

**MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG**

2019年8月7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2019年7月29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、左室駆出率の保たれた心不全患者（HFpEF）を対象とした第Ⅲ相 PARAGON-HF 試験の最新情報を発表

- PARAGON-HF 試験の主要評価項目において、統計学的な有意差がわずかに認められなかった。全体的な安全性プロファイルが確認された
- 得られたエビデンスの全体像からは、臨床的に重要なベネフィットが示唆された。結果は、9月の欧州心臓病学会（European Society of Cardiology, ESC）2019年次総会で発表予定
- ノバルティスは、医学専門家や規制当局と次のステップについて協議予定

**2019年7月29日、スイス・バーゼル発** – ノバルティスは、本日、左室駆出率（以下、LVEF）の保たれた心不全（以下、HFpEF）患者を対象にLCZ696\*（一般名：サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物）の安全性および有効性を実薬対照であるバルサルタンと比較検討した国際共同第Ⅲ相試験であるPARAGON-HF試験のトップライン結果を発表しました<sup>1</sup>。本試験では、心血管死および全ての心不全入院の減少からなる複合的主要評価項目において、わずかながら統計学的な有意差は認められませんでした<sup>1</sup>。安全性および忍容性は、これまでに報告されたLCZ696のデータと一貫性のあるものでした<sup>1</sup>。

「心不全患者の約半数、全世界で約1,300万人がHFpEFに罹患していると推定されていますが、現在承認された治療薬はありません。私たちは、LCZ696がLVEFの低下した心不全（HFpEF）の治療と同様にHFpEFの治療に対し貢献できるかを検討するために、画期的な第Ⅲ相試験PARAGON-HFに着手しました」と、グラスゴー大学循環器学教授でPARAGON-HF試験 Executive Committee Co-chairであるジョン・マクマレー氏（John McMurray, M.D.）は述べました。

「私たちは、ESC2019年次総会で、PARAGON-HF試験データを発表し討議することを楽しみにしています。HFpEFの理解と治療に役立つことと思います。」と、ハーバード大学医学部およびブリガム・アンド・ウィメンズ病院の医学教授でPARAGON-HF試験 Executive Committee Co-chairであるスコット・ソロモン氏（Scott Solomon, M.D.）は述べています。

ノバルティスのグローバル医薬品開発部門責任者兼チーフメディカルオフィサーであるジョン・ツァイ(M.D.)は、次のように述べています。

「この試験から得られたエビデンスの全体像からは、LCZ696のHFpEFに対する臨床的に重要なベネフィットの可能性を示唆しています。医学専門家や規制当局と次のステップについて協議を予定していますが、並行して全結果を9月のESC2019年次総会で発表するための準備を進めてまいります。PARAGON-HF試験にご参加頂きました患者さん、そして治験責任医師、医療スタッフの方々のサポートに深く感謝いたします。」

現在、HFpEFに対し承認された治療薬はありません<sup>2,3</sup>。LCZ696は、HFrEFにおいて、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬であるエナラプリルと比較して、心血管死および心不全による入院リスクを有意に減少させたことから、HFrEFに対する第一選択薬に位置付けられています<sup>4,5,6</sup>。ノバルティスは、HFrEFにおけるLCZ696の研究を継続しており、心臓リモデリングに関する新たなデータをESC2019年次総会で発表する予定です。また、PARAGON-HF試験の詳細な結果もESCで報告する予定です。LCZ696について、HFpEFの他の評価項目を検討する試験も進行中です<sup>8,9</sup>。

### PARAGON-HF 試験について

PARAGON-HF試験は、HFpEF患者を対象とした過去最大の臨床試験です<sup>7</sup>。この第III相、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照、2群比較、event-driven試験では、HFpEF患者4,822例を対象に、LCZ696のバルサルタンに対する長期有効性および安全性を比較検討しました<sup>7</sup>。本試験は、心不全症状および併存疾患の治療を受けているHFpEFが確定した外来患者を対象としており、その約半数に心不全による入院の既往がありました<sup>1,7</sup>。本試験の主要評価項目は、心不全による全入院(初回および再発)と心血管死の複合エンドポイントです<sup>7</sup>。PARAGON-HF試験は、製薬業界において心不全疾患領域で実施されたグローバル臨床プログラムとして最大規模である「FortiHFy」プログラムの一部です。ノバルティスが立ち上げた本プログラムは、40を超える実施中または計画中の臨床試験で構成され、LCZ696による症状の軽減、有効性、生活の質(QOL)の改善、ならびにリアル・ワールド・エビデンスについての一連のデータを創出し、心不全についての理解を広げるためにデザインされています。

PARAGON-HF試験は、HFpEFで唯一のポジティブな第II相試験であるPARAMOUNT-HF試験に続き実施されました。PARAMOUNT-HF試験では、バルサルタンと比較して、LCZ696による投与12週時のNT-proBNP(心筋負荷のバイオマーカー)の大幅な低下や、36週時のNYHA心機能分類の改善が示されました。他にも、HFpEFの他の評価項目に対するLCZ696についての効果を検討する試験が進行中です<sup>8,9</sup>。

### 心不全について

心不全とは、生命を脅かす消耗性かつ進行性の疾患です。全世界で約2,600万人が罹患しており、心臓が十分に血液を体に送り込むことができない状態です<sup>2,10,11</sup>。心不全には、主にHFpEFとHFrEFの2つの異なるタイプがあります<sup>1,2</sup>。

### HFpEF について

HFpEFは、心筋の収縮能は正常であるものの、心室充満(または拡張)時に心室の拡張が充分でない特徴があります<sup>13</sup>。HFpEFは、高い入院率、QOLの低下、死亡率の増

加と関連が示唆されており<sup>14</sup>、心不全の主要なタイプになりつつあります<sup>15</sup>。なお、現在、HFpEFに対する承認された治療法はありません<sup>2,3</sup>。

### **HFrEF について**

HFrEFは、従来より知られている心不全の一つであり、収縮不全としても知られています<sup>16,17</sup>。HFrEFとは、心臓が十分な力で収縮出来ないため、送り出す血液が少ないことを意味します<sup>13</sup>。HFrEFに対しては、承認された治療選択肢があります<sup>2,5</sup>。

### **HFrEF に対する 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<sup>4</sup>。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<sup>4,18</sup>。ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）などの心不全治療薬は、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。LCZ696は、有効成分としてネプリライシン阻害薬であるサクビトリル、およびARBであるバルサルタンを含有しています<sup>4,19</sup>。

欧州では、LCZ696は成人の左室駆出率が低下した症候性慢性心不全を適応としています<sup>4</sup>。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<sup>19</sup>。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、30日以内の再入院リスク、並びに全死亡リスクを減少させ、健康に関連するQOLを改善することも示されています<sup>20,21,22</sup>。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<sup>4,19</sup>。承認された適応症は、各国により異なる場合があります。

\*本剤は日本国内では未承認です。

### **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、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。私たちは、医薬品のグローバルリーディングカンパニーとして、革新的な科学とデジタルテクノロジーを駆使し、医療ニーズの高い領域で変革をもたらす治療法の開発を行っており、新薬開発のために、常に世界トップクラスの研究開発費を投資しています。ノバルティスの製品は、世界中の7億5千万人以上の患者さんに届けられています。また、私たちは、ノバルティスの最新の治療法に多くの人々がアクセスできるように革新的な方法を追求しています。約10万8千人の社員が世界中のノバルティスで働いており、その国籍は約140カ国に及びます。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. Novartis data on file.
2. Ponikowski P, Voors A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). June 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/128372/download>. Accessed July 17, 2019.
4. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf). Accessed July 2019.
5. Yancy C, Jessup M, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137-161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
6. Seferovic P, Ponikowski P, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019. doi: 10.1002/ehf.1531.
7. Solomon S, Rizkala A, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):471-482. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.
8. Solomon S, Zile M, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-1395. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
9. Ndumele C, Matsushita K, et al. NT-proBNP and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The ARIC Study. *Circulation*. 2016;133:631-638. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017298.
10. What is Heart Failure? American Heart Association. Website. [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/What-is-Heart-Failure\\_UCM\\_002044\\_Article.jsp#.WvB9T6iPKyJ](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/What-is-Heart-Failure_UCM_002044_Article.jsp#.WvB9T6iPKyJ). Updated March 7, 2018. Accessed July 20, 2019.
11. Savarese G, Lund L. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
12. Borlaug B, Redfield M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123(18):2006-214. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954388.
13. Ejection Fraction Heart Failure Measurement. American Heart Association. Website. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement>. Published March 24, 2015. Accessed July 17, 2019.
14. Dunlay S, Roger V, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14:591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.
15. Oktay A, Rich J, et al. The Emerging Epidemic of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401-410. doi:10.1007/s11897-013-0155-7.
16. Yancy C, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
17. Owan T, Hodge D, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-259. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
18. Langenickel T, Dole W. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today*. 2012;9(4):e131-139. doi: 10.1016/j.ddstr.2013.11.002.
19. ENTRESTO [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; November 2018.
20. Desai A, Claggett B, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *JACC*. 2016;68(3):241-248. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.047.
21. McMurray J, Packer M, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
22. Chandra A, Lewis E, 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. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0398.