

※1
 ※2 Category 1 2 52 NYHA Ross PGIS PedsQL LOCF Category 1

Category 1 Category 1
 Category 1 USM Category 1 USM

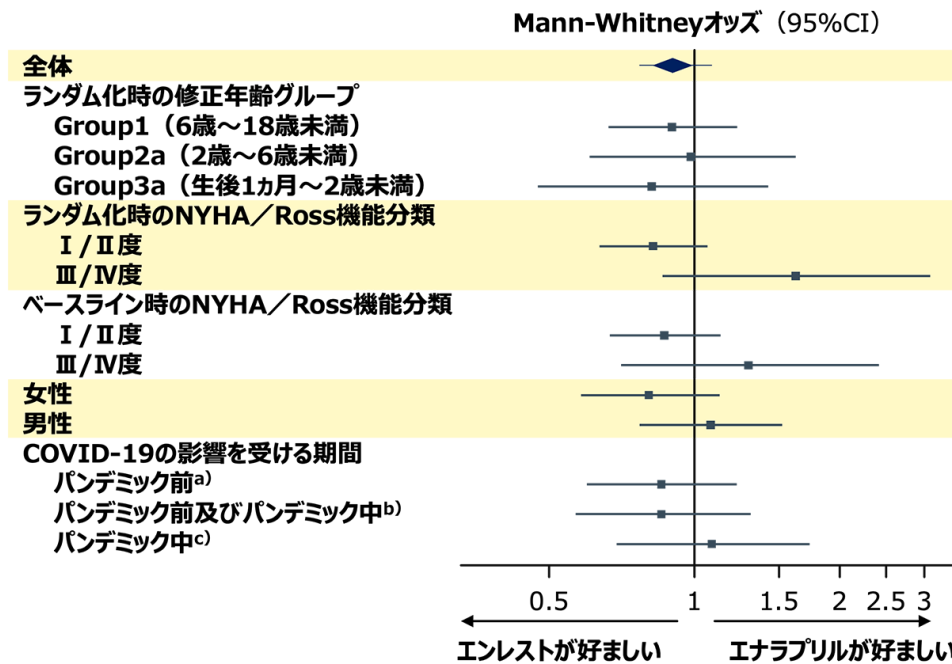
FAS NYHA PGIS Patient Global Impression of Severity PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory CI LOCF last observation carried forward USM

52 B2319 CTD2.7.3.3.2.1

Global rank endpoint

(FAS)

Image



a 2020年3月1日
 b 2020年3月1日 2020年3月1日
 c 2020年3月1日

USM NYHA Ross IRT NYHA Ross CRF

FAS CI NYHA COVID-19 USM IRT

CRF

52
B2319 CTD2.7.3.3.3.2

SAF

Image

例数 (%)	エンレスト群 (n=187)	エナラプリル群 (n=188)
有害事象	166 (88.8)	165 (87.8)
重篤な有害事象	69 (36.9) ※1	62 (33.0) ※2
投与中止に至った有害事象	21 (11.2) ※3	21 (11.2) ※4
死亡	8 (4.3) ※5	12 (6.4) ※6
いずれかの群で発現率10%以上であった有害事象		
発熱	39 (20.9)	34 (18.1)
上気道感染	39 (20.9)	35 (18.6)
咳嗽	36 (19.3)	38 (20.2)
嘔吐	34 (18.2)	40 (21.3)
上咽頭炎	29 (15.5)	17 (9.0)
心不全	27 (14.4)	27 (14.4)
下痢	25 (13.4)	23 (12.2)
浮動性めまい	23 (12.3)	15 (8.0)
低血圧	23 (12.3)	22 (11.7)
頭痛	22 (11.8)	20 (10.6)
疲労	19 (10.2)	14 (7.5)

※1 12.8% (24/187) vs 12.2% (23/188) (p=0.5)

※2 12.2% (23/188) vs 11.2% (21/188) (p=0.4)

※3 3.7% (7/187) vs 3.2% (6/188) (p=0.11)

※4 5.9% (11/187) vs 5.9% (11/188) (p=0.99)

※5 3.7% (7/187) vs 6.4% (12/188) (p=0.03)

※6 4.3% (8/187) vs 6.4% (12/188) (p=0.03)

※7 1.1% (2/187) vs 1.1% (2/188) (p=0.99)

※8 0.5% (1/187) vs 0.5% (1/188) (p=0.99)

24 0.5% 1/188

52 B2319 CTD 2.7.4.2.1

1 PK PD 2 Global rank endpoint

1 18 LVSD RAN* 1377 FAS* 2 SAF* 2 375 12

*1 *2 2

- LVSD
- NYHA III/IV 6 18 Ross III/IV 6
- LVEF ≤ 45% ≤ 22.5% LVEF ≤ 40% ≤ 20% 80%
- ACE ARB 1 PK/PD Group 1 6 18 Group 2 1 6 3.1mg/kg 0.2mg/kg 1 PK/PD Group 3 1 1 1.6mg/kg 0.1mg/kg
- UNOS 1A 3 2 12 5% 1 - 70mmHg 5 - 80mmHg 10 - 90mmHg 5.3mmol/L ADME

- UNOS 1A 3 2 12 5% 1 - 70mmHg 5 - 80mmHg 10 - 90mmHg 5.3mmol/L ADME

RAN Randomized set FAS SAF NYHA LVEF ACE ARB UNOS ADME Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion

Global rank endpoint
 Category 1
 5
 NYHA
 Ross
 NYHA
 Ross
 COVID-19
 Group 1
 6
 18
 Group 2a
 2
 6
 Group 3a
 1
 2

FAS NYHA COVID-19

Global rank endpoint

Image

Category	Subcategory	内容	順位付けアルゴリズム

*1
 *2
 VAD
 ECMO
 50%
 2

NYHA
 PGIS
 Patient Global Impression of Severity
 PedsQL
 Pediatric Quality of Life Inventory
 ICU

52
 II/III
 B2319
 CTD2.7.6.4.1.1
 52
 II/III
 B2319
 CTD2.7.3.1.3.2
 Shaddy R, et al.: Circ Heart Fail. 2023; 16(3): e009816.

FAS

Image

		インレスト群 (N=187)	エナラプリル群 (N=188)
年齢 (歳) : 平均値 (SD)		8.0 (5.5)	8.3 (5.7)
年齢Group : 例数 (%) ※1	1 (6歳~18歳未満)	109 (58.3)	111 (59.0)
	2 (1歳~6歳未満) /2a (2歳~6歳未満)	73 (39.0) /47 (25.1)	73 (38.8) /38 (20.2)
	3 (生後1ヵ月~1歳未満) /3a (生後1ヵ月~2歳未満)	5 (2.7) /31 (16.6)	4 (2.1) /39 (20.7)
性別 : 例数 (%)	男性	89 (47.6)	93 (49.5)
	女性	98 (52.4)	95 (50.5)
LVEF (%) ※2 : 平均値 (SD)		32.8 (7.4) ※3	31.6 (7.9) ※4
左室内径短縮率 (%) ※2 : 平均値 (SD)		16.2 (4.0) ※5	16.3 (4.4) ※6
NYHA/Ross機能分類※7 : 例数 (%)	I / II度	160 (85.6)	161 (85.6)
	III / IV度	27 (14.4)	27 (14.4)
NT-proBNP (pg/mL) : 中央値 (最小値、最大値)		900.0 (28.0, 43187.0) ※8	703.0 (12.5, 25353.0) ※9
心不全の診断からランダム化までの期間 : 例数 (%)	0~3ヵ月未満	25 (13.4)	26 (13.8)
	3ヵ月~12ヵ月	42 (22.5)	46 (24.5)
	1年以上	119 (63.6)	116 (61.7)
	不明	1 (0.5)	0
心不全の背景疾患 : 例数 (%)	虚血性	9 (4.8)	7 (3.7)
	心筋炎	20 (10.7)	28 (14.9)
	神経筋疾患	8 (4.3)	5 (2.7)
	後天性/化学療法	8 (4.3)	5 (2.7)
	左室心筋緻密化障害	19 (10.2)	19 (10.1)
	ミトコンドリア病	2 (1.1)	0
	心筋症関連	116 (62.0)	122 (64.9)
	先天性心奇形	21 (11.2)	29 (15.4)
	家族性/遺伝性	29 (15.5)	30 (16.0)
	先天性代謝異常 特発性	3 (1.6) 64 (34.2)	1 (0.5) 62 (33.0)
その他	7 (3.7)	7 (3.7)	
入院患者又は外来患者※2 : 例数 (%)	入院	21 (11.2)	16 (8.5)
	外来	166 (88.8)	172 (91.5)
心不全による入院歴あり : 例数 (%)		130 (69.5)	127 (67.6)
スクリーニング前の過去12ヵ月間の 心不全による入院回数 : 例数 (%) ※10	0回	52 (27.8)	48 (25.5)
	1回	53 (28.3)	52 (27.7)
	2回	16 (8.6)	17 (9.0)
	3回以上	9 (4.8)	10 (5.3)
心臓移植待機リストへの登録あり (ステータス1B、2又はそれに相当)		9 (4.8)	5 (2.7)
前治療薬 : 例数 (%)	ACE阻害薬	171 (91.4)	172 (91.5)
	β遮断薬	132 (70.6)	129 (68.6)
	MRA	127 (67.9)	134 (71.3)
	利尿薬	123 (65.8)	137 (72.9)
	ARB	6 (3.2)	10 (5.3)
	HCNチャネル遮断薬	6 (3.2)	4 (2.1)
併用薬※11	β遮断薬	137 (73.3)	136 (72.3)
	MRA	136 (72.7)	137 (72.9)
	利尿薬	132 (70.6)	139 (73.9)
	ARB	6 (3.2)	8 (4.3)
	HCNチャネル遮断薬	10 (5.3)	7 (3.7)

※1 1 (6歳~18歳未満) /2 (1歳~6歳未満) /2a (2歳~6歳未満) /3 (生後1ヵ月~1歳未満) /3a (生後1ヵ月~2歳未満) Group1 6 18

Group2a 2 6 Group3a 1 2

※2

※3 N=186

※4 N=187

※5 N=119

※6 N=120

※7

※8 N=179

※9 N=182

※10歳未満の小児は187mg未満、18歳未満の小児は188mg未満

※11歳未満の小児はRAAS阻害薬を併用しない

LVEFが正常範囲内、NYHAⅠ～Ⅱ、NT-proBNPがN値以下、ACE阻害薬、MRA阻害薬、ARB阻害薬、β阻害薬、RAAS阻害薬を併用しない

併用薬の有無により52mg未満の小児は52mg未満、併用薬の有無によりB2319はCTD2.7.6.4.1.1に該当する

5. 併用薬の有無による用量調整

併用薬の有無

5.3 併用薬の有無による用量調整 併用薬の有無により2.2、8.1、17.1.3に該当する

5.4 併用薬の有無による用量調整 併用薬の有無により17.1.3に該当する

6. 併用薬の有無による用量調整

併用薬の有無

併用薬の有無により1、2、4に該当する 併用薬の有無により1、2、4に該当する

併用薬の有無により1に該当する

Image

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

9. 併用薬の有無による用量調整

9.7 併用薬

併用薬の有無

9.7.1 併用薬の有無による用量調整 併用薬の有無により17.1.3に該当する

Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/entresto/pediatric_heart_failure/clinical_01