

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2018年11月29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11月11日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約したもので、報道関係者の皆様に対する参考資料として提供するものです。本剤は日本国内では未承認です。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。

ノバルティスのサクビトリル バルサルタンナトリウム水和物(開発コード：LCZ696)、左室駆出率の低下した心不全に対する基礎治療薬として、状態が安定した段階で入院中から投与開始可能であることが新たな研究結果で示される

- サクビトリル バルサルタンナトリウム水和物は、画期的な研究において、心不全の重症度や予後予測で確立されたバイオマーカーの値をエナラプリル（広く使用されている心不全治療薬）に比べ有意かつ迅速に低下させた¹
- 事前に規定された探索的解析では、エナラプリルと比較して、投与開始後8週間の重篤な臨床的イベント発現率を有意に46%低下させた。この結果は主に死亡と心不全による再入院の減少によるものであった¹
- 低血圧、高カリウム血症、腎合併症の発現率や血管性浮腫のリスクを含む安全性及び忍容性はエナラプリルと同程度であった¹
- 急性増悪で入院した左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者では、短期的な死亡リスクや医療費のかかる心不全による再入院リスクが高いとされている^{2,3}

2018年11月11日、スイス・バーゼル発 — ノバルティスは本日、画期的な PIONEER-HF 試験の結果を発表しました。本試験では、心不全の急性増悪（ADHF）による入院後に状態が安定した HFrEF 患者に対し、サクビトリル バルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696）を入院中から投与開始することで、心不全治療薬として広く使用されているエナラプリルと比較して、優れたベネフィットが示されました¹。本試験結果は2018年の米国心臓協会（AHA）学術集会の Late-breaking clinical trial session で発表され、The New England Journal of Medicine 誌に掲載されました。

PIONEER-HF 試験において、サクビトリル バルサルタンナトリウム水和物群では、投与開始後4週および8週における時間平均のN末端プロB型ナトリウム利尿ペプ

チド (NT-proBNP) (主要評価項目) が、エナラプリル群と比較して 29%低下しました (95%信頼区間[CI]: 0.63、0.81、 $P<0.0001$)¹。サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物群における NT-proBNP の有意な低下は、治療開始後 1 週目より観察されました¹。NT-proBNP は、心不全の重症度評価や予後予測に用いられる確立されたバイオマーカーです⁴。特筆すべき点として、NT-proBNP の低下は、新たに HFrEF と診断された患者やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) による治療歴のない患者、アフリカ系アメリカ人の患者等、ADHF による入院後に状態の安定した様々な HFrEF 患者集団に対して一貫してサクビト ril バルサルタンナトリウム水和物で優れた結果を示しました¹。

事前に規定された PIONEER-HF 試験の探索的解析においても、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物は、投与開始後 8 週までの死亡、心不全による再入院 (24 時間を超える在院)、左室補助人工心臓 (LVAD) 装着や心臓移植待機リストへの登録の必要性等の複合エンドポイントに対するリスクをエナラプリルと比較して 46%有意に低下させました¹。この結果は主に、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物の投与を受けた患者における死亡と心不全による再入院イベントの低下によるものでした¹。安全性に関わる新たな懸念は確認されませんでした¹。サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物の適応は、慢性 HFrEF 患者 (NYHA II~IV) における心血管死または心不全による入院のリスク低減です⁵。

「この画期的な研究の成果は、急性心不全による入院患者の治療に対する基本的なアプローチを定義し直すうえで役立つものです」と、イェール大学医学大学院で循環器学教授であり、PIONEER-HF 試験の試験責任医師を務めるエリック・ベラスケス医師 (Eric Velazquez, MD, Berliner Professor of Cardiology at Yale School of Medicine) は語っています。「PIONEER-HF 試験の結果から、急性心不全と診断された後、患者の血行動態が安定し、かつ駆出率の低下が確認されたら、速やかにサクビト ril バルサルタンナトリウム水和物の投与を開始し、神経ホルモンの活性化を抑制し退院後の心不全による再入院リスクを低減すべきと考えます」

「PIONEER-HF 試験ではさらに、ADHF 後に安定した HFrEF 患者に対し、入院中にサクビト ril バルサルタンナトリウム水和物による治療を開始した際の安全性と重要なバイオマーカーの減少で示されるベネフィットも確認されています」と、ノバルティス ファーマのメディカル部門統括責任者兼チーフメディカルオフィサーのシュリーラム・アラディエ (Shreeram Aradhye, MD) は述べています。「外来患者での心血管死や心不全入院に対し、ACE 阻害薬よりもサクビト ril バルサルタンナトリウム水和物の優れたベネフィットが示された PARADIGM-HF 試験のデータと合わせて、入院と外来の両環境で、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物の使用をサポートする一貫したエビデンスが得られたと言えます。本剤に関する研究プログラムを通じ、私たちは HFrEF の標準治療を再考し、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物を基礎治療として検討する時期にさしかかっていると考えています」

ADHF によって入院を余儀なくされた心不全患者は、退院後早期の死亡や再入院リスクが高いとされています^{3,4}。PIONEER-HF 試験では、状態が安定した患者に対し、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物の投与をエナラプリルと同程度の忍容性で安全に入院中から開始可能であることが示されました¹。サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物群における低血圧や高カリウム血症 (カリウム値の上昇)、

腎合併症の発現率は、エナラプリル群と同様で、血管浮腫の発現リスク増大も認められませんでした¹。安全性に関わる新たな懸念は認められず、安全性プロファイルは PARADIGM-HF 試験で確認された結果と同様でした^{1,6}。本結果により、急性心不全を起こした後、状態が安定した患者に入院中から、もしくは退院後にサクビト ril バルサルタンナトリウム水和物の投与を開始した TRANSITION 試験（非盲検、並行群間デザイン）の結果にさらなる知見が加わりました^{7,8}。TRANSITION 試験の第一報は、2018年8月の欧州心臓学会議で発表されました⁷。同試験から得られたバイオマーカーデータも AHA で発表されています。

PIONEER-HF 試験について

PIONEER-HF 試験は、ADHF による入院後、状態の安定した HFrEF 患者を対象に、入院中からサクビト ril バルサルタンナトリウム水和物投与を開始した時の安全性、忍容性、有効性をエナラプリルと比較する、前向き・多施設共同・二重盲検・無作為化比較対照試験です^{1,9}。

本試験では、HFrEF と診断されてからの期間や、治療状況（ACE 阻害薬や ARB による治療の有無）によらず、LVEF が 40%以下に低下し、NT-proBNP が 1600 pg/mL 以上または B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 400 pg/mL 以上に上昇している 18 歳以上の患者を組み入れました^{1,9}。

本試験では、平均年齢 61 歳、合計 881 人の患者が、状態の安定後にサクビト ril バルサルタンナトリウム水和物群またはエナラプリル群（ともに 1 日 2 回投与）に無作為に割り付けられました^{1,9}。患者は、ADHF 発現の 24 時間後以降から最大 10 日までの在院期間に組み入れ可能としました^{1,9}。患者全員に対して、収縮期血圧（SBP）の値に基づくアルゴリズムにより最大耐用量まで増量する、最適治療を実施しました^{1,9}。組み入れられた患者は男性が多く（約 72%）、半数は BMI が 30 kg/m² を超えていました^{1,9}。特筆すべき点として、3 分の 1 を超える患者（36%）がアフリカ系アメリカ人でした^{1,9}。約 34% は心不全の既往歴がない新たに診断された患者で、半数以上の患者では入院の時点で ACE 阻害薬や ARB による治療歴はありませんでした^{1,9}。

主要評価項目は、ベースラインから投与開始後 4 週、8 週までの、時間平均で求めた NT-proBNP の比例的变化としました^{1,9}。サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物群は、時間平均の NT-proBNP でベースラインから 47% の低下を達成したのに対し、エナラプリル群では 25% の低下でした。このことは、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物は、ACE 阻害薬と比較して 29% 統計学的に有意に NT-proBNP を低下させたことを示しています（95% CI : 0.63, 0.81, P<0.0001）¹。サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物群における NT-proBNP の有意な低下は、治療開始から 1 週間ですでに観察されました¹。発現率 0.5% 以上の重篤な有害事象は、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物群とエナラプリル群でほぼ同様でした¹。

安全性と忍容性の分析では、次の所見が確認されました。

- 症候性低血圧の発現率は両群ともにほぼ同様（エナラプリル群で 12.7%、サクビト ril バルサルタンナトリウム水和物群で 15.0%、相対リスク（RR）

1.18、95% CI 0.85、1.64)、低血圧に関連する有害事象も両群でほぼ同様でした¹。

- 高カリウム血症の発現率は両群で同程度でした（エナラプリル群で 9.3%、サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物群で 11.6%、RR 1.25、95% CI 0.84、1.84）¹
- 腎関連の有害事象も両群でほぼ同様でした（エナラプリル群で n=75、サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物群で n=75、RR 1.00、95% CI 0.75、1.34）¹
- エナラプリル群では血管浮腫が 6 例（すべてアフリカ系アメリカ人）認められたのに対し、サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物群では 1 例（白人患者）でした¹
- 患者の約 60%で、6 週間以内に、サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物の承認最高用量まで増量が可能でした¹

事前に規定された PIONEER-HF 試験の探索的解析において、死亡、心不全による再入院、LVAD 埋め込みや心臓移植待機リストへの登録という複合エンドポイントの発生がサクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物投与群では 41 人（9.3%）であったのに対し、エナラプリル群では 74 人（16.8%）でした（ハザード比（HR）0.54、95% CI 0.37~0.79、p=0.001）¹。このベネフィットは、サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物で治療を行った患者における死亡と心不全による再入院の低下によってもたらされました。8 週間の追跡期間で、これらの臨床イベントいずれか 1 件を抑制するための治療必要数は 13 でした¹。

NT-proBNP について

NT-proBNP は、心不全の重症度を評価し、予後を予測するのに広く用いられているバイオマーカーです⁴。心不全患者において心筋細胞が（伸展などの）ストレスにさらされると、NT-proBNP 値が上昇します⁴。NT-proBNP 値の高い HF 患者では、心血管死や心不全入院リスクが高く、また、NT-proBNP 値の低下とこれらの臨床転帰のリスク低下に関連があることが報告されています⁴。サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物による血漿 NT-proBNP の低下効果は、エナラプリルよりも高いことが PIONEER-HF 試験と PARADIGM-HF 試験の両試験で示されています^{1,6}。

サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物（LCZ696）

サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物は、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。サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物は、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^{10,11}。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こととどまります。サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物は、新規化合物であるネプリライシン阻害薬サクビトリアル、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^{5,10}。

欧州では、サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物は、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¹⁰。米国では、サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物は、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¹²。サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物は、エナラプリ

ル¹³と比較して心血管死と心不全による入院リスク、30日以内の再入院リスク⁶を減少させ、全死亡リスクを低下させ⁵、かつ健康関連のQOL（身体的・社会的活動を含む）を改善することも示されています。サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物は通常、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^{5,10}。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、現在日本人の慢性心不全患者を対象としたサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の第III相臨床試験を実施しています。

心不全と入院について

心不全とは、生命を脅かす消耗性かつ進行性の疾患です。心不全患者は病院で早急な治療を要する急性増悪を起こすリスクがあり、これは65歳以上の入院の主な原因となっています¹⁴。全世界で2,600万人が心不全に罹患していますが¹⁵、うち83%は急性増悪のために1回以上入院し、約半数（43%）は4回以上の入院を経験¹⁶しています。毎年、欧米では約100万人が心不全のために入院しており¹⁷、平均で5日から10日間の入院を要しています¹⁸。このため、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1,080億ドルをしめています¹⁹。

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125,000人の社員を擁しており、世界140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. REFERENCE TO JOURNAL WILL BE INSERTED.
2. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al., Diagnoses and Timing of 30-Day Readmissions after Hospitalization For Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. JAMA. 2013;309(4):355-363.
3. Bueno H, Ross JS, Wang Y, et al., Trends in Length of Stay and Short-Term Outcomes among Medicare Patients Hospitalized for Heart Failure: 1993-2008. JAMA. 2010;303(21):2141-2147.
4. Ndumele C, et al. NT-proBNP and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The ARIC Study. Circulation. 2016; 133:631-638.
5. ENTRESTO [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; November 2017.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

7. Wachter R. et al., Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction after hemodynamic stabilization: Primary results of the TRANSITION study. Data presented at: ESC 2018, Aug 25-29; Munich, Germany.
8. Pascual-Figal D, et al., Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail.* 2018 Apr;5(2):327-336.
9. Pascual-Figal D, et al., Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J.* 2018 Apr;198:145-151.
10. EMA. Entresto (sacubitril/valsartan). Summary of product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf [Last accessed: November 2018]
11. Langenickel T, Dole W. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today.* 2012;4: e131-139.
12. Desai, AS., et al., Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *JACC* 2016;68(3):241-248.
13. Chandra, A. et al., The Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Heart Failure Patients: The PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):498-505.
14. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC.* 2014;11(4):329-337.
15. Savarese G and Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure *Card Fail Rev.* 2017 Apr; 3(1): 7–11.
16. Yancy CW. et al., 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16):e147-e239.
17. Ambrosy A, Fonarow G, Butler J. et al., The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardio.* 2014, 63 (12), 1123-33.
18. Ponikowski P. et al., 2014. Heart failure. Preventing disease and death worldwide. Available at: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/HFA/WHFA-whitepaper-15-May-14.pdf [Last accessed: November 2018]
19. Cook C, Cole G, Asaria P. et al., The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014.;171(3):368-76.