NOVARTIS

□□□□□□□□□□□□□

□□□

PANORAMA-HF(□□□□□□Ⅱ/Ⅲ□□□□)□□□□□□□□□□

□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□52□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□Ⅱ/Ⅲ□□□□B2319□□□□

□□□□□□□Global rank endpoint□Category 1□□2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□※1□2□FAS□

Image

	エンレスト群 (N=187)		エナラプリル群 (N=188)		調整ハザード比推定値 [エンレスト群/エナラプリル群] (95%CI)	p値*、a) (両側)
	n (%) b)	EAIR (95%CI) c)	n (%) b)	EAIR (95%CI) c)		
Category 1 又は2のイベント	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のイベント	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のイベント	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

□□□□□□□□□□p□□□NYHA□Ross□□□□□□□□□□Cox□□□□□□□□□□□□□□USM□□□

□□□□□□□p□
a□□□□□□□5□
b□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
c□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□/□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

※1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□※2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

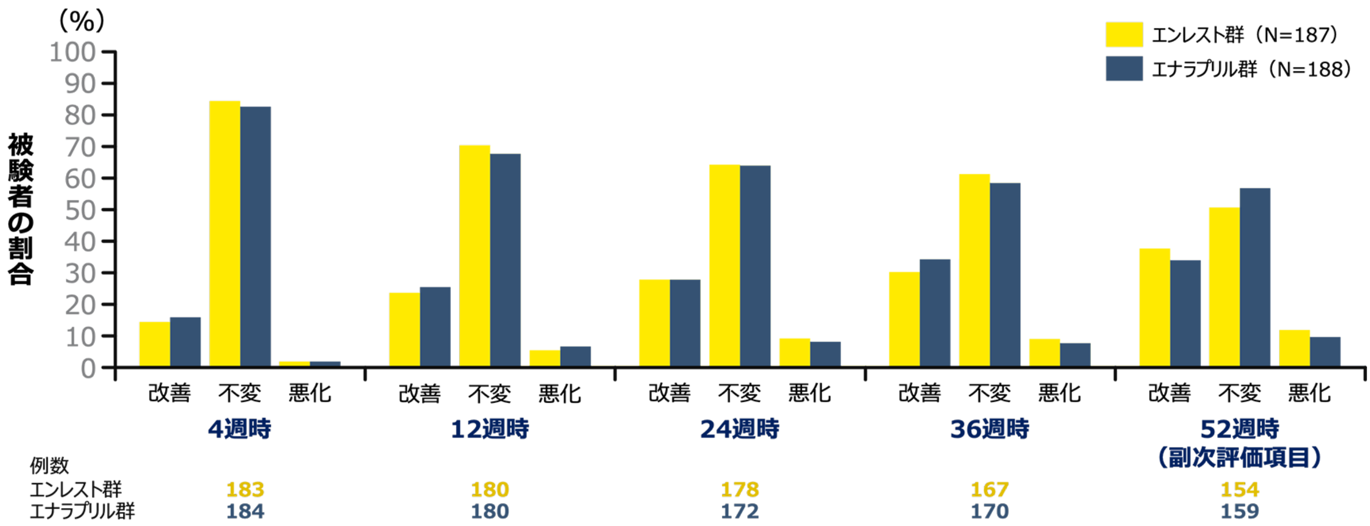
FAS□□□□□□□□□□□□NYHA□□□□□□□□□□□□□□EAIR□□□□□□□□□□□□□□□□□CI□□□□□□USM□□□□□□□

□□□52□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□Ⅱ/Ⅲ□□□□B2319□□□□CTD2.7.3.3.2.2□□□□□□□□□□□□

Global rank endpoint□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□52□□□□NYHA□Ross□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□FAS□

Image



Image

	調整オッズ比推定値 [エンレスト群/エナラプリル群] (95%CI)	p値*、a) (両側)
4週時	0.8516（0.4874、1.4879）	0.5725
12週時	0.9200（0.5855、1.4455）	0.7176
24週時	0.9077（0.5820、1.4158）	0.6695
36週時	0.8162（0.5229、1.2742）	0.3715
52週時（副次評価項目）	1.0733（0.6843、1.6832）	0.7581

□□
□□□□□□□□□□□□NYHA□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□Category 1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□NYHA□Ross□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□
USM□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□p□□a□□□□□□□□5□

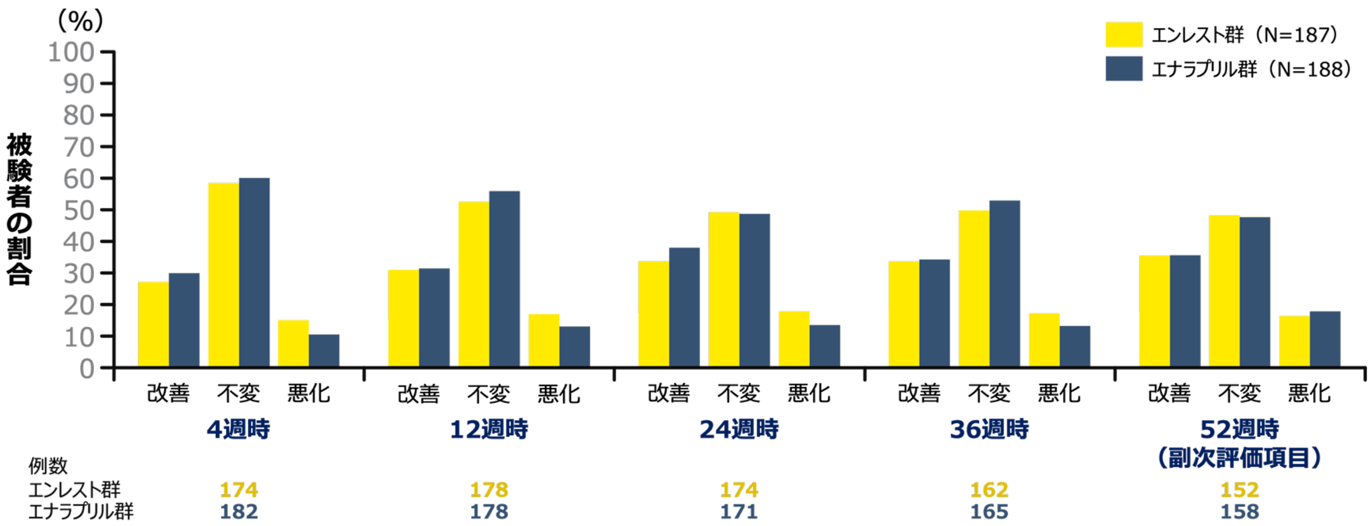
FAS□□□□□□□□□□□□□□□□□ CI□□□□□□□□NYHA□□□□□□□□□□□□□□□□□□USM□□□□□□□□□

□□□52□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□Ⅱ/Ⅲ□□□□□B2319□□□□CTD2.7.3.3.2.2□□□□□□□□□□□□□□

NYHA□Ross□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□52□□□□PGIS□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□FAS□

Image



Image

	調整オッズ比推定値 [エンレスト群/エナラプリル群] （95%CI）	p値*、a) （両側）
4週時	0.7687（0.4945、1.1949）	0.2425
12週時	0.9224（0.6035、1.4100）	0.7092
24週時	0.8266（0.5366、1.2734）	0.3878
36週時	0.9893（0.6352、1.5407）	0.9619
52週時（副次評価項目）	1.1498（0.7349、1.7989）	0.5412

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□PGIS□□□
□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□Category 1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□PGIS□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□
USM□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□p□□a□□□□□□□5□

FAS□□□□□□□□□□□PGIS□Patient Global Impression of Severity□CI□□□□□□USM□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□52□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□Ⅱ/Ⅲ□□□□B2319□□□CTD2.7.3.3.2.2□□□□□□□□□□

PGIS□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□**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）

[illegible]

※1[illegible]12.8[illegible]24[illegible]2.7[illegible]5[illegible]2.1[illegible]4[illegible]
※2[illegible]12.2[illegible]23[illegible]2.1[illegible]4[illegible]
※3[illegible]3.7[illegible]7[illegible]1.1%[illegible]2[illegible]
※4[illegible]5.9[illegible]11[illegible]
※5[illegible]3.7[illegible]7/187[illegible]
[illegible]3[illegible]2[illegible]1[illegible]1[illegible]24[illegible]1[illegible]0.5%[illegible]1/187[illegible]
※6[illegible]5.9[illegible]11/188[illegible]
[illegible]4[illegible]1[illegible]3[illegible]2[illegible]1[illegible]24[illegible]1[illegible]0.5%[illegible]1/188[illegible]

[illegible]52[illegible]
[illegible]Ⅱ/Ⅲ[illegible]B2319[illegible]CTD2.7.4.2.1[illegible]

□□□□

□□

□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□PK□□□□□□□PD□□□□□□□□□
□2□□□□□□□□□□□□□□□□Global rank endpoint□□

□□

□□1□□□18□□□□LVSD□□□□□□□□□□□□□RAN[※1]377□□FAS[※2]□□SAF[※2]□□□375□□□□□12□□□

※1□□※2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□2□□□□□

□□□□□□□□

- LVSD□□□
- □□□□□□□□□□□□□□□□NYHA□□□□□□Ⅱ□Ⅳ□□6□□18□□□□□□Ross□□□□□Ⅱ□Ⅳ□□6□□□□□□□
- □□□□□□□□1□□□□□LVEF≦45%□□□□□□□□□≦22.5%□LVEF≦40%□□□□□□□□□≦20%□□□□80%□□□□□□□□□
- □□□□□□□□□□□□□□□
- □1□□PK/PD□□□□□□□□□□□□□□□□ACE□□□□□ARB□□□□□□□□□□□□□□□□1□□PK/PD□□□□□□□Group1□6□□18□□□□□□Group2□1□□6□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□3.1mg/kg□□□□□□□□□□□□□□0.2mg/kg□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□□PK/PD□□□□□□□Group3□□□1□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1.6mg/kg□□□□□□□□□□□□□□□0.1mg/kg□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
- □□

□□□□□□□□

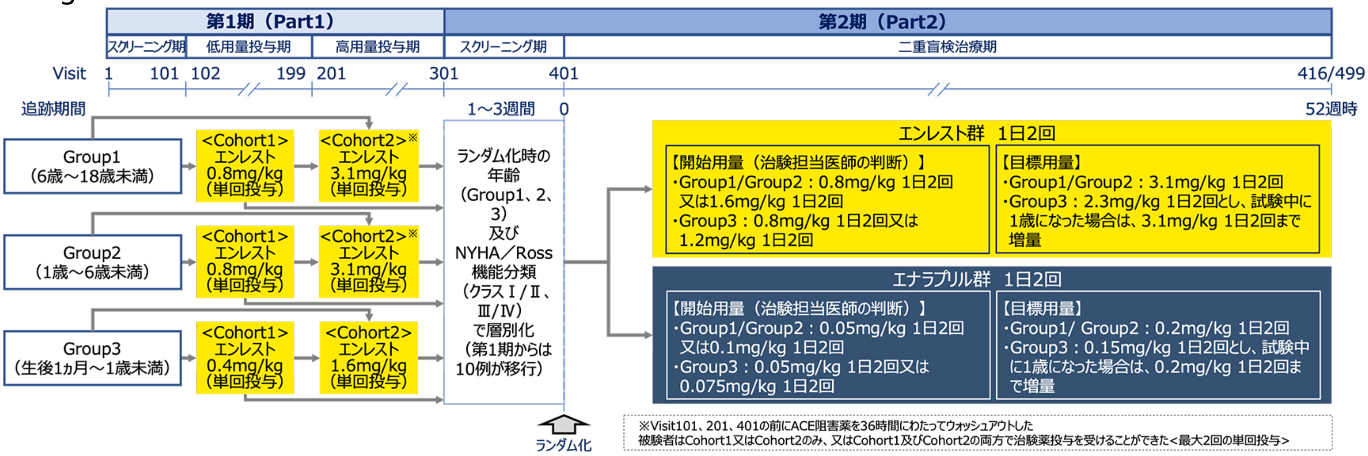
- □□□□□□□□□□□□□
- □□□□□□□□□□□UNOS□□□□□□□□□□□□□□1A□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
- □2□□□□□□□□□□□□□□□3□□□2□□□□□□□□12□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
- □□□
- □□□□□□□□□□□□□□□□□
- □□5%□□□□□□□□1□□□−70mmHg□5□−80mmHg□10□□□−90mmHg□□□
- □□□□□□□□□□5.3mmol/L□□□□□□□□□□□□□ADME□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

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

□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

Image



□□

□□□□□1□□□□2□□□□□□□□□□2□□52□□□□2□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□1□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□3.125mg□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□2□□
□**1□□Part1**□□□□□□□□□□□26□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□2□□Part2□□□□□□□□□□□□□3□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□Group1□6□□18□□□□□□□□□□□□□Group2□1□□6□□□□□Group3□□□1□□□1□□□□□□□□□□□Group1□9□□□□2□9□□□□0.8mg/kg□Cohort1□□□3.1mg/kg□Cohort2□□Group3□8□□□□0.4mg/kg□Cohort1□□□1.6mg/kg□Cohort2□□□Group□2□□□□□□□□□□□□□□□Cohort1□□Cohort2□□□□□Cohort1□□Cohort2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□**2□□Part2**□□□□□□□□□ □375□□Group1□6□□18□□□□□Group2□1□□6□□□□□Group3□□□1□□□1□□□□□□□□□□□NYHA□Ross□□□□□I/II□□III/IV□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□1□1□□□□□□□□□□52□□□1□□□□Group1□□2□□0.8mg/kg 1□2□□□1.6mg/kg 1□2□□1□□□□Group3□□0.8mg/kg 1□2□□□1.2mg/kg 1□2□□□□□□□□□□□1□□□□Group1□□2□□3.1mg/kg 1□2□□□□1□□□□Group3□□□2.3mg/kg 1□2□□□□□□□□□□□□1□□□□□□□3.1mg/kg 1□2□□1□□□□Group1□□2□□□0.05mg/kg 1□2□□□0.1mg/kg 1□2□□1□□□□Group3□□□0.05mg/kg 1□2□□□0.075mg/kg 1□2□□□□□□□□□□□□1□□□□Group1□□2□□0.2mg/kg 1□2□□□□1□□□□Group3□□□0.15mg/kg 1□2□□□□□□□□□□1□□□□□□□□□0.2mg/kg 1□2□□□□□□□□□□□□□□

NYHA□□□□□□□□□□□

□□□□□

- Global rank endpoint□Category 1□□2□□□□□□□□□□□□□□□
- 52□□□NYHA□Ross□□□□□□□□□□□□□□□□
- 52□□□PGIS□□□□□□□□□□□□

NYHA□□□□□□□□□□□□PGIS□Patient Global Impression of Severity

□□□□

□□□□□□□□FAS□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□5□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□Global rank endpoint□Category 1□□2□□□□□□□□□□□□□□□□□□Category 1□□2□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□-□□□□□+1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□NYHA□Ross□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□Cox□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□ □52□□□NYHA□Ross□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□NYHA□Ross□□□
□□Category 1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□ □52□□□PGIS□□
□□□□□□□□□PGIS□□□Category 1□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□

FAS□□□□□□□□□□□NYHA□□□□□□□□□□□□PGIS□Patient Global Impression of Severity

Global rank endpoint

Image

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する状態、治験終了時に生命維持のために補助人工心臓（VAD）/体外膜型人工肺（ECMO）/機械換気/大動脈内バルーンポンプが必要。	左記のイベントのうち、いずれかのイベントの初回発現までの時間（短い被験者から長い被験者に並べる）により順位付けを行う。なお、Category 1に定義されたイベントはすべて同等とみなす。
2		心不全の悪化※1：心不全の治療強化※2が必要な心不全の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）によりさら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さら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さら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さらなる順位付けを行う。

※1□□□
□□□□□
※2□□□
□□VAD□ECMO□□50%□□□□□□2□□□□□□□□□□□□
□□□□

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

NYHA□Ross[illegible]

[illegible][1-4□]□NYHA[illegible]Ross[illegible]2014[illegible]NYHA[illegible]Ross[illegible][5□][illegible]I□□IV[illegible]1[illegible][2□6□][illegible]6[illegible]NYHA[illegible]6[illegible]Ross[illegible]

NYHA[illegible]

1□Functional capacity and objective assessment. In: Dolgin M, et al□eds□. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9th edition. Boston: Little, Brown&Co, p.253-255. 1994
2□Ross RD, et al.: Pediatr Cardiol. 1992; 13□2□:72-75.
3□Packer M.: J Card Fail. 2001;7□2□: 176-182.
4□Rosenthal D, et al.: J Heart Lung Transplant. 2004; 23□12□: 1313-1333.
5□Kirk R, et al.: J Heart Lung Transplant. 2014; 33□9□: 888-909.
6□Madsen BK, et al.: Eur Heart J. 1994; 15□3□: 303-310.

PGIS

[illegible]7[illegible]5[illegible]/[illegible]/[illegible]/[illegible]/[illegible]PGIS□1[illegible]

PGIS□Patient Global Impression of Severity

[illegible]52[illegible]
[illegible]Ⅱ/Ⅲ[illegible]B2319[illegible]CTD2.7.6.4.1.1[illegible]
[illegible]52[illegible]
[illegible]Ⅱ/Ⅲ[illegible]B2319[illegible]CTD2.7.3.1.3.2[illegible]
[illegible]52[illegible]
[illegible]Ⅱ/Ⅲ[illegible]B2319[illegible]CTD2.7.3.1.3.3[illegible]
Shaddy R, et al.: Circ Heart Fail. 2023; 16□3□: e009816.

[illegible]

Global rank endpoint□Mann-Whitney[illegible]95%CI[illegible]0.5244□0.4665□0.5817[illegible]p=0.4238[illegible]Wilcoxon[illegible]

□5. [illegible]
[illegible]
5.3 [illegible]Ⅱ[illegible]2.2□8.1□17.1.3[illegible]
5.4 [illegible]17.1.3[illegible]
□6. [illegible]
[illegible]

[illegible]1[illegible]1[illegible]2[illegible]2[illegible]4[illegible]
[illegible]

[illegible]1[illegible]

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

[illegible]9. [illegible]
9.7 [illegible]
[illegible]
9.7.1 [illegible]17.1.3[illegible]

Source URL:
https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/entresto/pediatric_heart_failure/clinical_02