3 及び 4 について評価した結果，LCZ696 群でみられた有効性，安全性はエナラプリル群と同程度であり，全体集団での結果と大きく異なる傾向はみられなかった。

以上より，PANORAMA-HF 試験で目標用量に至った被験者の割合は高く，その大半が用量を維持できたことが示された。また，目標用量及び 1 段階低い用量（level 3）での有効性及び安全性において全体集団と大きく異なる傾向はみられず，PANORAMA-HF 試験で用いられた用法・用量において示された結果は，推奨する使用法を支持するものであった。

国内での対象患者の年齢及び用法・用量の設定根拠

対象患者の年齢

成人データからの外挿及び PANORAMA-HF 試験の臨床有効性データから得られたエビデンス全体から，1 歳以上の LVSD による小児慢性心不全の治療において LCZ696 が有益であることが示されている。しかし，PANORAMA-HF 試験に登録された 1 歳未満の被験者は極めて少なく（LCZ696 群で 5 名），有効性及び安全性に関する結論，及びこれらの最年少の患者に対する LCZ696 の有益性について結論付けることはできなかった。したがって，対象患者には 1 歳未満を含めず 1 歳以上と設定した。

用法

PANORAMA-HF 試験で検討された用法に基づき bid 投与とした。漸増方法については，PANORAMA-HF 試験では忍容性の確認を約 2 週間ごとに実施し漸増していく計画となっていた。しかし，用量レベルの経時的な結果をみると，実際には治験実施計画書で計画されたよりも緩徐な増量が示されたため（2.7.4-1.2.2 項），増量間隔を 2～4 週間に設定した。この推奨する用量漸増期間は，成人で推奨される用量漸増期間と一致している。

用量

外国での用量の設定根拠で述べた通り，成人と小児の慢性心不全患者において LCZ696 の PK が類似していることを考慮すると，成人患者集団に対する推奨用量を小児患者に対して適用することは適切であると考える。また，日本人健康成人と非日本人健康成人の薬物動態に民族差はないこと（1.13.1-1-2.7.2-3.2.7 項），限られた例数ではあるものの，PANORAMA-HF 試験において LCZ696 を投与された日本人小児患者における PK は非日本人小児患者と類似しており（2.7.2-3.4 項），安全性も全体集団と明らかな違いはなく管理可能と考えられたことから（2.5-6.3 項），日本人に対しても外国と同様の用量設定ができると考えた。ただし，外国での成人慢性心不全に対する一般的な開始用量が 1 回 100 mg，bid であるのに対し，国内では 1 回 50 mg，bid であることを考慮し，国内の小児慢性心不全に対する用法及び用量としては，すべての体重カテゴリーで外国よりも 1 段階低い開始用量を追加設定し（用法・用量案の「開始用量」），より低用量から開始することとした。また，成人と同様，本剤は患者の状態に応じて増量の可否を慎重に判断することが適切と考え，忍容性が認められる場合に目標用量まで増量，忍容性に応じて適宜減量と設定した。

5 効果の持続，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。

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 6
略号一覧 7
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 9
1.1.2 安全性の評価方法 12
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 18
1.1.4 安全性データの提示 19
1.2 全般的な曝露状況 20
1.2.1 被験者の内訳 20
1.2.2 総合的な曝露の程度 21
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2 有害事象 25
2.1 有害事象の解析 25
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 26
2.1.2 死亡 30
2.1.3 重篤な有害事象 31
2.1.4 その他の重要な有害事象 33
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 34
2.1.6 投与量別及び投与期間別の有害事象 50
2.1.7 Part 1 での有害事象 53
2.1.8 成人 HFrEF 対象第 III 相試験（PARADIGM-HF 試験）との比較 54
2.2 個別有害事象の文章による説明 56
3 臨床検査値の評価 57
3.1 血液学的検査 57
3.2 血液生化学的検査 57
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 59
4.1 バイタルサイン 59
4.1.1 平均値の推移 59
4.1.2 ベースライン後新たに発現した異常 60
4.2 心電図 61
4.3 身長・体重・頭囲 61
4.3.1 身長 61

4.3.2 体重 62
4.3.3 頭囲 62
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 63
5.1 日本人集団 63
5.1.1 被験者特性 63
5.1.2 曝露状況 64
5.1.3 安全性成績 64
5.2 内因性要因 66
5.3 外因性要因 67
5.4 薬物相互作用 69
5.5 妊娠及び授乳時の使用 69
5.6 過量投与 69
5.7 薬物乱用 70
5.8 離脱症状及び反跳現象 70
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 70
6 市販後データ 71
6.1 進行中の試験 71
6.2 市販後の経験 71
6.2.1 推定患者数 71
6.2.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク 71
6.2.3 PSUR の要約 71
6.2.4 安全性定期報告の要約 72
7 付録 73

表一覧

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験....9
Table 1-2 Part 2: 二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Group 1 及び Group 2）....11
Table 1-3 Part 2: 二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Group 3）....11
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約....12
Table 1-5 本書で評価した重要なリスク（PANORAMA-HF 試験）....15
Table 1-6 臨床検査項目の一覧....16
Table 1-7 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準....17
Table 1-8 部分集団解析：重要なリスク....18
Table 1-9 本書に提示した安全性データの一覧....19
Table 1-10 治験薬投与期間（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....21
Table 1-11 最後に記録された投与量レベル別の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....22
Table 2-1 有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....25
Table 2-2 SOC 別の有害事象（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....26
Table 2-3 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）....28
Table 2-4 PT 別の副作用（いずれかの投与群全体で 1%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....29
Table 2-5 重症度別の有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....30
Table 2-6 死亡の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....31
Table 2-7 PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群全体で 1%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....32
Table 2-8 投与中止に至った有害事象（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....33
Table 2-9 重要なリスクの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....35
Table 2-10 低血圧に関連する事象の発現状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....37
Table 2-11 腎機能障害に関連する事象の発現状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....38
Table 2-12 eGFR のベースラインからの変動（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....40
Table 2-13 腎機能に関連する臨床検査値異常に該当した被験者数及びその割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....41
Table 2-14 高カリウム血症に関連する事象の発現状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....42

Table 2-15 カリウムの異常値に該当した被験者数及びその割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 43
Table 2-16 肝毒性に関連する事象の発現状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 45
Table 2-17 肝機能検査値異常の基準に該当した被験者数及びその割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 46
Table 2-18 J-RMP のみに含まれるリスクの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 49
Table 2-19 最後に記録された投与量レベル別の有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，Last recorded Dose Level 3/4） 51
Table 2-20 最後に記録された投与量レベル別，PT 別の有害事象（Last recorded Dose Level 4 のいずれかの投与群で 5%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，Last recorded Dose Level 3/4） 51
Table 2-21 最後に記録された投与量レベル別の重要なリスクの発現状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，Last recorded Dose Level 3/4） 52
Table 2-22 有害事象の要約（PARADIGM-HF 試験，二重盲検治療期，SAF） 55
Table 2-23 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合 2%以上）（PARADIGM-HF 試験，二重盲検治療期，SAF） 55
Table 3-1 血液学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 57
Table 3-2 血液生化学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 58
Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 60
Table 5-1 有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，日本人集団） 65
Table 5-2 いずれかの投与群全体で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，日本人集団） 65
Table 5-3 PT 別の重篤な有害事象（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，日本人集団） 66
Table 5-4 ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別の有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 67
Table 5-5 ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別，PT 別の有害事象（前治療なしのいずれかの投与群で 2 名以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 68
Table 5-6 ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別の重要なリスクの発現状況（前治療なしのいずれかの投与群で 1 名以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 69
Table 7-1 死亡例一覧（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF） 73
Table 7-2 J-RMP のみに含まれるリスクの定義 74
Table 7-3 臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動 76

Table 7-4 肝機能検査値異常の基準....76
Table 7-5 重要なリスク（高カリウム血症又は腎機能障害）に関連する臨床検査値異常の基準....77
Table 7-6 収縮期血圧の 5 パーセント分位点....77
Table 7-7 初回発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現割合（いずれかの投与群で Entire period での発現割合 5%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....78

図一覧

Figure 1-1 PANORAMA-HF 試験デザイン....10
Figure 1-2 PARADIGM-HF 試験デザイン....12
Figure 1-3 Kaplan-Meier 法で推定した目標用量 Level 4 到達までの期間（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....23
Figure 2-1 重要なリスク（EAIR 及び投与群間のリスク差）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....36
Figure 2-2 ベースライン値が 170 mL/min/1.73 m^2 以下の被験者での eGFR の中央値の推移（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....40
Figure 4-1 SBP の平均値の推移（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....59
Figure 4-2 DBP の平均値の推移（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）....60

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
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
bid	bis in die	1 日 2 回
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CDS	core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CV	cardiovascular	心血管
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	—
EU	European Union	欧州連合
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio	国際標準比
IRT	interactive response technology	双方向自動応答システム
LLN	lower limit normal	基準値下限
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
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）
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
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QT	QT interval	QT 間隔

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
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
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
ULN	upper limit normal	基準値上限
USM	urgent safety measure	－
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

小児慢性心不全患者に対する LCZ696 の安全性は，左室収縮機能障害（LVSD）による心不全を有する小児患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満）を対象に実施した第 II/III 相試験（B2319 試験，以下 PANORAMA-HF 試験）の結果に基づき評価した。また，医薬品規制調和国際会議（ICH）E11A「小児用医薬品開発における外挿」ガイドライン（案）に示す原則に沿って，成人の左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）患者を対象として外国で実施した第 III 相試験（B2314 試験，以下 PARADIGM-HF 試験）を参考資料として用いた。なお，LCZ696 は，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を取得しており，PARADIGM-HF 試験はその承認申請時の評価資料として提出済みである。そのため本書では PARADIGM-HF 試験の結果は再掲しないが，その概要を 2.1.8 項に示し，成人と小児の安全性の比較に用いた。

Table 1-1　安全性評価に用いた臨床試験

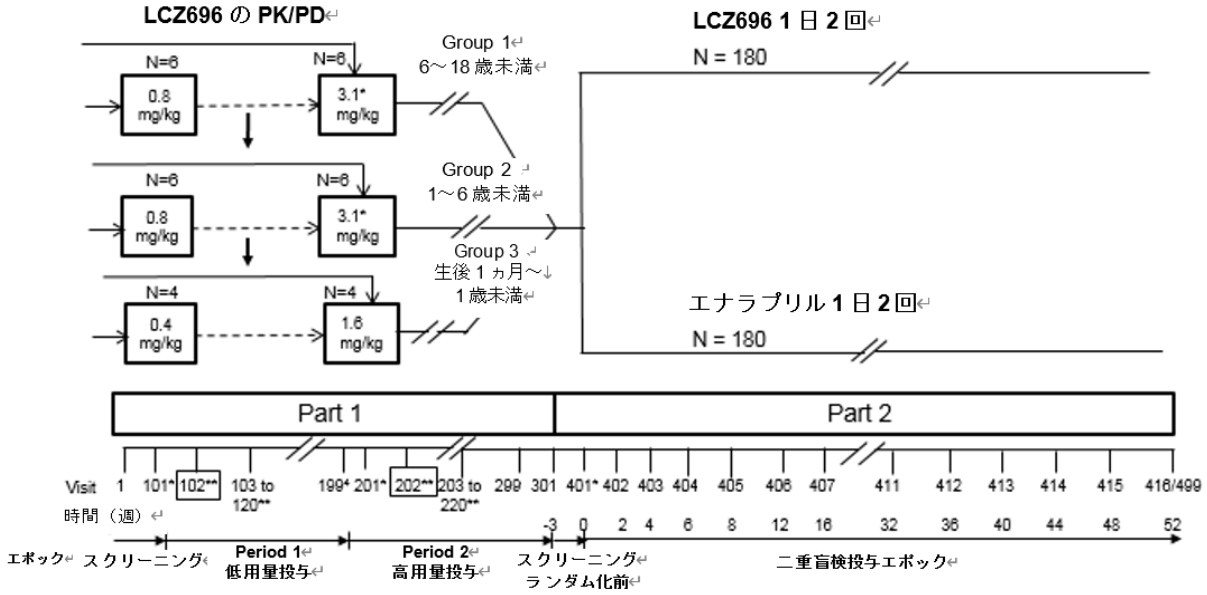
試験番号 /資料区分	試験の相 /試験デザイン	用量 / 投与方法	対象 被験者数	試験期間
B2319 試験: PANORAMA-HF (国際共同) /評価	II/III /多施設共同， ランダム化， 二重盲検， 並行群間， 実薬対照	**Part 1** LCZ696 Group 1 及び 2: 0.8 mg/kg，3.1 mg/kg， Group 3: 0.4 mg/kg，1.6 mg/kg / 経口単回投与 **Part 2** LCZ696 Group 1 及び 2 目標用量: 3.1 mg/kg， Group 3 目標用量: 2.3 mg/kg [a)] エナラプリル Group 1 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 （うち日本人 6 名） エナラプリル群: 190 名 （うち日本人 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** 二重盲検治療期: 52 週間
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

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

1.1.1.1 小児慢性心不全対象第 II/III 相試験（PANORAMA-HF 試験，評価資料）

PANORAMA-HF 試験は，LVSD による心不全を有する小児患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満）を対象とし，LCZ696 の安全性，忍容性，薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討する Part 1（多施設共同，非盲検試験）と，LCZ696 を 52 週間投与したときの有効性及び安全性についてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬エナラプリルを対照として比較検討する Part 2（ランダム化，二重盲検，並行群間比較，実薬対照試験）からなる試験であった。試験デザインを Figure 1-1 に，試験方法の概略は 2.7.3-1.2.1 項に示す。

Figure 1-1 PANORAMA-HF 試験デザイン



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 2 では，試験に組み入れられた被験者を LCZ696 群又はエナラプリル群にランダムに割り付け，52 週間治験薬を投与した。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（Level 1）又は 1.6 mg/kg bid（Level 2），1 歳未満の被験者（Group 3）では 0.8 mg/kg bid（Level 1x）又は 1.2 mg/kg bid（Level 2x）とした。目標用量は，Group 1 及び 2 で 3.1 mg/kg bid（Level 4），Group 3 で 2.3 mg/kg bid（Level 4x）とした。試験中に 1 歳になった被験者は，さらに 3.1 mg/kg bid（Level 5x）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（Level 1）又は 0.1 mg/kg bid（Level 2），Group 3 では 0.05 mg/kg bid（Level 1x）又は

0.075 mg/kg bid（Level 2x）とした。目標用量は， Group 1 及び 2 で 0.2 mg/kg bid（Level 4），Group 3 で 0.15 mg/kg bid（Level 4x）とした。試験中に 1 歳になった被験者は，さらに 0.2 mg/kg bid（Level 5x）まで増量することができた（Table 1-2，Table 1-3）。

Table 1-2 Part 2：二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Group 1 及び Group 2）

小児用製剤の用量	エナラプリルの用法・用量	LCZ696 の用法・用量†
Level 1	0.05 mg/kg bid	0.8 mg/kg bid
Level 2	0.1 mg/kg bid	1.6 mg/kg bid
Level 3	0.15 mg/kg bid	2.3 mg/kg bid
Level 4	0.2 mg/kg bid	3.1 mg/kg bid
成人用製剤の用量	**エナラプリルの用法・用量**	**LCZ696 の用法・用量†**
Level 1	2.5 mg bid	50 mg bid
Level 2	5 mg bid	100 mg bid
Level 3	7.5 mg bid	150 mg bid
Level 4	10 mg bid	200 mg bid

†LCZ696 の目標用量である 3.1 mg/kg（Level 4）は，Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。表に示した LCZ696 のその他の用量は，LCZ696 の目標用量である 3.1 mg/kg bid 投与及び Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。

Table 1-3 Part 2: 二重盲検治療期のエナラプリル及び LCZ696 の用量（PANORAMA-HF 試験 Group 3）

小児用製剤の用量	エナラプリルの用法・用量	LCZ696 の用法・用量†
Level 1x	0.05 mg/kg bid	0.8 mg/kg bid
Level 2x	0.075 mg/kg bid	1.2 mg/kg bid
Level 3x	0.1 mg/kg bid	1.6 mg/kg bid
Level 4x	0.15 mg/kg bid	2.3 mg/kg bid

†LCZ696 の目標用量である 2.3 mg/kg（Level 4x）は，Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。表に示した LCZ696 のその他の用量は，LCZ696 の目標用量である 2.3 mg/kg bid 投与及び Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。

試験期間中に 1 歳になった Group 3 の被験者では，用量を Level 5x（LCZ696 3.1 mg/kg bid，エナラプリル 0.2 mg/kg bid）への増量を検討。

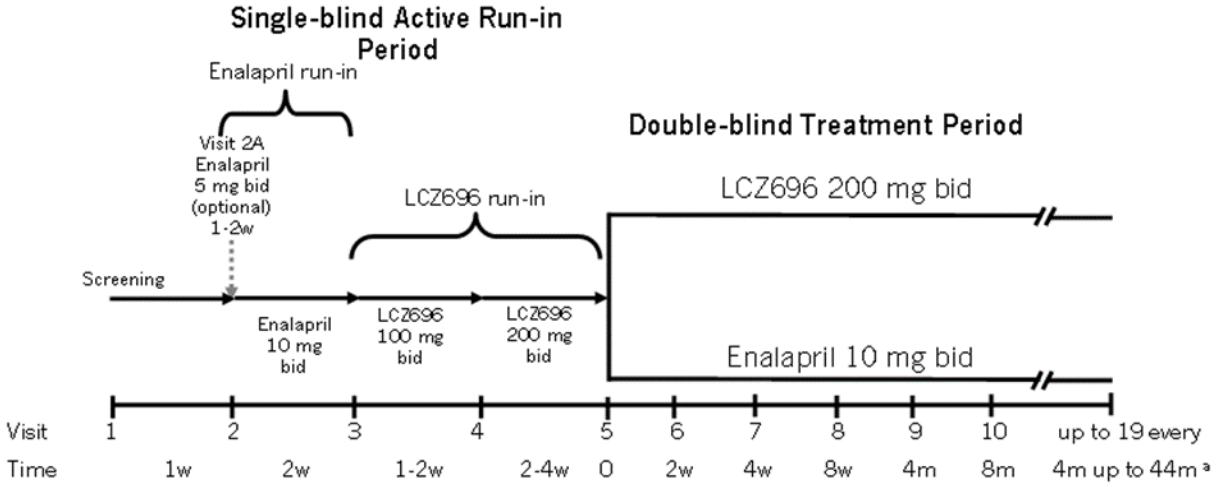
1.1.1.2 成人 HFrEF 対象第 III 相試験（PARADIGM-HF 試験，参考資料）

PARADIGM-HF 試験は，成人 HFrEF 患者（試験開始時は LVEF ≤ 40%，治験実施計画書改訂 1 で LVEF ≤ 35%に変更）を対象に，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初回発現までの時間を評価指標として LCZ696 200 mg bid 投与のエナラプリル 10 mg bid 投与に対する優越性を検証することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照比較試験である。

本試験はスクリーニング期（1 週間），単盲検実薬投与観察期（計 5～10 週間），及び二重盲検治療期の 3 期で構成された。本試験の投与期間は event-driven とし，主要評価項目である心血

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に該当するイベントを発現した被験者が予定の数（2,410 名，治験薬の投与継続の有無は問わない）に到達するまで，又は試験が早期終了するまで（事前に設定した有効性又は無益性の基準に達するまで），観察及びデータ収集を継続することとした。試験デザインを Figure 1-2 に，試験方法の概略を 2.7.3-1.2.2 項に示す。

Figure 1-2　　PARADIGM-HF 試験デザイン



Source：B2314-Figure 9-1
w = week，m = month
[a] 試験期間は約 44 ヵ月を見込んだが，実際の期間は event-driven とした。

1.1.1.3　安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-4 に示す。

Table 1-4　　安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR	2023 年 9 月 22 日	2022 年 8 月 1 日～2023 年 7 月 31 日	5.3.6-2
EU-RMP (version 3.0)	2021 年 9 月 2 日	Data Lock Point: 2021 年 7 月 3 日	1.11.2
EU-RMP (version 7.0)	2023 年 6 月 6 日	Data Lock Point: 2022 年 1 月 27 日	1.11.3

1.1.2　安全性の評価方法

本項では，PANORAMA-HF 試験 Part 2 で用いた主な安全性評価方法を示し，詳細は第 5 部の試験総括報告書に示した。PANORAMA-HF 試験 Part 1 及び PARADIGM-HF 試験の安全性評価方法は各試験総括報告書に示した。

1.1.2.1　安全性の評価項目

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。

1.1.2.1.1 有害事象

(1) 有害事象の定義

有害事象は，試験参加に関する同意取得後から治験来院の終了までに被験者に生じたあらゆる望ましくない医療上の出来事［あらゆる好ましくない意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状又は疾患］と定義し，治験薬の使用と事象との時間的関係又は因果関係の有無は問わない。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

(2) 有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師（以下，試験担当医師）は，試験期間中の各来院時に，被験者への誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。有害事象の情報は，被験者の来院時又は来院と来院の間の自発的な報告，診察，臨床検査，その他の評価（バイタルサイン，心電図等）により収集した。

(3) 有害事象の判定基準

すべての有害事象に対して，試験担当医師の判定に基づく以下の情報を収集した。

1) 重症度

有害事象の重症度は，以下の 3 段階で評価した。

1. 軽度：通常一過性であり，一般に通常の活動には支障を来さない
2. 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
3. 高度：通常の活動を行うことができない

2) 治験薬との関連

治験薬との関連は試験担当医師によって 2 段階［Reasonable possibility that AE is related to study treatment ：No（関連なし），Yes（関連あり）］で判定した。「Yes（関連あり）」と判定された有害事象を副作用とした。

3) 重篤性

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- 死に至るもの又は生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合を除く：
  - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
  - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合

- 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
- 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院

- 医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

すべての悪性腫瘍は，「医学的に重要なもの」以外の重篤の定義を満たさない場合，「医学的に重要なもの」として重篤と評価した。

4) 処置

以下のカテゴリーを用いて評価した。

- 無処置（すなわち，経過観察のみ）
- 治験薬の用量調節又は休薬
- 治験薬の投与中止
- 薬物治療
- 非薬物療法の実施
- 入院又は入院期間の延長

5) 転帰

以下のカテゴリーを用いて評価した。

回復せず／消失せず，回復／消失，回復傾向／消失傾向，後遺症を残して回復／消失，死亡，不明

(4) 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。

(5) 重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の用量調節又は休薬を要した有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

(6) 器官別又は症候群別の有害事象

本書では，LCZ696 の 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を重要なリスクと考え，各リスクに関連する有害事象をグループ化し，2.1.5 項の器官別又は症候群別の有害事象で評価した。EU-RMP に含まれるリスク及び RMP 以外の注目すべき各リスクに関連する有害事象のグループ化に用いた定義を B2319-Listing 16.2.7-3.1 に，J-RMP のみに含まれるリスクに関連する有害事象のグループ化に用いた定義は Table 7-2 に示した。

重要な特定されたリスクのうち血管浮腫については，治験依頼者から独立した外部専門家で構成される血管浮腫判定委員会（AAC）を設置し，AAC により血管浮腫又は血管浮腫が疑われる有害事象が実際に血管浮腫であるかを判定された。

Table 1-5　　本書で評価した重要なリスク（PANORAMA-HF 試験）

カテゴリー	重要なリスク
EU-RMP／J-RMP の重要な特定された又は潜在的リスク	低血圧（Hypotension）
	腎機能障害（Renal impairment）a)
	高カリウム血症（Hyperkalemia）
	血管浮腫（Angioedema）
	胚・胎児毒性／致死性（Embryo-fetal toxicity/lethality）
	肝毒性（Hepatotoxicity）b)
	認知機能障害（Cognitive impairment）
	スタチンとの薬物間相互作用（Statin Drug-Drug Interaction）
	母乳からの曝露による新生児／乳児毒性（Neonatal/infantile toxicity through exposure from breast milk）
J-RMP のみに含まれる重要な特定された又は潜在的リスク	ショック／失神／意識消失（Shock/Syncope/Loss of consciousness）
	無顆粒球症／白血球減少／血小板減少（Agranulocytosis/Leukopenia/Thrombocytopenia）
	間質性肺炎（Interstitial Pneumonia）
	低血糖（Hypoglycaemia）
	横紋筋融解症（Rhabdomyolysis）
	中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑（Toxic epidermal necrolysis/Oculomucocutaneous syndrome/Erythema multiforme）
	天疱瘡／類天疱瘡（Pemphigus/Pemphigoid）
	脱水（Dehydration）
RMP 以外の注目すべきリスク	過敏症（Hypersensitivity）
	アナフィラキシー（Anaphylaxis）
	悪性腫瘍（Malignancy）
	骨成長／骨密度の変化（Change in bone growth/bone mineral density）*

Source: B2319-Listing 16.2.7-3.1，EU-RMP ver.3.0 Table 9-1，J-RMP ver 8.0
a) EU-RMP 及び試験総括報告書では MedDRA の Acute renal failure (SMQ narrow)，J-RMP では Acute renal failure (SMQ broad) を用いて定義した。また，J-RMP ではリスク名を「腎機能障害／腎不全」とした。
b) J-RMP ではリスク名を「肝炎」とした。
* 本承認申請後に更新した EU-RMP version 7.0 及び J-RMP（案）では重要な潜在的リスク［リスク名：「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（Long-term effects on growth，bone growth and mineralisation in the pediatric population）」（EU-RMP），「骨成長の異常（小児）」（J-RMP）］とした。

(7)　　有害事象の解析手法

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。

1.1.2.1.2 臨床検査

(1) 測定項目

臨床検査項目一覧を以下に示す。

Table 1-6 臨床検査項目の一覧

検査区分	検査項目
血液学的検査	赤血球数，白血球数，血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球分画，赤血球分布幅（RDW），平均赤血球容積（MCV），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）
血液生化学的検査	ALT，アルブミン，ALP，AST，BUN，カルシウム，マグネシウム，リン酸塩，クロール，クレアチニン，グルコース，カリウム，ナトリウム，重炭酸塩，TBL，総蛋白，尿酸，eGFR[a)]，ビリルビン分画（TBL が ULN の 2 倍を超える場合）
尿検査	比重，pH，グルコース，総蛋白，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲン，ヘモグロビン（潜血），白血球エステラーゼ，亜硝酸塩，白血球及び赤血球の沈渣，硝子円柱，顆粒円柱，ろう様円柱，白血球円柱，赤血球円柱

a) eGFR は以下の修正 Schwartz 式（Schwartz and Work 2009）に基づき算出した：
eGFR（mL/min/1.73 m^2）= 0.413 × 身長（cm）/血清クレアチニン（mg/dL）

(2) 解析手法

臨床検査値の解析では，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ベースラインからの変動（Table 7-3）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。肝機能検査値異常の基準（Table 7-4），重要なリスク（高カリウム血症又は腎機能障害）に関連する臨床検査値異常の基準（Table 7-5）に基づき，ベースライン後に新たに異常値の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別に集計した。

なお，データベースロック後に，実施医療機関で測定された臨床検査値に 365 件のデータ誤入力が特定され，データベースロックを解除して該当のデータを修正した。このうち 65 件は実施医療機関の閉鎖等の理由で修正できなかったため，影響を受ける臨床検査値の解析から除外した。解析から除外した 65 件のデータは B2319-Listing 16.2.8-2.3 に示した。

1.1.2.1.3 バイタルサイン

(1) 測定項目

収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP）及び脈拍数を評価した。

(2) 解析手法

バイタルサインの解析では，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，ベースライン後新たに臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-7）に該当した被験者数とその割合を算出した。

Table 1-7 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準

年齢	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	脈拍数 (beats/min)
生後 1 ヵ月～3 ヵ月未満	< 60，> 95	< 40，> 50	< 90，> 160
生後 3 ヵ月～6 ヵ月未満	< 60，> 100	< 40，> 60	< 80，> 130
生後 6 ヵ月～12 ヵ月未満	< 60，> 110	< 45，> 70	< 70，> 130
1 歳～3 歳未満	< 76，> 115	< 45，> 75	< 60，> 120
3 歳～6 歳未満	< 82，> 120	< 50，> 80	< 55，> 120
6 歳～12 歳未満	< 90，> 130	< 50，> 80	< 50，> 105
12 歳以上	< 90，> 145	< 55，> 90	< 45，> 95

1.1.2.1.4 心電図

(1) 測定項目

標準 12 誘導心電図を評価した。

(2) 解析手法

心電図の解析では，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，心電図パラメータの推移を評価した。また，ベースライン後新たに異常所見が認められた被験者数とその割合を算出した。

1.1.2.1.5 身長・体重・頭囲

身長，体重及び頭囲を測定し，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要約した。身長は，CDC 成長曲線（2～18 歳）及び WHO 成長曲線（2 歳未満）を用いて，年齢に対する正常身長（CDC 2000，WHO 2006）の身長 Z スコアを算出した。頭囲は 3 歳以下の被験者のみを対象とした。

1.1.2.1.6 その他の安全性評価項目

血管浮腫又は血管浮腫様の事象の発現モニタリングは以下の手順で行った。治験依頼者は「血管浮腫様」とみなされる事象の定義一覧を実施医療機関に提供し，試験担当医師は，血管浮腫又

は血管浮腫様の事象が発現した場合，当該事象を血管浮腫と判断するか否かにかかわらず，当該事象，事象に対する処置，及び最終的な転帰を報告フォームに記録し，可能な限り速やかに治験依頼者に報告することとした。

血管浮腫に関する報告はすべて治験依頼者から独立した AAC に提出され，AAC は血管浮腫又は血管浮腫が疑われる有害事象が実際に血管浮腫であるかを判定した。血管浮腫又は血管浮腫様の事象が SAE の定義を満たす場合は SAE としても報告することとした。

本書では，AAC が「血管浮腫」と判定した事象を 2.1.5 項の器官別又は症候群別有害事象の解析に示した。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性評価対象集団

PANORAMA-HF 試験の安全性解析対象集団（SAF）は，Part 1 では「治験薬を 1 回以上投与された被験者」，Part 2 では「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。

1.1.3.2 安全性データの併合

本申請資料での主たる評価対象試験である PANORAMA-HF 試験は，成人を対象とした PARADIGM-HF 試験と比べて被験者数が少ないことから，これら 2 試験の安全性データを併合することは適切ではないため，試験ごとに結果を提示した。

1.1.3.3 部分集団

PANORAMA-HF 試験 Part 2 では，LCZ696 の重要なリスクについて，以下に示すベースライン要因別に部分集団解析を実施した。

なお，ACE 阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の前治療については，重要なリスクのほか，SOC/PT 別，重篤な有害事象及び副作用について部分集団解析を実施した。

部分集団解析の結果は 5.2 項及び 5.3 項に示す。

Table 1-8 部分集団解析：重要なリスク

要因	カテゴリー	低血圧	腎機能障害	高カリウム血症	肝毒性	過敏症
性別	男児，女児	○	○	○	○	○
人種	Caucasian，Black，Asian，Native American，Other	○	○	○	○	○
民族	Hispanic or Latino，Not Hispanic or Latino，Not Reported	○	○	○	○	○
ACE 阻害薬又は ARB 前治療	あり，なし	○	○	○	○	○
ベースラインの NYHA/Ross 機能分類	I/II，III/IV	○	○	—	—	—
腎疾患の既往又は合併 [a)]	あり，なし	○	○	○	—	—

要因	カテゴリー	低血圧	腎機能障害	高カリウム血症	肝毒性	過敏症
ベースラインの SBP	第 1 三分位，第 2 三分位，第 3 三分位	○	—	—	—	—
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m^2)[b)]	30 未満，30 以上 60 未満，60 以上 90 未満，90 以上	○	○	○	—	—
スクリーニング時の MRA 使用	あり，なし	○	○	—	—	—
ベースライン後の PDE-5 阻害薬使用	あり，なし	○	—	—	—	—
ベースラインのカリウム保持性利尿薬の使用 [a)]	あり，なし	—	—	○	—	—
糖尿病の既往又は合併	あり，なし	—	○	—	—	—
高血圧の既往又は合併	あり，なし	—	○	—	—	—
肝疾患の既往又は合併	あり，なし	—	—	—	○	—
ベースライン後のクレアチニン増加 [b)]	> 50%	—	○	—	—	—
ベースラインのカリウム値 [b)]	> 5.5 mmol/L	—	○	—	—	—
ベースラインの肝検査値異常 [c)]	あり，なし	—	—	—	○	—

Source: SCS Appendix 1-Table 5.1-1，Table 5.1-2，Table 5.1-3，Table 5.1-5，Table 5.1-10
LCZ696 の重要なリスクとした「血管浮腫」，「認知機能障害」，「スタチンとの薬物間相互作用」，「アナフィラキシー」，「悪性腫瘍」及び「骨成長／骨密度の変化」に関連する事象は，発現が各群 2 名以下又は発現がなかったため，本書では部分集団別の評価を実施しなかった。また，PANORAMA-HF 試験では妊婦又は授乳婦を対象除外としたため，「胚・胎児毒性／致死性」及び「母乳からの曝露による新生児／乳児毒性」に関連する事象は評価対象外とした。
a) Group 3a のみ
b) Group 1 及び 2a のみ
C) ALT or AST or Bilirubin or ALP > ULN.
MRA：mineralocorticoid receptor antagonist，PDE-5：phosphodiesterase type 5

1.1.4 安全性データの提示

本書に提示した安全性データを以下に示す。

本書では主に評価資料とした PANORAMA-HF 試験 Part 2 での安全性を示し，Part 1 の安全性の概要は 2.1.7 項に，詳細は試験総括報告書に示した。参考資料である成人 HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF 試験の結果の概要は 2.1.8 項に示し，PANORAMA-HF 試験 Part 2 の結果と比較評価した。

Table 1-9 本書に提示した安全性データの一覧

	評価資料		参考資料
	PANORAMA-HF 試験		PARADIGM-HF 試験
	Part 1	Part 2	
曝露情報	○	○	—
人口統計学的データ	○	○	—
有害事象			
有害事象	○	○	○
副作用	○	○	—
重症度別	○	○	—
投与期間別	—	○	—

	評価資料		参考資料
	PANORAMA-HF 試験		PARADIGM-HF 試験
	Part 1	Part 2	
投与量別	－	○	－
死亡	○	○	○
重篤な有害事象	○	○	○
重要な有害事象			
投与中止に至った有害事象	－	○	○
用量調節又は休薬に至った有害事象	－	○	－
器官別又は症候群別有害事象	○	○	－
臨床検査	－	○	－
バイタルサイン	－	○	－
心電図	－	○	－
部分集団解析	－	○	－

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1) Part 1

Part 1 では 26 名が試験に組み入れられた。被験者は，Cohort 1 又は Cohort 2 のみ，又は Cohort 1 及び Cohort 2 の両方で治験薬投与を受けることができた。17 名が低用量（Cohort 1 でカウント），18 名が高用量（Cohort 2 でカウント）の投与を受け，このうち各用量のそれぞれ 9 名が両用量の投与を受け Cohort 1 及び Cohort 2 の両方でカウントされた。また，2 名は両用量を投与されたが，投与順序が逆（最初に高用量，次に低用量を投与）であったため，Cohort S とした。

Cohort 1 の 17 名のうち 3 名が投与期間中［治験薬の単回投与（Visit 101/201）～約 1 ヵ月（Visit 103/203）］に試験を中止した。中止理由は，有害事象，追跡不能及び試験担当医師判断（各 1 名）であった。Cohort 2 及び Cohort S では中止例は認められなかった（2.7.3-3.1.1 項）。

2) Part 2

Part 2 では，計 377 名を LCZ696 群（187 名）又はエナラプリル群（190 名）に 1：1 の比でランダム化した。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 SAF から除外した。両投与群ともに大部分の被験者（LCZ696 群 90.37%，エナラプリル群 86.32%，以下同順）が二重盲検治療期を完了した。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（2.7.3-3.1.1 項）。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1) Part 1

治験薬投与量の中央値は，Cohort 1 で 0.80 mg/kg，Cohort 2 で 3.10 mg/kg，Cohort S で 0.80 mg/kg であった。これらは各 Cohort における年齢グループで調整した計画用量レベルの中央値と一致した（B2319-Table 14.3-1.1）。

2) Part 2

曝露状況

Part 2 では個々の被験者の忍容性に応じて 2～4 週間ごとに治験薬を目標用量（1.1.1.1 項）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（B2319-Table 14.3-1.4）。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，エナラプリル群：364 日）。いずれの投与群でも大部分の被験者の投与期間は 6 ヵ月以上であり（LCZ696 群 89.84%，エナラプリル群 84.57%），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（Table 1-10）。

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%（44/186 名）であり，6 週時ではそれぞれ 47.62%（50/105 名），60.19%（62/103 名），8 週時ではそれぞれ 60.75%（113/186 名），66.85%（123/184 名）であった（B2319-Table 14.3-1.5）。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 LCZ696 群で 64.71%（110/170 名），エナラプリル群で 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（B2319-Table 14.3-1.5，Table 1-11）。

修正年齢グループ別での曝露状況は，全体集団と概ね同様であった。

Table 1-10 治験薬投与期間（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Statistic	LCZ696 N = 187	Enalapril N = 188
Duration of treatment exposure (including temporary interruptions) - n (%)		
< 2weeks	2 (1.07)	2 (1.06)
2 weeks to < 8 weeks	5 (2.67)	9 (4.79)
8 weeks to < 6 months	12 (6.42)	18 (9.57)
≥ 6 months	168 (89.84)	159 (84.57)
Duration of treatment exposure (including temporary interruptions)		
n	187	188
Mean	339.31	318.99
SD	95.629	110.749
Median	365.00	364.00
Minimum	4.00	7.00

Statistic	LCZ696 N = 187	Enalapril N = 188
Duration of treatment exposure (including temporary interruptions) - n (%)		
< 2weeks	2 (1.07)	2 (1.06)
2 weeks to < 8 weeks	5 (2.67)	9 (4.79)
8 weeks to < 6 months	12 (6.42)	18 (9.57)
≥ 6 months	168 (89.84)	159 (84.57)
Maximum	497.00	515.00
Overall patient-years on-treatment	173.72	164.19

Source: B2319-Table 14.3-1.2

- The duration of the treatment exposure for a patient, regardless of temporary interruptions of usage of the study drug, is defined as: date of last study drug intake − first study drug date + 1

- Duration of total exposure to study drug (excluding interruptions) will be computed as: date of last study drug intake − first study drug date + 1 − number of days of treatment interruption.

- Overall patient-years on-treatment is defined as the sum of duration (year) of treatment exposure among the corresponding the age group and/or the treatment group.

- Percentage exposure to study drug for each patient = (study drug exposure)／(treatment exposure) × 100.

Table 1-11 最後に記録された投与量レベル別の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2, SAF）

Dose Level	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)	Total N = 375 n (%)
0（投与なし）	38 (20.32)	45 (23.94)	83 (22.13)
1	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
2	14 (7.49)	2 (1.06)	16 (4.27)
3	20 (10.70)	20 (10.64)	40 (10.67)
4	113 (60.43)	119 (63.30)	232 (61.87)

Source: B2319-Table 14.3-1.6

- LCZ696: dose level 1 = 0.8 mg/kg bid or 50 mg bid; dose level 2 = 1.6 mg/kg bid or 100 mg bid; dose level 3 = 2.3 mg/kg bid or 150 mg bid; dose level 4 = 3.1 mg/kg bid or 200 mg bid.

- Enalapril: dose level 1 = 0.05 mg/kg bid or 2.5 mg bid; dose level 2 = 0.10 mg/kg bid or 5.0 mg bid; dose level 3 = 0.15 mg/kg bid or 7.5 mg bid; dose level 4 = 0.20 mg/kg bid or 10.0 mg bid.

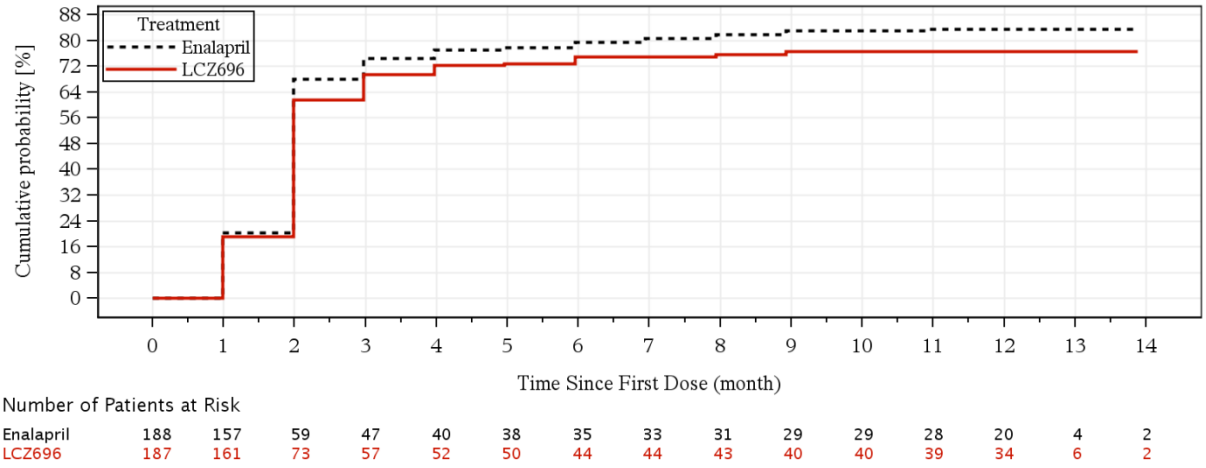
目標用量（Level 4）到達後の用量調節の実施状況

投与期間中にいずれかの時点で用量 Level 4 に到達した被験者の割合は，LCZ696 群で 76.47%（143/187 名），エナラプリル群で 81.91%（154/188 名）であった。このうち投与中止した被験者の割合はそれぞれ 16.08%（23/143 名），17.53%（27/154 名），休薬又は減量した被験者の割合はそれぞれ 16.08%（23/143 名），15.58%（24/154 名），休薬又は減量を要さず投与完了した被験者の割合はそれぞれ 67.83%（97/143 名），66.88%（103/154 名）であった（SCS Appendix 2 Japan-Table 1-2-1_prenda2）。いずれかの時点で目標用量 Level 4 に到達した被験者の割合は LCZ696 群と比べてエナラプリル群で高かったが，Level 4 到達後に休薬又は減量を要さずに投与完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった。目標用量 Level 4 到達後に休薬した被験者（LCZ696 群 23 名，エナラプリル群 24 名）のうち，14 日を超える休薬期間があった被験者はそ

れぞれ 1 名，2 名であり，ほとんどの被験者では休薬期間は 14 日以内であった（SCS Appendix 2 Japan-Table 1-2-3-2_prenda2）。

目標用量 Level 4 到達までの期間の中央値は LCZ696 群，エナラプリル群のいずれも 43.00 日（Q3：57.00）であった（SCS Appendix 2 Japan-Table 1-2-2_prenda2）。Kaplan-Meier 法で推定した目標用量 Level 4 到達までの期間を Figure 1-3 に示す。

Figure 1-3　　Kaplan-Meier 法で推定した目標用量 Level 4 到達までの期間（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）



Source: B2319-Figure 14.3-1.1

1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1)　　Part 1

いずれのコホートも男児の割合が高かった（Cohort 1：52.94%，Cohort 2：66.67%，Cohort S：100%，以下同順）。ベースラインで NYHA／Ross クラス IV の被験者はいなかった。LVEF（平均値）は，それぞれ 34.61%，27.10%及び 32.50%，LVSD（平均値）は，それぞれ 17.66%，13.84%及び 16.50%であった。

すべての被験者が心不全に対する前治療を受けており，主な前治療薬は，スピロノラクトン，ACE 阻害薬，β 遮断薬及びフロセミド等の利尿薬であった（2.7.3-3.1.2 項）。

2)　　Part 2

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。性別では女児が 51.47%（LCZ696 群 52.41%，エナラプリル群 50.53%，以下同順）であり，人種別では白人（46.52%，49.47%）が最も多く，次いでアジア人（30.48%，23.94%）であった。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 歳未満の患者は 9 名（2.67%，2.13%）と少なかった。

ベースラインの疾患特性は投与群間で同様であった。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（85.56%，85.64%）。10 名（6 名，4 名）が IRT 登録時に誤った NYHA／Ross クラスのグループに分類された。LVEF（平均値）は 32.22%（32.80%，31.64%），左室内径短縮率（平均値）は 16.24%（16.21%，16.27%）であった。NT-proBNP（中央値）は，LCZ696 群の方がエナラプリル群より数値的に高かった（900.0 pg/mL，703.0 pg/mL）。心不全の病因別では，心筋症による心不全（62.03%，64.89%）が最も多かった。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。

心不全に対する前治療薬は投与群間で同様であった。大部分の被験者が ACE 阻害薬を使用しており（91.44%，91.49%），エナラプリル（45.99%，47.43%），カプトプリル（22.99%，20.21%），リシノプリル（13.37%，13.83%）が最も使用されていた。このほか，β 遮断薬（70.59%，68.62%），ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA: 67.91%，71.28%）及び利尿薬（65.78%，72.87%）が使用されていた。二重盲検治療期では RAAS 阻害薬による治療を禁止したが，その他の心不全に対する併用薬は，投与群間で同様であり，前治療薬の使用状況と同様であった。主な併用薬は，β 遮断薬（73.26%，72.34%），スピロノラクトン（68.45%，69.15%），フロセミド（65.78%，69.68%）及びジゴキシン（42.25%，35.64%）であった（2.7.3-3.1.2 項）。

2 有害事象

本項では主に評価資料とした PANORAMA-HF 試験 Part 2 での有害事象の発現状況を示す。Part 1 の有害事象の概要は 2.1.7 項に，PANORAMA-HF 試験 Part 2 と成人を対象とした PARADIGM-HF 試験との結果の比較を 2.1.8 項に示した。なお，日本人被験者は Part 2 のみ参加した。

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析手法は 1.1.2 項に示した。以下に有害事象の要約を示す。

全有害事象の発現割合は，LCZ696 群（88.77%）及びエナラプリル群（87.77%）で同程度であった。重篤な有害事象，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に比べて LCZ696 群で高く，死亡の発現割合は LCZ696 群と比べてエナラプリル群で高かったものの，全体として LCZ696 の安全性プロファイルに投与群間で明らかな違いは認められなかった。また，修正年齢グループ別では，各グループの被験者数が異なることや，乳幼児では報告が困難な事象もあることから比較には注意を要するものの，グループ別の有害事象の発現傾向は概ね同様であり，全体集団と明らかな違いはなかった。

Table 2-1 有害事象の要約（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
Any AE(s)	98 (89.91) 380.428	100 (90.09) 353.342	40 (85.11) 346.701	31 (81.58) 265.980	28 (90.32) 437.238	34 (87.18) 445.427	166 (88.77) 379.849	165 (87.77) 346.716
Death	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
SAE(s)	42 (38.53) 48.868	42 (37.84) 51.079	15 (31.91) 39.190	8 (21.05) 23.344	12 (38.71) 51.036	12 (30.77) 40.727	69 (36.90) 46.705	62 (32.98) 42.477
Discontinued due to AE(s) [a)]	16 (14.68) 15.980	15 (13.51) 15.085	3 (6.38) 6.512	2 (5.26) 5.287	2 (6.45) 6.480	4 (10.26) 11.245	21 (11.23) 11.860	21 (11.17) 12.150
Discontinued due to SAE(s) [a)]	11 (10.09) 10.684	13 (11.71) 13.031	3 (6.38) 6.512	1 (2.63) 2.584	2 (6.45) 6.480	4 (10.26) 11.245	16 (8.56) 8.894	18 (9.57) 10.342
Dose adjustment or interruption [b)]	24 (22.02) 25.751	20 (18.02) 22.219	9 (19.15) 22.154	7 (18.42) 19.818	5 (16.13) 17.814	5 (12.82) 14.758	38 (20.32) 23.472	32 (17.02) 20.099
Study drug-related AEs	37 (33.94) 46.952	42 (37.84) 55.128	10 (21.28) 25.400	6 (15.79) 17.669	3 (9.68) 10.330	5 (12.82) 15.005	50 (26.74) 33.964	53 (28.19) 36.943

Source: SCS Appendix 1a-Table 2-1

a) Discontinued study treatment

b) AEs causing dose adjustment or temporary interruption of study treatment

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 SOC 別の有害事象

SOC 別の有害事象を Table 2-2 に示す。比較的よくみられた SOC（いずれかの投与群全体で発現割合 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。

LCZ696 群とエナラプリル群で発現割合に約 2 倍以上の差があった SOC のうち，LCZ696 群で発現割合が高かった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」（10.16%，5.85%）（主な PT は四肢痛，背部痛及び関節痛）及び「腎および尿路障害」（10.16%，4.79%）（主な PT は腎機能障害）であり，エナラプリル群で発現割合が高かった SOC は「傷害，中毒および処置合併症」（7.49%，13.30%）及び「生殖系および乳房障害」（1.60%，6.38%）であった。

修正年齢グループ別の SOC 別の有害事象の発現割合は全体集団と概ね同様であった。「神経系障害」，「心臓障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，及び「血管障害」の発現割合は年少のグループ（Group 2a，Group 3a）と比べて最年長のグループ（Group 1）で高く，「感染症および寄生虫症」は年少のグループで高かった。

Table 2-2 SOC 別の有害事象（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	
SOC	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
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)
	380.428	353.342	346.701	265.980	437.238	445.427	379.849	346.716
感染症および寄生虫症	58 (53.21)	57 (51.35)	37 (78.72)	26 (68.42)	22 (70.97)	26 (66.67)	117 (62.57)	109 (57.98)
	84.119	85.112	199.325	139.613	156.637	162.278	115.205	107.267
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (44.04)	35 (31.53)	19 (40.43)	11 (28.95)	9 (29.03)	16 (41.03)	76 (40.64)	62 (32.98)
	60.877	41.566	54.323	36.562	34.720	65.129	54.385	44.651
胃腸障害	47 (43.12)	45 (40.54)	15 (31.91)	17 (44.74)	11 (35.48)	17 (43.59)	73 (39.04)	79 (42.02)
	63.013	57.417	38.359	64.937	48.830	65.727	53.590	60.575
呼吸器，胸郭および縦隔障害	33 (30.28)	37 (33.33)	21 (44.68)	10 (26.32)	10 (32.26)	18 (46.15)	64 (34.22)	65 (34.57)
	39.212	47.139	63.161	29.628	41.030	68.670	45.140	46.946
神経系障害	41 (37.61)	36 (32.43)	6 (12.77)	4 (10.53)	2 (6.45)	3 (7.69)	49 (26.20)	43 (22.87)
	53.010	43.440	13.664	10.876	6.412	8.349	32.142	27.638
心臓障害	35 (32.11)	35 (31.53)	6 (12.77)	4 (10.53)	8 (25.81)	8 (20.51)	49 (26.20)	47 (25.00)
	38.766	41.375	13.868	11.080	30.587	24.018	30.682	30.519
臨床検査	27 (24.77)	26 (23.42)	10 (21.28)	7 (18.42)	2 (6.45)	11 (28.21)	39 (20.86)	44 (23.40)
	30.191	29.691	24.822	20.266	6.692	35.886	24.435	28.803
皮膚および皮下組織障害	20 (18.35)	12 (10.81)	10 (21.28)	4 (10.53)	3 (9.68)	8 (20.51)	33 (17.65)	24 (12.77)
	21.546	12.478	24.523	10.720	9.841	25.886	20.112	14.600

SOC	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
血管障害	19 (17.43) 19.769	17 (15.32) 18.380	5 (10.64) 11.414	6 (15.79) 17.143	3 (9.68) 10.211	2 (5.13) 5.588	27 (14.44) 15.948	25 (13.30) 15.311
代謝および栄養障害	13 (11.93) 13.101	17 (15.32) 17.549	10 (21.28) 26.080	5 (13.16) 13.505	3 (9.68) 10.169	6 (15.38) 18.232	26 (13.90) 15.562	28 (14.89) 16.786
筋骨格系および結合組織障害	17 (15.60) 17.351	10 (9.01) 10.344	1 (2.13) 2.166	0	1 (3.23) 3.225	1 (2.56) 2.704	19 (10.16) 10.848	11 (5.85) 6.348
腎および尿路障害	12 (11.01) 11.812	7 (6.31) 6.954	6 (12.77) 13.650	1 (2.63) 2.581	1 (3.23) 3.237	1 (2.56) 2.722	19 (10.16) 10.768	9 (4.79) 5.110
傷害，中毒および処置合併症	7 (6.42) 6.805	13 (11.71) 13.581	4 (8.51) 9.045	6 (15.79) 17.196	3 (9.68) 9.790	6 (15.38) 16.963	14 (7.49) 7.877	25 (13.30) 15.062
精神障害	9 (8.26) 8.790	11 (9.91) 11.346	3 (6.38) 6.653	1 (2.63) 2.564	0	2 (5.13) 5.620	12 (6.42) 6.689	14 (7.45) 8.161
血液およびリンパ系障害	6 (5.50) 5.807	2 (1.80) 1.951	3 (6.38) 6.715	2 (5.26) 5.169	2 (6.45) 6.539	4 (10.26) 11.738	11 (5.88) 6.159	8 (4.26) 4.564
眼障害	4 (3.67) 3.807	4 (3.60) 3.918	1 (2.13) 2.167	2 (5.26) 5.144	1 (3.23) 3.145	1 (2.56) 2.777	6 (3.21) 3.278	7 (3.72) 3.956
肝胆道系障害	4 (3.67) 3.787	4 (3.60) 3.910	2 (4.26) 4.337	0	0	0	6 (3.21) 3.267	4 (2.13) 2.236
生殖系および乳房障害	1 (0.92) 0.937	8 (7.21) 8.234	2 (4.26) 4.329	0	0	4 (10.26) 11.111	3 (1.60) 1.623	12 (6.38) 6.946
免疫系障害	2 (1.83) 1.875	0	1 (2.13) 2.138	0	0	3 (7.69) 8.631	3 (1.60) 1.618	3 (1.60) 1.687
耳および迷路障害	1 (0.92) 0.934	1 (0.90) 0.968	1 (2.13) 2.177	1 (2.63) 2.545	1 (3.23) 3.224	0	3 (1.60) 1.630	2 (1.06) 1.114
内分泌障害	1 (0.92) 0.937	1 (0.90) 0.967	0	0	0	0	1 (0.53) 0.539	1 (0.53) 0.555
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (0.90) 0.968	1 (2.13) 2.155	0	0	0	1 (0.53) 0.538	1 (0.53) 0.556
社会環境	1 (0.92) 0.938	0	0	0	0	0	1 (0.53) 0.539	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.13) 2.133	0	0	0	1 (0.53) 0.537	0
製品の問題	0	1 (0.90) 0.971	0	0	0	0	0	1 (0.53) 0.557

Source：SCS Appendix 1a-Table 2-2
- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary SOC is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- SOCs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

2.1.1.2 PT 別の有害事象

比較的よくみられた（いずれかの投与群全体で発現割合 5%以上）PT 別の有害事象を Table 2-3 に示す。これらの事象の発現割合に 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（LCZ696 群 20.86%，エナラプリル群 18.09%，以下同順），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。

修正年齢グループ別の比較的よくみられた有害事象（PT）の発現割合は全体集団と概ね同様であった。いずれの投与群でも，発熱，上気道感染及び下痢は年少のグループ（Group 2a 又は Group 3a）で発現割合が高い傾向がみられ，心不全，浮動性めまい，頭痛，腹痛，悪心，低血圧は最年長のグループ（Group 1）で発現割合が高かった。幼児（特に乳幼児）では患者の自己報告を要する有害事象（浮動性めまい，頭痛，悪心等）よりも，保護者又は医師により観察された有害事象（発熱，嘔吐，下痢等）がより高頻度に報告されることは予想されたことであり，これらの年齢別の傾向は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

Table 2-3 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)
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.

2.1.1.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

副作用の発現割合は LCZ696 群（26.74%）とエナラプリル群（28.19%）で同程度であった。

PT 別ではいずれの投与群でも低血圧（LCZ696 群 8.02%，エナラプリル群 7.45%，以下同順）の発現割合が最も高く，その他の副作用の発現割合はいずれも 5%未満であった。

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。

修正年齢グループ別では，年少のグループ（Group 2a 及び Group 3a）に比べて最年長のグループ（Group 1）で副作用の発現割合が高かった。Group 1 は全体集団と概ね同様であり，LCZ696 群で浮動性めまい及び腎機能障害の発現が多く，エナラプリル群では心不全及び咳嗽の発現が多かった。年少児（Group 2a 及び Group 3a）ではこれらの事象の発現割合に投与群間で明らかな傾向はみられなかった。

Table 2-4 PT 別の副作用（いずれかの投与群全体で 1%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

	Age group 1: 6 years to < 18 years		Age group 2a: 2 years 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	37 (33.94)	42 (37.84)	10 (21.28)	6 (15.79)	3 (9.68)	5 (12.82)	50 (26.74)	53 (28.19)
低血圧	11 (10.09)	11 (9.91)	2 (4.26)	2 (5.26)	2 (6.45)	1 (2.56)	15 (8.02)	14 (7.45)
浮動性めまい	9 (8.26)	4 (3.60)	0	0	0	0	9 (4.81)	4 (2.13)
頭痛	4 (3.67)	3 (2.70)	0	0	0	0	4 (2.14)	3 (1.60)
腎機能障害	3 (2.75)	0	1 (2.13)	1 (2.63)	0	0	4 (2.14)	1 (0.53)
心不全	2 (1.83)	5 (4.50)	0	0	1 (3.23)	1 (2.56)	3 (1.60)	6 (3.19)
糸球体濾過率減少	1 (0.92)	4 (3.60)	2 (4.26)	1 (2.63)	0	0	3 (1.60)	5 (2.66)
末梢性浮腫	2 (1.83)	2 (1.80)	1 (2.13)	0	0	0	3 (1.60)	2 (1.06)
疲労	3 (2.75)	2 (1.80)	0	0	0	0	3 (1.60)	2 (1.06)
食欲減退	3 (2.75)	1 (0.90)	0	0	0	0	3 (1.60)	1 (0.53)
咳嗽	1 (0.92)	4 (3.60)	1 (2.13)	1 (2.63)	0	0	2 (1.07)	5 (2.66)
悪心	1 (0.92)	2 (1.80)	1 (2.13)	0	0	0	2 (1.07)	2 (1.06)
高カリウム血症	1 (0.92)	1 (0.90)	1 (2.13)	1 (2.63)	0	0	2 (1.07)	2 (1.06)
腹痛	2 (1.83)	1 (0.90)	0	0	0	0	2 (1.07)	1 (0.53)
急性腎障害	1 (0.92)	0	0	0	1 (3.23)	0	2 (1.07)	0
徐脈	1 (0.92)	0	0	0	1 (3.23)	0	2 (1.07)	0
嘔吐	1 (0.92)	2 (1.80)	0	0	0	3 (7.69)	1 (0.53)	5 (2.66)
血中クレアチニン増加	1 (0.92)	2 (1.80)	0	0	0	0	1 (0.53)	2 (1.06)
失神寸前の状態	0	3 (2.70)	0	0	0	0	0	3 (1.60)
呼吸困難	0	2 (1.80)	0	0	0	0	0	2 (1.06)

Source: B2319-Table 14.3.1-7.2

- 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.

2.1.1.4 有害事象の重症度

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［LCZ696 群 5.88%（11 名），エナラプリル群 9.57%（18 名），以下同順］の発現割合が最も高く，その他の事象の発現割合はいずれも 3%未満であった。心不全の他にいずれかの投与群全体で 2 名以上に発現した高度の事象は，心停止（3 名，4 名），うっ血性心不全（2 名，4 名），急性心不全（2 名，3 名），呼吸困難，急性腎障害（各 2 名，1 名），急性呼吸不全，心室性頻脈（各 2 名，0 名），肺炎，失神，腎不全（各 1 名，2 名），胸痛，嘔吐，不整脈，痙攣発作，高カリウム血症，低血糖，及び心房血栓症（各 0 名，2 名）であった（B2319-Table 14.3.1-3.2）。

修正年齢グループ別での傾向は，全体集団と概ね同様であった。

Table 2-5 重症度別の有害事象の要約（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 (%)	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 (%)
軽度	41 (37.61)	46 (41.44)	21 (44.68)	19 (50.00)	18 (58.06)	18 (46.15)	80 (42.78)	83 (44.15)
中等度	36 (33.03)	26 (23.42)	12 (25.53)	6 (15.79)	6 (19.35)	10 (25.64)	54 (28.88)	42 (22.34)
高度	21 (19.27)	28 (25.23)	7 (14.89)	6 (15.79)	4 (12.90)	6 (15.38)	32 (17.11)	40 (21.28)

Source: B2319-Table 14.3.1-3.2

2.1.2 死亡

死亡の要約を Table 2-6 に示す。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。死亡例の一覧を Table 7-1 に示す。

Table 2-6 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.

2.1.3 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%）と比べて LCZ696 群（36.90%）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］。心不全を発現した被験者のうち 18 名（7 名，11 名）は本事象により投与を中止し，3 名（1 名，2 名）は死亡に至った。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（Table 2-7，B2319-Listing 14.3.2-2.2）。

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（B2319-Table 14.3.1-10.2）。

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，いずれかの投与群全体で 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（B2319-Table 14.3.1-8.2）。

修正年齢グループ別の重篤な有害事象の発現割合は，全体集団と概ね同様であった。重篤な副作用の多くは Group 1 での発現であり（7 名，6 名），Group 2a では各投与群 1 名に発現したが，Group 3a での発現はなかった（B2319-Table 14.3.1-8.2）。

Table 2-7 PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群全体で 1%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	42 (38.53)	42 (37.84)	15 (31.91)	8 (21.05)	12 (38.71)	12 (30.77)	69 (36.90)	62 (32.98)
心不全	19 (17.43)	17 (15.32)	1 (2.13)	2 (5.26)	4 (12.90)	4 (10.26)	24 (12.83)	23 (12.23)
肺炎	0	3 (2.70)	5 (10.64)	1 (2.63)	0	0	5 (2.67)	4 (2.13)
嘔吐	3 (2.75)	0	0	0	2 (6.45)	4 (10.26)	5 (2.67)	4 (2.13)
うっ血性心不全	1 (0.92)	2 (1.80)	2 (4.26)	0	1 (3.23)	1 (2.56)	4 (2.14)	3 (1.60)
低血圧	2 (1.83)	0	1 (2.13)	0	1 (3.23)	0	4 (2.14)	0
発熱	2 (1.83)	0	1 (2.13)	0	1 (3.23)	0	4 (2.14)	0
上気道感染	0	0	3 (6.38)	0	1 (3.23)	0	4 (2.14)	0
呼吸困難	2 (1.83)	1 (0.90)	1 (2.13)	0	0	0	3 (1.60)	1 (0.53)
心室性頻脈	3 (2.75)	1 (0.90)	0	0	0	0	3 (1.60)	1 (0.53)
急性呼吸不全	0	0	1 (2.13)	0	1 (3.23)	0	2 (1.07)	0
心停止	1 (0.92)	3 (2.70)	0	0	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (1.07)	4 (2.13)
急性心不全	2 (1.83)	3 (2.70)	0	0	0	1 (2.56)	2 (1.07)	4 (2.13)
インフルエンザ	2 (1.83)	2 (1.80)	0	0	0	0	2 (1.07)	2 (1.06)
胸水	1 (0.92)	1 (0.90)	0	0	1 (3.23)	0	2 (1.07)	1 (0.53)
急性腎障害	1 (0.92)	2 (1.80)	0	0	0	0	1 (0.53)	2 (1.06)
不整脈	1 (0.92)	2 (1.80)	0	1 (2.63)	0	0	1 (0.53)	3 (1.60)
低血糖	0	0	0	1 (2.63)	1 (3.23)	1 (2.56)	1 (0.53)	2 (1.06)
痙攣発作	0	1 (0.90)	0	2 (5.26)	1 (3.23)	1 (2.56)	1 (0.53)	4 (2.13)
失神	1 (0.92)	2 (1.80)	0	0	0	0	1 (0.53)	2 (1.06)
心房血栓症	0	1 (0.90)	0	1 (2.63)	0	0	0	2 (1.06)
細気管支炎	0	0	0	0	0	2 (5.13)	0	2 (1.06)
胸痛	0	2 (1.80)	0	0	0	0	0	2 (1.06)
脱水	0	2 (1.80)	0	0	0	0	0	2 (1.06)
高カリウム血症	0	1 (0.90)	0	0	0	1 (2.56)	0	2 (1.06)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.90)	0	1 (2.63)	0	0	0	2 (1.06)

Source: B2319-Table 14.3.1-4.2
- A patient with multiple occurrences of a TESAE during the period is counted only once in this TESAE category.
- PTs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 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%）とエナラプリル群（11.17%）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全体で 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。

修正年齢グループ別の投与中止に至った有害事象の発現割合は，全体集団と概ね同様であった（Table 2-8）。

Table 2-8 投与中止に至った有害事象（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	16 (14.68)	15 (13.51)	3 (6.38)	2 (5.26)	2 (6.45)	4 (10.26)	21 (11.23)	21 (11.17)
心不全	6 (5.50)	9 (8.11)	0	1 (2.63)	1 (3.23)	1 (2.56)	7 (3.74)	11 (5.85)
うっ血性心不全	1 (0.92)	0	1 (2.13)	0	0	0	2 (1.07)	0
心停止	1 (0.92)	0	0	0	1 (3.23)	0	2 (1.07)	0
急性心不全	1 (0.92)	1 (0.90)	0	0	0	0	1 (0.53)	1 (0.53)
徐脈	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
心室機能不全	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
肝機能異常	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
肝腫大	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
低酸素症	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
腎不全	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
肝酵素上昇	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
低血圧	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
突然死	0	0	1 (2.13)	0	0	0	1 (0.53)	0
脳梗塞	0	0	1 (2.13)	0	0	0	1 (0.53)	0
心室血栓症	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
死亡	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
胸痛	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
咳嗽	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
低酸素性虚血性脳症	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
循環虚脱	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
血管浮腫	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
上腹部痛	0	1 (0.90)	0	0	0	0	0	1 (0.53)
腎機能障害	0	0	0	1 (2.63)	0	0	0	1 (0.53)
高カリウム血症	0	0	0	1 (2.63)	0	0	0	1 (0.53)
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	1 (2.56)	0	1 (0.53)
脳損傷	0	0	0	0	0	1 (2.56)	0	1 (0.53)

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 (%)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1 (2.56)	0	1 (0.53)
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (2.56)	0	1 (0.53)

Source: B2319-Table 14.3.1-10.1

- 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.

2.1.4.2 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，LCZ696 群で 20.32%（38 名），エナラプリル群で 17.02%（32 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（B2319-Table 14.3.1-11.1）。

用量調節又は休薬に至った重篤な有害事象は，LCZ696 群の 18 名（9.63%），エナラプリル群の 15 名（7.98%）に認められた（B2319-Table 14.3.1-11.2）。

修正年齢グループ別の用量調節又は休薬に至った有害事象の発現割合は，全体集団と概ね同様であった（B2319-Table 14.3.1-11.1）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，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，重要なリスクを定義し（1.1.2.1.1 項），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。

重要なリスクの要約を Table 2-9 及び Figure 2-1 に，以下の各項にリスク別の詳細を示す。なお，J-RMP のみに含まれるリスクは 2.1.5.4 項に要約した。

腎機能障害及び肝毒性に関連する事象の発現割合はエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かったものの，その他の重要なリスクの発現割合は投与群間で同程度であった。また，PANORAMA-HF 試験では妊婦又は授乳婦を対象から除外したため，本書では胚・胎児毒性／致死性及び母乳からの曝露による新生児／乳児毒性に関連する事象は評価対象外とした。認知機能障害及びスタチンとの薬物間相互作用に関連する事象は報告されなかった。

Table 2-9 重要なリスクの要約（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	
重要なリスク	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
低血圧に関連する事象	36 (33.03) 44.120	34 (30.63) 40.861	5 (10.64) 11.433	4 (10.53) 11.046	2 (6.45) 6.669	2 (5.13) 5.554	43 (22.99) 27.685	40 (21.28) 25.735
過敏症に関連する事象	13 (11.93) 13.152	12 (10.81) 12.368	6 (12.77) 13.463	2 (5.26) 5.127	3 (9.68) 9.736	7 (17.95) 22.816	22 (11.76) 12.627	21 (11.17) 12.597
肝毒性に関連する事象	12 (11.01) 11.915	6 (5.41) 5.933	3 (6.38) 6.653	1 (2.63) 2.589	0	3 (7.69) 8.401	15 (8.02) 8.441	10 (5.32) 5.699
腎機能障害に関連する事象	7 (6.42) 6.732	6 (5.41) 5.908	4 (8.51) 8.937	1 (2.63) 2.581	1 (3.23) 3.237	1 (2.56) 2.722	12 (6.42) 6.681	8 (4.26) 4.519
高カリウム血症に関連する事象	4 (3.67) 3.819	5 (4.50) 4.881	5 (10.64) 11.287	2 (5.26) 5.210	0	3 (7.69) 8.368	9 (4.81) 4.974	10 (5.32) 5.660
骨成長／骨密度の変化に関連する事象	2 (1.83) 1.880	0	0	1 (2.63) 2.581	0	1 (2.56) 2.704	2 (1.07) 1.080	2 (1.06) 1.116
胚・胎児毒性／致死性に関連する事象	0	1 (0.90) 0.975	0	0	1 (3.23) 3.171	0	1 (0.53) 0.537	1 (0.53) 0.558
アナフィラキシーに関連する事象	1 (0.92) 0.929	1 (0.90) 0.967	0	0	0	0	1 (0.53) 0.536	1 (0.53) 0.555
悪性腫瘍に関連する事象	0	0	1 (2.13) 2.133	0	0	0	1 (0.53) 0.537	0
血管浮腫に関連する事象	0	1 (0.90) 0.971	0	0	0	0	0	1 (0.53) 0.557
認知機能障害に関連する事象	0	0	0	0	0	0	0	0
スタチンとの薬物間相互作用に関連する事象	0	0	0	0	0	0	0	0
母乳からの曝露による新生児／乳児毒性に関連する事象	0	0	0	0	0	0	0	0

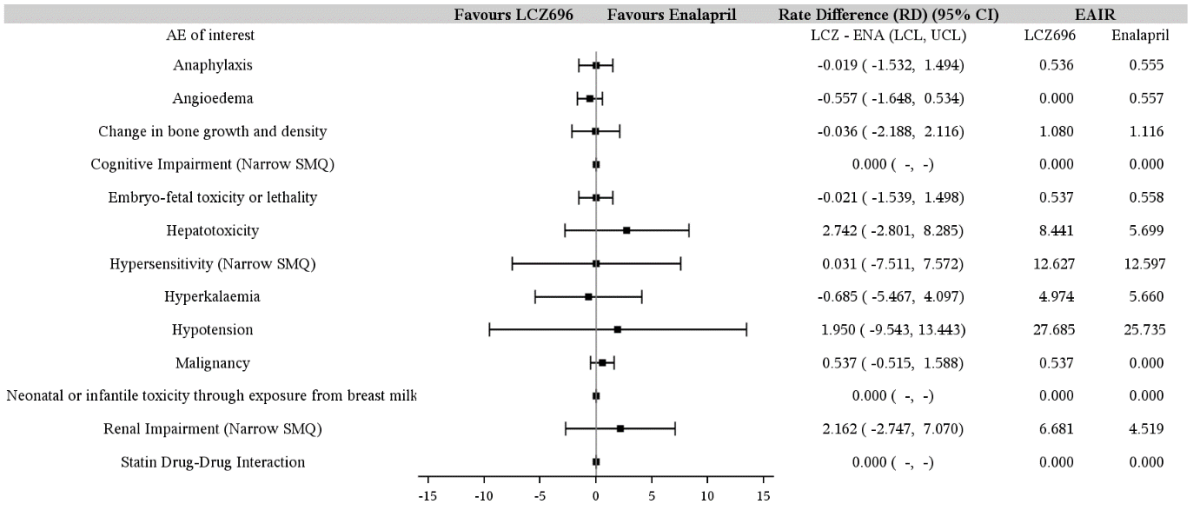
Source: SCS Appendix 1a-Table 2-8

- AESIs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

- Angioedema: AAC confirmed.

- For Statin drug-drug interaction, only subjects on use of statin at baseline or subjects on use of statin post baseline are counted, and only AEs occurred on or after the use of statin are counted.

Figure 2-1　重要なリスク（EAIR 及び投与群間のリスク差）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）



Source: SCS Appendix 1a-Figure 2-1

- Angioedema: AAC confirmed.

- For Statin drug-drug interaction, only subjects on use of statin at baseline or subjects on use of statin post baseline are counted, and only AEs occurred on or after the use of statin are counted.

2.1.5.1　重要な特定されたリスク

2.1.5.1.1 低血圧に関連する事象

国内外のガイドラインで推奨されている心不全の治療薬は，そのほとんど（ACE 阻害薬，ARB，SGLT2 阻害薬，β 遮断薬，MRA，利尿薬）に降圧作用がある（Heidenreich et al. 2022，Tsutsui et al. 2021）。そのため，治療薬を複数併用する心不全患者では，低血圧は比較的よくみられる有害事象の 1 つである。LCZ696 は RAAS の抑制及びネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11，NEP）の阻害による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。そこで，本項では低血圧に関連する有害事象を定義（B2319-Listing 16.2.7-3.1）に従ってグループ化し，LCZ696 投与と低血圧との関連を有害事象及びバイタルサインに基づき検討した。

有害事象

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り（LCZ696 群 22.99%，エナラプリル群 21.28%，以下同順），その EAIR（名/100 人年）はそれぞれ 27.685，25.735 であった（Table 2-9）。

PT 別で発現割合が最も高かった事象はいずれの群でも低血圧（12.30%，11.70%），次いで浮動性めまい（12.30%，7.98%）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。失神（1.07%，2.13%）及び失神寸前の状態（0.53%，1.60%）は LCZ696 群と

比べてエナラプリル群でわずかに多くみられた。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%）（B2319-Table 14.3.1-9）。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（B2319-Table 14.3.1-17.2）。

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（B2319-Table 14.3.1-4.3，Listing 16.2.7-2.2）。

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（B2319-Table 14.3.1-10.3，Listing 16.2.7-2.2）。

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（B2319-Table 14.3.1-11.3，Listing 16.2.7-2.2）。

Table 2-10　低血圧に関連する事象の発現状況（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 (%)	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	36 (33.03)	34 (30.63)	5 (10.64)	4 (10.53)	2 (6.45)	2 (5.13)	43 (22.99)	40 (21.28)
重篤な事象	3 (2.75)	2 (1.80)	1 (2.13)	0	1 (3.23)	0	5 (2.67)	2 (1.06)
投与中止に至った事象	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
PT 別								
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)
浮動性めまい	22 (20.18)	15 (13.51)	1 (2.13)	0	0	0	23 (12.30)	15 (7.98)
失神	2 (1.83)	4 (3.60)	0	0	0	0	2 (1.07)	4 (2.13)
失神寸前の状態	1 (0.92)	3 (2.70)	0	0	0	0	1 (0.53)	3 (1.60)
拡張期血圧低下	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
起立性低血圧	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
拡張期低血圧	0	0	0	1 (2.63)	0	0	0	1 (0.53)

Source: B2319-Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-10.3，Table 14.3.1-17.2

- PTs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

バイタルサイン

ベースライン後の SBP が 5 パーセント分位点（Table 7-6）未満であった被験者の割合（LCZ696 群 43.32%，エナラプリル群 26.60%，以下同順），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（B2319-Table 14.3.1-14.2）。その他のバイタルサインの結果は 4.1 項に示す。

2.1.5.1.2 腎機能障害に関連する事象

非臨床試験の結果から，LCZ696 では腎保護効果が示唆されている（1.13.1-1-2.4-3.1.2 項）。しかしながら，RAAS を抑制する薬剤では，腎の自動調節能が変化し，腎機能の低下を引き起こす可能性があり，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。そこで本項では，腎機能障害に関連する有害事象を定義（B2319-Listing 16.2.7-3.1）に従ってグループ化し，LCZ696 投与と腎機能障害との関連を有害事象及び臨床検査に基づき検討した。

有害事象

腎機能障害に関連する事象の発現割合は LCZ696 群で 6.42%，エナラプリル群で 4.26%，その EAIR はそれぞれ 6.681，4.519 であり，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かった（Table 2-9）。

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（B2319-Table 14.3.1-9）。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（B2319-Table 14.3.1-17.2）。

重篤な事象は，LCZ696 群 3 名（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（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（B2319-Table 14.3.1-4.3，Listing 16.2.7-2.2）。

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（B2319-Table 14.3.1-10.3）。

用量調節又は休薬に至った事象は LCZ696 群で 4 名，エナラプリル群で 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（B2319-Table 14.3.1-11.3，Listing 16.2.7-2.2）。

Table 2-11　腎機能障害に関連する事象の発現状況（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 (%)	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	7 (6.42)	6 (5.41)	4 (8.51)	1 (2.63)	1 (3.23)	1 (2.56)	12 (6.42)	8 (4.26)
重篤な事象	3 (2.75)	2 (1.80)	0	0	0	1 (2.56)	3 (1.60)	3 (1.60)
投与中止に至った事象	1 (0.92)	0	0	1 (2.63)	0	0	1 (0.53)	1 (0.53)
PT 別								
腎機能障害	4 (3.67)	1 (0.90)	1 (2.13)	1 (2.63)	0	0	5 (2.67)	2 (1.06)
急性腎障害	1 (0.92)	4 (3.60)	2 (4.26)	0	1 (3.23)	0	4 (2.14)	4 (2.13)

	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 (%)
腎不全	1 (0.92)	1 (0.90)	0	0	0	1 (2.56)	1 (0.53)	2 (1.06)
高窒素血症	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
乏尿	0	0	1 (2.13)	0	0	0	1 (0.53)	0

Source: B2319-Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-10.3，Table 14.3.1-17.2
- PTs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

臨床検査

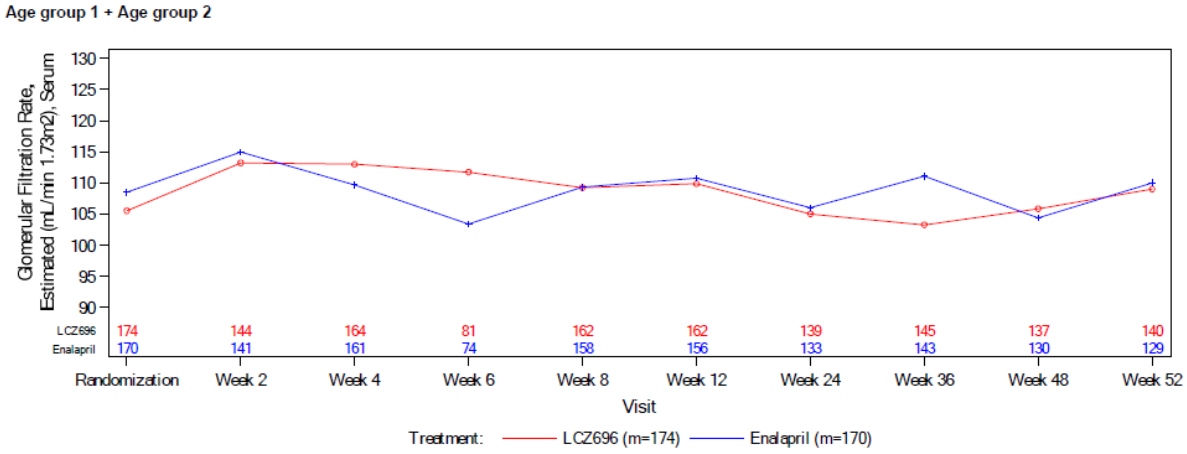
- eGFR

乳児は腎機能が発達段階にあり，12 ヵ月齢までは eGFR が成人の正常値と同等ではないことから（KDIGO 2013），生後 1 ヵ月～1 歳未満（Group 3）と 1 歳以上（Group 1 及び Group 2）に分けて eGFR を解析した。

Group 1 及び 2：

Group 1 及び 2 の被験者のうち 22 名（LCZ696 群 8 名，エナラプリル群 14 名）は，ベースラインの血清クレアチニン値が正常範囲より低かった（B2319-Listing 16.2.8-2.2a，Listing 16.2.8-2.2b, Listing 16.2.8-2.2c）。PANORAMA-HF 試験では Schwartz 式（Table 1-6）を用いて eGFR を算出したため，血清クレアチニン値が低いこれらの被験者では eGFR が高く算出された。そこで 2 歳以上 18 歳未満の正常な平均 eGFR の範囲（90～170 mL/min/m^2）に基づき（Heilbron et al. 1991），ベースラインの eGFR が 170 mL/min/1.73 m^2 超であった被験者を対象に，別途解析を実施した（B2319-Table 14.3.1-15.3）。その結果，クレアチニン低値の場合，クレアチニンのわずかな変動（低下）により eGFR が大きく変動することが観察されたが，臨床的に意味のある変動ではなかった。ベースラインの eGFR が 170 mL/min/1.73 m^2 以下の被験者におけるクレアチニンの増加又は eGFR の低下は，試験期間を通じて投与群間で同程度であった（B2319-Table 14.3.1-15.2，Figure 2-2）。

Figure 2-2　　ベースライン値が 170 mL/min/1.73 m² 以下の被験者での eGFR の中央値の推移（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）



Source: B2319-Figure 14.3.1-15.2.post02
ベースラインの eGFR が 170 mL/min/1.73 m² 以下であった Group 1 又は 2 の被験者を解析対象とした。
Incorrect values listed in Listing 16.2.8-2.3a are not considered for analysis.

Group 3：

Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）の計 7 名［LCZ696 群 4 名（80.00%），エナラプリル群 3 名（75.00%）］で，ベースラインから 24 週時，又は 24 週時から 52 週時に 30%未満の eGFR 増加が認められた（Table 2-12）。

Table 2-12　　eGFR のベースラインからの変動（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Criteria	LCZ696 N = 5 n (%)	Enalapril N = 4 n (%)
eGFR increase from baseline to Week 24 < 10%	3 (60.00)	0
eGFR increase from Week 24 to Week 52 < 10%	2 (40.00)	3 (75.00)
eGFR increase from baseline to Week 24 < 30%	4 (80.00)	1 (25.00)
eGFR increase from Week 24 to Week 52 < 30%	2 (40.00)	3 (75.00)
(eGFR increase from baseline to Week 24 < 30%) or (eGFR increase from Week24 to Week52 < 30%)	4 (80.00)	3 (75.00)

Source: B2319-Table 14.3.1-15.4
- The baseline assessment is defined as the last non-missing assessment (scheduled or unscheduled) prior to (the first dose time of the study drug within the double-blind epoch).

- 腎機能に関連する臨床検査値異常

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。「ベースラインから血清クレアチニンが 25%以上 50%未満増加」に該当した被験者の割合は投与群間で同程度であったが（LCZ696 群 7.49%，エナラプ

リル群 7.45%），「ベースラインから血清クレアチニンが 50%以上増加」に該当した患者の割合は，エナラプリル群（4.26%）と比べて LCZ696 群（1.07%）で低かった。

修正年齢グループ別では，最年少の Group 3a でエナラプリル群（15.38%）と比べて LCZ696 群（3.23%）で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が低かった。（Table 2-13）。

Table 2-13 腎機能に関連する臨床検査値異常に該当した被験者数及びその割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Criteria	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 (%)
Total number of patients with renal event	11 (10.09)	12 (10.81)	5 (10.64)	4 (10.53)	1 (3.23)	6 (15.38)	17 (9.09)	22 (11.70)
Serum Creatinine increase ≥ 25% and < 50% versus baseline (confirmed)	9 (8.26)	6 (5.41)	4 (8.51)	4 (10.53)	1 (3.23)	4 (10.26)	14 (7.49)	14 (7.45)
Serum Creatinine increase ≥ 50% versus baseline (confirmed)	2 (1.83)	5 (4.50)	0	0	0	3 (7.69)	2 (1.07)	8 (4.26)
New onset dipstick proteinuria (confirmed)	0	0	0	0	0	1 (2.56)	0	1 (0.53)
New onset dipstick glycosuria	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
New onset dipstick hematuria	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
Albumin creatinine ratio increase 2-fold versus baseline	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein creatinine ratio increase 2-fold versus baseline	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: B2319-Table 14.3-2.11.2

2.1.5.1.3 高カリウム血症に関連する事象

ネプリライシン（NEP）を阻害する薬剤がカリウムに与える影響は現時点では不明であるものの，RAAS を抑制する薬剤では，アルドステロンの分泌を抑制することによってカリウム値が上昇することが知られており（Perazella 2000），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。そこで，本項では高カリウム血症に関連する有害事象を定義（B2319-Listing 16.2.7-3.1）に従ってグループ化し，LCZ696 投与と高カリウム血症との関連を有害事象及び臨床検査に基づき検討した。

有害事象

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り（LCZ696 群 4.81%，エナラプリル群 5.32%，以下同順），その EAIR はそれぞれ 4.974，5.660 であった（Table 2-9）。

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（B2319-

Table 14.3.1-17.2）。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（B2319-Table 14.3.1-9）。

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）（B2319-Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-10.3）。

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（B2319-Table 14.3.1-11.3，Listing 16.2.7-2.2）。

修正年齢グループ別では，Group 2a ではエナラプリル群と比べて LCZ696 群で発現割合が高い傾向が認められたが，Group 2a でみられた事象はいずれも軽度であった（B2319-Table 14.3.1-17.2）。

Table 2-14　高カリウム血症に関連する事象の発現状況（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 (%)	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	4 (3.67)	5 (4.50)	5 (10.64)	2 (5.26)	0	3 (7.69)	9 (4.81)	10 (5.32)
重篤な事象	0	1 (0.90)	0	0	0	1 (2.56)	0	2 (1.06)
投与中止に至った事象	0	0	0	1 (2.63)	0	0	0	1 (0.53)
PT 別								
高カリウム血症	3 (2.75)	4 (3.60)	3 (6.38)	2 (5.26)	0	2 (5.13)	6 (3.21)	8 (4.26)
血中カリウム増加	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (4.26)	0	0	1 (2.56)	3 (1.60)	2 (1.06)

Source: B2319-Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-10.3，Table 14.3.1-17.2
- PTs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

臨床検査

ベースライン後新たにカリウムの異常値（5.5 mEq/L 以上，6.0 mEq/L 超，又は 6.5 mEq/L 超）に該当した被験者の割合を Table 2-15 に示す。ベースライン後新たにカリウム値が 5.5 mEq/L 以上又は 6.0 mEq/L 超となった被験者の割合は投与群間で同程度であった。ベースラインのカリウム値が 6.5 mEq/L 超であった被験者はいずれの投与群でもみられなかったが，ベースライン後に 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。

修正年齢グループ別では，Group 1 及び Group 3a では全体と同様の結果であったが，Group 2a ではベースライン後にカリウム値が 5.5 mEq/L 以上及び 6.0 mEq/L 超となった被験者の割合は，いずれもエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かった。

また，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（Table 3-2）。

Table 2-15　カリウムの異常値に該当した被験者数及びその割合（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	
Serum potassium	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 (%)
≥ 5.5 mEq/L	7 (6.42)	7 (6.31)	8 (17.39)	3 (8.11)	8 (25.81)	10 (25.64)	23 (12.37)	20 (10.70)
> 6.0 mEq/L	0	4 (3.60)	3 (6.52)	0	1 (3.23)	2 (5.13)	4 (2.15)	6 (3.21)
> 6.5 mEq/L	0	4 (3.60)	0	0	0	2 (5.13)	0	6 (3.21)

Source: B2319-Table 14.3.1-13.2

n = ベースラインでは基準に合致せず，ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数

2.1.5.1.4 血管浮腫に関連する事象

LCZ696 の RAAS 抑制作用による血管浮腫発現への関与については不明であるものの，NEP 阻害作用によりブラジキニンの分解が阻害され，血管浮腫が発現する可能性があり，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。そこで，本項では AAC により「血管浮腫」と判定された事象を集計し，評価した。

LCZ696 群では 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（B2319-Table 14.3.1-17.2，Listing 16.2.7-2.2）。

2.1.5.2　重要な潜在的リスク

2.1.5.2.1 肝毒性に関連する事象

非臨床試験では LCZ696 による肝毒性発現リスクの増加は示唆されておらず，サクビトリル及びその代謝物である sacubitrilat，並びにバルサルタンの肝代謝は限定的であるものの，薬剤性の肝毒性はいずれの薬剤でも誘発される可能性を否定できない。また，肝炎は LCZ696 の有効成分の 1 つであるバルサルタンの添付文書で重大な副作用として注意喚起されていることから，LCZ696 の添付文書でも同様に注意喚起されている。そこで，本項では肝毒性に関連する有害事象を定義（B2319-Listing 16.2.7-3.1）に従ってグループ化し，LCZ696 投与と肝毒性との関連を有害事象及び臨床検査に基づき検討した。

有害事象

肝毒性に関連する事象の発現割合は LCZ696 群で 8.02%，エナラプリル群で 5.32%であり，LCZ696 群で高かった。また，肝毒性に関連する事象の EAIR はそれぞれ 8.441，5.699 であった（Table 2-9）。

PT 別でいずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象は，肝腫大（LCZ696 群 3 名，エナラプリル群 2 名，以下同順），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（各 3 名，1 名），肝酵素上昇（1 名，2 名）であった。重症度別では，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，高度の事象はエナラプリル群の腹水（1 名）のみであった（B2319-Table 14.3.1-17.2）。治験薬と関連ありと判断された事象の発現割合は LCZ696 群で 2.67%，エナラプリル群で 1.06%であった（B2319-Table 14.3.1-9）。

重篤な事象は LCZ696 群 1 名に腹水が報告された。本事象は治験薬との関連なしと判断され，治験薬投与の変更を要することなく加療（ドレナージ）により消失した（B2319-Table 14.3.1-4.3, Listing 16.2.7-2.2，14.3.3 項）。

投与中止に至った事象は LCZ696 群 3 名（肝機能異常，肝腫大，肝酵素上昇，各 1 名）に報告された（B2319-Table 14.3.1-10.3）。このうち肝腫大（1 名）はエンドポイント判定委員会により心不全の悪化によるものと判断され，加療なしで消失した。本被験者は治験薬の最終投与から 27 日後に呼吸困難により死亡した。肝腫大と治験薬との関連はありと判断された（B2319-14.3.3 項）。肝機能異常及び肝酵素上昇を認めた 2 名はベースラインで肝酵素上昇が認められており，いずれも治験薬との関連なしと判断された。これらの事象は最終観察時点で継続していた（B2319-Listing 16.2.7-2.2）。エナラプリル群では重篤な事象又は投与中止に至った事象は報告されなかった（B2319-Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-10.3）。

用量調節又は休薬に至った事象はエナラプリル群 1 名に認められ，LCZ696 群では認められなかった（B2319-Table 14.3.1-11.3）。

Table 2-16 肝毒性に関連する事象の発現状況（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 (%)	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	12 (11.01)	6 (5.41)	3 (6.38)	1 (2.63)	0	3 (7.69)	15 (8.02)	10 (5.32)
重篤な事象	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
投与中止に至った事象	3 (2.75)	0	0	0	0	0	3 (1.60)	0
PT 別								
肝腫大	3 (2.75)	2 (1.80)	0	0	0	0	3 (1.60)	2 (1.06)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.83)	1 (0.90)	1 (2.13)	0	0	0	3 (1.60)	1 (0.53)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.83)	0	1 (2.13)	0	0	1 (2.56)	3 (1.60)	1 (0.53)
肝酵素上昇	1 (0.92)	0	0	1 (2.63)	0	1 (2.56)	1 (0.53)	2 (1.06)
腹水	1 (0.92)	1 (0.90)	0	0	0	0	1 (0.53)	1 (0.53)
血中ビリルビン増加	1 (0.92)	1 (0.90)	0	0	0	0	1 (0.53)	1 (0.53)
うっ血性肝障害	0	1 (0.90)	1 (2.13)	0	0	0	1 (0.53)	1 (0.53)
肝機能異常	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
肝脾腫大	0	0	1 (2.13)	0	0	0	1 (0.53)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (2.13)	0	0	0	1 (0.53)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (2.13)	0	0	0	1 (0.53)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
黄色皮膚	1 (0.92)	0	0	0	0	0	1 (0.53)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2.56)	0	1 (0.53)

Source: B2319-Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-10.3，Table 14.3.1-17.2

- PTs are sorted by descending frequency in LCZ696 group overall.

臨床検査

新たに発現した肝機能検査値異常の基準に該当した被験者は少なく，その割合は投与群間で同程度であった（Table 2-17）。LCZ696 群の 1 名が Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準値上限 3 倍超，かつ TBL が基準値上限 2 倍超）に該当した。本被験者（[redacted] 歳女児）は心筋緻密化障害の既往歴を有しており，Day 59 に心不全悪化が認められ，Day 90 に肝腫大（中等度）を呈した。肝腫大は加療により消失し，試験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。本被験者は治験薬最終投与 15 日後の Day 124 にうっ血性心不全のため死亡した。本症例は外部の独立した肝臓専門医によって盲検下で評価され，心不全悪化の経過と一致し，治験薬と関連なしと判断された（B2319-14.3.3 項）。

修正年齢グループ別では，新たに発現した肝機能検査値異常の多くは Group 1 にみられ，Group 1 ではエナラプリル群と比べて LCZ696 群でやや発現が多かった。

Table 2-17 肝機能検査値異常の基準に該当した被験者数及びその割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Criteria	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/m (%)	Enalapril N = 111 n/m (%)	LCZ696 N = 47 n/m (%)	Enalapril N = 38 n/m (%)	LCZ696 N = 31 n/m (%)	Enalapril N = 39 n/m (%)	LCZ696 N = 187 n/m (%)	Enalapril N = 188 n/m (%)
ALT > 3 × ULN	4/94 (4.26)	1/90 (1.11)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	4/158 (2.53)	2/155 (1.29)
ALT > 5 × ULN	2/95 (2.11)	0/92 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	2/159 (1.26)	1/157 (0.64)
ALT > 8 × ULN	1/95 (1.05)	0/92 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	1/159 (0.63)	1/157 (0.64)
ALT > 10 × ULN	1/96 (1.04)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	1/160 (0.63)	1/158 (0.63)
ALT > 20 × ULN	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	1/161 (0.62)	1/158 (0.63)
ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN	4/94 (4.26)	1/90 (1.11)	1/37 (2.70)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	5/158 (3.16)	2/155 (1.29)
ALT > 5 × ULN or AST > 5 × ULN	2/95 (2.11)	0/92 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	2/159 (1.26)	1/157 (0.64)
ALT > 8 × ULN or AST > 8 × ULN	1/95 (1.05)	0/92 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	1/159 (0.63)	1/157 (0.64)
ALT > 10 × ULN or AST > 10 × ULN	1/96 (1.04)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	1/160 (0.63)	1/158 (0.63)
ALT > 20 × ULN or AST > 20 × ULN	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	1/161 (0.62)	1/158 (0.63)
(ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN) and INR > 1.5	0/0 (0.00)	0/0 (0.00)	0/0 (0.00)	0/0 (0.00)	0/0 (0.00)	0/0 (0.00)	0/0 (0.00)	0/0 (0.00)
(ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN) and (TBL > 1.5 × ULN)	1/96 (1.04)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	1/160 (0.63)	0/158 (0.00)
(ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN) and (TBL > 2 × ULN)	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	1/161 (0.62)	0/158 (0.00)
(ALT > 5 × ULN or AST > 5 × ULN) and (TBL > 2 × ULN)	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	1/161 (0.62)	0/158 (0.00)
(ALT > 8 × ULN or AST > 8 × ULN) and (TBL > 2 × ULN)	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	1/161 (0.62)	0/158 (0.00)
(ALT > 10 × ULN or AST > 10 × ULN) and (TBL > 2 × ULN)	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	1/161 (0.62)	0/158 (0.00)
(ALT > 20 × ULN or AST > 20 × ULN) and (TBL > 2 × ULN)	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	1/161 (0.62)	0/158 (0.00)
ALP > 1.5 × ULN	0/94 (0.00)	2/93 (2.15)	1/36 (2.78)	0/31 (0.00)	2/28 (7.14)	2/32 (6.25)	3/158 (1.90)	4/156 (2.56)
ALP > 2 × ULN	0/94 (0.00)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/31 (0.00)	1/28 (3.57)	1/32 (3.13)	1/159 (0.63)	1/156 (0.64)
ALP > 3 × ULN	0/94 (0.00)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/31 (0.00)	0/28 (0.00)	0/32 (0.00)	0/159 (0.00)	0/156 (0.00)
ALP > 5 × ULN	0/94 (0.00)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/32 (0.00)	0/28 (0.00)	0/32 (0.00)	0/159 (0.00)	0/157 (0.00)
TBL > 1 × ULN	5/86 (5.81)	3/85 (3.53)	0/34 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	2/33 (6.06)	5/147 (3.40)	5/151 (3.31)
TBL > 1.5 × ULN	5/89 (5.62)	2/91 (2.20)	0/36 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/33 (3.03)	5/152 (3.29)	3/157 (1.91)
TBL > 2 × ULN	2/94 (2.13)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/33 (3.03)	2/158 (1.27)	1/159 (0.63)
TBL > 3 × ULN	1/97 (1.03)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	0/33 (0.00)	1/161 (0.62)	0/159 (0.00)
ALP > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN	0/93 (0.00)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/32 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	0/157 (0.00)	0/157 (0.00)
ALP > 5 × ULN and TBL > 2× ULN	0/93 (0.00)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/32 (0.00)	0/27 (0.00)	0/32 (0.00)	0/157 (0.00)	0/157 (0.00)

Criteria	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/m (%)	Enalapril N = 111 n/m (%)	LCZ696 N = 47 n/m (%)	Enalapril N = 38 n/m (%)	LCZ696 N = 31 n/m (%)	Enalapril N = 39 n/m (%)	LCZ696 N = 187 n/m (%)	Enalapril N = 188 n/m (%)
(ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN) and (TBL > 2 × ULN) and (ALP ≤ 2 × ULN)	1/93 (1.08)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/32 (0.00)	0/27 (0.00)	0/31 (0.00)	1/157 (0.64)	0/156 (0.00)
[(ALT > 3 × ULN or (AST > 3 × ULN) and (TBL > 2 × ULN and ALP ≤ 2 × ULN)] or reported Hy`s Law case	1/93 (1.08)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/32 (0.00)	0/27 (0.00)	0/31 (0.00)	1/157 (0.64)	0/156 (0.00)
[(ALT > 3 × ULN) or (AST > 3 × ULN)] and [nausea or vomiting or fatigue or general malaise or abdominal pain or (rash and eosinophilia)]	0/97 (0.00)	0/93 (0.00)	1/37 (2.70)	0/33 (0.00)	0/27 (0.00)	1/32 (3.13)	1/161 (0.62)	1/158 (0.63)
(ALP > 3 × ULN) and AST, ALT, TBL are within normal range	0/92 (0.00)	0/93 (0.00)	0/37 (0.00)	0/31 (0.00)	0/25 (0.00)	0/29 (0.00)	0/154 (0.00)	0/153 (0.00)

Source: B2319-Table 14.3-2.10.2

- m = Number of patients at risk (patients having a baseline measurement not meeting the criterion or missing but at least one post-baseline assessment during the period for the laboratory test).
- n = Number of patients at risk and with at least one post-baseline assessment satisfying the criterion during the period.

2.1.5.3 RMP 以外の注目すべきリスク

2.1.5.3.1 骨成長／骨密度の変化に関連する事象

サクビトリルの幼若ラットを用いた毒性試験で骨量及び骨長の減少が認められたことから（M2.4-5.1.1 項），本項では骨成長／骨密度の変化に関連する有害事象を定義（B2319-Listing 16.2.7-3.1）に従ってグループ化し，LCZ696 投与と骨成長／骨密度の変化との関連を有害事象及び身長 Z スコアに基づき評価した。なお，これらの事象は，本承認申請後に更新した EU-RMP version 7.0 及び J-RMP（案）では重要な潜在的リスク［リスク名：「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」（EU-RMP），「骨成長の異常（小児）」（J-RMP）］とした。

有害事象

骨成長／骨密度の変化に関連する事象の発現割合は LCZ696 群 1.07%（2 名），エナラプリル群 1.06%（2 名），その EAIR はそれぞれ 1.080，1.116 であり，投与群間で同程度であった（Table 2-9）。

PT の内訳は，LCZ696 群で病的骨折及び手首関節骨折（各 1 名），エナラプリル群で鎖骨骨折及び大腿骨骨折（各 1 名）であった（B2319-Table 14.3.1-17.2）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され，治験薬投与は変更されなかった（B2319-Table 14.3.1-9，Table 14.3.1-10.3）。

LCZ696 群 2 名の概要を以下に示す：

- 被験者 PRT[redacted]（[redacted] 歳女児，白人）：本被験者は Day 95 に右大腿骨を骨折（PT：病的骨折）した。本事象は高度かつ重篤と判断され，非観血的治療により Day 105 に消失した。
- 被験者 USA[redacted]（1[redacted] 歳男児，黒人）：本被験者は Day 275 に手首関節骨折を認めた。本事象は軽度と判断され，加療なしで Day 447 に消失した。

身長 Z スコア

身長及び身長 Z スコアのベースラインから 52 週時までの平均変化量は，いずれの修正年齢グループでも投与群間で同程度であった。全体でのベースラインから 52 週時までの身長の平均変化量は，LCZ696 群で 6.54 cm，エナラプリル群で 6.02 cm，身長 Z スコアのベースラインから 52 週時までの平均変化量は，LCZ696 群で 0.08，エナラプリル群で−0.01 であった（B2319-Table 14.3-3.1.4）。

2.1.5.3.2 悪性腫瘍に関連する事象

悪性腫瘍に関連する事象は LCZ696 群の 1 名（0.53%）に報告され，PT は急性骨髄性白血病であった。本被験者（[redacted] 歳男児）は合併症として急性骨髄性白血病を有しており，Day 171 に骨髄移植を受けたものの Day 236 に進行が認められた。Day 263（治験薬最終投与翌日）に急性呼吸不全により死亡し，死因は悪性腫瘍と判断された（B2319-Table 14.3.1-17.2，14.3.3 項）。

2.1.5.3.3 過敏症及びアナフィラキシーに関連する事象

薬剤性の過敏症は，いずれの薬剤でも誘発される可能性を否定できず，LCZ696 の最新の CDS でも，自発報告及び文献で LCZ696 との関連が報告された「過敏症（発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む）」が頻度不明の薬物有害反応（ADR）とされている。そこで本項では，「過敏症」及び「アナフィラキシー」に関連する有害事象を定義（B2319-Listing 16.2.7-3.1）に従ってグループ化し，評価した。

過敏症に関連する事象

過敏症に関連する事象の発現割合は，LCZ696 群 11.76%（22 名），エナラプリル群 11.17%（21 名），その EAIR はそれぞれ 12.627，12.597 であり，投与群間で同程度であった（Table 2-9）。

PT 別で最も発現が多かった事象はいずれの投与群でも発疹（LCZ696 群 5 名，エナラプリル群 6 名，以下同順）であった。その他，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した PT は湿疹（4 名，1 名），アレルギー性鼻炎（2 名，4 名），接触皮膚炎（2 名，0 名），アレルギー性皮膚炎及び顔面浮腫（各 1 名，2 名）であった（B2319-Table 14.3.1-17.2）。治験薬との関連ありと判断された事象は LCZ696 群 1 名，エナラプリル群 2 名に認められた（B2319-Table 14.3.1-9）。重症度別では，ほとんどの事象は軽度又は中等度であり，高度の事象はエナラプリル群の 2 名に認められ

た（B2319-Table 14.3.1-17.2）。重篤な事象及び投与中止に至った事象は LCZ696 群では報告されず，エナラプリル群ではそれぞれ 2 名及び 3 名に認められた。用量調節又は休薬に至った事象は LCZ696 群 1 名に認められた（B2319-Table 14.3.1-4.3，Table 14.3.1-10.3，Table 14.3.1-11.3）。

アナフィラキシーに関連する事象

アナフィラキシーに関連する事象の発現割合は LCZ696 群，エナラプリル群いずれも 0.53%（1 名）であり，その EAIR はそれぞれ 0.536，0.555 であった（Table 2-9）。

LCZ696 群で認められた PT はショックであり，治験薬投与の変更や加療を要することなく消失した。エナラプリル群で認められた PT は循環虚脱であり，重篤と判断され，治験薬の投与中止に至った。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（B2319-Table 14.3.1-17.2，Listing 16.2.7-2.2）。

2.1.5.4 J-RMP のみに含まれるリスク

本項では，J-RMP のみに含まれる重要な特定された又は潜在的リスク［ショック／失神／意識消失，低血糖，無顆粒球症／白血球減少／血小板減少，横紋筋融解症，間質性肺炎，中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑，天疱瘡／類天疱瘡，及び脱水］に関連する事象の要約を示す。また，腎機能障害に関連する事象は，EU-RMP と J-RMP で異なる MedDRA term を用いて定義したため（Table 1-5），本項では J-RMP で用いた定義（SMQ broad）での集計結果を併せて示す。

これらの事象の発現割合に，LCZ696 群とエナラプリル群で大きな違いはなかった。間質性肺炎，中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑，及び天疱瘡／類天疱瘡に関連する事象は発現しなかった。

Table 2-18 J-RMP のみに含まれるリスクの要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2, SAF）

重要なリスク PT	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)
腎機能障害に関連する事象（SMQ broad）	27 (14.44)	28 (14.89)
糸球体濾過率減少	9 (4.81)	12 (6.38)
血中クレアチニン増加	6 (3.21)	6 (3.19)
腎機能障害	5 (2.67)	2 (1.06)
急性腎障害	4 (2.14)	4 (2.13)
血中尿素増加	2 (1.07)	2 (1.06)
腎不全	1 (0.53)	2 (1.06)
尿量減少	1 (0.53)	1 (0.53)
アルブミン尿	1 (0.53)	0
高窒素血症	1 (0.53)	0
乏尿	1 (0.53)	0

重要なリスク PT	LCZ696 N = 187 n (%)	Enalapril N = 188 n (%)
蛋白尿	1 (0.53)	0
腎機能検査異常	0	1 (0.53)
ショック／失神／意識消失に関連する事象	4 (2.14)	7 (3.72)
失神	2 (1.07)	4 (2.13)
失神寸前の状態	1 (0.53)	3 (1.60)
ショック	1 (0.53)	0
脱水に関連する事象	4 (2.14)	4 (2.13)
脱水	2 (1.07)	4 (2.13)
血液量減少症	1 (0.53)	0
口渇	1 (0.53)	0
低血糖に関連する事象	1 (0.53)	2 (1.06)
低血糖	1 (0.53)	2 (1.06)
無顆粒球症／白血球減少／血小板減少に関連する事象	0	1 (0.53)
血小板減少症	0	1 (0.53)
横紋筋融解症	0	1 (0.53)
横紋筋融解症	0	1 (0.53)

Source: SCS Appendix 2 Japan-Table JRMP-1，Table JRMP-2

2.1.6 投与量別及び投与期間別の有害事象

2.1.6.1 投与量別の検討

投与量別の安全性を検討するため，投与量別［各被験者の最後に記録された投与量レベル別（Table 1-2，Table 1-3，Table 1-11）］に有害事象の解析を行った（SCS Appendix 2 Japan-Table 1-2-10_ prenda2～Table 1-2-15_prenda2）。以下に，最後に記録された投与量が Level 3 又は Level 4 であった被験者での有害事象の要約，PT 別の有害事象，及び重要なリスクの発現状況を示す。

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 LCZ696 群 60.43%，エナラプリル群 63.30%であった。これらの被験者では，全有害事象の発現割合は全体集団と同様であったが，重篤な有害事象，用量調節又は休薬に至った有害事象及び副作用の発現割合は全体集団と比べて低かった。最後に記録された投与量が Level 3 であった被験者数は限られることから（LCZ696 群 10.70%，エナラプリル群 10.64%，以下同順），解釈には限界があるものの，全体集団と比べて全有害事象，用量調節又は休薬に至った有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向がみられた（Table 2-19）。投与量 Level 1 及び Level 2 については，被験者数が少なく評価が困難であった。投与量 Level 0 については，何等かの理由により治験薬を中止又は中断（二重盲検治療期の最終来院時に治験薬が投与されなかった）している被験者集団であるため安全性を比較評価することは適切でないと考えるが，この集団の被験者の割合は投与群間で同程度であった（20.32%，23.94%）（Table 1-11）。

PT 別では，最後に記録された投与量が Level 4 であった被験者で比較的よくみられた事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は全体集団と概ね同じであり，LCZ696 群で最も発現割合が高かった事象（上位 5 事象）は全体集団と同じであった。LCZ696 群では，心不全の発現割合は全体集団と比べて投与量 Level 4 及び Level 3 の被験者で低かった。LCZ696 群の低血圧及び浮動性めまいの発現割合は全体集団と比べて投与量 Level 4 の被験者で低く，投与量 Level 3 では高かった。頭痛は全体集団と比べて投与量 Level 4 の被験者で高かった（Table 2-20）。

Table 2-19 最後に記録された投与量レベル別の有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，Last recorded Dose Level 3/4）

	Last recorded Dose Level 3		Last recorded Dose Level 4	
	LCZ696 N = 20 n (%)	Enalapril N = 20 n (%)	LCZ696 N = 113 n (%)	Enalapril N = 119 n (%)
Any AE(s)	19 (95.00)	20 (100)	98 (86.73)	104 (87.39)
SAE(s)	8 (40.00)	6 (30.00)	31 (27.43)	28 (23.53)
Discontinued due to AE(s) [a)]	0	0	0	0
Dose adjustment or interruption [b)]	7 (35.00)	8 (40.00)	13 (11.50)	15 (12.61)
Death	0	1 (5.00)	0	2 (1.68)
Study drug-related AE(s)	8 (40.00)	9 (45.00)	27 (23.89)	24 (20.17)

Source: SCS Appendix 2 Japan-Table 1-2-10_prenda2

- A patient with multiple adverse events during the period within one category is counted only once in the category.

a) Discontinued study treatment

b) AEs causing dose adjustment or temporary interruption of study treatment

Table 2-20 最後に記録された投与量レベル別，PT 別の有害事象（Last recorded Dose Level 4 のいずれかの投与群で 5%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，Last recorded Dose Level 3/4）

	Last recorded Dose Level 3		Last recorded Dose Level 4	
PT	LCZ696 N = 20 n (%)	Enalapril N = 20 n (%)	LCZ696 N = 113 n (%)	Enalapril N = 119 n (%)
合計	19 (95.00)	20 (100)	98 (86.73)	104 (87.39)
咳嗽	4 (20.00)	4 (20.00)	25 (22.12)	23 (19.33)
発熱	4 (20.00)	4 (20.00)	25 (22.12)	19 (15.97)
上気道感染	8 (40.00)	5 (25.00)	24 (21.24)	27 (22.69)
嘔吐	3 (15.00)	3 (15.00)	20 (17.70)	27 (22.69)
上咽頭炎	3 (15.00)	5 (25.00)	19 (16.81)	10 (8.40)
頭痛	2 (10.00)	3 (15.00)	18 (15.93)	11 (9.24)
下痢	5 (25.00)	3 (15.00)	13 (11.50)	14 (11.76)
疲労	3 (15.00)	1 (5.00)	12 (10.62)	8 (6.72)
浮動性めまい	4 (20.00)	1 (5.00)	10 (8.85)	10 (8.40)
低血圧	3 (15.00)	5 (25.00)	10 (8.85)	10 (8.40)
心不全	2 (10.00)	3 (15.00)	10 (8.85)	4 (3.36)

PT	Last recorded Dose Level 3		Last recorded Dose Level 4	
	LCZ696 N = 20 n (%)	Enalapril N = 20 n (%)	LCZ696 N = 113 n (%)	Enalapril N = 119 n (%)
気管支炎	1 (5.00)	1 (5.00)	9 (7.96)	6 (5.04)
インフルエンザ	2 (10.00)	2 (10.00)	8 (7.08)	10 (8.40)
鼻炎	0	2 (10.00)	8 (7.08)	7 (5.88)
糸球体濾過率減少	1 (5.00)	3 (15.00)	7 (6.19)	5 (4.20)
口腔咽頭痛	0	2 (10.00)	7 (6.19)	3 (2.52)
悪心	2 (10.00)	1 (5.00)	6 (5.31)	7 (5.88)
肺炎	0	0	6 (5.31)	6 (5.04)
鼻漏	0	0	6 (5.31)	5 (4.20)
鼻出血	1 (5.00)	1 (5.00)	6 (5.31)	3 (2.52)
四肢痛	0	0	6 (5.31)	2 (1.68)
食欲減退	1 (5.00)	0	6 (5.31)	1 (0.84)
胃腸炎	3 (15.00)	1 (5.00)	5 (4.42)	6 (5.04)
腹痛	1 (5.00)	2 (10.00)	5 (4.42)	6 (5.04)
発疹	0	0	4 (3.54)	6 (5.04)

Source: SCS Appendix 2 Japan-Table 1-2-11_prenda2
- 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 in Last recorded Dose level 4.

Table 2-21 最後に記録された投与量レベル別の重要なリスクの発現状況（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，Last recorded Dose Level 3/4）

Risk category PT	Last recorded Dose Level 3		Last recorded Dose Level 4	
	LCZ696 N = 20 n (%)	Enalapril N = 20 n (%)	LCZ696 N = 113 n (%)	Enalapril N = 119 n (%)
低血圧に関連する事象	7 (35.00)	6 (30.00)	21 (18.58)	20 (16.81)
浮動性めまい	4 (20.00)	1 (5.00)	10 (8.85)	10 (8.40)
低血圧	3 (15.00)	5 (25.00)	10 (8.85)	10 (8.40)
失神	0	0	0	2 (1.68)
過敏症に関連する事象	2 (10.00)	1 (5.00)	16 (14.16)	16 (13.45)
発疹	0	0	4 (3.54)	6 (5.04)
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (1.77)	4 (3.36)
湿疹	1 (5.00)	0	2 (1.77)	1 (0.84)
接触皮膚炎	0	0	2 (1.77)	0
肝毒性に関連する事象	2 (10.00)	1 (5.00)	6 (5.31)	5 (4.20)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.77)	1 (0.84)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.77)	1 (0.84)
高カリウム血症に関連する事象	1 (5.00)	1 (5.00)	4 (3.54)	6 (5.04)
高カリウム血症	1 (5.00)	1 (5.00)	2 (1.77)	5 (4.20)
血中カリウム増加	0	0	2 (1.77)	1 (0.84)
腎機能障害に関連する事象	1 (5.00)	2 (10.00)	3 (2.65)	0
骨成長／骨密度の変化に関連する事象	0	0	1 (0.88)	1 (0.84)
胚・胎児毒性／致死性に関連する事象	0	0	1 (0.88)	0

Source: SCS Appendix 2 Japan-Table 1-2-15_prenda2
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- Risk category and PTs are sorted by descending frequency in LCZ696 group in Last recorded Dose level 4.
- PT は，Last recorded Dose Level 4 のいずれかの投与群で 2 名以上に発現した PT のみ提示した。

2.1.6.2 投与期間別の検討

初回発現時期別の有害事象の発現被験者数及び発現割合（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）を Table 7-7 に示す。LCZ696 群での初回発現時期別の有害事象発現割合は，Day 1～30（Month 1）で 49.73%（93/187 名），Day 31～91（Month 2～3）で 58.82%（110/187 名），Day 92～182（Month 4～6）で 50.00%（93/186 名），Day 183～365（Month 7～Year 1）で 60.34%（108/179 名），Day 366～で 16.00%（16/100 名）であり，投与期間の延長に伴って高くなる傾向は認められなかった。また，エナラプリル群での初回発現時期別の有害事象発現割合は，LCZ696 群と概ね同様であった。

PT 別では，浮動性めまいは LCZ696 群で投与開始から 1 ヵ月以内に初回発現が多い傾向がみられたが，その他の有害事象の初回発現に特定の傾向はみられず，いずれの投与群でも投与期間の延長に伴って明らかに発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

2.1.7 Part 1 での有害事象

本項では Part 1 での有害事象の概要を示す。Part 1 の結果詳細は試験総括報告書に示した。

比較的よくみられた有害事象

有害事象の発現割合は，Cohort 1 で 41.18%（7/17 名），Cohort 2 で 55.56%（10/18 名）であった。発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（Cohort 1：11.76%，Cohort 2：33.33%，主な PT は上気道感染及びウイルス性上気道感染）であり，次いで「胃腸障害」（Cohort 1：5.88%，Cohort 2：22.22%，PT はいずれも嘔吐）であった（B2319-Table 14.3.1-2.1）。

副作用の発現割合は，Cohort 1 で 5.88%（1/17 名），Cohort 2 で 11.11%（2/18 名）であった。Cohort 1 の 1 名で認められた副作用は低血圧，血中クレアチン増加及び血中尿素増加であり，Cohort 2 では低血圧及び低カリウム血症（1 名），低血圧及び腎不全（1 名）であった（B2319-Table 14.3.1-7.1）。

重症度別では，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。高度の有害事象は Cohort 1 では認められず，Cohort 2 の 2 名（11.11%）に認められた。当該 2 名はいずれも Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）の被験者であり，PT はウイルス性上気道感染（1 名），腎不全，低血圧及び貧血（1 名）であった（B2319-Table 14.3.1-3.1，Listing 16.2.7-1.1）。

死亡及び重篤な有害事象

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は Cohort 1 で 2 名（11.76%），Cohort 2 で 1 名（5.56%）に認められた。Cohort 1 で報告された重篤な有害事象はインフルエンザ及びうっ血性

心筋症（1 名，Group 3），嘔吐（1 名，Group 2），Cohort 2 ではウイルス性上気道感染（1 名，Group 3）であった（B2319-Table 14.3.1-4.1）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され，加療又は無処置で消失した（B2319-Listing 14.3.2-2.1）。

器官別又は症候群別の有害事象

重要なリスクの発現は少なく，Table 1-5 に示した重要なリスクのうち「低血圧」及び「腎機能障害」に関連する事象が認められた（J-RMP のみに含まれるリスクは除く）。

低血圧に関連する事象は Cohort 1 の 1 名（5.88%）（Group 2）及び Cohort 2 の 2 名（11.11%）（いずれも Group 3）に認められ，PT はいずれも低血圧であった。そのうち Cohort 2 の 1 名では高度と判断されたが，いずれも無処置で消失した。腎機能障害に関連する事象は Cohort 1 の 1 名（5.88%），Cohort 2 の 1 名（5.56%）に認められ，PT はいずれも腎不全であった。Cohort 2 の 1 名では高度と判断されたが無処置で消失した。Cohort 1 の 1 名では，最終観察時点で腎不全が継続していた。この他の重要なリスクは報告されなかった（B2319-Table 14.3.1-16.1，Table 14.3.1-17.1，Listing 16.2.7-2.1）。

2.1.8 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外国第 III 相検証試験（PARADIGM-HF 試験）と PANORAMA-HF 試験 Part 2 での有害事象を比較評価する。

PARADIGM-HF 試験での有害事象の要約を Table 2-22 に，PT 別の有害事象を Table 2-23 に示す。詳細は試験総括報告書に示した。

PANORAMA-HF 試験は PARADIGM-HF 試験に比べて被験者数が少なく（安全性解析対象例はそれぞれ 375 名，8432 名），試験期間も異なるため（投与期間の中央値はそれぞれ 12 ヵ月，24 ヵ月），これら 2 試験間の比較の解釈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や感染性の胃腸炎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（2.1.1 項，Table 2-23，1.13.1-1-B2314-Table 14.3.1-1.4）。

死亡の原因は成人及び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（2.1.4 項，1.13.1-1-B2314-Table 14.3.1-1.10）。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みられた。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（2.1.3 項，2.1.4.1 項，1.13.1-1-B2314-Table 14.3.1-1.12，Table 14.3.1-1.13）。

Table 2-22　有害事象の要約（PARADIGM-HF 試験，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203 n (%)	Enalapril N = 4229 n (%)
Patients with at least one AE	3419 (81.3)	3503 (82.8)
Patients with at least one serious AE	1937 (46.1)	2142 (50.7)
Patients who died	729 (17.3)	848 (20.1)
Patients who discontinued study drug due to AEs [a)]	450 (10.7)	516 (12.2)
Discontinued study drug due to SAEs [a)]	345 (8.2)	399 (9.4)
Discontinued study drug due to non-serious AEs [a)]	117 (2.8)	134 (3.2)

Source：1.13.1-1-B2314-Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-1.13，Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.3
a) 投与中止時に重篤又は非重篤な有害事象を両方発現している場合は各項目で 1 名ずつカウントした。

Table 2-23　PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合 2%以上）（PARADIGM-HF 試験，二重盲検治療期，SAF）

	LCZ696 N = 4203		Enalapril N = 4229	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	3419	(81.35)	3503	(82.83)
低血圧	740	(17.61)	506	(11.97)
心不全	726	(17.27)	825	(19.51)
高カリウム血症	488	(11.61)	592	(14.00)
腎機能障害	426	(10.14)	487	(11.52)
咳嗽	369	(8.78)	533	(12.60)
浮動性めまい	266	(6.33)	206	(4.87)
肺炎	262	(6.23)	263	(6.22)
心房細動	251	(5.97)	236	(5.58)
末梢性浮腫	215	(5.12)	213	(5.04)
呼吸困難	213	(5.07)	306	(7.24)
上気道感染	203	(4.83)	201	(4.75)
上咽頭炎	200	(4.76)	175	(4.14)
尿路感染	199	(4.73)	195	(4.61)
下痢	194	(4.62)	189	(4.47)
気管支炎	183	(4.35)	224	(5.30)

	LCZ696 N = 4203		Enalapril N = 4229	
PT	n	(%)	n	(%)
狭心症	172	(4.09)	170	(4.02)
貧血	168	(4.00)	201	(4.75)
背部痛	164	(3.90)	138	(3.26)
インフルエンザ	159	(3.78)	132	(3.12)
慢性心不全	142	(3.38)	167	(3.95)
低カリウム血症	139	(3.31)	107	(2.53)
うっ血性心不全	133	(3.16)	167	(3.95)
関節痛	129	(3.07)	119	(2.81)
高血圧	126	(3.00)	193	(4.56)
疲労	125	(2.97)	129	(3.05)
糖尿病	123	(2.93)	134	(3.17)
痛風	121	(2.88)	120	(2.84)
腎不全	112	(2.66)	144	(3.41)
高尿酸血症	108	(2.57)	151	(3.57)
心室性頻脈	108	(2.57)	137	(3.24)
非心臓性胸痛	106	(2.52)	122	(2.88)
頭痛	103	(2.45)	104	(2.46)
急性腎障害	98	(2.33)	97	(2.29)
失神	94	(2.24)	114	(2.70)
慢性閉塞性肺疾患	93	(2.21)	106	(2.51)
四肢痛	92	(2.19)	100	(2.36)
不眠症	92	(2.19)	92	(2.18)
悪心	88	(2.09)	100	(2.36)
無力症	88	(2.09)	77	(1.82)
便秘	86	(2.05)	124	(2.93)
心臓死	86	(2.05)	114	(2.70)
発熱	78	(1.86)	85	(2.01)
急性心不全	72	(1.71)	100	(2.36)
嘔吐	71	(1.69)	85	(2.01)

Source: 1.13.1-1-B2314-Table 14.3.1-1.4

PT は LCZ696 群の発現割合の降順に提示した。

同一被験者で同一の有害事象（PT）が複数回発現した場合，該当の有害事象は 1 名とカウントした。

MedDRA ver.17.0

2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料とした PANORAMA-HF 試験の LCZ696 群の死亡及び LCZ696 群の日本人に発現した重篤な有害事象の叙述を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 臨床検査値の評価

本項では PANORAMA-HF 試験 Part 2 の臨床検査値の評価を示す。

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。（B2319-Table 14.3-2.1.3）。血液学的検査の臨床的に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（Table 3-1）。

修正年齢グループ別の臨床的に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，全体集団と概ね同様であった。

Table 3-1 血液学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合（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	
Parameters	Criteria	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 (%)
Red Blood Cell Count	> 50% increase and > ULN	0	0	0	0	1 (3.23)	0	1 (0.53)	0
	> 30% decrease and < LLN	0	1 (0.90)	1 (2.13)	0	1 (3.23)	0	2 (1.07)	1 (0.53)
Hemoglobin	> 50% increase and > ULN	0	0	0	0	1 (3.23)	0	1 (0.53)	0
	(> 30% decrease and < LLN) or any value < 70	0	1 (0.90)	1 (2.13)	0	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (1.60)	2 (1.06)
Hematocrit	> 50% increase and > ULN	0	0	0	0	1 (3.23)	0	1 (0.53)	0
	> 30% decrease and < LLN	0	0	0	0	1 (3.23)	0	1 (0.53)	0
White Blood Cell Count	> 50% increase and > ULN	2 (1.83)	3 (2.70)	1 (2.13)	4 (10.53)	0	1 (2.56)	3 (1.60)	8 (4.26)
	> 50% decrease and < LLN	0	1 (0.90)	2 (4.26)	0	0	0	2 (1.07)	1 (0.53)
Platelet Count	> 75% increase and > ULN	1 (0.92)	0	0	1 (2.63)	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (1.07)	2 (1.06)
	>50% decrease and <LLN	1 (0.92)	1 (0.90)	1 (2.13)	0	1 (3.23)	0	3 (1.60)	1 (0.53)

Source: B2319-Table 14.3-2.7.2

- All increases and decreases are defined as compared to the baseline value.
- The baseline assessment is defined as the last non-missing assessment (scheduled or unscheduled) prior to or at the time of the first double-blind study drug and after the last part 1 dose date plus five days. When the dose and the assessment are on the same date, and the dosing time or the assessment time is missing, the assessment is considered as pre-dose.
- The incorrect values listed in Listing 16.2.8-2.3 were not considered for analysis

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（B2319-Table 14.3-2.2.3）。血液生化学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合を Table 3-2 に示す。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（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（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，投与群間で概ね同程度であった。

修正年齢グループ別では，BUN 増加及びカリウム増加の発現割合はいずれの投与群でも Group 3a で比較的高かったが，その他の項目では修正年齢グループ間で大きな違いはなかった。

Table 3-2 血液生化学的検査の臨床的に注目すべきベースラインからの変動に該当した被験者数及びその割合（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	
Parameters	Criteria	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 (%)
BUN	> 50% increase and > ULN	7 (6.42)	10 (9.01)	3 (6.38)	1 (2.63)	6 (19.35)	6 (15.38)	16 (8.56)	17 (9.04)
Creatinine	> 50% increase and > ULN	9 (8.26)	10 (9.01)	4 (8.51)	2 (5.26)	0	3 (7.69)	13 (6.95)	15 (7.98)
Albumin	< 20 g/L	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose	> 50% increase and > ULN	3 (2.75)	3 (2.70)	0	0	0	2 (5.13)	3 (1.60)	5 (2.66)
	(> 50% decrease and < LLN), or any value < 3.3 mmol/L	0	6 (5.41)	2 (4.26)	1 (2.63)	1 (3.23)	2 (5.13)	3 (1.60)	9 (4.79)
Total Bilirubin	> 100% increase and > ULN	5 (4.59)	1 (0.90)	0	0	0	1 (2.56)	5 (2.67)	2 (1.06)
AST	> 150% increase and > ULN	2 (1.83)	1 (0.90)	1 (2.13)	0	0	1 (2.56)	3 (1.60)	2 (1.06)
ALT	> 150% increase and > ULN	4 (3.67)	2 (1.80)	1 (2.13)	0	1 (3.23)	1 (2.56)	6 (3.21)	3 (1.60)
Sodium	(> 5% increase and > ULN), or any value > 150 mmol/L	2 (1.83)	1 (0.90)	1 (2.13)	0	0	2 (5.13)	3 (1.60)	3 (1.60)
	(> 5% decrease and < LLN), or any value < 125 mmol/L	1 (0.92)	1 (0.90)	0	0	0	0	1 (0.53)	1 (0.53)
Potassium	(> 20% increase and > ULN), or any value > 6 mmol/L	8 (7.34)	12 (10.81)	5 (10.64)	2 (5.26)	7 (22.58)	8 (20.51)	20 (10.70)	22 (11.70)
	(> 20% decrease and < LLN), or any value < 3 mmol/L	3 (2.75)	6 (5.41)	3 (6.38)	1 (2.63)	2 (6.45)	2 (5.13)	8 (4.28)	9 (4.79)
Chloride	> 10% increase and > ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
	> 10% decrease and < LLN	1 (0.92)	1 (0.90)	0	0	0	2 (5.13)	1 (0.53)	3 (1.60)
Calcium	> 10% increase and > ULN	0	1 (0.90)	0	0	0	1 (2.56)	0	2 (1.06)
	> 10% decrease and < LLN	0	1 (0.90)	3 (6.38)	0	0	2 (5.13)	3 (1.60)	3 (1.60)
Uric Acid	> 50% increase and > ULN	9 (8.26)	2 (1.80)	1 (2.13)	0	1 (3.23)	1 (2.56)	11 (5.88)	3 (1.60)

Source: B2319-Table 14.3-2.8.2

- All increases and decreases are defined as compared to the baseline value.
- The baseline assessment is defined as the last non-missing assessment (scheduled or unscheduled) prior to or at the time of the first double-blind study drug and after the last part 1 dose date plus five days. When the dose and the assessment are on the same date, and the dosing time or the assessment time is missing, the assessment is considered as pre-dose.
- The incorrect values listed in Listing 16.2.8-2.3 were not considered for analysis

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

本項では PANORAMA-HF 試験 Part 2 のバイタルサイン，心電図及び身長・体重・頭囲の評価を示す。

4.1 バイタルサイン

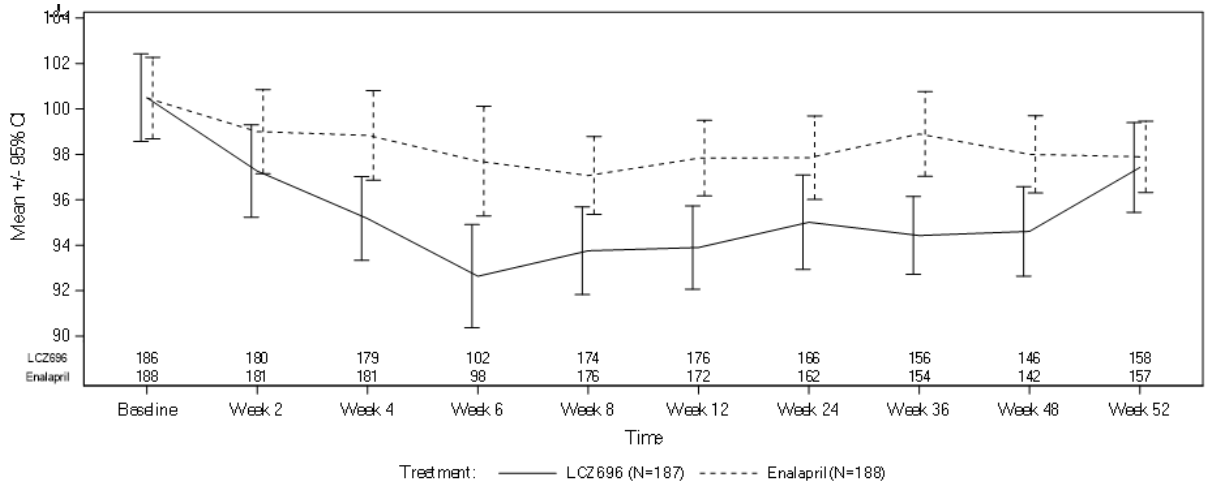
4.1.1 平均値の推移

SBP 及び DBP の平均値の推移をそれぞれ Figure 4-1，Figure 4-2 に示す。LCZ696 群の SBP 及び DBP の平均値はエナラプリル群よりも一貫して低く，LCZ696 群では SBP は 6 週時まで，DBP は 8 週時まで低下を認め，その後はいずれも 52 週時まで緩やかに回復傾向であった。

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（B2319-Table 14.3-3.1.2）。

修正年齢グループ別では，いずれのグループも全体集団と概ね同様の結果であった（B2319-Table 14.3-3.1.2）。

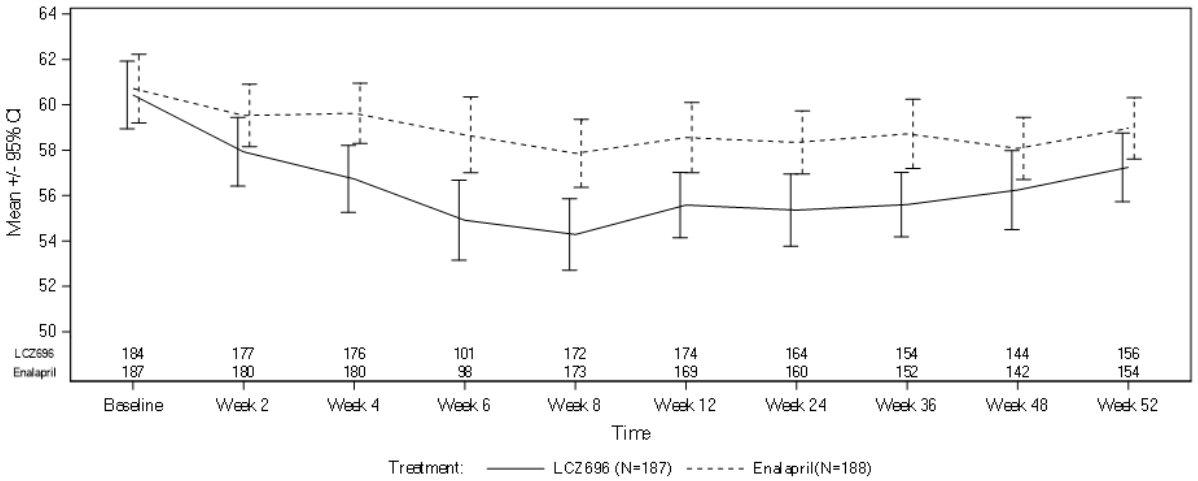
Figure 4-1 SBP の平均値の推移（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）



Source: SCS Appendix 1-Figure 4.1-1

- The analysis included all patients with at least one Systolic blood pressure data during double-blind period.

Figure 4-2　　DBP の平均値の推移（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）



Source: SCS Appendix 1-Figure 4.2-1

- The analysis included all patients with at least one Diastolic blood pressure data during double-blind period.

4.1.2　　ベースライン後新たに発現した異常

ベースライン後新たにバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-7）に該当した被験者数及びその割合を Table 4-1 に示す。

SBP，DBP の新たに発現した異常値の発現割合は，エナラプリル群と比べて LCZ696 群で高く，特に血圧低値の割合が高かった。

修正年齢グループ別では，いずれのグループも全体集団と概ね同様であったが，Group 2a では心拍数の異常値の発現割合がエナラプリル群と比べて LCZ696 群で高かった。

Table 4-1　　バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（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	
Criteria	LCZ696 N = 109 n/m (%)	Enalapril N = 111 n/m (%)	LCZ696 N = 47 n/m (%)	Enalapril N = 38 n/m (%)	LCZ696 N = 31 n/m (%)	Enalapril N = 39 n/m (%)	LCZ696 N = 187 n/m (%)	Enalapril N = 188 n/m (%)
Heart Rate (beats/min)								
Abnormal (Low or High)	31/94 (32.98)	29/86 (33.72)	11/38 (28.95)	6/33 (18.18)	9/18 (50.00)	14/20 (70.00)	51/150 (34.00)	49/139 (35.25)
Low only	1/94 (1.06)	1/86 (1.16)	1/38 (2.63)	0	0	0	2/150 (1.33)	1/139 (0.72)
High only	28/94 (29.79)	28/86 (32.56)	10/38 (26.32)	6/33 (18.18)	9/18 (50.00)	13/20 (65.00)	47/150 (31.33)	47/139 (33.81)
Low and High	2/94 (2.13)	0	0	0	0	1/20 (5.00)	2/150 (1.33)	1/139 (0.72)
Systolic Blood Pressure (mmHg)								
Abnormal (Low or High)	56/95 (58.95)	46/108 (42.59)	24/41 (58.54)	12/32 (37.50)	20/28 (71.43)	16/32 (50.00)	100/164 (60.98)	74/172 (43.02)
Low only	55/95 (57.89)	44/108 (40.74)	21/41 (51.22)	9/32 (28.13)	10/28 (35.71)	5/32 (15.63)	86/164 (52.44)	58/172 (33.72)

Criteria	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/m (%)	Enalapril N = 111 n/m (%)	LCZ696 N = 47 n/m (%)	Enalapril N = 38 n/m (%)	LCZ696 N = 31 n/m (%)	Enalapril N = 39 n/m (%)	LCZ696 N = 187 n/m (%)	Enalapril N = 188 n/m (%)
High only	1/95 (1.05)	2/108 (1.85)	1/41 (2.44)	3/32 (9.38)	9/28 (32.14)	9/32 (28.13)	11/164 (6.71)	14/172 (8.14)
Low and High	0	0	2/41 (4.88)	0	1/28 (3.57)	2/32 (6.25)	3/164 (1.83)	2/172 (1.16)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)								
Abnormal (Low or High)	61/91 (67.03)	53/100 (53.00)	29/40 (72.50)	16/30 (53.33)	18/24 (75.00)	17/28 (60.71)	108/155 (69.68)	86/158 (54.43)
Low only	59/91 (64.84)	49/100 (49.00)	24/40 (60.00)	15/30 (50.00)	12/24 (50.00)	9/28 (32.14)	95/155 (61.29)	73/158 (46.20)
High only	1/91 (1.10)	2/100 (2.00)	2/40 (5.00)	1/30 (3.33)	3/24 (12.50)	3/28 (10.71)	6/155 (3.87)	6/158 (3.80)
Low and High	1/91 (1.10)	2/100 (2.00)	3/40 (7.50)	0	3/24 (12.50)	5/28 (17.86)	7/155 (4.52)	7/158 (4.43)

Source: B2319-Table 14.3-3.3.2

- The baseline assessment is defined as the last non-missing assessment (scheduled or unscheduled) prior to (the first dose time of the study drug within the double-blind epoch).
- m = Number of patients at risk (patients having a baseline measurement not meeting the clinically notable criterion (i.e., normal) or missing but at least one post-baseline assessment during the period for the laboratory test).
- n = Number of patients at risk and with at least one post-baseline assessment satisfying the criterion during the period.
- The clinically notable criteria are defined in Appendix 16.1.1-Protocol-Table 13-2

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投与群間で意味のある差はみられなかった。各心電図パラメータのベースラインから試験終了時までの平均変化量（SD）は以下のとおりであった（B2319-Table 14.3-4.1.2）。

- 心拍数：LCZ696 群−8.42 beats/min（18.695），エナラプリル群 −5.80 beats/min（20.698）
- PR：LCZ696 群 +0.01 msec（25.536），エナラプリル群 +2.21 msec（21.029）
- QRS：LCZ696 群 +0.04 msec（16.687），エナラプリル群 +3.00 msec（22.020）
- QTcF：LCZ696 群 −0.85 msec（40.728），エナラプリル群 −5.42 msec（35.153）
- QT：LCZ696 群 +6.30 msec（42.596），エナラプリル群 +0.08 msec（38.570）

修正年齢グループ別でも全体集団と同様，ベースラインからの平均変化量に投与群間で意味のある差はみられなかった。

4.3 身長・体重・頭囲

4.3.1 身長

身長については，重要なリスクとした骨成長／骨密度の変化に関連する事象と併せて 2.1.5.3.1 項で評価した。

4.3.2 体重

平均体重のベースラインからの平均変化量は，いずれの評価時点でも投与群間で同程度であった。修正年齢グループ別でも全体集団と同様であった（B2319-Table 14.3-3.1.2）。

4.3.3 頭囲

3 歳以下の被験者を対象に頭囲を評価した結果，ベースラインから 52 週時までの頭囲の平均変化量（SD）は LCZ696 群で+2.77 cm（7.643），エナラプリル群で+1.76 cm（2.329）であり，投与群間で同程度であった（B2319-Table 14.3-3.1.2）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 日本人集団

本項では PANORAMA-HF 試験 Part 2 での日本人集団の結果を示す。

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，被験者特性は概ね全体集団と同様であり，安全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。なお，各日本人被験者の安全性成績の一覧は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.1.1 被験者特性

日本人被験者特性の詳細は 2.7.3-3.3.1 項に示し，以下に概要を示す。

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（B2319-Table 14.1-1.1.3-j）。

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及び疾患特性は，LCZ696 群とエナラプリル群で均衡がとれていた。修正年齢グループ別では，Group 1（6 歳～18 歳未満）が 3 名，Group 2a（2 歳～6 歳未満）が 4 名，Group 3a（生後 1 ヵ月～2 歳未満）が 5 名であった。1 歳未満の患者は 1 名（LCZ696 群）のみであった。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。性別では女児が多かった（LCZ696 群 4 名，エナラプリル群 4 名，以下同順）。心不全の病因は心筋症による心不全（5 名，4 名）が最も多かった。11 名（5 名，6 名）に心不全に関連した入院歴があり，6 名（2 名，4 名）は診断からランダム化までの期間が 1 年超であった。層別因子である NYHA/Ross 機能分類は，多くがクラス I/II であった（4 名，5 名）。LVEF（平均値）は 34.33%（36.37%，32.28%），左室内径短縮率（平均値）は 15.89%（17.44%，13.95%）であった。NT-proBNP（幾何平均値）は，LCZ696 群の方がエナラプリル群より数値的に低かった（715.64，819.25）。

心不全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（5 名，5 名）及びエナラプリル（1 名，1 名）を含む ACE 阻害薬の投与を受けていた。その他，被験者の大部分が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。

5.1.2 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（B2319-Table 14.3-1.4-j）。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（B2319-Table 14.3-1.2-j）。

5.1.3 安全性成績

有害事象の要約

有害事象の要約を Table 5-1 に，PT 別の有害事象の発現状況を Table 5-2 に示す。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。その他の有害事象（PT）はいずれも各群 2 名以下の発現であった。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（B2319-Table 14.3.1-3.2-j）。

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（Table 5-3）。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。LCZ696 群の 1 名は重篤な有害事象として報告された脳梗塞により投与を中止した。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，その他の事象は加療又は無処置で消失又は消失傾向であった（B2319-Listing 16.2.7-1.2）。

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）及び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）及び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（B2319-Table 14.3.1-17.2-j，Listing 16.2.7-1.2，Listing 16.2.7-2.2，SCS Appendix 2 Japan-Table JRMP-1，Table JRMP-2）。

Table 5-1 有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，日本人集団）

	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 = 1 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 2 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 3 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)
Any AE(s)	1 (100)	1 (50.00)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	1 (50.00)	6 (100)	4 (66.67)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE(s)	0	1 (50.00)	2 (100)	0	0	1 (50.00)	2 (33.33)	2 (33.33)
Discontinued due to AE(s) [a)]	0	0	1 (50.00)	0	0	0	1 (16.67)	0
Dose adjustment or interruption [b)]	0	0	1 (50.00)	0	0	0	1 (16.67)	0
Study drug-related AEs	0	1 (50.00)	0	0	0	0	0	1 (16.67)

Source: B2319-Table 14.3.1-1.2-j

a) Discontinued study treatment

b) AEs causing dose adjustment or temporary interruption

Table 5-2 いずれかの投与群全体で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，日本人集団）

	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 = 1 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 2 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 3 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)
合計	1 (100)	1 (50.00)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	1 (50.00)	6 (100)	4 (66.67)
上咽頭炎	1 (100)	0	2 (100)	2 (100)	2 (66.67)	0	5 (83.33)	2 (33.33)
突発性発疹	0	0	0	0	2 (66.67)	0	2 (33.33)	0
頭痛	1 (100)	0	1 (50.00)	0	0	0	2 (33.33)	0
接触皮膚炎	0	0	1 (50.00)	0	1 (33.33)	0	2 (33.33)	0
湿疹	0	0	2 (100)	0	0	0	2 (33.33)	0
インフルエンザ	0	1 (50.00)	0	1 (50.00)	0	0	0	2 (33.33)

Source: B2319-Table 14.3.1-2.2-j

- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.

Table 5-3 PT 別の重篤な有害事象（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF，日本人集団）

	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 = 1 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 2 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 3 n (%)	Enalapril N = 2 n (%)	LCZ696 N = 6 n (%)	Enalapril N = 6 n (%)
合計	0	1 (50.00)	2 (100)	0	0	1 (50.00)	2 (33.33)	2 (33.33)
腸重積症	0	0	1 (50.00)	0	0	0	1 (16.67)	0
肺炎	0	0	1 (50.00)	0	0	0	1 (16.67)	0
大脳基底核梗塞	0	0	1 (50.00)	0	0	0	1 (16.67)	0
脳梗塞	0	0	1 (50.00)	0	0	0	1 (16.67)	0
インフルエンザ	0	1 (50.00)	0	0	0	0	0	1 (16.67)
尿路感染	0	0	0	0	0	1 (50.00)	0	1 (16.67)
心不全	0	1 (50.00)	0	0	0	0	0	1 (16.67)

Source: B2319-Table 14.3.1-4.2-j
- A patient with multiple occurrences of a SAE during the period is counted only once in this SAE category.

5.2 内因性要因

1.1.3.3 項に示す内因性要因別に重要なリスクを検討した結果，以下の所見が認められた。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。

低血圧

- ベースラインの SBP が第 1 三分位群の被験者では，エナラプリル群（12/59 名，20.3%）と比べて LCZ696 群（20/56 名，35.7%）で発現割合が高く，ベースラインの SBP が第 2 三分位群の被験者では，LCZ696 群（11/66 名，16.7%）と比べてエナラプリル群（18/65 名，27.7%）で発現割合が高かった（SCS Appendix 1-Table 5.1-1）。
- 黒人の被験者では，LCZ696 群（8/23 名，34.8%）と比べてエナラプリル群（11/25 名，44.0%）で発現割合が高かった（SCS Appendix 1-Table 5.1-1）。

腎機能障害

- ベースラインで NYHA/Ross クラス I/II であった被験者では，エナラプリル群（6/159 名，3.8%）と比べて LCZ696 群（11/160 名，6.9%）で発現割合が高かった（SCS Appendix 1-Table 5.1-3）。

高カリウム血症

- 高カリウム血症が報告された被験者数は合計 19 名と少なく，部分集団別の比較は困難であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-2）。

肝毒性

- いずれの要因でも，肝毒性の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-5）。

過敏症

- 黒人の被験者では，エナラプリル群（2/25 名，8.0%）と比べて LCZ696 群（5/23 名，21.7%）で過敏症の発現割合が高かった（SCS Appendix 1-Table 5.1-10）。

5.3 外因性要因

1.1.3.3 項に示す外因性要因別に重要なリスクを検討した。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が，いずれの要因でも，LCZ696 群とエナラプリル群で有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-1～ Table 5.1-13）。以下に ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別の有害事象の要約，PT 別の有害事象，及び重要なリスクの発現状況を示す。本試験では，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注意を要するが，LCZ696 群で ACE 阻害薬又は ARB の前治療の有無により有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

Table 5-4 ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別の有害事象の要約（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

	ACE 阻害薬/ARB 前治療あり		ACE 阻害薬/ARB 前治療なし	
	LCZ696 N = 172 n (%)	Enalapril N = 175 n (%)	LCZ696 N = 15 n (%)	Enalapril N = 13 n (%)
Any AE(s)	151 (87.79)	153 (87.43)	15 (100)	12 (92.31)
SAE(s)	62 (36.05)	58 (33.14)	7 (46.67)	4 (30.77)
Discontinued due to AE(s) [a)]	18 (10.47)	20 (11.43)	3 (20.00)	1 (7.69)
Dose adjustment or interruption [b)]	34 (19.77)	30 (17.14)	4 (26.67)	2 (15.38)
Death	7 (4.07)	12 (6.86)	1 (6.67)	0
Study drug related AE(s)	46 (26.74)	50 (28.57)	4 (26.67)	3 (23.08)

Source: SCS Appendix 2 Japan-Table 1-3-1_prenda2
- A patient with multiple adverse events during the period within one category is counted only once in the category.
a) Discontinued study treatment
b) AEs causing dose adjustment or temporary interruption of study treatment

Table 5-5 ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別，PT 別の有害事象（前治療なしのいずれかの投与群で 2 名以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

	ACE 阻害薬/ARB 前治療あり		ACE 阻害薬/ARB 前治療なし	
	LCZ696	Enalapril	LCZ696	Enalapril
	N = 172	N = 175	N = 15	N = 13
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	151 (87.79)	153 (87.43)	15 (100)	12 (92.31)
上気道感染	33 (19.19)	32 (18.29)	6 (40.00)	3 (23.08)
発熱	33 (19.19)	31 (17.71)	6 (40.00)	3 (23.08)
咳嗽	31 (18.02)	36 (20.57)	5 (33.33)	2 (15.38)
悪心	7 (4.07)	9 (5.14)	3 (20.00)	0
鼻漏	4 (2.33)	7 (4.00)	3 (20.00)	0
下痢	23 (13.37)	20 (11.43)	2 (13.33)	3 (23.08)
心不全	25 (14.53)	25 (14.29)	2 (13.33)	2 (15.38)
嘔吐	32 (18.60)	39 (22.29)	2 (13.33)	1 (7.69)
浮動性めまい	21 (12.21)	14 (8.00)	2 (13.33)	1 (7.69)
気管支炎	10 (5.81)	8 (4.57)	2 (13.33)	1 (7.69)
貧血	5 (2.91)	4 (2.29)	2 (13.33)	1 (7.69)
咽頭炎	4 (2.33)	4 (2.29)	2 (13.33)	1 (7.69)
扁桃炎	0	2 (1.14)	2 (13.33)	1 (7.69)
疲労	17 (9.88)	14 (8.00)	2 (13.33)	0
腹痛	13 (7.56)	11 (6.29)	2 (13.33)	0
うっ血性心不全	2 (1.16)	4 (2.29)	2 (13.33)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (13.33)	0
上室性頻脈	0	0	2 (13.33)	0
発疹	4 (2.33)	4 (2.29)	1 (6.67)	2 (15.38)
胃腸炎	10 (5.81)	10 (5.71)	0	2 (15.38)
糸球体濾過率減少	9 (5.23)	10 (5.71)	0	2 (15.38)

Source: SCS Appendix 2 Japan-Table 1-3-2_prenda2
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- PT は ACE 阻害薬/ARB 前治療なしの LCZ696 群の発現割合の降順で示した。

Table 5-6 ACE 阻害薬又は ARB の前治療有無別の重要なリスクの発現状況（前治療なしのいずれかの投与群で 1 名以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2, SAF）

Risk category	ACE 阻害薬/ARB 前治療あり		ACE 阻害薬/ARB 前治療なし	
PT	LCZ696 N = 172 n (%)	Enalapril N = 175 n (%)	LCZ696 N = 15 n (%)	Enalapril N = 13 n (%)
低血圧に関連する事象	40 (23.26)	38 (21.71)	3 (20.00)	2 (15.38)
浮動性めまい	21 (12.21)	14 (8.00)	2 (13.33)	1 (7.69)
低血圧	22 (12.79)	21 (12.00)	1 (6.67)	1 (7.69)
腎機能障害に関連する事象 (SMQ narrow)	10 (5.81)	8 (4.57)	2 (13.33)	0
腎機能障害	4 (2.33)	2 (1.14)	1 (6.67)	0
急性腎障害	3 (1.74)	4 (2.29)	1 (6.67)	0
高カリウム血症に関連する事象	7 (4.07)	10 (5.71)	2 (13.33)	0
高カリウム血症	5 (2.91)	8 (4.57)	1 (6.67)	0
血中カリウム増加	2 (1.16)	2 (1.14)	1 (6.67)	0
肝毒性に関連する事象	13 (7.56)	10 (5.71)	2 (13.33)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.16)	1 (0.57)	1 (6.67)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.16)	1 (0.57)	1 (6.67)	0
うっ血性肝障害	0	1 (0.57)	1 (6.67)	0
肝機能異常	0	0	1 (6.67)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (6.67)	0
過敏症に関連する事象	21 (12.21)	19 (10.86)	1 (6.67)	2 (15.38)
発疹	4 (2.33)	4 (2.29)	1 (6.67)	2 (15.38)
骨成長／骨密度の変化に関連する事象	2 (1.16)	1 (0.57)	0	1 (7.69)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (7.69)

Source: SCS Appendix 2 Japan-Table 1-3-6_prenda2

- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- Risk category 及び PT は ACE 阻害薬/ARB 前治療なしの LCZ696 群の発現割合の降順で示した。

5.4 薬物相互作用

薬物相互作用については初回申請時に評価済みであり，本申請に際して新たな試験は実施していない。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

PANORAMA-HF 試験では Data Lock Point 時点で試験期間中に妊娠した女性被験者はいなかった（B2319-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.2）。

5.6 過量投与

PANORAMA-HF 試験で LCZ696 群，エナラプリル群各 1 名に有害事象として過量投与が報告された（PT はそれぞれ偶発的過量投与及び偶発的製品曝露）。LCZ696 群の 1 名（[redacted]歳女児）は，

推奨用量の 4 倍［3.6 mL（1 mg/mL）の 4 倍量の 14 mL］の LCZ696 を投与され，偶発的過量投与及び低血圧のため入院した（重篤な有害事象）。同日のバイタルサインは SBP/DBP 100/60 mmHg 及び心拍数 102 beats/min であり，心電図は正常であった。偶発的過量投与及び低血圧のため治験薬投与が中断されたが，いずれの事象も治療を要さずに消失し，治験薬の投与が再開された。エナラプリル群の 1 名（[redacted]歳男児）ではエナラプリルの過量投与（懸濁液 100 mL）後に関連する有害事象は発現しなかった（B2319-14.3.3 項，Listing 16.2.7-1.2）。

5.7 薬物乱用

薬物乱用に関連する特別な臨床試験は実施していない。LCZ696 の依存性を示唆する新たな情報は得られていない。

5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。離脱症状及び反跳現象に関する新たな情報は得られていない。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する試験は実施していない。これらの安全性に関する新たな情報は得られていない。

6 市販後データ

6.1 進行中の試験

本承認申請時点で PANORAMA-HF 試験の継続試験（LCZ696B2319E1 試験）が進行中である。LCZ696B2319E1 試験はオープンラベルで LCZ696 を投与する試験であり，2022 年 1 月 27 日までに 5 名の死亡が報告された。5 名の死因は心不全（2 名），慢性心不全（1 名），呼吸窮迫（1 名），急性腎障害及び心不全（1 名）であり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。LCZ696B2319E1 試験の死亡及び重篤な有害事象の詳細は SCS Appendix 2-B2319E1-narratives に示した。

6.2 市販後の経験

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・効果について世界 120 ヵ国以上で承認されている。本剤は，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。

以下に最新の PSUR（2022 年 8 月 1 日～2023 年 7 月 31 日）の情報を示す。

6.2.1 推定患者数

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。

6.2.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク

承認されている最新の EU-RMP（Version 7.0）では，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 特定されたリスク（Important identified risks）：低血圧，腎機能障害，高カリウム血症，血管浮腫，胚・胎児毒性／致死性
- 潜在的リスク（Important potential risks）：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

6.2.3 PSUR の要約

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 のデータロック日（2023 年 7 月 31 日）までに，本剤を使用した小児患者（18 歳未満，若しくは年齢層が乳児，幼児，小児及び青少年）の市販後の情報源からの報告は累計 137 名であった。当該 PSUR の報告対象期間中（2022 年 8 月 1 日～2023 年 7 月 31 日）に新たに報告された小児患者は 35 名（当該 PSUR の報告対象期間中に追加報告により小児患者であることが判明した 2 名を含む）で，そのうち 2 名で死亡の転帰が報告されたが，いずれの症例も死因を含む詳細な情報が不足しており評価困難であった。13 名では有害事象は報告されず，残る 20 名では，有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。市販後に得られた有害事象について，小児患者における LCZ696 の使用に関連する新たな安全性の懸念は認められなかった。

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。

6.2.4 安全性定期報告の要約

国内ではこれまでに第 1 回から第 5 回（2020 年 2 月 1 日～2023 年 1 月 31 日）までの安全性定期報告が作成されている。最新の安全性定期報告によると，国内安全性情報，文献・学会情報及び最新の 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。

7 付録

Table 7-1 死亡例一覧（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Country/ Patient	Age/ Sex/ Race	Last Dose Day	Reported/ Adjudicated	Death Day	Category/	Specified Cause/PT
Treatment group: LCZ696						
CHN/[redacted]	[redacted]Y/F/As	100	Adjudicated	100	CV	SUDDEN DEATH – WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/突然死
			Reported	100	CV	SUDDEN DEATH – WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/突然死
IND/[redacted]	[redacted]Y/F/As	217	Adjudicated	244	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
			Reported	244	UNKNOWN	/死亡
IND/[redacted]	[redacted]Y/M/As	196	Adjudicated	309	CV	CARDIOGENIC SHOCK/心原性ショック
			Reported	309	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
TUR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	109	Adjudicated	124	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
			Reported	124	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	47	Adjudicated	155	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
			Reported	155	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
CHN/[redacted]	[redacted]Y/M/As	47	Adjudicated	47	CV	SUDDEN DEATH - LAST SEEN ALIVE GREATER THAN OR EQUAL 1 HR BUT LESS THAN 24 HRS/突然死
			Reported	47	UNKNOWN	/死亡
TWN/[redacted]	[redacted]Y/M/As	262	Adjudicated	263	NON-CV	MALIGNANCY/悪性新生物
			Reported	263	NON-CV	RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全
USA/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	293	Adjudicated	310	CV	CARDIOGENIC SHOCK/心原性ショック
			Reported	310	NON-CV	OTHER NON-VASCULAR/脳症
Treatment group: Enalapril						
CHN/[redacted]	[redacted]Y/M/As	152	Adjudicated	152	CV	PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/心臓死
			Reported	152	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
JOR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	21	Adjudicated	21	CV	SUDDEN DEATH – WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/突然死
			Reported	21	CV	ARRHYTHMIAS/不整脈
LBN/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	170	Adjudicated	192	CV	CARDIOGENIC SHOCK/心原性ショック
			Reported	192	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
SGP/[redacted]	[redacted]Y/M/As	43	Adjudicated	49	CV	PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/心臓死
			Reported	49	CV	SUDDEN DEATH - LAST SEEN ALIVE GREATER THAN OR EQUAL 1 HR BUT LESS THAN 24 HRS/突然死
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	181	Adjudicated	182	CV	SUDDEN DEATH – WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/突然死
			Reported	182	CV	PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/心臓死
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	70	Adjudicated	230	CV	SUDDEN DEATH - LAST SEEN ALIVE GREATER THAN OR EQUAL 1 HR BUT LESS THAN 24 HRS/突然死
			Reported	230	CV	PRESUMED CARDIOVASCULAR DEATH/心臓死
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	46	Adjudicated	47	NON-CV	RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全
			Reported	47	NON-CV	RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全

Country/ Patient	Age/ Sex/ Race	Last Dose Day	Reported/ Adjudicated	Death Day	Category/	Specified Cause/PT
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	42	Adjudicated	121	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
			Reported	121	CV	ARRHYTHMIAS/不整脈
ZAF/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	201	Adjudicated	201	CV	SUDDEN DEATH – WITNESSED OR LAST SEEN ALIVE LESS THAN 1 HR/突然死
			Reported	201	UNKNOWN	/死亡
HRV/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	293	Adjudicated	393	CV	CARDIOGENIC SHOCK/心原性ショック
			Reported	393	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全
USA/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	85	Adjudicated	117	CV	CARDIOGENIC SHOCK/心原性ショック
			Reported	117	NON-CV	RESPIRATORY FAILURE/呼吸不全
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Uk	188	Adjudicated	196	CV	CARDIOGENIC SHOCK/心原性ショック
			Reported	196	CV	CONGESTIVE HEART FAILURE/うっ血性心不全

Source: B2319-Listing 14.3.2-1.2
- Age (age at randomization): Y = year, M = month.
-Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As =Asian, Uk = Unknown
- Day is relative to the first dose of double-blind study medication.

Table 7-2 J-RMP のみに含まれるリスクの定義

リスク	MedDRA level	Term name（英語）	Term name（日本語）
腎機能障害／腎不全 (Renal impairment/renal failure)	SMQ broad	Acute renal failure	急性腎不全
ショック／失神／意識消失（Shock/syncope/loss of consciousness）	PT	Shock	ショック
	PT	Altered state of consciousness	意識変容状態
	PT	Consciousness fluctuating	意識変動
	PT	Depressed level of consciousness	意識レベルの低下
	PT	Loss of consciousness	意識消失
	PT	Presyncope	失神寸前の状態
	PT	Syncope	失神
無顆粒球症／白血球減少／血小板減少（Agranulocytosis, leukopenia or thrombocytopenia）	PT	Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia	後天性無巨核球性血小板減少症
	PT	Agranulocytosis	無顆粒球症
	PT	Amegakaryocytic thrombocytopenia	無巨核球性血小板減少症
	PT	Congenital thrombocytopenia	先天性血小板減少症
	PT	Haemangioma-thrombocytopenia syndrome	血管腫・血小板減少症候群
	PT	Heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
	PT	Heparin-induced thrombocytopenia test positive	ヘパリン起因性血小板減少試験陽性

リスク	MedDRA level	Term name（英語）	Term name（日本語）
	PT	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
	PT	Leukopenia	白血球減少症
	PT	Non-immune heparin associated thrombocytopenia	非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症
	PT	Radiation leukopenia	放射線性白血球減少症
	PT	Severe fever with thrombocytopenia syndrome	重症熱性血小板減少症候群
	PT	Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome	自然発生型ヘパリン起因性血小板減少症候群
	PT	Thrombocytopenia	血小板減少症
	PT	Thrombocytopenia-absent radius syndrome	橈骨欠損血小板減少症候群
間質性肺炎（Interstitial pneumonia）	PT	Idiopathic interstitial pneumonia	特発性間質性肺炎
	PT	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
低血糖（Hypoglycaemia）	PT	Hyperinsulinaemic hypoglycaemia	高インスリン血症性低血糖症
	PT	Hypoglycaemia	低血糖
	PT	Hypoglycaemia unawareness	無自覚性低血糖
	PT	Postprandial hypoglycaemia	食後低血糖
	PT	Pseudohypoglycaemia	偽性低血糖
横紋筋融解症（Rhabdomyolysis）	PT	Rhabdomyolysis	横紋筋融解症
中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑（Toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndromes/erythema multiforme）	PT	Erythema multiforme	多形紅斑
	PT	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
	PT	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
天疱瘡／類天疱瘡（Pemphigus/Pemphigoid）	PT	Benign familial pemphigus	良性家族性天疱瘡
	PT	Ocular pemphigoid	眼類天疱瘡
	PT	Paraneoplastic pemphigus	腫瘍随伴性天疱瘡
	PT	Pemphigoid	類天疱瘡
	PT	Pemphigus	天疱瘡
脱水（Dehydration）	SMQ narrow	Dehydration	脱水
	PT	Dry mouth	口内乾燥
	PT	Thirst	口渇

Source: J-RMP version 8.0

Table 7-3 臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動

Parameter	Conventional Units	SI Alert Value	SI Units
Hematology			
Red Blood Cell Count	× 10E6/uL	> 50% increase and > ULN	× 10E12/L
		> 30% decrease and < LLN	
Hemoglobin	g/dL	> 50% increase and > ULN	g/L
		(> 30% decrease and < LLN) or any value < 70	
Hematocrit	%	> 50% increase and > ULN	L/L
		> 30% decrease and < LLN	
White Blood Cell Count	× 10E3/uL	> 50% increase and > ULN	× 10E9/L
		> 50% decrease and < LLN	
Platelet Count	× 10E3/uL	> 75% increase and > ULN	× 10E9/L
		> 50% decrease and < LLN	
Chemistry			
BUN	mg/dL	> 50% increase and > ULN	mmol/L
Creatinine	mg/dL	> 50% increase and > ULN	umol/L
Albumin	g/dL	< 20	g/L
Glucose	mg/dL	> 50% increase and > ULN	mmol/L
		(> 50% decrease and < LLN) or any value < 3.3	
Total Bilirubin	mg/dL	> 100% increase and > ULN	umol/L
AST	U/L	> 150% increase and > ULN	U/L
ALT	U/L	> 150% increase and > ULN	U/L
Sodium	mEq/L	(> 5% increase and > ULN) or any value > 150	mmol/L
		(> 5% decrease and < LLN) or any value < 125	
Potassium	mEq/L	(> 20% increase and > ULN) or any value > 6	mmol/L
		(> 20% decrease and < LLN) or any value < 3	
Chloride	mEq/L	> 10% increase and > ULN	mmol/L
		> 10% decrease and < LLN	
Calcium	mg/dL	> 10% increase and > ULN	mmol/L
		> 10% decrease and < LLN	
Uric Acid	mg/dL	> 50% increase and > ULN	mmol/L

Table 7-4 肝機能検査値異常の基準

	Definition/ threshold
確認を要する肝機能検査値異常	• 3 × ULN < ALT/AST ≤ 5 × ULN • 1.5 × ULN < TBL ≤ 2 × ULN
肝臓に関する事象	• ALT 又は AST が ULN の 5 倍超 • ALP > 2 × ULN（既知の骨病変がない場合） • TBL > 2 × ULN（既知のジルベール症候群がない場合） • ALT 又は AST > 3 × ULN かつ INR > 1.5 • Hy's Law case（ALT 又は AST > 3 × ULN かつ TBL［主に抱合型］> 2 × ULN，ただし ALP > 2 × ULN の著しい増加を伴わないと定義する）の疑い • 黄疸（又は同等の用語）の臨床的事象

	Definition/ threshold
	• ALT 又は AST > 3 × ULN に（一般的に）倦怠感，疲労，腹痛，悪心又は嘔吐，又は発疹と好酸球増加症の併発 • 肝毒性を示す可能性がある有害事象*

*対象となる有害事象：肝不全，線維症，肝硬変及びその他の肝細胞障害に関連する病態。非感染性肝炎;良性，悪性及び詳細不明の肝新生物
TBL：総ビリルビン，ULN：基準値上限

Table 7-5 重要なリスク（高カリウム血症又は腎機能障害）に関連する臨床検査値異常の基準

Parameter	Definition
カリウム値	≥ 5.5 mEq/L
	> 6.0 mEq/L
	> 6.5 mEq/L
腎機能	Serum Creatinine increase ≥ 25% and < 50% versus baseline (confirmed)
	Serum Creatinine increase ≥ 50% versus baseline (confirmed)
	New onset dipstick proteinuria (confirmed)
	New onset dipstick glycosuria
	New onset dipstick hematuria
	Albumin creatinine ratio increase 2-fold versus baseline
	Protein creatinine ratio increase 2-fold versus baseline

Table 7-6 収縮期血圧の 5 パーセント分位点

年齢	収縮期血圧の 5 パーセント分位点（mmHg）
生後 1 ヵ月～1 歳未満	70
1 歳	72
2 歳	74
3 歳	76
4 歳	78
5 歳	80
6 歳	82
7 歳	84
8 歳	86
9 歳	88
10 歳～17 歳	90

Source: B2319-Appendix 16.1.1-Table 16-1

AHA PALS ガイドライン 2010（Kleinman et al. 2010）は，急性心不全患者における低血圧の基準として幅広く使用されている。1 歳以上～10 歳以下の小児については，（70 mmHg + 2 × 年齢）の式により血圧の 5 パーセント分位点が得られる。生後 1 ヵ月～1 歳未満及び 10 歳超の小児については，それぞれ 70 mmHg 及び 90 mmHg の 5 パーセント分位点が設定されている。注：この式は母集団ベースでの血圧データの 5 パーセント分位点に関する近似値を求めるものであるが，年齢が高くなるほど誤差範囲が大きくなり，PALS 式では一般に低めの値が得られる。

Table 7-7 初回発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現割合（いずれかの投与群で Entire period での発現割合 5%以上）（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

初回発現時期	LCZ696						Enalapril					
	Entire period	Day 1- Month 1	Month 2-3	Month 4-6	Month 7-Year 1		Entire period	Day 1- Month 1	Month 2-3	Month 4-6	Month 7-Year 1	
		(Day 1-30)	(Day 31-91)	(Day 92-182)	(Day 183-365)	(Day 366-)		(Day 1-30)	(Day 31-91)	(Day 92-182)	(Day 183-365)	(Day 366-)
PT	N = 187 n (%)	N = 187 n (%)	N = 187 n (%)187	N = 186 n (%)	N = 179 n (%)	N = 100 n (%)	N = 188 n (%)	N = 188 n (%)	N = 186 n (%)	N = 182 n (%)	N = 175 n (%)	N = 84 n (%)
合計	166 (88.77)	93 (49.73)	110 (58.82)	93 (50.00)	108 (60.34)	16 (16.00)	165 (87.77)	100 (53.19)	110 (59.14)	84 (46.15)	106 (60.57)	8 (9.52)
発熱	39 (20.86)	9 (4.81)	10 (5.35)	4 (2.15)	16 (8.94)	0	34 (18.09)	9 (4.79)	14 (7.53)	8 (4.40)	3 (1.71)	0
上気道感染	39 (20.86)	9 (4.81)	12 (6.42)	6 (3.23)	11 (6.15)	1 (1.00)	35 (18.62)	9 (4.79)	7 (3.76)	8 (4.40)	11 (6.29)	0
咳嗽	36 (19.25)	11 (5.88)	8 (4.28)	9 (4.84)	8 (4.47)	0	38 (20.21)	11 (5.85)	12 (6.45)	6 (3.30)	9 (5.14)	0
嘔吐	34 (18.18)	4 (2.14)	10 (5.35)	7 (3.76)	12 (6.70)	1 (1.00)	40 (21.28)	8 (4.26)	13 (6.99)	6 (3.30)	13 (7.43)	0
上咽頭炎	29 (15.51)	9 (4.81)	9 (4.81)	3 (1.61)	8 (4.47)	0	17 (9.04)	6 (3.19)	5 (2.69)	2 (1.10)	4 (2.29)	0
心不全	27 (14.44)	3 (1.60)	8 (4.28)	7 (3.76)	9 (5.03)	0	27 (14.36)	5 (2.66)	10 (5.38)	5 (2.75)	6 (3.43)	1 (1.19)
下痢	25 (13.37)	6 (3.21)	7 (3.74)	6 (3.23)	5 (2.79)	1 (1.00)	23 (12.23)	3 (1.60)	8 (4.30)	6 (3.30)	6 (3.43)	0
浮動性めまい	23 (12.30)	11 (5.88)	6 (3.21)	2 (1.08)	4 (2.23)	0	15 (7.98)	3 (1.60)	3 (1.61)	4 (2.20)	5 (2.86)	0
低血圧	23 (12.30)	8 (4.28)	6 (3.21)	3 (1.61)	6 (3.35)	0	22 (11.70)	9 (4.79)	5 (2.69)	2 (1.10)	6 (3.43)	0
頭痛	22 (11.76)	7 (3.74)	7 (3.74)	1 (0.54)	6 (3.35)	1 (1.00)	20 (10.64)	6 (3.19)	4 (2.15)	2 (1.10)	8 (4.57)	0
疲労	19 (10.16)	4 (2.14)	6 (3.21)	0	8 (4.47)	1 (1.00)	14 (7.45)	1 (0.53)	4 (2.15)	4 (2.20)	5 (2.86)	0
腹痛	15 (8.02)	5 (2.67)	4 (2.14)	2 (1.08)	4 (2.23)	0	11 (5.85)	3 (1.60)	2 (1.08)	3 (1.65)	2 (1.14)	1 (1.19)
インフルエンザ	13 (6.95)	1 (0.53)	1 (0.53)	7 (3.76)	4 (2.23)	0	14 (7.45)	4 (2.13)	4 (2.15)	0	6 (3.43)	0
気管支炎	12 (6.42)	2 (1.07)	2 (1.07)	3 (1.61)	5 (2.79)	0	9 (4.79)	2 (1.06)	4 (2.15)	1 (0.55)	2 (1.14)	0
悪心	10 (5.35)	3 (1.60)	3 (1.60)	1 (0.54)	2 (1.12)	1 (1.00)	9 (4.79)	2 (1.06)	4 (2.15)	1 (0.55)	2 (1.14)	0
胃腸炎	10 (5.35)	0	4 (2.14)	3 (1.61)	3 (1.68)	0	12 (6.38)	3 (1.60)	5 (2.69)	3 (1.65)	1 (0.57)	0
鼻出血	10 (5.35)	2 (1.07)	1 (0.53)	1 (0.54)	6 (3.35)	0	6 (3.19)	2 (1.06)	0	3 (1.65)	1 (0.57)	0
糸球体濾過率減少	9 (4.81)	2 (1.07)	5 (2.67)	0	2 (1.12)	0	12 (6.38)	2 (1.06)	3 (1.61)	3 (1.65)	4 (2.29)	0
鼻炎	8 (4.28)	0	3 (1.60)	2 (1.08)	2 (1.12)	1 (1.00)	10 (5.32)	3 (1.60)	3 (1.61)	1 (0.55)	3 (1.71)	0
上腹部痛	6 (3.21)	0	2 (1.07)	2 (1.08)	2 (1.12)	0	10 (5.32)	3 (1.60)	1 (0.54)	3 (1.65)	3 (1.71)	0

Source: B2319-Table 14.3.1-2-j

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 5

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

[Chang S, Davidson PM, Newton PJ, et al. (2015)] Composite outcome measures in a pragmatic clinical trial of chronic heart failure management: A comparative assessment. Int J Cardiol; 185:62-8.

[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.

[Das BB (2018)] Current State of Pediatric Heart Failure. Children (Basel); 5(7):88.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Lin DY, Wei LJ, Yang I et al. (2000)] Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. J. R. Statist. Soc. B; 62(4):711-30.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

Centers for Disease Control and Prevention・National Center for Health Statistics (2000) 2000 CDC Growth charts (Internet) Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm> (Accessed 1-February-2023). (available upon request)

[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.

[Heilbron DC, Holliday MA, al-Dahwi A, et al. (1991)] Expressing glomerular filtration rate in children. Pediatr Nephrol; 5(1):5-11.

[KDIGO (2013)] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements; 3(1):1-150.

[Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. (2010)] Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation; 122(18 Suppl 3):S876-908.

[Perazella MA (2000)] Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med; 109(4):307-14.

[Schwartz GJ and Work DF (2009)] Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol; 4(11):1832-43.

[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.

World Health Organization (2006) WHO Child Growth Standards, length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development (Internet) Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X> (Accessed 1-February-2023). (available upon request)

目次

目次 2
略号一覧 3
1 生物薬剤学試験 5
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 5
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 5
1.2.1 B2126 試験（評価資料） 5
1.2.2 B2130 試験（参考資料） 5
2 臨床薬物動態（PK）試験 5
3 臨床薬力学（PD）試験 5
4 有効性及び安全性試験 6
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 6
4.1.1 B2319 試験（PANORAMA-HF）（評価資料） 6
4.1.2 B2314 試験（PARADIGM-HF）（参考資料） 185
4.2 非対照試験 185
4.3 その他の臨床試験 185
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 186
6 付録 205
6.1 日本人被験者一覧（PANORAMA-HF） 205

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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～無限大時間）
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）
bid	bis in die	1 日 2 回
BiPAP	biphasic positive airway pressure	二相性気道陽圧
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CEC	Clinical Endpoint Committee	エンドポイント判定委員会
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
DCM	dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HR	hazard ratio	ハザード比
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
INR	international normalized ratio	国際標準比
LVAD	left ventricular assist device	左室補助人工心臓
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
MUGA	multiple gate acquisition scan	マルチゲート収集法
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
PD	pharmacodynamics	薬力学
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	-
PGIC	Patient Global Impression of Change	-
PGIS	Patient Global Impression of Severity	-
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	PR interval	PR 間隔
PT	preferred term	基本語
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
RR	reference range	基準値
SA	surface area	体表面積
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation	同期的間欠的強制呼吸
SOC	system organ class	器官別大分類
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
T1/2	elimination half life	消失半減期
ULN	upper limit normal	基準値上限
UNOS	United Network for Organ Sharing	全米臓器配分ネットワーク
VAD	ventricular assistance device	補助人工心臓

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 B2126 試験（評価資料）

1.13.1-1-2.7.6-B2126 試験参照

1.2.2 B2130 試験（参考資料）

1.13.1-1-2.7.6-B2130 試験参照

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 B2319 試験（PANORAMA-HF）（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-B2319 試験

試験の標題

Multicenter, open-label, study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and, pharmacodynamics of LCZ696 followed by a 52-week randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril in pediatric patients from 1 month to < 18 years of age with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction

治験実施医療機関

計 105 施設（計 30 ヵ国）：アルゼンチン，オーストリア，ブルガリア，カナダ，中国，クロアチア，チェコ共和国，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，日本，ヨルダン，レバノン，ポーランド，ポルトガル，ロシア，サウジアラビア，韓国，シンガポール，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，タイ，トルコ及び米国

試験期間

2016 年 11 月 3 日（最初の被験者の登録日）～2022 年 1 月 3 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II/III 相

目的

小児慢性心不全患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満）を対象に，LCZ696 を 52 週間投与したときの臨床的ベネフィットについて Global rank endpoint を指標として，LCZ696 の効果をエナラプリルと比較し，評価する。

主要目的

Part 1：小児慢性心不全患者における LCZ696 の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を明らかにする。

Part 2：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。

副次目的

Part 1：

- 小児慢性心不全患者における LCZ696 の安全性及び忍容性を評価する。

Part 2：

- Category 1 又は 2 のいずれかのイベント（例：死亡，心不全の悪化）からなる複合エンドポイントの初回発現までの時間について，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討する。
- ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association，NYHA）／Ross 機能分類の改善について，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討する。
- Patient Global Impression of Severity（PGIS）スコアの改善について，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討する。
- 小児慢性心不全患者における LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の母集団 PK を検討するとともに，Group 2 の一部の被験者でスパースサンプリングにより得られた定常状態の PK を評価する。
- 小児慢性心不全患者における LCZ696 の安全性及び忍容性をエナラプリルと比較し，評価する。

探索目的

- PedsQL を用いた評価により，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討する。
- ベースライン（ランダム化）から 4 週後，12 週後，及び治験終了時（52 週後／最終来院）の NT-proBNP の変化について，LCZ696 をエナラプリルと比較する。
- Patient Global Impression of Change（PGIC）スコアの改善について，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討する。
- Category 1 及び 2 のイベント（例，死亡，心不全の悪化）の初発と再発を合わせた発現率の低下について，LCZ696 のエナラプリルに対する優越性を検討する。

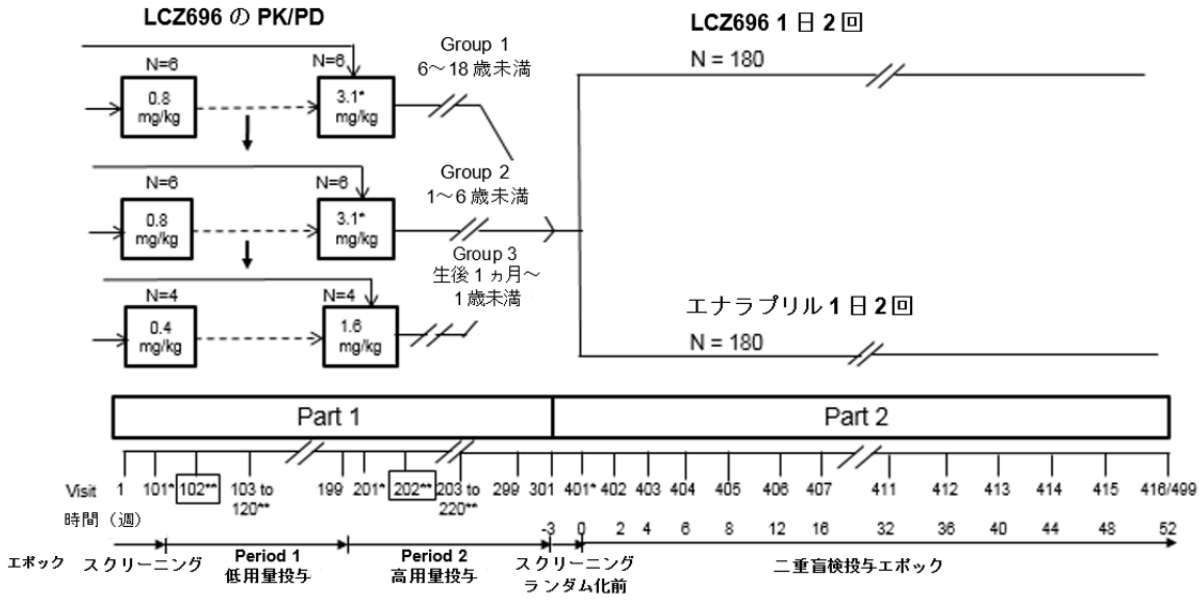
試験方法

本治験は，心不全を有する［選択基準 5 に規定する左室内径短縮率又は左室駆出率（LVEF）の基準を満たす］小児患者（生後 1 ヵ月～18 歳未満）を対象とする多施設共同試験であった。本治験は以下の 2 つのパートから構成された：

- Part 1：LCZ696 単回投与時の PK 及び 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する。
- 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。

試験デザインを Figure 4-1 に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン（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）

目標被験者数

Part 1：Group 1（6 歳～18 歳未満）及び Group 2（1 歳～6 歳未満）では各 12 名（低用量，高用量それぞれ各 6 名），Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）では 8 名（低用量，高用量それぞれ各 4 名）

Part 2：各投与群（LCZ 群，エナラプリル群）各 180 名（計 360 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

1. 本治験に関わるすべての手順の開始前に，保護者／法的保護者の文書による同意が得られた患者。年齢及び各国の要件により，患者本人の同意又はアセントが必要になる場合もある。
2. 生後 1 ヵ月～18 歳未満の男女の入院又は外来患者。
3. 左室収縮機能障害による慢性心不全を有し，慢性心不全の治療を受けている（新規診断ではない場合）患者。
4. スクリーニング前のいずれかの時点で NYHA 心機能分類が II～IV（6 歳～18 歳未満）又は Ross 機能分類が II～IV（6 歳未満）の患者。

5. LVEF が 45%以下であるか，左室内径短縮率が 22.5%以下の患者（最新の心エコー，MRI，MUGA 又は左心室血管造影により評価）。Part 2 については，この評価はスクリーニング前 1 ヵ月以内に実施したものとする（注：Part 2 では，LVEF が 40%以下であるか，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う）。
6. 体心室左室を有する二心室の患者。
7. Part 1 の PK/PD 評価について，スクリーニング前に ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けている患者。また Part 1 の PK/PD 評価について，Group 1 及び 2 の患者は，LCZ696 3.1 mg/kg 単回投与の評価前にエナラプリル 0.2 mg/kg 以上又はそれに相当する薬剤（Table 4-1）を連日投与中であること。さらに Part 1 の PK/PD 評価について，Group 3 の患者は，LCZ696 1.6 mg/kg 単回投与の評価前にエナラプリル 0.1 mg/kg 以上又はそれに相当する薬剤（Table 4-1）を連日投与中であること。
8. 心不全の原因として以下の疾患を含む。左室収縮機能障害を伴う先天性心奇形，特発性心筋症，家族性／遺伝性心筋症，心筋炎の既往，神経筋疾患，先天性代謝異常症，ミトコンドリア病，後天性（化学療法，医原性，感染，リウマチ性，栄養障害），虚血性（例；川崎病，手術後），左室心筋緻密化障害。

主な除外基準

1. 単心室又は体心室右室の患者。
2. 本治験への組入れ時点で United Network for Organ Sharing（UNOS）心移植待機リストのステータス 1A に登録されている，又は強心薬又は補助人工心臓を使用して移植待機入院中の患者。
3. Part 2 では，スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に先天性心血管奇形を緩和又は修復するための心血管手術又は経皮的インターベンションを受けた患者。Part 2 への組入れ後の 12 ヵ月間に心臓の修復手術を受けることが予想される患者。
4. 未手術の閉塞性又は重度の逆流性弁（大動脈弁，肺動脈弁又は三尖弁）疾患，若しくは重大な左室流出路閉塞又は大動脈弓閉塞を有する患者。
5. 症候性低血圧を有するか，スクリーニング時の収縮期血圧が年齢別に算出した収縮期血圧の下位 5%分位点未満（例：1 歳未満−70 mmHg，5 歳−80 mmHg，10 歳以上−90 mmHg）の患者。
6. 血清カリウム高値（> 5.3 mmol/L），重大な腎疾患，肝疾患，PK に影響を及ぼす可能性のある消化管又は胆道疾患を有する患者。

Table 4-1 Part 1：ACE 阻害薬又は ARB（体重換算した最小 1 日用量）

	体重換算した 1 日用量		
ACE 阻害薬／ARB	**Group 3**	**Group 1 及び 2**	**成人 1 日用量**
カプトプリル	0.3 mg/kg	0.6 mg/kg	37.5 mg
エナラプリル	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	10 mg
Enalaprilat	0.01 mg/kg	0.02 mg/kg	-
リシノプリル	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	10 mg
バルサルタン	1.25 mg/kg	2.5 mg/kg	160 mg
ロサルタン	0.75 mg/kg	1.5 mg/kg	100 mg
カンデサルタン	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	32 mg

治験薬

被験者の年齢，体重及び服薬能力に基づき，以下の剤形が利用可能であった。

- Part 1：LCZ696 の粒状錠又は粒状錠の用時懸濁液
- Part 2：LCZ696 の錠剤，粒状錠，錠剤又は粒状錠の用時懸濁液，エナラプリルの錠剤又は錠剤の用時懸濁液

Table 4-2 Part 1 及び Part 2 の LCZ696 の供給形態

治験薬 - Part 1 非盲検	**含量**	**剤形及び供給形態**
LCZ696	3.125 mg／粒	4 粒又は 10 粒の粒状錠を充填したカプセル剤入りボトル
治験薬 - Part 2 二重盲検	**含量**	**剤形**
LCZ696 又は LCZ696 と外観同一のプラセボ	3.125 mg／粒	4 粒又は 10 粒の粒状錠を充填したカプセル剤入りボトル
LCZ696 又は LCZ696 と外観同一のプラセボ	50 mg／錠	錠剤入りボトル
LCZ696 又は LCZ696 と外観同一のプラセボ	100 mg／錠	錠剤入りボトル
LCZ696 又は LCZ696 と外観同一のプラセボ	200 mg／錠	錠剤入りボトル

Table 4-3 Part 2 のエナラプリルの供給形態

治験薬 - Part 2 二重盲検	**含量**	**剤形**
エナラプリル又はエナラプリルと外観同一のプラセボ	2.5 mg／錠	ボトル入り錠剤／ブリスターパックに包装した錠剤
エナラプリル又はエナラプリルと外観同一のプラセボ	5 mg／錠	ブリスターパックに包装した錠剤
エナラプリル又はエナラプリルと外観同一のプラセボ	10 mg／錠	ブリスターパックに包装した錠剤

用量及び投与方法

LCZ696

- Part 1：Group 1（6 歳～18 歳未満）及び Group 2（1 歳～6 歳未満）では 0.8 mg/kg（Cohort 1）及び 3.1 mg/kg（Cohort 2），Group 3（生後 1 ヵ月～1 歳未満）では 0.4 mg/kg（Cohort 1）及

び 1.6 mg/kg（Cohort 2）の各 Group で 2 用量，単回投与（3.125 mg 粒状錠又は粒状錠の懸濁液を使用）

- Part 2：Group 1 及び 2 の目標用量は，3.1 mg/kg 1 日 2 回（bid）（Group 1 及び 2 の用量 Level 4）である（実際の用量は Part 1 に基づく。3.125 mg 粒状錠，50 mg 錠，100 mg 錠，200 mg 錠，粒状錠又は錠剤の懸濁液を使用）。Group 3 の目標用量は，2.3 mg/kg bid（Group 3 の用量 Level 4x）である。また，治験期間中に 1 歳になった Group 3 の被験者では，用量を 3.1 mg/kg bid（Group 3 の用量 Level 5x）にさらに増量することができる。

エナラプリル

- Part 1：非盲検エナラプリル（錠剤又は錠剤の懸濁液を使用）
- Part 2：Group 1 及び 2 の目標用量は，0.2 mg/kg bid（Group 1 及び 2 の用量 Level 4）である（2.5 mg 錠，5 mg 錠，10 mg 錠，又は錠剤の懸濁液を使用）。Group 3 の目標用量は，0.15 mg/kg bid（Group 3 の用量 Level 4x）である。また，治験期間中に 1 歳になった Group 3 の被験者では，用量を 0.2 mg/kg bid（Group 3 の用量 Level 5x）にさらに増量することができる。

Table 4-4　　Part 2：エナラプリル及び LCZ696 の用量（Group 1 及び 2）

小児用製剤の用量	エナラプリルの用法・用量	LCZ696 の用法・用量†
Level 1	0.05 mg/kg bid	0.8 mg/kg bid
Level 2	0.1 mg/kg bid	1.6 mg/kg bid
Level 3	0.15 mg/kg bid	2.3 mg/kg bid
Level 4	0.2 mg/kg bid.	3.1 mg/kg bid.
成人用製剤の用量	**エナラプリルの用法・用量**	**LCZ696 の用法・用量†**
Level 1	2.5 mg bid	50 mg bid
Level 2	5 mg bid	100 mg bid
Level 3	7.5 mg bid	150 mg bid
Level 4	10 mg bid	200 mg bid

†LCZ696 の目標用量である 3.1 mg/kg（Level 4）は，Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。表に示した LCZ696 のその他の用量は，LCZ696 の目標用量である 3.1 mg/kg bid 投与及び Part 1 の PK/PD 及び安全性データに基づいて決定された用量である。

Table 4-5　　Part 2：エナラプリル及び LCZ696 の用量（Group 3）

小児用製剤の用量	エナラプリルの用法・用量	LCZ696 の用法・用量†
Level 1x	0.05 mg/kg bid	0.8 mg/kg bid
Level 2x	0.075 mg/kg bid	1.2 mg/kg bid
Level 3x	0.1 mg/kg bid	1.6 mg/kg bid
Level 4x	0.15 mg/kg bid	2.3 mg/kg bid

†LCZ696 の目標用量である 2.3 mg/kg（Level 4x）は，Part 1 の PK/PD／安全性データに基づいて決定された用量である。表に示した LCZ696 のその他の用量は，LCZ696 の目標用量である 2.3 mg/kg bid 投与及び Part 1 の PK/PD／安全性データに基づいて決定された用量である。
治験期間中に 1 歳になった Group 3 の被験者では，用量を Level 5x（LCZ696 3.1 mg/kg bid，エナラプリル 0.2 mg/kg bid）への増量を検討。

投与期間

Part 1：最大 2 回の単回投与

Part 2：52 週間

評価項目

Part 1

PK：Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，CL/F，及び T1/2

PD：血漿中 BNP，NT-proBNP，及び cGMP，並びに尿中 cGMP

Part 2

有効性：

主要評価項目：Global rank endpoint は，被験者を以下の 5 つのカテゴリーに分類し，順位付け（最も悪い状態からより軽い状態の患者に並べる）を行う。なお，Category 1 又は 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。

- Category 1：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する状態，治験終了時に生命維持のために補助人工心臓／体外膜型人工肺／機械換気／大動脈内バルーンポンプが必要。
- Category 2：心不全の悪化；心不全の治療強化が必要な徴候及び症状と定義。
- Category 3：悪化；NYHA／Ross 機能分類の悪化又は PGIS の悪化；PedsQL の身体的機能ドメインによる更なる順位付けを実施。
- Category 4：不変；NYHA／Ross 機能分類及び PGIS に変化なし；PedsQL の身体的機能ドメインによる更なる順位付けを実施。
- Category 5：改善；NYHA／Ross 機能分類の改善又は PGIS の改善（いずれも悪化なし）；PedsQL の身体的機能ドメインによる更なる順位付けを実施。

安全性：

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図。血管浮腫が疑われる事象は血管浮腫判定委員会で評価された。

その他の評価項目：

- NYHA／Ross 機能分類
- PGIS
- PGIC
- PedsQL
- LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の PK

- 血漿中 NT-proBNP

統計手法

有効性

主要評価項目：

- 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 1：6 歳～18 歳未満，Group 2a：2 歳～6 歳未満，Group 3a：生後 1 ヵ月～2 歳未満）及び NYHA／Ross 機能分類（クラス I/II，クラス 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。

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：

- Global rank endpoint の 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は，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 群の調整ハザード比（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。

- NYHA／Ross 機能分類及び PGIS のベースラインからの変化

NYHA／Ross 機能分類及び PGIS のベースラインからの変化は，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（4 週，12 週，24 週，36 週及び 52 週時）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：

探索的評価項目については，統計手法は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

安全性：

安全性評価は Part 1 及び Part 2 それぞれの安全性解析対象集団（SAF）を対象に実施し，Part 1 と Part 2 の安全性データは別々に示した。有害事象は発現被験者数及び発現割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。臨床検査値及びバイタルサインは，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，ベースライン後のいずれかの時点で，注目すべき異常値の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別に要約した。

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版を用いた。

試験成績

被験者の内訳及び解析対象集団

Part 1

スクリーニングを受けた 30 名のうち 26 名を試験に組み入れた。

被験者は，Cohort 1 又は Cohort 2 のみ，又は Cohort 1 及び Cohort 2 の両方で治験薬投与を受けることができた。17 名が低用量（Cohort 1 でカウント），18 名が高用量（Cohort 2 でカウント）の投与を受けた。このうち各用量のそれぞれ 9 名が両用量の投与を受け Cohort 1 及び Cohort 2 の両方でカウントされた。また，2 名は両用量を投与されたが，投与順序が逆（最初に高用量投与し，次に低用量投与）であったため Cohort S とした。

Cohort 1 のうち 3 名が投与期間中［治験薬の単回投与（Visit 101/201）～約 1 ヵ月（Visit 103/203）］に試験を中止した。中止理由は，有害事象，追跡不能及び試験担当医師判断（各 1 名）であった。Cohort 2 及び Cohort S では中止例は認められなかった。

試験に組み入れた 26 名全例が SAF，PK 解析対象集団及び PD 解析対象集団の対象となった。

Table 4-6 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 1，eligible set）

Population: Overall Disposition/Reason	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)	Total N=26 n (%)
Received at least one dose of the study treatment	17 (100)	18 (100)	2 (100)	26 (100)
Patient status for dose associated period				
Completed	14 (82.35)	18 (100)	2 (100)	23
Discontinued (took study medication but did not complete the period)	3 (17.65)	0	0	3
Primary reason for discontinuing dose associated period				
Adverse event	1 (5.88)	0	0	1
Lost to follow-up	1 (5.88)	0	0	1
Physician decision	1 (5.88)	0	0	1

Source: B2319-Table 14.1-1.1.2, Table 14.1-1.1.1.post01

Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

A patient may appear in both dose cohort 1 and dose cohort 2.

Part 2

同意が得られた 420 名のうち 377 名をランダム化した（LCZ696 群 187 名，エナラプリル群 190 名，以下同順）。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（90.37%，86.32%）。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。

ランダム化された 377 名のうち，誤って割り付けられ治験薬が投与されなかったエナラプリル群の 2 名を除く 375 名（187 名，188 名）が FAS 及び SAF の対象となった。FAS のうち 16 名（5 名，11 名）を除外した 359 名（182 名，177 名）を PPS とした。除外理由は，誤った治験薬の投与（3 名，1 名），盲検解除（0 名，5 名），誤った盲検解除（1 名，1 名），服薬率 80%未満を伴う盲検解除（1 名，1 名），服薬率 80%未満（0 名，1 名），選択基準（LVEF が 45%以下又は左室内径短縮率が 22.5%以下）違反（0 名，2 名）であった。

Table 4-7 被験者の内訳（PANORAMA-HF 試験 Part 2，Randomized set）

Population: Overall Disposition/Reason	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=190 n (%)	Total N=377 n (%)
Number of subjects mis-randomized	0	2 (1.05)	2 (0.53)
Full Analysis Set (FAS)	187 (100)	188 (98.95)	375 (99.47)
Completed double-blind epoch	169 (90.37)	164 (86.32)	333 (88.33)
Discontinued double-blind epoch	18 (9.63)	24 (12.63)	42 (11.14)
Primary reason for discontinuing double-blind epoch			
Adverse Event	1 (0.53)	2 (1.05)	3 (0.80)

Population: Overall Disposition/Reason	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=190 n (%)	Total N=377 n (%)
Death	8 (4.28)	12 (6.32)	20 (5.31)
Lost to follow-up	0	2 (1.05)	2 (0.53)
Technical problems	4 (2.14)	2 (1.05)	6 (1.59)
Technical problems due to USM	3 (1.60)	2 (1.05)	5 (1.33)
Physician decision	0	0	0
Subject/guardian decision	5 (2.67)	6 (3.16)	11 (2.92)
Part 2 Safety Set (SAF)	187 (100)	188 (98.95)	375 (99.47)
Per Protocol Set (PPS)	182 (97.33)	177 (93.16)	359 (95.23)

Source: B2319-Table 14.1-1.1.3

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

Part 1

いずれのコホートも男児の割合が高かった（Cohort 1：52.94%，Cohort 2：66.67%，Cohort S：100%，以下同順）。ベースラインで NYHA／Ross クラス IV の被験者はいなかった。LVEF（平均値）は，それぞれ 34.61%，27.10%及び 32.50%，左室内径短縮率（平均値）は，それぞれ 17.66%，13.84%及び 16.50%であった。人口統計学的特性は，いずれの年齢グループも全体集団と一致していた。

Part 2

ベースライン時の被験者背景は，LCZ696 群とエナラプリル群で同様であった。性別は両投与群で均衡していた。いずれの投与群でも被験者の約半数が白人であった（LCZ696 群 46.52%，エナラプリル群 49.47%，以下同順）。アジア人の割合は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりもわずかに高かった（30.48%，23.94%）。両投与群の大部分の被験者が，NYHA／Ross クラス I/II であり（85.56%，85.64%），ランダム化時点で入院していなかった（88.77%，91.49%）。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り，大部分の被験者が ACE 阻害薬を使用していた（91.44%，91.49%）。

曝露：

Part 1

治験薬投与量の中央値は，Cohort 1 で 0.80 mg/kg，Cohort 2 で 3.10 mg/kg であった。これらは各 Cohort における年齢グループで調整した計画用量レベルの中央値と一致した。

Part 2

治験薬投与期間の中央値は両投与群で同程度であり，LCZ696 群で 365 日（Q1：357 日，Q3：376 日），エナラプリル群で 364 日（Q1：317 日，Q3：371 日）であった。いずれの投与群でも，大部分の被験者の投与期間（一時中断を含む）は 6 ヵ月以上であった（LCZ696 群 89.84%，エナ

ラプリル 84.57%）。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。

有効性の結果

主要評価項目：

- 主要評価項目である Global rank endpoint（独立判定によるイベントに基づく）は，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），両側 p = 0.4238］。
- 死亡を含む Category 1 のイベントを発現した被験者の割合は，LCZ696 群（10.16%）の方がエナラプリル群（15.96%）より低かった。死亡の発現割合は，LCZ696 群 4.28%，エナラプリル群 6.38%であった。

副次評価項目：

- 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）］。Category 1 のイベントの初回発現までの時間は，LCZ696 群の方が数値的に良好であった［調整 HR（95% CI）：0.6358（0.3160，1.2792）］。Category 2 のイベントの初回発現までの時間は，エナラプリル群の方が数値的に良好であった［調整 HR（95% CI）：1.2093（0.7204，2.0301）］。
- 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 週時で，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。
- PGIS のベースラインからの変化について，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，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 週時で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，被験者の半数が不変であった。

探索的有効性：

- NT-proBNP のベースライン値（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。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%）。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（相対群間差 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かったが，12 週時及び 52 週時の相対群間差は 9%であった。事後解析により，ベースライン及びその後の NT-proBNP の変化は，臨床転帰と関連することが示された。

- 患者報告及び保護者報告による PedsQL スコアのベースラインから 52 週時までの変化量は，LCZ696 群の方がエナラプリル群よりも数値的に高かったが，投与群間で差は認められなかった。PedsQL スコアの変化量（調整済み最小二乗平均値）は，LCZ696 群では 36 週時及び 52 週時で，患者報告及び保護者報告のいずれも臨床的に意義のある最小変化量である 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。患者報告の身体機能スコアの変化量も，LCZ696 群の方がエナラプリル群より数値的に高かった。
  事後解析で，患者報告による PedsQL スコアが 4.5（臨床的に意義のある最小変化量）以上改善した被験者の割合は，試験期間を通して LCZ696 群の方が数値的に高かった。保護者報告による PedsQL スコアについても同様であった。
- PGIC について，LCZ696 群及びエナラプリル群のいずれの修正年齢グループでも，4 週時から 52 週時までの各来院時に「とても良くなった」又は「良くなった」と感じた被験者の割合は徐々に増加した。52 週時の PGIC では投与群間に違いは認められなかったが，LCZ696 群の方が数値的に良好であった［調整 OR（95% CI）：1.3510（0.9134，1.9983）］。

安全性の結果

B2319 試験における小児での LCZ696 の安全性プロファイルは成人の既知の安全性プロファイルと一致していた。また，修正年齢グループ別の安全性プロファイルも概ね同様であった。

Part 1

- 有害事象の発現割合は，Cohort 1 で 41.18%，Cohort 2 で 55.56%であった。発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（Cohort 1：11.76%，Cohort 2：33.33%，主な PT は上気道感染及びウイルス性上気道感染）であり，次いで「胃腸障害」（Cohort 1：5.88%，Cohort 2：22.22%，PT はいずれも嘔吐）であった。
- 有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度の事象は Cohort 2 の 2 名（11.11%，PT はウイルス性上気道感染，腎不全，低血圧，及び貧血）のみに報告された。
- 死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は 3 名に発現し，その内訳は Cohort 1 の 2 名［インフルエンザ及びうっ血性心筋症（1 名），嘔吐（1 名）］及び Cohort 2 の 1 名（ウイルス性上気道感染）であった。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

Part 2

- 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った（LCZ696群：88.77%，エナラプリル群：87.77%，以下同順）。発現割合が最も高かったSOC別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（62.57%，57.98%）であり，主なPTは上気道感染（20.86%，18.62%）及び上咽頭炎（15.51%，9.04%）であった。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。治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）の発現割合は，投与群間で同程度であった（26.74%，28.19%）。
- 死亡はLCZ696群8名（4.28%），エナラプリル群12名（6.38%）に報告された。独立判定に基づき心血管死に分類された事象の発現割合はLCZ696群で3.74%，エナラプリル群で5.85%であり，このうち最も多くみられた死因はうっ血性心不全（1.60%，0.53%），次いで心原性ショック（1.07%，2.13%）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，エナラプリル群（32.98%）と比べてLCZ696群（36.90%）で高かった。PT別ではいずれの投与群でも心不全の発現割合が最も高く，その発現割合は投与群間で同程度であった（12.83%，12.23%）。心不全以外の重篤な有害事象の発現割合はいずれも各群3%未満であった。投与中止に至った有害事象の発現割合も，投与群間で同程度であり（11.23%，11.17%），PT別で最も多くみられた事象は心不全であった（3.74%，5.85%）。
- 重要なリスクのうち，低血圧に関連する事象（22.99%，21.28%），過敏症に関連する事象（11.76%，11.17%），高カリウム血症に関連する事象（4.81%，5.32%），骨成長／骨密度の変化に関連する事象（1.07%，1.06%）及びアナフィラキシーに関連する事象（0.53%，0.53%）の発現割合は，LCZ696群とエナラプリル群で同程度であった。血管浮腫に関連する事象はLCZ696群では報告されなかった（0%，0.53%）。肝毒性に関連する事象の発現割合はエナラプリル群と比べてLCZ696群で高かったが（8.02%，5.32%），肝機能検査値異常の発現割合は投与群間で同程度であった。腎機能障害に関連する事象の発現割合は，エナラプリル群と比べてLCZ696群で高かったが（6.42%，4.26%），クレアチニン増加及びeGFR低下が認められた被験者の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。スタチンとの薬物間相互作用，認知機能障害に関連する事象は報告されなかった。
- 臨床検査値異常値の発現割合に，LCZ696群とエナラプリル群で臨床的に意味のある差は認められなかった。LCZ696群の1名がHy's lawの基準に相当する肝機能検査値異常に該当したが，独立した肝臓専門医により治験薬と関連なしと判断された。LCZ696群の血圧の平均値は，投与後のいずれの時点でもエナラプリル群に比べて低く，ベースラインからの平均変化量はエナラプリル群に比べて大きかった。身長の変化量はいずれの修正年齢グループでも投与群間で同程度であった。

PK/PD の結果

薬物動態の結果

Part 1

生後 1 ヵ月～18 歳未満の小児慢性心不全患者における LCZ696（サクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタン）の PK は，成人慢性心不全患者と同様と考えられた。以下に概要を示す。

- 経口投与後の吸収速度（各測定対象の Tmax）は小児患者と成人患者で同程度であり，サクビトリルの T1/2 も小児患者と成人患者で同程度であった。
- CL/F について，バルサルタンはすべての年齢グループの小児患者と成人患者で，サクビトリルは Group 1 の小児患者と成人患者で同程度であった。
- 同じ用量を投与したときの sacubitrilat 及びバルサルタンの AUCinf は，Group 1 及び 2 で同程度であった。また，AUC の幾何平均値の比（小児／成人）は，sacubitrilat 及びバルサルタンでそれぞれ 0.80～0.92 及び 0.99～1.29 であった。
- Group 3 では，Group 1 及び 2 からの用量変化（50%の減量）と一致した AUC の低下が認められ，AUC の幾何平均値の比（小児／成人）は，sacubitrilat 及びバルサルタンでそれぞれ 0.39 及び 0.61 であった。
- 投与後 2 及び 4 時間における sacubitrilat 及びバルサルタンの血漿中濃度は，小児患者と成人患者で同程度であった。
- Part 2 で選択した用量（Group 1 及び 2：3.1 mg/kg，Group 3：2.3 mg/kg）を小児患者に投与したとき，成人患者に承認用量（200 mg）を投与したときと同程度の曝露量が得られると推定された。

Part 2

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成人 HFrEF 患者（B2314 試験，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。

薬力学の結果

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（B2314 試験，PARADIGM-HF 試験）とともに評価した。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。

4.1.1.1 B2319 試験（PANORAMA-HF）（付録）

Table 4-8 有害事象発現被験者数・発現割合（PANORAMA-HF 試験 Part 1，SAF）

Source: B2319-Table 14.3.1-2.1

Table 14.3.1-2.1 (Page 1 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
Patients with at least one TEAE	7 (41.18)	10 (55.56)	1 (50.00)
感染症および寄生虫症	2 (11.76)	6 (33.33)	1 (50.00)
上気道感染	0	3 (16.67)	1 (50.00)
ウイルス性上気道感染	0	2 (11.11)	0
尿路感染	0	1 (5.56)	0
鼻炎	0	1 (5.56)	0
インフルエンザ	1 (5.88)	0	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (5.88)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 2 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
胃腸障害	1 (5.88)	4 (22.22)	1 (50.00)
嘔吐	1 (5.88)	4 (22.22)	1 (50.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (16.67)	1 (50.00)
末梢腫脹	0	1 (5.56)	1 (50.00)
疲労	0	1 (5.56)	1 (50.00)
発熱	0	1 (5.56)	0
非心臓性胸痛	0	1 (5.56)	0
顔面腫脹	0	1 (5.56)	1 (50.00)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 3 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (11.11)	0
挫傷	0	1 (5.56)	0
転倒	0	1 (5.56)	0
臨床検査	2 (11.76)	2 (11.11)	0
体温上昇	0	1 (5.56)	0
血中尿酸増加	1 (5.88)	1 (5.56)	0
血中クレアチン増加	1 (5.88)	0	0
血中尿素増加	1 (5.88)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 4 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (11.11)	0
貧血	0	2 (11.11)	0
血管障害	1 (5.88)	2 (11.11)	0
低血圧	1 (5.88)	2 (11.11)	0
代謝および栄養障害	0	1 (5.56)	0
低カリウム血症	0	1 (5.56)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.88)	1 (5.56)	1 (50.00)
咳嗽	0	1 (5.56)	1 (50.00)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 5 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
鼻出血	1 (5.88)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.56)	0
関節痛	0	1 (5.56)	0
腎および尿路障害	1 (5.88)	1 (5.56)	0
腎不全	1 (5.88)	1 (5.56)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (5.88)	0	0
包茎	1 (5.88)	0	0
心臓障害	1 (5.88)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-2.1 (Page 6 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
うっ血性心筋症	1 (5.88)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 7 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=7 n (%)	Dose Cohort 2 N=7 n (%)	Dose Cohort S N=0 n (%)
Patients with at least one TEAE	2 (28.57)	2 (28.57)	0
感染症および寄生虫症	1 (14.29)	1 (14.29)	0
上気道感染	0	1 (14.29)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (14.29)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (14.29)	0
関節痛	0	1 (14.29)	0
臨床検査	1 (14.29)	1 (14.29)	0
血中尿酸増加	1 (14.29)	1 (14.29)	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 8 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 2: 1 year to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=6 n (%)	Dose Cohort 2 N=6 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
Patients with at least one TEAE	3 (50.00)	4 (66.67)	1 (50.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (50.00)	1 (50.00)
末梢腫脹	0	1 (16.67)	1 (50.00)
疲労	0	1 (16.67)	1 (50.00)
発熱	0	1 (16.67)	0
非心臓性胸痛	0	1 (16.67)	0
顔面腫脹	0	1 (16.67)	1 (50.00)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (33.33)	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 9 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 2: 1 year to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=6 n (%)	Dose Cohort 2 N=6 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
挫傷	0	1 (16.67)	0
転倒	0	1 (16.67)	0
胃腸障害	1 (16.67)	2 (33.33)	1 (50.00)
嘔吐	1 (16.67)	2 (33.33)	1 (50.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.67)	1 (16.67)	1 (50.00)
咳嗽	0	1 (16.67)	1 (50.00)
鼻出血	1 (16.67)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (16.67)	1 (50.00)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-2.1 (Page 10 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 2: 1 year to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=6 n (%)	Dose Cohort 2 N=6 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
上気道感染	0	1 (16.67)	1 (50.00)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (16.67)	0	0
包茎	1 (16.67)	0	0
臨床検査	1 (16.67)	0	0
血中クレアチン増加	1 (16.67)	0	0
血中尿素増加	1 (16.67)	0	0
血管障害	1 (16.67)	0	0
低血圧	1 (16.67)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 11 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 3: 1 month to < 1 year

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=4 n (%)	Dose Cohort 2 N=5 n (%)	Dose Cohort S N=0 n (%)
Patients with at least one TEAE	2 (50.00)	4 (80.00)	0
感染症および寄生虫症	1 (25.00)	4 (80.00)	0
ウイルス性上気道感染	0	2 (40.00)	0
上気道感染	0	1 (20.00)	0
尿路感染	0	1 (20.00)	0
鼻炎	0	1 (20.00)	0
インフルエンザ	1 (25.00)	0	0
胃腸障害	0	2 (40.00)	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-2.1 (Page 12 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 3: 1 month to < 1 year

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=4 n (%)	Dose Cohort 2 N=5 n (%)	Dose Cohort S N=0 n (%)
嘔吐	0	2 (40.00)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (40.00)	0
貧血	0	2 (40.00)	0
血管障害	0	2 (40.00)	0
低血圧	0	2 (40.00)	0
代謝および栄養障害	0	1 (20.00)	0
低カリウム血症	0	1 (20.00)	0
腎および尿路障害	1 (25.00)	1 (20.00)	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-2.1 (Page 13 of 13)
Part 1 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period(regardless of study treatment relationship)
- by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 3: 1 month to < 1 year

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=4 n (%)	Dose Cohort 2 N=5 n (%)	Dose Cohort S N=0 n (%)
腎不全	1 (25.00)	1 (20.00)	0
臨床検査	0	1 (20.00)	0
体温上昇	0	1 (20.00)	0
心臓障害	1 (25.00)	0	0
うっ血性心筋症	1 (25.00)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 4-9　　有害事象発現被験者数・発現割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Source: B2319-Table 14.3.1-2.2

Table 14.3.1-2.2 (Page 1 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
Patients with at least one TEAE	166 (88.77)	165 (87.77)	331 (88.27)
感染症および寄生虫症	117 (62.57)	109 (57.98)	226 (60.27)
上気道感染	39 (20.86)	35 (18.62)	74 (19.73)
上咽頭炎	29 (15.51)	17 (9.04)	46 (12.27)
インフルエンザ	13 (6.95)	14 (7.45)	27 (7.20)
気管支炎	12 (6.42)	9 (4.79)	21 (5.60)
胃腸炎	10 (5.35)	12 (6.38)	22 (5.87)
肺炎	8 (4.28)	7 (3.72)	15 (4.00)
鼻炎	8 (4.28)	10 (5.32)	18 (4.80)
ウイルス感染	6 (3.21)	5 (2.66)	11 (2.93)
咽頭炎	6 (3.21)	5 (2.66)	11 (2.93)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (3.21)	2 (1.06)	8 (2.13)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 2 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
中耳炎	5 (2.67)	3 (1.60)	8 (2.13)
気道感染	5 (2.67)	5 (2.66)	10 (2.67)
ウイルス性胃腸炎	4 (2.14)	2 (1.06)	6 (1.60)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (1.60)	0	3 (0.80)
副鼻腔炎	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
ウイルス性肺炎	2 (1.07)	0	2 (0.53)
カンジダ感染	2 (1.07)	0	2 (0.53)
急性中耳炎	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
扁桃炎	2 (1.07)	3 (1.60)	5 (1.33)
手足口病	2 (1.07)	4 (2.13)	6 (1.60)
突発性発疹	2 (1.07)	0	2 (0.53)
耳感染	2 (1.07)	3 (1.60)	5 (1.33)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 3 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
ＲＳウイルス感染	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
アスペルギルス感染	1 (0.53)	0	1 (0.27)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ウイルス性上気道感染	1 (0.53)	5 (2.66)	6 (1.60)
ウイルス性気管支炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ウイルス性気道感染	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
ウイルス性鼻炎	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
コロナウイルス感染	1 (0.53)	0	1 (0.27)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
ブドウ球菌感染	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 4 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
ライノウイルス感染	1 (0.53)	0	1 (0.27)
レンサ球菌感染	1 (0.53)	0	1 (0.27)
下気道感染	1 (0.53)	0	1 (0.27)
口腔ヘルペス	1 (0.53)	3 (1.60)	4 (1.07)
咽喉頭炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
外耳炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
尿路感染	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
急性副鼻腔炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
急性腎盂腎炎	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
慢性中耳炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
敗血症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
気管炎	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 5 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
異型肺炎	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
真菌性疾患キャリアー	1 (0.53)	0	1 (0.27)
細気管支炎	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
細菌感染	1 (0.53)	0	1 (0.27)
結膜炎	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
腎盂腎炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
膿痂疹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
虫垂炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
蜂巣炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
頭部白癬	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ばら疹	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 6 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
アデノイド咽頭炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ウイルス性敗血症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ジアノッティ・クロスティ症候群	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ストーマ部感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ダニ皮膚炎	0	3 (1.60)	3 (0.80)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
マイコプラズマ性肺炎	0	2 (1.06)	2 (0.53)
ロタウイルス胃腸炎	0	2 (1.06)	2 (0.53)
伝染性軟属腫	0	1 (0.53)	1 (0.27)
医療機器使用部位蜂巣炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
口腔カンジダ症	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 7 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
喉頭炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
寄生虫性胃腸炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
敗血症性ショック	0	2 (1.06)	2 (0.53)
歯感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
水痘	0	1 (0.53)	1 (0.27)
無症候性細菌尿	0	1 (0.53)	1 (0.27)
爪囲炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.53)	1 (0.27)
皮膚真菌感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
真菌性尿路感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
細菌性肺炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 8 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
細菌性腎盂腎炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
膀胱炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
術後創感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	1 (0.53)	1 (0.27)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (40.64)	62 (32.98)	138 (36.80)
発熱	39 (20.86)	34 (18.09)	73 (19.47)
疲労	19 (10.16)	14 (7.45)	33 (8.80)
末梢性浮腫	7 (3.74)	2 (1.06)	9 (2.40)
胸痛	7 (3.74)	8 (4.26)	15 (4.00)
無力症	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
医療機器による疼痛	2 (1.07)	0	2 (0.53)
胸部不快感	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 9 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
非心臓性胸痛	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
インフルエンザ様疾患	1 (0.53)	0	1 (0.27)
全身健康状態悪化	1 (0.53)	0	1 (0.27)
医療機器関連血栓症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
口渇	1 (0.53)	0	1 (0.27)
悪寒	1 (0.53)	0	1 (0.27)
熱感	1 (0.53)	0	1 (0.27)
疼痛	1 (0.53)	0	1 (0.27)
突然死	1 (0.53)	0	1 (0.27)
腫脹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
顔面浮腫	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
顔面腫脹	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 10 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
高体温症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
倦怠感	0	1 (0.53)	1 (0.27)
医療機器不快感	0	1 (0.53)	1 (0.27)
医療機器使用部位肉芽腫	0	1 (0.53)	1 (0.27)
末梢腫脹	0	2 (1.06)	2 (0.53)
死亡	0	1 (0.53)	1 (0.27)
活動性低下	0	1 (0.53)	1 (0.27)
疾患	0	1 (0.53)	1 (0.27)
血管穿刺部位炎症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
運動耐性低下	0	1 (0.53)	1 (0.27)
胃腸障害	73 (39.04)	79 (42.02)	152 (40.53)
嘔吐	34 (18.18)	40 (21.28)	74 (19.73)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 11 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
下痢	25 (13.37)	23 (12.23)	48 (12.80)
腹痛	15 (8.02)	11 (5.85)	26 (6.93)
悪心	10 (5.35)	9 (4.79)	19 (5.07)
上腹部痛	6 (3.21)	10 (5.32)	16 (4.27)
便秘	6 (3.21)	7 (3.72)	13 (3.47)
歯痛	5 (2.67)	2 (1.06)	7 (1.87)
胃食道逆流性疾患	5 (2.67)	1 (0.53)	6 (1.60)
口腔内潰瘍形成	2 (1.07)	0	2 (0.53)
消化不良	2 (1.07)	0	2 (0.53)
齲歯	2 (1.07)	0	2 (0.53)
アフタ性潰瘍	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
口内炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 12 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
口唇水疱	1 (0.53)	0	1 (0.27)
口唇腫脹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
口腔内出血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
咳嗽後嘔吐	1 (0.53)	0	1 (0.27)
埋伏歯	1 (0.53)	0	1 (0.27)
小腸炎	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
心窩部不快感	1 (0.53)	0	1 (0.27)
歯肉痛	1 (0.53)	0	1 (0.27)
消化管運動低下	1 (0.53)	0	1 (0.27)
胃炎	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
腸出血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
腸炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 13 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
腸重積症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
腹水	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
腹部不快感	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
腹部膨満	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
血便排泄	1 (0.53)	0	1 (0.27)
軟便	1 (0.53)	0	1 (0.27)
レッチング	0	1 (0.53)	1 (0.27)
下腹部痛	0	1 (0.53)	1 (0.27)
口唇潰瘍	0	1 (0.53)	1 (0.27)
歯の知覚過敏	0	1 (0.53)	1 (0.27)
歯肉出血	0	2 (1.06)	2 (0.53)
生歯	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 14 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
痔核	0	1 (0.53)	1 (0.27)
胃潰瘍	0	1 (0.53)	1 (0.27)
非感染性歯肉炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
食中毒	0	1 (0.53)	1 (0.27)
鼓腸	0	1 (0.53)	1 (0.27)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64 (34.22)	65 (34.57)	129 (34.40)
咳嗽	36 (19.25)	38 (20.21)	74 (19.73)
鼻出血	10 (5.35)	6 (3.19)	16 (4.27)
口腔咽頭痛	9 (4.81)	5 (2.66)	14 (3.73)
呼吸困難	8 (4.28)	5 (2.66)	13 (3.47)
鼻漏	7 (3.74)	7 (3.72)	14 (3.73)
湿性咳嗽	5 (2.67)	1 (0.53)	6 (1.60)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 15 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
労作性呼吸困難	3 (1.60)	0	3 (0.80)
喘息	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
急性呼吸不全	3 (1.60)	0	3 (0.80)
鼻閉	3 (1.60)	4 (2.13)	7 (1.87)
アレルギー性鼻炎	2 (1.07)	4 (2.13)	6 (1.60)
呼吸窮迫	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
喘鳴	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
気胸	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
肺水腫	2 (1.07)	0	2 (0.53)
胸水	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
しゃっくり	1 (0.53)	0	1 (0.27)
上気道の炎症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 16 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
低酸素症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
副鼻腔うっ血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
呼吸不全	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
呼吸異常	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
呼吸障害	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
息詰まり感	1 (0.53)	0	1 (0.27)
気道うっ血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
発作性夜間呼吸困難	1 (0.53)	0	1 (0.27)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.53)	3 (1.60)	4 (1.07)
肺障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
起坐呼吸	1 (0.53)	0	1 (0.27)
頻呼吸	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 17 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
いびき	0	1 (0.53)	1 (0.27)
くしゃみ	0	1 (0.53)	1 (0.27)
カタル	0	1 (0.53)	1 (0.27)
上気道分泌増加	0	1 (0.53)	1 (0.27)
安静時呼吸困難	0	1 (0.53)	1 (0.27)
徐呼吸	0	1 (0.53)	1 (0.27)
急性肺水腫	0	1 (0.53)	1 (0.27)
扁桃肥大	0	1 (0.53)	1 (0.27)
肺血腫	0	1 (0.53)	1 (0.27)
心臓障害	49 (26.20)	47 (25.00)	96 (25.60)
心不全	27 (14.44)	27 (14.36)	54 (14.40)
心室性頻脈	5 (2.67)	3 (1.60)	8 (2.13)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 18 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
うっ血性心不全	4 (2.14)	4 (2.13)	8 (2.13)
徐脈	3 (1.60)	0	3 (0.80)
心停止	3 (1.60)	4 (2.13)	7 (1.87)
狭心症	3 (1.60)	1 (0.53)	4 (1.07)
上室性頻脈	2 (1.07)	0	2 (0.53)
動悸	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
左室機能不全	2 (1.07)	0	2 (0.53)
急性心不全	2 (1.07)	4 (2.13)	6 (1.60)
上室性不整脈	1 (0.53)	0	1 (0.27)
不整脈	1 (0.53)	5 (2.66)	6 (1.60)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
冠動脈拡張	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 19 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
心原性ショック	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心嚢液貯留	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心室機能不全	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
心室細動	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心室血栓症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
心房粗動	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
心房頻脈	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心肺停止	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
慢性左室不全	1 (0.53)	0	1 (0.27)
洞性徐脈	1 (0.53)	0	1 (0.27)
結節性不整脈	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 20 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
頻脈	1 (0.53)	4 (2.13)	5 (1.33)
うっ血性心筋症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
右室機能不全	0	1 (0.53)	1 (0.27)
完全房室ブロック	0	1 (0.53)	1 (0.27)
左脚ブロック	0	1 (0.53)	1 (0.27)
心タンポナーデ	0	1 (0.53)	1 (0.27)
心室性期外収縮	0	4 (2.13)	4 (1.07)
心房血栓症	0	3 (1.60)	3 (0.80)
心筋炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
心筋症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
慢性心不全	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 21 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
無脈性電気活動	0	1 (0.53)	1 (0.27)
神経系障害	49 (26.20)	43 (22.87)	92 (24.53)
浮動性めまい	23 (12.30)	15 (7.98)	38 (10.13)
頭痛	22 (11.76)	20 (10.64)	42 (11.20)
失神	2 (1.07)	4 (2.13)	6 (1.60)
片頭痛	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
痙攣発作	2 (1.07)	5 (2.66)	7 (1.87)
てんかん重積状態	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ベル麻痺	1 (0.53)	0	1 (0.27)
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.53)	0	1 (0.27)
大脳基底核梗塞	1 (0.53)	0	1 (0.27)
失神寸前の状態	1 (0.53)	3 (1.60)	4 (1.07)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 22 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
注意力障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
無動	1 (0.53)	0	1 (0.27)
脳梗塞	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
脳症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
部分発作	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ニューロミオパチー	0	1 (0.53)	1 (0.27)
不全片麻痺	0	1 (0.53)	1 (0.27)
低酸素性虚血性脳症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
傾眠	0	1 (0.53)	1 (0.27)
小脳卒中	0	1 (0.53)	1 (0.27)
熱性痙攣	0	1 (0.53)	1 (0.27)
睡眠不足	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 23 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
脳損傷	0	1 (0.53)	1 (0.27)
自律神経失調	0	1 (0.53)	1 (0.27)
若年性ミオクロニーてんかん	0	1 (0.53)	1 (0.27)
過眠症	0	2 (1.06)	2 (0.53)
錯感覚	0	2 (1.06)	2 (0.53)
臨床検査	39 (20.86)	44 (23.40)	83 (22.13)
糸球体濾過率減少	9 (4.81)	12 (6.38)	21 (5.60)
血中クレアチニン増加	6 (3.21)	6 (3.19)	12 (3.20)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性	6 (3.21)	1 (0.53)	7 (1.87)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.60)	1 (0.53)	4 (1.07)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.60)	1 (0.53)	4 (1.07)
体重増加	3 (1.60)	3 (1.60)	6 (1.60)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 24 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
血中カリウム増加	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
血中尿素増加	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
コロナウイルス検査陽性	1 (0.53)	0	1 (0.27)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.53)	0	1 (0.27)
プロトロンビン時間延長	1 (0.53)	0	1 (0.27)
レンサ球菌検査陽性	1 (0.53)	0	1 (0.27)
尿量減少	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
心拍数増加	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
心拍数減少	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心電図異常	1 (0.53)	0	1 (0.27)
拡張期血圧低下	1 (0.53)	0	1 (0.27)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 25 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
肝機能検査値上昇	1 (0.53)	0	1 (0.27)
肝酵素上昇	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.53)	0	1 (0.27)
血中カリウム減少	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
血中ビリルビン増加	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
血中尿酸増加	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
血圧上昇	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ヒトライノウイルス検査陽性	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.53)	1 (0.27)
体重減少	0	5 (2.66)	5 (1.33)
出血時間延長	0	1 (0.53)	1 (0.27)
呼吸数増加	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 26 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
心室内径異常	0	1 (0.53)	1 (0.27)
心拍出量低下	0	1 (0.53)	1 (0.27)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.53)	1 (0.27)
抗凝固薬濃度治療量以上	0	1 (0.53)	1 (0.27)
肺動脈圧上昇	0	1 (0.53)	1 (0.27)
腎機能検査異常	0	1 (0.53)	1 (0.27)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.53)	1 (0.27)
血中クレアチニン減少	0	1 (0.53)	1 (0.27)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.53)	1 (0.27)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.53)	1 (0.27)
駆出率減少	0	1 (0.53)	1 (0.27)
皮膚および皮下組織障害	33 (17.65)	24 (12.77)	57 (15.20)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 27 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
発疹	5 (2.67)	6 (3.19)	11 (2.93)
湿疹	4 (2.14)	1 (0.53)	5 (1.33)
紅斑	4 (2.14)	1 (0.53)	5 (1.33)
そう痒症	3 (1.60)	3 (1.60)	6 (1.60)
多汗症	3 (1.60)	1 (0.53)	4 (1.07)
斑状出血	3 (1.60)	1 (0.53)	4 (1.07)
接触皮膚炎	2 (1.07)	0	2 (0.53)
皮膚乾燥	2 (1.07)	0	2 (0.53)
おむつ皮膚炎	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
ばら色粃糠疹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
円形脱毛症	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 28 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
剥脱性発疹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
水疱	1 (0.53)	0	1 (0.27)
皮膚刺激	1 (0.53)	0	1 (0.27)
皮膚浮腫	1 (0.53)	0	1 (0.27)
皮膚潰瘍	1 (0.53)	0	1 (0.27)
皮膚腫瘤	1 (0.53)	0	1 (0.27)
皮膚障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
紅斑性皮疹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
苔癬様角化症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
蕁麻疹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
褥瘡性潰瘍	1 (0.53)	0	1 (0.27)
黄色皮膚	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 29 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.53)	1 (0.27)
レッドマン症候群	0	1 (0.53)	1 (0.27)
汗腺炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
点状出血	0	2 (1.06)	2 (0.53)
皮膚変色	0	1 (0.53)	1 (0.27)
網状皮斑	0	1 (0.53)	1 (0.27)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
脱毛症	0	2 (1.06)	2 (0.53)
血管浮腫	0	1 (0.53)	1 (0.27)
陥入爪	0	2 (1.06)	2 (0.53)
頭部粃糠疹	0	1 (0.53)	1 (0.27)
血管障害	27 (14.44)	25 (13.30)	52 (13.87)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 30 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
低血圧	23 (12.30)	22 (11.70)	45 (12.00)
ショック	1 (0.53)	0	1 (0.27)
充血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
末梢冷感	1 (0.53)	0	1 (0.27)
血腫	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
起立性低血圧	1 (0.53)	0	1 (0.27)
高血圧	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
動脈血栓症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
循環虚脱	0	1 (0.53)	1 (0.27)
拡張期低血圧	0	1 (0.53)	1 (0.27)
代謝および栄養障害	26 (13.90)	28 (14.89)	54 (14.40)
食欲減退	9 (4.81)	1 (0.53)	10 (2.67)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 31 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
高カリウム血症	6 (3.21)	8 (4.26)	14 (3.73)
低カリウム血症	4 (2.14)	1 (0.53)	5 (1.33)
脱水	2 (1.07)	4 (2.13)	6 (1.60)
電解質失調	2 (1.07)	0	2 (0.53)
ビタミンD欠乏	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
代謝性アシドーシス	1 (0.53)	0	1 (0.27)
低カルシウム血症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
低マグネシウム血症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
低血糖	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
体液貯留	1 (0.53)	0	1 (0.27)
栄養補給不耐性	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
栄養補給障害	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 32 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
栄養障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
血液量減少症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
過小食	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
高脂血症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ビタミン欠乏症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ビタミンＢ群欠乏	0	1 (0.53)	1 (0.27)
悪液質	0	1 (0.53)	1 (0.27)
異常体重増加	0	1 (0.53)	1 (0.27)
鉄欠乏	0	3 (1.60)	3 (0.80)
食物不耐性	0	1 (0.53)	1 (0.27)
高尿酸血症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
高血糖	0	2 (1.06)	2 (0.53)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 33 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (10.16)	11 (5.85)	30 (8.00)
四肢痛	7 (3.74)	3 (1.60)	10 (2.67)
背部痛	6 (3.21)	3 (1.60)	9 (2.40)
関節痛	4 (2.14)	1 (0.53)	5 (1.33)
筋肉痛	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
筋骨格系胸痛	2 (1.07)	0	2 (0.53)
病的骨折	1 (0.53)	0	1 (0.27)
筋力低下	1 (0.53)	0	1 (0.27)
筋痙縮	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
頚部痛	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
頚部腫瘤	1 (0.53)	0	1 (0.27)
顎痛	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 34 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
増幅筋骨格痛症候群	0	1 (0.53)	1 (0.27)
横紋筋融解症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
肋軟骨炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
腎および尿路障害	19 (10.16)	9 (4.79)	28 (7.47)
腎機能障害	5 (2.67)	2 (1.06)	7 (1.87)
急性腎障害	4 (2.14)	4 (2.13)	8 (2.13)
多尿	2 (1.07)	0	2 (0.53)
アルブミン尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
乏尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
慢性腎臓病	1 (0.53)	0	1 (0.27)
排尿困難	1 (0.53)	0	1 (0.27)
腎不全	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 35 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
腎動脈狭窄症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
蛋白尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
血尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
頻尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
高窒素血症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
外尿道口狭窄	0	1 (0.53)	1 (0.27)
傷害、中毒および処置合併症	14 (7.49)	25 (13.30)	39 (10.40)
転倒	3 (1.60)	5 (2.66)	8 (2.13)
挫傷	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
脳振盪	2 (1.07)	0	2 (0.53)
ワクチン接種合併症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
交通事故	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 36 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
偶発的過量投与	1 (0.53)	0	1 (0.27)
処置後出血	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
前房出血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
引っかき傷	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
手首関節骨折	1 (0.53)	0	1 (0.27)
損傷	1 (0.53)	0	1 (0.27)
歯牙破折	1 (0.53)	0	1 (0.27)
熱射病	1 (0.53)	0	1 (0.27)
皮膚擦過傷	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
皮膚裂傷	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
移植合併症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
節足動物刺傷	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 37 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
節足動物咬傷	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
角膜擦過傷	1 (0.53)	0	1 (0.27)
靭帯捻挫	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
顔面損傷	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２曝露	1 (0.53)	0	1 (0.27)
偶発的製品曝露	0	1 (0.53)	1 (0.27)
処置による疼痛	0	4 (2.13)	4 (1.07)
処置による高血圧	0	1 (0.53)	1 (0.27)
口唇損傷	0	2 (1.06)	2 (0.53)
各種物質毒性	0	1 (0.53)	1 (0.27)
四肢損傷	0	1 (0.53)	1 (0.27)
大腿骨骨折	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 38 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
投薬過誤	0	1 (0.53)	1 (0.27)
気道内異物	0	1 (0.53)	1 (0.27)
術後創合併症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
術後血栓症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
鎖骨骨折	0	1 (0.53)	1 (0.27)
関節損傷	0	1 (0.53)	1 (0.27)
頭部損傷	0	1 (0.53)	1 (0.27)
精神障害	12 (6.42)	14 (7.45)	26 (6.93)
不眠症	4 (2.14)	3 (1.60)	7 (1.87)
不安	3 (1.60)	5 (2.66)	8 (2.13)
うつ病	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
ディスフェミア	1 (0.53)	0	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 39 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
易刺激性	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
気分動揺	1 (0.53)	0	1 (0.27)
社交不安障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
自殺念慮	1 (0.53)	0	1 (0.27)
自閉症スペクトラム障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
遺尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
チック	0	1 (0.53)	1 (0.27)
回避的パーソナリティ障害	0	1 (0.53)	1 (0.27)
息こらえ	0	1 (0.53)	1 (0.27)
激越	0	1 (0.53)	1 (0.27)
睡眠の質低下	0	1 (0.53)	1 (0.27)
睡眠障害	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 40 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
精神状態変化	0	1 (0.53)	1 (0.27)
転導性	0	1 (0.53)	1 (0.27)
血液およびリンパ系障害	11 (5.88)	8 (4.26)	19 (5.07)
貧血	7 (3.74)	5 (2.66)	12 (3.20)
リンパ節症	2 (1.07)	0	2 (0.53)
好中球増加症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
脾嚢胞	1 (0.53)	0	1 (0.27)
血小板増加症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
鉄欠乏性貧血	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
リンパ球増加症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
好中球減少症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
播種性血管内凝固	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 41 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
血小板減少症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
眼障害	6 (3.21)	7 (3.72)	13 (3.47)
霧視	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
兎眼	1 (0.53)	0	1 (0.27)
眼充血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
眼瞼腫脹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
眼窩周囲浮腫	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
ドライアイ	0	1 (0.53)	1 (0.27)
眼球浮腫	0	1 (0.53)	1 (0.27)
眼痛	0	1 (0.53)	1 (0.27)
眼部腫脹	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 42 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
視力障害	0	1 (0.53)	1 (0.27)
肝胆道系障害	6 (3.21)	4 (2.13)	10 (2.67)
肝腫大	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
うっ血性肝障害	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
肝機能異常	1 (0.53)	0	1 (0.27)
肝脾腫大	1 (0.53)	0	1 (0.27)
高ビリルビン血症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
胆石症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
免疫系障害	3 (1.60)	3 (1.60)	6 (1.60)
急性皮膚移植片対宿主病	1 (0.53)	0	1 (0.27)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
薬物過敏症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 43 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
食物アレルギー	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心移植拒絶反応	0	1 (0.53)	1 (0.27)
生殖系および乳房障害	3 (1.60)	12 (6.38)	15 (4.00)
性器発疹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
月経困難症	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
陰嚢腫脹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
乳房不同	0	1 (0.53)	1 (0.27)
乳房潰瘍形成	0	1 (0.53)	1 (0.27)
亀頭包皮炎	0	2 (1.06)	2 (0.53)
前立腺嚢胞	0	1 (0.53)	1 (0.27)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
女性化乳房	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 44 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
子宮出血	0	1 (0.53)	1 (0.27)
無月経	0	1 (0.53)	1 (0.27)
腟分泌物	0	1 (0.53)	1 (0.27)
重度月経出血	0	1 (0.53)	1 (0.27)
陰嚢皮膚炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
耳および迷路障害	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
耳痛	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
回転性めまい	1 (0.53)	0	1 (0.27)
耳鳴	0	1 (0.53)	1 (0.27)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
副腎性器症候群	1 (0.53)	0	1 (0.27)
心筋緻密化障害	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 45 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
内分泌障害	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
思春期早発症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
社会環境	1 (0.53)	0	1 (0.27)
パートナーの妊娠	1 (0.53)	0	1 (0.27)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.53)	0	1 (0.27)
急性骨髄性白血病	1 (0.53)	0	1 (0.27)
製品の問題	0	1 (0.53)	1 (0.27)
医療機器効果減弱	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 46 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
Patients with at least one TEAE	98 (89.91)	100 (90.09)	198 (90.00)
感染症および寄生虫症	58 (53.21)	57 (51.35)	115 (52.27)
上気道感染	19 (17.43)	15 (13.51)	34 (15.45)
上咽頭炎	14 (12.84)	6 (5.41)	20 (9.09)
インフルエンザ	6 (5.50)	9 (8.11)	15 (6.82)
ウイルス感染	6 (5.50)	3 (2.70)	9 (4.09)
気管支炎	5 (4.59)	4 (3.60)	9 (4.09)
咽頭炎	4 (3.67)	5 (4.50)	9 (4.09)
胃腸炎	4 (3.67)	7 (6.31)	11 (5.00)
鼻炎	4 (3.67)	4 (3.60)	8 (3.64)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (2.75)	1 (0.90)	4 (1.82)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.83)	0	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 47 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
副鼻腔炎	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
肺炎	2 (1.83)	6 (5.41)	8 (3.64)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
ウイルス性鼻炎	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
カンジダ感染	1 (0.92)	0	1 (0.45)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
ブドウ球菌感染	1 (0.92)	0	1 (0.45)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
ライノウイルス感染	1 (0.92)	0	1 (0.45)
レンサ球菌感染	1 (0.92)	0	1 (0.45)
中耳炎	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
口腔ヘルペス	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 48 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
咽喉頭炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
外耳炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
急性中耳炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
急性副鼻腔炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
急性腎盂腎炎	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
慢性中耳炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
扁桃炎	1 (0.92)	3 (2.70)	4 (1.82)
手足口病	1 (0.92)	0	1 (0.45)
気道感染	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
異型肺炎	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
細菌感染	1 (0.92)	0	1 (0.45)
結膜炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 49 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
腎盂腎炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
膿痂疹	1 (0.92)	0	1 (0.45)
虫垂炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
ばら疹	0	1 (0.90)	1 (0.45)
ウイルス性上気道感染	0	3 (2.70)	3 (1.36)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.90)	1 (0.45)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.90)	1 (0.45)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
喉頭炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.90)	1 (0.45)
寄生虫性胃腸炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
敗血症性ショック	0	2 (1.80)	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 50 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
歯感染	0	1 (0.90)	1 (0.45)
気管炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
無症候性細菌尿	0	1 (0.90)	1 (0.45)
爪囲炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
細菌性腎盂腎炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
耳感染	0	2 (1.80)	2 (0.91)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	1 (0.90)	1 (0.45)
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (44.04)	35 (31.53)	83 (37.73)
発熱	18 (16.51)	10 (9.01)	28 (12.73)
疲労	13 (11.93)	11 (9.91)	24 (10.91)
胸痛	6 (5.50)	7 (6.31)	13 (5.91)
末梢性浮腫	5 (4.59)	2 (1.80)	7 (3.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 51 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
無力症	3 (2.75)	2 (1.80)	5 (2.27)
医療機器による疼痛	2 (1.83)	0	2 (0.91)
胸部不快感	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
非心臓性胸痛	2 (1.83)	2 (1.80)	4 (1.82)
全身健康状態悪化	1 (0.92)	0	1 (0.45)
医療機器関連血栓症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
口渇	1 (0.92)	0	1 (0.45)
悪寒	1 (0.92)	0	1 (0.45)
熱感	1 (0.92)	0	1 (0.45)
疼痛	1 (0.92)	0	1 (0.45)
腫脹	1 (0.92)	0	1 (0.45)
顔面浮腫	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 52 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
顔面腫脹	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
高体温症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
医療機器不快感	0	1 (0.90)	1 (0.45)
医療機器使用部位肉芽腫	0	1 (0.90)	1 (0.45)
末梢腫脹	0	2 (1.80)	2 (0.91)
死亡	0	1 (0.90)	1 (0.45)
疾患	0	1 (0.90)	1 (0.45)
血管穿刺部位炎症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
運動耐性低下	0	1 (0.90)	1 (0.45)
胃腸障害	47 (43.12)	45 (40.54)	92 (41.82)
嘔吐	21 (19.27)	16 (14.41)	37 (16.82)
下痢	14 (12.84)	9 (8.11)	23 (10.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 53 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
腹痛	12 (11.01)	8 (7.21)	20 (9.09)
悪心	8 (7.34)	8 (7.21)	16 (7.27)
上腹部痛	5 (4.59)	7 (6.31)	12 (5.45)
歯痛	5 (4.59)	2 (1.80)	7 (3.18)
胃食道逆流性疾患	5 (4.59)	1 (0.90)	6 (2.73)
便秘	4 (3.67)	3 (2.70)	7 (3.18)
消化不良	2 (1.83)	0	2 (0.91)
齲歯	2 (1.83)	0	2 (0.91)
アフタ性潰瘍	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
口内炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
口唇水疱	1 (0.92)	0	1 (0.45)
口唇腫脹	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 54 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
咳嗽後嘔吐	1 (0.92)	0	1 (0.45)
埋伏歯	1 (0.92)	0	1 (0.45)
小腸炎	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
心窩部不快感	1 (0.92)	0	1 (0.45)
歯肉痛	1 (0.92)	0	1 (0.45)
胃炎	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
腸炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
腹水	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
腹部不快感	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
下腹部痛	0	1 (0.90)	1 (0.45)
口唇潰瘍	0	1 (0.90)	1 (0.45)
歯の知覚過敏	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 55 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
歯肉出血	0	1 (0.90)	1 (0.45)
痔核	0	1 (0.90)	1 (0.45)
胃潰瘍	0	1 (0.90)	1 (0.45)
腹部膨満	0	1 (0.90)	1 (0.45)
非感染性歯肉炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
食中毒	0	1 (0.90)	1 (0.45)
神経系障害	41 (37.61)	36 (32.43)	77 (35.00)
浮動性めまい	22 (20.18)	15 (13.51)	37 (16.82)
頭痛	20 (18.35)	19 (17.12)	39 (17.73)
失神	2 (1.83)	4 (3.60)	6 (2.73)
片頭痛	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 56 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
失神寸前の状態	1 (0.92)	3 (2.70)	4 (1.82)
痙攣発作	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
ニューロミオパチー	0	1 (0.90)	1 (0.45)
低酸素性虚血性脳症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
睡眠不足	0	1 (0.90)	1 (0.45)
脳梗塞	0	1 (0.90)	1 (0.45)
自律神経失調	0	1 (0.90)	1 (0.45)
若年性ミオクロニーてんかん	0	1 (0.90)	1 (0.45)
過眠症	0	2 (1.80)	2 (0.91)
錯感覚	0	2 (1.80)	2 (0.91)
心臓障害	35 (32.11)	35 (31.53)	70 (31.82)
心不全	21 (19.27)	20 (18.02)	41 (18.64)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 57 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
心室性頻脈	5 (4.59)	2 (1.80)	7 (3.18)
狭心症	3 (2.75)	0	3 (1.36)
動悸	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
急性心不全	2 (1.83)	3 (2.70)	5 (2.27)
うっ血性心不全	1 (0.92)	3 (2.70)	4 (1.82)
上室性不整脈	1 (0.92)	0	1 (0.45)
上室性頻脈	1 (0.92)	0	1 (0.45)
不整脈	1 (0.92)	4 (3.60)	5 (2.27)
徐脈	1 (0.92)	0	1 (0.45)
心停止	1 (0.92)	3 (2.70)	4 (1.82)
心室機能不全	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
心室細動	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 58 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
心室血栓症	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
心房頻脈	1 (0.92)	0	1 (0.45)
心肺停止	1 (0.92)	0	1 (0.45)
慢性左室不全	1 (0.92)	0	1 (0.45)
結節性不整脈	1 (0.92)	0	1 (0.45)
頻脈	1 (0.92)	3 (2.70)	4 (1.82)
うっ血性心筋症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
右室機能不全	0	1 (0.90)	1 (0.45)
左脚ブロック	0	1 (0.90)	1 (0.45)
心タンポナーデ	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 59 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
心室性期外収縮	0	4 (3.60)	4 (1.82)
心房粗動	0	1 (0.90)	1 (0.45)
心房血栓症	0	2 (1.80)	2 (0.91)
心筋炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
慢性心不全	0	1 (0.90)	1 (0.45)
無脈性電気活動	0	1 (0.90)	1 (0.45)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (30.28)	37 (33.33)	70 (31.82)
咳嗽	20 (18.35)	24 (21.62)	44 (20.00)
口腔咽頭痛	8 (7.34)	4 (3.60)	12 (5.45)
鼻出血	6 (5.50)	5 (4.50)	11 (5.00)
呼吸困難	5 (4.59)	5 (4.50)	10 (4.55)
労作性呼吸困難	3 (2.75)	0	3 (1.36)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 60 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
喘息	3 (2.75)	1 (0.90)	4 (1.82)
喘鳴	2 (1.83)	2 (1.80)	4 (1.82)
鼻漏	2 (1.83)	2 (1.80)	4 (1.82)
鼻閉	2 (1.83)	2 (1.80)	4 (1.82)
しゃっくり	1 (0.92)	0	1 (0.45)
アレルギー性鼻炎	1 (0.92)	4 (3.60)	5 (2.27)
低酸素症	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
副鼻腔うっ血	1 (0.92)	0	1 (0.45)
息詰まり感	1 (0.92)	0	1 (0.45)
気胸	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
気道うっ血	1 (0.92)	0	1 (0.45)
湿性咳嗽	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 61 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
発作性夜間呼吸困難	1 (0.92)	0	1 (0.45)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
肺水腫	1 (0.92)	0	1 (0.45)
胸水	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
起坐呼吸	1 (0.92)	0	1 (0.45)
頻呼吸	1 (0.92)	0	1 (0.45)
呼吸窮迫	0	1 (0.90)	1 (0.45)
呼吸障害	0	1 (0.90)	1 (0.45)
安静時呼吸困難	0	1 (0.90)	1 (0.45)
急性肺水腫	0	1 (0.90)	1 (0.45)
臨床検査	27 (24.77)	26 (23.42)	53 (24.09)
血中クレアチニン増加	5 (4.59)	5 (4.50)	10 (4.55)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 62 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
糸球体濾過率減少	4 (3.67)	5 (4.50)	9 (4.09)
体重増加	3 (2.75)	2 (1.80)	5 (2.27)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性	3 (2.75)	0	3 (1.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.83)	0	2 (0.91)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
血中尿素増加	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
コロナウイルス検査陽性	1 (0.92)	0	1 (0.45)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.92)	0	1 (0.45)
レンサ球菌検査陽性	1 (0.92)	0	1 (0.45)
尿量減少	1 (0.92)	0	1 (0.45)
心拍数減少	1 (0.92)	0	1 (0.45)
心電図異常	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 63 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
拡張期血圧低下	1 (0.92)	0	1 (0.45)
肝機能検査値上昇	1 (0.92)	0	1 (0.45)
肝酵素上昇	1 (0.92)	0	1 (0.45)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.92)	0	1 (0.45)
血中カリウム増加	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
血中カリウム減少	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
血中ビリルビン増加	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
血中尿酸増加	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
血圧上昇	1 (0.92)	0	1 (0.45)
ヒトライノウイルス検査陽性	0	1 (0.90)	1 (0.45)
体重減少	0	3 (2.70)	3 (1.36)
出血時間延長	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 64 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
心室内径異常	0	1 (0.90)	1 (0.45)
心拍出量低下	0	1 (0.90)	1 (0.45)
心拍数増加	0	1 (0.90)	1 (0.45)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.90)	1 (0.45)
抗凝固薬濃度治療量以上	0	1 (0.90)	1 (0.45)
腎機能検査異常	0	1 (0.90)	1 (0.45)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.90)	1 (0.45)
皮膚および皮下組織障害	20 (18.35)	12 (10.81)	32 (14.55)
発疹	4 (3.67)	1 (0.90)	5 (2.27)
そう痒症	3 (2.75)	1 (0.90)	4 (1.82)
多汗症	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
斑状出血	2 (1.83)	0	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 65 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
紅斑	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
ばら色粃糠疹	1 (0.92)	0	1 (0.45)
水疱	1 (0.92)	0	1 (0.45)
湿疹	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
皮膚乾燥	1 (0.92)	0	1 (0.45)
皮膚刺激	1 (0.92)	0	1 (0.45)
皮膚潰瘍	1 (0.92)	0	1 (0.45)
皮膚障害	1 (0.92)	0	1 (0.45)
紅斑性皮疹	1 (0.92)	0	1 (0.45)
蕁麻疹	1 (0.92)	0	1 (0.45)
黄色皮膚	1 (0.92)	0	1 (0.45)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 66 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
レッドマン症候群	0	1 (0.90)	1 (0.45)
汗腺炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
点状出血	0	2 (1.80)	2 (0.91)
皮膚変色	0	1 (0.90)	1 (0.45)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
血管浮腫	0	1 (0.90)	1 (0.45)
陥入爪	0	2 (1.80)	2 (0.91)
頭部粃糠疹	0	1 (0.90)	1 (0.45)
血管障害	19 (17.43)	17 (15.32)	36 (16.36)
低血圧	17 (15.60)	17 (15.32)	34 (15.45)
ショック	1 (0.92)	0	1 (0.45)
充血	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 67 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
末梢冷感	1 (0.92)	0	1 (0.45)
起立性低血圧	1 (0.92)	0	1 (0.45)
循環虚脱	0	1 (0.90)	1 (0.45)
高血圧	0	1 (0.90)	1 (0.45)
筋骨格系および結合組織障害	17 (15.60)	10 (9.01)	27 (12.27)
四肢痛	6 (5.50)	3 (2.70)	9 (4.09)
背部痛	6 (5.50)	3 (2.70)	9 (4.09)
関節痛	4 (3.67)	1 (0.90)	5 (2.27)
筋肉痛	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
筋骨格系胸痛	2 (1.83)	0	2 (0.91)
病的骨折	1 (0.92)	0	1 (0.45)
筋力低下	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 68 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
筋痙縮	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
頚部痛	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
顎痛	1 (0.92)	0	1 (0.45)
増幅筋骨格痛症候群	0	1 (0.90)	1 (0.45)
肋軟骨炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
代謝および栄養障害	13 (11.93)	17 (15.32)	30 (13.64)
食欲減退	4 (3.67)	1 (0.90)	5 (2.27)
高カリウム血症	3 (2.75)	4 (3.60)	7 (3.18)
低カリウム血症	2 (1.83)	0	2 (0.91)
脱水	2 (1.83)	3 (2.70)	5 (2.27)
電解質失調	2 (1.83)	0	2 (0.91)
低カルシウム血症	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 69 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
体液貯留	1 (0.92)	0	1 (0.45)
高脂血症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
ビタミン欠乏症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
ビタミンＢ群欠乏	0	1 (0.90)	1 (0.45)
ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.90)	1 (0.45)
低マグネシウム血症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
栄養補給不耐性	0	1 (0.90)	1 (0.45)
異常体重増加	0	1 (0.90)	1 (0.45)
過小食	0	1 (0.90)	1 (0.45)
鉄欠乏	0	2 (1.80)	2 (0.91)
食物不耐性	0	1 (0.90)	1 (0.45)
高尿酸血症	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 70 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
高血糖	0	2 (1.80)	2 (0.91)
腎および尿路障害	12 (11.01)	7 (6.31)	19 (8.64)
腎機能障害	4 (3.67)	1 (0.90)	5 (2.27)
多尿	2 (1.83)	0	2 (0.91)
アルブミン尿	1 (0.92)	0	1 (0.45)
急性腎障害	1 (0.92)	4 (3.60)	5 (2.27)
腎不全	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
腎動脈狭窄症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
蛋白尿	1 (0.92)	0	1 (0.45)
血尿	1 (0.92)	0	1 (0.45)
高窒素血症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
外尿道口狭窄	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 71 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
精神障害	9 (8.26)	11 (9.91)	20 (9.09)
不安	3 (2.75)	5 (4.50)	8 (3.64)
うつ病	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
不眠症	2 (1.83)	3 (2.70)	5 (2.27)
易刺激性	1 (0.92)	0	1 (0.45)
気分動揺	1 (0.92)	0	1 (0.45)
社交不安障害	1 (0.92)	0	1 (0.45)
自殺念慮	1 (0.92)	0	1 (0.45)
遺尿	1 (0.92)	0	1 (0.45)
チック	0	1 (0.90)	1 (0.45)
回避的パーソナリティ障害	0	1 (0.90)	1 (0.45)
睡眠の質低下	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 72 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
睡眠障害	0	1 (0.90)	1 (0.45)
転導性	0	1 (0.90)	1 (0.45)
傷害、中毒および処置合併症	7 (6.42)	13 (11.71)	20 (9.09)
転倒	2 (1.83)	2 (1.80)	4 (1.82)
ワクチン接種合併症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
交通事故	1 (0.92)	0	1 (0.45)
手首関節骨折	1 (0.92)	0	1 (0.45)
挫傷	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
損傷	1 (0.92)	0	1 (0.45)
歯牙破折	1 (0.92)	0	1 (0.45)
皮膚擦過傷	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
節足動物刺傷	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 73 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
脳振盪	1 (0.92)	0	1 (0.45)
靭帯捻挫	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
顔面損傷	1 (0.92)	0	1 (0.45)
偶発的製品曝露	0	1 (0.90)	1 (0.45)
処置による疼痛	0	2 (1.80)	2 (0.91)
処置による高血圧	0	1 (0.90)	1 (0.45)
処置後出血	0	1 (0.90)	1 (0.45)
各種物質毒性	0	1 (0.90)	1 (0.45)
投薬過誤	0	1 (0.90)	1 (0.45)
皮膚裂傷	0	1 (0.90)	1 (0.45)
術後創合併症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
関節損傷	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 74 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
血液およびリンパ系障害	6 (5.50)	2 (1.80)	8 (3.64)
貧血	3 (2.75)	1 (0.90)	4 (1.82)
リンパ節症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
好中球増加症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
脾嚢胞	1 (0.92)	0	1 (0.45)
鉄欠乏性貧血	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
眼障害	4 (3.67)	4 (3.60)	8 (3.64)
霧視	2 (1.83)	2 (1.80)	4 (1.82)
眼充血	1 (0.92)	0	1 (0.45)
眼瞼腫脹	1 (0.92)	0	1 (0.45)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
ドライアイ	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 75 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.90)	1 (0.45)
視力障害	0	1 (0.90)	1 (0.45)
肝胆道系障害	4 (3.67)	4 (3.60)	8 (3.64)
肝腫大	3 (2.75)	2 (1.80)	5 (2.27)
肝機能異常	1 (0.92)	0	1 (0.45)
うっ血性肝障害	0	1 (0.90)	1 (0.45)
胆石症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
免疫系障害	2 (1.83)	0	2 (0.91)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.92)	0	1 (0.45)
薬物過敏症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
食物アレルギー	1 (0.92)	0	1 (0.45)
内分泌障害	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 76 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
思春期早発症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
生殖系および乳房障害	1 (0.92)	8 (7.21)	9 (4.09)
月経困難症	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
乳房潰瘍形成	0	1 (0.90)	1 (0.45)
前立腺嚢胞	0	1 (0.90)	1 (0.45)
女性化乳房	0	1 (0.90)	1 (0.45)
子宮出血	0	1 (0.90)	1 (0.45)
無月経	0	1 (0.90)	1 (0.45)
重度月経出血	0	1 (0.90)	1 (0.45)
陰嚢皮膚炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
社会環境	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 77 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
パートナーの妊娠	1 (0.92)	0	1 (0.45)
耳および迷路障害	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
耳痛	1 (0.92)	0	1 (0.45)
耳鳴	0	1 (0.90)	1 (0.45)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.90)	1 (0.45)
心筋緻密化障害	0	1 (0.90)	1 (0.45)
製品の問題	0	1 (0.90)	1 (0.45)
医療機器効果減弱	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 78 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
Patients with at least one TEAE	40 (85.11)	31 (81.58)	71 (83.53)
感染症および寄生虫症	37 (78.72)	26 (68.42)	63 (74.12)
上気道感染	13 (27.66)	10 (26.32)	23 (27.06)
上咽頭炎	10 (21.28)	7 (18.42)	17 (20.00)
インフルエンザ	7 (14.89)	4 (10.53)	11 (12.94)
気管支炎	6 (12.77)	3 (7.89)	9 (10.59)
肺炎	6 (12.77)	1 (2.63)	7 (8.24)
胃腸炎	4 (8.51)	2 (5.26)	6 (7.06)
中耳炎	3 (6.38)	1 (2.63)	4 (4.71)
ウイルス性肺炎	2 (4.26)	0	2 (2.35)
ウイルス性胃腸炎	2 (4.26)	0	2 (2.35)
気道感染	2 (4.26)	2 (5.26)	4 (4.71)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 79 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
鼻炎	2 (4.26)	3 (7.89)	5 (5.88)
アスペルギルス感染	1 (2.13)	0	1 (1.18)
コロナウイルス感染	1 (2.13)	0	1 (1.18)
下気道感染	1 (2.13)	0	1 (1.18)
尿路感染	1 (2.13)	0	1 (1.18)
扁桃炎	1 (2.13)	0	1 (1.18)
手足口病	1 (2.13)	4 (10.53)	5 (5.88)
敗血症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
真菌性疾患キャリアー	1 (2.13)	0	1 (1.18)
耳感染	1 (2.13)	0	1 (1.18)
蜂巣炎	1 (2.13)	0	1 (1.18)
頭部白癬	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 80 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.13)	0	1 (1.18)
ウイルス性上気道感染	0	2 (5.26)	2 (2.35)
ウイルス感染	0	1 (2.63)	1 (1.18)
ストーマ部感染	0	1 (2.63)	1 (1.18)
ダニ皮膚炎	0	2 (5.26)	2 (2.35)
ロタウイルス胃腸炎	0	2 (5.26)	2 (2.35)
副鼻腔炎	0	1 (2.63)	1 (1.18)
医療機器使用部位蜂巣炎	0	1 (2.63)	1 (1.18)
気管炎	0	1 (2.63)	1 (1.18)
水痘	0	1 (2.63)	1 (1.18)
皮膚真菌感染	0	1 (2.63)	1 (1.18)
真菌性尿路感染	0	1 (2.63)	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 81 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
細菌性肺炎	0	1 (2.63)	1 (1.18)
結膜炎	0	1 (2.63)	1 (1.18)
膀胱炎	0	1 (2.63)	1 (1.18)
術後創感染	0	1 (2.63)	1 (1.18)
ＲＳウイルス感染	0	1 (2.63)	1 (1.18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (44.68)	10 (26.32)	31 (36.47)
咳嗽	12 (25.53)	5 (13.16)	17 (20.00)
鼻漏	5 (10.64)	1 (2.63)	6 (7.06)
呼吸困難	3 (6.38)	0	3 (3.53)
鼻出血	3 (6.38)	1 (2.63)	4 (4.71)
急性呼吸不全	2 (4.26)	0	2 (2.35)
湿性咳嗽	2 (4.26)	0	2 (2.35)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 82 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
口腔咽頭痛	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
呼吸異常	1 (2.13)	0	1 (1.18)
呼吸障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
鼻閉	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
カタル	0	1 (2.63)	1 (1.18)
上気道の炎症	0	1 (2.63)	1 (1.18)
喘息	0	1 (2.63)	1 (1.18)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (40.43)	11 (28.95)	30 (35.29)
発熱	13 (27.66)	9 (23.68)	22 (25.88)
疲労	5 (10.64)	2 (5.26)	7 (8.24)
末梢性浮腫	2 (4.26)	0	2 (2.35)
インフルエンザ様疾患	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 83 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
突然死	1 (2.13)	0	1 (1.18)
胸痛	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
活動性低下	0	1 (2.63)	1 (1.18)
胃腸障害	15 (31.91)	17 (44.74)	32 (37.65)
嘔吐	6 (12.77)	11 (28.95)	17 (20.00)
下痢	5 (10.64)	6 (15.79)	11 (12.94)
腹痛	3 (6.38)	2 (5.26)	5 (5.88)
悪心	2 (4.26)	1 (2.63)	3 (3.53)
上腹部痛	1 (2.13)	3 (7.89)	4 (4.71)
口腔内出血	1 (2.13)	0	1 (1.18)
口腔内潰瘍形成	1 (2.13)	0	1 (1.18)
消化管運動低下	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 84 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
腸重積症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
腹部膨満	1 (2.13)	0	1 (1.18)
便秘	0	2 (5.26)	2 (2.35)
歯肉出血	0	1 (2.63)	1 (1.18)
代謝および栄養障害	10 (21.28)	5 (13.16)	15 (17.65)
食欲減退	4 (8.51)	0	4 (4.71)
高カリウム血症	3 (6.38)	2 (5.26)	5 (5.88)
低カリウム血症	2 (4.26)	1 (2.63)	3 (3.53)
ビタミンD欠乏	1 (2.13)	0	1 (1.18)
代謝性アシドーシス	1 (2.13)	0	1 (1.18)
低マグネシウム血症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
栄養補給障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 85 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
血液量減少症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
過小食	1 (2.13)	0	1 (1.18)
低血糖	0	1 (2.63)	1 (1.18)
悪液質	0	1 (2.63)	1 (1.18)
皮膚および皮下組織障害	10 (21.28)	4 (10.53)	14 (16.47)
湿疹	3 (6.38)	0	3 (3.53)
紅斑	2 (4.26)	0	2 (2.35)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.13)	0	1 (1.18)
円形脱毛症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
剥脱性発疹	1 (2.13)	0	1 (1.18)
多汗症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
接触皮膚炎	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 86 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
斑状出血	1 (2.13)	0	1 (1.18)
発疹	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
皮膚腫瘤	1 (2.13)	0	1 (1.18)
苔癬様角化症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
褥瘡性潰瘍	1 (2.13)	0	1 (1.18)
そう痒症	0	1 (2.63)	1 (1.18)
脱毛症	0	2 (5.26)	2 (2.35)
臨床検査	10 (21.28)	7 (18.42)	17 (20.00)
糸球体濾過率減少	4 (8.51)	2 (5.26)	6 (7.06)
血中カリウム増加	2 (4.26)	0	2 (2.35)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性	2 (4.26)	1 (2.63)	3 (3.53)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 87 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.13)	0	1 (1.18)
プロトロンビン時間延長	1 (2.13)	0	1 (1.18)
心拍数増加	1 (2.13)	0	1 (1.18)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.13)	0	1 (1.18)
血中クレアチニン増加	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
肝酵素上昇	0	1 (2.63)	1 (1.18)
肺動脈圧上昇	0	1 (2.63)	1 (1.18)
血中クレアチニン減少	0	1 (2.63)	1 (1.18)
駆出率減少	0	1 (2.63)	1 (1.18)
心臓障害	6 (12.77)	4 (10.53)	10 (11.76)
うっ血性心不全	2 (4.26)	0	2 (2.35)
左室機能不全	2 (4.26)	0	2 (2.35)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 88 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
上室性頻脈	1 (2.13)	0	1 (1.18)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
冠動脈拡張	1 (2.13)	0	1 (1.18)
徐脈	1 (2.13)	0	1 (1.18)
心不全	1 (2.13)	2 (5.26)	3 (3.53)
心停止	1 (2.13)	0	1 (1.18)
心原性ショック	1 (2.13)	0	1 (1.18)
心嚢液貯留	1 (2.13)	0	1 (1.18)
心房粗動	1 (2.13)	0	1 (1.18)
洞性徐脈	1 (2.13)	0	1 (1.18)
不整脈	0	1 (2.63)	1 (1.18)
心房血栓症	0	1 (2.63)	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 89 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
狭心症	0	1 (2.63)	1 (1.18)
神経系障害	6 (12.77)	4 (10.53)	10 (11.76)
頭痛	2 (4.26)	1 (2.63)	3 (3.53)
ベル麻痺	1 (2.13)	0	1 (1.18)
大脳基底核梗塞	1 (2.13)	0	1 (1.18)
注意力障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)
浮動性めまい	1 (2.13)	0	1 (1.18)
無動	1 (2.13)	0	1 (1.18)
脳梗塞	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
不全片麻痺	0	1 (2.63)	1 (1.18)
小脳卒中	0	1 (2.63)	1 (1.18)
熱性痙攣	0	1 (2.63)	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 90 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
痙攣発作	0	2 (5.26)	2 (2.35)
腎および尿路障害	6 (12.77)	1 (2.63)	7 (8.24)
急性腎障害	2 (4.26)	0	2 (2.35)
乏尿	1 (2.13)	0	1 (1.18)
慢性腎臓病	1 (2.13)	0	1 (1.18)
排尿困難	1 (2.13)	0	1 (1.18)
腎機能障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
頻尿	1 (2.13)	0	1 (1.18)
血管障害	5 (10.64)	6 (15.79)	11 (12.94)
低血圧	4 (8.51)	3 (7.89)	7 (8.24)
高血圧	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
拡張期低血圧	0	1 (2.63)	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 91 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
血腫	0	1 (2.63)	1 (1.18)
傷害、中毒および処置合併症	4 (8.51)	6 (15.79)	10 (11.76)
偶発的過量投与	1 (2.13)	0	1 (1.18)
処置後出血	1 (2.13)	0	1 (1.18)
前房出血	1 (2.13)	0	1 (1.18)
引っかき傷	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
熱射病	1 (2.13)	0	1 (1.18)
皮膚裂傷	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
移植合併症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
脳振盪	1 (2.13)	0	1 (1.18)
角膜擦過傷	1 (2.13)	0	1 (1.18)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２曝露	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 92 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
処置による疼痛	0	1 (2.63)	1 (1.18)
口唇損傷	0	2 (5.26)	2 (2.35)
皮膚擦過傷	0	1 (2.63)	1 (1.18)
術後血栓症	0	1 (2.63)	1 (1.18)
転倒	0	3 (7.89)	3 (3.53)
鎖骨骨折	0	1 (2.63)	1 (1.18)
頭部損傷	0	1 (2.63)	1 (1.18)
顔面損傷	0	1 (2.63)	1 (1.18)
精神障害	3 (6.38)	1 (2.63)	4 (4.71)
不眠症	2 (4.26)	0	2 (2.35)
ディスフェミア	1 (2.13)	0	1 (1.18)
自閉症スペクトラム障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 93 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
息こらえ	0	1 (2.63)	1 (1.18)
精神状態変化	0	1 (2.63)	1 (1.18)
血液およびリンパ系障害	3 (6.38)	2 (5.26)	5 (5.88)
貧血	2 (4.26)	1 (2.63)	3 (3.53)
リンパ節症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
血小板増加症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
血小板減少症	0	1 (2.63)	1 (1.18)
生殖系および乳房障害	2 (4.26)	0	2 (2.35)
性器発疹	1 (2.13)	0	1 (1.18)
陰嚢腫脹	1 (2.13)	0	1 (1.18)
肝胆道系障害	2 (4.26)	0	2 (2.35)
うっ血性肝障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 94 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
肝脾腫大	1 (2.13)	0	1 (1.18)
高ビリルビン血症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)
副腎性器症候群	1 (2.13)	0	1 (1.18)
免疫系障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)
急性皮膚移植片対宿主病	1 (2.13)	0	1 (1.18)
眼障害	1 (2.13)	2 (5.26)	3 (3.53)
兎眼	1 (2.13)	0	1 (1.18)
眼球浮腫	0	1 (2.63)	1 (1.18)
眼痛	0	1 (2.63)	1 (1.18)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)
四肢痛	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-2.2 (Page 95 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
耳および迷路障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
回転性めまい	1 (2.13)	0	1 (1.18)
耳痛	0	1 (2.63)	1 (1.18)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.13)	0	1 (1.18)
急性骨髄性白血病	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 96 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
Patients with at least one TEAE	28 (90.32)	34 (87.18)	62 (88.57)
感染症および寄生虫症	22 (70.97)	26 (66.67)	48 (68.57)
上気道感染	7 (22.58)	10 (25.64)	17 (24.29)
上咽頭炎	5 (16.13)	4 (10.26)	9 (12.86)
咽頭炎	2 (6.45)	0	2 (2.86)
気道感染	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (4.29)
突発性発疹	2 (6.45)	0	2 (2.86)
胃腸炎	2 (6.45)	3 (7.69)	5 (7.14)
鼻炎	2 (6.45)	3 (7.69)	5 (7.14)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (4.29)
ＲＳウイルス感染	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (4.29)
インフルエンザ性肺炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 97 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
ウイルス性上気道感染	1 (3.23)	0	1 (1.43)
ウイルス性気管支炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)
ウイルス性気道感染	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)
カンジダ感染	1 (3.23)	0	1 (1.43)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)
中耳炎	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
副鼻腔炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)
急性中耳炎	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
気管支炎	1 (3.23)	2 (5.13)	3 (4.29)
気管炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 98 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
細気管支炎	1 (3.23)	2 (5.13)	3 (4.29)
耳感染	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
ＲＳウイルス細気管支炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)
アデノイド咽頭炎	0	1 (2.56)	1 (1.43)
インフルエンザ	0	1 (2.56)	1 (1.43)
ウイルス性敗血症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
ウイルス感染	0	1 (2.56)	1 (1.43)
ジアノッティ・クロスティ症候群	0	1 (2.56)	1 (1.43)
ダニ皮膚炎	0	1 (2.56)	1 (1.43)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (2.56)	1 (1.43)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (2.56)	1 (1.43)
伝染性軟属腫	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 99 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
口腔カンジダ症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
口腔ヘルペス	0	1 (2.56)	1 (1.43)
尿路感染	0	1 (2.56)	1 (1.43)
異型肺炎	0	1 (2.56)	1 (1.43)
皮下組織膿瘍	0	1 (2.56)	1 (1.43)
胃腸障害	11 (35.48)	17 (43.59)	28 (40.00)
嘔吐	7 (22.58)	13 (33.33)	20 (28.57)
下痢	6 (19.35)	8 (20.51)	14 (20.00)
便秘	2 (6.45)	2 (5.13)	4 (5.71)
口腔内潰瘍形成	1 (3.23)	0	1 (1.43)
腸出血	1 (3.23)	0	1 (1.43)
血便排泄	1 (3.23)	0	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 100 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
軟便	1 (3.23)	0	1 (1.43)
レッチング	0	1 (2.56)	1 (1.43)
生歯	0	1 (2.56)	1 (1.43)
腹痛	0	1 (2.56)	1 (1.43)
腹部膨満	0	1 (2.56)	1 (1.43)
鼓腸	0	1 (2.56)	1 (1.43)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (32.26)	18 (46.15)	28 (40.00)
咳嗽	4 (12.90)	9 (23.08)	13 (18.57)
呼吸窮迫	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (4.29)
湿性咳嗽	2 (6.45)	0	2 (2.86)
アレルギー性鼻炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)
上気道の炎症	1 (3.23)	0	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 101 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
呼吸不全	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
急性呼吸不全	1 (3.23)	0	1 (1.43)
気胸	1 (3.23)	0	1 (1.43)
肺水腫	1 (3.23)	0	1 (1.43)
肺障害	1 (3.23)	0	1 (1.43)
胸水	1 (3.23)	0	1 (1.43)
鼻出血	1 (3.23)	0	1 (1.43)
いびき	0	1 (2.56)	1 (1.43)
くしゃみ	0	1 (2.56)	1 (1.43)
上気道分泌増加	0	1 (2.56)	1 (1.43)
呼吸異常	0	1 (2.56)	1 (1.43)
徐呼吸	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 102 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
扁桃肥大	0	1 (2.56)	1 (1.43)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (2.56)	1 (1.43)
肺血腫	0	1 (2.56)	1 (1.43)
頻呼吸	0	1 (2.56)	1 (1.43)
鼻漏	0	4 (10.26)	4 (5.71)
鼻閉	0	1 (2.56)	1 (1.43)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (29.03)	16 (41.03)	25 (35.71)
発熱	8 (25.81)	15 (38.46)	23 (32.86)
疲労	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
倦怠感	0	1 (2.56)	1 (1.43)
顔面浮腫	0	1 (2.56)	1 (1.43)
心臓障害	8 (25.81)	8 (20.51)	16 (22.86)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 103 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
心不全	5 (16.13)	5 (12.82)	10 (14.29)
うっ血性心不全	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
徐脈	1 (3.23)	0	1 (1.43)
心停止	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
心障害	1 (3.23)	0	1 (1.43)
完全房室ブロック	0	1 (2.56)	1 (1.43)
心室性頻脈	0	1 (2.56)	1 (1.43)
心筋症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
急性心不全	0	1 (2.56)	1 (1.43)
頻脈	0	1 (2.56)	1 (1.43)
代謝および栄養障害	3 (9.68)	6 (15.38)	9 (12.86)
低血糖	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 104 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
栄養補給不耐性	1 (3.23)	0	1 (1.43)
栄養障害	1 (3.23)	0	1 (1.43)
食欲減退	1 (3.23)	0	1 (1.43)
脱水	0	1 (2.56)	1 (1.43)
過小食	0	1 (2.56)	1 (1.43)
鉄欠乏	0	1 (2.56)	1 (1.43)
高カリウム血症	0	2 (5.13)	2 (2.86)
傷害、中毒および処置合併症	3 (9.68)	6 (15.38)	9 (12.86)
挫傷	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
節足動物咬傷	1 (3.23)	2 (5.13)	3 (4.29)
転倒	1 (3.23)	0	1 (1.43)
処置による疼痛	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 105 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
四肢損傷	0	1 (2.56)	1 (1.43)
大腿骨骨折	0	1 (2.56)	1 (1.43)
気道内異物	0	1 (2.56)	1 (1.43)
節足動物刺傷	0	1 (2.56)	1 (1.43)
皮膚および皮下組織障害	3 (9.68)	8 (20.51)	11 (15.71)
おむつ皮膚炎	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
接触皮膚炎	1 (3.23)	0	1 (1.43)
皮膚乾燥	1 (3.23)	0	1 (1.43)
皮膚浮腫	1 (3.23)	0	1 (1.43)
そう痒性皮疹	0	1 (2.56)	1 (1.43)
そう痒症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 106 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
斑状出血	0	1 (2.56)	1 (1.43)
発疹	0	4 (10.26)	4 (5.71)
網状皮斑	0	1 (2.56)	1 (1.43)
血管障害	3 (9.68)	2 (5.13)	5 (7.14)
低血圧	2 (6.45)	2 (5.13)	4 (5.71)
血腫	1 (3.23)	0	1 (1.43)
動脈血栓症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
神経系障害	2 (6.45)	3 (7.69)	5 (7.14)
てんかん重積状態	1 (3.23)	0	1 (1.43)
痙攣発作	1 (3.23)	2 (5.13)	3 (4.29)
脳症	1 (3.23)	0	1 (1.43)
部分発作	1 (3.23)	0	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 107 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
傾眠	0	1 (2.56)	1 (1.43)
脳損傷	0	1 (2.56)	1 (1.43)
臨床検査	2 (6.45)	11 (28.21)	13 (18.57)
糸球体濾過率減少	1 (3.23)	5 (12.82)	6 (8.57)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性	1 (3.23)	0	1 (1.43)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.56)	1 (1.43)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (2.56)	1 (1.43)
体重増加	0	1 (2.56)	1 (1.43)
体重減少	0	2 (5.13)	2 (2.86)
呼吸数増加	0	1 (2.56)	1 (1.43)
尿量減少	0	1 (2.56)	1 (1.43)
肝酵素上昇	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 108 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.56)	1 (1.43)
血中カリウム増加	0	1 (2.56)	1 (1.43)
血中尿素増加	0	1 (2.56)	1 (1.43)
血中重炭酸塩減少	0	1 (2.56)	1 (1.43)
血液およびリンパ系障害	2 (6.45)	4 (10.26)	6 (8.57)
貧血	2 (6.45)	3 (7.69)	5 (7.14)
リンパ球増加症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
好中球減少症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
播種性血管内凝固	0	1 (2.56)	1 (1.43)
眼障害	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
眼窩周囲浮腫	1 (3.23)	0	1 (1.43)
眼部腫脹	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 109 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
頚部腫瘤	1 (3.23)	0	1 (1.43)
横紋筋融解症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
耳および迷路障害	1 (3.23)	0	1 (1.43)
耳痛	1 (3.23)	0	1 (1.43)
腎および尿路障害	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
急性腎障害	1 (3.23)	0	1 (1.43)
腎不全	0	1 (2.56)	1 (1.43)
免疫系障害	0	3 (7.69)	3 (4.29)
心移植拒絶反応	0	1 (2.56)	1 (1.43)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (2.56)	1 (1.43)
薬物過敏症	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-2.2 (Page 110 of 110)
Part 2 treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch (regardless of study treatment relationship) - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
生殖系および乳房障害	0	4 (10.26)	4 (5.71)
乳房不同	0	1 (2.56)	1 (1.43)
亀頭包皮炎	0	2 (5.13)	2 (2.86)
外陰腟そう痒症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
腟分泌物	0	1 (2.56)	1 (1.43)
精神障害	0	2 (5.13)	2 (2.86)
易刺激性	0	1 (2.56)	1 (1.43)
激越	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 4-10　　副作用発現被験者数・発現割合（PANORAMA-HF 試験 Part 1，SAF）

Source: B2319-Table 14.3.1-7.1

Table 14.3.1-7.1 (Page 1 of 4)
Part 1 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period - by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
Patients with at least one TEAE	1 (5.88)	2 (11.11)	0
血管障害	1 (5.88)	2 (11.11)	0
低血圧	1 (5.88)	2 (11.11)	0
代謝および栄養障害	0	1 (5.56)	0
低カリウム血症	0	1 (5.56)	0
腎および尿路障害	0	1 (5.56)	0
腎不全	0	1 (5.56)	0
臨床検査	1 (5.88)	0	0
血中クレアチン増加	1 (5.88)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-7.1 (Page 2 of 4)
Part 1 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period - by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=17 n (%)	Dose Cohort 2 N=18 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
血中尿素増加	1 (5.88)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-7.1 (Page 3 of 4)
Part 1 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period - by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 2: 1 year to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=6 n (%)	Dose Cohort 2 N=6 n (%)	Dose Cohort S N=2 n (%)
Patients with at least one TEAE	1 (16.67)	0	0
臨床検査	1 (16.67)	0	0
血中クレアチン増加	1 (16.67)	0	0
血中尿素増加	1 (16.67)	0	0
血管障害	1 (16.67)	0	0
低血圧	1 (16.67)	0	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 14.3.1-7.1 (Page 4 of 4)
Part 1 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the dose associated period - by primary system organ class, preferred term
(Part 1 Safety Set)

Category: Age group 3: 1 month to < 1 year

Primary System Organ Class Preferred term	Dose Cohort 1 N=4 n (%)	Dose Cohort 2 N=5 n (%)	Dose Cohort S N=0 n (%)
Patients with at least one TEAE	0	2 (40.00)	0
血管障害	0	2 (40.00)	0
低血圧	0	2 (40.00)	0
代謝および栄養障害	0	1 (20.00)	0
低カリウム血症	0	1 (20.00)	0
腎および尿路障害	0	1 (20.00)	0
腎不全	0	1 (20.00)	0

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for dose cohort 2; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for dose cohort 2.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Dose cohort S are patients who were prescribed one dose of study drug at dose level 3.1 mg/kg at Visit 201 and were prescribed another dose of study drug at a different dose level within period 2.

Table 4-11　　副作用発現被験者数・発現割合（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Source: B2319-Table 14.3.1-7.2

Table 14.3.1-7.2 (Page 1 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
Patients with at least one TEAE	50 (26.74)	53 (28.19)	103 (27.47)
血管障害	15 (8.02)	15 (7.98)	30 (8.00)
低血圧	15 (8.02)	14 (7.45)	29 (7.73)
末梢冷感	1 (0.53)	0	1 (0.27)
拡張期低血圧	0	1 (0.53)	1 (0.27)
神経系障害	14 (7.49)	10 (5.32)	24 (6.40)
浮動性めまい	9 (4.81)	4 (2.13)	13 (3.47)
頭痛	4 (2.14)	3 (1.60)	7 (1.87)
注意力障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
片頭痛	1 (0.53)	0	1 (0.27)
失神寸前の状態	0	3 (1.60)	3 (0.80)
痙攣発作	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 2 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
過眠症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
腎および尿路障害	9 (4.81)	1 (0.53)	10 (2.67)
腎機能障害	4 (2.14)	1 (0.53)	5 (1.33)
急性腎障害	2 (1.07)	0	2 (0.53)
アルブミン尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
多尿	1 (0.53)	0	1 (0.27)
慢性腎臓病	1 (0.53)	0	1 (0.27)
高窒素血症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
臨床検査	9 (4.81)	9 (4.79)	18 (4.80)
糸球体濾過率減少	3 (1.60)	5 (2.66)	8 (2.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラー	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ゼ増加			

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-7.2 (Page 3 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.53)	0	1 (0.27)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.53)	0	1 (0.27)
プロトロンビン時間延長	1 (0.53)	0	1 (0.27)
拡張期血圧低下	1 (0.53)	0	1 (0.27)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.53)	0	1 (0.27)
肝機能検査値上昇	1 (0.53)	0	1 (0.27)
血中カリウム増加	1 (0.53)	0	1 (0.27)
血中クレアチニン増加	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
血中尿素増加	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
心室内径異常	0	1 (0.53)	1 (0.27)
肝酵素上昇	0	1 (0.53)	1 (0.27)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.28)	5 (2.66)	13 (3.47)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-7.2 (Page 4 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
末梢性浮腫	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
疲労	3 (1.60)	2 (1.06)	5 (1.33)
無力症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
胸痛	1 (0.53)	0	1 (0.27)
末梢腫脹	0	1 (0.53)	1 (0.27)
心臓障害	8 (4.28)	6 (3.19)	14 (3.73)
心不全	3 (1.60)	6 (3.19)	9 (2.40)
徐脈	2 (1.07)	0	2 (0.53)
動悸	1 (0.53)	0	1 (0.27)
急性心不全	1 (0.53)	0	1 (0.27)
狭心症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
胃腸障害	7 (3.74)	11 (5.85)	18 (4.80)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 5 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
悪心	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
腹痛	2 (1.07)	1 (0.53)	3 (0.80)
上腹部痛	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
下痢	1 (0.53)	0	1 (0.27)
便秘	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
嘔吐	1 (0.53)	5 (2.66)	6 (1.60)
消化不良	1 (0.53)	0	1 (0.27)
レッチング	0	1 (0.53)	1 (0.27)
歯の知覚過敏	0	1 (0.53)	1 (0.27)
胃潰瘍	0	1 (0.53)	1 (0.27)
代謝および栄養障害	6 (3.21)	5 (2.66)	11 (2.93)
食欲減退	3 (1.60)	1 (0.53)	4 (1.07)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 6 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
高カリウム血症	2 (1.07)	2 (1.06)	4 (1.07)
低カリウム血症	1 (0.53)	0	1 (0.27)
食物不耐性	0	1 (0.53)	1 (0.27)
高尿酸血症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.07)	7 (3.72)	9 (2.40)
咳嗽	2 (1.07)	5 (2.66)	7 (1.87)
呼吸困難	0	2 (1.06)	2 (0.53)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.07)	3 (1.60)	5 (1.33)
湿疹	1 (0.53)	0	1 (0.27)
皮膚乾燥	1 (0.53)	0	1 (0.27)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.53)	1 (0.27)
紅斑	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 7 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
血管浮腫	0	1 (0.53)	1 (0.27)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
偶発的過量投与	1 (0.53)	0	1 (0.27)
偶発的製品曝露	0	1 (0.53)	1 (0.27)
投薬過誤	0	1 (0.53)	1 (0.27)
感染症および寄生虫症	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
気管支炎	1 (0.53)	0	1 (0.27)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.53)	1 (0.27)
精神障害	1 (0.53)	2 (1.06)	3 (0.80)
易刺激性	1 (0.53)	0	1 (0.27)
不安	0	1 (0.53)	1 (0.27)
睡眠の質低下	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 8 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Overall

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=187 n (%)	Enalapril N=188 n (%)	Total N=375 n (%)
耳および迷路障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
回転性めまい	1 (0.53)	0	1 (0.27)
肝胆道系障害	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
肝腫大	1 (0.53)	1 (0.53)	2 (0.53)
血液およびリンパ系障害	1 (0.53)	0	1 (0.27)
貧血	1 (0.53)	0	1 (0.27)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.06)	2 (0.53)
月経困難症	0	1 (0.53)	1 (0.27)
無月経	0	1 (0.53)	1 (0.27)
重度月経出血	0	1 (0.53)	1 (0.27)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.53)	1 (0.27)
横紋筋融解症	0	1 (0.53)	1 (0.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 9 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
Patients with at least one TEAE	37 (33.94)	42 (37.84)	79 (35.91)
神経系障害	13 (11.93)	9 (8.11)	22 (10.00)
浮動性めまい	9 (8.26)	4 (3.60)	13 (5.91)
頭痛	4 (3.67)	3 (2.70)	7 (3.18)
片頭痛	1 (0.92)	0	1 (0.45)
失神寸前の状態	0	3 (2.70)	3 (1.36)
過眠症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
血管障害	11 (10.09)	11 (9.91)	22 (10.00)
低血圧	11 (10.09)	11 (9.91)	22 (10.00)
末梢冷感	1 (0.92)	0	1 (0.45)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.50)	5 (4.50)	11 (5.00)
疲労	3 (2.75)	2 (1.80)	5 (2.27)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-7.2 (Page 10 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
末梢性浮腫	2 (1.83)	2 (1.80)	4 (1.82)
無力症	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
末梢腫脹	0	1 (0.90)	1 (0.45)
心臓障害	6 (5.50)	5 (4.50)	11 (5.00)
心不全	2 (1.83)	5 (4.50)	7 (3.18)
動悸	1 (0.92)	0	1 (0.45)
徐脈	1 (0.92)	0	1 (0.45)
急性心不全	1 (0.92)	0	1 (0.45)
狭心症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
胃腸障害	6 (5.50)	6 (5.41)	12 (5.45)
腹痛	2 (1.83)	1 (0.90)	3 (1.36)
上腹部痛	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 11 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
下痢	1 (0.92)	0	1 (0.45)
便秘	1 (0.92)	0	1 (0.45)
嘔吐	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
悪心	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
消化不良	1 (0.92)	0	1 (0.45)
歯の知覚過敏	0	1 (0.90)	1 (0.45)
胃潰瘍	0	1 (0.90)	1 (0.45)
腎および尿路障害	6 (5.50)	0	6 (2.73)
腎機能障害	3 (2.75)	0	3 (1.36)
アルブミン尿	1 (0.92)	0	1 (0.45)
多尿	1 (0.92)	0	1 (0.45)
急性腎障害	1 (0.92)	0	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 12 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
高窒素血症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
臨床検査	6 (5.50)	7 (6.31)	13 (5.91)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.92)	0	1 (0.45)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.92)	0	1 (0.45)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.92)	0	1 (0.45)
拡張期血圧低下	1 (0.92)	0	1 (0.45)
糸球体濾過率減少	1 (0.92)	4 (3.60)	5 (2.27)
肝機能検査値上昇	1 (0.92)	0	1 (0.45)
血中クレアチニン増加	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
血中尿素増加	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
心室内径異常	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 13 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
代謝および栄養障害	5 (4.59)	4 (3.60)	9 (4.09)
食欲減退	3 (2.75)	1 (0.90)	4 (1.82)
低カリウム血症	1 (0.92)	0	1 (0.45)
高カリウム血症	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
食物不耐性	0	1 (0.90)	1 (0.45)
高尿酸血症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.83)	3 (2.70)	5 (2.27)
湿疹	1 (0.92)	0	1 (0.45)
皮膚乾燥	1 (0.92)	0	1 (0.45)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.90)	1 (0.45)
紅斑	0	1 (0.90)	1 (0.45)
血管浮腫	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 14 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch - by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.92)	6 (5.41)	7 (3.18)
咳嗽	1 (0.92)	4 (3.60)	5 (2.27)
呼吸困難	0	2 (1.80)	2 (0.91)
感染症および寄生虫症	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
気管支炎	1 (0.92)	0	1 (0.45)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.90)	1 (0.45)
精神障害	1 (0.92)	2 (1.80)	3 (1.36)
易刺激性	1 (0.92)	0	1 (0.45)
不安	0	1 (0.90)	1 (0.45)
睡眠の質低下	0	1 (0.90)	1 (0.45)
肝胆道系障害	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)
肝腫大	1 (0.92)	1 (0.90)	2 (0.91)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 15 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 1: 6 years to < 18 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=109 n (%)	Enalapril N=111 n (%)	Total N=220 n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.92)	0	1 (0.45)
貧血	1 (0.92)	0	1 (0.45)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.80)	2 (0.91)
偶発的製品曝露	0	1 (0.90)	1 (0.45)
投薬過誤	0	1 (0.90)	1 (0.45)
生殖系および乳房障害	0	2 (1.80)	2 (0.91)
月経困難症	0	1 (0.90)	1 (0.45)
無月経	0	1 (0.90)	1 (0.45)
重度月経出血	0	1 (0.90)	1 (0.45)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 16 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
Patients with at least one TEAE	10 (21.28)	6 (15.79)	16 (18.82)
臨床検査	3 (6.38)	2 (5.26)	5 (5.88)
糸球体濾過率減少	2 (4.26)	1 (2.63)	3 (3.53)
プロトロンビン時間延長	1 (2.13)	0	1 (1.18)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.13)	0	1 (1.18)
血中カリウム増加	1 (2.13)	0	1 (1.18)
肝酵素上昇	0	1 (2.63)	1 (1.18)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.26)	0	2 (2.35)
末梢性浮腫	1 (2.13)	0	1 (1.18)
胸痛	1 (2.13)	0	1 (1.18)
腎および尿路障害	2 (4.26)	1 (2.63)	3 (3.53)
慢性腎臓病	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 17 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
腎機能障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
血管障害	2 (4.26)	3 (7.89)	5 (5.88)
低血圧	2 (4.26)	2 (5.26)	4 (4.71)
拡張期低血圧	0	1 (2.63)	1 (1.18)
代謝および栄養障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
高カリウム血症	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.13)	0	1 (1.18)
偶発的過量投与	1 (2.13)	0	1 (1.18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
咳嗽	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
神経系障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
注意力障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-7.2 (Page 18 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 2a: 2 years to < 6 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=47 n (%)	Enalapril N=38 n (%)	Total N=85 n (%)
痙攣発作	0	1 (2.63)	1 (1.18)
耳および迷路障害	1 (2.13)	0	1 (1.18)
回転性めまい	1 (2.13)	0	1 (1.18)
胃腸障害	1 (2.13)	1 (2.63)	2 (2.35)
悪心	1 (2.13)	0	1 (1.18)
上腹部痛	0	1 (2.63)	1 (1.18)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 14.3.1-7.2 (Page 19 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
Patients with at least one TEAE	3 (9.68)	5 (12.82)	8 (11.43)
心臓障害	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (4.29)
徐脈	1 (3.23)	0	1 (1.43)
心不全	1 (3.23)	1 (2.56)	2 (2.86)
血管障害	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (4.29)
低血圧	2 (6.45)	1 (2.56)	3 (4.29)
腎および尿路障害	1 (3.23)	0	1 (1.43)
急性腎障害	1 (3.23)	0	1 (1.43)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.56)	1 (1.43)
横紋筋融解症	0	1 (2.56)	1 (1.43)
胃腸障害	0	4 (10.26)	4 (5.71)
レッチング	0	1 (2.56)	1 (1.43)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

CLCZ696B2319 Japan Sub-CSR

Table 14.3.1-7.2 (Page 20 of 20)
Part 2 study drug related treatment emergent (newly occurring or worsening) adverse events (TEAEs) during the double-blind epoch
- by primary system organ class, preferred term
(Part 2 Safety Set)

Category: Age group 3a: 1 month to < 2 years

Primary System Organ Class Preferred term	LCZ696 N=31 n (%)	Enalapril N=39 n (%)	Total N=70 n (%)
便秘	0	1 (2.56)	1 (1.43)
嘔吐	0	3 (7.69)	3 (4.29)

- A patient with multiple TEAEs during the period within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of a TEAE during the period is counted only once in this TEAE category.
- System organ classes are sorted in descending frequency for LCZ696; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency for LCZ696.
- MedDRA Version 24.1 has been used for the reporting of adverse events.

Table 4-12 重篤な有害事象一覧（PANORAMA-HF 試験 Part 1，SAF）

Country/ Patient	Age/Sex/ Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation DC1	Allocation DC2
Age group 1: 6 years to < 18 years													
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	心房細動	82	91	10	MODERATE	NO	18	999	10	4	0	0
		急性腎障害	330	－	－	MODERATE	NO	18	999	1	1	0	0
Age group 2: 1 year to < 6 years													
ITA/[redacted]	[redacted]M/M/Ot	発疹	73	75	3	MILD	NO	18	999	10	2	－	0
		発熱	73	75	3	MILD	NO	18	999	10	2	－	0
		ロタウイルス胃腸炎	84	87	4	MODERATE	NO	18	999	10	2	－	0
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/As	嘔吐	8	15	8	MODERATE	NO	18	999	1	2	2	0
		嘔吐	213	216	4	MILD	NO	18	999	10	2	0	0
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	肺炎	208	212	5	MODERATE	NO	18	999	10	2	0	0
Age group 3: 1 month to < 1 year													
DEU/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	ウイルス性上気道感染	12	22	11	SEVERE	NO	18	999	10	2	－	2
SGP/[redacted]	[redacted]M/M/As	細気管支炎	94	98	5	MILD	NO	18	999	10	2	－	0
SGP/[redacted]	[redacted]M/M/As	細気管支炎	55	65	11	MODERATE	NO	18	999	10	2	0	0
USA/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	インフルエンザ	22	23	2	MODERATE	NO	18	999	1	2	2	－
		うっ血性心筋症	22	49	28	MODERATE	NO	18	999	10	2	2	－

Source: B2319-Listing 14.3.2-2.1

Age (age at screening): Y=year, M=month. Sex: M=Male, F=Female. Race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Uk=Unknown, Ot=Other.

Day is relative to the date of first intake of study medication with in part 1. Duration=End Date-Start Date+1 Day, based on the imputed dates.

RST=Relationship to Study Treatment.

AEC (Adverse Event Classification): 18=No adjudication required, 19=Angioedema, adjudicate, 20=Not angioedema, adjudicate.

ATSM (Action Taken with Study Medication): 1=DOSE INCREASED, 2=DOSE NOTCHANGED, 3=DOSE REDUCED, 4=DRUG INTERUPTED, 5=DRUG WITHDRAWN, 997=UNKNOWN, 999=NOT APPLICABLE.

MTT (Medication or Therapies Taken): 1=NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10=CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

Outcome: 1=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, 2=RECOVERED/RESOLVED, 3=RECOVERING/RESOLVING, 4=RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, 5=FATAL, 997=UNKNOWN.

Allocation DC1, DC2: 0=not during dose associated period, 1=during dose associated period but not treatment emergent, 2=treatment emergent during dose associated period.

Table 4-13 重篤な有害事象一覧（PANORAMA-HF 試験 Part 2，SAF）

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
Age group 1: 6 years to < 18 years, LCZ696												
CAN/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心不全	203	204	2	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	380	381	2	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		上室性頻脈	393	396	4	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
CAN/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	心不全	27	40	14	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
CHE/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	そう痒症	39	40	2	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		体液貯留	61	64	4	MILD	NO	18	2	10	2	1
		胸水	87	134	48	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		急性腎障害	286	292	7	SEVERE	YES	18	4	10	2	1
		腹水	319	344	26	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
CHN/[redacted]	[redacted]Y/F/As	胃炎	66	74	9	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		心不全	107	125	19	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
CHN/[redacted]	[redacted]Y/F/As	心停止	100	100	1	SEVERE	NO	18	5	10	5	1
FRA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ot	心不全	144	175	32	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
FRA/[redacted]	[redacted]Y/F/Uk	腎盂腎炎	72	75	4	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
IND/[redacted]	[redacted]Y/F/As	呼吸困難	244	244	1	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
IND/[redacted]	[redacted]Y/M/As	心肺停止	309	309	1	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
IND/[redacted]	[redacted]Y/F/As	急性心不全	274	283	10	SEVERE	YES	18	999	10	2	1
ISR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心不全	33	36	4	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	68	－	－	MODERATE	NO	18	2	10	1	1
		気道感染	68	71	4	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		嘔吐	73	77	5	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		腎不全	85	186	102	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	頻脈	169	170	2	MILD	NO	18	2	1	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	心不全	96	162	67	SEVERE	NO	18	4	10	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	低血圧	301	302	2	SEVERE	YES	18	2	1	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	虫垂炎	359	376	18	MODERATE	NO	18	999	1	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	心不全	125	135	11	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
KOR/[redacted]	[redacted]Y/F/As	腎動脈狭窄症	226	266	41	MILD	NO	18	3	10	2	1
KOR/[redacted]	[redacted]Y/F/As	心不全	275	－	－	SEVERE	NO	18	2	10	3	1
		低血圧	253	－	－	MODERATE	NO	18	2	10	3	1
KOR/[redacted]	[redacted]Y/M/As	心不全	148	－	－	MODERATE	NO	18	5	10	3	1
KOR/[redacted]	[redacted]Y/M/As	心不全	86	－	－	SEVERE	NO	18	5	10	1	1
		低酸素症	133	－	－	MODERATE	NO	18	5	1	1	1
KOR/[redacted]	[redacted]Y/M/As	急性腎盂腎炎	305	313	9	MILD	NO	18	4	10	2	1
KOR/[redacted]	[redacted]Y/F/As	インフルエンザ	93	100	8	MILD	NO	18	2	10	2	1
POL/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	嘔吐	193	204	12	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		呼吸困難	194	209	16	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	194	226	33	SEVERE	NO	18	3	10	2	1
		心不全	244	－	－	SEVERE	NO	18	5	10	1	1
PRT/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	COVID-19 肺炎	-7	-5	3	MILD	NO	18	999	1	2	0
		心不全	-5	2	7	SEVERE	NO	18	999	10	2	0
		リンパ節炎	-5	2	7	SEVERE	NO	18	999	1	2	0
		心不全	73	98	26	SEVERE	YES	18	5	10	2	1
		心室性頻脈	77	94	18	SEVERE	NO	18	999	1	2	1
		心不全	102	115	14	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		心不全	134	231	98	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
PRT/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	病的骨折	95	105	11	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
RUS/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	扁桃炎	98	112	15	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
SGP/[redacted]	[redacted]Y/M/As	心不全	259	308	50	MILD	NO	18	2	10	2	1
		心不全	338	365	28	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		電解質失調	360	365	6	MILD	NO	18	2	10	2	1
TUR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	発熱	17	17	1	SEVERE	NO	18	4	10	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
		悪心	17	17	1	SEVERE	NO	18	4	1	2	1
		鼻出血	17	17	1	MILD	NO	18	4	10	2	1
		発熱	18	18	1	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		四肢痛	18	18	1	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		心不全	59	62	4	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		労作性呼吸困難	59	62	4	MILD	NO	18	4	10	2	1
		起坐呼吸	59	63	5	MILD	NO	18	4	10	2	1
		頻呼吸	59	63	5	MILD	NO	18	4	10	2	1
		心不全	90	96	7	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		うっ血性心不全	97	124	28	SEVERE	NO	18	5	10	5	1
TUR[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	徐脈	59	65	7	SEVERE	YES	18	5	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	発熱	14	16	3	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		発熱	184	187	4	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
		発熱	204	221	18	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	ウイルス感染	134	141	8	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		喘息	135	141	7	MILD	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	胃腸炎	244	249	6	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/As	上室性不整脈	22	23	2	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	腎機能障害	48	50	3	MODERATE	YES	18	2	10	2	1
		心不全	58	59	2	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
		心不全	132	155	24	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心不全	342	344	3	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	心不全	44	45	2	MODERATE	YES	18	2	10	2	1
		自殺念慮	205	240	36	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	心不全	140	144	5	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		心不全	238	239	2	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		嘔吐	251	253	3	MILD	NO	18	2	1	2	1
		不整脈	290	－	－	MODERATE	NO	18	2	10	3	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	心不全	205	233	29	MILD	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心室性頻脈	283	286	4	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Uk	心室性頻脈	113	113	1	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Uk	コロナウイルス検査陽性	284	297	14	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		インフルエンザ	284	297	14	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	失神	154	154	1	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		急性心不全	228	230	3	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		急性心不全	269	284	16	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		急性心不全	287	316	30	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
Age group 1: 6 years to < 18 years, Enalapril												
BGR[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心不全	163	166	4	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
BGR[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	肺炎	216	225	10	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
CHE[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心不全	24	28	5	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		栄養補給不耐性	24	28	5	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		失神	68	107	40	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		心不全	122	134	13	SEVERE	NO	18	5	10	4	1
		胸水	122	136	15	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		低酸素症	129	131	3	SEVERE	NO	18	999	1	2	1
		急性腎障害	129	140	12	SEVERE	NO	18	999	1	2	1
		心室機能不全	130	134	5	SEVERE	NO	18	999	10	4	1
		心拍出量低下	131	134	4	SEVERE	NO	18	999	1	4	1
		心房血栓症	131	131	1	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		心タンポナーデ	142	146	5	SEVERE	NO	18	999	1	2	1
		敗血症性ショック	147	154	8	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		急性肺水腫	201	203	3	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		心不全	201	203	3	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		急性肺水腫	221	223	3	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		心不全	221	223	3	SEVERE	NO	18	999	10	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
CHN/[redacted]	[redacted]Y/M/As	心不全	152	152	1	SEVERE	NO	18	5	1	5	1
FRA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ot	心不全	119	162	44	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
HRV/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	胸痛	295	297	3	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
HUN/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	抗凝固薬濃度治療量以上	120	122	3	MILD	NO	18	2	1	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	失神	242	243	2	SEVERE	NO	18	2	1	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	不整脈	101	103	3	MILD	NO	18	2	10	2	1
JOR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	不整脈	21	21	1	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
JPN/[redacted]	[redacted]Y/F/As	心不全	43	74	32	SEVERE	YES	18	2	10	2	1
		心不全	113	－	－	MODERATE	NO	18	999	1	3	1
		心不全	322	333	12	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
		インフルエンザ	334	347	14	MILD	NO	18	999	10	2	1
KOR/[redacted]	[redacted]Y/F/As	急性腎盂腎炎	66	－	－	MODERATE	NO	18	2	10	3	1
		心不全	71	－	－	SEVERE	NO	18	5	10	1	1
LBN/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	肺炎	19	23	5	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		脱水	112	115	4	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		気管支炎	160	162	3	MILD	NO	18	2	10	2	1
		心不全	172	192	21	SEVERE	YES	18	999	10	5	1
PRT/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	ニューロミオパチー	25	30	6	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
PRT/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	心不全	48	74	27	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	88	105	18	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	108	165	58	SEVERE	NO	18	3	10	2	1
		心不全	331	340	10	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
SGP/[redacted]	[redacted]Y/M/As	循環虚脱	43	－	－	SEVERE	NO	18	5	10	1	1
		低酸素性虚血性脳症	43	49	7	SEVERE	NO	18	5	1	5	1
TUR/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	うっ血性心筋症	286	290	5	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
TUR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	胸痛	192	250	59	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
		上腹部痛	192	250	59	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
		心不全	198	250	53	SEVERE	NO	18	5	10	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
TUR[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	高カリウム血症	84	85	2	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
TWN[redacted]	[redacted]Y/M/As	心不全	-11	-3	9	MODERATE	NO	18	999	1	4	0
		心不全	26	43	18	MODERATE	NO	18	997	10	4	1
		心不全	173	184	12	SEVERE	NO	18	1	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	心室性頻脈	56	57	2	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	急性心不全	196	200	5	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		呼吸困難	196	200	5	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		急性心不全	211	216	6	MODERATE	NO	18	3	10	2	1
		心不全	232	236	5	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
		心不全	236	238	3	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
		心不全	238	244	7	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
		心不全	253	309	57	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心停止	182	182	1	SEVERE	NO	18	999	10	5	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	トルサードドポアント	-4	-4	1	MODERATE	NO	18	999	10	2	0
		非心臓性胸痛	4	－	－	MILD	NO	18	2	1	1	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	血中尿素増加	140	174	35	SEVERE	YES	18	4	10	2	1
		血中クレアチニン増加	140	174	35	MODERATE	YES	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	心不全	230	302	73	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
		脱水	359	361	3	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	ヒトライノウイルス検査陽性	68	69	2	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	若年性ミオクロニーてんかん	284	284	1	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		急性腎障害	288	－	－	MODERATE	NO	18	4	1	1	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	偶発的製品曝露	4	4	1	MODERATE	YES	18	4	1	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	血管浮腫	70	70	1	SEVERE	YES	19	5	10	2	1
		急性心不全	175	214	40	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		心停止	229	230	2	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
USA[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	喘鳴	207	211	5	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA[redacted]	[redacted]Y/F/Na	痙攣発作	110	110	1	MODERATE	NO	18	2	10	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
		低カルシウム血症	110	111	2	MILD	NO	18	4	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	ウイルス感染	199	201	3	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		パラインフルエンザウイルス感染	233	235	3	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		心不全	263	357	95	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	ウイルス性上気道感染	42	47	6	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ot	インフルエンザ	4	5	2	MILD	NO	18	2	10	2	1
		肺炎	39	41	3	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	脳梗塞	90	－	－	MODERATE	NO	18	2	1	1	1
		心不全	91	－	－	SEVERE	NO	18	5	10	1	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	心停止	46	47	2	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		急性心不全	40	85	46	SEVERE	NO	18	5	10	4	1
		無脈性電気活動	47	47	1	SEVERE	NO	18	999	1	4	1
		心停止	120	121	2	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	心筋炎	263	268	6	MODERATE	NO	18	999	10	2	1
ZAF/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	死亡	201	201	1	SEVERE	NO	18	5	1	5	1
ZAF/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	うっ血性心不全	8	20	13	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	60	－	－	SEVERE	NO	18	5	10	1	1
ZAF/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	心不全	9	22	14	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		うっ血性心不全	54	58	5	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
ZAF/[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	心室血栓症	15	44	30	MILD	NO	18	5	10	4	1
		心不全	35	44	10	SEVERE	YES	18	5	10	2	1
Age group 2a: 2 years to < 6 years, LCZ696												
CHN/[redacted]	[redacted]Y/M/As	突然死	47	47	1	SEVERE	NO	18	5	10	5	1
DEU/[redacted]	[redacted]Y/F/Ot	低血圧	80	81	2	MODERATE	YES	18	4	1	2	1
		偶発的過量投与	80	81	2	MODERATE	YES	18	4	1	2	1
ESP/[redacted]	[redacted]Y/F/Na	肺炎	95	99	5	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
IND/[redacted]	[redacted]Y/F/As	副腎性器症候群	170	－	－	MILD	NO	18	2	10	1	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ot	肺炎	28	32	5	MODERATE	NO	18	2	10	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
		発熱	67	69	3	MILD	NO	18	2	10	2	1
		鼻炎	67	75	9	MILD	NO	18	2	10	2	1
		咳嗽	104	106	3	MILD	NO	18	2	1	2	1
		呼吸困難	106	106	1	MILD	NO	18	2	1	2	1
		発熱	156	159	4	MILD	NO	18	2	1	2	1
		肺炎	157	160	4	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	159	177	19	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	197	216	20	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
JPN/[redacted]	[redacted]Y/F/As	肺炎	327	365	39	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
JPN/[redacted]	[redacted]Y/M/As	腸重積症	124	125	2	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		大脳基底核梗塞	130	－	－	MODERATE	NO	18	2	10	1	1
		脳梗塞	137	－	－	MODERATE	NO	18	5	1	1	1
TUR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	上気道感染	17	21	5	MILD	NO	18	2	10	2	1
TUR/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	上気道感染	176	182	7	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		上気道感染	274	278	5	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
TWN/[redacted]	[redacted]Y/F/As	無動	115	－	－	SEVERE	NO	18	2	1	3	1
TWN/[redacted]	[redacted]Y/M/As	うっ血性心不全	258	－	－	MODERATE	NO	18	4	10	1	1
		急性呼吸不全	263	263	1	SEVERE	NO	18	999	10	5	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ca	うっ血性心不全	53	135	83	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Na	脳振盪	99	100	2	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	上気道感染	46	65	20	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		肺炎	160	162	3	MILD	NO	18	2	10	2	1
ZAF/[redacted]	[redacted]Y/M/Bl	ウイルス性肺炎	34	37	4	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		肺炎	141	145	5	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		ウイルス性肺炎	339	341	3	SEVERE	NO	18	2	1	2	1
Age group 2a: 2 years to < 6 years, Enalapril												
FRA/[redacted]	[redacted]Y/F/Bl	痙攣発作	300	305	6	MODERATE	YES	18	4	10	2	1
ISR/[redacted]	[redacted]Y/F/Ot	熱性痙攣	53	60	8	MODERATE	NO	18	2	10	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
		不整脈	55	60	6	SEVERE	NO	18	2	10	4	1
		心房血栓症	197	202	6	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	気道感染	102	105	4	MILD	NO	18	2	10	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]Y/M/As	心不全	53	320	268	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
THA/[redacted]	[redacted]Y/M/As	手足口病	110	115	6	SEVERE	NO	18	4	1	2	1
TUR/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	肺炎	42	57	16	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/M/Ca	低血糖	357	360	4	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		痙攣発作	357	361	5	SEVERE	NO	18	2	1	2	1
		RS ウイルス感染	364	367	4	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
USA/[redacted]	[redacted]Y/F/Ot	心不全	-22	2	24	MODERATE	NO	18	999	10	2	0
		ウイルス性上気道感染	9	46	38	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		心不全	19	153	135	SEVERE	NO	18	999	10	4	1
		不全片麻痺	48	－	－	SEVERE	NO	18	999	10	1	1
Age group 3a: 1 month to < 2 years, LCZ696												
DEU/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	血腫	136	174	39	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
ISR/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	心障害	50	81	32	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		嘔吐	186	188	3	MILD	NO	18	2	1	2	1
ITA/[redacted]	[redacted]M/F/Ot	腸出血	276	287	12	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
PRT/[redacted]	[redacted]M/M/Bl	心不全	12	85	74	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
SGP/[redacted]	[redacted]M/M/As	痙攣発作	125	128	4	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		ウイルス性胃腸炎	129	134	6	MILD	NO	18	2	10	2	1
		部分発作	182	185	4	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		低血糖	182	185	4	MILD	NO	18	2	10	2	1
		痙攣発作	205	207	3	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		転倒	213	214	2	MILD	NO	18	2	1	2	1
		上気道感染	230	242	13	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		嘔吐	237	242	6	MILD	NO	18	2	10	2	1
		栄養補給不耐性	237	242	6	MILD	NO	18	2	1	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
		低血圧	237	237	1	MILD	NO	18	2	1	2	1
		上気道感染	287	295	9	MILD	NO	18	2	10	2	1
		てんかん重積状態	289	－	－	MILD	NO	18	2	10	1	1
USA/[redacted]	[redacted]M/M/Bl	心不全	52	55	4	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		急性呼吸不全	107	111	5	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		ウイルス性気管支炎	121	125	5	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		呼吸不全	133	136	4	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		発熱	331	333	3	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		急性呼吸不全	383	387	5	SEVERE	NO	18	4	1	2	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Bl	うっ血性心不全	169	178	10	MODERATE	NO	18	4	1	2	1
		呼吸窮迫	215	216	2	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	インフルエンザ性肺炎	14	30	17	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	頚部腫瘤	46	－	－	MILD	NO	18	2	10	3	1
USA/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	胸水	241	246	6	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		肺水腫	241	246	6	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		心不全	241	310	70	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		肺水腫	275	287	13	MODERATE	NO	18	4	10	2	1
		心停止	294	310	17	SEVERE	NO	18	5	10	2	1
		脳症	296	310	15	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
USA/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	心不全	353	354	2	SEVERE	NO	18	999	1	2	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	RS ウイルス細気管支炎	44	47	4	MILD	NO	18	2	10	4	1
		栄養障害	83	87	5	MILD	NO	18	2	1	2	1
Age group 3a: 1 month to < 2 years, Enalapril												
CHE/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	細気管支炎	66	70	5	MILD	NO	18	2	1	2	1
		胃腸炎	81	82	2	MILD	NO	18	2	1	2	1
CHN/[redacted]	[redacted]M/M/As	マイコプラズマ性肺炎	80	92	13	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
DEU/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	ワクチン接種合併症	-7	-6	2	MILD	NO	18	999	10	2	0
		嘔吐	77	79	3	MODERATE	NO	18	2	1	2	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
		体重減少	80	88	9	MILD	NO	18	2	10	2	1
		体重増加	248	256	9	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		心不全	342	356	15	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
HRV/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	皮下組織膿瘍	22	31	10	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		心筋症	84	85	2	MILD	NO	18	2	1	2	1
		心筋症	171	175	5	MILD	NO	18	2	1	2	1
		心不全	189	196	8	MILD	NO	18	2	1	2	1
		心不全	198	216	19	MODERATE	NO	18	2	1	2	1
		嘔吐	288	295	8	MILD	NO	18	5	1	2	1
		倦怠感	297	393	97	MILD	NO	18	999	1	2	1
		うっ血性心不全	384	393	10	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
JPN/[redacted]	[redacted]M/F/As	尿路感染	40	57	18	MILD	NO	18	2	10	2	1
POL/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	心不全	99	―	―	MODERATE	NO	18	4	10	997	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	嘔吐	12	13	2	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		完全房室ブロック	79	87	9	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		激越	143	146	4	MILD	NO	18	2	1	2	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	嘔吐	85	93	9	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
		過小食	85	93	9	MODERATE	NO	18	2	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]M/M/Ca	呼吸窮迫	85	117	33	SEVERE	NO	18	5	10	5	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Ca	低血糖	244	246	3	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
USA/[redacted]	[redacted]M/F/Uk	ウイルス性敗血症	100	141	42	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		急性心不全	100	181	82	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		播種性血管内凝固	101	103	3	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		腎不全	101	105	5	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		呼吸不全	101	166	66	SEVERE	NO	18	2	10	2	1
		痙攣発作	103	105	3	SEVERE	NO	18	4	10	2	1
		脳損傷	104	196	93	SEVERE	NO	18	5	1	5	1
		呼吸不全	190	196	7	SEVERE	NO	18	999	1	5	1

Country/ Patient	Age/Sex/Race	PT	Start Day	End Day	Duration (days)	Severity	RST	AEC	ATSM	MTT	Outcome	Allocation
		腎不全	193	196	4	SEVERE	NO	18	999	10	5	1
		高カリウム血症	193	195	3	SEVERE	NO	18	999	10	2	1
		急性心不全	194	196	3	SEVERE	NO	18	999	10	5	1
		心停止	196	196	1	SEVERE	NO	18	999	1	5	1
USA[redacted]	[redacted]M/F/As	心不全	68	88	21	SEVERE	NO	18	5	10	4	1
		細気管支炎	185	196	12	MILD	NO	18	999	10	4	1
		心移植拒絶反応	218	235	18	SEVERE	NO	18	999	10	2	1

Source: B2319-Listing 14.3.2-2.2

Age (age at randomization): Y=year, M=month. Sex: M=Male, F=Female. Race: Ca=Caucasian, Bl=Black, As=Asian, Uk=Unknown, Na=Native American, Ot=Other.

Day is relative to First Dose of Double-Blind Study Medication. Duration=End Date-Start Date+1 Day, based on the imputed dates.

RST=Relationship to Study Treatment.

AEC (Adverse Event Classification): 18=No adjudication required, 19=Angioedema, adjudicate, 20=Not angioedema, adjudicate.

ATSM (Action Taken with Study Medication): 1=DOSE INCREASED, 2=DOSE NOTCHANGED, 3=DOSE REDUCED, 4=DRUG INTERUPTED, 5=DRUG WITHDRAWN, 997=UNKNOWN, 999=NOT APPLICABLE.

MTT (Medication or Therapies Taken): 1=NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10=CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

Outcome: 1=NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, 2=RECOVERED/RESOLVED, 3=RECOVERING/RESOLVING, 4=RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, 5=FATAL, 997=UNKNOWN.

Allocation: 0=not treatment emergent, 1=treatment emergent.

4.1.2 B2314 試験（PARADIGM-HF）（参考資料）

1.13.1-1-2.7.6-B2314 試験参照

4.2 非対照試験

該当なし

4.3 その他の臨床試験

該当なし

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では，安全性の評価資料とした B2319 試験（PANORAMA-HF）での，LCZ696 群のすべての死亡及び LCZ696 群の日本人被験者で認められた重篤な有害事象の叙述を示す。同一被験者に死亡に至った事象と重篤な有害事象が発現した場合は，死亡の項に併せて重篤な有害事象の叙述を示した。なお，Part 1 では死亡は報告されなかった。日本人被験者は Part 2 のみ参加した。

5.1 B2319 試験（PANORAMA-HF）Part 2（死亡）

被験者 IND/[redacted] - 死亡：呼吸困難，重篤な有害事象：呼吸困難

年齢グループ：Group 1

被験者背景：1[redacted] 歳，女児，Asian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡（うっ血性心不全），心不全の悪化

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，主な病因 - 虚血，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 25%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - 2037 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：enalapril 2.5 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

その他の前治療薬又は併用薬：furosemide，carvedilol

Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），本被験者はランダム化され，小児 LCZ696 用量 Level 1 を初回投与された。同日，III 音が認められ，NYHA 心機能分類はクラス III と判定された。同日のバイタルサインは SBP/DBP 110/80 mmHg 及び心拍数 94 beats/min であった。Day 17（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 1 を Level 2 に増量した。バイタルサインは SBP/DBP 122/72 mmHg 及び心拍数 78 beats/min であった。

Day 29（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），関連する徴候又は症状は認められず，NYHA 心機能分類はクラス II と判定された。バイタルサインは SBP/DBP 82/47 mmHg 及び心拍数 95 beats/min であった。

Day 70（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），軽度の呼吸困難（非重篤）が発現し，lansoprazole 及び paracetamol の投与が開始された。治験薬に対する変更はなかった。Day 71（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），呼吸困難は消失した。Day 95（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2 を Level 3 に増量した。同日，III 音が認められ，NYHA 心機能分類はクラス II と判定された。バイタルサインは SBP/DBP 91/54 mmHg 及び心拍数 100 beats/min であった。

Day 185（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），中等度の肝腫大が発現し，lansoprazole が投与された。同日，治験担当医師は，被験者の徴候及び症状に基づき，心不全の悪化による非重篤な肝腫大が認められ

たことを報告した。本イベント時に，腹部膨満感，栄養補給不耐性，嘔吐，体重減少，及び肝腫大が認められた。心不全の悪化のため furosemide が増量され，hydrochlorothiazide 及び acetylsalicylic acid が追加投与された。

Day 218（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），肝腫大のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は Day 217（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

Day 244（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），治験薬の最終投与から 27 日後，肝腫大は消失した。同日，高度の息切れ（呼吸困難）により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

心不全に対する治療報告があったことから，肝腫大は外部の独立したエンドポイント判定委員会（Clinical Endpoint Committee，以下 CEC）により「心不全の悪化（入院の必要なし）」に該当すると判断された。また，死因はうっ血性心不全（心原性ショック）であると判断された。

治験担当医師は，肝腫大は治験薬と関連あり，呼吸困難は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 IND/[redacted] - 死亡：心肺停止，重篤な有害事象：心肺停止

年齢グループ：Group 1

被験者背景：1[redacted] 歳，男性，Asian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡（心原性ショック），心不全の悪化 2 回

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，主な病因 - 虚血，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 30%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） - 6959 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

既往歴：甲状腺機能低下症

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：enalapril 2.5 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

その他の前治療薬又は併用薬：acetylsalicylic acid，furosemide，carvedilol

Day 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者はランダム化され，小児 LCZ696 用量 Level 1 を初回投与された。同日，関連する徴候又は症状は認められず，NYHA 心機能分類はクラス II と判定された。バイタルサインは SBP/DBP 74/68 mmHg 及び心拍数 82 beats/min であった。同日の臨床検査値は，BUN 7.1 mmol/L（RR：1.8～6.4 mmol/L），クレアチニン 70 µmol/L（RR：31～106 µmol/L），及び eGFR 76 mL/min/SA であった。

Day 14（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），中等度の腎機能障害（非重篤）が発現し，クレアチニンは 1.10 mg/dL（RR：0.6～1.3 mg/dL），eGFR は 54.44 mL/min/SA であった。Day 15（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），軽度の低血圧（非重篤）が発現し，SBP/DBP は 66/40 mmHg，心拍数は 80 beats/min であった。Day 15（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腎機能障害及び低血圧のため治験薬の投与が中断された。

Day 20（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），クレアチニンは 0.90 mg/dL（RR：0.6～1.3 mg/dL），eGFR は 66.54 mL/min/SA であった。Day 21（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腎機能障害及び低血圧は消失した。Day 22（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），小児 LCZ696 用量 Level 1 の投与が再開された。

Day 197（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），中等度の心室機能不全が発現した。心室機能不全のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は Day 196（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。Day 197（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験担当医師は，被験者の徴候及び症状に基づき，心不全の悪化による非重篤な心室機能不全が認められたことを報告した。本イベント時に，腹部膨満感，栄養補給不耐性，及び肝腫大が認められた。心不全に伴う浮腫管理のため，spironolactone 及び torasemide が投与された。

Day 309（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験薬の最終投与から 113 日後，被験者は安静時呼吸困難，労作性呼吸困難，腹部膨満感，体液貯留，末梢循環不全，X 線所見による胸水，末梢性浮腫，肝腫大，腹水，及びショック（脈拍消失及び血圧測定不能）を呈した。被験者は蘇生後に冠疾患集中治療室に移され，循環作動薬が投与された。被験者の状態は改善せず，低血圧及び無反応が継続したため直ちに挿管して人工呼吸器が装着された。尿量はゼロであった。同日，心肺停止し，心肺蘇生が実施されたが，被験者は蘇生しなかった。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

CEC による Global rank endpoint 判定で，心室機能不全（非重篤）が「心不全の悪化（ICU 以外への入院が必要）」，心肺停止が「心不全の悪化（ICU への入院が必要）」に該当すると判断された。また，死因は心原性ショックであると判断された。

死亡時点で，低血圧及び心肺停止は未消失であった。

治験担当医師は，心肺停止，心室機能不全は治験薬と関連なしと判断した。非重篤な腎機能障害は治験薬と関連ありと判断した。非重篤な低血圧は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 TUR/[redacted] - 死亡：うっ血性心不全，重篤な有害事象：発熱 2 回，悪心，鼻出血，四肢痛，心不全 2 回，労作性呼吸困難，起坐呼吸，頻呼吸，うっ血性心不全

年齢グループ：Group 1

被験者背景：[redacted] 歳，女児，Caucasian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡（うっ血性心不全），うっ血性心不全，心不全 2 回，ECMO 装着

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，主な病因 - 特発性心筋症，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 25%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） - 11720 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

既往歴：過敏症，心筋緻密化障害（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），高尿酸血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）
家族歴：心障害
ACE 阻害薬又は ARB による前治療：captopril 0.25 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），enalapril 2.5 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）
その他の前治療薬又は併用薬：furosemide，acetylsalicylic acid，carvedilol，spironolactone

ランダム化前スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査値は，クレアチニン 0.61 mg/dL（RR：0.3～0.7 mg/dL），eGFR 85.3 mL/min/SA，白血球数 11.3 cells/mm^3（RR：4.5～11 cells/mm^3），ヘモグロビン 12.4 g/dL（RR：12～15 g/dL），好中球絶対数 7.84 cells/mm^3（RR：2～7.8 cells/mm^3），ナトリウム 135 mmol/L（RR：132～145 mmol/L），カリウム 3.2 mmol/L（RR：3.4～4.7 mmol/L），カルシウム 9.3 mg/dL（RR：8.8～10.8 mg/dL），平均赤血球ヘモグロビン 26.5 g/dL（RR：25～34 g/dL），平均赤血球容積 82.1 fL（RR：75～95 fL），ヘマトクリット 38.5%（RR：34%～45%），血小板数 124 × 10^6/L（RR：150～400 × 10^6/L），赤血球数 4700 × 10^9/L（RR：4000～5200 × 10^9/L），好酸球絶対数 0.016 cells/mm^3（RR：0～1 cells/mm^3），単球絶対数 1.06 cells/mm^3（RR：0～1 cells/mm^3），リンパ球絶対数 2.2 cells/mm^3（RR：1～4 cells/mm^3），ALT 11 U/L（RR：9～26 U/L），AST 31 U/L（RR：16～37 U/L），赤血球分布幅 18.2%（RR：8%～18%），直接ビリルビン 1.06 mg/dL（RR：0～0.5 mg/dL），総ビリルビン 2.99 mg/dL（RR：0.2～1.2 mg/dL），ALP 146 U/L（RR：0～500 U/L），及びアルブミン 4.24 g/dL（RR：3.8～5.4 g/dL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本被験者はランダム化された。同日のバイタルサインは SBP/DBP 90/50 mmHg 及び心拍数 74 beats/min であった。症状として軽度の労作性呼吸困難，疲労，及び起坐呼吸（枕 1 個，高さ 10 cm）が認められ，NYHA 心機能分類はクラス II と判定されたが，肝腫大は認められなかった。Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），小児 LCZ696 用量 Level 2 を初回投与された。

Day 14（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2 を Level 3 に増量した。

Day 17（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），1 回目の発熱（体温の報告なし），悪心，及び鼻出血を発現し，被験者は耳感染と診断され，入院した。発熱，悪心，及び鼻出血のため，同日朝の治験薬投与後に治験薬の投与が中断された。発熱及び鼻出血に対して paracetamol が投与された。悪心に対する治療の報告はなかった。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），発熱，悪心，及び鼻出血は消失し，被験者は退院した。

Day 18（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），2 回目の発熱（体温の報告なし）及び右腕痛（四肢痛）のため被験者は再入院した。いずれも医学的に重要と判断された。同日の臨床検査値は，CRP 121.45（RR：0～6，単位の報告なし），白血球数 15.85 × 10^9/L（RR：4.8～10.7 × 10^9/L），好中球 68.1%（RR：43%～65%），トロポニン T 0.067 ng/dL（RR：0～0.014 ng/dL），赤血球沈降速度 129（RR：3～20，単位の報告なし），ヘモグロビン 10.7（RR：12～16，単位の報告なし），カ

ルシウム 8.73（RR：8.8～10.8，単位の報告なし），リン 2.61（RR：3.1～5.5，単位の報告なし），平均赤血球ヘモグロビン 26.2（RR：27～31，単位の報告なし），平均赤血球容積 80.7（RR：81～99，単位の報告なし），ヘマトクリット 33%（RR：37%～47%），血小板数 110 × 10^9/L（RR：130～400 × 10^9/L），赤血球数 4.09（RR：4.2～5.4，単位の報告なし），免疫グロブリン 0.07 × 10^9/L（RR：0.01～0.06 × 10^9/L），好酸球 0.6%（RR：0.9%～2.9%），単球数 1.51 × 10^9/L（RR：0.3～0.8 × 10^9/L），及びリンパ球数 3.41（RR：1.3～2.9，単位の報告なし）であった。被験者は上気道感染と診断された。発熱及び四肢痛のため治験薬の投与中断は継続された。発熱及び四肢痛に対して carvedilol，furosemide 及び gentamicin（静注），並びに ceftriaxone が投与された。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱及び四肢痛は消失し，夕方に，同用量の小児 LCZ696 用量 Level 3 の投与が再開された。Day 32（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は退院した。

Day 34（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），SBP/DBP は 100/60 mmHg，心拍数は 68 beats/min であった。症状として軽度の労作性呼吸困難，疲労，及び起坐呼吸（枕 1 個，高さ 10 cm），徴候として軽度の肝腫大が認められ，NYHA 心機能分類はクラス II と判定された。同日，クレアチニンは 1.1 mg/dL，eGFR は 48.058 mL/min/SA であり，被験者は腎機能障害（非重篤）と診断された。Day 39（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の朝の治験薬の投与後から Day 45（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）まで，腎機能障害のため治験薬の投与が中断された。Day 45（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腎機能障害は消失し，夕方に，同用量の小児 LCZ696 用量 Level 3 の投与が再開された。

Day 59（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は 1 回目の心不全の悪化，労作性呼吸困難の悪化，起坐呼吸の悪化，及び頻呼吸（呼吸数：40 breaths/min，酸素飽和度：96%）のため入院した。これらのイベント時に，症状（安静時呼吸困難，発作性夜間呼吸困難，疲労による運動耐容能低下，腹部膨満感／不快感，及び摂食時の発汗）の悪化が認められた。末梢循環不全も認められた。これらのイベント前の呼吸数は 20 breaths/min，酸素飽和度は 96%であった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），SBP/DBP は 100/60 mmHg，心拍数は 92 beats/min，ナトリウムは 143 mmol/L，カリウムは 4 mmol/L，eGFR は 75 mL/min/SA，クレアチニンは 0.7 mg/dL，ALT は 10 IU（RR：9～26 IU）であった。Day 59（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の朝の治験薬の投与後から Day 76（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）まで，心不全，労作性呼吸困難，起坐呼吸，及び頻呼吸のため治験薬の投与が中断された。Day 61（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），経皮的冠動脈形成術（診断的カテーテル，結果の報告なし）が実施された。心不全悪化に対して dobutamine（静注）及び glyceryl trinitrate も投与された。Day 62（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），心不全及び労作性呼吸困難は消失した。Day 63（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），起坐呼吸及び頻呼吸は消失し，被験者は退院した。Day 76（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），同用量の小児 LCZ696 用量 Level 3 の投与が再開された。

Day 89（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），SBP/DBP は 90/60 mmHg，心拍数は 68 beats/min であった。軽度の労作性呼吸困難，疲労，起坐呼吸（枕 1 個，高さ 10 cm），及び軽度の肝腫大が認められ，NYHA 心機能分類はクラス III と判定された。Day 90（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は心不全の悪化に続発した腹痛のため入院した。同日，中等度の肝腫大（非重篤）及び中等度の起坐呼吸（非

重篤）が認められた。これらのイベント時に，症状（安静時呼吸困難，疲労による運動耐容能低下，及び腹部膨満感／不快感）の悪化，徴候（末梢循環不全及び胸水の X 線所見）の悪化，及び肺血管うっ血の悪化が認められた。Day 91（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ASTは83 IU（RR：16～37 IU），ALT は 71 IU，平均赤血球ヘモグロビン濃度は 31.6%（RR：30%～36%），及び赤血球分布幅は20.6%であった。心不全による治験薬に対する変更はなかった。心不全，肝腫大，及び起坐呼吸に対して dobutamine（静注）及び glyceryl trinitrate が投与された。Day 96（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），心不全，肝腫大，及び起坐呼吸は消失し，被験者は退院した。

Day 97（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），被験者はうっ血性心不全による高度の腹痛（腹部膨満感／不快感の悪化及び肝腫大の悪化）のため入院した。本イベント時に，症状として安静時呼吸困難，起坐呼吸，及び疲労による運動耐容能低下が認められ，徴候として肺水腫又はラ音，頻呼吸又は呼吸数の増加，X 線所見による胸水，及び低酸素血症が認められた。うっ血性心不全のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は同日 Day 109（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の朝であった。うっ血性心不全に対して dobutamine（静注），glyceryl trinitrate，milrinone，及び dopamine が投与された。Day 112（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験薬の最終投与から 3 日後，直接ビリルビンは 1.27（RR：0～0.5，単位の報告なし），総ビリルビンは 2.2（RR：0.3～1.2，単位の報告なし），プロトロンビン時間は 16.8 s（RR：10～14.5 s），INR（国際標準比）は 1.48（RR：0.8～1.2）であった。Day 116（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験薬の最終投与から 7 日後，クレアチニンは 0.94（RR：0.3～0.7，単位の報告なし），ALT は 365（RR：9～26，単位の報告なし），AST は 335（RR：16～37，単位の報告なし），CRP は 88.7（RR：0～5，単位の報告なし），乳酸脱水素酵素は 654（RR：110～295，単位の報告なし），プロトロンビン時間は 22.8 s，及び INR は 2.04 であった。Day 117（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），ECMO が装着された。同日，プロトロンビン時間は 18.5 s（RR：10～14.5 s），INR は > 12，AST は 2759 U/L，ALT は 797 U/L，総ビリルビンは 4.05 mg/dL，直接ビリルビンは 2.77 mg/dL，アルブミンは 3.22 g/dL であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，治験薬の最終投与から 9 日後，AST は 18035 U/L，ALT は 3327 U/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），AST は 4202 U/L，ALT は 2024 U/L であった。Day 123（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験薬の最終投与から 14 日後，AST は 207 U/L，ALT は 266 U/L，ALP は 79 U/L であった。翌日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の臨床検査値は，AST 197 U/L，ALP 107 U/L，γ グルタミルトランスフェラーゼ 54 U/L（RR：4～17 U/L），総ビリルビン 19.98 mg/dL，直接ビリルビン 14.14 mg/dL，アルブミン 3.87 g/dL，及びプロトロンビン時間 17.1 s であった。

肝酵素上昇は，独立した肝臓専門医による評価を要する基準を満たしていた。同専門医は，本被験者の心不全の悪化が末期の経過と一致し，過敏症又は治験薬との関連なしと判断した。詳細は，肝臓専門医の報告書に記載する。

Day 124（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験薬の最終投与から 15 日後，うっ血性心不全により被験者は ECMO を装着中に死亡した。剖検は実施されなかった。

CEC による Global rank endpoint 判定で，1 回目の心不全及びうっ血性心不全が「心不全の悪化（ICU への入院が必要）」，2 回目の心不全が「心不全の悪化（ICU 以外の入院が必要）」に該当すると判断された。さらに，本被験者は，Category 1（治験終了時に生命維持のために VAD/ECMO/機械換気/大動脈内バルーンポンプが必要）に該当するイベントを発現したと判断された。また，死因はうっ血性心不全と判断された。

治験担当医師は，発熱 2 回，悪心，鼻出血，四肢痛，心不全 2 回，労作性呼吸困難，1 回目の起坐呼吸，頻呼吸，及びうっ血性心不全は治験薬と関連なしと判断した。非重篤な腎機能障害は治験薬と関連ありと判断した。ECMO 装着は有害事象でなかったため，治験薬との因果関係は判断されなかった。

被験者 USA[redacted] - 死亡：脳症，重篤な有害事象：肺水腫 2 回，心不全，胸水，心停止，脳症

年齢グループ：Group 3

被験者背景：[redacted] ヵ月，男児，Caucasian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡（心原性ショック），心不全，心停止，ECMO，SIMV 及び Berlin LVAD の装着

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，主な病因 - 特発性心筋症及び左室機能不全，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 28%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - 41638 pg/mL（RR：0～400 pg/mL）

既往歴：早産児（在胎期間 33～34 週），先天性心ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），心臓ペースメーカー挿入（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），心房中隔欠損症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），呼吸窮迫（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），過小食，医療機器リード損傷（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：enalapril 0.4 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

その他の前治療薬又は併用薬：acetylsalicylic acid，spironolactone，carvedilol

ランダム化前スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の心電図で，心拍数は 104 beats/min，PR は 152 ms，QRS は 134 ms，QTcF は 454 ms であった。SBP/DBP は 87/57 mmHg であった。

Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），本被験者はランダム化され，小児 LCZ696 用量 Level 1x を初回投与された。

Day 14（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 1x を Level 2x に増量した。

Day 35（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2x を Level 3x に増量した。

Day 91（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 3x を Level 4x に増量した。

Day 105（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 4x を Level 5x に増量した。

発熱（華氏 102 度）及び 1 日に 5～6 回の下痢が発現した。Day 241（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頻呼吸が発現し，被験者は救急診療を受診した。同日，1 回目の心不全の悪化のため入院した。これらのイベント時に，労作性呼吸困難，安静時呼吸困難，疲労による運動耐容能低下，栄養補給不耐性／嘔吐／体重減少，及び体液貯留が認められた。肺水腫又はラ音，頻呼吸又は呼吸数の増加，X 線所見による肺水腫，及び胸水も認められた。同日，NT-proBNP は 17742.8 pg/mL（ULN：100 pg/mL）であった。同日，胸水（中等度）及び肺水腫が発現した。入院中，呼吸数の増加が認められたが，バイタルサインは正常であり，身体所見で肋骨下及び胸骨上陥没と診断された。胸水に対して furosemide 及び chlorothiazide が，肺水腫に対して furosemide が投与された。Day 241（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から Day 244（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで，肺水腫，胸水，及び心不全のため，治験薬の投与が中断された。Day 242（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），断続的な喉音発生を伴う呼吸仕事量の増加が継続していた。半量の維持輸液を投与され，一晩絶食した。胸部 X 線で肺水腫及び肺底部無気肺を伴う心拡大が確認された。Day 243（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），頻呼吸が悪化し，利尿薬を増加した。同日，二相性気道陽圧（BiPAP）が装着され，dexmedetomidine の投与が開始された。胸部 X 線で肺水腫の改善，左胸水の減少，及び心拡大の変化なしが確認された。Day 244（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），BiPAP が取り外され，高流量鼻カニューレが挿入された。同日，BUN は 33（RR：5～22，単位の報告なし），BNP は 8370（単位の報告なし，RR：報告なし）であった。胸部 X 線で肺内病変を伴わない心拡大が確認された。同日の夕方，小児 LCZ696 用量 Level 5x の投与が再開された。Day 246（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），胸水及び肺水腫は消失し，被験者は退院した。

Day 275（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），肺水腫（中等度）が発現した。同日，BNP は 15242.8 pg/mL（RR：0～100 pg/mL）であり，胸部 X 線で肺水腫の悪化を伴う心拡大が確認された。被験者は入院し，肺水腫のため治験薬の投与が中断された。ペースメーカーはデュアルチャンバ型で，下限ペーシングレート 80 は記録されなかった。furosemide が投与された。Day 278（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），小児 LCZ696 用量 Level 5x の投与が再開された。Day 287（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），肺水腫は消失した。

Day 293（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），被験者は心停止及び脳症のため入院した。これらのイベント時に，労作性呼吸困難，安静時呼吸困難，疲労による運動耐容能低下，栄養補給不耐性／嘔吐／体重減少，及び体液貯留が認められた。肺水腫又はラ音，末梢循環不全，頻呼吸又は呼吸数の増加，X 線所見による肺水腫，及び肝腫大も認められた。同日，NT-proBNP は 18195.4 pg/mL（ULN：100 pg/mL），トロポニン T は 0.204 ng/L（ULN：0.045 ng/L）であった。epinephrine が投与され

た。同日の夕方，心停止のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は同日 Day 293（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の朝であった。

Day 294（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），治験薬の最終投与から 1 日後，被験者に ECMO 及び SIMV が装着された。心停止後の脳波測定のステータスは completed であった。Day 296（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），ECMO カニューレ抜去のため心血管手術室に移され，Berlin LVAD が装着された。同日，大量出血が認められ，一晩中麻痺が継続した。milrinone，heparin，及び epinephrine が投与された。

Day 296（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），治験薬の最終投与から 3 日後，脳症（高度）が発現した。Day 298（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），発熱及び頻脈（心拍数の報告なし）が発現し，被験者は人工呼吸器から離脱できなかった。Day 301（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は人工呼吸器から離脱し，PS / CPAP（プレッシャーサポート／持続陽圧換気）を装着されたが，依然として断続的な発熱が認められた。Day 303（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は再挿管された。神経状態の懸念として，発熱，頻脈，及び高血圧を伴う neuro storming の可能性が継続的に示された。Day 306（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），治験薬の最終投与から 13 日後，気胸（中等度，非重篤）が発現した。Day 310（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），気胸，心停止，及び心不全が消失した。Day 310（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），脳症により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明であった。

CEC による Global rank endpoint 判定で，1 回目及び 2 回目の急性心不全が心不全の悪化（ICU への入院が必要）に該当すると判断された。また，本被験者は，Category 1（治験終了時に生命維持のために VAD/ECMO/機械換気/大動脈内バルーンポンプが必要）に該当するイベントを発現したと判断された。死因は心血管疾患（心原性ショック）と判断された。

治験担当医師は，肺水腫 2 回，心不全，心停止，胸水，脳症は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 USA[redacted] - 死亡：心不全，重篤な有害事象：腎機能障害，心不全 2 回

年齢グループ：Group 1

被験者背景：1[redacted] 歳，男児，Caucasian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡（うっ血性心不全），心不全 2 回

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，主な病因 - 神経筋疾患，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 38%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） - 1295 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

既往歴：インスリン抵抗性，成長ホルモン欠乏症，注意欠如・多動性障害，不安（いずれも発症日不明），心筋梗塞（20[redacted] 年），インフルエンザ性肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月），アレルギー性鼻炎（原因不明），軽度の間欠性喘息，デュシェンヌ型筋ジストロフィー（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），便秘（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），うっ血性心筋症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），慢性呼吸不全，BiPAP 依存（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），浮動性めまい，側弯症（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：losartan 12.5 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），25 mg1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）
その他の前治療薬又は併用薬：Lactobacillus acidophilus，melatonin，ubidecarenone，cetirizine，Macrogol 3350，acetylsalicylic acid，furosemide，eplerenone，carvedilol

ランダム化前スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），関連する徴候又は症状は認められず，NYHA 心機能分類はクラス II と判定された。同日のバイタルサインは SBP/DBP 87/55 mmHg 及び心拍数 83 beats/min であった。同日の臨床検査値は，BUN 12 mg/dL（RR：7～18 mg/dL），クレアチニン 0.1 mg/dL（RR：0.3～0.8 mg/dL），eGFR 650.475 mL/min/SA，ナトリウム 138 mmol/L（RR：136～145 mmol/L），及びカリウム 3.7 mmol/L（RR：3.8～5.4 mmol/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本被験者はランダム化された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，既存疾患のデュシェンヌ型筋ジストロフィーのため矯正装置が装着された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1），小児 LCZ696 用量 Level 1 を初回投与された。

Day 22（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），呼吸不全のため BiPAP が装着された。

Day 27（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），関連する徴候及び症状は認められず，NYHA 心機能分類はクラス II と判定された。同日のバイタルサインは SBP/DBP 99/61 mmHg 及び心拍数 80 beats/min であった。Day 29（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 1 を Level 2 に増量した。

Day 36（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），末梢冷感及び嘔吐を伴う上肢の末梢性浮腫（いずれも非重篤）が発現した。治験薬に対する変更はなく，治療報告はなかった。同日，嘔吐は消失した。Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），末梢冷感が消失した。

Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），血中尿素増加［非重篤，BUN：33 mg/dL（ベースラインから 50%超の増加）及び血中クレアチニン増加［非重篤，0.3 mg/dL（ベースラインから 50%超の増加）が認められた。Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），NT-proBNP は 2086（単位及び RR の報告なし），eGFR は 216.83 mL/min/SA，カリウムは 3.8 mmol/L，ナトリウムは 135 mmol/L（RR の報告なし）であった。同日の来院時に，被験者の母親により，食欲減退及び尿量減少，腫脹，睡眠困難，及び腹痛（治験薬増量後の 3 回目の発現は便通後に消失）が報告された。尿量減少のため furosemide の用量を調節した。

Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），多尿（非重篤）が発現した。Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），尿検査で潜血 1+，赤血球（3～10/高倍率視野），及びグルコースが認められた。同日，BUN は 34 mg/dL，クレアチニンは 0.32 mg/dL であった。Day 47（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），低血圧（非重篤）が発現し，SBP/DBP は 70 mmHg 台/40 mmHg 台であった。同日，furosemide を減量した。Day 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），SBP/DBP は 80 mmHg 台/50 mmHg 台，NT-proBNP は 2076（単位及び RR の報告なし），BUN は 40 mg/dL，クレアチニンは 0.4 mg/dL であった。尿検査でグルコース 1000 以上（単位の報告なし）及び微量の血液が認められた。同日，被験者は腎機能悪化（腎機能障害）

のため入院した。低血圧のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は Day 47（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。Day 48（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は腎機能障害のため入院し，SBP/DBP は 80 mmHg 台/50 mmHg 台，臨床検査結果で NT-proBNP は 2076（単位の報告なし）であった。同日，末梢性浮腫は消失した。Day 49（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），尿検査でグルコース 500 以上（単位の報告なし）及び少量の血液が認められた。腎超音波検査で膀胱及び腎臓は正常で，尿路拡張，腎結石，及び局所的な腎異常は認められなかった。Day 50（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），血中尿素増加，血中クレアチニン増加，多尿，及び腎機能障害は消失し，BUN は 24 mg/dL，クレアチニンは 0.2 mg/dL であった。同日，furosemide の投与は中断され，被験者は退院した。

Day 54（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），BNP は 246.7 pg/mL（ULN：100 pg/mL）であった。同日，前回減量した用量で furosemide の投与が再開された。Day 58（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），治験薬の最終投与から 11 日後，被験者は 1 回目の心不全のため入院した。本イベント時に，疲労による運動耐容能低下，末梢循環不全（下肢冷感），末梢性浮腫の悪化，交互脈（聴診による心拍数よりも触診による脈拍数の方が少ない），間欠性の S3 ギャロップ，及び低血圧（SBP/DBP 80/41 mmHg，心拍数 90 beats/min）が認められた。Day 58（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の心電図で，異所性調律を伴う心房性期外収縮で現れる頻回の不整脈が認められ，低心拍出量の懸念もあった。同日，BNP は 247 pg/mL（RR：最大 100 pg/mL），BUN は 14 mg/dL，クレアチニンは 0.2 mg/dL，カリウムは 3.2 mmol/L であった。Day 59（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），カリウムは 4 mmol/L，BUN は 22 mg/dL，クレアチニンは 0.2 mg/dL であった。eplerenone の投与は中止された。不整脈に対して potassium chloride が投与され，furosemide，acetylsalicylic acid，及び carvedilol の投与が継続された。Day 59（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），心不全は消失した。Day 60（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は退院した。

Day 65（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者の活力が高まり，尿量は良好で，腫脹の懸念はなかった。同日，SBP は 83 mmHg，BNP は 199（単位及び RR の報告なし）であった。Day 68（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），関連する徴候及び症状は認められず，NYHA 心機能分類はクラス III と判定された。同日のバイタルサインは SBP/DBP 83/50 mmHg 及び心拍数 88 beats/min であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，心不全の症状はほとんど認められず（詳細の報告なし），BNP 上昇（635，単位及び RR の報告なし）のため losartan の投与が開始された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，BNP は 819（単位及び RR の報告なし）で，chlorothiazide の投与が開始された。chlorothiazide の投与の翌日，利尿が増加したが，BiPAP を装着しても浮動性めまい，頭痛，胃痙攣，食欲不振，及び息切れが発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，chlorothiazide の投与が中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，治験薬の最終投与から 85 日後，被験者は心拍出量低下の進行性症状を再度呈し，2 回目の心不全と診断された。同日の BNP は 513.6 pg/mL（ULN：100 pg/mL）であった。本イベント時に，起坐呼吸，発作性夜間呼吸困難，腹部膨満感／不快感の悪化，栄養補給不耐性／嘔吐／体重減少，交互脈，食欲不振，頭痛，体液貯留の悪化，及び末梢性浮腫の悪化が認められた。これらの症状により経口薬による心不全の治療ができないため，高度治療（milrinone，VAD）が検討された。被験者と家族は入院を拒否し，緩和ケア及びホスピスケアを選択した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，治験薬の最終投与から 108 日後，うっ血性心不全により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。その他の死因は，デュシェンヌ型筋ジストロフィーに続発した既存の心不全の進行であった。

CEC による Global rank endpoint 判定で，2 回の心不全は心不全の悪化（1 回目：ICU 以外への入院が必要，2 回目：入院の必要なし）に該当すると判断された。また，死因は心血管疾患（うっ血性心不全）と判断された。血管浮腫判定委員会による判定で，末梢性浮腫が血管浮腫又は血管浮腫様の事象に該当しないと判断された。

治験担当医師は，多尿，腎機能障害は治験薬と関連ありと判断した。腎機能障害が治験薬と関連ありとする根拠は，いずれの症状も治験薬を Level 2 まで漸増した後に発現，持続したため，並びに前回の尿検査では認められなかった糖尿が新たに認められたためとした。また，2 回の心不全は治験薬と関連なしと判断した。2回の心不全が治験薬と関連なしとする根拠は，2回の心不全が発現する前に治験薬の投与が中止されていたためとした。さらに，非重篤な低血圧は治験薬と関連ありと判断した。うっ血性心不全は有害事象でなかったため，治験薬との因果関係は判断されなかった。

被験者 TWN/[redacted] - 死亡：急性呼吸不全，重篤な有害事象：うっ血性心不全，急性呼吸不全

年齢グループ：Group 2

被験者背景：[redacted] 歳，男児，Asian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡［心血管疾患以外（悪性腫瘍），うっ血性心不全］

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，主な病因 - 後天性／化学療法，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 33.5%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - 2419 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

既往歴：尿路感染，血尿（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），高リン血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），正球性貧血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

合併症：急性骨髄性白血病，血小板減少症（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），汎血球減少症，発熱性好中球減少症（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：captopril 25 mg 1 日 3 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

その他の前治療薬又は併用薬：bactrim，抗腫瘍薬の併用（fludarabine，cytarabine，idarubicin，G-CSF），dexamethasone phosphate，fluconazole，ceftazidime，chloral hydrate，furosemide，paracetamol，spironolactone，ubidecarenone，granisetron，ondansetron，digoxin

Day 1（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），本被験者はランダム化され，小児 LCZ696 用量 Level 1 を初回投与された。バイタルサインは SBP/DBP 102/63 mmHg 及び心拍数 132 beats/min であった。同日の臨床検査値は，アルブミン 49 g/L（RR：32～55 g/L），重炭酸塩 14 mmol/L（RR：22～32 mmol/L），ヘモグロビン 116 g/L（RR：105～138 g/L），赤血球数 4.04×10^{12}/L（RR：4～5×10^{12}/L），及び白血球数 3.49×10^{9}/L（RR：5.3～12.5×10^{9}/L）であった。

Day 15（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 1 を Level 2 に増量した。

Day 29（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2 を Level 3 に増量した。同日，Ross 機能分類はクラス I と判定された。

Day 84（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 3 を Level 4 に増量した。

Day 114（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から，呼吸異常（荒い呼吸）のため治験薬の投与は中断された。Day 123（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），担当医師の判断により，小児 LCZ696 用量 Level 3 に減量して投与が再開された。Day 171（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），急性骨髄性白血病のため被験者は骨髄移植を受けた。

Day 222（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），Ross 機能分類はクラス II と判定された。Day 226（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），急性骨髄性白血病の管理のため被験者は入院した。Day 248（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），急性腎障害（高度）が発現した。

Day 236（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），急性骨髄性白血病 FAB2（非重篤）の中等度の進行が認められた。Day 257（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左室収縮機能障害（軽度），肝脾腫大（軽度），腸管運動低下（軽度），排尿困難（高度），腹部膨満（中等度），及び心嚢液貯留（中等度）が報告された。同日，心エコー検査で，左室拡張，左室収縮機能低下，及び駆出率 47.8%が示された。X 線で正常なエコー輝度を伴う肝腫大，脾腫，腸管運動低下，並びに直腸及び下行結腸の腸管ループ拡大が確認された。被験者はフォーリーカテーテルを留置した。

Day 258（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），高度の心原性ショック及びうっ血性心不全（中等度）を発現し，NYHA 心機能分類はクラス III と判断された。同日，被験者は入院した。浮腫及び肺への体液貯留が認められ，呼吸困難が発現した。中心静脈カテーテルが留置された。うっ血性心不全のため，Day 262（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の夕方から治験薬の投与が中断された。

Day 263（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），急性呼吸不全（高度），鼻出血，心停止，呼吸困難（いずれも高度，非重篤），及び口腔内出血（軽度，非重篤）が発現した。同日，実施医療機関で実施した臨床検査値は，アルブミン 3.76 g/dL（RR：2.8～5.4 g/dL），重炭酸塩 22.2 mmol/L（RR：19～25 mmol/L），BNP 2489 pg/mL（RR：0～125 pg/mL），CRP 191.32 mg/L（RR：0～0.15 mg/L），ヘモグロビン 7.6 g/dL（RR：10.1～13.4 g/dL），平均赤血球ヘモグロビン 27.8 pg（RR：23.7～29.2 pg），平均赤血球ヘモグロビン 35.5 g/dL（RR：33.8～35.6 g/dL），pCO_2 47.7 mmHg（RR：20～31 mmHg），pH 7.286（RR：4.6～8.0），pCO_2 38.4 mmHg（RR：80～100 mmHg），血中赤

血球数 2.73 × 10^6/μL（RR：4.3～6.1 × 10^6/μL），血中網状赤血球 0.1%（RR：1%～2.5%），及び白血球数 62.19 × 10^3/μL（RR：3.9～10.6 × 10^3/μL）であった。被験者は気管内挿管及び心臓マッサージを受けた。teicoplanin，voriconazole，milrinone，celecoxib，daptomycin，dopamine，micafungin，trichlormethiazide，及び cytarabine が投与された。同日，急性呼吸不全により被験者は死亡し，治験薬の最終投与日は Day 262（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の朝であった。剖検は実施されなかった。

CEC による Global rank endpoint 判定で，うっ血性心不全は，心不全の徴候及び症状が不十分であったため，心不全に該当しないと判断された。また，死因は心血管疾患以外で，悪性腫瘍と判断された。

死亡時に，左室収縮機能障害，急性腎障害，肝脾腫大，腸管運動低下，排尿困難，心嚢液貯留，心原性ショック，うっ血性心不全，鼻出血，心停止，呼吸困難，及び口腔内出血は未消失であった。

治験担当医師は，うっ血性心不全，急性呼吸不全は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 CHN/[redacted] - 死亡：心停止，重篤な有害事象：心停止

年齢グループ：Group 1

被験者背景：1[redacted] 歳，女児，Asian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡［突然死（最後に生存が確認されて 1 時間未満）］

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，主な病因 - 左室心筋緻密化障害，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 39%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - 783 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

合併症：心房中隔欠損症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：報告なし

その他の前治療薬又は併用薬：ubidecarenone，digoxin，potassium chloride，levocarnitine，spironolactone，furosemide，trimetazidine，metoprolol succinate

スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の心電図で，心拍数は 78 beats/min，PR は 140 ms，QT は 400 ms，QRS は 90 ms，QTcF は 436.18 ms であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，本被験者はランダム化された。Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），小児 LCZ696 用量 Level 1 を初回投与された。

Day 16（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 1 を Level 2 に増量した。

Day 38（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2 を Level 3 に増量した。

Day 58（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 3 を Level 4 に増量した。

Day 65（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），軽度の狭心症が発現し，Day 82（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に消失した。Day 86（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），狭心症のため小児 LCZ696 用量 Level 4 を Level 3 に減量した。

Day 100（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），被験者は突然失神し，救急搬送が要請された。瞳孔拡大が認められ，心拍は認められなかった。被験者は心停止（高度）と診断された。心肺蘇生が 30 分以上実施されたが，明らかな効果はなかった。心停止により被験者は死亡し，治験薬の最終投与日は同日であった。剖検は実施されなかった。

CEC により，死因は突然心停止と判断された。

治験担当医師は，心停止は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 CHN/[redacted] - 死亡：突然死，重篤な有害事象：突然死

年齢グループ：Group 2

被験者背景：[redacted] 歳，男児，Asian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：死亡［突然死（最後に生存が確認されて 1 時間以上 24 時間未満）］

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，主な病因 - 特発性心筋症，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 27%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - 6417 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

既往歴：肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），不整脈（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），肺動脈弁閉鎖不全症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），ショック（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），敗血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

合併症：僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症，肺動脈性肺高血圧症（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），大脳動脈塞栓症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），大動脈弁閉鎖不全症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：captopril 3 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），5 mg 1 日 3 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），3.125 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

その他の前治療薬又は併用薬：fosinopril sodium 5 mg 1 日 1 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ランダム化前スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の心電図で，心拍数は 85 beats/min，QTcF は 429 ms，PR は 165 ms，QT は 382 ms，QRS は 102 ms であった。

Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），本被験者はランダム化され，小児 LCZ696 用量 Level 1 を初回投与された。

Day 15（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 1 を Level 2 に増量した。

Day 29（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2 を Level 3 に増量した。

Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 3 を Level 4 に増量した。

治験薬の直近投与日は Day 47（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。同日，被験者は自宅で遊んでいる最中に突然嘔吐し，心停止となった。被験者は救急診療を受診し，心肺蘇生法が実施された。被験者は入院し，人工呼吸器が装着された。sodium bicarbonate 及び epinephrine hydrochloride が投与された。突然死により被験者は死亡した。治験薬の最終投与日は同日であった。剖検は実施されなかった。

CEC により，死因は心血管突然死と判定された。

治験担当医師は，突然死は治験薬と関連なしと判断した。

5.2 B2319 試験（PANORAMA-HF）Part 2（日本人での重篤な有害事象）

被験者 JPN[redacted] - 重篤な有害事象：肺炎

年齢グループ：Group 2

被験者背景：[redacted] 歳，女児，Asian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：なし

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，主な病因 - 特発性心筋症，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス III，LVEF - 38%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - 249 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

既往歴：酸素療法，心室性期外収縮（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：enalapril 1 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

その他の前治療薬又は併用薬：trichlormethiazide，furosemide，spironolactone，carvedilol

ランダム化前スクリーニング時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査値は，白血球数 $7 \times 10^3/\mu L$（RR：5.3～12.5 $\times 10^3/\mu L$）及び好中球絶対数 $3.01 \times 10^3/\mu L$（RR：2.1～8.9 $\times 10^3/\mu L$）であった。

Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），本被験者はランダム化され，小児 LCZ696 用量 Level 1 を初回投与された。同日，座位 SBP/DBP は 99/63 mmHg，座位心拍数は 123 beats/min であり，Ross 機能分類はクラス III と判定された。

Day 15（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 1 を Level 2 に増量した。

Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2 を Level 3 に増量した。

Day 57（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 3 を Level 4 に増量した。

Day 85（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），座位 SBP/DBP は 97/56 mmHg，座位心拍数は 120 beats/min であり，Ross 機能分類はクラス II と判定された。

Day 219（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），急性気管支炎（非重篤）が発現した。clarithromycin，cyproheptadine，L-carbocysteine，salbutamol sulfate，cromoglicate sodium，及び tipepidine hibenzate が投与された。Day 228（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），気管支炎は消失した。

Day 327（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），38.5°C の発熱及び咳嗽が発現し，同日，被験者は気管支肺炎（肺炎）と診断された。Day 329（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），症状が改善しなかったため，被験者は小児科を受診し，血液検査及び心エコー検査が実施された。同日，CRP は 6.481 mg/dL（RR の報告なし），白血球数は $10.4 \times 10^3/mm^3$（RR：3.3～$8.6 \times 10^3/mm^3$）であり，胸部 X 線で軽度の浸潤が認められた。この来院時，被験者の状態は良好に見え，血行動態は安定していたため，被験者は帰宅した。Day 330（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），被験者は発熱の悪化及び咳嗽のため小児科を再度受診した。同日，CRP は 5.167 mg/dL（高値，RR の報告なし），白血球数は $6.8 \times 10^3/mm^3$，酸素飽和度は 93%～95%（酸素 1 L/min）であり，通常よりも低い酸素濃度の要因は気管支肺炎であることが示唆された。Day 330（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），肺炎のため被験者は入院した。肺炎による治験薬の変更はなかった。ceftriaxone sodium，Solita-T1（glucose-sodium chloride-sodium lactate)，Solita-T2（potassium chloride-sodium phosphate dibasic-sodium phosphate-sodium chloride-glucose-sodium lactate），prednisolone sodium succinate（いずれも静注），cyproheptadine，ambroxol hydrochloride，L-carbocysteine，tipepidine hibenzate，Spektramox（amoxicillin trihydrate-clavulanate potassium），pranlukast，salbutamol sulfate，cromoglicate sodium，tulobuterol，azithromycin，及び budesonide が投与された。Day 334（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），心エコーで駆出率（EF）は 50%であった。Day 335（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），CRP は 0.221 mg/dL（高値，RR の報告なし），白血球数は $5.9 \times 10^3/mm^3$（正常値）であった。Day 336（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），症状は軽快し，被験者は退院した。

被験者は，治験実施計画書に従い，治験薬の投与を終了した。治験薬の最終投与日は Day 364（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），治験の終了日は Day 365（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

Day 365（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日），肺炎は消失した。

治験担当医師は，肺炎は治験薬と関連なしと判断した。

被験者 JPN[redacted] - 重篤な有害事象：腸重積症，大脳基底核梗塞，脳梗塞

年齢グループ：Group 2

被験者背景：[redacted] 歳，男児，Asian

投与群：LCZ696

Global rank endpoint に該当する臨床イベント：なし

心不全の状態：診断日 - 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，主な病因 - 特発性心筋症，スクリーニング時の NYHA / Ross 機能分類 - クラス II，LVEF - 44%，NT-proBNP（中央検査，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） - 2449 pg/mL（RR：5～124 pg/mL）

既往歴：食物アレルギー（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），川崎病（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），房室ブロック及び心筋症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），心臓ペースメーカー挿入（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），左後頭脳梗塞（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

ACE 阻害薬又は ARB による前治療：enalapril 0.25 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），0.5 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），0.75 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），0.25 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），0.5 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），0.75 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），1 mg 1 日 2 回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

その他の前治療薬又は併用薬：carvedilol，furosemide，spironolactone，tolvaptan

ランダム化前スクリーニング時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の心電図で，QTcF は 435 ms，平均 QRS は 116 ms，平均 PR は 282 ms，心拍数は 85 beats/min であった。バイタルサインは仰臥位 SBP/DBP 109/67 mmHg 及び仰臥位心拍数 91 beats/min であった。

Day 1（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），本被験者はランダム化され，小児 LCZ696 用量 Level 2 を初回投与された。同日，仰臥位 SBP/DBP は 88/52 mmHg，仰臥位心拍数は 90 beats/min であり，Ross 機能分類はクラス II と判定された。

Day 15（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の夕方から，治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 2 を Level 3 に増量した。

Day 57（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の夕方から，治験実施計画書に従い，小児 LCZ696 用量 Level 3 を Level 4 に増量した。

Day 124（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腹痛が発現した。同日，X 線検査及び注腸コロノグラフィーが実施され，被験者は腸重積症と診断され，入院した。CRP は 0.03 mg/dL（RR の報告なし）であり，心エコーに異常はなかった。Day 124（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腸重積症のため治験薬の投与は中断された。すべての経口薬の投与が中止され，絶食による経過観察が行われた。Veen-D が静脈内投与され，腸重積症の非観血的整復術が実施された。採血，超音波検査，及び腹部 X 線検査が実施された（実施日不明，結果不明）。Day 125（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），腸重積症は消失し，経口摂

食開始後の腹部症状の悪化はなく，排便が確認されたため，被験者は退院した。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の朝，同用量の小児 LCZ696 用量 Level 4 の投与が再開された。

Day 129（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者の左手の動きがぎこちないことに被験者の親が気付いた。Day 130（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頭部 CT が実施され，被験者は大脳基底核梗塞と診断され，入院した。同日，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 29.7（RR，単位の報告なし），フィブリノゲンは 236 mg/dL（RR：160～350 mg/dL），プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）は 1.07（RR：0.85～1.15，単位の報告なし），D ダイマーは 0.5（RR，単位の報告なし），プロトロンビン比は 1.07（RR：0.85～1.15，単位の報告なし），プロトロンビン時間は 12.5（RR：10～13，単位の報告なし），プロトロンビン活性は 87.7%（RR：70%～130%）であった。大脳基底核梗塞による治験薬の変更はなかった。Veen-D（静注）及び warfarin（経口）の投与が継続された。入院中の Day 134（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頭部 CT スキャンで右大脳基底核に等吸収域が確認されたが変化はなく，検査で脳梗塞が確認された。Day 137（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），唾液分泌過多，左関節バイアス，右半側空間無視の所見があり，会話は認められなかった。同日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），頭部 CT で左中大脳動脈（脳梗塞）の確定診断が示され，入院期間が延長した。同日，APTT は 29.4（単位の報告なし），フィブリノゲンは 230 mg/dL，PT-INR は 1.07（単位の報告なし），D ダイマーは 0.5 µg/mL，プロトロンビン比は 1.07（単位の報告なし），プロトロンビン時間は 12.5（単位の報告なし），プロトロンビン活性は 87.7%であった。脳梗塞のため治験薬の投与が中止され，治験薬の最終投与日は Day 137（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。Veen-D（静注）及び warfarin（経口）の投与が継続され，脳梗塞に対して edaravone，heparin（いずれも静注），ascorbic acid with biotin，及び calcium carbonate が投与された。

Day 140（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），治験薬の最終投与から 3 日後，下痢（非重篤）が発現した。*Bifidobacterium* が投与された。

Day 148（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），治験薬の最終投与から 11 日後，治験での検査が被験者の負担となるため，被験者の親／保護者が同意を撤回し，被験者の治験が中止された。最終治験来院日は Day 148（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

Day 162（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は良好な経過で退院した。

入手可能な最終報告の時点で，大脳基底核梗塞，脳梗塞は未消失であり，下痢は軽快中であった。

治験担当医師は，腸重積症，大脳基底核梗塞，脳梗塞は治験薬と関連なしと判断した。

6 付録

6.1 日本人被験者一覧（PANORAMA-HF）

日本人被験者の被験者背景（基礎疾患，年齢，体重，併用薬，薬物以外による治療）及び試験成績（投与群／治験薬の投与状況，有効性評価，有害事象，心電図）について，被験者ごとに以下に示す。

6.1.1 Treatment：LCZ696 群

＜Modified age group: Group 1（6 歳～18 歳未満）＞

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
LCZ696	Group 1	1[redacted]Y/M/As	6[redacted]

既往歴	－
合併症	ベッカー型筋ジストロフィー，季節性アレルギー
薬物以外による治療	－

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Cefteram Pivoxil	CEFTERAM PIVOXIL
	Dantrolene Sodium Hydrate	DANTROLENE SODIUM
	Epinastine Hydrochloride	EPINASTINE HYDROCHLORIDE
	Eve A tablets	EVE A
	L-Carbocisteine	L-CARBOCYSTEINE
	Olopatadine Hydrochloride	OLOPATADINE HYDROCHLORIDE
	PA TABLETS	PA

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
1.6	TABLET	BID	3.2	AS PER PROTOCOL	1	15	－	－
2.3	TABLET	BID	4.6	AS PER PROTOCOL	15	29	Yes	－
3.1	TABLET	BID	6.2	AS PER PROTOCOL	29	352	Yes	－

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
4	4	2030.07995

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	–	–
Week 0	CLASS II	–	–
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Unchanged	0
Week 24	CLASS II	Unchanged	0
Week 36	CLASS II	Unchanged	0
Week 52	CLASS II	Unchanged	0

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C2	–	–
Week 4	C2	Unchanged	0
Week 12	C2	Unchanged	0
Week 24	C2	Unchanged	0
Week 36	C2	Unchanged	0
Week 52	C2	Unchanged	0

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	89.13	–
Week 12	92.39	3.26
Week 24	85.87	−3.26
Week 36	90.22	1.09
Week 52	90.22	1.09

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	78.26	–
Week 12	96.74	18.48
Week 24	80.43	2.17
Week 36	89.13	10.87
Week 52	88.04	9.78

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	No Change
Week 24	No Change
Week 36	No Change
Week 52	No Change

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	226	1.00
Week 4	182	0.81
Week 12	152	0.67
Week 52	204	0.90

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
上咽頭炎	No	MILD	No	68	73	6	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	No	MODERATE	No	169	353	185	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	No	MODERATE	No	169	353	185	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
頭痛	No	MODERATE	No	291	301	11	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1 = NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10 = CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−2	53	No
	353	50	No
PR DURATION (msec)	−2	115	No
	353	112	No
QRS DURATION (msec)	−2	108	No
	353	110	No
QTcF (msec)	−2	416	No
	353	395	No
QT DURATION (msec)	−2	432	No
	353	419	No

Day is relative to date of randomization.

<Modified age group: Group 2a（1 歳～6 歳未満）>

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
LCZ696	Group 2a	[redacted]Y/F/As	1[redacted]

既往歴	―
合併症	酸素療法，心室性期外収縮
薬物以外による治療	―

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Acetaminophen	PARACETAMOL
	Ambroxol Hydrochloride	AMBROXOL HYDROCHLORIDE
	Azithromycin Hydrate	AZITHROMYCIN
	Budesonide	BUDESONIDE
	CLAVAMOX Combination Dry Syrup for Pediatric	AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM
	Cefditoren Pivoxil	CEFDITOREN PIVOXIL
	Ceftriaxone Sodium Hydrate	CEFTRIAXONE SODIUM
	Clarithromycin	CLARITHROMYCIN
	Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate	CYPROHEPTADINE HYDROCHLORIDE
	Heparinoid	HEPARINOID
	Influenza HA vaccine	INFLUENZA VACCINE
	L-Carbocisteine	L-CARBOCYSTEINE
	Pranlukast Hydrate	PRANLUKAST
	Prednisolone Sodium Succinate	PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE
	Replas 1 lnjection	SOLITA-T1
	SOLITA-T No.2	SOLITA-T NO.2
	Salbutamol Sulfate	SALBUTAMOL SULFATE
	Sodium Cromoglicate	CROMOGLICATE SODIUM
	Tipepidine Hibenzate	TIPEPIDINE HIBENZATE
	Tulobuterol	TULOBUTEROL
	Zinc Oxide	ZINC OXIDE

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.8	LIQUID	BID	1.6	AS PER PROTOCOL	1	14	―	―
No treatment	―	―	―	SUBJECT/GUARDIAN DECISION	15	15	―	1

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
1.6	LIQUID	BID	3.2	AS PER PROTOCOL	15	18	Yes	—
No treatment	—	—	—	SUBJECT/GUARDIAN DECISION	19	19	—	1
1.6	LIQUID	BID	3.2	AS PER PROTOCOL	19	43	Yes	—
2.3	LIQUID	BID	4.6	AS PER PROTOCOL	43	57	Yes	—
3.1	LIQUID	BID	6.2	AS PER PROTOCOL	57	84	Yes	—
No treatment	—	—	—	SUBJECT/GUARDIAN DECISION	85	85	—	1
3.1	LIQUID	BID	6.2	AS PER PROTOCOL	85	364	Yes	—

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
5	5	2031

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS III	—	—
Week 0	CLASS III	—	—
Week 4	CLASS III	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Improved	−1
Week 24	CLASS II	Improved	−1
Week 36	CLASS II	Improved	−1
Week 52	CLASS II	Improved	−1

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C1	—	—
Week 4	C1	Unchanged	0
Week 12	C2	Worsened	1
Week 24	C1	Unchanged	0
Week 36	C1	Unchanged	0
Week 52	C1	Unchanged	0

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	94.44	—
Week 12	100.00	5.56
Week 24	88.89	−5.56
Week 36	82.14	−12.30
Week 52	91.67	−2.78

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	Better
Week 24	Much Better
Week 36	Much Better
Week 52	Much Better

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	249	1.00
Week 4	—	—
Week 12	100	0.40
Week 52	29	0.12

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
上咽頭炎	No	MILD	No	15	17	3	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
頭痛	No	MILD	No	19	19	1	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
湿疹	No	MILD	No	57	330	274	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	82	87	6	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	110	114	5	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	139	142	4	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	187	194	8	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
気管支炎	No	MILD	No	219	228	10	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
肺炎	Yes	MODERATE	No	327	365	39	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
接触皮膚炎	No	MILD	No	331	335	5	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1 = NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10 = CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−21	112	No
	365	109	No
PR DURATION (msec)	−21	132	No
	365	134	No
QRS DURATION (msec)	−21	71	No
	365	74	No
QTcF (msec)	−21	384	No
	365	397	No
QT DURATION (msec)	−21	318	No
	365	325	No

Day is relative to date of randomization.

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
LCZ696	Group 2a	[redacted]Y/M/As	[redacted]

既往歴	心臓ペースメーカー挿入，大脳梗塞，川崎病
合併症	房室ブロック，心筋症，食物アレルギー
薬物以外による治療	Closed reduction of intussusception (End of ileum to ascending colon)

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Bifidobacterium	BIFIDOBACTERIUM NOS
	Carvedilol	CARVEDILOL
	ENSUE LIQUID	ASCORBIC ACID W/BIOTIN/CALCIUM CARB/07421001/
	Edaravone	EDARAVONE
	Furosemide	FUROSEMIDE
	Heparin	HEPARIN
	Spirono lactone	SPIRONOLACTONE
	Tolvaptan	TOLVAPTAN
	Veen-D Inj.	VEEN D
	Warfarin Potassium	WARFARIN POTASSIUM

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
1.6	LIQUID	BID	3.2	AS PER PROTOCOL	1	15	—	—
2.3	LIQUID	BID	4.6	AS PER PROTOCOL	15	57	Yes	—
3.1	LIQUID	BID	6.2	AS PER PROTOCOL	57	124	Yes	—
No treatment	—	—	—	ADVERSE EVENT	124	124	—	1
3.1	LIQUID	BID	6.2	AS PER PROTOCOL	125	137	Yes	—
No treatment	—	—	—	ADVERSE EVENT	137	148	—	2

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
1	1	148

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	—	—
Week 0	CLASS II	—	—
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Unchanged	0
Week 24	—	—	—
Week 36	—	—	—
Week 52	—	—	—

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C2	—	—
Week 4	C2	Unchanged	0
Week 12	C2	Unchanged	0
Week 24	—	—	—
Week 36	—	—	—
Week 52	—	—	—

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	66.67	—
Week 12	65.28	−1.39
Week 24	—	—
Week 36	—	—
Week 52	—	—

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	Better
Week 24	—
Week 36	—
Week 52	—

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	2449	1.00
Week 4	1643	0.67
Week 12	2938	1.20
Week 52	—	—

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
上咽頭炎	No	MILD	No	38	52	15	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	85	106	22	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
腸重積症	Yes	MODERATE	No	124	125	2	DRUG INTERRUPTED	10	RECOVERED/ RESOLVED
大脳基底核梗塞	Yes	MODERATE	No	130	—	—	DOSE NOT CHANGED	10	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
脳梗塞	Yes	MODERATE	No	137	—	—	DRUG WITHDRAWN	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
下痢	No	MILD	No	140	—	—	NOT APPLICABLE	10	RECOVERING/ RESOLVING
湿疹	No	MILD	No	142	—	—	NOT APPLICABLE	10	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1=NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10=CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−7	85	No
PR DURATION (msec)	−7	282	No
QRS DURATION (msec)	−7	116	No
QTcF (msec)	−7	435	No
QT DURATION (msec)	−7	392	No

Day is relative to date of randomization.

<Modified age group: Group 3a（生後 1 ヵ月～1 歳未満）>

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
LCZ696	Group 3a	[redacted]M/F/As	[redacted]

既往歴	－
合併症	貧血，湿疹
薬物以外による治療	Catheterisation Cardiac

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Acetaminophen	PARACETAMOL
	Aspirin	ACETYLSALICYLIC ACID
	Cefotiam Hydrochloride	CEFOTIAM HYDROCHLORIDE
	Cefteram pivoxil	CEFTERAM PIVOXIL
	Chloral hydrate	CHLORAL HYDRATE
	Clemastine Fumarate	CLEMASTINE FUMARATE
	Fexofenadine hydrochloride	FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE
	Furosemide	FUROSEMIDE
	Heparin Sodium	HEPARIN SODIUM
	Iopamidol	IOPAMIDOL
	L-Carbocisteine	L-CARBOCYSTEINE
	Lidocaine	LIDOCAINE
	Midazolam	MIDAZOLAM
	Pentazocine	PENTAZOCINE
	SOLACET F	SOLACET F
	Spironolactone	SPIRONOLACTONE
	Sodium Chloride	SODIUM CHLORIDE
	Thiopental Sodium	THIOPENTAL SODIUM
	Tipepidine hibenzate	TIPEPIDINE HIBENZATE
	acetaminophen	PARACETAMOL
	miya bm	CLOSTRIDIUM BUTYRICUM

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.8	LIQUID	BID	1.6	AS PER PROTOCOL	1	15	－	－
1.6	GRANULE	BID	3.2	AS PER PROTOCOL	15	29	Yes	－
2.3	GRANULE	BID	4.6	AS PER PROTOCOL	29	43	Yes	－

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
3.1	GRANULE	BID	6.2	AS PER PROTOCOL	43	365	Yes	–

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
5	5	2033

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	–	–
Week 0	CLASS II	–	–
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS I	Improved	−1
Week 24	CLASS II	Unchanged	0
Week 36	CLASS II	Unchanged	0
Week 52	CLASS I	Improved	−1

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C2	–	–
Week 4	C2	Unchanged	0
Week 12	C1	Improved	−1
Week 24	C2	Unchanged	0
Week 36	C1	Improved	−1
Week 52	C1	Improved	−1

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	61.11	–
Week 12	82.22	21.11
Week 24	77.22	16.11
Week 36	89.44	28.33
Week 52	96.67	35.56

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	Much Better
Week 24	Better
Week 36	Much Better
Week 52	Much Better

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	227	1.00
Week 4	248	1.09
Week 12	255	1.12
Week 52	382	1.68

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
上咽頭炎	No	MILD	No	25	34	10	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
突発性発疹	No	MILD	No	145	153	9	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	296	304	9	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1 = NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10 = CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−14	127	No
	365	106	No
PR DURATION (msec)	−14	94	No
	365	105	No
QRS DURATION (msec)	−14	73	No
	365	73	No
QTcF (msec)	−14	321	No
	365	368	No
QT DURATION (msec)	−14	256	No
	365	310	No

Day is relative to date of randomization.

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
LCZ696	Group 3a	[redacted]M/F/As	[redacted]

既往歴	―
合併症	腎機能障害
薬物以外による治療	―

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	acetaminophen	PARACETAMOL
	aspirin	ACETYLSALICYLIC ACID
	bisoprolol	BISOPROLOL
	bukuryoingohangekobokuto	UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE
	digoxin	DIGOXIN
	furosemide	FUROSEMIDE
	spironolactone	SPIRONOLACTONE
	tolvaptan	TOLVAPTAN
	turobuterol	TULOBUTEROL

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.8	LIQUID	BID	1.6	AS PER PROTOCOL	1	14	―	―
1.2	LIQUID	BID	2.4	PHYSICIAN DECISION	15	71	Yes	―
0.8	LIQUID	BID	1.6	PHYSICIAN DECISION	71	336	Yes	―

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
4	4	2030.08

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS I	–	–
Week 0	CLASS I	–	–
Week 4	CLASS I	Unchanged	0
Week 12	CLASS I	Unchanged	0
Week 24	CLASS I	Unchanged	0
Week 36	CLASS I	Unchanged	0
Week 52	CLASS I	Unchanged	0

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C2	–	–
Week 4	C2	Unchanged	0
Week 12	C2	Unchanged	0
Week 24	C2	Unchanged	0
Week 36	C2	Unchanged	0
Week 52	C2	Unchanged	0

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	97.22	–
Week 12	100.00	2.78
Week 24	98.61	1.39
Week 36	100.00	2.78
Week 52	100.00	2.78

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	Much Better
Week 24	Better
Week 36	Better
Week 52	Better

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	394	1.00
Week 4	681	1.73
Week 12	258	0.65
Week 48	228	0.58

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
突発性発疹	No	MILD	No	144	148	5	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上気道の炎症	No	MILD	No	194	197	4	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上気道の炎症	No	MILD	No	252	259	8	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1 = NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10 = CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−7	134	No
	337	82	No
PR DURATION (msec)	−7	130	No
	337	126	No
QRS DURATION (msec)	−7	82	No
	337	90	No
QTcF (msec)	−7	322	No
	337	410	No
QT DURATION (msec)	−7	246	No
	337	384	No

Day is relative to date of randomization.

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
LCZ696	Group 3a	[redacted]M/F/As	[redacted]

既往歴	心筋症
合併症	うっ血性心筋症
薬物以外による治療	_

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Acetaminophen	PARACETAMOL
	Ambroxol Hydrochloride	AMBROXOL HYDROCHLORIDE
	BIO-THREE	BIO-THREE
	Betamethasone Valerate,Gentamicin Sulfate	VALISONE-G
	Carvedilol	CARVEDILOL
	Cefpodoxime proxetil	CEFPODOXIME PROXETIL
	Clostridium butyricum	CLOSTRIDIUM BUTYRICUM
	Erythromycin Stearate	ERYTHROMYCIN STEARATE
	Fexofenadine Hydrochloride	FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE
	Hydrocortisone	HYDROCORTISONE
	Hydrocortisone Butyrate	HYDROCORTISONE BUTYRATE
	INFLUENZA HA VACCINE	INFLUENZA VACCINE
	L-Carbocisteine	L-CARBOCYSTEINE
	L-carpocisteine	CARBOCISTEINE
	Mequitazine	MEQUITAZINE
	OXATOMIDE	OXATOMIDE
	Palivizumab	PALIVIZUMAB
	Pemirolast potassium	PEMIROLAST POTASSIUM
	Sodium Ferrous Citrate	FERROUS SODIUM CITRATE
	Tipepidine Hibenzate	TIPEPIDINE HIBENZATE
	Tosufloxacin Tosilate Hydrate	TOSUFLOXACIN TOSILATE
	Triclofos sodium	TRICLOFOS SODIUM
	White petrolatum	WHITE SOFT PARAFFIN
	YOKUKANSAN	YOKUKANSAN
	Zinc Oxide	ZINC OXIDE

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
1.6	LIQUID	BID	3.2	AS PER PROTOCOL	1	15	–	–
2.3	LIQUID	BID	4.6	AS PER PROTOCOL	15	29	Yes	–
3.1	LIQUID	BID	6.2	AS PER PROTOCOL	29	378	Yes	–

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinue

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
4	4	2030.07

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	–	–
Week 0	CLASS II	–	–
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Unchanged	0
Week 24	CLASS II	Unchanged	0
Week 36	CLASS II	Unchanged	0
Week 52	CLASS II	Unchanged	0

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C2	–	–
Week 4	C3	Worsened	1
Week 12	C2	Unchanged	0
Week 24	C3	Worsened	1
Week 36	C3	Worsened	1
Week 52	C2	Unchanged	0

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	79.49	–
Week 12	78.89	−0.60

Visit	Test Result	Change
Week 24	70.00	−9.49
Week 36	73.89	−5.60
Week 52	71.67	−7.82

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	No Change
Week 24	No Change
Week 36	No Change
Week 52	Better

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	10898	1.00
Week 4	6335	0.58
Week 12	4759	0.44
Week 52	125	0.01

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
上咽頭炎	No	MILD	No	33	42	10	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	62	68	7	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	80	100	21	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	107	110	4	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
中耳炎	No	MILD	No	115	—	—	DOSE NOT CHANGED	10	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
軟便	No	MILD	No	222	228	7	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
皮膚乾燥	No	MILD	No	231	—	—	DOSE NOT CHANGED	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	249	254	6	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	278	285	8	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
接触皮膚炎	No	MILD	No	283	285	3	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
軟便	No	MILD	No	295	302	8	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
RS ウイルス感染	No	MILD	No	300	313	14	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
軟便	No	MILD	No	360	366	7	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1=NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10=CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−8	108	No
	379	109	No
PR DURATION (msec)	−8	136	No
	379	132	No
QRS DURATION (msec)	−8	67	No
	379	66	No
QTcF (msec)	−8	396	No
	379	401	No
QT DURATION (msec)	−8	332	No
	379	328	No

Day is relative to date of randomization.

6.1.2 Treatment：エナラプリル群

<Modified age group: Group 1（6 歳～18 歳未満）>

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
Enalapril	Group 1	1[redacted]Y/F/As	3[redacted]

既往歴	副腎腫瘤
合併症	―
薬物以外による治療	―

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Aspirin	ACETYLSALICYLIC ACID
	Carvediol	CARVEDILOL
	Furosemide	FUROSEMIDE
	SARS-CoV-2	OTHER VIRAL VACCINES
	Spironolactone	SPIRONOLACTONE

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.05	GRANULE	BID	0.1	AS PER PROTOCOL	1	15	―	―

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.1	GRANULE	BID	0.2	AS PER PROTOCOL	15	29	Yes	–
0.15	GRANULE	BID	0.3	AS PER PROTOCOL	29	43	Yes	–
0.2	GRANULE	BID	0.4	AS PER PROTOCOL	43	364	Yes	–

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
5	5	2031.0107

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	–	–
Week 0	CLASS II	–	–
Week 4	CLASS I	Improved	−1
Week 12	CLASS I	Improved	−1
Week 24	CLASS I	Improved	−1
Week 36	CLASS I	Improved	−1
Week 52	CLASS I	Improved	−1

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C1	–	–
Week 4	C2	Worsened	1
Week 12	C2	Worsened	1
Week 24	C1	Unchanged	0
Week 36	C1	Unchanged	0
Week 52	C1	Unchanged	0

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	69.57	–
Week 12	73.91	4.35
Week 24	97.83	28.26
Week 36	97.83	28.26
Week 52	97.83	28.26

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	47.83	–
Week 12	82.61	34.78
Week 24	97.83	50.00
Week 36	98.91	51.09
Week 52	97.83	50.00

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	Better
Week 24	Much Better
Week 36	Better
Week 52	Better

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	298	1.00
Week 4	114	0.38
Week 12	67	0.22
Week 52	31	0.10

安全性

1. 有害事象

有害事象の発現なし

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	0	64	No
	365	72	No
PR DURATION (msec)	−6	150	No
	365	156	No
QRS DURATION (msec)	−6	89	No
	365	86	No
QTcF (msec)	−6	437	No
	365	439	No
QT DURATION (msec)	−6	429	No
	365	402	No

Day is relative to date of randomization.

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
Enalapril	Group 1	1[redacted]Y/F/As	3[redacted]

既往歴	成長ホルモン欠乏症
合併症	便秘，鉄欠乏性貧血，片頭痛，季節性アレルギー
薬物以外による治療	Blood transfusion

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	ADSORBIN Powder	ALUMINIUM SILICATE
	Azosemide	AZOSEMIDE
	Dequalinium chroride	DEQUALINIUM CHLORIDE
	Difluprednate	DIFLUPREDNATE
	Enalapril Maleate	ENALAPRIL MALEATE
	Furosemide	FUROSEMIDE
	Heparin Sodium	HEPARIN SODIUM
	Heparinoid	HEPARINOID
	Iopamidol	IOPAMIDOL
	LASIX	FUROSEMIDE
	Lactomin Amylolytic Bacillus	BACILLUS COAGULANS
	Lidocaine Hydrochloride Monohydrate	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE
	Milrinone	MILRINONE
	OTSUKA NORMAL SALINE	SODIUM CHLORIDE
	Potassium L-Asparate	POTASSIUM ASPARTATE
	Povidone-Iodine	POVIDONE-IODINE
	RAPIACTA for Intravenous drip infusion	PERAMIVIR
	SOLDEM 1	SOLITA-T1
	SOLDEM 3A	CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM
	SOLYUGEN G INJ	ACMAIN
	Spironolactone	SPIRONOLACTONE

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.1	GRANULE	BID	0.2	AS PER PROTOCOL	1	22	—	—
0.15	GRANULE	BID	0.3	AS PER PROTOCOL	22	29	Yes	—
0.2	GRANULE	BID	0.4	AS PER PROTOCOL	29	49	Yes	—

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
No treatment	—	—	—	LACK OF EFFICACY	50	358	—	1

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
2	2-C	1499.086

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

Event Category	Event Description	Time to Event (day) *
2C	WORSENING HEART FAILURE - HOSPITALIZED, NOT ICU	43

*Time to event (day) = date of event - date of randomization + 1 day.

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	—	—
Week 0	CLASS II	—	—
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Unchanged	0
Week 24	CLASS II	Unchanged	0
Week 36	CLASS II	Unchanged	0
Week 52	CLASS II	Unchanged	0

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C2	—	—
Week 4	C2	Unchanged	0
Week 12	C1	Improved	−1
Week 24	C2	Unchanged	0
Week 36	C2	Unchanged	0
Week 52	C1	Improved	−1

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	81.52	
Week 12	77.17	−4.35
Week 24	94.57	13.04
Week 36	86.96	5.43
Week 52	83.70	2.17

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	83.70	—
Week 12	76.09	−7.61
Week 24	81.52	−2.17
Week 36	61.96	−21.74
Week 52	63.04	−20.65

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	Better
Week 24	No Change
Week 36	No Change
Week 52	No Change

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	601	1.00
Week 4	924	1.54
Week 12	136	0.23
Week 52	706	1.17

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
心不全	Yes	SEVERE	Yes	43	74	32	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
血管穿刺部位炎症	No	MODERATE	No	47	55	9	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
心不全	Yes	MODERATE	No	113	—	—	NOT APPLICABLE	1	RECOVERING/ RESOLVING
心不全	Yes	MODERATE	No	322	333	12	NOT APPLICABLE	10	RECOVERED/ RESOLVED
鉄欠乏性貧血	No	MODERATE	No	325	328	4	NOT APPLICABLE	10	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
インフルエンザ	Yes	MILD	No	334	347	14	NOT APPLICABLE	10	RECOVERED/ RESOLVED
腎機能障害	No	MODERATE	No	334	347	14	NOT APPLICABLE	1	RECOVERED/ RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1=NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10=CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−7	86	No
	358	85	No
PR DURATION (msec)	−7	136	No
	358	140	No
QRS DURATION (msec)	−7	94	No
	358	94	No
QTcF (msec)	−7	423	No
	358	419.64	No
QT DURATION (msec)	−7	380	No
	358	378	No

Day is relative to date of randomization.

<Modified age group: Group 2a（1 歳～6 歳未満）>

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
Enalapril	Group 2a	[redacted]Y/M/As	1[redacted]

既往歴	―
合併症	―
薬物以外による治療	―

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Acetaminophen	PARACETAMOL
	Aspirin	ACETYLSALICYLIC ACID
	Butyric acid bacteria	BUTYRIC ACID
	Carvedilol	CARVEDILOL
	Clarithromycin	CLARITHROMYCIN
	Dikinin (PCM, Dihydrocodeine, Methylephedrine, Chlorpheniramine, VitC)	ASCORBIC ACID; CHLORPHENAMINE; DIHYDROCODEINE; M
	L-carbocisteine	L-CARBOCYSTEINE
	Levofloxacin	LEVOFLOXACIN
	Medicon (C18H25NO・HBr・H2O, C7H7KO4S)	MEDICON /02167701/
	Oxatomide	OXATOMIDE
	Tranexamic acid	TRANEXAMIC ACID
	YD SOLITA-T No.1	SOLITA T /05663301/

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.05	LIQUID	BID	0.1	AS PER PROTOCOL	1	28	―	―
0.1	LIQUID	BID	0.2	AS PER PROTOCOL	29	43	Yes	―
0.15	LIQUID	BID	0.3	AS PER PROTOCOL	43	82	Yes	―
0.2	LIQUID	BID	0.4	AS PER PROTOCOL	83	307	Yes	―
0.2	GRANULE	BID	0.4	AS PER PROTOCOL	307	362	―	―

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
4	4	2030.08

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	–	–
Week 0	CLASS II	–	–
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Unchanged	0
Week 24	CLASS II	Unchanged	0
Week 36	CLASS II	Unchanged	0
Week 52	CLASS II	Unchanged	0

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C1	–	–
Week 4	C1	Unchanged	0
Week 12	C1	Unchanged	0
Week 24	C1	Unchanged	0
Week 36	C1	Unchanged	0
Week 52	C1	Unchanged	0

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	94.44	–
Week 12	91.67	−2.78
Week 24	95.24	0.79
Week 36	95.24	0.79
Week 52	97.62	3.17

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	No Change
Week 24	No Change
Week 36	No Change
Week 52	No Change

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	360	1.00
Week 4	1610	4.47
Week 12	30	0.08
Week 52	339	0.94

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
上咽頭炎	No	MODERATE	No	6	20	15	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
嘔吐	No	MILD	No	54	55	2	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
上気道感染	No	MILD	No	63	80	18	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	101	132	32	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上気道の炎症	No	MODERATE	No	157	166	10	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	250	287	38	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
結膜炎	No	MILD	No	303	311	9	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	303	330	28	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	356	—	—	NOT APPLICABLE	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1=NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10=CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−14	109	No
	363	86	No
PR DURATION (msec)	−14	127	No
	363	125	No
QRS DURATION (msec)	−14	82	No
	363	84	No
QTcF (msec)	−14	412	No
	363	421.60	No
QT DURATION (msec)	−14	338	No
	363	378	No

Day is relative to date of randomization.

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
Enalapril	Group 2a	[redacted]Y/M/As	1[redacted]

既往歴	—
合併症	うっ血性心筋症，僧帽弁閉鎖不全症
薬物以外による治療	—

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Ambroxol hydrochloride	AMBROXOL HYDROCHLORIDE
	Bifidobacterium longum	BIFIDOBACTERIUM LONGUM
	Cefditoren pivoxil	CEFDITOREN PIVOXIL
	Cetirizine Hydrochloride	CETIRIZINE HYDROCHLORIDE
	Clostridium butyricum	CLOSTRIDIUM BUTYRICUM
	Cyproheptadine Hydrochloride	CYPROHEPTADINE HYDROCHLORIDE
	Dexamethasone	DEXAMETHASONE
	Dimemorfan Phosphate	DIMEMORFAN PHOSPHATE
	Erythromycin Stearate	ERYTHROMYCIN STEARATE
	Ketotifen fumarate	KETOTIFEN FUMARATE
	L-Carbocisteine	L-CARBOCYSTEINE
	Lactomin	LACTOMIN
	Montelukast Sodium	MONTELUKAST SODIUM
	Oseltamivir	OSELTAMIVIR
	Tipepidine Hibenzate	TIPEPIDINE HIBENZATE
	Tosufloxacin Tosilate Hydrate	TOSUFLOXACIN TOSILATE

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.1	LIQUID	BID	0.2	AS PER PROTOCOL	1	169	—	—
0.15	LIQUID	BID	0.3	AS PER PROTOCOL	169	364	Yes	—

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
4	4	2030.08

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	–	–
Week 0	CLASS II	–	–
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Unchanged	0
Week 24	CLASS I	Improved	−1
Week 36	CLASS II	Unchanged	0
Week 52	CLASS II	Unchanged	0

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C1	–	–
Week 4	C1	Unchanged	0
Week 12	C2	Worsened	1
Week 24	C1	Unchanged	0
Week 36	C1	Unchanged	0
Week 52	C1	Unchanged	0

*C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	87.50	–
Week 12	100.00	12.50
Week 24	95.83	8.33
Week 36	95.83	8.33
Week 52	92.86	5.36

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	No Change
Week 24	No Change
Week 36	No Change
Week 52	No Change

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	680	1.00
Week 4	–	–
Week 12	2787	4.10
Week 52	464	0.68

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
インフルエンザ	No	MILD	No	7	10	4	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
下痢	No	MILD	No	39	47	9	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
気管支炎	No	MILD	No	39	127	89	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
ロタウイルス胃腸炎	No	MILD	No	80	87	8	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	87	113	27	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
手足口病	No	MILD	No	175	182	8	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
上咽頭炎	No	MILD	No	253	286	34	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1 = NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10 = CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−14	109	No
	365	76	No
PR DURATION (msec)	−14	116	No
	365	76	No
QRS DURATION (msec)	−14	168	No
	365	164	No
QTcF (msec)	−14	500	No
	365	480	No
QT DURATION (msec)	−14	418	No
	365	442	No

Day is relative to date of randomization.

<Modified age group: Group 3a（生後 1 ヵ月～1 歳未満）>

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
Enalapril	Group 3a	[redacted]M/F/As	1[redacted]

既往歴	－
合併症	便秘，ペッサリーヘルニア，皮膚乾燥，湿疹，てんかん，胃食道逆流性疾患，不眠症
薬物以外による治療	Sleep electroencephalogram

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	CEFAZOLIN SODIUM FOR INJECTION	CEFAZOLIN SODIUM
	Cefalexin	CEFALEXIN
	Cefmetazole Sodium	CEFMETAZOLE SODIUM
	E Keppra Dry syrup	LEVETIRACETAM
	Ferric pyrophosphate soluble	FERRIC PYROPHOSPHATE
	Freeze dried live Attenuated Munps vaccine	MUMPS VACCINE LIVE
	Freeze dried live attenuated mesles rubella combined vaccine	MEASLES VACCINE LIVE W/RUBELLA VACCINE LIVE
	Furosemide	FUROSEMIDE
	HEPTAVAX	HEPATITIS B VACCINE PLASMA DERIVED
	Influenza Vaccine	INFLUENZA VACCINE
	Mosapride Citrate Hydrate	MOSAPRIDE CITRATE
	Pallivizumab	PALIVIZUMAB
	Pneumococal 13-valent conjugate vaccice	PNEUMOCOCCAL VACCINE 13V
	Rikkunshito [herbal preparation]	HERBAL PREPARATION
	Spironolactone	SPIRONOLACTONE
	Tolvaptan	TOLVAPTAN
	Varicella vaccine live Attenuated	VARICELLA ZOSTER VACCINE LIVE
	Veen F Inj	EUFUSOL
	Veen-D Inj	VEEN D

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.1	LIQUID	BID	0.2	AS PER PROTOCOL	1	274	－	－
0.15	LIQUID	BID	0.3	AS PER PROTOCOL	274	349	Yes	－

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
4	4	2030.06

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS II	–	–
Week 0	CLASS II	–	–
Week 4	CLASS II	Unchanged	0
Week 12	CLASS II	Unchanged	0
Week 24	CLASS II	Unchanged	0
Week 36	CLASS II	Unchanged	0
Week 52	CLASS II	Unchanged	0

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C3	–	–
Week 4	C3	Unchanged	0
Week 12	C3	Unchanged	0
Week 24	C3	Unchanged	0
Week 36	C3	Unchanged	0
Week 52	C3	Unchanged	0

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	39.44	–
Week 12	32.78	−6.67
Week 24	–	–
Week 36	36.67	−2.78
Week 52	43.33	3.89

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	No Change
Week 12	Much Better
Week 24	Better
Week 36	Better
Week 52	Better

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	272	1.00
Week 4	344	1.26
Week 12	209	0.77
Week 52	—	—

安全性

1. 有害事象

PT	SAE	Severity	因果関係	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Duration (days)	Action Taken with Study Treatment	MTT*	Outcome
脱水	No	MILD	No	29	33	5	DOSE NOT CHANGED	1	RECOVERED/ RESOLVED
尿路感染	Yes	MILD	No	40	57	18	DOSE NOT CHANGED	10	RECOVERED/ RESOLVED
貧血	No	MILD	No	40	—	—	DOSE NOT CHANGED	10	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Day is relative to date of randomization.

* MTT (Medication or Therapies Taken):1=NO CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY, 10=CONCOMITANT MEDICATION OR NONDRUG THERAPY.

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−7	83	No
	350	74	No
PR DURATION (msec)	−7	137	No
	350	143	No
QRS DURATION (msec)	−7	79	No
	350	83	No
QTcF (msec)	−7	425	No
	350	428	No
QT DURATION (msec)	−7	381	No
	350	385	No

Day is relative to date of randomization.

被験者 JPN[redacted]

被験者背景

Treatment	Modified age group	Age/Sex/Race	体重 (kg)
Enalapril	Group 3a	[redacted]M/F/As	[redacted]

既往歴	胃腸管挿入，酸素療法
合併症	カルニチン欠乏症，下痢，女性生殖器瘻孔，低カリウム血症，セレン欠乏症
薬物以外による治療	—

併用薬	Reported Name of Drug, Med, or Therapy	WHO Drug Preferred Name
	Carperitide	CARPERITIDE
	Cefotaxime Sodium	CEFOTAXIME SODIUM
	acetaminophen	PARACETAMOL
	clonidine hydrochloride	CLONIDINE HYDROCHLORIDE
	digoxin	DIGOXIN
	potassium chloride	POTASSIUM CHLORIDE
	tolvaptan	TOLVAPTAN

Age (age at randomization): Y = year, M = month. Sex: M = Male, F = Female. Race: Ca = Caucasian, Bl = Black, As = Asian, Un = Unknown, Ot = Other.

治験薬の投与状況

Dose per Administration (mg/kg)	Dose Form	Dose Frequency	Total Daily Dose (mg/kg)	Reason for Dose Adjustment	Start of Treatment (Day)	End of Treatment (Day)	Dose Changed	Dose Interruption /Permanently Discontinued*
0.05	LIQUID	BID	0.1	AS PER PROTOCOL	1	10	—	—
No treatment	—	—	—	SUBJECT/GUARDIAN DECISION	10	358	Yes	2

Day is relative to date of randomization.

*1: Dose Interruption, 2: Dose Permanently Discontinued

有効性

1. Global rank endpoint

Response category	Response sub-category	Global ranking score
3	3	2016

2. Global rank の 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 のイベントの発現なし

3. NYHA/Ross Class

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Pre-Randomization	CLASS IV	—	—
Week 0	CLASS IV	—	—
Week 4	—	—	—

Visit	Test Result	Change	Degree of Change
Week 12	—	—	—
Week 24	—	—	—
Week 36	—	—	—
Week 52	—	—	—

4. global impression of severity (PGIS)

Visit	Test Result*	Change	Degree of Change
Week 0	C4	—	—
Week 4	—	—	—
Week 12	—	—	—
Week 24	—	—	—
Week 36	—	—	—
Week 52	—	—	—

* C1 = None or Good, C2 = Mild, C3 = Moderate or Neither Good Nor Bad, C4 = Severe, C5 = Very Severe or Bad.

5. pediatric quality of life (PedsQL) - 患者報告スコア

4 歳以下のため非該当

6. pediatric quality of life (PedsQL) - 保護者報告スコア

Visit	Test Result	Change
Week 0	23.89	—
Week 12	—	—
Week 24	—	—
Week 36	—	—
Week 52	—	—

7. patient global impression of change (PGIC)

Visit	PGIC Score
Week 4	—
Week 12	—
Week 24	—
Week 36	—
Week 52	—

8. NT-proBNP

Visit	Value (pg/mL)	Change ratio
Week 0 (Baseline)	25353	1.00
Week 1 (Unscheduled 01)	18361	0.72
Week 4	—	—
Week 12	—	—
Week 52	—	—

安全性

1. 有害事象

有害事象の発現なし

2. 心電図

ECG Test or Examination Name	Study Day	Result	New Clinically Significant Abnormalities?
HEART RATE (BEATS/MIN)	−1	144	No
PR DURATION (msec)	−1	152	No
QRS DURATION (msec)	−1	80	No
QTcF (msec)	−1	390	No
QT DURATION (msec)	−1	290	No

Day is relative to date of randomization.