

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2018年4月26日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2018年4月16日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については英語が優先されます。英語版は <https://www.novartis.com> をご参照ください。

ノバルティス、LCZ696 が特に糖尿病を合併した慢性心不全患者における腎機能保持に役立つという新たな解析結果を発表

- LCZ696 が投与された左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者では、標準治療である ACE 阻害薬エナラプリル投与患者と比較して、腎機能の低下が有意に抑制¹
- 本ベネフィットの大きさは、糖尿病を合併した心不全患者のサブグループで2倍に¹
- 心不全患者の最大40%は糖尿病を合併。糖尿病は心血管系アウトカムの悪化をもたらす慢性腎臓病の進展リスクを高める^{2,3,4}
- LCZ696 による治療は、心血管死および心不全による入院リスクの低下という確立されたベネフィットに加え、特に糖尿病合併患者の腎機能保持に役立つ

2018年4月16日、スイス・バーゼル発 – ノバルティスは本日、左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者において、LCZ696（一般名：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物）投与が推算糸球体濾過量（eGFR）を指標とする腎機能の保持に役立つという、PARADIGM-HF試験の新たな事後解析結果を発表しました¹。LCZ696を投与されたHFrEF患者では、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬エナラプリルを投与された患者と比較して、eGFRの低下の抑制が示されました¹。糖尿病を合併したHFrEF患者のサブグループでは、その効果が2倍高いことが示されました。本解析結果は、The Lancet Diabetes & Endocrinology誌に本日掲載されました。

ノバルティス社のメディカルアフェアーズ部門統括責任者兼チーフメディカルオフィサーであるシュリーラム・アラディエ（Shreeram Aradhya）は次のように述べています。「これらの結果は、心不全に対してすでに確立されているベネフィットに加えて、LCZ696 による治療が腎機能の保持にも役立つことを示唆するものです。腎機能障害は心不全患者の予後不良に関連することから、これは重要な結果です。糖尿病は腎機能障害の独立した危険因子であるため、特に糖尿病を合併した慢性心不全患者にとって重要なベネフィットです」

PARADIGM-HF 試験に参加した糖尿病合併のない HFrEF 患者では、一般集団に比べて腎機能の低下が 2 倍速いことが示されました¹。糖尿病を合併した HFrEF 患者では腎機能低下の速さはさらに顕著で、糖尿病のない HFrEF 患者に比べて 2 倍の速さで腎機能低下がみられました¹。HFrEF 患者において、LCZ696 投与は、エナラプリル群と比較して、腎機能低下を有意に抑制しました（ベースラインからの変化量：-1.3 vs -1.8 ml/min/1.73m²/年）¹。糖尿病を合併した HFrEF 患者では、LCZ696 による治療により、糖尿病のない HFrEF 患者に比べて 2 倍のベネフィットが得られました（ベースラインからの変化量の投与群間差（95%信頼区間）：+0.6（0.4, 0.8）vs +0.3（0.2, 0.5）ml/min/1.73m²/年）¹。

心不全は糖尿病と腎疾患の両方との関連が知られており、罹病率と死亡率のリスク増加を含む予後不良につながります^{2,3,4}。全心不全患者の半数以上が、中等度から重度の慢性腎臓病（CKD）を合併し、また最大 40%が糖尿病と診断されると考えられています^{2,4}。糖尿病は、患者の CKD リスクを有意に増加させます。これに加えて、多くの糖尿病治療薬は心不全入院や死亡のリスクを高めることが知られています^{2,5}。

心不全を対象とした過去最大規模の臨床試験である PARADIGM-HF 試験の主要データでは、エナラプリルと比較して、LCZ696 により心血管死のリスクを 20%、心不全入院のリスクを 21%、全死亡リスクを 16%低下させることが示されています。本解析により、既に示されている心血管アウトカム改善に加え、LCZ696 により心不全患者に重要な臨床的ベネフィットをもたらすというエビデンスがさらに加わりました。また、同様の知見が 2018 年 4 月 12 日に American College of Cardiology – Heart Failure 誌（JACC-HF）のオンライン版に掲載された PARADIGM-HF 試験の事後解析結果でも確認されており、CKD を合併した心不全患者において、LCZ696 群ではエナラプリル群と比較して腎機能低下の抑制が示されています⁷。なお、LCZ696 は、慢性 HFrEF 患者（NYHA クラス II-IV）の治療を適応としており⁸、糖尿病治療の適応はありません。

心不全について

心不全とは、生命を脅かす消耗性の病態で、世界で 6 千万人以上が罹患し⁹、65 歳以上の入院の主な原因となっています^{10,11}。心不全患者の約半数が HFrEF 患者です¹²。LVEF の低下とは、心臓が十分な力で収縮できないために送り出す血液が減少することを意味しています¹³。心不全の医療経済上の負担は大きくかつ増え続けており、世界経済に対する現在のコストは、直接費用と間接費用で毎年 1,080 億ドルを占めています^{10,14}。

ノバルティスは、心不全疾患領域で過去最大となるグローバル臨床プログラム「FortiHFy」を展開しています。「FortiHFy」は、40 以上の実施中または計画中の臨床試験で構成されており、LCZ696 による症状軽減、有効性、QOL 改善、実臨床に基づくエビデンスについての数々の更なるデータを創出し、心不全についての理解を深められるようデザインされています。

LCZ696 について

LCZ696 は 1 日 2 回投与する薬剤で、機能不全に陥った心臓の負荷を軽減します。LCZ696 は、心臓に対する防御的な神経ホルモン機構（NP 系、ナトリウム利尿ペプチド系）を促進すると同時に、過剰に活性化したレニン・アンジオテンシン・アル

ドステロン系（RAAS）による有害な影響を抑制することで作用します^{8,15}。ACE阻害薬、ARBなど他の心不全治療薬は、過剰に活性化したRAASによる有害な影響を抑制するにとどまります¹⁶。LCZ696は、新規化合物であるネプリライシン阻害薬サクビト ril、およびアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）であるバルサルタンを含有しています⁸。

欧州では、LCZ696は、LVEFの低下した成人患者の症候性慢性心不全を適応としています。米国では、LCZ696は、収縮不全を伴う心不全（NYHAクラスII-IV）患者の治療を適応としています⁸。LCZ696は、エナラプリルと比較して心血管死と心不全による入院リスクを減少させ、全死亡リスクを低下させることも示されています⁶。LCZ696は通常、ACE阻害薬またはARBに替えて、他の心不全治療薬と併用投与します⁸。承認された適応症は、各国により異なる場合があります。

日本では、現在日本人慢性心不全患者を対象としたLCZ696の第III相臨床試験を実施しています。

免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form20-Fをご参照ください。

ノバルティスについて

ノバルティスは、ヘルスケアにおける世界的リーダーです。革新的な新薬、アイケア（眼科用医療機器、コンタクトレンズなど）、高品質かつ安価なジェネリック医薬品など、幅広い分野の製品を提供しています。ノバルティス グループ全体の2017年の売上高は491億米ドル、研究開発費は90億米ドルでした。スイス・バーゼル市に本拠を置くノバルティスは約122,000人の社員を擁しており、世界150カ国以上で製品が販売されています。詳細はホームページをご覧ください。

<https://www.novartis.com>

以上

参考文献

1. Packer Milton, Claggett Brian L, Lefkowitz Martin P., et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018
2. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21):2281-2293.
3. Arise GS Galil, Hélédy S Pinheiro, et al. Chronic kidney disease increases cardiovascular unfavorable outcomes in outpatients with heart failure. *BMC Nephrol*. 2009; 10(31)
4. Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart failure clinics*. 2008;4(4):387-399.
5. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):52-55.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus エナラプリル in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014; 371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
7. Damman, K. et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>
8. LCZ696 Prescribing Information.

9. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(9995):743-800.
10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 133:e38-e360.
11. Weir LM, Pfuntner A, Maeda J, et al. HCUP facts and figures: statistics on hospital-based care in the United States, 2009. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.
12. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355:251-259.
13. American Heart Association. Ejection Fraction Heart Failure Measurement. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/SymptomsDiagnosisofHeartFailure/Ejection-Fraction-Heart-Failure-Measurement_UCM_306339_Article.jsp. Last accessed: March 2017.
14. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013; 6:606-619.
15. Langenickel T, Dole W. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Disc Today*. 2012; 4:131-139.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128:e240-e327.