

**エンレスト特定使用成績調査  
(CLCZ696B1401, 慢性心不全)の最終集計結果  
(再審査結果通知書受領前)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、エンレスト錠特定使用成績調査（CLCZ696B1401, 慢性心不全）の最終集計結果（再審査結果通知書受領前）を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト（DR's Net）に掲載致しました。

<留意点>

- 2021年1月～2023年8月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法14条の4に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 2024年3月改訂（第7版）※ 抜粋

**【効能又は効果】**

成人

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。

**【用法及び用量】**

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50mg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200mgまで増量する。1回投与量は50mg、100mg又は200mg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。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

## 目 次

目 次 .....	2
表一覧 .....	2
1 調査の要約 .....	4
2 略号一覧 .....	8
3 結果 .....	9
3.1 症例構成 .....	9
3.2 患者背景 .....	9
3.3 本剤の投与状況 .....	14
3.3.1 併用薬の投与状況 .....	16
3.3.2 本調査の中止状況 .....	16
3.4 安全性 .....	17
3.4.1 有害事象発現状況 .....	17
3.4.2 重篤な有害事象発現状況 .....	20
3.4.3 副作用発現状況 .....	23
3.4.4 重篤な副作用発現状況 .....	24
3.4.5 投与中止に至った事象 .....	25
3.4.6 死亡 .....	27
3.4.7 安全性検討事項 .....	30
3.4.8 臨床検査値 .....	33
3.4.9 患者要因別の安全性解析 .....	35
3.4.10 特別な背景を有する患者 .....	38
3.5 有効性 .....	41
3.6 その他の解析 .....	41
4 考察 .....	41
4.1 調査結果の概要及び考察 .....	41
4.2 調査方法等の限界 .....	47
4.3 結果の解釈 .....	47
4.4 一般化可能性 .....	47
5 結論 .....	48
6 付録 .....	49

## 表一覧

Table 3-1	症例構成 .....	9
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例） .....	10
Table 3-3	服薬状況（安全性解析対象症例） .....	14

Table 3-4	各来院時点の本剤投与量（安全性解析対象症例） .....	16
Table 3-5	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例） .....	17
Table 3-6	有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	17
Table 3-7	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	21
Table 3-8	副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	23
Table 3-9	重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	24
Table 3-10	投与中止に至った有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	25
Table 3-11	死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象症例） .....	28
Table 3-12	安全性検討事項に関連する有害事象及び副作用の発現状況（PT 別） （安全性解析対象症例） .....	31
Table 3-13	安全性検討事項に関連する重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現 状況（PT 別）（安全性解析対象症例） .....	32
Table 3-14	安全性検討事項（有害事象）の発現状況（安全性検討事項別） （EAIR）（安全性解析対象症例） .....	32
Table 3-15	安全性検討事項（副作用）の発現状況（安全性検討事項別） （EAIR）（安全性解析対象症例） .....	33
Table 3-16	NT-proBNP（pg/mL）の評価時期別の幾何平均値の比（安全性解析対象症例） .....	34
Table 3-17	BNP（pg/mL）の評価時期別の幾何平均値の比（安全性解析対象症例） .....	35
Table 3-18	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例） .....	36
Table 3-19	年齢（75 歳未満）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	38
Table 3-20	年齢（75 歳以上）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	39
Table 3-21	安全性解析対象除外，安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例） .....	41
Table 6-1	安全性検討事項及び定義 .....	49

## 1 調査の要約

調査の標題	エンレスト錠 特定使用成績調査（慢性心不全，CLCZ696B1401）
NISの種類	NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS
キーワード	日本，サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物，慢性心不全，非介入試験，製造販売後調査
根拠及び背景	本調査は，新規承認されたエンレスト錠（以下，本剤）の適応症である「慢性心不全」に対し日本人患者の使用実態下で本剤の安全性及び有効性を検討する特定使用成績調査であり，医薬品リスク管理計画で定めた追加の安全性監視活動として実施した。
調査の目的	慢性心不全患者を対象に，本剤を使用実態下で投与したときの投与後 52 週までの安全性と有効性を検討した。
調査デザイン	本調査は，慢性心不全患者を対象とした，対照群を設定しない，中央登録方式の多施設共同の観察研究である。  本調査では，本剤が投与された慢性心不全患者の観察期間（本剤投与開始後 52 週）における安全性及び有効性に関する情報を収集し，検討することを目的とした。そのため，調査担当医師は本剤の投与中止の有無にかかわらず観察期間中の情報を収集した。
調査の要件	施設要件  観察期間の 52 週を通して同一施設でフォロー可能な施設  転院した場合でも施設として転院後の情報を収集することに協力可能な施設
調査対象集団	選択基準 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与開始前に，本調査への協力を文書にて同意した患者</li> <li>以下の効能・効果にて本剤を初めて使用する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>効能・効果：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。</li> </ul> </li> </ul> 除外基準 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤と同一成分の製剤（治験薬若しくは製造販売後臨床試験薬）の投与経験のある患者</li> <li>本剤の添付文書で投与が禁忌とされた以下の患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管浮腫，遺伝性血管性浮腫，後天性血管浮腫，特発性血管浮腫等）</li> <li>アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者</li> <li>重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある女性</li> </ul> </li> </ul>
調査項目	患者背景，本剤の投与状況，心不全関連及び有害事象に対する併用薬剤，有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，臨床イベント
結果	【調査の概要】

2021年1月1日より本調査を開始し、調査終了日（2023年8月21日）までに688例の症例が登録された。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は、調査票固定症例685例から「契約期間前投与の症例」、「登録期間外投与の症例」、又は「本剤未投与の症例」のいずれか、あるいは複数に該当する3例を除外した682例とした。

#### 【患者背景】

安全性及び有効性解析対象症例682例のうち、男性が61.4%（419例）であった。本剤投与開始時の年齢の中央値（最小値～最大値）は78.0（33～99）歳であり、75歳以上の高齢者が61.9%（422例）であった。

NYHA心機能分類は、Class Iが17.2%（117例）、Class IIが55.7%（380例）、Class IIIが21.0%（143例）、Class IVが3.8%（26例）、不明・未記載が2.3%（16例）であった。LVEFの平均値は47.30%、LVEFによる分類ではHFrEF（LVEF < 40%）が31.5%（215例）、HFmrEF（40% ≤ LVEF < 50%）が20.2%（138例）、HFpEF（50% ≤ LVEF）が39.9%（272例）、不明・未記載が8.4%（57例）であった。心不全の主因は、非虚血性が68.0%（464例）、虚血性が32.0%（218例）であった。平均罹病期間（標準偏差）は1722.2（1969.30）日であった。

合併症を有した症例は80.6%（550例）で、主な合併症は高血圧が36.4%（248例）、心房細動が30.4%（207例）、糖尿病が21.1%（144例）であった。

前治療薬（ARB又はACE阻害薬）ありの症例は88.6%（604例）であった。本剤投与開始時の心不全に対する各併用薬（β遮断薬、MRA、利尿薬）ありの症例は、β遮断薬が60.6%（413例）、MRAが33.3%（227例）、利尿薬が43.4%（296例）であった。

腎機能障害の程度では、eGFR（mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）が60未満の症例が57.9%（395例）、60以上90未満が23.8%（162例）、90以上が1.6%（11例）、不明・未記載が16.7%（114例）であった。

肝機能障害の程度では、Child-Pugh A（軽度）の症例が46.6%（318例）、Child-Pugh B（中等度）が2.6%（18例）、不明・未記載が50.7%（346例）であった。Child-Pugh C（重度）の患者に対する本剤投与は禁忌であり、登録されなかった。

本剤投与開始前の心不全による入院の有無について、ありの症例は37.4%（255例）、観察期間中の転院の有無について、ありの症例は6.6%（45例）であった。

NT-proBNP（pg/mL）及びBNP（pg/mL）の報告症例数と幾何平均値（95% CI）は、それぞれ334例、940.04（815.36～1083.78）及び240例、172.81（149.05～200.36）であった。

本剤投与期間（休薬含む）が52週以上の症例の割合は80.4%（548例）であった。最終投与量（最終観察時点における投与量）別の症例の割合は0 mgが16.0%（109例）、50 mg bidが22.9%（156例）、100 mg bidが25.7%（175例）、200 mg bidが27.7%（189例）、その他が6.6%（45例）、不明・未記載が1.2%（8例）であった。本剤投与量の変更を行った症例は57.2%（390例）で、増量のみを行った症例は48.2%（329例）、減

量のみを行った症例は 1.3% (9 例), 増量及び減量を行った症例は 7.6% (52 例) であった。減量の理由は, その他が最も多く 5.0% (34 例), 次に有害事象 4.3% (29 例) であった。

本剤投与期間中の心不全に対する併用薬は,  $\beta$  遮断薬が 62.9% (429 例), MRA が 37.0% (252 例), SGLT2 阻害剤が 28.7% (196 例), 利尿薬が 45.5% (310 例) であった。

#### 【安全性】

本調査での有害事象発現割合は 24.8% (169 例) であった。主な有害事象 (発現割合 3%以上) は, 慢性心不全が 7.0% (48 例), 低血圧が 4.8% (33 例) であった。副作用発現割合は 9.7% (66 例) であった。主な副作用 (発現割合 1%以上) は, 低血圧が 4.7% (32 例), 血圧低下が 1.8% (12 例) であった。

転帰が死亡となった有害事象は 40 例 45 件発現した。主な有害事象 (3 例以上) は, 慢性心不全が 9 例, 死亡及び肺炎が各 4 例, マラズムスが 3 例であった。転帰が死亡となった有害事象 40 例に加え, 転院先の医療機関から死亡報告のみ受けた 1 例を加えた合計 41 例の死亡が本調査中に報告された。死亡理由の内訳は, 非心血管死 19 例, 心血管死 15 例, 不明 7 例であった。

安全性検討事項に関連する有害事象の発現割合は, 低血圧に関連する有害事象が 7.6% (52 例), 高カリウム血症に関連する有害事象が 1.0% (7 例), 腎機能障害に関連する有害事象が 1.8% (12 例), 脱水に関連する有害事象が 0.4% (3 例) であった。また, 有害事象の EAIR (名/100 人年) は, 低血圧に関連する有害事象が 8.264, 高カリウム血症に関連する有害事象が 1.063, 腎機能障害に関連する有害事象が 1.833, 脱水に関連する有害事象が 0.455 であった。

患者背景別に副作用発現状況を検討した結果, オッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた要因は, 本剤投与開始時の SBP 別の第 1 三分位 (120 mmHg) 以下のみであり, 他の SBP 区分に比べて, 第 1 三分位 (120 mmHg) で副作用の発現割合が高かった。また, 多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果, 本剤投与開始時の SBP 別の第 1 三分位 (120 mmHg) 以下の調整済みオッズ比 (95% CI) は, 2.12 (1.02~4.40) であり, オッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた。これ以外に, 年齢, NYHA 心機能分類, 肝機能障害の程度及び腎機能障害の程度等の患者要因別の解析において, 副作用の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。

血清カリウム値 (mmol/L) について, 本剤投与開始時の平均値 (標準偏差, 以下同様) は 4.28 (0.546), 52 週後の変化量の平均値は 0.02 (0.630) であり, 変動はみられなかった。血清クレアチニン値 ( $\mu\text{mol/L}$ ) について, 本剤投与開始時の平均値は 98.619 (45.5494), 52 週後の変化量の平均値は 6.272 (22.1974) であり, 投与開始時と比べて増加した。eGFR ( $\text{mL/min/1.73 m}^2$ ) について, 本剤投与開始時の平均値は 51.522 (18.0544), 52 週後の変化量の平均値は -2.255 (9.9377) であり, 投与開始時と比べて低下した。

バイタルサインである SBP (mmHg) について, 本剤投与開始時の平均値は 128.5 (18.68), 52 週後の変化量の平均値は -6.5 (19.75), DBP

	<p>(mmHg) について、本剤投与開始時の平均値は 72.2 (13.49)、52 週後の変化量の平均値は-3.9 (13.10) であり、SBP 及び DBP の低下がみられた。HR (bpm) について、本剤投与開始時の平均値は 73.1 (14.23)、52 週後の変化量の平均値は-1.0 (13.80) であり、変化はみられなかった。</p> <p>バイオマーカーである NT-proBNP (pg/mL) について、対ベースライン比である 4 週後、26 週後及び 52 週後の幾何平均値の比 (95% CI) は、それぞれ 0.72 (0.67~0.78)、0.68 (0.61~0.75)、及び 0.66 (0.59~0.74) であり、投与開始前からの低下がみられた。また、BNP (pg/mL) について、対ベースライン比である 4 週後、26 週後及び 52 週後の幾何平均値の比 (95% CI) は、それぞれ 0.90 (0.78~1.04)、0.75 (0.64~0.88)、及び 0.58 (0.48~0.70) であり、投与開始前からの低下がみられた。</p> <p><b>【有効性】</b></p> <p>有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p>
結論	<p>本調査の結果より、本剤を慢性心不全患者に 52 週間投与した際の安全性において、既知の安全性プロファイルと異なる傾向はみられず、特段懸念すべき事項は認められなかった。そのため、本調査の結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えられた。有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p> <p>今後も本剤のリスク管理計画書に記載した通常的安全性監視活動で安全性に関する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が認められた場合には適切な措置を講じることとする。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

## 2 略号一覧

略号	省略していない語 (英)	省略していない語 (日)
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
bid	bis in die	1 日 2 回
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg/(身長 m) <sup>2</sup> ]
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	-
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction	LVEF が軽度低下した心不全
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	LVEF の保たれた心不全
HFrfEF	heart failure with reduced ejection fraction	LVEF の低下した心不全
HR	heart rate	心拍数
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国际会議
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
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
PT	preferred term	基本語
SGLT2	sodium-dependent glucose transporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SOC	system organ class	器官別大分類

### 3 結果

調査開始時（2021年1月1日）より調査終了日（2023年8月21日）までに得られたデータに基づき、調査結果を示した。

#### 3.1 症例構成

本調査では、120施設から688例が登録された。安全性解析対象症例は、調査票固定症例685例から「契約期間前投与の症例」、「登録期間外投与の症例」、又は「本剤未投与の症例」のいずれか、あるいは複数に該当した計3例を除外した682例とした。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例と同様の682例とした（Table 3-1）。

**Table 3-1 症例構成**

解析対象	n
登録確定症例	688
調査票未収集症例	3
収集不能	3
調査票収集中（再調査中を含む）	0
調査票固定症例	685
安全性解析対象除外症例	3
契約期間前投与の症例	2
登録期間外投与の症例	2
本剤未投与の症例	1
安全性解析対象症例	682
有効性解析対象除外症例	0
有効性解析対象症例	682

Source : Table AS\_T001

安全性解析対象除外症例及び有効性解析対象除外症例で、複数の除外理由を有する症例はそれぞれの除外理由に含めて集計した。

#### 3.2 患者背景

安全性及び有効性解析対象症例682例のうち、男性が61.4%（419例）であった。本剤投与開始時の年齢の中央値（最小値～最大値）は78.0（33～99）歳であり、75歳以上の高齢者が61.9%（422例）であった（Table 3-2）。

NYHA心機能分類は、Class Iが17.2%（117例）、Class IIが55.7%（380例）、Class IIIが21.0%（143例）、Class IVが3.8%（26例）、不明・未記載が2.3%（16例）であった。LVEFの平均値は47.30%、LVEFによる分類ではHFrEF（LVEF<40%）が31.5%（215例）、HFmrEF（40%≤LVEF<50%）が20.2%（138例）、HFpEF（50%≤LVEF）が39.9%（272例）、不

明・未記載が 8.4% (57 例) であった。心不全の主因は、非虚血性が 68.0% (464 例)、虚血性が 32.0% (218 例) であった。平均罹病期間 (標準偏差) は 1722.2 (1969.30) 日であった。

合併症を有した症例は 80.6% (550 例) で、主な合併症は高血圧が 36.4% (248 例)、心房細動が 30.4% (207 例)、糖尿病が 21.1% (144 例) であった。

前治療薬 (ARB 又は ACE 阻害薬) ありの症例は 88.6% (604 例) であった。本剤投与開始時の心不全に対する各併用薬 ( $\beta$  遮断薬, MRA, 利尿薬) ありの症例は、 $\beta$  遮断薬が 60.6% (413 例)、MRA が 33.3% (227 例)、利尿薬が 43.4% (296 例) であった。

腎機能障害の程度では、eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が 60 未満の症例が 57.9% (395 例)、60 以上 90 未満が 23.8% (162 例)、90 以上が 1.6% (11 例)、不明・未記載が 16.7% (114 例) であった。

肝機能障害の程度では、Child-Pugh A (軽度) の症例が 46.6% (318 例)、Child-Pugh B (中等度) が 2.6% (18 例)、不明・未記載が 50.7% (346 例) であった。Child-Pugh C (重度) の患者に対する本剤投与は禁忌であり、登録されなかった。

本剤投与開始前の心不全による入院の有無について、ありの症例は 37.4% (255 例)、観察期間中の転院の有無について、ありの症例は 6.6% (45 例) であった。

本剤投与開始時の NT-proBNP (pg/mL) の報告症例数と幾何平均値 (95% CI) は、334 例、940.04 (815.36~1083.78)、BNP (pg/mL) の報告症例数と幾何平均値は、240 例、172.81 (149.05~200.36) であった。

**Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例)**

要因	安全性解析対象症例 N=682
性別 - n (%)	
男	419 (61.4)
女	263 (38.6)
年齢 (歳)	
症例数	682
平均値 (標準偏差)	76.1 (11.99)
中央値 (最小値 - 最大値)	78.0 (33 - 99)
年齢 - n (%)	
65 歳未満	108 (15.8)
65 歳以上	574 (84.2)
年齢 - n (%)	
75 歳未満	260 (38.1)
75 歳以上	422 (61.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
症例数	655
平均値 (標準偏差)	23.68 (4.266)
中央値 (最小値 - 最大値)	23.23 (13.2 - 43.4)
BMI カテゴリー - n (%)	

要因	安全性解析対象症例 N=682
25 kg/m <sup>2</sup> 未満	445 (65.2)
25 kg/m <sup>2</sup> 以上-30 kg/m <sup>2</sup> 未満	158 (23.2)
30 kg/m <sup>2</sup> 以上	52 (7.6)
不明・未記載	27 (4.0)
罹病期間 (日)	
症例数	501
平均値 (標準偏差)	1722.2 (1969.30)
中央値 (最小値 - 最大値)	805.0 (14 - 12341)
罹病期間カテゴリー - n (%)	
> 0 to 3 months	21 (3.1)
> 3 to 6 months	38 (5.6)
> 6 to 12 months	99 (14.5)
> 1 to 2 years	82 (12.0)
> 2 to 5 years	89 (13.0)
> 5 years	172 (25.2)
不明・未記載	181 (26.5)
NYHA 心機能分類 - n (%)	
Class I	117 (17.2)
Class II	380 (55.7)
Class III	143 (21.0)
Class IV	26 (3.8)
不明・未記載	16 (2.3)
本剤投与開始時の eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	
症例数	568
平均値 (標準偏差)	51.522 (18.0544)
中央値 (最小値 - 最大値)	49.635 (7.32 - 119.41)
腎機能障害の程度 - n (%)	
eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	395 (57.9)
60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> <= eGFR < 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	162 (23.8)
90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> <= eGFR	11 (1.6)
不明・未記載	114 (16.7)
肝機能障害の程度 - n (%)	
Child-Pugh A	318 (46.6)
Child-Pugh B	18 (2.6)
Child-Pugh C	0
不明・未記載	346 (50.7)
心不全の主因 - n (%)	
虚血性	218 (32.0)
高血圧性	5 (0.7)
その他	1 (0.1)
非虚血性	464 (68.0)
高血圧性	173 (25.4)

要因	安全性解析対象症例 N=682
糖尿病性	9 (1.3)
アルコール性	3 (0.4)
ウイルス性心筋症	1 (0.1)
感染性心筋症	1 (0.1)
周産期心筋症	1 (0.1)
薬剤性	0
その他	276 (40.5)
デバイスの使用 - n (%)	
なし	624 (91.5)
心臓再同期療法ペースメーカー(CRT-P)	8 (1.2)
心臓再同期療法除細動器(CRT-D)	12 (1.8)
植込み型除細動器(ICD)	11 (1.6)
その他	27 (4.0)
既往歴：心疾患 - n (%)	
なし	583 (85.5)
あり	99 (14.5)
合併症 - n (%)	
なし	132 (19.4)
あり	550 (80.6)
心房細動	207 (30.4)
糖尿病	144 (21.1)
高血圧	248 (36.4)
弁膜症	75 (11.0)
腎機能障害	107 (15.7)
肝機能障害	18 (2.6)
Alzheimer 病	7 (1.0)
軽度認知障害	0
その他	346 (50.7)
併用薬：利尿薬（本剤投与開始時）** - n (%)	
なし	386 (56.6)
あり	296 (43.4)
併用薬：β遮断薬（本剤投与開始時）** - n (%)	
なし	269 (39.4)
あり	413 (60.6)
併用薬：MRA（本剤投与開始時）** - n (%)	
なし	455 (66.7)
あり	227 (33.3)
本剤投与開始時の SBP (mmHg)	
症例数	653
平均値 (標準偏差)	128.5 (18.68)
中央値 (最小値 - 最大値)	128.0 (69 - 198)

要因	安全性解析対象症例 N=682
本剤投与開始時の SBP - n (%)	
第 1 三分位(120 mmHg)以下	236 (34.6)
第 1 三分位(120 mmHg)超第 2 三分位(135 mmHg)以下	200 (29.3)
第 2 三分位(135 mmHg)超	217 (31.8)
不明・未記載	29 (4.3)
本剤投与開始時の DBP (mmHg)	
症例数	652
平均値 (標準偏差)	72.2 (13.49)
中央値 (最小値 - 最大値)	71.0 (35 - 128)
本剤投与開始時の HR (bpm)	
症例数	583
平均値 (標準偏差)	73.1 (14.23)
中央値 (最小値 - 最大値)	72.0 (35 - 140)
前治療薬： ACE 阻害薬又は ARB** - n (%)	
なし	78 (11.4)
あり	604 (88.6)
前治療薬： ACE 阻害薬又は ARB の投与量** - n (%)	
なし	78 (11.4)
低用量層	361 (52.9)
高用量層	243 (35.6)
LVEF (%)	
症例数	625
平均値 (標準偏差)	47.30 (15.566)
中央値 (最小値 - 最大値)	46.00 (14.0 - 81.1)
LVEF による分類 - n (%)	
HFrEF (LVEF < 40%)	215 (31.5)
HFmrEF (40% ≤ LVEF < 50%)	138 (20.2)
HFpEF (50% ≤ LVEF)	272 (39.9)
不明・未記載	57 (8.4)
本剤投与開始時の NT-proBNP - n (%)	
中央値(1040 pg/mL)以下	168 (24.6)
中央値(1040 pg/mL)超	166 (24.3)
不明・未記載	348 (51.0)
本剤投与開始前の心不全による入院の有無 - n (%)	
なし	427 (62.6)
あり	255 (37.4)
妊娠の有無* - n (%)	
なし	263 (100)
あり	0
観察期間中の転院の有無 - n (%)	
なし	637 (93.4)

要因	安全性解析対象症例 N=682
あり	45 (6.6)

Source:DM\_T001

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

\*割合の分母は女性とした。

\*\*併用薬 (利尿薬,  $\beta$  遮断薬, MRA) の有無, 前治療の ACE 阻害薬又は ARB の投与の有無, 低用量層, 高用量層は, 医療用医薬品名データファイル等を用いて分類した。

### 3.3 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 682 例のうち, 本剤投与期間 (休薬含む) が 52 週以上の症例の割合は 80.4% (548 例) であった。最終投与量 (最終観察時点における投与量) 別の症例の割合は 0 mg が 16.0% (109 例), 50 mg bid が 22.9% (156 例), 100 mg bid が 25.7% (175 例), 200 mg bid が 27.7% (189 例), その他が 6.6% (45 例), 不明・未記載が 1.2% (8 例) であった (Table 3-3)。

本剤投与量の変更を行った症例は 57.2% (390 例) で, 増量のみを行った症例は 48.2% (329 例), 減量のみを行った症例は 1.3% (9 例), 増量及び減量を行った症例は 7.6% (52 例) であった。減量の理由は, その他が最も多く 5.0% (34 例), 次に有害事象が 4.3% (29 例) であった。減量の理由となった主な PT 別の有害事象 (発現割合が 1%以上) は, 低血圧が 1.6% (11 例), 血圧低下が 1.2% (8 例) であった。それ以外の事象については, 1%未満の発現であった。

各来院時点の本剤投与量について, 本剤投与開始時の投与量は, 50 mg bid が 82.6% で最も多かった。Week 2 及び 4 では 50 mg bid の割合が最も多いものの, 100 mg bid の割合が増え, それぞれ 22.1% 及び 34.0% であった。また, Week 4, 6, 及び 10 では 200 mg bid の割合が増え, それぞれ 7.3%, 11.9%, 及び 22.4% であった。Week 52 では, 200 mg bid の割合が最も多く, 34.4% であった (Table 3-4)。多くの症例は, 50 mg bid で投与を開始し, 概ね 2~4 週間の間隔で 100 mg bid, 必要に応じて, その後, 200 mg bid に段階的に増量されていた。

**Table 3-3 服薬状況 (安全性解析対象症例)**

	安全性解析対象症例 N=682
本剤投与期間 (休薬含む) (日)	
症例数	682
平均値 (標準偏差)	320.9 (101.15)
中央値	365.0
Q1 - Q3	365.0 - 365.0
最小値 - 最大値	3 - 365
総曝露期間 (PY)	599.2
本剤投与期間 (休薬含む) カテゴリー - n (%)	
4 週未満	20 (2.9)
4 週以上-8 週未満	20 (2.9)
8 週以上-26 週未満	44 (6.5)

安全性解析対象症例 N=682	
26週以上-52週未満	50 (7.3)
52週以上	548 (80.4)
本剤投与期間（休薬除く）（日）	
症例数	682
平均値 (標準偏差)	319.1 (101.87)
中央値	365.0
Q1 - Q3	365.0 - 365.0
最小値 - 最大値	3 - 365
本剤投与期間（休薬除く）カテゴリー - n (%)	
4週未満	20 (2.9)
4週以上-8週未満	21 (3.1)
8週以上-26週未満	44 (6.5)
26週以上-52週未満	66 (9.7)
52週以上	531 (77.9)
本剤1日平均投与量（休薬含む）（mg/日）	
症例数	674
平均値 (標準偏差)	203.71 (109.625)
中央値	188.49
Q1 - Q3	100.00 - 314.25
最小値 - 最大値	6.2 - 706.8
本剤1日平均投与量（休薬除く）（mg/日）	
症例数	674
平均値 (標準偏差)	204.55 (109.581)
中央値	188.49
Q1 - Q3	100.00 - 319.18
最小値 - 最大値	34.6 - 706.8
最終投与量 (mg)	
症例数	674
平均値 (標準偏差)	101.3 (75.06)
中央値	100.0
Q1 - Q3	50.0 - 200.0
最小値 - 最大値	0 - 400
最終投与量カテゴリー - n (%)	
0 mg	109 (16.0)
50 mg bid	156 (22.9)
100 mg bid	175 (25.7)
200 mg bid	189 (27.7)
その他	45 (6.6)
不明・未記載	8 (1.2)

Source: EX\_T001\_1

本剤投与期間（休薬含む）：本剤最終投与日－本剤投与開始日＋1

本剤投与期間（休薬除く）：本剤最終投与日－本剤投与開始日＋1－休薬期間

PY (Patient-Year) = 全症例の本剤投与期間の総和 / 365.25

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

服薬中に1回投与量又は1日投与回数が特定できない期間が生じた場合、該当症例は本剤1日平均投与量、最終投与量の算出対象外とした。

**Table 3-4 各来院時点の本剤投与量（安全性解析対象症例）**

時点	安全性解析対象症例 N=682				
	0 mg n (%)	50 mg bid n (%)	100 mg bid n (%)	200 mg bid n (%)	その他 n (%)
本剤投与開始時	0	563 (82.6)	64 (9.4)	19 (2.8)	36 (5.3)
Week 2	2 (0.3)	467 (69.7)	148 (22.1)	21 (3.1)	32 (4.8)
Week 4	3 (0.5)	354 (53.7)	224 (34.0)	48 (7.3)	30 (4.6)
Week 6	6 (0.9)	297 (45.5)	240 (36.8)	78 (11.9)	32 (4.9)
Week 10	6 (0.9)	246 (38.7)	207 (32.6)	142 (22.4)	34 (5.4)
Week 14	3 (0.5)	225 (36.1)	199 (31.9)	160 (25.7)	36 (5.8)
Week 26	3 (0.5)	182 (30.4)	180 (30.1)	192 (32.1)	41 (6.9)
Week 38	4 (0.7)	158 (27.6)	177 (30.9)	192 (33.5)	42 (7.3)
Week 52	0	147 (26.7)	169 (30.7)	189 (34.4)	45 (8.2)
最終評価時	0	212 (31.5)	197 (29.2)	210 (31.2)	55 (8.2)

Source: EX\_T003\_1

割合の分母は各時点の合計症例数とした。

### 3.3.1 併用薬の投与状況

本剤投与期間中の主な併用薬（心不全関連）は、 $\beta$ 遮断薬が 62.9%（429 例）、MRA が 37.0%（252 例）、SGLT2 阻害剤が 28.7%（196 例）、利尿薬が 45.5%（310 例）であった。主な併用薬（併用していた症例の割合が 20%を超えた薬剤）は、薬剤分類においては、 $\beta$ 遮断薬ではビソプロロールフマル酸塩が 36.4%（248 例）、カルベジロールが 27.4%（187 例）、MRA ではスピロノラクトンが 25.2%（172 例）、SGLT2 阻害剤ではダパグリフロジンプロピレングリコール水和物が 21.1%（144 例）、利尿薬ではフロセミドが 21.3%（145 例）、アゾセミドが 21.1%（144 例）であった。

### 3.3.2 本調査の中止状況

安全性解析対象症例 682 例のうち、10.3%（70 例）が調査を中止した。中止理由の内訳は死亡が 6.0%（41 例）、患者情報追跡不可が 4.3%（29 例）であった（Table 3-5）。

**Table 3-5 中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）**

中止/中止理由	安全性解析対象症例 N=682 n (%)
中止	70 (10.3)
死亡	41 (6.0)
患者情報追跡不可（来院せず又は転院後の情報入手不可のため）	29 (4.3)

Source: DS\_T001

中止理由は、症例数の降順，調査票の記載順で表示した。

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

### 3.4 安全性

本調査の主要目的の評価項目は、「低血圧，高カリウム血症，腎機能障害及び脱水の EAIR（名/100 人年）」である。これらの結果については，3.4.7 項に記載した。

#### 3.4.1 有害事象発現状況

有害事象発現割合は 24.8%（169 例）であった。主な PT 別の有害事象（発現割合が 3%以上）は，慢性心不全が 7.0%（48 例），低血圧が 4.8%（33 例）であった（Table 3-6）。

初回発現時期別の有害事象発現状況は，PT 別では，本剤の投与初期に発現が多い傾向や本剤の投与期間の延長に伴い事象の発現が多くなる傾向はみられなかった。

各要因のうち，有害事象の発現割合が 2 倍以上異なる要因がみられた部分集団解析は，NYHA 心機能分類の Class I（18.8%，22/117 例）と Class IV（50.0%，13/26 例），Class II（20.8%，79/380 例）と Class IV（50.0%，13/26 例），及び本剤投与開始時の NT-proBNP の中央値以下（14.9%，25/168 例）と中央値超（33.7%，56/166 例）であった。なお，NYHA 心機能分類では，要因ごとに母数が大きく異なっており，解釈には注意が必要である。

**Table 3-6 有害事象発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=682 n (%)
合計	169 (24.8)
感染症および寄生虫症	14 (2.1)
肺炎	6 (0.9)
誤嚥性肺炎	4 (0.6)
COVID-19	3 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.1)
敗血症	1 (0.1)
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）	4 (0.6)
肺の悪性新生物	2 (0.3)
膵癌	1 (0.1)
小細胞肺癌	1 (0.1)

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)
代謝および栄養障害	13 (1.9)
高カリウム血症	7 (1.0)
脱水	3 (0.4)
マラスムス	3 (0.4)
食欲減退	3 (0.4)
精神障害	1 (0.1)
譫妄	1 (0.1)
神経系障害	22 (3.2)
脳梗塞	7 (1.0)
浮動性めまい	5 (0.7)
塞栓性脳卒中	2 (0.3)
小脳梗塞	1 (0.1)
脳出血	1 (0.1)
体位性めまい	1 (0.1)
顔面麻痺	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)
痙攣発作	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.1)
眼障害	1 (0.1)
角膜障害	1 (0.1)
心臓障害	68 (10.0)
慢性心不全	48 (7.0)
うっ血性心不全	4 (0.6)
心房細動	3 (0.4)
心室性頻脈	3 (0.4)
急性心筋梗塞	2 (0.3)
心筋梗塞	2 (0.3)
不安定狭心症	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1)
不整脈	1 (0.1)
完全房室ブロック	1 (0.1)
徐脈	1 (0.1)
心不全	1 (0.1)
低心拍出量症候群	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
収縮性心膜炎	1 (0.1)

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
血管障害	39 (5.7)
低血圧	33 (4.8)
大動脈解離	1 (0.1)
動脈硬化症	1 (0.1)
高血圧	1 (0.1)
不安定血圧	1 (0.1)
末梢冷感	1 (0.1)
末梢性虚血	1 (0.1)
腸骨動脈閉塞	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.0)
呼吸困難	2 (0.3)
呼吸不全	2 (0.3)
誤嚥	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)
咳嗽	1 (0.1)
胸水	1 (0.1)
肺臓炎	1 (0.1)
肺出血	1 (0.1)
胃腸障害	6 (0.9)
胃腸出血	2 (0.3)
腸炎	1 (0.1)
腸閉塞	1 (0.1)
悪心	1 (0.1)
口腔知覚不全	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)
急性胆嚢炎	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.7)
そう痒症	2 (0.3)
冷汗	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
背部痛	1 (0.1)
腎および尿路障害	14 (2.1)
腎機能障害	7 (1.0)
頻尿	2 (0.3)
慢性腎臓病	2 (0.3)
無尿	1 (0.1)
腎不全	1 (0.1)
急性腎障害	1 (0.1)

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
乳房痛	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (1.8)
死亡	4 (0.6)
発熱	2 (0.3)
突然死	2 (0.3)
胸部不快感	1 (0.1)
溺死	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)
臨床検査	19 (2.8)
血圧低下	14 (2.1)
尿量減少	2 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.1)
心拍数減少	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
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 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.6)
転倒	2 (0.3)
硬膜下血腫	2 (0.3)
腸骨骨折	1 (0.1)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1)

Source: AE\_T001-1

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.2 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象発現割合は 15.1% (103 例) であった。主な PT 別の重篤な有害事象 (発現割合が 1%以上) は、慢性心不全が 6.6% (45 例) であった (Table 3-7)。慢性心不全が 45 例 50 件発現したが、その転帰は大部分が回復 (16 件) 又は軽快 (24 件) であり、それ以外では、死亡が 9 件にみられた。

**Table 3-7 重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
合計	103 (15.1)
感染症および寄生虫症	13 (1.9)
肺炎	5 (0.7)
誤嚥性肺炎	4 (0.6)
COVID-19	3 (0.4)
敗血症	1 (0.1)
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）	4 (0.6)
肺の悪性新生物	2 (0.3)
膵癌	1 (0.1)
小細胞肺癌	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)
代謝および栄養障害	4 (0.6)
マラスムス	3 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.1)
神経系障害	11 (1.6)
脳梗塞	6 (0.9)
塞栓性脳卒中	2 (0.3)
小脳梗塞	1 (0.1)
脳出血	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.1)
心臓障害	60 (8.8)
慢性心不全	45 (6.6)
うっ血性心不全	4 (0.6)
心室性頻脈	3 (0.4)
急性心筋梗塞	2 (0.3)
心筋梗塞	2 (0.3)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1)
不整脈	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)
完全房室ブロック	1 (0.1)
徐脈	1 (0.1)
心不全	1 (0.1)
収縮性心膜炎	1 (0.1)
血管障害	6 (0.9)
低血圧	3 (0.4)
大動脈解離	1 (0.1)
動脈硬化症	1 (0.1)
末梢性虚血	1 (0.1)

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
腸骨動脈閉塞	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.7)
呼吸不全	2 (0.3)
誤嚥	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.1)
胸水	1 (0.1)
肺臓炎	1 (0.1)
肺出血	1 (0.1)
胃腸障害	3 (0.4)
腸炎	1 (0.1)
胃腸出血	1 (0.1)
腸閉塞	1 (0.1)
肝胆道系障害	1 (0.1)
急性胆嚢炎	1 (0.1)
腎および尿路障害	5 (0.7)
腎機能障害	2 (0.3)
無尿	1 (0.1)
腎不全	1 (0.1)
慢性腎臓病	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (1.2)
死亡	4 (0.6)
突然死	2 (0.3)
溺死	1 (0.1)
発熱	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.1)
血圧低下	1 (0.1)
尿量減少	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.6)
硬膜下血腫	2 (0.3)
転倒	1 (0.1)
腸骨骨折	1 (0.1)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1)

Source: AE\_T001-3

同一症例が同一のSOCの中で複数のPTを発現した場合、1例として集計した。

同一症例が同一のPTを複数回発現した場合、1例として集計した。

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順に表示  
割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.3 副作用発現状況

副作用発現割合は 9.7% (66 例) であった。主な PT 別の副作用 (発現割合が 1%以上) は、低血圧が 4.7% (32 例)、血圧低下が 1.8% (12 例) であった。それ以外の事象については、1%未満の発現であった (Table 3-8)。

初回発現時期別の副作用発現状況は、PT 別では、本剤の投与初期に発現が多い傾向や本剤の投与期間の延長に伴い事象の発現が多くなる傾向はみられなかった。

各要因のうち、副作用の発現割合が 2 倍以上異なる要因がみられた部分集団解析は、肝機能障害の程度の Child-Pugh A (10.7%, 34/318 例) と Child-Pugh B (22.2%, 4/18 例)、本剤投与開始時の SBP 120 mmHg 以下 (14.0%, 33/236 例) と 120 mmHg 超 135 mmHg 以下 (7.0%, 14/200 例)、BMI の 25 kg/m<sup>2</sup> 未満 (10.3%, 46/445 例) 及び 25 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満 (10.1%, 16/158 例) と 30 kg/m<sup>2</sup> 以上 (3.8%, 2/52 例) であった。なお、肝機能障害の程度及び BMI では、要因ごとに母数が大きく異なっており、解釈には注意が必要である。

**Table 3-8 副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
合計	66 (9.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.1)
肺炎	1 (0.1)
代謝および栄養障害	5 (0.7)
高カリウム血症	4 (0.6)
脱水	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)
神経系障害	7 (1.0)
浮動性めまい	5 (0.7)
体位性めまい	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)
心臓障害	6 (0.9)
慢性心不全	3 (0.4)
心不全	1 (0.1)
低心拍出量症候群	1 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.1)
血管障害	34 (5.0)
低血圧	32 (4.7)
不安定血圧	1 (0.1)
末梢性虚血	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3)
咳嗽	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
胃腸障害	1 (0.1)
口腔知覚不全	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
腎および尿路障害	5 (0.7)
腎機能障害	4 (0.6)
頻尿	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)
臨床検査	14 (2.1)
血圧低下	12 (1.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
尿量減少	1 (0.1)
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 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
転倒	1 (0.1)

Source: AE\_T001-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.4 重篤な副作用発現状況

重篤な副作用発現割合は 1.6% (11 例) であった。2 例以上にみられた事象は、慢性心不全及び低血圧 (各 3 例, 0.4%) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。肺炎又は心不全を発現した各 1 例は、これらの事象により死亡したが、その他、各 1 例にみられた心室性頻脈、末梢性虚血、呼吸不全及び腎機能障害の転帰は回復又は軽快であり、高カリウム血症の転帰は不明であった (Table 3-9)。

**Table 3-9 重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
合計	11 (1.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.1)
肺炎	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)
心臓障害	5 (0.7)

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
慢性心不全	3 (0.4)
心不全	1 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.1)
血管障害	4 (0.6)
低血圧	3 (0.4)
末梢性虚血	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)

Source: AE\_T001-6

同一症例が同一のSOCの中で複数のPTを発現した場合、1例として集計した。

同一症例が同一のPTを複数回発現した場合、1例として集計した。

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.5 投与中止に至った事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.4% (78 例) であった。主な投与中止に至った有害事象 (発現割合が 1%以上) は、低血圧が 3.2% (22 例) , 慢性心不全が 1.8% (12 例) であった (Table 3-10)。

投与中止に至った副作用の発現割合は 5.1% (35 例) であった。主な投与中止に至った副作用 (発現割合が 1%以上) は、低血圧が 3.1% (21 例) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。低血圧以外の事象では、肺炎及び心不全でそれぞれ転帰が死亡であったが、ほとんどの事象で転帰は回復又は軽快であった。

**Table 3-10 投与中止に至った有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
合計	78 (11.4)
感染症および寄生虫症	8 (1.2)
肺炎	4 (0.6)
誤嚥性肺炎	2 (0.3)
敗血症	1 (0.1)
COVID-19	1 (0.1)
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)	2 (0.3)
小細胞肺癌	1 (0.1)
肺の悪性新生物	1 (0.1)

		安全性解析対象症例
SOC		N=682
PT		n (%)
代謝および栄養障害		6 (0.9)
マラスムス		3 (0.4)
食欲減退		2 (0.3)
脱水		1 (0.1)
高カリウム血症		1 (0.1)
神経系障害		6 (0.9)
浮動性めまい		2 (0.3)
脳出血		1 (0.1)
脳梗塞		1 (0.1)
体位性めまい		1 (0.1)
意識消失		1 (0.1)
心臓障害		20 (2.9)
慢性心不全		12 (1.8)
心筋梗塞		2 (0.3)
急性心筋梗塞		1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症		1 (0.1)
不整脈		1 (0.1)
心不全		1 (0.1)
うっ血性心不全		1 (0.1)
心室性頻脈		1 (0.1)
血管障害		24 (3.5)
低血圧		22 (3.2)
大動脈解離		1 (0.1)
動脈硬化症		1 (0.1)
腸骨動脈閉塞		1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (0.4)
誤嚥		1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患		1 (0.1)
肺臓炎		1 (0.1)
呼吸不全		1 (0.1)
胃腸障害		1 (0.1)
腸閉塞		1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害		3 (0.4)
そう痒症		2 (0.3)
発疹		1 (0.1)
腎および尿路障害		3 (0.4)
腎機能障害		2 (0.3)
急性腎障害		1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		9 (1.3)
死亡		3 (0.4)

SOC	安全性解析対象症例 N=682
PT	n (%)
突然死	2 (0.3)
溺死	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)
発熱	1 (0.1)
臨床検査	7 (1.0)
血圧低下	4 (0.6)
尿量減少	2 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
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 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
転倒	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)

Source: AE\_T001-4

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.6 死亡

転帰が死亡となった有害事象は 40 例 45 件発現した。主な有害事象（発現例数が 3 例以上）の内訳は、慢性心不全が 9 例、死亡及び肺炎が各 4 例、マラスムスが 3 例であった。慢性心不全が最も多い事象であったが、全体としては心血管系事象による死亡よりも、非心血管系事象による死亡の方が多かった。肺炎及び心不全の各 1 例を除き、いずれも本剤との因果関係はなしと判断された。

本剤投与開始から有害事象の発現までの日数は、2 日～360 日、有害事象の発現から死亡までの日数は、1 日～325 日であり、ともに一定の傾向は認められなかった (Table 3-11)。

なお、転帰が死亡となった有害事象を発現した 40 例に加え、転院先の医療機関から死亡報告のみを受けた 1 例を加えた合計 41 例が本調査中に死亡と報告された。死亡理由の内訳は、非心血管死が 19 例、心血管死が 15 例、不明が 7 例であり、心血管死よりも非心血管死の方が多かった。非心血管死の内訳は、感染症が 8 例、その他が 5 例、悪性腫瘍が 4 例、肺不全が 2 例であった。心血管死の内訳は、心不全が 7 例、突然死が 5 例、心筋梗塞が 2 例、虚血性脳卒中が 1 例であった。

**Table 3-11 死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象症例）**

患者番号	年齢/ 性別	事象名 (医師記載/PT)	本剤投与開始から 有害事象の発現 までの日数(日)	有害事象の発現か ら死亡までの日数 (日)	転帰	因果関係
001	79/男	原疾患の悪化/ 慢性心不全	29	15	死亡	0
002	98/男	誤嚥性肺炎/ 誤嚥性肺炎	80	2	死亡	0
003	95/男	心不全の増悪/ 慢性心不全	321	1	死亡	0
004	76/男	肺炎/ 肺炎	271	9	死亡	0
		COPD 増悪に伴う呼吸不全 の悪化/ 慢性閉塞性肺疾患	271	9	死亡	0
		肺不全の悪化/ 呼吸不全	271	9	死亡	0
005	69/男	肺炎/ 肺炎	269	21	死亡	1
006	51/男	死亡/ 死亡	23	1	死亡	0
007	78/男	虚血性心不全（疑）/ 心不全	360	1	死亡	1
008	88/女	慢性心不全急性増悪/ 慢性心不全	218	24	死亡	0
009	47/男	死亡(詳細不明)/ 死亡	188	1	死亡	0
010	84/女	急性心筋梗塞/ 急性心筋梗塞	217	1	死亡	0
011	84/男	肺小細胞癌/ 小細胞肺癌	19	79	死亡	0
012	78/女	急性大動脈解離/ 大動脈解離	257	1	死亡	0
013	85/男	誤嚥性肺炎/ 誤嚥性肺炎	337	26	死亡	0
		腎機能障害/ 腎機能障害	337	26	死亡	0
014	85/女	突然死/ 突然死	278	1	死亡	0
015	79/男	脳出血/ 脳出血	107	1	死亡	0
016	94/女	心不全の悪化/ 慢性心不全	2	59	死亡	0

患者番号	年齢/ 性別	事象名 (医師記載/PT)	本剤投与開始から 有害事象の発現 までの日数(日)	有害事象の発現か ら死亡までの日数 (日)	転帰	因果関係
017	81/女	溺死 / 溺死	273	1	死亡	0
018	75/男	膵癌の悪化 / 膵癌	214	149	死亡	0
019	88/男	コロナ感染症 / COVID-19	-	-	死亡	0
020	85/男	心不全増悪 / 慢性心不全	52	1	死亡	0
021	70/男	心不全の悪化 / 慢性心不全	84	2	死亡	0
022	91/男	死亡 / 死亡	301	1	死亡	0
023	69/男	心不全悪化 / 慢性心不全	227	15	死亡	0
024	75/男	転倒、受傷 / 転倒 急性硬膜下血腫 / 硬膜下血腫	320 320	18 18	死亡 死亡	0 0
025	96/男	老衰 / マラスムス	96	1	死亡	0
026	99/女	老衰 / マラスムス	6	1	死亡	0
027	97/女	老衰 / マラスムス	28	3	死亡	0
028	99/女	肺炎 / 肺炎	15	16	死亡	0
029	84/男	死亡 / 死亡	3	1	死亡	0
030	80/男	心不全末期 / 慢性心不全	41	12	死亡	0
031	88/女	肺癌 死亡 / 肺の悪性新生物	305	35	死亡	0
032	92/男	肺癌合併 / 肺の悪性新生物 肺出血 / 肺出血	28 223	325 130	死亡 死亡	0 0
033	75/男	肺臓炎 / 肺臓炎	175	13	死亡	0
034	92/男	敗血症 / 敗血症	288	3	死亡	0

患者番号	年齢/ 性別	事象名 (医師記載/PT)	本剤投与開始から 有害事象の発現 までの日数(日)	有害事象の発現か ら死亡までの日数 (日)	転帰	因果関係
035	87/女	肺炎 / 肺炎	47	31	死亡	0
036	79/男	██████ ████████ で突然死。 詳細は不明。心臓突然死の 可能性は否定できない。 / 突然死	190	1	死亡	0
037	87/女	慢性心不全の増悪 / 慢性心不全	294	1	死亡	0
038	89/女	心血管死 (心筋梗塞) / 心筋梗塞	121	1	死亡	0
039	95/女	新型コロナウイルス感染症 / COVID-19	355	1	死亡	0
040	70/男	脳梗塞 / 脳梗塞	54	23	死亡	0

Source: AE\_L002

発現までの日数：発現日 - 本剤投与開始日 + 1

死亡までの日数：死亡に至った転帰日 - 発現日 + 1

因果関係：本剤との因果関連，0=関係なし，1=関係あり

- : 有害事象の発現日が不完全日付のため，算出不可

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.7 安全性検討事項

本調査の安全性検討事項である，重要な特定されたリスク（低血圧，高カリウム血症，及び腎機能障害）及び重要な潜在的リスク（脱水）の評価では，それぞれのリスクに対して該当する事象を定義し（Table 6-1），グループ化した結果を示す。

各安全性検討事項に関連する有害事象の発現割合は，低血圧に関連する有害事象が 7.6%（52 例），高カリウム血症に関連する有害事象が 1.0%（7 例），腎機能障害に関連する有害事象が 1.8%（12 例），脱水に関連する有害事象が 0.4%（3 例）であり，低血圧に関連する有害事象の発現割合が最も高かった（Table 3-12）。低血圧に関連する有害事象における主な PT は，低血圧であり，4.8%（33 例）に発現した。

また，各安全性検討事項に関連する副作用の発現割合は，低血圧に関連する副作用が 7.2%（49 例），高カリウム血症に関連する副作用が 0.6%（4 例），腎機能障害に関連する副作用が 0.9%（6 例），脱水に関連する副作用が 0.1%（1 例）であった（Table 3-12）。低血圧に関連する有害事象については，3 例を除き，本剤との関連性は否定されず，ほとんどが副作用と判定された。また，低血圧に関連する副作用における主な PT は，低血圧であり，4.7%（32 例）に発現した。

安全性検討事項に関連する重篤な有害事象の発現割合は，低血圧に関連する有害事象及び腎機能障害に関連する有害事象が各 0.6%（4 例），高カリウム血症に関連する有害事象が 0.1%（1 例）

であった (Table 3-13)。低血圧に関連する有害事象を発現した 4 例について、本剤の処置は中止が 3 例、その他が 1 例であり、転帰はいずれも回復であった。腎機能障害に関連する有害事象を発現した 4 例について、本剤の処置は中止が 3 例、その他が 1 例であり、中止した 3 例の転帰は、死亡が 1 例、回復が 2 例であり、その他の 1 例では未回復であった。高カリウム血症に関連する有害事象を発現した 1 例について、本剤の処置はその他であり、転帰は不明であった。

**Table 3-12 安全性検討事項に関連する有害事象及び副作用の発現状況 (PT 別) (安全性解析対象症例)**

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=682	
	有害事象 n (%)	副作用 n (%)
合計	65 (9.5)	55 (8.1)
低血圧に関連する事象	52 (7.6)	49 (7.2)
低血圧	33 (4.8)	32 (4.7)
血圧低下	14 (2.1)	12 (1.8)
浮動性めまい	5 (0.7)	5 (0.7)
体位性めまい	1 (0.1)	1 (0.1)
不安定血圧	1 (0.1)	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)	1 (0.1)
高カリウム血症に関連する事象	7 (1.0)	4 (0.6)
高カリウム血症	7 (1.0)	4 (0.6)
腎機能障害に関連する事象	12 (1.8)	6 (0.9)
腎機能障害	7 (1.0)	4 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	1 (0.1)
尿量減少	2 (0.3)	1 (0.1)
無尿	1 (0.1)	0
腎不全	1 (0.1)	0
急性腎障害	1 (0.1)	0
脱水に関連する事象	3 (0.4)	1 (0.1)
脱水	3 (0.4)	1 (0.1)

Source: AE\_T011-1

同一症例が同一の安全性検討事項の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

安全性検討事項は低血圧、高カリウム血症、腎機能障害、脱水に関連する事象の順、PT は副作用で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

**Table 3-13 安全性検討事項に関連する重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現状況 (PT 別) (安全性解析対象症例)**

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=682	
	重篤な有害事象 n (%)	重篤な副作用 n (%)
合計	8 (1.2)	5 (0.7)
低血圧に関連する事象	4 (0.6)	3 (0.4)
低血圧	3 (0.4)	3 (0.4)
血圧低下	1 (0.1)	0
高カリウム血症に関連する事象	1 (0.1)	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)
腎機能障害に関連する事象	4 (0.6)	1 (0.1)
腎機能障害	2 (0.3)	1 (0.1)
無尿	1 (0.1)	0
腎不全	1 (0.1)	0
尿量減少	1 (0.1)	0

Source: AE\_T011-2

同一症例が同一の安全性検討事項の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

安全性検討事項は低血圧、高カリウム血症、腎機能障害に関連する事象の順、PT は副作用で発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

本調査の主要評価項目である、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害及び脱水の EAIR (名/100 人) について、それぞれ関連する有害事象及び副作用を包括的に評価した。

各有害事象の EAIR は、低血圧に関連する有害事象が 8.264、高カリウム血症に関連する有害事象が 1.063、腎機能障害に関連する有害事象が 1.833、脱水に関連する有害事象が 0.455 であった (Table 3-14)。

また、各副作用の EAIR は、低血圧に関連する副作用が 7.776、高カリウム血症に関連する副作用が 0.606、腎機能障害に関連する副作用が 0.913、脱水に関連する副作用が 0.151 であった (Table 3-15)。

各安全性検討事項 (有害事象及び副作用) の初回発現までの日数及び持続期間において、一定の傾向はみられなかった。

**Table 3-14 安全性検討事項 (有害事象) の発現状況 (安全性検討事項別) (EAIR) (安全性解析対象症例)**

安全性検討事項	n/N (%)	EAIR	(95% CI)
低血圧に関連する事象	52/682 (7.6)	8.264	(6.172, 10.838)

安全性検討事項	n/N (%)	EAIR	(95% CI)
高カリウム血症に関連する事象	7/682 (1.0)	1.063	(0.427, 2.190)
腎機能障害に関連する事象	12/682 (1.8)	1.833	(0.947, 3.202)
脱水に関連する事象	3/682 (0.4)	0.455	(0.094, 1.330)

Source : AE\_T019-1

n : 発現例数

N : 各安全性検討事項の解析対象例数

T : 各症例のイベント発現までの期間又は打ち切りまでの期間の総和[100 patient years]

EAIR (exposure-adjusted incidence rate per 100 patient years) = n / T

**Table 3-15 安全性検討事項（副作用）の発現状況（安全性検討事項別）（EAIR）（安全性解析対象症例）**

安全性検討事項	n/N (%)	EAIR	(95% CI)
低血圧に関連する事象	49/682 (7.2)	7.776	(5.753, 10.280)
高カリウム血症に関連する事象	4/682 (0.6)	0.606	(0.165, 1.553)
腎機能障害に関連する事象	6/682 (0.9)	0.913	(0.335, 1.987)
脱水に関連する事象	1/682 (0.1)	0.151	(0.004, 0.844)

Source : AE\_T019-2

n : 発現例数

N : 各安全性検討事項の解析対象例数

T : 各症例のイベント発現までの期間又は打ち切りまでの期間の総和[100 patient years]

EAIR (exposure-adjusted incidence rate per 100 patient years) = n / T

### 3.4.8 臨床検査値

臨床検査値、バイタルサイン及びバイオマーカーの結果を以下に示す。

#### 臨床検査値

血清カリウム値 (mmol/L) について、本剤投与開始時の平均値 (標準偏差, 以下同様) は 4.28 (0.546) であった。52 週後の本剤投与開始時からの変化量の平均値は 0.02 (0.630) であり、投与開始時と比べて変動はみられなかった。

血清クレアチニン値 (μmol/L) について、本剤投与開始時の平均値は 98.619 (45.5494) であった。52 週後の本剤投与開始時からの変化量の平均値は 6.272 (22.1974) であり、投与開始時と比べて増加がみられた。

eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) について、本剤投与開始時の平均値は 51.522 (18.0544) であった。52 週後の本剤投与開始時からの変化量の平均値は -2.255 (9.9377) であり、投与開始時と比べて低下がみられた。ただし、腎機能障害に関連する事象 (有害事象及び副作用) の EAIR が高くなる傾向や各 PT の発現割合が高くなる傾向はみられず、問題になる腎機能の悪化はみられなかった (Table 3-12~Table 3-15)。

## バイタルサイン

SBP (mmHg) について、本剤投与開始時の平均値（標準偏差，以下同様）は 128.5 (18.68) であった。4 週間後には SBP の低下がみられ（本剤投与開始時からの変化量の平均値：-5.6），その後は一定に推移し，52 週間後の変化量の平均値は-6.5 (19.75) であった。

DBP (mmHg) について、本剤投与開始時の平均値は 72.2 (13.49) であった。SBP と同様に，4 週間後には DBP の低下がみられ（本剤投与開始時からの変化量の平均値：-3.3），その後は一定に推移し，52 週間後の変化量の平均値は-3.9 (13.10) であった。

HR (bpm) について、本剤投与開始時の平均値は 73.1 (14.23) であった。4 週間後及び 26 週間後には変化はみられず（本剤投与開始時からの変化量の平均値：0.4 及び-1.0），52 週間後の変化量の平均値は-1.0 (13.80) であった。

## バイオマーカー

本調査では、NT-proBNP あるいは BNP の測定値を収集した。実臨床下では、通常、医療機関は、NT-proBNP あるいは BNP のどちらか 1 つを測定していることから、測定された対象集団は異なった。

NT-proBNP (pg/mL) の評価時期別の対ベースライン比である幾何平均値の比 (95% CI) は、4 週間後では 0.72 (0.67~0.78) であり，26 週間後では 0.68 (0.61~0.75)，52 週間後では 0.66 (0.59~0.74) であり，本剤投与開始時から NT-proBNP の低下がみられた (Table 3-16)。

本剤投与開始時の報告症例数は 334 例，幾何平均値 (95% CI) は，940.04 (815.36~1083.78) であった。評価時期によって報告症例数は異なるものの，4 週間後には NT-proBNP の低下がみられ，その後は一定に推移した。本剤投与開始時と 52 週間後の両方のデータを有する 200 例の幾何平均値は，それぞれ 850.71 (707.08~1023.51) 及び 537.13 (448.99~642.56) であり，NT-proBNP の低下がみられた。

**Table 3-16 NT-proBNP (pg/mL) の評価時期別の幾何平均値の比 (安全性解析対象症例)**

評価時期	n	幾何平均値の比	幾何平均値の比の 95% CI
4 週間後	160	0.72	(0.67, 0.78)
26 週間後	227	0.68	(0.61, 0.75)
52 週間後	200	0.66	(0.59, 0.74)

Source: LB\_T008-2

対数変換した測定値の本剤投与開始時からの変化量を目的変数，評価時点を固定効果，対数変換した本剤投与開始時の値を共変量とし，評価時点に無構造の共分散構造を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。幾何平均値の比とその 95% CI は反復測定 ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換により算出した。

BNP (pg/mL) の評価時期別の対ベースライン比である幾何平均値の比 (95% CI) は、4 週後では 0.90 (0.78~1.04) であり、26 週後では 0.75 (0.64~0.88) , 52 週後では 0.58 (0.48~0.70) であり、本剤投与開始時から一貫して BNP の低下がみられた (Table 3-17)。

本剤投与開始時の報告症例数は 240 例、幾何平均値 (95% CI) は 172.81 (149.05~200.36) であった。評価時期によって報告症例数は異なるものの、4 週後には BNP の低下がみられ、26 週後及び 52 週後とさらに低下した。本剤投与開始時と 52 週後の両方のデータを有する 129 例の幾何平均値は、それぞれ 189.09 (158.23~225.97) 及び 112.92 (90.34~141.15) であり、BNP の低下がみられた。

**Table 3-17 BNP (pg/mL) の評価時期別の幾何平均値の比 (安全性解析対象症例)**

評価時期	n	幾何平均値の比	幾何平均値の比の 95% CI
4 週後	98	0.90	(0.78, 1.04)
26 週後	145	0.75	(0.64, 0.88)
52 週後	129	0.58	(0.48, 0.70)

Source: LB\_T008-1

対数変換した測定値の本剤投与開始時からの変化量を目的変数、評価時点を固定効果、対数変換した本剤投与開始時の値を共変量とし、評価時点に無構造の共分散構造を仮定した反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。幾何平均値の比とその 95% CI は反復測定 ANCOVA モデルによる最小二乗平均を逆対数変換により算出した。

### 3.4.9 患者要因別の安全性解析

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するため、患者要因別に副作用発現割合を解析した (Table 3-18)。Reference カテゴリーに対するオッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回る又は上限値が 1 を下回る要因をリスク因子の検討対象とすることとした。

#### 【患者要因】

年齢, NYHA 心機能分類, 腎機能障害の程度, 肝機能障害の程度, 合併症, 併用薬, 本剤投与開始時の SBP, 前治療の ACE 阻害薬又は ARB の投与量, LVEF, BMI, 本剤投与開始時の NT-proBNP

副作用発現状況を検討した結果、オッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた要因は、本剤投与開始時の SBP 別の第 1 三分位 (120 mmHg) 以下であり、他の SBP 区分に比べて、副作用の発現割合が高かった。また、オッズ比の 95% CI の上限値が 1 を下回っていた要因は、前治療の ACE 阻害薬又は ARB の投与量の高用量層で、他の投与量の区分に比べて、副作用の発現割合が低かった (Table 3-18)。また、要因項目間の影響を排除し副作用発現要因を探索するため、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果、本剤投与開始時の SBP 別の第 1 三分位 (120 mmHg) 以下の調整済みオッズ比 (95% CI) は、2.12 (1.02~4.40) であり、オッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた。

年齢、NYHA 心機能分類、腎機能障害の程度及び肝機能障害の程度等の患者要因別の解析において、副作用の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。

**Table 3-18 患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
安全性解析対象症例	682	66 (9.7)	--
年齢			
65 歳未満	108	7 (6.5)	REF
65 歳以上	574	59 (10.3)	1.65 (0.73, 3.72)
年齢			
75 歳未満	260	22 (8.5)	REF
75 歳以上	422	44 (10.4)	1.26 (0.74, 2.15)
NYHA 心機能分類			
Class I	117	10 (8.5)	REF
Class II	380	33 (8.7)	1.02 (0.49, 2.13)
Class III	143	19 (13.3)	1.64 (0.73, 3.68)
Class IV	26	4 (15.4)	1.95 (0.56, 6.77)
不明・未記載	16	0	--
腎機能障害の程度			
eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	395	39 (9.9)	0.78 (0.44, 1.38)
60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	162	20 (12.3)	REF
90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ≤ eGFR	11	2 (18.2)	1.58 (0.32, 7.83)
不明・未記載	114	5 (4.4)	--
肝機能障害の程度			
Child-Pugh A	318	34 (10.7)	REF
Child-Pugh B	18	4 (22.2)	2.39 (0.74, 7.66)
Child-Pugh C	0	-	- (NE, NE)
不明・未記載	346	28 (8.1)	--
合併症			
なし	132	12 (9.1)	REF
あり	550	54 (9.8)	1.09 (0.56, 2.10)
併用薬：利尿薬（本剤投与開始時）			
なし	386	31 (8.0)	REF
あり	296	35 (11.8)	1.54 (0.92, 2.56)
併用薬：β 遮断薬（本剤投与開始時）			
なし	269	22 (8.2)	REF
あり	413	44 (10.7)	1.34 (0.78, 2.29)
併用薬：MRA（本剤投与開始時）			
なし	455	37 (8.1)	REF
あり	227	29 (12.8)	1.65 (0.99, 2.77)
本剤投与開始時の SBP			
第 1 三分位(120 mmHg)以下	236	33 (14.0)	2.04 (1.09, 3.83)
第 1 三分位(120 mmHg)超第 2 三分位(135 mmHg)以下	200	14 (7.0)	0.95 (0.45, 1.99)

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
第 2 三分位(135 mmHg)超	217	16 (7.4)	REF
不明・未記載	29	3 (10.3)	--
前治療の ACE 阻害薬又は ARB の投与量			
なし	78	9 (11.5)	0.99 (0.46, 2.13)
低用量層	361	42 (11.6)	REF
高用量層	243	15 (6.2)	0.50 (0.27, 0.92)
LVEF による分類			
HFrEF (LVEF < 40%)	215	26 (12.1)	REF
HFmrEF (40% ≤ LVEF < 50%)	138	14 (10.1)	0.82 (0.41, 1.63)
HFpEF (50% ≤ LVEF)	272	19 (7.0)	0.55 (0.29, 1.02)
不明・未記載	57	7 (12.3)	--
BMI カテゴリー			
25 kg/m <sup>2</sup> 未満	445	46 (10.3)	1.02 (0.56, 1.86)
25 kg/m <sup>2</sup> 以上-30 kg/m <sup>2</sup> 未満	158	16 (10.1)	REF
30 kg/m <sup>2</sup> 以上	52	2 (3.8)	0.36 (0.08, 1.60)
不明・未記載	27	2 (7.4)	--
本剤投与開始時の NT-proBNP			
中央値(1040 pg/mL)以下	168	16 (9.5)	REF
中央値(1040 pg/mL)超	166	23 (13.9)	1.53 (0.78, 3.01)
不明・未記載	348	27 (7.8)	--

Source: SubGroup\_T001

各要因では、基本的に低リスク群と見なしたカテゴリーを REF とした。ただし、症例数が少ない等の場合には、別の区分を REF とした。

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

m：該当カテゴリーの症例数

n：副作用発現症例数

割合の分母は m とした。

REF：オッズ比の基準（Reference）

--：算出対象外

NE：not estimable

### 本剤投与開始時の SBP 別の副作用発現状況

本剤投与開始時の SBP：第 1 三分位（120 mmHg）以下の症例でみられた副作用のうち、半数の事象は低血圧であり、その発現割合 7.2%（17/236 例）は、他の SBP の区分である 120 mmHg 超～135 mmHg 以下の 3.5%（7/200 例）、135 mmHg 超の 2.8%（6/217 例）と比較して高かった。120 mmHg 以下でみられた低血圧 17 例 17 件のうち 15 件が非重篤であり、重篤の 2 件はいずれも回復した。低血圧以外の重篤な事象として、慢性心不全 2 例、肺炎、末梢性虚血、腎機能障害が各 1 例にみられたが、肺炎の転帰の死亡を除き、いずれの事象も転帰は回復又は軽快だった。

### 3.4.10 特別な背景を有する患者

#### 3.4.10.1 小児（15歳未満）

小児（15歳未満）への投与例は報告されなかった。

#### 3.4.10.2 小児（18歳未満）

小児（18歳未満）への投与例は報告されなかった。

#### 3.4.10.3 高齢者

安全性解析対象症例 682 例のうち 75 歳以上は 61.9%（422 例）であった（Table 3-2）。副作用は 75 歳以上で 10.4%（44/422 例）に発現し，75 歳未満（8.5%，22/260 例）と同程度の発現割合であった。

75 歳以上でみられた主な PT 別の副作用は低血圧（5.5%，23/422 例）であった。このうち重篤症例は 3 例で，いずれも転帰は回復であった（Table 3-19，Table 3-20）。

**Table 3-19 年齢（75歳未満）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

年齢：75歳未満

SOC	N=260
PT	n (%)
合計	22 (8.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)
神経系障害	3 (1.2)
浮動性めまい	2 (0.8)
体位性めまい	1 (0.4)
心臓障害	2 (0.8)
慢性心不全	2 (0.8)
血管障害	10 (3.8)
低血圧	9 (3.5)
不安定血圧	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8)
咳嗽	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)
口腔知覚不全	1 (0.4)
腎および尿路障害	2 (0.8)
腎機能障害	2 (0.8)
臨床検査	6 (2.3)
血圧低下	5 (1.9)
尿量減少	1 (0.4)

Source: AE\_T005\_2-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.0

**Table 3-20 年齢（75 歳以上）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

年齢：75 歳以上

SOC	N=422
PT	n (%)
合計	44 (10.4)
代謝および栄養障害	5 (1.2)
高カリウム血症	4 (0.9)
脱水	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)
神経系障害	4 (0.9)
浮動性めまい	3 (0.7)
意識消失	1 (0.2)
心臓障害	4 (0.9)
心不全	1 (0.2)
慢性心不全	1 (0.2)
低心拍出量症候群	1 (0.2)
心室性頻脈	1 (0.2)
血管障害	24 (5.7)
低血圧	23 (5.5)
末梢性虚血	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
腎および尿路障害	3 (0.7)
腎機能障害	2 (0.5)
頻尿	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)
臨床検査	8 (1.9)
血圧低下	7 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)
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 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)

Source: AE\_T005\_2-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示

割合の分母は安全性解析対象症例数 (N) とした。  
MedDRA/J version 26.0

年齢 (75 歳未満, 75 歳以上) 別の安全性検討事項の EAIR では, 75 歳未満に比べて, 75 歳以上の区分で, 低血圧に関連する副作用 (6.464 と 8.625) 及び高カリウム血症に関連する副作用 (0 と 0.991) が高くみられた。

#### 3.4.10.4 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

#### 3.4.10.5 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 682 例のうち,  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (以下, 60 未満) が 57.9% (395 例),  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (以下, 60 以上 90 未満) が 23.8% (162 例),  $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq eGFR$  (以下, 90 以上) が 1.6% (11 例), 不明・未記載は 16.7% (114 例) であった (Table 3-2)。

腎機能障害の程度別の副作用発現割合は,  $eGFR$  60 未満が 9.9% (39/395 例),  $eGFR$  60 以上 90 未満が 12.3% (20/162 例),  $eGFR$  90 以上が 18.2% (2/11 例) であった。最も多く報告された事象は低血圧であり,  $eGFR$  60 未満では 5.8% (23/395 例),  $eGFR$  60 以上 90 未満では 5.6% (9/162 例),  $eGFR$  90 以上では 0% であった。

なお, 重度の腎機能障害である  $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (以下, 30 未満) の症例は 60 例であった。副作用が発現した症例は 6 例で, 事象は 8 件で内訳は低血圧 3 件, 血圧低下 2 件, 肺炎, 高カリウム血症, 腎機能障害各 1 件であった。重篤な事象は, 肺炎と低血圧各 1 件であり, いずれも本剤の投与を中止した。重篤な事象の転帰は, 肺炎では死亡, 低血圧では回復であった。

#### 3.4.10.6 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 682 例のうち, Child-Pugh A が 46.6% (318 例), Child-Pugh B が 2.6% (18 例), Child-Pugh C が 0% (0 例), 不明・未記載は 50.7% (346 例) であった (Table 3-2)。

肝機能障害の程度別の副作用発現割合は, Child-Pugh A が 10.7% (34/318 例), Child-Pugh B が 22.2% (4/18 例) であった。最も多く報告された事象は低血圧であり, Child-Pugh A では 4.7% (15/318 例), Child-Pugh B では 16.7% (3/18 例) に発現した。

報告された副作用について, ほとんどの事象が非重篤であった。

#### 3.4.10.7 解析対象外となった有害事象

3 例が安全性解析対象から除外されたが, いずれの症例でも有害事象は認められなかった。

安全性解析対象除外及び安全性解析期間外の有害事象の一覧を Table 3-21 に示す。

安全性解析対象症例で観察期間 (本剤投与開始後 52 週間) を超えて発現した有害事象は, 心内膜炎の 1 例 1 件であり, 重篤と判断されたが, 本剤との因果関係はなしと判断された。本事象

は、安全性解析期間 365 日を超えて報告された事象であることから、安全性解析対象外及び安全性解析期間外の有害事象として取り扱った。

**Table 3-21 安全性解析対象除外、安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）**

患者番号	年齢/性別	安全性解析対象	事象名 (医師記載/PT)	発現までの日数(日)	持続期間(日)	転帰	重篤度	重篤度詳細	本剤の処置	因果関係	本剤以外の原因	安全性解析期間外
041	60/女	採用	感染性心内膜炎/ 心内膜炎	376	5	不明	重篤	2, 3, 4	高度	3	0	合併症 該当

Source: AE\_L005

発現までの日数：発現日 - 本剤投与開始日 + 1（本剤投与開始日前の発現の場合、発現日 - 本剤投与開始日）

持続期間：転帰日 - 発現日 + 1

重篤度詳細：1=死亡，2=生命を脅かす，3=治療のための入院若しくは入院期間の延長，4=永続的若しくは重大な障害・機能不全，5=先天性異常，6=医学的に重要

本剤の処置：1=中止，2=中断，3=減量，4=その他

因果関係：本剤との因果関係，0=関係なし，1=関係あり

MedDRA/J version 26.0

### 3.5 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

### 3.6 その他の解析

該当なし。

## 4 考察

### 4.1 調査結果の概要及び考察

#### 症例構成

- 本調査では 688 例が登録された。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は、調査票固定症例 685 例から「契約期間前投与の症例」，「登録期間外投与の症例」，又は「本剤未投与の症例」のいずれか，あるいは複数に該当する 3 例を除外した 682 例とした。

#### 患者背景

- 安全性解析対象症例 682 例のうち，男性が 61.4%であった。本剤投与開始時の年齢の中央値は 78.0 歳であり，75 歳以上の高齢者が 61.9%であった。NYHA 心機能分類は，Class I が 17.2%，Class II が 55.7%，Class III が 21.0%，Class IV が 3.8%，不明・未記載が 2.3%であった。LVEF の平均値は 47.30%で，HFrEF（LVEF < 40%）が 31.5%，HFmrEF（40% ≤ LVEF < 50%）が 20.2%，HFpEF（50% ≤ LVEF）が 39.9%，不明・未記載が

8.4%であった。心不全の主因は、非虚血性が 68.0%、虚血性が 32.0%であった。平均罹病期間は 1722.2 日であった。合併症を有した症例は 80.6%で、主な合併症は高血圧が 36.4%、心房細動が 30.4%、糖尿病が 21.1%であった。

- 前治療薬（ARB 又は ACE 阻害薬）ありの症例は 88.6%であった。各併用薬（β 遮断薬、MRA、利尿薬）ありの症例は、β 遮断薬が 60.6%、MRA が 33.3%、利尿薬が 43.4%であった。
- 本剤投与開始前の心不全による入院の有無について、ありの症例は 37.4%、観察期間中の転院の有無について、ありの症例は 6.6%であった。
- 承認時の主たる評価試験である国内第 III 相臨床試験（PARALLEL-HF）は、HFrEF 患者を対象に、心血管死及び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指標として、LCZ696（本剤）とエナラプリルの効果を比較する臨床試験であった。選択基準として、NYHA 心機能分類が II～IV 度、スクリーニング時の LVEF が 35% 以下及び NT-proBNP が 600 pg/mL 以上（直近 12 ヶ月以内に心不全による入院歴がある場合は 400 pg/mL 以上）、スクリーニング前 4 週間以上にわたり ACE 阻害薬又は ARB 並びに β 遮断薬の投与を受けている患者を組み入れた。なお、症候性低血圧を有する、若しくは SBP がスクリーニング時で 100 mmHg 未満又は単盲検実薬投与観察期終了時で 95 mmHg 未満の患者や eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満等の患者は除外された。

その結果、スクリーニング時（LCZ696 の投与開始前、236 例）では、男性の割合が 85.59%、年齢の中央値は 69.00 歳、75 歳以上の高齢者が 27.97%であった。NYHA 心機能分類は Class II が 93.64%、Class III が 6.36%、Class I 及び Class IV が 0%であった。LVEF の平均値は 28.09%であった。本剤投与開始前の心不全による入院ありの症例は 74.15%であった。前治療薬として、全例に ACE 阻害剤又は ARB が投与されており、各併用薬ありの割合は、β 遮断薬が 95.76%、MRA が 59.75%、利尿薬が 84.32%であった。NT-proBNP の中央値は 1110.00 pg/mg（測定例数 226 例）であった。

また、ランダム化時（LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与後、忍容性が確認された患者をランダム化した）では、心不全の主因（虚血性、非虚血性）は、虚血性が 51.35%、非虚血性が 48.65%であった。合併症（高血圧、糖尿病）を有した症例は、それぞれ 63.96%、46.85%であった。本調査で登録された患者集団は、男性の割合が高いこと、合併症として高血圧や糖尿病を有した症例の割合が高いこと、前治療薬として ACE 阻害薬又は ARB が投与されていた症例の割合が高いこと、また、NT-proBNP の値等は PARALLEL-HF と類似していた。一方、75 歳以上の高齢者の割合、NYHA 心機能分類の割合、LVEF の平均値や LVEF の分類の割合、心不全の主因（虚血性）の割合及び投与開始時の入院ありの割合については差異がみられた。本調査と臨床試験は、ともに慢性心不全に対する標準治療を受けている症例を対象としたが、臨床試験では、厳格な選択・除外基準を設けていたこと、また、本調査での HFpEF の割合が高く、それによって心不全の主因で

は非虚血性の割合が高く、虚血性の割合が低かったと考えられる等から、本調査と臨床試験の間で患者背景に関する割合に差異がみられたと考えられる。

ただし、本調査では、本剤（臨床試験での LCZ696 も含む）が投与されたことのある症例や本剤の投与が禁忌とされる症例を除外基準としたことを除き、対象症例を限定しなかったこと、また、臨床試験よりも多くの症例数が登録されたことから、慢性心不全に関してより広範囲に症例が登録されたと考えられる。

### 本剤の投与状況

- 安全性解析対象症例 682 例のうち、本剤投与期間（休薬含む）が 52 週以上の症例の割合は 80.4%であった。最終投与量（最終観察時点における投与量）別の症例の割合は 0 mg が 16.0%、50 mg bid が 22.9%、100 mg bid が 25.7%、200 mg bid が 27.7%であった。本剤投与量の変更を行った症例は 57.2%で、増量のみを行った症例は 48.2%、減量のみを行った症例は 1.3%、増量及び減量を行った症例は 7.6%であった。減量の理由は、その他が最も多く 34 例、次に有害事象が 29 例であった。減量の理由となった主な有害事象（発現割合が 1%以上）は、低血圧が 1.6%、血圧低下が 1.2%であった。なお、投与中止に至った有害事象の発現割合は 11.4%で、主な有害事象は低血圧が 3.2%、慢性心不全が 1.8%であった。
- 各来院時点の本剤投与量について、本剤投与開始時の投与量は、50 mg bid が 82.6%で最も多かった。なお、本剤の添付文書（2023 年 5 月改訂、第 5 版）の【6 用法及び用量】の項で、「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。」と記載している。本調査では、多くの症例が、本剤の添付文書の用法及び用量に従い、50 mg bid で投与を開始し、概ね 2~4 週間の間隔で 100 mg bid、また必要に応じて、200 mg bid に段階的に増量されており、本剤が適正に使用されていたと考える。
- PARALLEL-HF では、単盲検実薬投与観察期には被験者に LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与し、忍容性が確認された被験者をランダム化後（二重盲検治療期）、LCZ696 100 mg bid を 4 週間投与した。忍容性が良好な被験者は、さらに目標用量の LCZ696 200 mg bid に増量した。治験担当医師の判断で LCZ696 100 mg bid を継続することも可とした。LCZ696 の目標用量に対して忍容でない場合は、疾患修飾作用を持たない併用薬を減量又は中止し、併用する疾患修飾薬が特定の有害事象の原因になっている場合には、疾患修飾薬の減量又は中止を可とした。併用薬の用量調節又は投与中止は不可能であるか、併用薬の用量調節又は投与中止を行っても懸念される副作用が回避できない場合には、LCZ696 の段階的な減量、さらには中断を可とした。被験者の状態が安定した後、治験

実施計画書で規定した手順に従い、LCZ696の再増量又は再投与し、被験者が可能な限り長い期間、忍容性が良好な最大用量を継続投与できるように試みた。なお、LCZ696の投与を永続的に中止した場合には、試験中止とした。

PARALLEL-HFの二重盲検治療期の追跡期間は約33ヵ月で、Month 10及びMonth 14

(本調査の観察期間52週に近い時点)で目標投与量の200 mg bidが投与された症例の割合は、いずれの時期も70%以上であった。一方、本調査で52週後に本剤200 mg bidが投与された症例の割合は34.4%で、PARALLEL-HFよりも低かった。PARALLEL-HFでは目標用量を極力維持するように規定されていたことから、実臨床下で投与された本調査との間で差異がみられたと考えられた。

また、PARALLEL-HFのLCZ696群で二重盲検治療期に治験薬の用量調節/一時中断に至った有害事象の発現割合は37.84% (42/111例)で、最も多くみられた有害事象は低血圧13.51% (15/111例)であった。投与中止又は一時中断した理由が有害事象であった割合は13.51% (15/111例)、投与中止に至った有害事象の発現割合は9.91% (11/111例)であり、有害事象は低血圧、心不全、心室細動、腎不全等が1例ずつ(0.9%, 1/111例)にみられた。一方、本調査で投与中止に至った有害事象の発現割合は11.4%で、主な有害事象は低血圧3.2%であった。PARALLEL-HFでは、有害事象等でLCZ696の投与を中断しても、その後、被験者の状態が安定した場合には、再投与を可能としており、永続的に投与を中止した場合に投与中止として扱った。このように、PARALLEL-HFと本調査では、本剤の投与中止に対する意味合いが異なる。また、本調査と比べて、PARALLEL-HFの観察期間はランダム化後、約33ヵ月間と長く、目標用量であるLCZ696 200 mg bidを極力維持するよう規定したことで、結果的に投与量が本調査よりも高くなったこと等、さまざまな背景が異なることから直接比較は困難ではあるが、本調査と臨床試験の間で、投与中止に至る有害事象について、明らかに異なる傾向はみられなかった。

## 安全性

- 実臨床下の使用実態を示す本調査での有害事象発現割合は24.8%、副作用発現割合は9.7%であった。本調査でみられた副作用のうち、発現割合が最も高かったのは低血圧(4.7%)であり、発現事象の約半数を占め、次いで血圧低下(1.8%)であった。その他の事象は1%未満であった。
- 有害事象及び副作用の初回発現時期について、本剤の投与初期に発現が多い傾向や本剤の投与期間の延長に伴い事象の発現が多くなる傾向はみられなかった。
- 重篤な副作用発現割合は1.6%であった。主な事象は慢性心不全及び低血圧であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、投与中止に至った副作用の発現割合は5.1%であった。主な事象は低血圧が3.1%であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。ま

た、低血圧以外の事象では、2例の死亡を除き、ほとんどの事象で転帰は回復又は軽快であり、特に懸念される事象はみられなかった。

- 有害事象の転帰が死亡であった症例は40例であり、3例以上に認められた事象は慢性心不全が9例、死亡及び肺炎が各4例、マラスマスが3例であった。慢性心不全が最も多い有害事象であったが、全体としては心血管死よりも、非心血管死の方が多かった。肺炎及び心不全の各1例を除き、本剤との因果関係はなしと判断された。
- 本調査の主要評価項目である低血圧、高カリウム血症、腎機能障害及び脱水に関連する有害事象のEAIRは、それぞれ8.264、1.063、1.833、及び0.455であった。PARALLEL-HFにおけるLCZ696群の低血圧、高カリウム血症、腎機能障害及び脱水に関連する有害事象のEAIRは、それぞれ18.880、5.230、11.286、及び6.710であり、いずれの事象でも本調査でのEAIRは低く、安全性検討事項の発現傾向の変化は認められなかった。本調査での安全性検討事項である低血圧、高カリウム血症、腎機能障害、及び脱水に関連する有害事象の発現割合は、それぞれ7.6%、1.0%、1.8%、及び0.4%であった。
- 患者要因別の副作用発現割合の結果について、「本剤投与開始時のSBP\_第1三分位（120 mmHg）以下」及び「前治療のACE阻害薬又はARBの投与量の高用量層」を除き、いずれの要因もオッズ比の両側95% CIが1を含んでおり、副作用の発現のリスク要因として検討すべき患者要因は認められなかった。このうち、本剤投与開始時のSBP\_第1三分位（120 mmHg）以下については、他のSBPの区分（120 mmHg超 135 mmHg以下、135 mmHg超）と比較し、副作用の発現に影響を及ぼす要因と認められた。PARALLEL-HFにおいても、LCZ696群では、ベースラインSBPが低いほど、低血圧に関連する有害事象の発現割合が高かった。ただし、慢性心不全で血圧の低い患者に対する本剤の投与については、既に本剤の添付文書（2023年5月改訂、第5版）の【9.1.4 血圧が低い患者】の項で、注意喚起を実施していることから、現時点で新たな安全措置を講じる必要はないと考える。
- 承認時の臨床試験において、NYHA心機能分類Class III以上の心不全患者、中等度肝機能障害（Child-Pugh B）患者及び重度腎機能障害（eGFR 30未満）患者に関する情報は限られていたことから、本調査において、これらの患者集団の安全性に関する情報を収集した。その結果、いずれの集団でも、既知の安全性プロファイルと大きな違いはみられなかった。
- 本調査での血清カリウム値については、投与開始時に比べて変動はみられなかった。一方、血清クレアチニン値については投与開始時に比べて増加、eGFRについては低下がみられたが、腎機能障害に関連する事象（有害事象及び副作用）のEAIRが高くなる傾向や各PTの発現割合が高くなる傾向はみられず、問題となる腎機能の悪化はみられなかった。

- 本調査での SBP (mmHg) の推移については、本剤投与開始 4 週後に低下し、その後は一定に推移した。52 週後の変化量の平均値は $-6.5$ であった。DBP (mmHg) も、本剤投与開始後低下し、SBP と同様の推移がみられた。一方、HR (bpm) は、本剤投与開始後、ほぼ変化はみられなかった。PARALLEL-HF での LCZ696 (本剤) 群では、ベースライン SBP の平均値 ( $123.60$  mmHg) は、単盲検実薬投与観察期での LCZ696 50 mg bid 投与により低下し、二重盲検治療期のベースライン SBP の平均値は  $119.18$  mmHg であった。二重盲検治療期以降の SBP は、4 週時 (100 mg bid への増量後 4 週) にかけて低下がみられ (二重盲検治療期のベースラインからの変化:  $-3.97$  mmHg) , その後は一定で推移し、Month 10 及び Month 14 で  $-6.25$  mmHg 及び  $-2.78$  mmHg であった。DBP については、単盲検実薬投与観察期で低下がみられ、二重盲検治療期でも低下で推移した。HR の変化については、小さかった。本調査のバイタルサインの推移は、PARALLEL-HF での LCZ696 群でみられたバイタルサインの推移と相違はみられなかった。
- 以上、本調査での安全性検討事項の EAIR は、PARALLEL-HF における LCZ696 群の結果よりも低く、また、特定の患者背景や発現時期及び患者要因に限定して有害事象又は副作用が顕著に多く発現する傾向はみられなかった。
- 心不全の予後評価のバイオマーカーとして確立されている NT-proBNP (pg/mL) の幾何平均値の比 (幾何平均値の比の 95% CI) は、4 週後で  $0.72$  ( $0.67\sim 0.78$ ) , 26 週後で  $0.68$  ( $0.61\sim 0.75$ ) , 52 週後で  $0.66$  ( $0.59\sim 0.74$ ) であり、本剤投与開始から NT-proBNP の低下がみられた。

PARALLEL-HF では、単盲検実薬投与観察期にすべての被験者に LCZ696 50 mg bid が 2 週間投与され、NT-proBNP は投与開始時から観察期終了時点で 20%以上低下した。ランダム化後、100 mg bid その後、200 mg bid へ増量により、LCZ696 群の NT-proBNP はさらに低下した。2 週時 (100 mg bid への増量後 2 週) は観察期開始時から幾何平均値の比は  $0.7294$  , 4 週時 (100 mg bid への増量後 4 週) では  $0.7672$  , 8 週時 (200 mg bid への増量後 4 週) では  $0.7798$  , 6 ヶ月時では  $0.6947$  であり、NT-proBNP の低下が維持された。本剤の投与状況や観察期間の差異はあるものの、NT-proBNP の低下について、本調査は臨床試験と類似した低下の推移かつ同程度あるいはそれ以上の低下を示しており、実臨床においても NT-proBNP の低下効果がみられた。

また、NT-proBNP と BNP では測定された集団は異なるが、BNP (pg/mL) の評価時期別の幾何平均値の比 (幾何平均値の比の 95% CI) は、4 週後では  $0.90$  ( $0.78\sim 1.04$ ) , 26 週後では  $0.75$  ( $0.64\sim 0.88$ ) , 52 週後では  $0.58$  ( $0.48\sim 0.70$ ) であり、NT-proBNP と同様に本剤投与後に低下した。PARALLEL-HF では BNP を測定していなかった。

承認時の主たる評価試験である海外第 III 相臨床試験 (PARADIGM-HF) では NT-proBNP と BNP の両方が測定された。PARADIGM-HF では、すべての被験者にエナラプリル 10 mg bid, LCZ696 100 mg bid, 200 mg bid を順に計 10 週以内で投与し、忍容性が

確認された被験者がその後、LCZ696群とエナラプリル群にランダム化された。LCZ696群（200 mg bid）では、測定時期であるランダム化後4週時及び8ヵ月時にはNT-proBNPはベースライン（エナラプリル 10 mg bid 投与開始時）に比べて低下したが、BNPは増加傾向を示した。本剤投与後のBNPの推移は、本調査と臨床試験では異なる傾向を示した。ただし、公表論文（Myhre P L, et al 2019）によると、BNPのようなナトリウム利尿ペプチドは、疾患及び肥満、遺伝的決定因子、人種／民族、生理的状態及び心不全の重症度によって強く影響される可能性があるとして報告されている。また、他の公表論文（Tsutsui H, et al 2023）によると、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（本剤又はLCZ696）とBNP濃度との関係は複雑で、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の用量、投与期間、投与時期、対象集団、ベースライン時のBNPあるいはNT-proBNPの濃度等、いくつかの要因に依存すると報告されている。本調査では、本剤投与後にBNPは減少したが、本剤の薬力学的作用により、BNPは上昇すると想定されているものの、一方では、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の投与により、特に投与後でBNP濃度が低下するとも報告されている（Tsutsui H, et al 2023）。これらのことから、本剤の添付文書（2023年5月改訂、第5版）の【12 臨床検査結果に及ぼす影響】の項や「血中BNPやNT-proBNPを用いた心不全診療に関するステートメント」（日本心不全学会 2023）でも注意喚起しているように、本剤投与後のBNP値の解釈には引き続き注意が必要である。

## 有効性

- 有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

## 4.2 調査方法等の限界

本調査は比較対照群を設定しない観察研究であり、本剤を投与していない患者情報は収集していない。そのため、得られた結果と本剤の曝露による影響の関連性を明確にすることはできない。

## 4.3 結果の解釈

本調査は、承認時の臨床試験では対象外であった症例も含まれており、本剤の使用実態に近い安全性を確認可能な結果であると考えた。

## 4.4 一般化可能性

日本で実施された心不全に対する代表的な大規模な疫学調査として、JROADHF（The Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure）研究が報告されている（Ide T, et al 2021）。JROADHF研究は、データベースに基づく全国規模の心不全医療の実態及びその適切性を示すデータを創出することを目標に、日本循環器学会及び日本心不全学会が主体となって取り組んだ事業であり、2013年の1年間に登録された心不全入院患者を対象とした多施設共同後向き観察研究

である。対象者 13,238 例のうち、男性の割合（52.8%）及び 75 歳以上の割合（68.9%）が高く、LVEF の分類では HFpEF（45.1%）、続いて HFrEF（37.4%）の割合が高く、NYHA 心機能分類では Class III～IV（85.2%）の割合が高くみられた。心不全の主因として虚血性（26.6%）、次に心臓弁（18.5%）の割合が高く、合併症として高血圧（71.2%）、虚血性心疾患（35.5%）、弁膜性心疾患（35.3%）、糖尿病（34.2%）の割合が高くみられた。退院時には薬物治療として ACE 阻害薬又は ARB（65.9%）、 $\beta$  遮断薬（63.7%）、MRA（50.9%）、利尿薬（90.1%）が多く併用されていた。BNP 値（中央値 692.6 pg/mL）は高値であった。JROADHF 研究は入院患者を登録対象としていたことから、本調査と比べて数値の差異はみられるものの、研究報告と比べて、本調査の結果は大きく異なっていなかったことから、本調査では実臨床に近い慢性心不全患者の集団を登録できたと考える。

本調査は、本剤が納入された医療機関のうち製造販売後調査への協力意思がある医療機関を地域や設立主体にかかわらず選定し、120 施設から安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例としてそれぞれ 682 例を評価した。本調査の結果は、本剤の使用実態下における長期安全性及び有効性を評価する上で意義のあるものと考えられる。

以上、本調査では、実臨床に近い慢性心不全患者の集団を登録できたことから、得られた安全性及び有効性の結果は、概ね臨床現場での本剤の使用実態を反映しており一般化は可能と考えた。

## 5 結論

本調査の結果より、本剤を慢性心不全患者に 52 週間投与した際の安全性において、既知の安全性プロファイルと異なる傾向はみられず、特段懸念すべき事項は認められなかった。そのため、本調査の結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えられた。有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

今後も本剤のリスク管理計画書に記載した通常的安全性監視活動で安全性に関する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が認められた場合には適切な措置を講じることとする。

## 6 付録

本調査では、安全性検討事項として、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害及び脱水を規定し、これらに関連する有害事象を以下に定義した (Table 6-1)。

**Table 6-1 安全性検討事項及び定義**

安全性検討事項	定義	定義の詳細
重要な特定されたリスク		
低血圧に関連する事象	意識変容状態 (PT)	
	血圧異常 (PT)	
	外来血圧異常 (PT)	
	外来血圧低下 (PT)	
	血圧低下 (PT)	
	拡張期血圧異常 (PT)	
	拡張期血圧低下 (PT)	
	血圧変動 (PT)	
	血圧測定不能 (PT)	
	収縮期血圧異常 (PT)	
	収縮期血圧低下 (PT)	
	吸気時収縮期血圧低下 (PT)	
	意識レベルの低下 (PT)	
	浮動性めまい (PT)	
	労作性めまい (PT)	
	体位性めまい (PT)	
	低血圧 (PT)	
	不安定血圧 (PT)	
	意識消失 (PT)	
	平均動脈圧低下 (PT)	
	起立性低血圧 (PT)	
	失神寸前の状態 (PT)	
	失神 (PT)	
	新生児低血圧 (PT)	
	意識変動 (PT)	
	コントロール不良の血圧 (PT)	
	起立血圧異常 (PT)	
	起立血圧低下 (PT)	
	処置による低血圧 (PT)	
	拡張期低血圧 (PT)	
	シェロング試験 (PT)	
	傾斜試験陽性 (PT)	

安全性検討事項	定義	定義の詳細
高カリウム血症に関連する事象	CT 低血圧コンプレックス (PT)	
	低血圧クリーゼ (PT)	
	透析低血圧 (PT)	
	処置後低血圧 (PT)	
	血中カリウム異常 (PT)	
	血中カリウム増加 (PT)	
腎機能障害に関連する事象	高カリウム血症 (PT)	
	カリウム異常症 (PT)	
	急性腎不全(SMQ)	SMQ (Broad)
重要な潜在的リスク		
脱水に関連する事象	脱水 (PT)	
	口内乾燥 (PT)	
	血液量減少症 (PT)	
	血液量減少性ショック (PT)	
	口渇 (PT)	
	皮膚ツルゴール低下 (PT)	
	泉門陥没 (PT)	
	補液 (PT)	