

貯法：室温保存
有効期間：3年

	50mg	100mg	200mg
承認番号	30200AMX00504000	30200AMX00502000	30200AMX00503000
販売開始	2020年8月	2020年8月	2020年8月

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）
サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物錠

エンレスト®錠 50mg
エンレスト®錠 100mg
エンレスト®錠 200mg
Entresto® Tablets

処方箋医薬品[※]

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）









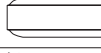
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬（アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ペナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物）を投与中の患者、あるいは投与中止から36時間以内の患者 [5.1、5.3、8.1、10.1 参照]
- 2.3 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等） [11.1.1 参照]
- ** 2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く） [10.1 参照]
- 2.5 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
有効成分	1錠中サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物 56.551mg（サクビト rilバルサルタンとして 50mg：サクビト ril24.3mg及びバルサルタン 25.7mgに相当）	1錠中サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物 113.103mg（サクビト rilバルサルタンとして 100mg：サクビト ril48.6mg及びバルサルタン 51.4mgに相当）	1錠中サクビト rilバルサルタンナトリウム水和物 226.206mg（サクビト rilバルサルタンとして 200mg：サクビト ril97.2mg及びバルサルタン 102.8mgに相当）
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
性状	青紫白色の楕円形のフィルムコーティング錠	微黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	うすい赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
識別コード	NVR LZ	♾L	NVR L11
外形	  	  	  
大きさ（約）	長径：13.1mm 短径：5.2mm 厚さ：3.6mm 質量：0.208g	長径：13.1mm 短径：5.2mm 厚さ：3.7mm 質量：0.208g	長径：15.1mm 短径：6.0mm 厚さ：5.4mm 質量：0.412g

4. 効能又は効果

〈エンレスト錠50mg・100mg・200mg〉

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。

**小児

慢性心不全

〈エンレスト錠100mg・200mg〉

高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈成人の慢性心不全〉

5.1 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。 [2.2、8.1、17.1.1、17.1.2 参照]

5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。 [17.1.1、17.1.2 参照]

〈小児の慢性心不全〉

**5.3 本剤投与開始前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与されている場合はそれらの薬剤から切り替え、投与されていない場合は患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与すること。 [2.2、8.1、17.1.3 参照]

**5.4 小児の慢性心不全の治療に十分な知識及び経験を有し、「臨床成績」の項の内容及び臨床試験に組み入れられた患者の背景（基礎疾患や心不全の病態、前治療、収縮期血圧等）を十分に理解した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。 [17.1.3 参照]

〈高血圧症〉

5.5 過度な血圧低下のおそれ等があり、原則として本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

6. 用法及び用量

**〈慢性心不全〉

通常、成人にはサクビトリア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。

通常、1歳以上の小児には、サクビトリアルバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を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目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

小児における用量表（1回投与量）

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

〈高血圧症〉

通常、成人にはサクビトリアルバルサルタンとして1回200mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回400mgを1日1回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性心不全〉

7.1 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。

- ・腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m²未満）のある患者 [7.2、7.3、9.2.1、9.2.2 参照]
- ・中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者 [7.2、7.3、9.3.2 参照]
- ・血圧が低い患者 [7.2、7.3、8.2、9.1.4、11.1.3、17.1.1-17.1.3 参照]

**7.2 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。 [7.1、8.2、17.1.2、17.1.3 参照]

成人の臨床試験で用いられた増量時*の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上
血清カリウム値	5.4mEq/L以下
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m ² 以上かつeGFRの低下率が35%以下

*1回50mgから1回100mgへの増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

小児の臨床試験で用いられた増量時*の基準

血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・1歳以上10歳未満：70mmHg+2×年齢 ・10歳以上：90mmHg
血清カリウム値	5.4mEq/L以下
腎機能	eGFRが以下の値以上かつeGFRの低下率が35%未満 ・12ヵ月以上19ヵ月未満：31mL/min/1.73m ² ・19ヵ月以上18歳未満：38mL/min/1.73m ²

*目標用量に到達するまでの各段階の増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

**7.3 小児のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が投与されている患者では、これらの用量や忍容性、及び患者の状態を踏まえ、医師が適切と判断した場合には、第1漸増用量から投与を開始することもできる。 [7.1、8.2 参照]

〈高血圧症〉

7.4 本剤はサクビトリアル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、本邦のバルサルタンの承認用法及び用量での降圧効果、本剤の降圧効果を理解した上で、患者の状態、他の降圧薬による治療状況等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、既存治療の有無によらず1回100mgを1日1回からの開始も考慮すること。 [17.1.4 参照]

7.5 慢性心不全を合併する高血圧症患者では、原則として慢性心不全の用法及び用量に従うこととするが、慢性心不全の発症に先んじて高血圧症の治療目的で本剤を使用している場合等は、患者の状態に応じて適切に用法及び用量を選択すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 血管浮腫があらわれるおそれがあるため、本剤投与前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。また、本剤投与終了後にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。 [2.2、5.1、5.3、10.1 参照]

8.2 症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。 [7.1-7.3、9.1.4、9.8.1、11.1.3 参照]

8.3 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。 [11.1.12 参照]

8.4 脱水があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、投与中止や補液等の適切な処置を行うこと。

8.5 手術前24時間は投与しないことが望ましい。麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。

8.6 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。高カリウム血症のリスク因子のある患者（腎機能障害、糖尿病、低アルドステロン症の患者又はカリウム含量が高い食事を摂取している患者等）では、血清カリウム値をモニタリングすること。 [10.2、11.1.4 参照]

9.1.3 脳血管障害のある患者

本剤の降圧作用により、脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

〈慢性心不全〉

9.1.4 血圧が低い患者

定期的に血圧を測定し、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。 [7.1、8.2、11.1.3 参照]

〈高血圧症〉

9.1.5 厳重な減塩療法中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。 [11.1.5 参照]

9.2 腎機能障害患者

〈慢性心不全〉

9.2.1 軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）のある患者

血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 [7.1、11.1.2、16.6.1 参照]

9.2.2 重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満) のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験では除外されている。[7.1、11.1.2、16.6.1 参照]

〈高血圧症〉

9.2.3 軽度又は中等度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満) のある患者

血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[11.1.2、16.6.1 参照]

9.2.4 重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満) のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。低用量から開始することを考慮すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[11.1.2、16.6.1 参照]

9.2.5 血液透析中の患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれや、急激な血圧低下 (失神及び意識消失等を伴う) を起こすおそれがあり、臨床試験では除外されている。[11.1.2、11.1.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験では除外されている。[2.5 参照]

〈慢性心不全〉

9.3.2 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1、16.6.2 参照]

〈高血圧症〉

9.3.3 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低用量から開始することを考慮すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

*9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用し、胎児・新生児への影響 (腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等) が認められた例が報告されている^{1,2)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

** (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。

- ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
- ・本剤投与中及び最終投与後1週間は避妊する必要があること及び適切な避妊法。
- ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
- ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。本剤を投与した動物実験 (ラット、ウサギ) において、サクビトリルの活性代謝物 (sacubitrilat) 及びバルサルタンの曝露量が、臨床用量投与時の曝露量の0.06倍及び0.72倍 (ラット) 並びに0.03倍及び2.04倍 (ウサギ) に相当する用量から、胚・胎児致死 (着床後死亡率の高値) 及び催奇形性 (水頭症) が認められたとの報告がある。また、バルサルタンを含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬で、妊娠中期～末期に投与を受けた妊婦において、母体及び胎児への影響 (自然流産、胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎機能障害、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等) が報告されている^{3,4)}。[2.6、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験 (ラットの授乳期経口投与) で、乳汁中にsacubitrilat及びバルサルタンの移行が認められた。本剤の投与期間中の授乳により、新生児又は乳児に影響を及ぼすおそれがある。また、バルサルタンの動物実験 (ラットの周産期及び授乳期経口投与) において、600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。

9.7 小児等

〈慢性心不全〉

**9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3 参照]

〈高血圧症〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

〈慢性心不全〉

9.8.1 血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に投与開始時及び増量時は患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。臨床試験において、高齢者では、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害の発現が増加することが報告されている。[8.2、11.1.2-11.1.4、16.6.3 参照]

〈高血圧症〉

9.8.2 低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

Sacubitrilat及びバルサルタンはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。なお、サクビトリル及びsacubitrilatはOATP1B1及びOATP1B3を阻害する。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル（セタプリル） イミダプリル塩酸塩（タナトリル） エナラプリルマレイン酸塩（レニベース） カプトプリル（カプトリル） キナプリル塩酸塩（コナン） シラザプリル水和物（インヒベース） テモカプリル塩酸塩（エースコール） デラプリル塩酸塩（アデカット） トランドラプリル（オドリック） ベナゼプリル塩酸塩（チバセン） ペリンドプリルエルブミン（コバシル） リシノプリル水和物（ゼストリル、ロンゲス） [2.2、8.1 参照]	血管浮腫があらわれるおそれがある。これらの薬剤が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止すること。また、本剤投与終了後にこれらの薬剤を投与する場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。	併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。
** アリスキレンフマル酸塩（ラジレス） （糖尿病患者に投与する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。） [2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加がバルサルタンで報告されている。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用すべきでない。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
アトルバスタチン [16.7.1 参照]	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1及びOATP1B3を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5阻害剤 シルデナフィル等	高血圧症患者において、本剤とシルデナフィルとの併用により、本剤単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告がある。本剤の投与を受けている患者においてシルデナフィル又は他のPDE5阻害剤の投与を開始する際には注意すること。	PDE5阻害剤は本剤の投与により増加するcGMPの分解を阻害する。
カリウム保持性利尿薬 トリウムテレンスピロラクトン エブレノン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム [9.1.2 参照]	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5 参照]	急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。高血圧症患者においては、低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。 腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。 NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者、体液量が減少している患者（利尿薬使用患者を含む）、腎機能障害患者
リチウム	リチウム中毒を起こすことがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤で報告されている。 利尿薬を使用する場合には、リチウム毒性のリスクがさらに増加するおそれがある。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こればと考えられている。
シクロスポリン クラリスロマイシン エリスロマイシン	Sacubitrilat又はバルサルタンの曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。	O A T P 1 B 1 又はOATP1B3を阻害することにより、sacubitrilat及びバルサルタンの血中濃度を上昇させる可能性がある。
ピキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（0.2%）

舌、声門、喉頭の腫脹等を症状として、気道閉塞につながる血管浮腫があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。血管浮腫が消失しても再投与しないこと。[2.3 参照]

11.1.2 腎機能障害（2.4%）、腎不全（0.6%）

[9.2.1-9.2.5、9.8.1 参照]

11.1.3 低血圧（8.8%）

[7.1、8.2、9.1.4、9.8.1 参照]

11.1.4 高カリウム血症 (3.9%)

高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.8.1 参照]

11.1.5 ショック (0.1%未満)、失神 (0.2%)、意識消失 (0.1%未満)

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.5、9.2.5、10.2 参照]

11.1.6 無顆粒球症^{注)} (頻度不明)、白血球減少^{注)} (0.1%未満)、血小板減少^{注)} (頻度不明)

11.1.7 間質性肺炎^{注)} (0.1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 低血糖^{注)} (頻度不明)

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

11.1.9 横紋筋融解症^{注)} (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)^{注)}、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)^{注)}、多形紅斑^{注)} (いずれも頻度不明)

11.1.11 天疱瘡^{注)}、類天疱瘡^{注)} (いずれも頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎^{注)} (頻度不明)

[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	—	咽頭炎 ^{注)}
血液およびリンパ系障害	—	貧血 ^{注)} 、好酸球增多 ^{注)}	—
代謝および栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退 ^{注)} 、低ナトリウム血症 ^{注)}	—
神経系障害	浮動性めまい	体位性めまい、回転性めまい、頭痛、不眠 ^{注)} 、味覚異常 ^{注)} 、眼眩 ^{注)} 、しびれ ^{注)}	—
耳および迷路障害	—	—	耳鳴 ^{注)}
心臓障害	—	動悸 ^{注)} 、心房細動 ^{注)}	頻脈 ^{注)}
血管障害	起立性低血圧	—	ほてり ^{注)}
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	—	—
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 ^{注)} 、便秘 ^{注)} 、嘔吐 ^{注)}	—
皮膚および皮下組織障害	—	蕁麻疹 ^{注)}	紅斑 ^{注)} 、光線過敏症 ^{注)}
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛 ^{注)} 、腰背部痛 ^{注)}	筋肉痛 ^{注)}
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	無力症、けん怠感 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、胸痛 ^{注)}	浮腫 ^{注)} 、発熱 ^{注)}
免疫系障害	—	過敏症 (発疹、そう痒症、アナフィラキシー反応を含む)	—
臨床検査	—	AST上昇 ^{注)} 、ALT上昇 ^{注)} 、血中尿酸値上昇 ^{注)} 、BUN上昇 ^{注)} 、血清クレアチニン上昇 ^{注)} 、血清カリウム上昇 ^{注)} 、血糖値上昇 ^{注)} 、CK上昇 ^{注)}	ビリルビン値の上昇 ^{注)} 、LDH上昇 ^{注)} 、血清コレステロール上昇 ^{注)} 、血清総蛋白減少 ^{注)} 、ALP上昇 ^{注)}

注) バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の薬力学的作用により本剤投与後にネプリライシンの基質であるBNPの上昇がみられることから、本剤投与後にBNPを測定する際は値の解釈に注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

13.2 処置

著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。

なお、sacubitrilat及びバルサルタンは血漿蛋白との結合率が高く、血液透析によって除去できない。[16.3 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

**15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

サクビトリルの幼若ラットを用いた毒性試験において、骨量及び骨長の減少、並びに体重増加抑制が認められた。これらの所見に関して、小児の臨床用量での安全域は確保されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

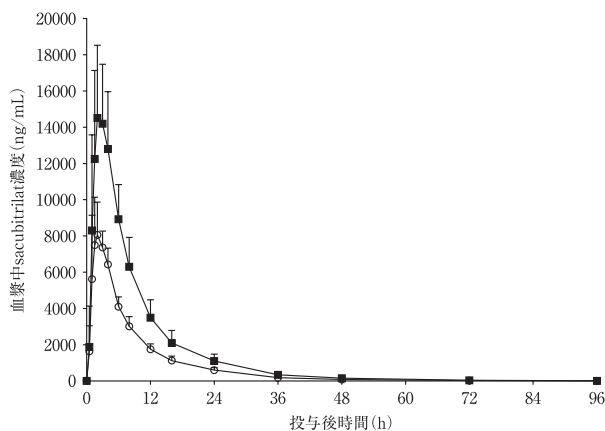
サクビトリルバルサルタンを経口投与したとき、速やかに溶解し、サクビトリル (体内でエステラーゼにより加水分解され活性代謝物sacubitrilatに変換される) 及びバルサルタンに解離する。

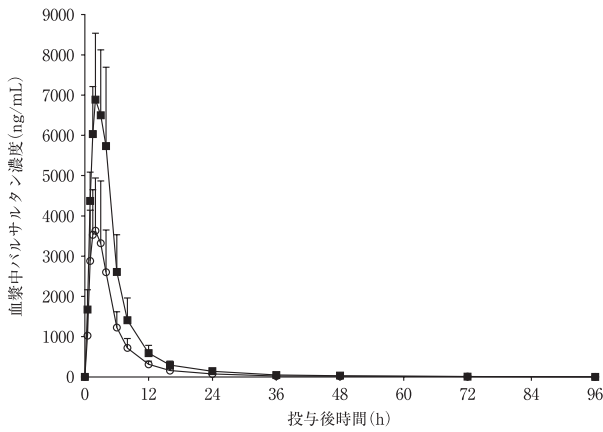
(1) 健康成人男子にサクビトリルバルサルタン (200mg又は400mg)^{注1)} を空腹時に単回経口投与したとき、sacubitrilatとバルサルタンのCmax及びAUCは投与量に応じて増加し、Tmax及びT1/2は投与量に依存しなかった⁵⁾。

健康成人男子にサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	200mg		400mg	
	sacubitrilat	バルサルタン	sacubitrilat	バルサルタン
Cmax (ng/mL)	8,480 ± 1,540	3,980 ± 1,390	16,200 ± 3,160	7,400 ± 1,490
Tmax* (h)	2.0 (1.5~3.0)	1.5 (1.0~3.0)	3.0 (1.5~6.0)	2.0 (1.5~4.0)
AUCinf (ng · h/mL)	71,800 ± 13,100	22,200 ± 6,670	138,000 ± 26,800	42,900 ± 11,200
T1/2 (h)	13.4 ± 0.975	18.9 ± 7.36	12.1 ± 0.608	12.6 ± 2.61

n=8、平均 ± 標準偏差、※：中央値 (範囲)





○：本剤200mg投与時、■：本剤400mg投与時
健康成人男子にサクビトリルバルサルタン200mg又は400mgを単回経口投与したときのsacubitrilat及びバルサルタンの血漿中濃度推移（空腹時）（平均値±標準偏差、n=8）

** (2) 小児慢性心不全患者にサクビトリルバルサルタン（0.8mg/kg又は3.1mg/kg）を単回経口投与したとき、sacubitrilatとバルサルタンのCmax及びAUCは投与量に応じて増加し、年齢区分による曝露量の大きな差は認められなかった⁶⁾（外国人のデータ）。

小児慢性心不全患者にサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

年齢区分	薬物動態パラメータ	0.8mg/kg		3.1mg/kg			
		n	sacubitrilat	バルサルタン	n	sacubitrilat	バルサルタン
6歳以上18歳未満	Cmax (ng/mL)	7	1,951 ± 839	1,271 ± 1,011	7	6,707 ± 1,887	4,035 ± 1,678
	Tmax* (h)	7	4.0 (2.0~8.0)	1.0 (0.9~4.0)	7	2.0 (2.0~4.0)	2.0 (2.0~4.0)
	AUCinf (ng·h/mL)	7	48,264 ± 22,939	13,540 ± 12,962	7	150,440 ± 49,515	40,733 ± 21,003
1歳以上6歳未満	Cmax (ng/mL)	8	1,359 ± 711	1,112 ± 583	6	5,453 ± 1,032	4,935 ± 1,268
	Tmax* (h)	8	2.3 (2.0~4.3)	1.5 (0.9~4.3)	6	2.3 (2.0~10.0)	2.0 (1.1~2.4)
	AUCinf (ng·h/mL)	8	31,042 ± 17,259	11,036 ± 7,031	6	127,625 ± 35,634	48,561 ± 21,163

平均±標準偏差、※：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

- 健康成人にサクビトリルバルサルタン400mgを1日1回5日間連続経口投与したときサクビトリルは投与後4~5日、sacubitrilat及びバルサルタンは投与後3~5日で定常状態に達した⁷⁾。
- 健康成人にサクビトリルバルサルタン200mgを1日2回5日間連続経口投与したとき初回及び投与5日目のサクビトリル及びバルサルタンの薬物動態パラメータに累積性は認められなかった。投与5日目のsacubitrilatのAUCは投与1日目の1.6倍であった⁸⁾（外国人のデータ）。

16.2 吸収

健康成人にサクビトリルバルサルタン400mg^①を低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、sacubitrilatのCmaxは空腹時投与に比べそれぞれ19%及び28%減少したが、AUCは、食事の種類及び食事の時期に関わらず、影響は認められなかった。Tmaxは空腹時投与では2時間、食後投与では4~6時間であり、食事の種類にかかわらずいずれも延長する傾向がみられた。サクビトリルバルサルタン400mgを低脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、バルサルタンのCmax及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ39%及び34%低下した。サクビトリルバルサルタン400mgを高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、バルサルタンのCmax及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ40%及び9%低下した。Tmaxの中央値は空腹時投与の1.75時間、食後投与では4時間であり、高脂肪食又は低脂肪食摂取後にいずれでも延長する傾向がみられた⁸⁾（外国人のデータ）。

16.3 分布

Sacubitrilat及びバルサルタンのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約97%及び約94%であり、主な結合蛋白はいずれもアルブミンであった⁸⁾（*in vitro*）。[13.2 参照]

16.4 代謝

健康成人男子にサクビトリル部位に¹⁴C標識したサクビトリルバルサルタン200mgを空腹時単回経口投与したとき、エステラーゼにより加水分解を受け、活性代謝物であるsacubitrilatが主に生成した。なお、健康成人男子に¹⁴C標識したバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与したとき、投与8時間後の血漿中には、主として未変化体が存在し、その他に代謝物として4-ヒドロキシ体が認められた。*In vitro*の試験において主にCYP2C9の関与が示唆されている⁸⁾（外国人のデータ）。

16.5 排泄

健康成人男子にサクビトリルバルサルタン200mg又は400mg^①を空腹時単回経口投与したとき、投与後96時間までに投与量の約55%がsacubitrilatとして、約11%がバルサルタンとして尿中に排泄された⁹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者（軽度：クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min以下、中等度：クレアチニンクリアランスが30mL/min以上50mL/min未満）にサクビトリルバルサルタン400mg^①を反復経口投与したとき、定常状態においてsacubitrilatのCmax及びAUCは健康成人のそれぞれ約1.5~1.6倍及び約2.1~2.2倍であった。バルサルタンのCmaxは健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.0~1.4倍であった。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）にサクビトリルバルサルタン400mg^①を反復経口投与したとき、定常状態においてsacubitrilatのCmax及びAUCは健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.7倍であった。バルサルタンのCmax及びAUCは健康成人のそれぞれ約0.9倍及び約1.3倍であった⁸⁾（外国人のデータ）。[9.2.1-9.2.4 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）にサクビトリルバルサルタン200mgを単回経口投与したとき、sacubitrilatのCmaxは健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.5~1.9倍であった。バルサルタンのCmaxは健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.2~2.1倍であった⁸⁾（外国人のデータ）。[9.3.2、9.3.3 参照]

16.6.3 高齢者

65歳以上の高齢者にサクビトリルバルサルタン400mg^①を単回経口投与したとき、sacubitrilatのCmaxは非高齢者とほぼ同程度であったが、AUCは約1.4倍であった。バルサルタンのCmax及びAUCはいずれも非高齢者のそれぞれ約1.2倍及び約1.3倍であった⁸⁾（外国人のデータ）。[9.8.1、9.8.2 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 アトルバスタチン

健康成人（28例）に、サクビトリルバルサルタン200mgを1日2回（朝、夕）及びアトルバスタチン80mgを1日1回（朝）で5日目の朝まで反復併用経口投与したとき、アトルバスタチン及びその活性代謝物のCmax及びAUCtauはそれぞれ約1.7~2.1倍及び約1.2~1.3倍になった。Sacubitrilat及びバルサルタンの薬物動態に大きな変化はみられなかった¹⁰⁾（外国人のデータ）。[10.2 参照]

16.7.2 *In vitro*試験

SacubitrilatはOAT3の基質であり、バルサルタンはOAT3及びMRP2の基質であることが示された。

16.8 その他

健康成人に本剤又はバルサルタン製剤^②を単回経口投与したとき、バルサルタンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった^{5,11,12)}。

バルサルタンの薬物動態パラメータ

	バルサルタン含量	例数	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
本剤200mg	103mg	8	3,980 ± 1,390	22,200 ± 6,670
バルサルタン製剤80mg	80mg	30	2,780 ± 1,070	19,800 ± 8,240
バルサルタン製剤160mg	160mg	40	5,770 ± 1,730	38,900 ± 11,100

注1) 慢性心不全における本剤の承認された用法及び用量はサクビトリルバルサルタンとして1回最大200mgを1日2回である。

注2) 国内で承認されたバルサルタン製剤の用法及び用量は1日1回40～80mg、1回最大160mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(慢性心不全)

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (PARADIGM-HF試験) (成人)

アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬^{注1)}を含む慢性心不全に関する既存治療下の左室駆出率(LVEF)が低下した外国人慢性心不全(HFrEF)患者^{注2)}[NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF35%以下(試験開始後、40%以下より変更)]8442例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から本剤又はエナラプリルに切り替えて投与し、生命予後改善効果を検証する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。実薬投与観察期では、エナラプリル10mg(忍容性に懸念がある場合は5mgから)1日2回^{注3)}、本剤100mg 1日2回、200mg 1日2回を順に最長10週間投与し、ランダム化後、二重盲検治療期では目標用量(本剤200mg 1日2回又はエナラプリル10mg 1日2回)を投与した。目標用量に対して忍容でない場合は用量調節(本剤は50又は100mg 1日2回、エナラプリルは2.5又は5mg 1日2回)又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。二重盲検治療期における治験薬の投与期間(中央値)は本剤群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月であった。

主要評価項目とした複合エンドポイント(心血管死又は心不全による初回入院)は、下表のとおりであった。

心血管死又は心不全による初回入院の結果

	本剤群 (4187例)	エナラプリル群 (4212例)	ハザード比* (95%信頼区間)
	n (発現割合%)		
心血管死又は心不全による初回入院	914 (21.83)	1117 (26.52)	0.80** (0.73, 0.87)

*: ハザード比及びその95%信頼区間は、投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。

** : p<0.0001。なお、投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した片側p値であり、第3回中間解析に割り当てられた有意水準(片側 $\alpha=0.001$)に基づく。

二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で21.65%(910/4203例)、エナラプリル群で23.08%(976/4229例)であった。主な副作用は低血圧(本剤群10.23%、エナラプリル群6.93%、以下同順)、高カリウム血症(4.59%、5.60%)、腎機能障害(2.78%、4.23%)であった^{注3)}。[5.1、5.2、7.1 参照]

注1) アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を4週間以上投与されている患者が組入れ可能とされた。

注2) ①症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が^{注4)}100mmHg未満の患者、②eGFRが^{注5)}30mL/min/1.73m²未満の患者、③血清カリウム値が^{注6)}5.2mmol/L (mEq/L)を超える患者は除外された。

注3) 国内で承認されたエナラプリルの用法及び用量は5～10mgを1日1回である。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (PARALLEL-HF試験) (成人)

アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬^{注4)}を含む慢性心不全に関する既存治療下のLVEFが低下した日本人慢性心不全(HFrEF)患者^{注5)}(NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF35%以下)225例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から本剤又はエナラプリルに切り替えて投与し、生命予後改善効果を検証する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。実薬投与観察期では本剤50mg 1日2回を2週間投与し、ランダム化後、二重盲検治療期では本剤100mg 1日2回又はエナラプリル5mg 1日2回を4週間投与後、忍容性が良好な場合に目標用量(本剤200mg 1日2回又はエナラプリル10mg 1日2回^{注6)})に増量した。目標用量に対して忍容でない場合は用量調節(本剤は50又は100mg 1日2回、エナラプリルは2.5又は5mg 1日2回)又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。二重盲検治療期における治験薬の投与期間(中央値)は本剤群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月であった。

主要評価項目とした複合エンドポイント(心血管死又は心不全による初回入院)は、本剤群(111例)の30例(27.03%)、エナラプリル群(112例)の28例(25.00%)に認められた。複合エンドポイント発現のエナラプリル群に対する本剤群のハザード比(95%信頼区間)*は1.0881(0.6501、1.8212)であった。なお、本試験はハザード比の点推定値が1未満となることの確認を主たる目的とし、有意差検定を主たる目的とはしていない。

*: ハザード比及びその95%信頼区間は、投与群及び層別因子であるスクリーニング時のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)(<1600pg/mL、≥1600pg/mL)を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。

二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で51.35%(57/111例)、エナラプリル群で31.25%(35/112例)であった。主な副作用は低血圧(本剤群17.12%、エナラプリル群4.46%、以下同順)、高カリウム血症(7.21%、7.14%)、腎機能障害(6.31%、7.14%)であった^{注4)}。[5.1、5.2、7.1、7.2 参照]

注4) アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を4週間以上投与されている患者が組入れ可能とされた。

注5) ①症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が^{注6)}100mmHg未満の患者、②eGFRが^{注7)}30mL/min/1.73m²未満の患者、③血清カリウム値が^{注8)}5.2mmol/L (mEq/L)を超える患者は除外された。

注6) 国内で承認されたエナラプリルの用法及び用量は5～10mgを1日1回である。

**17.1.3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (PANORAMA-HF試験、二重盲検期) (小児)

左室収縮機能障害による小児慢性心不全患者^{注7)}(生後1ヵ月～18歳未満)377例(日本人12例を含む)を対象に、本剤又はエナラプリルを漸増投与し、臨床イベント、症状、機能状態及びQOLに基づく複合評価項目(Global rank endpoint^{注8)})を用いてエナラプリルに対する本剤の相対的な有効性を検討する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した(本剤群187例、エナラプリル群188例)。組み入れられた被験者の主な基礎疾患は、特発性心筋症(本剤群34.22%、エナラプリル群32.98%、以下同順)、家族性心筋症(15.51%、15.96%)、先天性心疾患(11.23%、15.43%)、心筋炎(10.70%、14.89%)であった。また、前治療として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が投与されていた患者割合は本剤群92.0%、エナラプリル群93.1%、投与されていなかった患者割合は本剤群8.0%、エナラプリル群6.9%であった。本剤(0.8～3.1mg/kg、又は50～200mg)又はエナラプリル(0.05～0.2mg/kg、又は2.5～10mg)を1日2回^{注9)}、忍容性に応じて約2週間間隔で目標用量(用量範囲の最大用量)まで漸増し、52週間投与した。目標用量又は漸増用量に対して忍容でない場合は減量又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。

主要評価項目であるGlobal rank endpointについて、層別Wilcoxon順位和検定の結果が有意、かつMann-Whitney確率の点推定値が0.5より大きい(Mann-Whitneyオッズ点推定値が1より小さい)場合、エナラプリルに対する本剤の優越性が示されたと判断することとした。Global rank endpointの解析結果は、下表のとおりであり、本剤群のエナラプリル群に対する優越性は検証されなかった。

Global rank endpointの解析結果

MWP (95%信頼区間)	MWO (95%信頼区間)	p値* (両側)
0.52 (0.47, 0.58)	0.907 (0.72, 1.14)	0.424

MWP: Mann-Whitney probability (マン・ホイットニー確率推定値)は、本剤による治療を受けた場合の方が対照薬による治療を受けた場合より良い(Global rank endpointで定義した臨床的重症度が低い)状態となる確率の推定値。本試験ではランダム化時の年齢グループ(6歳以上18歳未満、2歳以上6歳未満、生後1ヵ月以上2歳未満)及びNYHA/Ross機能分類(クラスⅠ/Ⅱ、クラスⅢ/Ⅳ)を層別因子とした各層のMWPの加重和として定義した。

MWO: Mann-Whitney odds= (1-MWP)/MWP

*: ランダム化時の年齢グループ及びNYHA/Ross機能分類を層別因子とした層別Wilcoxon順位和検定(有意水準5%(両側))。

Global rank endpointを構成するカテゴリー別の被験者数内訳

	本剤群 (187例)	エナラプリル群 (188例)
	n (該当割合%)	
カテゴリー1	19 (10.16)	30 (15.96)
カテゴリー2	18 (9.63)	9 (4.79)
カテゴリー3	20 (10.70)	15 (7.98)
カテゴリー4	45 (24.06)	57 (30.32)
カテゴリー5	85 (45.45)	77 (40.96)

二重盲検投与中に試験を途中で中止した被験者は、最後に生存が確認された日をイベント発現日としてカテゴリー1に分類される。ただし、緊急安全対策に伴う技術的な問題によりカテゴリー1のイベントがなく試験を中止した被験者は、カテゴリー1には分類されず、投与終了時における被験者の状態に基づき分類される。カテゴリー1及び2に分類されなかった被験者の投与52週後のNYHA/Ross機能分類、PGIS及びPedsQLの欠測値はLast observation carried forward (LOCF) 法により補完する。探索的評価項目であるNT-proBNPのベースラインからの調整済み変化比の推移は下表のとおりであった。

NT-proBNPのベースラインからの変化

時点	本剤群 (187例)		エナラプリル群 (188例)	
	例数	対ベースライン比* (95%信頼区間)	例数	対ベースライン比* (95%信頼区間)
4週	81	0.599 (0.528, 0.679)	76	0.820 (0.721, 0.934)
12週	159	0.503 (0.442, 0.571)	155	0.551 (0.484, 0.628)
52週	144	0.349 (0.288, 0.423)	133	0.384 (0.315, 0.469)

*: 対ベースライン比は、NT-proBNP (対数変換値) の変化量を応答変数とし、ランダム化時点の年齢グループ、NYHA/Ross機能分類、地域、投与群、測定時点及び投与群と測定時点の交互作用を固定効果、ベースラインのNT-proBNP (対数変換値) 及び測定時点とベースラインのNT-proBNP (対数変換値) の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル (MMRM) で推定した。

試験期間中の副作用発現頻度は、本剤群で26.74% (50/187例)、エナラプリル群で28.19% (53/188例) であった。主な副作用は低血圧 (本剤群8.02%、エナラプリル群7.45%、以下同順)、浮動性めまい (4.81%、2.13%)、頭痛 (2.14%、1.60%)、腎機能障害 (2.14%、0.53%) であった¹⁵⁾。[5.3、5.4、7.1、7.2、9.7.1 参照] 注7) NYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ (6歳～18歳未満) 又はRoss分類がⅡ～Ⅳ (6歳未満) の患者で体心室が左室の二心室の患者。LVEFが40%以下、又は左室内径短縮率が20%以下 (試験開始後、それぞれ45%、22.5%に変更) が組入れ可能とされ、①単心室又は体心室が右室の患者、②拘束型又は肥大型心筋症を有する患者、③未手術の閉塞性弁又は重度の逆流性弁 (大動脈弁、肺動脈弁又は三尖弁) 疾患、若しくは重大な左室流出路閉塞又は大動脈弓閉塞を有する患者、④症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が年齢別に算出した収縮期血圧の下位5%分位点¹⁶⁾ 未満、⑤血清カリウム値が5.3mmol/L (mEq/L) を超える患者は除外された。

注8) 臨床イベント (死亡、心臓移植待機リスト (UNOS) への登録、循環又は呼吸の機械的補助の必要性)、心不全の悪化、NYHA/Ross機能分類、重症度に関する患者の全般的印象 (PGIS)、及び健康関連QOL指標 (PedsQL) の身体機能ドメインに基づき、臨床的な重症度の高い順に患者を5つの階層的なカテゴリーに順位付けし、評価する複合評価項目。各カテゴリーの内容は以下のとおり。

カテゴリー1: 死亡、UNOSのステータス1Aに登録又はそれに相当、試験終了時に生命維持のために補助人工心臓 (VAD) /体外式膜型人工肺 (ECMO) /機械的換気/大動脈内バルーンポンプが必要

カテゴリー2: 心不全の悪化 (心不全の治療強化*が必要な心不全悪化の症状及び徴候)。カテゴリー2はさらに重症度の高い順に、ICUへの入院が必要なもの、ICU以外への入院が必要なもの、入院を必要としないものに細分化、順位付けされる。

*心不全の悪化に対する治療には利尿薬、血管拡張薬、昇圧薬、強心薬の静脈内投与、機器的補助又は循環補助の施術 (限外濾過、血液透析、VAD、ECMO、大動脈内バルーンポンプ、機械的換気等) が含まれる。経口薬の場合は、利尿薬の新規投与又は維持量の50%以上の増量が2週間以上継続する場合に該当する。

カテゴリー3～5: 順にNYHA/Ross機能分類又はPGISの悪化、NYHA/Ross機能分類及びPGISの変化なし、NYHA/Ross機能分類又はPGISの改善 (いずれも悪化なし)。変化の程度が同じ場合は、さらにPedsQLの身体機能ドメインを用いて同一カテゴリー内での順位付けを行う。いずれも最終評価時点におけるベースラインとの比較。

注9) エナラプリルの小児への用法及び用量は国内で承認されていない。

〈高血圧症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

軽症又は中等症の日本人本態性高血圧症患者1161例 (新たに高血圧症と診断された患者3例、高血圧症の既往を有する患者1158例¹⁰⁾) を対象に、本剤200mg、400mg、又はオルメサルタン20mgを投与し、降圧効果を検討する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。ランダム化後、二重盲検治療期では本剤200mg 1日1回、本剤400mg 1日1回 (本剤200mg 1日1回を1週間投与後に400mgに増量) 又はオルメサルタン20mg 1日1回を8週間投与した。

主要評価項目とした投与8週時 (LOCF*) の平均坐位収縮期血圧のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 (標準誤差)) は、本剤200mg群で-18.21 (0.702) mmHg、オルメサルタン20mg群で-13.20 (0.700) mmHgであった。本剤200mg群とオルメサルタン20mg群の群間差 (最小二乗平均値 (標準誤差)) は-5.01 (0.991) mmHgであり、本剤200mg群でのオルメサルタン20mgに対する優越性が検証された。

*LOCF: Last observation carried forward

投与8週時の平均坐位血圧のベースラインからの変化量

投与群 (n=例数)	平均坐位血圧 (mmHg)					
	収縮期			拡張期		
	投与前値	変化量	オルメサルタン20mgに対する群間差*	投与前値	変化量	オルメサルタン20mgに対する群間差*
本剤200mg (n=387)	157.7 ±6.89	-18.21 ±0.702	-5.01 ±0.991 (-6.949, -3.061) p<0.001*	94.3 ±9.38	-7.76 ±0.404	-1.85 ±0.571 (-2.976, -0.734)
本剤400mg (n=385)	158.4 ±7.29	-20.18 ±0.704	-6.97 ±0.993 (-8.922, -5.025)	94.8 ±9.76	-8.79 ±0.406	-2.89 ±0.572 (-4.008, -1.762)
オルメサルタン20mg (n=389)	157.6 ±6.77	-13.20 ±0.700	—	93.8 ±9.65	-5.91 ±0.404	—

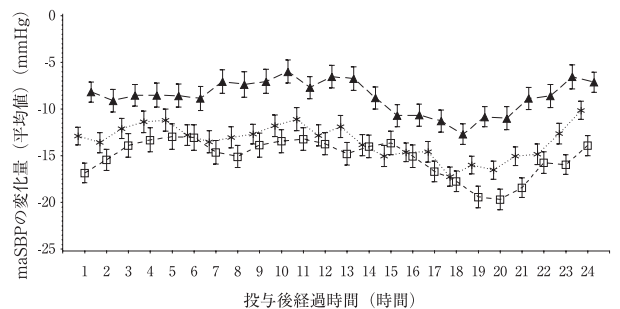
投与前値: 平均値±標準偏差

変化量、オルメサルタン20mgに対する群間差: ベースライン値を共変量としたANCOVAモデルにより算出した最小二乗平均値 (LSMean) ±標準誤差

※ () 内は両側95%信頼区間

#有意水準0.05に基づく仮説検定の結果。

本剤200mg群での投与8週時 (LOCF) の24時間自由行動下測定による平均収縮期血圧 (maSBP) のベースラインからの変化量 (平均値) は、24時間にわたるすべての時点で、オルメサルタン20mg群に比べて大きかった。本剤400mg群の変化量は、ほとんどの時点で本剤200mg群に比べて大きかった。



*** 本剤200mg群 □□□ 本剤400mg群 ▲▲▲ オルメサルタン20mg群

投与8週時のmaSBPの変化量 (平均値) の24時間推移 (平均値±標準誤差)

治療期の副作用発現頻度は、本剤200mg群で4.7% (18/387例)、本剤400mg群で4.4% (17/385例)、及びオルメサルタン20mg群で4.4% (17/389例)であった。主な副作用は、回転性めまい (本剤200mg群0.5%、本剤400mg群0%、オルメサルタン20mg群0%、以下同順)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (0.3%、0.3%、0.5%)、血圧上昇 (0%、0%、0.5%)、高カリウム血症 (0.5%、0.3%、0%)、体位性めまい (0%、0.3%、0.5%)、浮動性めまい (0.5%、0%、0%)、そう痒症 (0%、0.5%、0%) であった¹⁷⁾。
[7.4 参照]

注10) 新たに高血圧症と診断された患者：観察期開始時及び治療期開始時の平均坐位収縮期血圧がいずれも150mmHg以上180mmHg未満の患者
高血圧症の既往を有する患者：スクリーニングの少なくとも4週間前から降圧薬の投与を受けておらず、観察期開始時及び治療期開始時の平均坐位収縮期血圧がいずれも150mmHg以上180mmHg未満の患者。またはスクリーニング前4週間以内に降圧薬を使用しており、治療期開始時直前の来院時の平均坐位収縮期血圧が140mmHg以上180mmHg未満、かつ治療期開始時の平均坐位収縮期血圧が150mmHg以上180mmHg未満の患者

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

サクビトリルバルサルタンは、サクビトリル及びバルサルタンに解離して、それぞれネプリライシン (NEP) 及びアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁) 受容体を阻害する。サクビトリルは、エステラーゼによりNEP阻害の活性体であるsacubitrilatに速やかに変換される。NEP阻害は、血管拡張作用、利尿作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 抑制作用、交感神経抑制作用、心肥大抑制作用、抗線維化作用、及びアルドステロン分泌抑制作用を有するナトリウム利尿ペプチドの作用亢進に寄与する。バルサルタンのAT₁受容体拮抗作用は、血管収縮、腎ナトリウム・体液貯留、心筋肥大、及び心血管リモデリング異常に対する抑制作用をもたらす。

18.2 ナトリウム利尿ペプチド系及びRAASに対する作用

18.2.1 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) を持続静注したラットにサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したとき、用量依存的に血漿中ANP濃度が上昇した¹⁸⁾。

18.2.2 低ナトリウム食飼育イヌにサクビトリルバルサルタンを反復経口投与したとき、溶媒投与の対照群と比較して有意な血漿中cGMP濃度の上昇及び血漿中アルドステロン濃度の低下がみられた¹⁹⁾。

18.3 利尿作用

18.3.1 生理食塩水を持続静注したラットにサクビトリルを十二指腸内投与したとき、ANP投与による尿中ナトリウム排泄は溶媒投与の対照群と比較して有意に増強された²⁰⁾。

18.3.2 正常イヌにsacubitrilatを静脈内投与したとき、ANP投与による利尿及び尿中ナトリウム排泄は溶媒投与の対照群と比較して有意に増強された²¹⁾。

18.4 心筋肥大抑制作用

アンジオテンシンⅡを介して誘発されるラット心筋細胞の肥大は、sacubitrilat及びバルサルタン併用投与により抑制された²²⁾。

18.5 抗線維化作用

アンジオテンシンⅡを介して誘発されるラット心線維芽細胞のコラーゲン産生は、sacubitrilat及びバルサルタンの併用投与により抑制された²²⁾。

18.6 降圧作用

18.6.1 ヒトレニン及びヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックラットにサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したとき、用量依存的な降圧作用が認められた²³⁾。

18.6.2 高血圧自然発症ラットにサクビトリルバルサルタンを14日間反復経口投与したとき、バルサルタンを単独投与した対照群と同程度の降圧作用が認められた²⁴⁾。

18.6.3 Dahl食塩感受性ラットにサクビトリルバルサルタンを14日間反復経口投与したとき、バルサルタンを単独投与した対照群よりも有意な降圧作用が認められた²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 (Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate)

化学名

Monosodium 4-[[[(2*S*,4*R*)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino]-4-oxobutanoate—disodium(2*S*)-3-methyl-2-[(*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-1-yl)-5-yl]biphenyl-4-yl)methyl]pentanamido)butanoate(1/1)hemipentahydrate

分子式

C₂₄H₂₈NNaO₅ · C₂₄H₂₇N₅Na₂O₃ · 2¹/₂H₂O

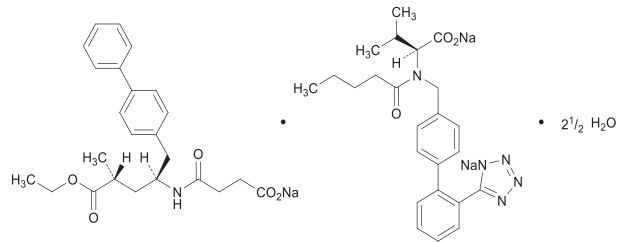
分子量

957.99

性状

白色の粉末である。

化学構造式



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エンレスト錠50mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈エンレスト錠100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [瓶、バラ]

〈エンレスト錠200mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

23. 主要文献

- *1) 阿部真也ほか：周産期医学。2017；47：1353-1355 [20230027]
- *2) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌。2021；29：49-54 [20230028]
- *3) Sheps, S.G. et al. : Arch. Intern. Med. 1997；157 (21) : 2413-2446 [20003680]
- *4) Briggs, G.G. et al. : Ann. Pharmacother. 2001；35 (7-8) : 859-861 [20022566]
- 5) Akahori M, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017；42 (3) : 407-416 [20200233]
- **6) 社内資料：小児の薬物動態 (2024年2月9日承認、CTD2.7.2.2.2.1) [20230143]
- 7) 社内資料：メトホルミンとの薬物間相互作用 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.2) [20210076]
- 8) Ayalasomayajula S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2017；56 (12) : 1461-1478 [20200234]
- 9) 社内資料：健康成人の尿中濃度 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.4) [20200235]
- 10) Ayalasomayajula S, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017；42 (2) : 309-318 [20200236]
- 11) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 (VAL489A1102試験) [20130476]
- 12) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験 (VNP489A2106試験) [20200252]
- 13) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2) [20200237]
- 14) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20200238]

- **15) 社内資料：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（2024年2月9日承認、CTD2.7.6.4.1.1） [20230144]
- **16) Kleinman ME, et al. : Circulation 2010 ; 122 (18 Suppl 3) : S876-908 [20230148]
- 17) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.1.4） [20210047]
- 18) 社内資料：ラット血漿中ANP濃度に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3.3） [20200239]
- 19) 社内資料：低ナトリウム食飼育イヌの血漿中cGMP及びアルドステロンに対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.6.2） [20200240]
- 20) 社内資料：ラットのANP誘発尿中ナトリウム排泄に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.4.2） [20200241]
- 21) Ksander GM, et al. : J. Med. Chem. 1995 ; 38 (10) : 1689-1700 [20200242]
- 22) von Lueder TG, et al. : Circ. Heart Fail. 2013 ; 6 (3) : 594-605 [20200243]
- 23) 社内資料：ダブルトランスジェニックラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7） [20200244]
- 24) 社内資料：高血圧自然発症ラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7） [20200245]
- 25) 社内資料：Dahl食塩感受性ラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7） [20200246]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

26.2 提携

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

(06)