

エンレスト 適正使用ガイド

慢性心不全

エンレストを適正にご使用いただくために

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

エンレスト®錠 50mg

エンレスト®錠 100mg

エンレスト®錠 200mg

エンレスト®粒状錠小児用 12.5mg

エンレスト®粒状錠小児用 31.25mg

Entresto® Tablets
Entresto® Granules

エンレストの効能又は効果
(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
(錠100mg・200mg)高血圧症
(粒状錠小児用12.5mg・31.25mg)慢性心不全

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、ベナゼプリル塩酸塩、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]

製造販売(輸入) (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
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

提携
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先
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

エンレストのご処方にあたり、ご注意ください事項

エンレストはサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用を発揮します。本剤は作用機序の1つとしてアンジオテンシンⅡタイプ1 (AT₁) 受容体拮抗作用によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) を抑制します。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は併用禁忌、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) との併用は推奨されません (p.26-28参照)。

エンレストはその作用機序から降圧作用が認められ、低血圧を重大な副作用として電子添文に記載しています。特に投与開始時及び増量時は注意して使用してください。高齢者、腎機能が低下している患者、降圧作用を持つ薬剤との併用には十分にご注意ください (p.9-11参照)。

その他、重大な副作用として、血管浮腫、腎機能障害、腎不全、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、間質性肺炎、低血糖、横紋筋融解症、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡、肝炎、また重要な有害事象として脱水があげられます。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください (p.12-19参照)。

エンレストは、成人では、ACE阻害薬又はARBから切り替えて投与してください。ACE阻害薬から切り替える場合、又は本剤からACE阻害薬に切り替える場合は少なくとも36時間の投与間隔を設けてください (p.4,18,26参照)。

ACE阻害薬又はARBの前治療の用量にも注意してください (p.22参照)。
小児では、本剤投与開始前にACE阻害薬又はARB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してください。
ACE阻害薬から切り替える場合、又は本剤からACE阻害薬に切り替える場合は少なくとも36時間の投与間隔を設けてください (p.4,18,26参照)。

成人の開始用量はサクビトリルバルサルタンとして1回50 mgを1日2回です。忍容性が認められる場合は、段階的に1回200 mgまで増量してください。忍容性に応じて適宜減量してください (p.4-5参照)。
1歳以上の小児には、サクビトリルバルサルタンとして体重に応じた開始用量を1日2回経口投与してください。忍容性が認められる場合は、段階的に目標用量まで増量してください。忍容性に応じて適宜減量してください (p.4-5参照)。本剤の対象となる小児の慢性心不全患者には、1歳以上であっても体重9 kg未満の患者が一定数存在する可能性があるため、粒状錠では適切な用量に調製して投与することが出来ない場合 (12.5 mg未満の用量が必要な患者等) には、錠剤を粉碎懸濁した液剤 (以下、懸濁液) を調製して投与することをご検討ください (p.8、及びp.41-43参照)。

臨床試験に組み入れられた患者の背景 (成人では前治療、左室駆出率、収縮期血圧等、小児では基礎疾患や心不全の病態、前治療、収縮期血圧等) を十分に理解した上で、適応患者を選択してください。各臨床試験における対象患者、除外基準等についてはp.29-40をご参照ください。

開発の経緯

エンレスト錠 (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) は、ネプリライシン (NEP) 阻害作用を有するサクビトリルと、AT₁受容体拮抗作用を有するバルサルタンを1剤とした慢性心不全治療薬です。NEPとRAASを同時に阻害することで慢性心不全患者の神経体液性因子のバランス破綻を是正する、「アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)」に分類される薬剤です。RAAS抑制効果に加えて、NEP阻害により、生理活性を有するナトリウム利尿ペプチドの循環血中濃度が上昇し、ナトリウム排泄作用、利尿作用、心肥大抑制作用、抗線維化作用、及び血管拡張作用等の多面的な作用を示します。

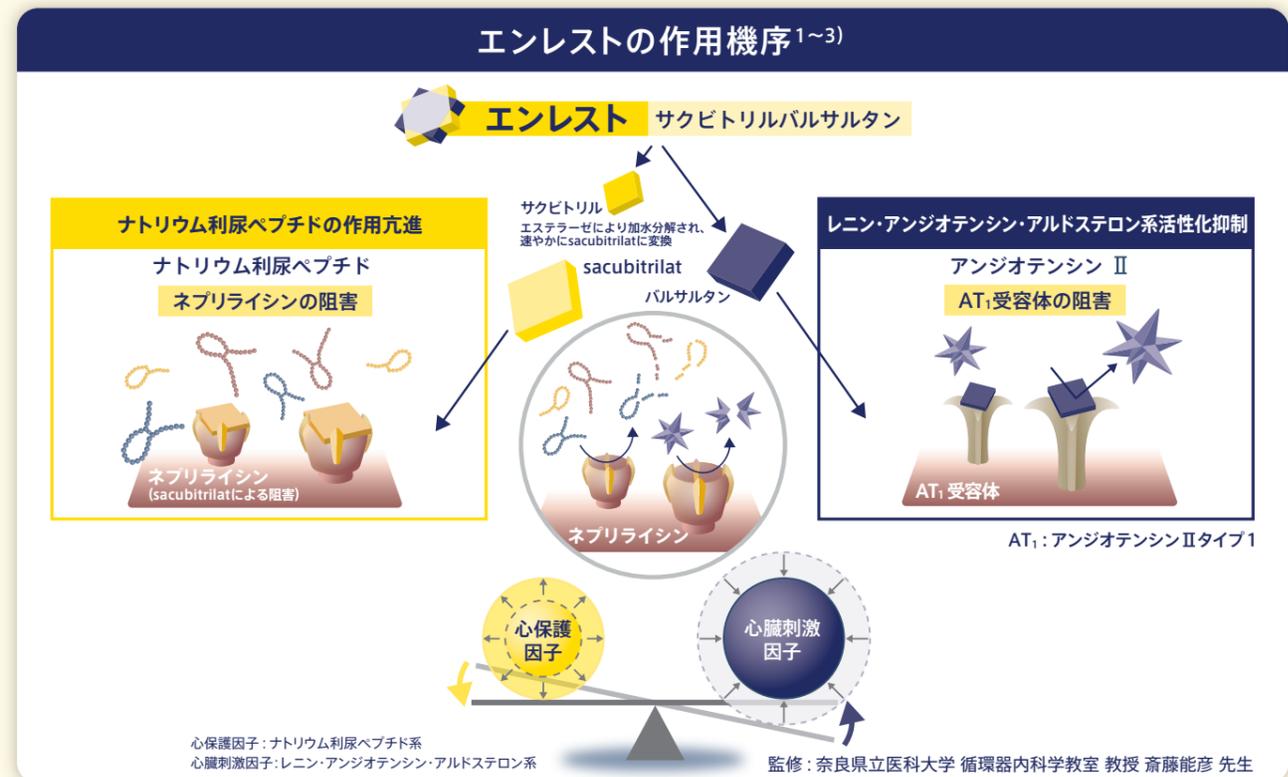
エンレストは、2015年7月に最初に米国で承認されて以降、既に海外120カ国以上で承認されています。本邦では2020年6月に「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」^{※1}を効能又は効果として製造販売が承認されました。また、2024年2月には、小児における「慢性心不全」の効能又は効果、並びに用法及び用量の追加承認を取得しました。さらに、2024年3月に慢性心不全の小児用製剤であるエンレスト粒状錠小児用の製造販売承認を取得しました。

本資材は、エンレストを適正に使用していただくため、対象患者の選択、エンレスト投与時の注意事項、発現のおそれのある注意すべき有害事象とその対策等について解説しています。最新の製品電子添文とあわせて本資材をご熟読いただき、内容を十分にご理解いただいたうえでエンレストをご処方ください。

※1:5. 効能又は効果に関連する注意は本資材p.4をご参照ください。

エンレストの作用機序

エンレストは、NEP阻害を通じてナトリウム利尿ペプチドの作用亢進に寄与するとともに、AT₁受容体阻害によるリモデリング抑制作用を併せ持つ慢性心不全治療薬です。



1) Langenickel TH, Dole WP: Drug Discov Today Ther Strateg. 2012; 9(4): e131-e139より改変

[利益相反] 本論文の著者はノバルティスの社員であり、ノバルティスの株式を所有する資格を有します。

2) Volpe M, et al.: Clin Sci(Lond). 2016;130(2): 57-77 [利益相反] 本研究及び著作編集は、Novartisの支援を受けました。

3) Ibrahim NE, et al.: J Am Coll Cardiol. 2019;73(11): 1273-1284 [利益相反] 著者には、Novartisから謝礼などを受領する者が含まれます。

保険適用上の留意事項

成人の慢性心不全

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

また、本製剤の効能又は効果において、「慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とされているので、投与開始に当たっては、本製剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

小児の慢性心不全

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

エンレストの対象となる患者[効能又は効果(抜粋)]

〈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

〈粒状錠小児用12.5mg・31.25mg〉

慢性心不全

5.効能又は効果に関連する注意は以下の通りです。

〈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]

電子添文の17.1.1から17.1.3の内容、臨床試験における対象及び除外基準については、本資料ではp.29-40をご参照ください。

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 アリスケ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]

用法及び用量(抜粋)

〈慢性心不全〉

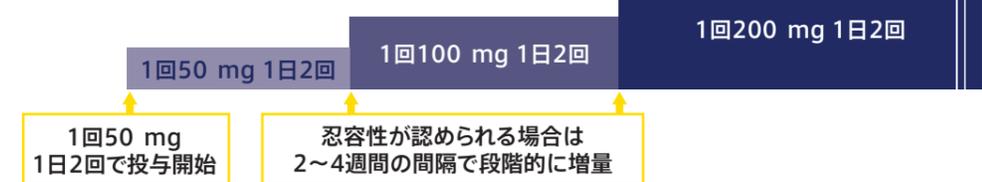
通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2~4週間の間隔で段階的に1回200mgまで増量する。1回投与量は50mg、100mg又は200mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

通常、1歳以上の小児には、サクビトリ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。

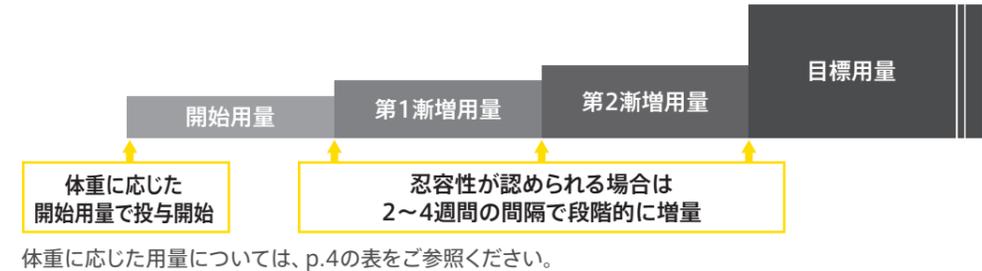
小児における用量表(1回投与量)

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

成人 慢性心不全



小児 慢性心不全



体重に応じた用量については、p.4の表をご参照ください。

■ 増量時の注意点

- 腎機能障害[推算糸球体濾過量(eGFR) 90 mL/min/1.73 m²未満]、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者、及び血圧が低い患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断してください。
- 成人では、エンレストの増量は、臨床試験で用いられた以下の増量時の基準も目安に検討してください[血圧:症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95 mmHg以上。血清カリウム値:5.4 mEq/L以下。腎機能:eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上かつeGFRの低下率が35%以下]。なお、この基準は1回50 mgから1回100 mg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ました。
- 小児では、エンレストの増量は、臨床試験で用いられた以下の増量時の基準も目安に検討してください。

血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・1歳以上10歳未満:70 mmHg+2×年齢 ・10歳以上:90 mmHg
血清カリウム値	5.4 mEq/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:31 mL/min/1.73 m ² ・19ヵ月以上18歳未満:38 mL/min/1.73 m ²

この基準は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ました。

■ 小児における用法及び用量に関連する注意点

- 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ます。
- 粒状錠小児用を用いて投与する場合は、以下の点に注意してください。
 - 最低用量は12.5 mgとし、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量となるよう、粒状錠小児用12.5 mgと31.25 mgを組み合わせ投与してください。
 - カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与してください。

エンレスト電子添文(2024年5月改訂第8版)

エンレスト粒状錠小児用の服用上の注意

- エンレスト粒状錠小児用はカプセル型容器から中身の粒状錠を取り出して服用する薬剤です。
- 本剤は12.5 mgと31.25 mgの2つの種類があり、キャップの色と印字で区別されています。(ページ中央のイラスト参照)
- 服用方法として、「1種類のカプセル型容器を複数個使用する場合」と「2種類を組み合わせて使用する場合」があります。正しいカプセル型容器の種類と数を準備してください。
- 湿気を避けるため、服用直前にアルミ包装から取り出してください。
- 本剤は体重によって飲む量が変わる薬剤です。医師又は薬剤師の指示に従って正しく服用してください。また、体重に変化があった場合は医師にお知らせください。

実寸大

エンレスト粒状錠小児用12.5mg
材質:ヒプロメロース

『04』と記載された白のキャップ

エンレスト粒状錠小児用31.25mg
材質:ヒプロメロース

『10』と記載された黄のキャップ

実寸大粒状錠
H
直径 2.0mm
厚さ 2.2mm

長径21.7mm 短径7.6mm

エンレスト粒状錠小児用の服用方法

- **カプセル型容器のまま服用しないように注意してください。**
- カプセル型容器を飲み込んでしまった場合は医療機関に相談あるいは受診させてください。
- 以下の手順は粒状錠を食物に混ぜて服用する方法となりますが、取り出した粒状錠をそのまま水で服用することも可能です。カプセル型容器のまま服用しないように注意し、中身の粒状錠だけを服用してください。服用前に中身の粒状錠をこぼしてしまった場合は、新しいカプセル型容器を用意してください。白湯などの温かいものは苦みを感じることもあるため避けてください。

STEP 1	手を洗いよく乾かしてください。濡れた手で触ると、場合によってはカプセル型容器や粒状錠のコーティングが溶ける可能性があります。	
STEP 2	以下のものを清潔で平らな場所に準備してください。 ● 小さなボウルやカップなどの容器とスプーン ● 少量の飲み込みやすい食べ物 (服用補助ゼリーやクラッシュゼリー/飲用ゼリー、果物・野菜ペースト、ヨーグルトなど) * 飲み合わせの悪いものは特にありません。温かいものでは溶けて苦みが出てしまいます。 ● エンレスト粒状錠小児用が入ったアルミ包装	

STEP 3	医師から指示されたカプセル型容器の種類と個数を、飲む直前にアルミ包装から取り出してください。	
STEP 4	以下の手順でカプセル型容器を開封してください。 ● STEP2で準備した容器の上で、カプセル型容器の透明部分を下にして、粒状錠が下にくるように持ってください。 ● カプセル型容器の中央をやさしくつまんで、色付きのキャップを引っ張り(もしくは回しながら)開封してください。この時、粒状錠が容器の外にこぼれないように注意してください。 * 中身の粒状錠が容器の外にこぼれてしまった場合は、こぼれた粒状錠や粒状錠の入った食べ物は廃棄し、STEP2からやり直してください。	
STEP 5	準備したカプセル型容器内の粒状錠をこぼさないようにすべて食べ物の上に取り出してください。 * 中身の粒状錠が容器の外にこぼれてしまった場合は、こぼれた粒状錠や粒状錠の入った食べ物は廃棄し、STEP2からやり直してください。	
STEP 6	粒状錠と食物を混ぜてスプーンですくい、すぐに、口の中に入れて飲み込ませてください。 * 味の変化(苦みを感じる場合があります)を避けるために、粒状錠をかまないように飲ませてください。	
STEP 7	空になったカプセル型容器は自治体の分別区分等に従って廃棄してください。	

■粒状錠の用法及び用量に関する注意点

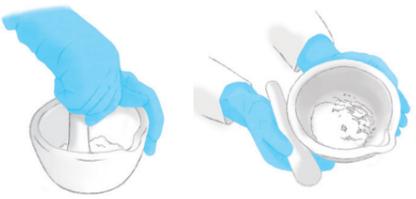
- 粒状錠の投与量は最低用量を12.5 mgとし、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量としてください。
- 最も近い用量の算出は以下の手順に従ってください。
 - 体重あたりの用量から1回投与量を算出する
 - 1回投与量を1粒あたりの用量(3.125 mg)で割り、切り上げ又は切り下げして必要な粒数(偶数)を算出する
 - 必要な粒数に該当する粒状錠12.5 mg (4粒)又は31.25 mg (10粒)の組み合わせを確認する(p.42-43の「粒状錠小児用使用時の用量早見表」を参照)
- **カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与してください。**
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(PANORAMA-HF)ではSTEP2の食べ物としてプリンやヨーグルトが使用されました。

100 mLの懸濁液を調製する場合の手順

4 mg/mLの懸濁液100 mLを調製する場合の手順です。
錠剤や粒状錠で投与できない場合は、錠剤を懸濁液に調製して交付してください。
小児の用法及び用量はp.4-5を参照してください。
投与量と懸濁液の調製容量についてはp.41を参照してください。
懸濁液は振り混ぜてから必要な量を経口投与させてください。
投与にはシリンジ等正確に計量が可能な器具を使用してください。
懸濁液の容器は子供の手が届かないところに保管してください。
保存期間は15~25℃で7日間です。冷蔵保存しないでください。

■ 調製に使用するもの

- エンレスト錠100 mg 4錠
- 単シロップ 100 mL
- 乳棒と乳鉢 (100 mLの懸濁液を攪拌できる容量のもの)
- 100 mLのボトル (ポリプロピレン製)
- 目盛り付きメスシリンダー (100 mL以上)

STEP 1	エンレスト錠100 mg、4錠を乳鉢に取り、乳棒を用いて細かい粉状になるまで粉碎します。	
STEP 2	メスシリンダーを用い、単シロップの必要量100 mLの1/3量を加えて10分間混和します。	
STEP 3	単シロップの必要量100 mLの2/3量を加えて10分間混和し、懸濁液(4 mg/mL)とします。	
STEP 4	清潔なポリプロピレン(PP)製ボトルに調製した懸濁液を移します。ボトルの口又は表面に液が残っていないことを確認し、キャップをしてください。最後にボトルをよく振り混ぜてください。	

有害事象に関する重要な情報① (低血圧)

低血圧

- 症候性低血圧があらわれるおそれがあります。過度の低血圧が発現した場合、失神発作、一過性脳虚血発作等の重大な症状を引き起こす可能性があります。
- 成人における低血圧関連有害事象^{※1}は投与開始時及び増量時に多く発現する傾向がみられました。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してください(p.10参照)。
- 血圧が低い患者では、定期的に血圧を測定し、患者の状態を十分に確認しながら投与してください。
- 高齢者、腎機能が低下している患者、及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)を含む利尿薬を投与している患者への投与にあたっては、十分にご注意ください(p.11参照)。
- 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りますので、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するよう、指導をお願いします。
- 低血圧が発現した場合には、併用している利尿薬及び降圧薬の用量を調節する等適切な処置を行ってください。
- 処置後も低血圧が持続する場合は、エンレストを減量又は一時中断してください。

成人慢性心不全患者における低血圧関連有害事象^{※1}の発現状況^{1, 2)} (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
海外第Ⅲ相試験 ^{※2} (B2314、PARADIGM-HF試験、海外データ)	24.4% (1,027/4,203例)	18.6% (786/4,229例)
国内第Ⅲ相試験 ^{※3} (B1301、PARALLEL-HF試験)	37.8% (42/111例)	18.8% (21/112例)

※1:本資料での低血圧関連有害事象は、MedDRA ver. 21.1の基本語の意識変容状態、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、血圧変動、血圧測定不能、コントロール不良の血圧、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、CT低血圧コンプレックス、意識変動、意識レベルの低下、拡張期低血圧、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、低血圧、不安定血圧、意識消失、平均動脈圧低下、新生児低血圧、起立性低血圧、失神寸前の状態、処置による低血圧、シェロング試験、失神、及び傾斜試験陽性と定義しました。

※2:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。

※3:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。

SAF:安全性解析対象集団

小児慢性心不全患者における低血圧関連有害事象^{※4}の発現状況³⁾ (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319、PANORAMA-HF試験)	23.0% (43/187例)	21.3% (40/188例)

※4:本資料での低血圧関連有害事象は、MedDRA ver. 24.1の基本語の意識変容状態、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、血圧変動、血圧測定不能、コントロール不良の血圧、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、CT低血圧コンプレックス、意識変動、意識レベルの低下、透析低血圧、拡張期低血圧、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、低血圧、低血圧クリーゼ、不安定血圧、意識消失、平均動脈圧低下、新生児低血圧、起立性低血圧、処置後低血圧、失神寸前の状態、処置による低血圧、シェロング試験、失神、及び傾斜試験陽性と定義しました。

1) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (B2314試験、PARADIGM-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2) [20200237] [承認時評価資料]

2) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20200238] [承認時評価資料]

3) 社内資料: 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319試験、PANORAMA-HF、CTD2.7.6.4.1.1) [20230144] [承認時評価資料]

有害事象に関する重要な情報① (低血圧) つづき

■ 低血圧関連有害事象の発現時期^{1, 2)}

- 海外及び国内の第Ⅲ相試験において、低血圧関連有害事象は二重盲検治療期開始後1ヵ月間、及び増量時に多く発現する傾向がみられました。この期間は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
- 海外第Ⅲ相試験において、二重盲検治療期における低血圧関連有害事象の発現は、エンレスト群では1日目～1ヵ月目(5.9%、248例)に最も多くみられました。
- 国内第Ⅲ相試験において、二重盲検治療期における低血圧関連有害事象の発現は、エンレスト群では100 mg1日2回への増量時期及び200 mg1日2回への増量早期である最初の2ヵ月間[2ヵ月間の合計16.2%:1日目～1ヵ月目(12.6%、14例)、1ヵ月目～2ヵ月目(3.6%、4例)]で多くみられました。その後、2ヵ月目以降の発現時期は、2～3ヵ月目では0.9%(1例)、3～12ヵ月目では5.4%(6例)、12ヵ月目～3年以降では15.3%(17例)でした。

成人慢性心不全患者における低血圧関連有害事象の時期別発現分布(SAF)

海外第Ⅲ相試験(海外データ)					
二重盲検治療期開始後	1日目～1ヵ月目 [1～30日目]	1～2ヵ月目 [31～60日目]	2～3ヵ月目 [61～91日目]	参考	
				3～12ヵ月目 [92～365日目] (9ヵ月間)	12ヵ月目～3年以降 [366～1,097日目以降]
エンレスト群 (N=4,203)	5.9% (248例)	2.4% (100例)	1.2% (50例)	7.9% (334例)	7.0% (295例)
エナラプリル群 (N=4,229)	3.3% (138例)	1.7% (70例)	0.9% (40例)	6.2% (263例)	6.5% (275例)

国内第Ⅲ相試験					
二重盲検治療期開始後	1日目～1ヵ月目 [1～30日目]	1～2ヵ月目 [31～60日目]	2～3ヵ月目 [61～91日目]	参考	
				3～12ヵ月目 [92～365日目] (9ヵ月間)	12ヵ月目～3年以降 [366～1,097日目以降]
エンレスト群 (N=111)	12.6% (14例)	3.6% (4例)	0.9% (1例)	5.4% (6例)	15.3% (17例)
エナラプリル群 (N=112)	3.6% (4例)	1.8% (2例)	0.9% (1例)	2.7% (3例)	9.8% (11例)

SAF:安全性解析対象集団

■ 部分集団別の低血圧関連有害事象発現状況^{1, 2)}

- 高齢者、腎機能が低下している患者、及びMRAを含む利尿薬とエンレストを併用している患者では低血圧関連有害事象が多く発現する傾向がみられました。これらの患者への投与にあたっては、十分にご注意ください。
- 部分集団別の低血圧関連有害事象の発現状況は、以下の通りです。高齢者、腎機能低下例及びMRAを含む利尿薬とエンレストの併用例では、低血圧関連有害事象の発現率が高い傾向が示されました。
- また、いずれの試験でも、ベースラインの収縮期血圧が低い患者で低血圧関連有害事象の発現率が高い傾向が認められました。

成人慢性心不全患者における部分集団別の低血圧関連有害事象発現状況(SAF)

	海外第Ⅲ相試験(海外データ) ^{※1}		国内第Ⅲ相試験 ^{※2}	
	エンレスト群 (N=4,203)	エナラプリル群 (N=4,229)	エンレスト群 (N=111)	エナラプリル群 (N=112)
全体集団における発現[n/N(%)]	1,027/4,203 (24.4)	786/4,229 (18.6)	42/111 (37.8)	21/112 (18.8)
部分集団別の発現[n/m(%)]				
年齢層				
<65歳	453/2,120 (21.4)	350/2,174 (16.1)	12/29 (41.4)	5/32 (15.6)
≥65歳	574/2,083 (27.6)	436/2,055 (21.2)	30/82 (36.6)	16/80 (20.0)
<75歳	794/3,417 (23.2)	594/3,446 (17.2)	22/79 (27.9)	14/84 (16.7)
≥75歳	233/786 (29.6)	192/783 (24.5)	20/32 (62.5)	7/28 (25.0)
eGFR ^{a)} (mL/min/1.73 m ²)				
<30	0/2 (0.0)	NE	-	-
≥30、<60	395/1,444 (27.4)	339/1,527 (22.2)	24/66 (36.4)	12/72 (16.7)
≥60、<90	523/2,204 (23.7)	377/2,146 (17.6)	17/40 (42.5)	8/37 (21.6)
≥90	108/ 545 (19.8)	69/553 (12.5)	1/5 (20.0)	1/3 (33.3)
MRAの使用 ^{b)}				
あり	675/2,665 (25.3)	559/2,846 (19.6)	29/71 (40.9)	14/77 (18.2)
なし	352/1,538 (22.9)	227/1,383 (16.4)	13/40 (32.5)	7/35 (20.0)
利尿薬の使用 ^{b)}				
あり	901/3,644 (24.7)	714/3,713 (19.2)	39/100 (39.0)	20/98 (20.4)
なし	126/ 559 (22.5)	72/ 516 (14.0)	3/11 (27.3)	1/14 (7.1)

部分集団別の発現率(%)は、(n÷m)×100で算出しました。ここでnは低血圧関連有害事象を発現した被験者数、mは各部分集団に対応する被験者数を示します。

eGFRは、海外第Ⅲ相試験ではMDRD簡易式を、国内第Ⅲ相試験では日本人推算式を用いて算出しました。

SAF:安全性解析対象集団 eGFR:推算糸球体濾過量 MRA:ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 NE:評価不能 MDRD:modification of diet in renal disease

a)スクリーニング時 b)二重盲検治療期

※1:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。

※2:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。

1) 社内資料:海外第Ⅲ相試験(B2314試験、PARADIGM-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2)[20200237][承認時評価資料]

2) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1)[20200238][承認時評価資料]

有害事象に関する重要な情報② (腎機能障害)

腎機能障害

- エンレストは、RAASの抑制作用により腎の自動調節能の変化を促した結果、腎機能の低下を引き起こす可能性があります。
- 成人における腎機能障害関連有害事象^{※1}は、投与開始後1ヵ月間に多く発現する傾向がみられました。この期間は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください (p.13参照)。
- 特に高齢者、腎機能が低下している患者、及びMRAを含む利尿薬を投与している患者への投与にあたっては、十分にご注意ください (p.14参照)。
- 軽度又は中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上90 mL/min/1.73 m²未満) のある患者は、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してください。エンレストの血中濃度が上昇するおそれがあります。
- 重度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満) のある患者は、エンレスト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てください。エンレスト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ます。
- 腎機能障害が発現した場合には、併用薬の用量調節又はエンレストの減量等を考慮してください。

成人慢性心不全患者における腎機能障害関連有害事象^{※1}の発現状況^{1, 2)} (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
海外第Ⅲ相試験 ^{※2} (B2314、PARADIGM-HF試験、海外データ)	16.2% (682/4,203例)	17.6% (746/4,229例)
国内第Ⅲ相試験 ^{※3} (B1301、PARALLEL-HF試験)	25.2% (28/111例)	26.8% (30/112例)

※1:本資料での腎機能障害関連有害事象は、MedDRA ver. 21.1急性腎不全(SMQ広域)と定義しました。
 ※2:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。
 ※3:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。
 SAF:安全性解析対象集団

小児慢性心不全患者における腎機能障害関連有害事象^{※4}の発現状況³⁾ (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319、PANORAMA-HF試験)	14.4% (27/187例)	14.9% (28/188例)

※4:本資料での腎機能障害関連有害事象は、MedDRA ver. 24.1急性腎不全(SMQ広域)と定義しました。

腎機能障害関連有害事象の発現時期^{1, 2)}

- 海外及び国内の第Ⅲ相試験において、腎機能障害関連有害事象は、二重盲検治療期開始後1ヵ月間に多く発現する傾向がみられました。この期間は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
- 海外第Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験ともに、二重盲検治療期における腎機能障害関連有害事象の発現時期は、エンレスト群では最初の1ヵ月間に最も多くみられました [海外第Ⅲ相試験:1日目~1ヵ月目(2.0%、85例)、国内第Ⅲ相試験:1日目~1ヵ月目(3.6%、4例)]。

成人慢性心不全患者における腎機能障害関連有害事象の時期別発現分布 (SAF)

二重盲検治療期開始後	海外第Ⅲ相試験 (海外データ)			参考	
	1日目~1ヵ月目 [1~30日目]	1~2ヵ月目 [31~60日目]	2~3ヵ月目 [61~91日目]	3~12ヵ月目 [92~365日目] (9ヵ月間)	12ヵ月目~3年以降 [366~1,097日目以降]
エンレスト群 (N=4,203)	2.0% (85例)	1.3% (56例)	0.5% (19例)	5.1% (214例)	7.3% (308例)
エナラプリル群 (N=4,229)	2.5% (105例)	1.3% (54例)	0.7% (29例)	5.1% (214例)	8.1% (344例)

二重盲検治療期開始後	国内第Ⅲ相試験			参考	
	1日目~1ヵ月目 [1~30日目]	1~2ヵ月目 [31~60日目]	2~3ヵ月目 [61~91日目]	3~12ヵ月目 [92~365日目] (9ヵ月間)	12ヵ月目~3年以降 [366~1,097日目以降]
エンレスト群 (N=111)	3.6% (4例)	1.8% (2例)	0.9% (1例)	5.4% (6例)	13.5% (15例)
エナラプリル群 (N=112)	2.7% (3例)	2.7% (3例)	1.8% (2例)	5.4% (6例)	14.3% (16例)

SAF:安全性解析対象集団

1) 社内資料:海外第Ⅲ相試験(B2314試験、PARADIGM-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2) [20200237] [承認時評価資料]
 2) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20200238] [承認時評価資料]
 3) 社内資料:国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(B2319試験、PANORAMA-HF、CTD2.7.6.4.1.1) [20230144] [承認時評価資料]

有害事象に関する重要な情報② (腎機能障害) つづき

■ 部分集団別の腎機能障害関連有害事象発現状況^{1, 2)}

- 高齢者、腎機能が低下している患者、及びMRAを含む利尿薬とエンレストを併用している患者では腎機能障害関連有害事象が多く発現する傾向がみられました。これらの患者への投与にあたっては、十分にご注意ください。
- 部分集団別の腎機能障害関連有害事象の発現状況は、以下の通りです。高齢者、腎機能低下例及びMRAを含む利尿薬とエンレストの併用例では、腎機能障害関連有害事象の発現率が高い傾向が示されました。

成人慢性心不全患者における部分集団別の腎機能障害関連有害事象発現状況(SAF)

	海外第Ⅲ相試験(海外データ) ^{※1}		国内第Ⅲ相試験 ^{※2}	
	エンレスト群 (N=4,203)	エナラプリル群 (N=4,229)	エンレスト群 (N=111)	エナラプリル群 (N=112)
全体集団における発現[n/N(%)]	682/4,203 (16.2)	746/4,229 (17.6)	28/111 (25.2)	30/112 (26.8)
部分集団別の発現[n/m(%)]				
年齢層				
<65歳	272/2,120 (12.8)	301/2,174 (13.8)	7/29 (24.1)	8/32 (25.0)
≥65歳	410/2,083 (19.7)	445/2,055 (21.7)	21/82 (25.6)	22/80 (27.5)
eGFR ^{a)} (mL/min/1.73 m ²)				
<30	0/2 (0.0)	NE	-	-
≥30、<60	358/1,444 (24.8)	443/1,527 (29.0)	17/66 (25.8)	24/72 (33.3)
≥60、<90	288/2,204 (13.1)	262/2,146 (12.2)	11/40 (27.5)	6/37 (16.2)
≥90	35/545 (6.4)	41/553 (7.4)	0/5 (0.0)	0/3 (0.0)
MRAの使用 ^{b)}				
あり	474/2,665 (17.8)	548/2,846 (19.3)	21/71 (29.6)	26/77 (33.8)
なし	208/1,538 (13.5)	198/1,383 (14.3)	7/40 (17.5)	4/35 (11.4)
利尿薬の使用 ^{b)}				
あり	655/3,644 (18.0)	717/3,713 (19.3)	27/100 (27.0)	29/98 (29.6)
なし	27/559 (4.8)	29/516 (5.6)	1/11 (9.1)	1/14 (7.1)

部分集団別の発現率(%)は、(n÷m)×100で算出しました。ここでnは腎機能障害関連有害事象を発現した被験者数、mは各部分集団に対応する被験者数を示します。

eGFRは、海外第Ⅲ相試験ではMDRD簡易式を、国内第Ⅲ相試験では日本人推算式を用いて算出しました。

SAF:安全性解析対象集団 eGFR:推算糸球体濾過量 MRA:ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 NE:評価不能 MDRD: modification of diet in renal disease

a)スクリーニング時 b)二重盲検治療期

※1:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。

※2:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。

有害事象に関する重要な情報③ (高カリウム血症)

高カリウム血症

- 一般に、腎機能が低下した患者においては、RAASの抑制によりアルドステロンの分泌が低下すると、尿中へのカリウム排泄が低下するため、血中のカリウムが増加することが知られています。血清カリウムに対するNEP阻害薬の影響は明らかとなっていません。
- 高カリウム血症の患者では、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、エンレストの投与は避けてください。
- 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してください。
- 成人における血清カリウム高値(5.5 mEq/L以上)の発現時期に、特定の傾向はみられませんでした(p.16参照)。
- 腎機能が低下している患者、及びMRAを含むカリウム保持性利尿薬を投与している患者への投与にあたっては、特にご注意ください(p.17参照)。
- 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もしくは併用薬の用量調節又はエンレストの一時減量等の適切な処置を行ってください。

成人慢性心不全患者における高カリウム血症関連有害事象^{※1}及び血清カリウム高値(5.5 mEq/L以上)の発現状況^{1, 2)}(SAF)

	エンレスト群		エナラプリル群	
	高カリウム血症関連有害事象	血清カリウム高値	高カリウム血症関連有害事象	血清カリウム高値
海外第Ⅲ相試験 ^{※2} (B2314、PARADIGM-HF試験、海外データ)	11.9% (500/4,203例)	20.8% (874/4,203例)	14.3% (605/4,229例)	22.3% (943/4,229例)
国内第Ⅲ相試験 ^{※3} (B1301、PARALLEL-HF試験)	12.6% (14/111例)	12.6% (14/111例)	15.2% (17/112例)	9.9% (11/111例)

※1:高カリウム血症関連有害事象は、MedDRA ver. 21.1の基本語の血中カリウム異常、血中カリウム増加、高カリウム血症と定義しました。

※2:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。

※3:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。

SAF:安全性解析対象集団

小児慢性心不全患者における高カリウム血症関連有害事象^{※4}及び血清カリウム高値(5.5 mEq/L以上)の発現状況³⁾(SAF)

	エンレスト群		エナラプリル群	
	高カリウム血症関連有害事象	血清カリウム高値	高カリウム血症関連有害事象	血清カリウム高値
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319、PANORAMA-HF試験)	4.8% (9/187例)	12.4% (23/187例)	5.3% (10/188例)	10.7% (20/188例)

※4:高カリウム血症関連有害事象は、MedDRA ver. 24.1の基本語の血中カリウム異常、血中カリウム増加、高カリウム血症と定義しました。

1) 社内資料:海外第Ⅲ相試験(B2314試験、PARADIGM-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2) [20200237] [承認時評価資料]

2) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20200238] [承認時評価資料]

3) 社内資料:国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(B2319試験、PANORAMA-HF、CTD2.7.6.4.1.1) [20230144] [承認時評価資料]

有害事象に関する重要な情報③ (高カリウム血症) つづき

■ 血清カリウム高値 (5.5 mEq/L以上) の発現時期^{1, 2)}

- 海外及び国内の第Ⅲ相試験において、血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) が多く発現した時期に、特定の傾向は認められませんでした。エンレスト投与中は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
- 海外第Ⅲ相試験において、二重盲検治療期における血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) の発現は、エンレスト群では最初の1ヵ月間で多くみられました [1日目~1ヵ月目 (4.2%、176例)]。
- 国内第Ⅲ相試験において、二重盲検治療期における血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) の発現時期は、エンレスト群では最初の3ヵ月間に最も多くみられました。3ヵ月目までのひと月ごとの発現被験者は1~2例で [3ヵ月間の合計4.5%: 1日目~1ヵ月目 (1.8%、2例)、1~2ヵ月目 (1.8%、2例)、2~3ヵ月目 (0.9%、1例)]、3ヵ月以降の発現時期は、3~12ヵ月目では2.7% (3例)、12ヵ月目~3年以降では5.4% (6例) でした。

成人慢性心不全患者における血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) の時期別発現分布 (SAF)

海外第Ⅲ相試験 (海外データ)					
二重盲検治療期開始後	1日目~1ヵ月目 [1~30日目]	1~2ヵ月目 [31~60日目]	2~3ヵ月目 [61~91日目]	参考	
				3~12ヵ月目 [92~365日目] (9ヵ月間)	12ヵ月目~3年以降 [366~1,097日目以降]
エンレスト群 (N=4,203)	4.2% (176例)	2.5% (103例)	0.8% (33例)	5.4% (227例)	8.0% (355例)
エナラプリル群 (N=4,229)	4.3% (183例)	2.3% (96例)	0.8% (32例)	6.2% (262例)	8.7% (370例)

国内第Ⅲ相試験					
二重盲検治療期開始後	1日目~1ヵ月目 [1~30日目]	1~2ヵ月目 [31~60日目]	2~3ヵ月目 [61~91日目]	参考	
				3~12ヵ月目 [92~365日目] (9ヵ月間)	12ヵ月目~3年以降 [366~1,097日目以降]
エンレスト群 (N=111)	1.8% (2例)	1.8% (2例)	0.9% (1例)	2.7% (3例)	5.4% (6例)
エナラプリル群 (N=111)	3.6% (4例)	0% (0例)	0% (0例)	2.7% (3例)	3.6% (4例)

SAF: 安全性解析対象集団

■ 部分集団別の血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) 発現状況^{1, 2)}

- 腎機能が低下している患者、及びMRAを含むカリウム保持性利尿薬とエンレストを併用している患者では「血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上」に該当した患者が多くみられる傾向が示されました。これらの患者への投与にあたっては、十分にご注意ください。
- 部分集団別の「血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上」に該当した被験者の発現状況は、以下の通りです。腎機能低下例及びMRAを含むカリウム保持性利尿薬とエンレストの併用例では、血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上の発現率が高い傾向が示されました。

成人慢性心不全患者における部分集団別の血清カリウム高値 (5.5 mEq/L 以上) 発現状況 (SAF)

	海外第Ⅲ相試験 (海外データ) ^{※1}		国内第Ⅲ相試験 ^{※2}	
	エンレスト群 (N=4,203)	エナラプリル群 (N=4,229)	エンレスト群 (N=111)	エナラプリル群 (N=111)
全体集団における発現 [n/N (%)]	874/4,203 (20.8)	943/4,229 (22.3)	14/111 (12.6)	11/111 (9.9)
部分集団別の発現 [n/m (%)]				
eGFR ^{a)} (mL/min/1.73 m ²)				
<30	1/2 (50.0)	NE	-	-
≥30、<60	360/1,444 (24.9)	439/1,527 (28.7)	8/66 (12.1)	8/72 (11.1)
≥60、<90	423/2,204 (19.2)	412/2,146 (19.2)	6/40 (15.0)	3/37 (8.1)
≥90	86/545 (15.8)	91/553 (16.5)	0/5 (0.0)	0/3 (0.0)
カリウム保持性利尿薬の使用 ^{b)}				
あり	596/2,675 (22.3)	700/2,859 (24.5)	11/71 (15.5)	9/77 (11.7)
なし	278/1,528 (18.2)	243/1,370 (17.7)	3/40 (7.5)	2/35 (5.7)

部分集団別の発現率 (%) は、(n÷m) × 100 で算出しました。ここでnは血清カリウム高値に該当した被験者数、mは各部分集団に対応する被験者数を示します。

eGFRは、海外第Ⅲ相試験ではMDRD簡易式を、国内第Ⅲ相試験では日本人推算式を用いて算出しました。

SAF: 安全性解析対象集団 eGFR: 推算糸球体濾過量 NE: 評価不能 MDRD: modification of diet in renal disease

a) スクリーニング時 b) 二重盲検治療期

※1: 二重盲検治療期における投与期間 (中央値) は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。

※2: 二重盲検治療期における投与期間 (中央値) は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。

1) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (B2314試験、PARADIGM-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2) [20200237] [承認時評価資料]

2) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20200238] [承認時評価資料]

有害事象に関する重要な情報④ (血管浮腫)

血管浮腫

- エンレストのNEP阻害作用により、ブラジキニンの分解が阻害され、血管浮腫が発現する可能性があります。一方、エンレストのRAAS抑制作用の血管浮腫発現への関与については不明です。
- 臨床試験での血管浮腫の発現頻度は低いものの、重症化すると、呼吸困難等を引き起こし、生命を脅かす可能性があります。
- 血管浮腫の既往歴のある患者には、エンレストを投与しないでください。
- 血管浮腫があらわれるおそれがあるため、エンレスト投与前にACE阻害薬が投与されている場合は、少なくともエンレスト投与開始36時間前に中止してください。また、エンレスト投与終了後にACE阻害薬を投与する場合は、エンレストの最終投与から36時間後までは投与しないでください。
- 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ります。このような場合には、速やかに適切な処置を行ってください。血管浮腫が消失しても再投与しないでください。

成人慢性心不全患者における血管浮腫関連有害事象^{※1}の発現状況^{1, 2)} (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
海外第Ⅲ相試験 ^{※2} (B2314、PARADIGM-HF試験、海外データ)	0.5% (19/4,203例)	0.2% (10/4,229例)
国内第Ⅲ相試験 ^{※3} (B1301、PARALLEL-HF試験)	0% (0/111例)	0% (0/112例)

※1:本資料での血管浮腫関連有害事象は、MedDRA ver. 21.1の基本語のアレルギー性浮腫、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、耳介腫脹、気管支浮腫、口周囲浮腫、気管内挿管、喉頭蓋浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、歯肉浮腫、歯肉腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、性器腫脹、遺伝性血管浮腫、喉頭障害による呼吸困難、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、輪部腫脹、口唇浮腫、口唇腫脹、眼充血、性器浮腫、グライヒ症候群、喉頭閉塞、口腔浮腫、末梢性浮腫、眼窩浮腫、口腔咽頭腫脹、陰茎浮腫、陰茎腫脹、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、可逆性気道閉塞、強膜浮腫、陰囊浮腫、陰囊腫脹、皮膚浮腫、口腔咽頭痙攣、口蓋浮腫、上気道性喘鳴、顔面腫脹、舌腫脹、咽喉絞扼感、舌浮腫、気管閉塞、気管浮腫、腔浮腫、内臓浮腫、外陰浮腫、外陰腫脹、消化管浮腫、上気道閉塞に加え、小腸血管浮腫(下層語)、及び治験担当医師が血管浮腫が疑われると判断した事象と定義しました。

※2:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。

※3:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。

SAF:安全性解析対象集団

小児慢性心不全患者における血管浮腫関連有害事象^{※4}の発現状況³⁾ (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319、PANORAMA-HF試験)	0% (0/187例)	0.5% (1/188例)

※4:本資料での血管浮腫関連有害事象は、MedDRA ver. 24.1の血管浮腫(SMQ 狭域)、基本語のアレルギー性浮腫、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、耳介腫脹、気管支浮腫、口周囲浮腫、気管内挿管、喉頭蓋浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、消化管浮腫、性器腫脹、歯肉浮腫、歯肉腫脹、グライヒ症候群、遺伝性血管浮腫、腸管血管浮腫、喉頭障害による呼吸困難、喉頭閉塞、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、輪部腫脹、口唇浮腫、口唇腫脹、口腔腫脹、眼充血、性器浮腫、口腔浮腫、末梢性浮腫、眼窩浮腫、眼窩腫脹、口腔咽頭痙攣、口蓋浮腫、陰茎浮腫、陰茎腫脹、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、可逆性気道閉塞、強膜浮腫、陰囊浮腫、陰囊腫脹、皮膚浮腫、上気道性喘鳴、顔面腫脹、舌腫脹、咽喉絞扼感、舌浮腫、気管閉塞、気管浮腫、上気道閉塞、腔浮腫、内臓浮腫、外陰浮腫、外陰腫脹、及び血管浮腫判定委員会が血管浮腫であると判断した事象と定義しました。

有害事象に関する重要な情報⑤ (脱水)

脱水

- エンレストのNEP阻害作用により、ナトリウム利尿ペプチド、ブラジキニンの分解阻害によるナトリウム利尿作用が発現する可能性があります。
- 成人における脱水関連有害事象^{※1}は海外第Ⅲ相試験と比較して、国内第Ⅲ相試験、特にエンレスト群で多くみられましたが、明らかな背景因子は特定されていません。
- 患者の観察を十分に行い、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ってください。

成人慢性心不全患者における脱水関連有害事象^{※1}の発現状況^{1, 2)} (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
海外第Ⅲ相試験 ^{※2} (B2314、PARADIGM-HF試験、海外データ)	1.8% (77/4,203例)	1.9% (80/4,229例)
国内第Ⅲ相試験 ^{※3} (B1301、PARALLEL-HF試験)	16.2% (18/111例)	7.1% (8/112例)

※1:本資料での脱水関連有害事象は、MedDRA ver. 21.1の脱水(SMQ 狭域)、基本語の口内乾燥、口渴と定義しました。

※2:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月でした。

※3:二重盲検治療期における投与期間(中央値)は、エンレスト群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月でした。

SAF:安全性解析対象集団

小児慢性心不全患者における脱水関連有害事象^{※4}の発現状況³⁾ (SAF)

	エンレスト群	エナラプリル群
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319、PANORAMA-HF試験)	2.1% (4/187例)	2.1% (4/188例)

※4:本資料での脱水関連有害事象は、MedDRA ver. 24.1の脱水(SMQ 狭域)、基本語の口内乾燥、口渴と定義しました。

1) 社内資料:海外第Ⅲ相試験(B2314試験、PARADIGM-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2)[20200237][承認時評価資料]

2) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1)[20200238][承認時評価資料]

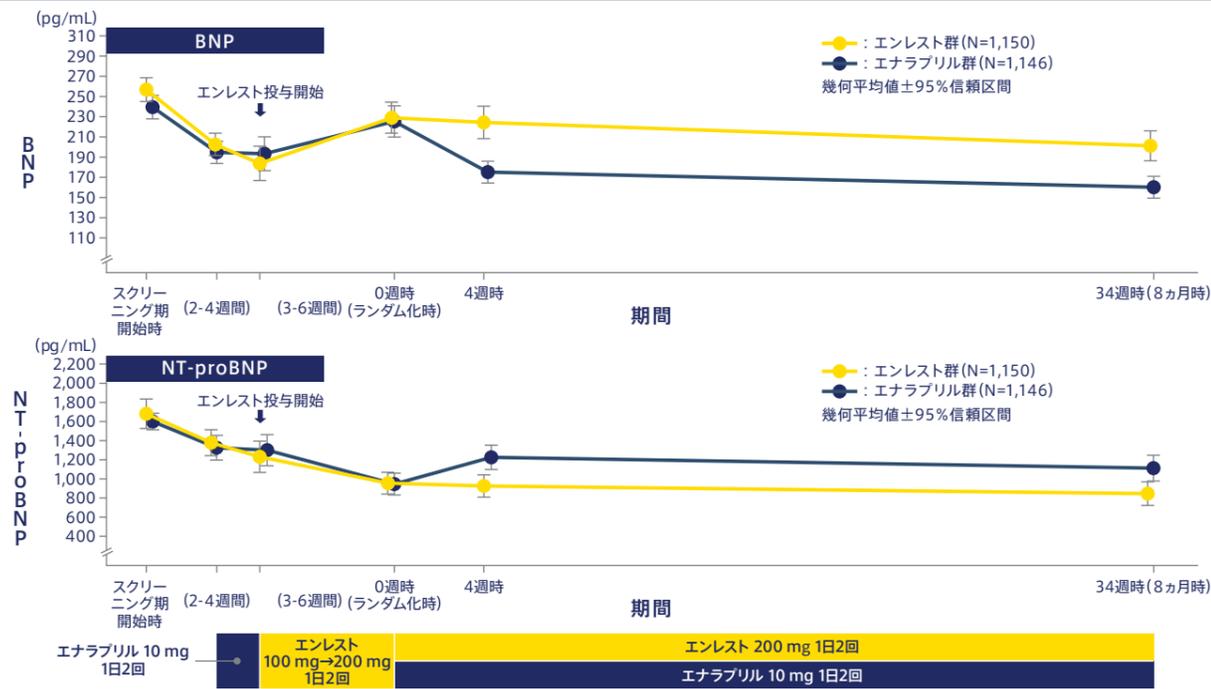
3) 社内資料:国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(B2319試験、PANORAMA-HF、CTD2.7.6.4.1.1)[20230144][承認時評価資料]

その他の重要な情報①

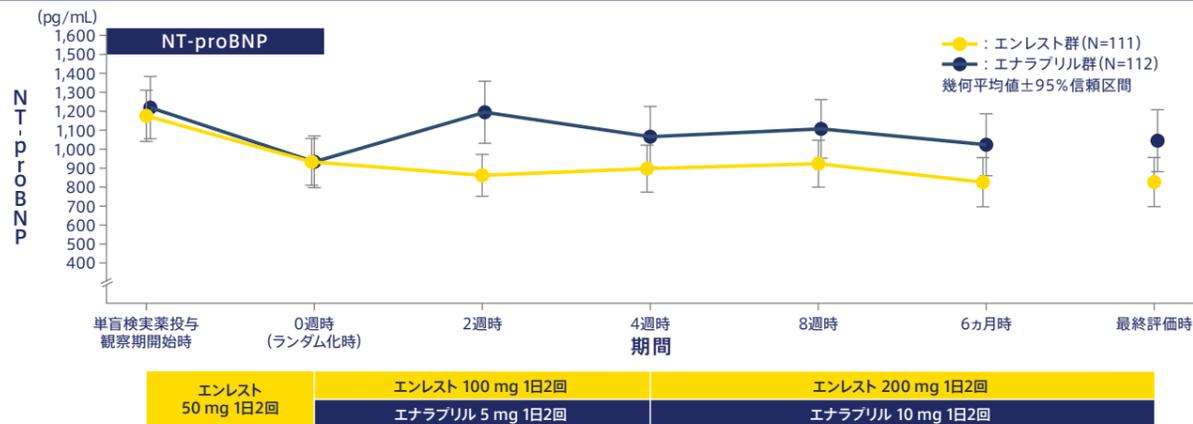
バイオマーカー (BNP及びNT-proBNP) について

- 脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) はNEPの基質であるため、エンレストの薬学的作用によりエンレスト投与後にBNPの上昇がみられることがあります。心不全状態の評価を目的にBNP値を参考にする場合は、本剤により起こりうる一時的なBNPの上昇に留意してください。
- 成人HFrEFを対象とした海外第Ⅲ相試験において、BNPは単盲検実薬投与観察期でのエンレスト投与 (3~6週間) により、両群のいずれにおいても上昇しました (ランダム化時点)。その後、エナラプリル群でBNPはエナラプリル投与開始4週後にエンレスト投与開始時よりも低い値まで急激に低下したものの、エンレスト群ではこの時点 (エンレスト投与後7~10週時) でも高値を維持し、ランダム化後8ヵ月時 (エンレスト投与後9ヵ月時) にかけて徐々に低下しました¹⁾。
- 一方、N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) においては、単盲検実薬投与観察期でのエンレスト投与 (3~6週間) により低下がみられました (ランダム化時)¹⁾。
- 成人HFrEFを対象とした国内第Ⅲ相試験におけるNT-proBNPの推移についても、同様の傾向が示されています²⁾。

エンレスト投与後のBNP及びNT-proBNPの推移: 海外第Ⅲ相試験¹⁾ (B2314, PARADIGM-HF試験, 海外データ)

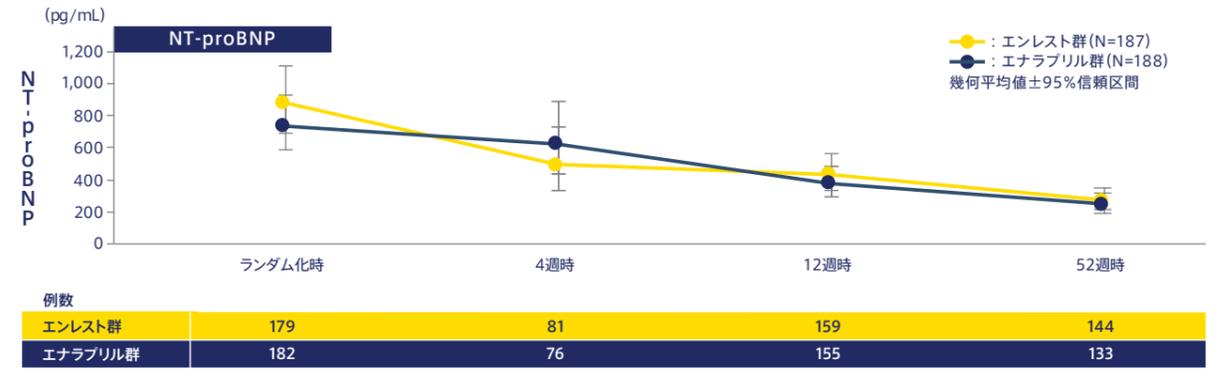


エンレスト投与後のNT-proBNPの推移: 国内第Ⅲ相試験²⁾ (B1301, PARALLEL-HF試験)



- 小児慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験においてはエンレスト投与群、エナラプリル投与群ともにNT-proBNPの低下が認められました³⁾。

エンレスト投与後のNT-proBNPの推移: 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験³⁾ (B2319, PANORAMA-HF試験)



本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量 (抜粋) は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mg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。」である。

エナラプリルの小児慢性心不全への適応は本邦未承認である。

エンレスト

[4. 効能又は効果 (抜粋)] <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 <粒状錠小児用12.5mg・31.25mg> 慢性心不全

[5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)] <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]

[6. 用法及び用量 (抜粋)] <慢性心不全>

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、忍容性に依りて適宜減量する。

通常、1歳以上の小児には、サクビトリ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、忍容性に依りて適宜減量する。

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

[9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)]

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]

1) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (B2314試験, PARADIGM-HF, 2020年6月29日承認, CTD2.7.6.4.1.2) [20200237] [承認時評価資料]

2) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (B1301試験, PARALLEL-HF, 2020年6月29日承認, CTD2.7.6.4.1.1) [20200238] [承認時評価資料]

3) 社内資料: 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B2319試験, PANORAMA-HF, CTD2.7.6.4.1.1) [20230144] [承認時評価資料]

その他の重要な情報②

ACE阻害薬又はARBの前治療について

- 成人HFrEFを対象とした国内第Ⅲ相試験¹⁾において、前治療のACE阻害薬又はARBが通常用量を超える(通常用量超)用量で投与されていた²⁾被験者は、エンレスト群で8.1% (9/111例)、エナラプリル群で9.8% (11/112例)でした。
- 成人HFrEFを対象とした国内第Ⅲ相試験では全被験者が、前治療として、4週間以上、一定用量でACE阻害薬又はARBを投与されていました。
- 成人HFrEFを対象とした国内第Ⅲ相試験ではACE阻害薬及びARBの通常用量として、各薬剤の国内電子添文で成人に対する通常用量として記載されている1日用量(最大量)を用いました。慢性心不全を効能又は効果としないACE阻害薬及びARBでは、「本態性高血圧症」又は「高血圧症」を効能又は効果とした1日用量(最大量)を用いました。
- 小児慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験では、ACE阻害薬又はARBの前治療の有無にかかわらず患者が登録されました。

注) 他剤の効能又は効果、用法及び用量については、各製品電子添文をご参照ください。

■成人慢性心不全患者におけるACE阻害薬又はARB前治療の用量別有害事象の発現状況¹⁾

- 国内第Ⅲ相試験における、前治療のACE阻害薬又はARBの用量別有害事象の発現状況は、エンレスト群の「通常用量超」の部分集団の被験者数は9例と少なく、部分集団間での厳密な比較は困難であったものの、以下の通りでした。
- 国内第Ⅲ相試験では中断又は減量を要した有害事象、及び特に注目すべき有害事象の発現率において「通常用量以下」の部分集団で発現が多く、その内訳として低血圧、腎機能障害、及び高カリウム血症に関連する事象が多くみられました。「通常用量超」の部分集団に比べ「通常用量以下」の部分集団ではこれらの有害事象が発現するリスクが高い可能性があります。
- 有害事象の発現率は「通常用量以下」で98.0% (100/102例)、「通常用量超」で100.0% (9/9例) [以下同順]、重篤な有害事象の発現率は58.8% (60例)、44.4% (4例)、投与中止に至った有害事象の発現率は10.8% (11例)、0% (0例)でした。
- 中断又は減量を要した有害事象の発現率は、「通常用量以下」で41.2% (42/102例)、「通常用量超」で0% (0/9例)でした。
- エンレスト群での特に注目すべき有害事象の発現率は、下表の通りです。

ACE阻害薬又はARB前治療の用量別有害事象の発現状況

有害事象	通常用量以下		通常用量超	
	エンレスト群 (N=102)	エナラプリル群 (N=101)	エンレスト群 (N=9)	エナラプリル群 (N=11)
有害事象	100 (98.0)	98 (97.0)	9 (100.0)	10 (90.9)
特に注目すべき有害事象				
低血圧関連有害事象	40 (39.2)	18 (17.8)	2 (22.2)	3 (27.3)
高カリウム血症関連有害事象	14 (13.7)	13 (12.9)	0	4 (36.4)
腎機能障害関連有害事象	27 (26.5)	24 (23.8)	1 (11.1)	6 (54.6)
脱水関連有害事象	17 (16.7)	7 (6.9)	1 (11.1)	1 (9.1)

発現例数(%)
関連有害事象はそれぞれp.7~17と同様に定義しました。

■小児慢性心不全患者におけるACE阻害薬又はARBの前治療有無別の有害事象の発現状況²⁾

- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験では、ACE阻害薬又はARBの前治療歴がない被験者数が少なかったこと、これらの薬剤に対し過敏症又はアレルギーを有する患者は除外されていることから解釈に注意を要しますが、ACE阻害薬又はARBの前治療の有無による有害事象の発現状況は以下の通りでした。

ACE阻害薬又はARBの前治療有無別の有害事象の発現状況

有害事象	前治療あり		前治療なし	
	エンレスト群 (N=172)	エナラプリル群 (N=175)	エンレスト群 (N=15)	エナラプリル群 (N=13)
有害事象	151 (87.8)	153 (87.4)	15 (100.0)	12 (92.3)
特に注意すべき有害事象				
低血圧に関連する事象	40 (23.3)	38 (21.7)	3 (20.0)	2 (15.4)
浮動性めまい	21 (12.2)	14 (8.0)	2 (13.3)	1 (7.7)
低血圧	22 (12.8)	21 (12.0)	1 (6.7)	1 (7.7)
腎機能障害に関連する事象 (SMQ狭域)	10 (5.8)	8 (4.6)	2 (13.3)	0
腎機能障害	4 (2.3)	2 (1.1)	1 (6.7)	0
急性腎障害	3 (1.7)	4 (2.3)	1 (6.7)	0
高カリウム血症に関連する事象	7 (4.1)	10 (5.7)	2 (13.3)	0
高カリウム血症	5 (2.9)	8 (4.6)	1 (6.7)	0
血中カリウム増加	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (6.7)	0

発現例数(%)

本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量(抜粋)は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mg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。」である。

エナラプリルの小児慢性心不全への適応は本邦未承認である。

エンレスト

[4. 効能又は効果(抜粋)]<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<粒状錠小児用12.5mg・31.25mg>慢性心不全

[5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)]<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]

[6. 用法及び用量(抜粋)]<慢性心不全>

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、忍容性に依りて適宜減量する。通常、1歳以上の小児には、サクビトリ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、忍容性に依りて適宜減量する。

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

[9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)]

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]

1) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験(B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20200238] [承認時評価資料]

2) 社内資料: 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(B2319試験、PANORAMA-HF、CTD2.7.6.4.1.1) [20230144] [承認時評価資料]

その他の重要な情報③

エンレスト及びバルサルタン製剤投与時のバルサルタンの薬物動態パラメータ

- エンレストに含まれるバルサルタンの用量と曝露量、及び本邦で既承認のバルサルタン製剤の用量及び曝露量は以下の通りです。これらを参考に、エンレストのRAAS抑制作用に起因するリスクを適切に管理してください。
- ARB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ため、肝機能検査を実施する等観察を十分に行ってください。
- 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ため、手術前24時間は投与しないことが望ましいとされています。

エンレスト又はバルサルタン製剤^{注)}単回経口投与時のバルサルタンの薬物動態パラメータ¹⁻⁴⁾

	バルサルタン含量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
エンレスト 200 mg	103 mg	8	3,980±1,390	22,200±6,670
バルサルタン製剤 80 mg	80 mg	30	2,780±1,070	19,800±8,240
バルサルタン製剤 160 mg	160 mg	40	5,770±1,730	38,900±11,100

平均値±標準偏差

注)本邦で承認されたバルサルタンの効能又は効果は「高血圧症」です。用法及び用量(抜粋)は「通常、成人にはバルサルタンとして40~80 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160 mgまで増量できる。」です。

その他の重要な情報④

エンレストを小児慢性心不全患者(生後1ヵ月以上18歳未満)に投与したときの薬物動態パラメータ

- 国際共同第II/III相試験における、小児慢性心不全患者(6歳以上18歳未満、1歳以上6歳未満、及び生後1ヵ月以上1歳未満)にエンレストを反復経口投与したときの、母集団薬物動態解析により算出した薬物動態パラメータの推定値は以下の通りでした。

生後1ヵ月以上18歳未満の小児の慢性心不全患者における薬物動態パラメータの推定値^{5, 6)}

	薬物動態パラメータ	6歳以上18歳未満 (N=113)	1歳以上6歳未満 (N=77)	生後1ヵ月以上1歳未満 (N=13)
サクビトリル	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	2,764±2,417*	1,483±1,874	933±582
	C _{max,ss} (ng/mL)	846±908*	338±230	332±195
sacubitrilat	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	114,005±46,859*	76,754±22,311	74,211±20,007
	C _{max,ss} (ng/mL)	11,342±3,971*	8,360±2,244	7,810±1,531
バルサルタン	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)	31,759±22,932	24,184±13,877	21,089±9,865
	C _{max,ss} (ng/mL)	3,913±2,000	3,684±1,372	3,307±1,255

平均値±標準偏差 ※N=112

投与条件:6歳以上18歳未満及び1歳以上6歳未満にはエンレスト3.1mg/kgを1日2回経口投与、生後1ヵ月以上1歳未満にはエンレスト2.3mg/kgを1日2回経口投与

Sacubitrilat:サクビトリルの活性代謝物

AUC_{tau,ss}:定常状態における投与間隔(12時間)のAUC

C_{max,ss}:定常状態における最高血漿中濃度

エンレスト

【4. 効能又は効果(抜粋)】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
(粒状錠小児用12.5mg・31.25mg)慢性心不全

【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】(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]

【6. 用法及び用量(抜粋)】(慢性心不全)

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。

通常、1歳以上の小児には、サクビトリ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

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)】

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]

1) 社内資料:健康成人を対象とした単回投与試験(A1101試験、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.1.1)[20200274][承認時評価資料]

2) Akahori M, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017; 42(3): 407-416 [20200233]

[利益相反]本研究実施時、すべての著者がノバルティス社員及び株主でした。本研究に、ノバルティスは資金の提供を行いました。

3) ディオバン錠社内資料:バイオアベイラビリティ試験(VAL489A1102試験)[20130476]

4) 社内資料:バイオアベイラビリティ試験(VNP489A2106試験)[20200252]

5) 社内資料:小児の薬物動態(CTD2.7.2.3.3.1)[20230143][承認時評価資料]

6) 審査報告書(令和6年1月9日):6.生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 6.2.2 PKK解析

特に注意が必要な併用薬①

<併用禁忌(併用しないこと)>

次の薬剤については、禁忌に該当する患者への投与を避けてください

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)、ペナゼプリル塩酸塩(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)

- **臨床症状・措置方法:** 血管浮腫があらわれるおそれがあります。これらの薬剤が投与されている場合は、少なくともエンレスト投与開始36時間前に中止してください。また、エンレスト投与終了後にこれらの薬剤を投与する場合は、エンレストの最終投与から36時間後までは投与しないでください。
- **機序・危険因子:** 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ります。

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)

- **臨床症状・措置方法:** 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ます。
- **機序・危険因子:** 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ります。

※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

<併用注意(併用に注意すること)>

次の薬剤については、併用に注意してください

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

- **臨床症状・措置方法:** 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はありません。
- **機序・危険因子:** 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ります。

アリスキレンフマル酸塩

- **臨床症状・措置方法:** 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ります。なお、eGFRが60 mL/min/1.73 m²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てください。
- **機序・危険因子:** 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ります。

特に注意が必要な併用薬②

アトルバスタチン

- **臨床症状・措置方法:** 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ります。
- **機序・危険因子:** エンレストは、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ります。

PDE5阻害剤

シルデナフィル等

- **臨床症状・措置方法:** 高血圧患者において、エンレストとシルデナフィルとの併用により、エンレスト単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告があります。エンレスト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してください。
- **機序・危険因子:** PDE5阻害剤はエンレストの投与により増加するcGMPの分解を阻害します。

カリウム保持性利尿薬

トリアムテレン、スピロラクトン、エプレレノン等

カリウム補給製剤

塩化カリウム

- **臨床症状・措置方法:** 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ります。
- **機序・危険因子:** エンレスト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ります。危険因子: 腎機能障害

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール

- **臨床症状・措置方法:** 血清カリウム値が上昇することがあります。
- **機序・危険因子:** 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ます。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

- **臨床症状・措置方法:** 血清カリウム値が上昇することがあります。
- **機序・危険因子:** 血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがあります。

シクロスポリン

- **臨床症状・措置方法:** 血清カリウム値が上昇することがあります。
- **機序・危険因子:** 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ます。

「禁忌を含む注意事項等情報」等についてはDIをご参照ください。

一部承認外の成績が含まれるデータですが、承認時の評価資料であり、効能・効果の根拠として重要であるためご紹介いたします。

特に注意が必要な併用薬② つづき

利尿降圧剤

フロセミド、トリクロルメチアジド等

- ・**臨床症状・措置方法:**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ます。また、利尿作用が増強されるおそれがあります。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ってください。
- ・**機序・危険因子:**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ります。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ります。

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)

インドメタシン等

- ・**臨床症状・措置方法:**本剤の降圧作用が減弱することがあります。
- ・**機序・危険因子:**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ります。
- ・**臨床症状・措置方法:**腎機能を悪化させるおそれがあります。
- ・**機序・危険因子:**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ます。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

- ・**臨床症状・措置方法:**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ます。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ります。
- ・**機序・危険因子:**エンレストのナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられています。

シクロスポリン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン

- ・**臨床症状・措置方法:**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ります。
- ・**機序・危険因子:**OATP1B1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ります。

ビキサロマー

- ・**臨床症状・措置方法:**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ります。エンレストの作用が減弱するおそれがあります。
- ・**機序・危険因子:**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ります。

付録:成人HFrEFを対象としたエンレストの主な第Ⅲ相試験①

●海外第Ⅲ相試験(PARADIGM-HF、B2314試験、海外データ)¹⁾

対象	ACE阻害薬又はARB ^{※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)が低下した慢性心不全(HFrEF)患者[18歳以上、ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類Ⅱ~Ⅳ度、LVEF 35%以下(試験開始後、40%以下より変更)]。[ランダム化集団(RAN) ^{※1)} 18,442例、最大の解析対象集団(FAS) ^{※2)} 8,399例、安全性解析対象集団(SAF) ^{※3)} 8,432例] <small>※1:ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者(治療投与の有無は問わない) ※2:ランダム化されたすべての被験者(誤ってランダム化された被験者は治療の投与を受けていない場合はFASから除外する) ※3:ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期の治療投与を1回以上受けたすべての被験者 注1)ACE阻害薬又はARBを4週間以上投与されている患者が組み入れ可能とされた。</small>
【主な除外基準】	症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧がスクリーニング時(Visit 1)に<100 mmHgあるいは単盲検実薬投与観察期(Visit 3もしくはVisit 5)に<95 mmHgの患者、スクリーニング時又は単盲検実薬投与観察期のVisit 3(単盲検実薬投与観察期でのエンレスト投与開始時点)もしくはVisit 5(観察期終了後、ランダム化、二重盲検治療期開始時点)のいずれかでeGFR[modification of diet in renal disease(MDRD)による簡易式]が<30 mL/min/1.73 m ² あるいはスクリーニング時からVisit 3又はVisit 5までのeGFRの低下率が>35%(試験開始後、>25%より変更)の患者、血清カリウムがスクリーニング時に>5.2 mmol/Lの患者、もしくはVisit 3又はVisit 5に>5.4 mmol/Lの患者。
方法	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照比較試験。本試験はスクリーニング期(1週間)、単盲検実薬投与観察期(計5~10週間)、及び二重盲検治療期の3期で構成された。本試験登録時に被験者はACE阻害薬又はARBを使用していた場合はこれらを中止し、これら以外の心不全の治療薬は継続した。 単盲検実薬投与観察期: エナラプリル10 mg(忍容性に懸念がある場合は5 mgから)1日2回 ^{※2)} 2週間投与から開始した。続いてエンレスト100 mg 1日2回を1~2週間投与し、その後、エンレスト200 mg 1日2回を2~4週間投与した。 二重盲検治療期: 単盲検実薬投与観察期で各薬剤の目標用量(エンレスト200 mg 1日2回又はエナラプリル10 mg 1日2回)による最低2週間の経口投与に対して忍容であった被験者をエンレスト群(エンレスト200 mg 1日2回)又はエナラプリル群(エナラプリル10 mg 1日2回)のいずれかに1:1の比でランダム化した。投与期間はevent-driven ^{※4)} とした。

本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量(抜粋)は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mg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。」である。

エンレスト
【4. 効能又は効果(抜粋)】<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。
【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】<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]
【6. 用法及び用量(抜粋)】<慢性心不全>
通常、成人にはサクビト ril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。

付録:成人HFrEFを対象としたエンレストの主な第Ⅲ相試験① つづき

解析計画 有効性評価項目はFASを主要な解析対象集団とした。
 ●主要評価項目(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)
 ・投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルを用い、治療効果のハザード比及びその両側CIを算出。また、Kaplan-Meier法を用いて生存関数を投与群別に推定した。事前に規定された複合エンドポイントの各コンポーネントについても投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルを用いて解析した。
 安全性の評価はSAFを対象に実施した。
 有効性及び安全性の早期確認を目的に、主要有効性評価項目の複合エンドポイント予定数(2,410例)の約1/3(804例)、1/2(1,205例)、2/3(1,607例)に到達した時点で中間解析を実施する計画とし、事前に設定した有効性又は無益性の基準に達した場合に試験を早期終了する計画とした。

安全性[二重盲検治療期、SAF(死亡例RAN)]

有害事象の発現率は、エンレスト群81.3%(3,419/4,203例)、エナラプリル群82.8%(3,503/4,229例)であった。主な有害事象(各群で発現率が10%以上)は、エンレスト群で低血圧17.6%(740例)、心不全17.4%(730例)、高カリウム血症11.6%(488例)、腎機能障害10.1%(426例)であった。エナラプリル群では、心不全19.7%(832例)、高カリウム血症14.0%(592例)、咳嗽12.6%(533例)、低血圧12.0%(506例)、腎機能障害11.5%(487例)であった。

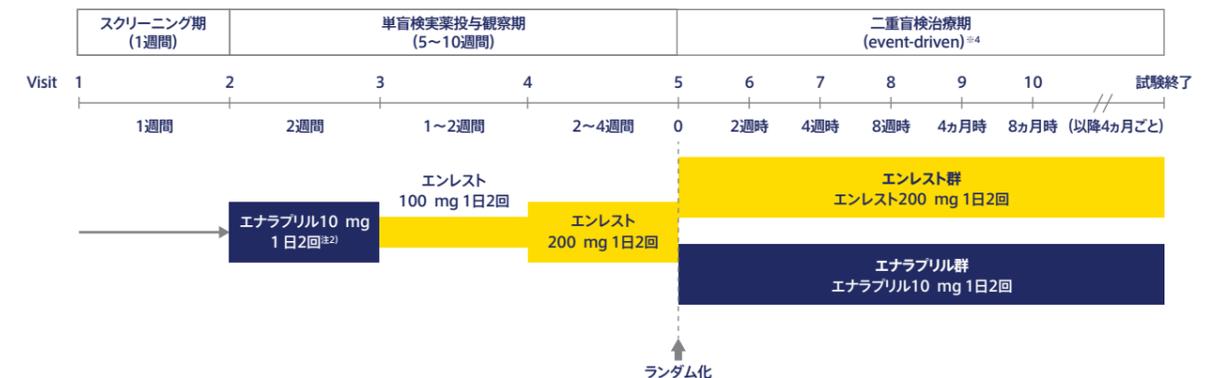
重篤な有害事象の発現率は、エンレスト群46.1%(1,937/4,203例)、エナラプリル群50.7%(2,142/4,229例)であった。主な事象(各群で発現率が2%以上)は、エンレスト群で心不全14.0%(588例)、肺炎3.7%(155例)、慢性心不全及びうっ血性心不全各2.7%(112例)、心房細動2.6%(108例)、心臓死2.0%(85例)、エナラプリル群で心不全15.3%(649例)、肺炎4.3%(181例)、うっ血性心不全3.3%(140例)、慢性心不全3.2%(135例)、心臓死2.7%(114例)、心房細動2.7%(113例)、急性心不全2.2%(93例)、心室性頻脈2.0%(85例)であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト群10.7%(450/4,203例)、エナラプリル群12.2%(516/4,229例)であった。主な事象(各群で発現率が1%以上)は心不全がエンレスト群で1.5%(63例)、エナラプリル群で1.5%(65例)であった。

中断又は減量を要した有害事象*の発現率は、エンレスト群33.0%(1,388/4,203例)、エナラプリル群33.3%(1,409/4,229例)であった。主な有害事象に関連する中断理由(あらかじめ設定された5事象から選択した、各群で発現率が3%以上)は、低血圧[エンレスト群9.8%(412例)、エナラプリル群7.0%(297例)、以下同順]、腎機能不全[4.3%(179例)、5.2%(219例)]、高カリウム血症[3.3%(139例)、3.7%(156例)]であった。

死亡例は、SAFにおいてエンレスト群17.3%(729/4,203例)、エナラプリル群20.1%(848/4,229例)に報告された。RANにおける死亡例は、エンレスト群712/4,209例、エナラプリル群836/4,233例であり、治験担当医師により心血管死と判断された割合はエンレスト群では72.9%(519/712例)、エナラプリル群では73.3%(613/836例)であった。心血管死の主な内訳(各群の全死亡に対する発現率が5%以上)は、エンレスト群では突然死21.9%(156例)、ポンプ失調19.4%(138例)、推定心血管死8.4%(60例)、推定突然死6.3%(45例)、致死性心筋梗塞5.9%(42例)、エナラプリル群では突然死25.1%(210例)、ポンプ失調19.4%(162例)、推定心血管死8.1%(68例)、致死性心筋梗塞5.3%(44例)、推定突然死5.0%(42例)であった。同様に非心血管死はエンレスト群で18.5%(132例)、エナラプリル群では18.3%(153例)であり、その主な内訳はエンレスト群では悪性疾患5.3%(38例)、エナラプリル群では感染5.4%(45例)であった。

*:用量調節を要した有害事象(増量)を含む。



注2)本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量(抜粋)は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10 mg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。」である。

※4:被験者が治験薬の投与を継続しているか否かによらず、主要評価項目に該当するイベントを発現した被験者が予定の数(2,410例)に到達するまで、又は試験が早期終了するまで(事前に設定した有効性又は無益性の基準に達するまで)観察及びデータ収集を継続することとした。

主要評価項目とその結果

主要評価項目: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

心血管死及び心不全による初回入院からなる複合エンドポイントの発現率はエンレスト群で21.83%(914/4,187例)、エナラプリル群で26.52%(1,117/4,212例)であり、エナラプリル群に対するエンレスト群のハザード比(95%CI)は0.80(0.73, 0.87)であった。エンレスト群ではエナラプリル群と比較して複合エンドポイントの発現リスクが20%減少し、投与群間には有意な差が認められた(片側p<0.0001、Cox比例ハザードモデル)。

心血管死及び心不全による初回入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較(二重盲検治療期、FAS)

	エンレスト群		エナラプリル群		エンレスト群 vs. エナラプリル群	
	n/N(%)	n/T(EAIR) ^{a)} (95%CI)	n/N(%)	n/T(EAIR) ^{a)} (95%CI)	ハザード比 (95%CI)	p値 ^{b)} (片側)
心血管死及び心不全による初回入院	914/4,187 (21.83)	914/87.22(10.48) (9.81, 11.18)	1,117/4,212 (26.52)	1,117/84.93(13.15) (12.39, 13.95)	0.80 (0.73, 0.87)	<0.0001*
心血管死 ^{c)}	558/4,187 (13.33)	558/93.08(5.99) (5.51, 6.51)	693/4,212 (16.45)	693/92.35(7.50) (6.96, 8.08)	0.80 (0.71, 0.89)	-
心不全による初回入院	537/4,187 (12.83)	537/87.22(6.16) (5.65, 6.70)	658/4,212 (15.62)	658/84.93(7.75) (7.17, 8.36)	0.79 (0.71, 0.89)	-

ハザード比及びその95%CI、片側p値は、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。

N:解析に含まれる全被験者数 EAIR: exposure-adjusted incidence rate

a) EAIR=n(解析に含まれる全イベント数)/T(各被験者のイベント発現又は打ち切りまでの期間の合計[100人年])

b) *は第3回の中間解析に割り当てられた有意水準(片側α=0.001)で有意であることを示す。

c) 複合エンドポイントに該当する最初のイベントが心血管死であった被験者は、エンレスト群が377例、エナラプリル群が459例であった。

多重性調整をしていないため、各コンポーネントのp値は記載なし

本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量(抜粋)は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mg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。」である。

エンレスト
 [4. 効能又は効果(抜粋)]<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。
 [5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)]<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]
[6. 用法及び用量(抜粋)]<慢性心不全>
 通常、成人にはサクビト rilバルサルタンとして1日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、忍容性に依りて適宜減量する。

1) 社内資料:海外第Ⅲ相試験(B2314試験、PARADIGM-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2)[20200237][承認時評価資料]

付録:成人HFrEFを対象としたエンレストの主な第Ⅲ相試験②

●国内第Ⅲ相試験(PARALLEL-HF、B1301試験)²⁾

対象 20歳以上でACE阻害薬又はARB^{※1)}を含む慢性心不全に関する既存治療下のHFrEF患者(20歳以上、NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF35%以下)。(FAS^{※1)}及びSAF^{※2)}ともに223例)

※1:ランダム化されたすべての被験者(誤ってランダム化され治療薬が投与されなかった2名を除く)
 ※2:ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期の治療薬投与を1回以上受けたすべての被験者
 注1)ACE阻害薬又はARBを4週間以上、一定の用量で投与されている患者が組み入れ可能とされた。

【主な除外基準】

症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧がスクリーニング時に<100 mmHgあるいは単盲検実薬投与観察期終了時に<95 mmHgの患者、スクリーニング時あるいは単盲検実薬投与観察期終了時でeGFR(日本人推算式)が<30 mL/min/1.73 m²又はスクリーニング時から単盲検実薬投与観察期終了時までのeGFRの低下率が>35%の患者、血清カリウム値がスクリーニング時に>5.2 mmol/L、又は単盲検実薬投与観察期終了時に>5.4 mmol/Lの患者。

方法 多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照比較試験。本試験の主要パートはスクリーニング期(1～2週間)、単盲検実薬投与観察期(2週間)、二重盲検治療期の3期で構成された。本試験登録時に被験者はACE阻害薬又はARBを使用していた場合はこれらを中止し、これら以外の心不全の基礎治療は継続した。

単盲検実薬投与観察期:エンレスト50 mgを1日2回、2週間経口投与した。二重盲検治療期:単盲検実薬投与観察期終了時に安全性モニタリング基準を満たし、忍容性が確認された被験者を1:1の比でランダム化し、エンレスト100 mg 1日2回又はエナラプリル5 mg 1日2回^{※2)}を4週間経口投与した。忍容性が良好な被験者では、目標用量(エンレスト群:200 mg 1日2回、エナラプリル群:10 mg 1日2回)に増量した。投与期間はevent-driven^{※3)}とした。

注2)本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量(抜粋)は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10 mg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。」である。

解析計画 二重盲検治療期の有効性についてはFASを主要な解析対象集団とした。

●主要評価項目(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)
 ・投与群及び層別因子であるNT-proBNP区分(<1,600 pg/mL、≥1,600 pg/mL)を固定効果とするCox比例ハザードモデルにより解析した。また、Kaplan-Meier法を用いて生存関数を投与群別に推定し、Kaplan-Meier曲線を示した。複合エンドポイントの各コンポーネントについても主要評価項目と同様に、投与群及びスクリーニング時のNT-proBNP区分を固定効果とするCox比例ハザードモデルを用いて解析した。

安全性の評価はSAFを対象に実施した。

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。



※3:主要評価項目の初回発現に該当するイベントを発現した被験者が予定の数(約57例、治療薬の投与継続の有無は問わない)に到達するまで観察とデータ収集を継続することとした。
 ※4:二重盲検治療期の開始後4週間後忍容性が確認されなかった場合、低用量(エンレスト50 mg 1日2回又はエナラプリル2.5 mg 1日2回)への減量を可とした。
 ※5:二重盲検治療期では、治療薬の目標用量(エンレスト200 mg 1日2回又はエナラプリル10 mg 1日2回)に対して忍容でない場合、減量(エンレストは50 mg又は100 mg 1日2回、エナラプリルは2.5 mg又は5 mg 1日2回)又は中断を可とした。被験者の状態が安定した後、治療実施計画書で規定した手順に従い治療薬を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試みた。

主要評価項目とその結果

主要評価項目: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

CEC判定に基づく心血管死及び心不全による初回入院からなる複合エンドポイントの発現率は、エンレスト群では27.03%(30/111例)、エナラプリル群では25.00%(28/112例)であった。Cox比例ハザードモデルで推定した、エナラプリル群に対するエンレスト群のハザード比(95%CI)は1.0881(0.6501、1.8212)であり、エナラプリル群に対するエンレスト群のハザード比の点推定値は事前に規定された有効性評価の目安である1未満を満たさなかった。

心血管死及び心不全による初回入院からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較(二重盲検治療期、FAS)

	エンレスト群		エナラプリル群		エンレスト群 vs. エナラプリル群 ハザード比 (95%CI)
	n/N(%)	n/T(EAIR) ^{a)} (95%CI)	n/N(%)	n/T(EAIR) ^{a)} (95%CI)	
心血管死及び心不全による初回入院	30/111(27.03)	30/2.64(11.376) (7.676, 16.240)	28/112(25.00)	28/2.67(10.497) (6.975, 15.170)	1.0881 (0.6501, 1.8212)
心血管死 ^{b)}	13/111(11.71)	13/2.95(4.410) (2.348, 7.542)	11/112(9.82)	11/2.95(3.734) (1.864, 6.681)	1.1701 (0.5242, 2.6122)
心不全による初回入院	25/111(22.52)	25/2.64(9.480) (6.135, 13.995)	20/112(17.86)	20/2.67(7.498) (4.580, 11.579)	1.2673 (0.7039, 2.2818)

ハザード比及びその95%CIは、投与群と層別因子[NT-proBNP区分(<1,600 pg/mL、≥1,600 pg/mL)]を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。
 N:解析に含まれる全被験者数 EAIR:exposure-adjusted incidence rate
 a) EAIR=n(解析に含まれる全イベント数)/T(各被験者のイベント発現又は打ち切りまでの期間の合計[100人年])
 b) 複合エンドポイントに該当する最初のイベントが心血管死であった被験者は、エンレスト群が5例、エナラプリル群が8例であった。

本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量(抜粋)は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mg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。」である。

エンレスト
 [4. 効能又は効果(抜粋)]<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。
 [5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)]<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]
[6. 用法及び用量(抜粋)]<慢性心不全>
 通常、成人にはサクビト rilバルサルタンとして1日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、忍容性に依りて適宜減量する。

2) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1)[20200238][承認時評価資料]

付録:成人HFrEFを対象としたエンレストの主な第Ⅲ相試験② つづき

安全性(二重盲検治療期、SAF)

有害事象の発現率は、エンレスト群98.2% (109/111例)、エナラプリル群96.4% (108/112例)であった。主な有害事象(各群で発現率が10%以上)は、エンレスト群で上咽頭炎47.7% (53例)、心不全31.5% (35例)、低血圧24.3% (27例)、下痢及び腎機能障害各17.1% (19例)、脱水15.3% (17例)、便秘12.6% (14例)、高カリウム血症11.7% (13例)、エナラプリル群で上咽頭炎47.3% (53例)、心不全32.1% (36例)、腎機能障害20.5% (23例)、便秘及び背部痛各16.1% (18例)、下痢及び高カリウム血症各15.2% (17例)、糖尿病11.6% (13例)、貧血10.7% (12例)であった。

重篤な有害事象の発現率は、エンレスト群57.7% (64/111例)、エナラプリル群54.5% (61/112例)であった。主な事象(各群で発現率が4%以上)は、エンレスト群で心不全16.2% (18例)、急性心不全及び肺炎各5.4% (6例)、慢性心不全、白内障、大腸ポリープ各4.5% (5例)、エナラプリル群で心不全19.6% (22例)、脳梗塞4.5% (5例)であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト群9.9% (11/111例)、エナラプリル群11.6% (13/112例)で、エナラプリル群で発現した咳嗽1.8% (2例)を除き、いずれの事象も1例[※]であった。中断又は減量を要した有害事象の発現率は、エンレスト群37.8% (42/111例)、エナラプリル群29.5% (33/112例)であった。主な事象(各群で発現率が1%以上)は、エンレスト群で低血圧13.5% (15例)、腎機能障害7.2% (8例)、高カリウム血症4.5% (5例)、血圧低下3.6% (4例)、急性心不全及び慢性心不全各2.7% (3例)、心不全1.8% (2例)、エナラプリル群で低血圧、腎機能障害、心不全各4.5% (5例)、高カリウム血症3.6% (4例)、脳梗塞2.7% (3例)、肝臓うっ血及び心室性頻脈各1.8% (2例)であった。

死亡例は、エンレスト群18.0% (20/111例)、エナラプリル群15.2% (17/112例)に報告された。治験担当医師により心血管死と判断された割合はエンレスト群では35.0% (7/20例)、エナラプリル群では58.8% (10/17例)であった。心血管死の主な内訳(各群の全死亡に対する発現率が10%以上)は、エンレスト群では心不全及び推定心血管死が各10.0% (2例)、エナラプリル群では心不全が23.5% (4例)であった。同様に非心血管死はエンレスト群で55.0% (11例)、エナラプリル群では29.4% (5例)であり、その主な内訳はエンレスト群では悪性疾患20.0% (4例)、感染及び肺不全が各10.0% (2例)、エナラプリル群では悪性疾患が11.8% (2例)であった。

※:エンレスト群に発現した事象は咳嗽、低血圧、心不全、心室細動、心室性頻脈、眼瞼浮腫、インフルエンザ、収縮期血圧低下、胆管細胞癌、肝細胞癌、肺の悪性新生物、扁平上皮癌、腎不全、エナラプリル群に発現した事象は低血圧、心不全、慢性心不全、血管偽動脈瘤、血圧低下、マラスムス、急性骨髄性白血病、肺扁平上皮癌、脳梗塞、認知症、塞栓性脳卒中であった。

本邦で承認されたエナラプリルの慢性心不全に対する用法及び用量(抜粋)は「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mg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。」である。

エンレスト
【4. 効能又は効果(抜粋)】〈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。
【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】〈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]
【6. 用法及び用量(抜粋)】〈慢性心不全〉
通常、成人にはサクビト ril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。

2) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(B1301試験、PARALLEL-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1)[20200238][承認時評価資料]

付録:成人HFpEFを対象としたエンレストの主な第Ⅲ相試験

●国際共同第Ⅲ相試験(PARAGON-HF、D2301試験)³⁾

対象 LVEFが保たれた慢性心不全(HFpEF)患者[50歳以上、NYHA心機能分類Ⅱ~Ⅳ度、LVEF45%以上]。(FAS^{※1}4,796例、SAF^{※2}4,821例)

※1:ランダム化されたすべての被験者。ただし、ランダム化の基準を満たしていないが、誤って本試験にランダム化された被験者は、治験薬の投与を受けていない場合はFASから除外することとした。
※2:ランダム化された被験者のうち、治験薬投与を1回以上受けたすべての被験者。

【主な除外基準】

スクリーニング時の収縮期血圧 \geq 180 mmHg、もしくは降圧薬(サイアザイド等の利尿薬、MRA、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬等)を3種類以上使用していない患者でスクリーニング時の収縮期血圧 $>$ 150 mmHgから $<$ 180 mmHg、もしくはスクリーニング時の収縮期血圧 $<$ 110 mmHg、もしくは単盲検実薬投与観察期のエンレスト投与開始前又は終了時の収縮期血圧 $<$ 100 mmHgの患者又は症候性低血圧を有すると治験担当医師が判断した場合。eGFR(MDRDによる簡易式)がスクリーニング時に $<$ 30 mL/min/1.73 m²、もしくは単盲検実薬投与観察期のエンレスト投与開始前又は終了時のeGFRが $<$ 25 mL/min/1.73 m²、もしくはスクリーニング時から単盲検実薬投与観察期のエンレスト投与開始前まで又は終了時までのeGFRの低下率が $>$ 35%の患者。血清カリウム値がスクリーニング時に $>$ 5.2 mmol/L、又は単盲検実薬投与観察期のエンレスト投与開始前又は終了時に $>$ 5.4 mmol/Lの患者。

方法 多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、実薬対照比較試験。本試験はスクリーニング期(2週間)、単盲検実薬投与観察期(3~8週間)、及び二重盲検治療期の3期で構成された。

単盲検実薬投与観察期:バルサルタン^{注)}40~80 mg 1日2回を1~4週間投与から開始した(80 mgから開始し1~2週間又は40 mgで開始し1~2週間後に80 mgに漸増して1~2週間)。忍容性が確認された被験者に、続いてエンレスト100 mg 1日2回を2~4週間投与した。
二重盲検治療期:単盲検実薬投与観察期の投与に対して忍容であった被験者をエンレスト群(エンレスト200 mg 1日2回)又はバルサルタン群(バルサルタン160 mg 1日2回)のいずれかに1:1の比でランダム化した。本試験の投与期間はevent-driven^{※3}とした。

本邦で承認されたバルサルタンの効能又は効果は「高血圧症」である。用法及び用量(抜粋)は「通常、成人にはバルサルタンとして40~80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。」である。

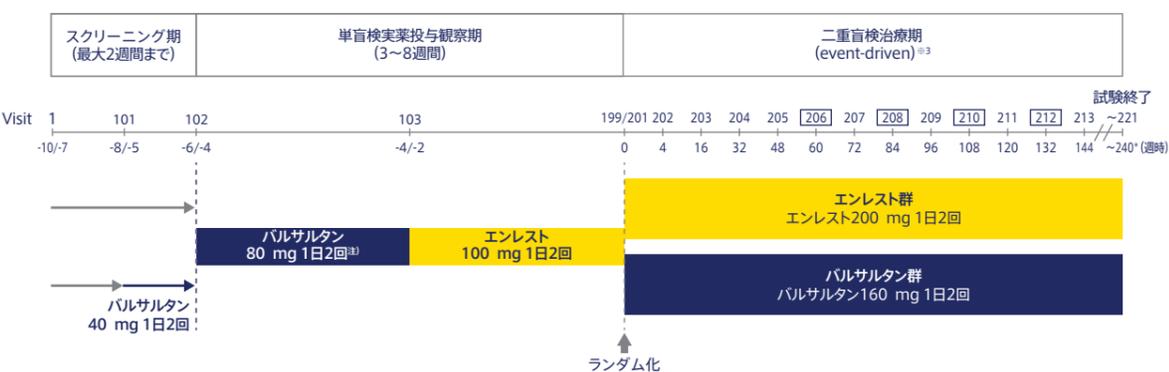
エンレスト
【4. 効能又は効果(抜粋)】〈錠50mg・100mg・200mg〉成人 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】〈成人の慢性心不全〉
5.1 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。[2.2、8.1、17.1.1、17.1.2 参照]
5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(前治療、左室駆出率、収縮期血圧等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
【6. 用法及び用量(抜粋)】〈慢性心不全〉
通常、成人にはサクビト ril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。

3) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(D2301試験、PARAGON-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.6)[20200282][承認時評価資料]

付録:成人HFpEFを対象としたエンレストの主な第Ⅲ相試験 つづき

解析計画 有効性評価項目は、FASを主要な解析対象集団として解析した。

- 主要評価項目 [心血管死及び心不全によるすべての入院(初回及び再入院)からなる複合エンドポイントの発現率]
 - ・投与群を固定効果とし、地域で層別化し、robust (sandwich) variance estimateを用いたLin, Wei, Ying, Yang (LWYY) モデルで解析した。主要解析の一部として、複合エンドポイントを構成する2つのコンポーネント(心血管死及び心不全によるすべての入院)を個別に解析することにより、投与の影響を個別に定量し、複合エンドポイントと各コンポーネントとの一致性を確認した。心血管死についてはCox比例ハザードモデル、心不全によるすべての入院についてはjoint frailtyモデルを用いて解析した。
- 副次評価項目
 - ・仮説検定は、主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施する計画とした。本試験では、主要有効性評価項目の複合エンドポイントについて、イベント数が予定数(1,847件)の約2/3(1,231件)に到達した時点で中間解析を1回行う計画として実施した。二重盲検治療期の安全性評価項目はSAFを対象に解析した。



※3: 本試験は、主要評価項目に該当するイベント数が予定の数(1,847件)に到達するまで継続することとした。
 注) 本邦で承認されたバルサルタンの効能又は効果は「高血圧症」であり、用法及び用量(抜粋)は「通常、成人にはバルサルタンとして40~80 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160 mgまで増量できる。」である。
 → 日本人被験者、組み入れ時のACE阻害薬又はARBの1日用量が規定未満であった被験者、及び治験担当医師が本投与を判断した被験者では、単盲検実投与観察期に、最初にバルサルタン40 mg 1日2回を経口投与した(Visit 101)。日本人被験者では、スクリーニング前30日間にACE阻害薬又はARBを使用していなかった場合、Visit 101と102の間にも1回来院して安全性を確認した。
 * :最後の被験者の予定試験期間。48週時(Visit 205)の後には、試験終了時まで来院と電話連絡による確認(口で困んだVisit)を3ヵ月ごとに交互に実施した。ただし、日本人被験者ではすべて来院とした。また、日本人被験者では1週時、8週時、及び12週時の来院を追加した。

主要評価項目とその結果

主要評価項目: 心血管死及び心不全によるすべての入院(初回及び再入院)からなる複合エンドポイントの発現率

心血管死及び心不全によるすべての入院(初回及び再入院)からなる複合エンドポイントの発現頻度(/100人年)はエンレスト群で12.835、バルサルタン群で14.630であり、統計学的な有意差は認められず、主要評価項目は検証されなかった(発現率の比0.8698 [95% CI: 0.7526, 1.0052]、片側p=0.0294, LWYYモデル)。

心血管死及び心不全によるすべての入院(初回及び再入院)からなる複合エンドポイント並びに各コンポーネントの群間比較(二重盲検治療期、FAS)

	エンレスト群		バルサルタン群		エンレスト群 vs. バルサルタン群	
	n/N	n/T(EAIR) (95%CI)	n/N	n/T(EAIR) (95%CI)	発現率の比/ハザード比 (95%CI)	p値 片側 両側
心血管死及び心不全によるすべての入院	894/2,407	894/69.65(12.835) (12.007, 13.705)	1,009/2,389	1,009/68.97(14.630) (13.741, 15.561)	0.8698 (0.7526, 1.0052)	0.0294 0.0587
心血管死	204/2,407	204/69.65(2.929) (2.541, 3.359)	212/2,389	212/68.97(3.074) (2.674, 3.517)	0.9531 (0.7863, 1.1551)	—
心不全によるすべての入院	690/2,407	690/69.65(9.906) (9.181, 10.674)	797/2,389	797/68.97(11.556) (10.768, 12.387)	0.8511 (0.7216, 1.0039)	—

複合エンドポイントは、投与群を固定効果とし、地域で層別化し、robust (sandwich) variance estimateを用いたLWYYモデルで解析した。心血管死は、投与群を固定効果とし、地域で層別化したCox比例ハザードモデルで解析した。心不全によるすべての入院は、投与群と地域を固定効果とするjoint frailtyモデルで解析した。

N: 解析に含まれる全被験者数 EAIR: exposure-adjusted incidence rate
 EAIR=n(解析に含まれる全イベント数)/T[各被験者数のイベント発現又は打ち切りまでの期間の合計(100人年)]
 多重性調整をしていないため、各コンポーネントのp値は記載なし

主要評価項目のサブグループ解析の結果(日本人集団)

心血管死及び心不全によるすべての入院(初回及び再入院)からなる複合エンドポイントの発現率

日本人における複合エンドポイントの発現件数は、エンレスト群で24件、バルサルタン群で9件であり、バルサルタン群に対するエンレスト群のハザード比(95%CI)は2.8892(0.9685, 8.6190)であった。

安全性(二重盲検治療期、SAF)

有害事象の発現率は、エンレスト群95.1%(2,301/2,419例)、バルサルタン群95.5%(2,294/2,402例)であった。主な有害事象(各群で発現率が10%以上)は、エンレスト群で低血圧23.2%(562例)、心不全20.4%(494例)、心房細動15.0%(364例)、腎機能障害12.4%(301例)、尿路感染11.3%(274例)、高カリウム血症10.4%(252例)、肺炎10.2%(246例)、呼吸困難10.1%(244例)、バルサルタン群で、心不全23.3%(560例)、低血圧17.0%(408例)、腎機能障害14.8%(356例)、心房細動14.2%(342例)、高血圧及び高カリウム血症各13.7%(328例)、尿路感染12.9%(309例)、呼吸困難11.3%(272例)、貧血10.9%(261例)、肺炎10.5%(253例)であった。

重篤な有害事象の発現率は、エンレスト群58.9%(1,424/2,419例)、バルサルタン群59.0%(1,416/2,402例)であった。主な事象(各群で発現率が3%以上)は、エンレスト群で、心不全14.1%(340例)、心房細動及び肺炎各6.7%(162例)、急性腎障害3.7%(90例)、うっ血性心不全3.6%(86例)、急性心不全3.5%(85例)、バルサルタン群では、心不全15.8%(380例)、肺炎7.4%(178例)、心房細動6.0%(145例)、急性腎障害4.6%(110例)、うっ血性心不全3.5%(83例)、急性心不全3.2%(77例)であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト群20.4%(493/2,419例)、バルサルタン群21.6%(520/2,402例)であった。主な事象(各群で発現率が1%以上)は、エンレスト群及びバルサルタン群でそれぞれ、低血圧2.1%(51例)、2.0%(48例)、腎機能障害1.7%(42例)、2.2%(52例)、心不全1.4%(33例)、1.7%(42例)、高カリウム血症1.1%(26例)、1.5%(35例)であった。

中断又は減量を要した有害事象*の発現率は、エンレスト群35.4%(856/2,419例)、バルサルタン群35.2%(846/2,402例)であった。主な事象は低血圧(エンレスト群15.1%、バルサルタン群10.0%、以下同順)、腎機能障害(4.5%、6.7%)、高カリウム血症(3.5%、5.0%)、心不全(2.9%、2.9%)等であった。

死亡例は、エンレスト群14.3%(347/2,419例)、バルサルタン群14.9%(357/2,402例)に報告された。治験担当医師により心血管死と判断された割合はエンレスト群では43.2%(150/347例)、バルサルタン群では43.4%(155/357例)であった。心血管死の主な内訳(各群の全死亡に対する発現率が3%以上)は、エンレスト群では心不全15.6%(54例)、推定心血管死7.2%(25例)、心筋梗塞5.8%(20例)、バルサルタン群では心不全14.8%(53例)、心筋梗塞5.6%(20例)、推定心血管死及び推定突然死各4.8%(17例)であった。同様に非心血管死はエンレスト群で39.8%(138例)、バルサルタン群では40.9%(146例)であり、その主な内訳はエンレスト群では悪性疾患7.5%(26例)、感染6.1%(21例)、肺不全5.2%(18例)、バルサルタン群では悪性疾患8.1%(29例)、肺不全6.2%(22例)、感染5.3%(19例)であった。

※: 用量調節を要した有害事象(増量)を含む。

本邦で承認されたバルサルタンの効能又は効果は「高血圧症」である。用法及び用量(抜粋)は「通常、成人にはバルサルタンとして40~80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。」である。

エンレスト
 [4. 効能又は効果(抜粋)]<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。
 [5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)]<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]
[6. 用法及び用量(抜粋)]<慢性心不全>
 通常、成人にはサクビト ril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。

3) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験(D2301試験、PARAGON-HF、2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.6) [20200282] [承認時評価資料]

付録:小児慢性心不全患者を対象としたエンレストの第Ⅱ/Ⅲ相試験

●国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(PANORAMA-HF、B2319試験)⁴⁾

対象 生後1ヵ月～18歳未満の左室収縮機能障害による小児慢性心不全患者[スクリーニング前いずれかの時点でNYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ度(6歳～18歳未満)又はRoss機能分類がⅡ～Ⅳ度(6歳未満)、スクリーニング前1ヵ月以内のLVEF \leq 45%又は左室内径短縮率 \leq 22.5%(LVEF \leq 40%又は左室内径短縮率 \leq 20%の患者が約80%になるように登録)](RAN^{※1}1377例、FAS^{※2}及びSAF^{※2}ともに375例)

※1:ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者(治療薬投与の有無は問わない)

※2:ランダム化されたすべての被験者(誤ってランダム化され治療薬が投与されなかった2名を除く)

【主な除外基準】

- 単心室又は体心室右室の患者
- 本試験への組み入れ時点でUNOS心移植待機リストのステータス1Aに登録されている、又は強心薬又は補助人工心臓を使用して移植待機入院中の患者
- スクリーニング来院前3ヵ月以内に先天性心血管奇形を緩和又は修復するための心血管手術又は経皮的インターベンションを受けた患者。組み入れ後の12ヵ月間に心臓の修復手術を受けることが予想される患者
- 未手術の閉塞性又は重度の逆流性弁(大動脈弁、肺動脈弁又は三尖弁)疾患、も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
- 拘束型又は肥大型心筋症を有する患者
- 症候性低血圧を有するか、スクリーニング時の収縮期血圧が年齢別に算出した収縮期血圧の下位5%分位点未満(例:1歳未満-70 mmHg、5歳-80 mmHg、10歳以上-90 mmHg)の患者
- 血清カリウム高値(>5.3 mmol/L)、重大な腎疾患、肝疾患、薬物動態(ADME)に影響を及ぼす可能性のある消化管又は胆道疾患を有する患者

方法 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照比較試験。本試験は第1スクリーニング期(最長3週間)及び第2二重盲検治療期(52週間)の2期で構成された。

第1期(Part1):小児慢性心不全患者26例にエンレストを単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学を検討し、第2期(Part2)の用量を選択した。最長3週間の第1期の後、組み入れは安全性を考慮して最年長のGroup 1(6歳～18歳未満)から開始し、完了後にGroup 2(1歳～6歳未満)、Group 3(生後1ヵ月～1歳未満)の順に行った。Group 1(9例)及び2(9例)では0.8 mg/kg(Cohort1)及び3.1 mg/kg(Cohort2)、Group 3(8例)では0.4 mg/kg(Cohort1)及び1.6 mg/kg(Cohort2)の各Groupで2用量を単回投与した(被験者はCohort1又はCohort2のみ、又はCohort1及びCohort2の両方で治療薬投与を受けることができた)。

第2期(Part2):375例をGroup 1(6歳～18歳未満)、Group 2(1歳～6歳未満)、Group 3(生後1ヵ月～1歳未満)に分け、さらにNYHA/Ross機能分類(I/Ⅱ度、Ⅲ/Ⅳ度)により層別化し、エンレスト群又はエナラプリル群のいずれかに1:1の比でランダム化し、52週間それぞれを投与した。エンレスト又はエナラプリルを、安全性モニタリング基準に基づき忍容性(症候性低血圧、腎機能悪化、又は高カリウム血症等の有害事象がみられない場合)に応じて目標用量まで盲検下で漸増した。エンレストの開始用量は、治療担当医師の判断に基づき、1歳以上(Group 1及び2)で0.8 mg/kg 1日2回又は1.6 mg/kg 1日2回、1歳未満(Group 3)で0.8 mg/kg 1日2回又は1.2 mg/kg 1日2回とした。目標用量は、1歳以上(Group 1及び2)で3.1 mg/kg 1日2回とし、1歳未満(Group 3)では2.3 mg/kg 1日2回としたが、試験中に1歳になった場合は、3.1 mg/kg 1日2回まで増量できることとした。エナラプリルの開始用量は、治療担当医師の判断に基づき、1歳以上(Group 1及び2)では0.05 mg/kg 1日2回又は0.1 mg/kg 1日2回、1歳未満(Group 3)では0.05 mg/kg 1日2回又は0.075 mg/kg 1日2回とした。目標用量は、1歳以上(Group 1及び2)で0.2 mg/kg 1日2回とし、1歳未満(Group 3)では0.15 mg/kg 1日2回としたが、試験中に1歳になった場合は、0.2 mg/kg 1日2回まで増量できることとした。

解析計画 有効性評価項目はFASを主要な解析対象集団とした。各評価項目について、日本人集団のみを対象としたサブグループ解析も実施した(事前規定)。

●**主要評価項目(Global rank endpoint)**:エナラプリルに対するエンレストの優越性は、エンレスト群及びエナラプリル群の被験者の分布を比較するために層別Wilcoxon順位和検定を用いて検証した(両側有意水準5%)。治療効果は、全体集団に対するMann-Whitney確率推定値で、各層のMann-Whitney確率推定値の重み付けの和として定義した。各層のMann-Whitney確率推定値は、エンレスト群及びエナラプリル群から1名ずつサンプリングした場合、エンレスト群の方がエナラプリル群よりも転帰が良好である確率に、エンレスト群及びエナラプリル群の転帰が同じである確率の1/2を加えたものと定義した。Mann-Whitneyオッズは、(1-Mann-Whitney確率推定値)/Mann-Whitney確率推定値と定義した。上述の全体集団に対する層別Wilcoxon順位和検定が有意であり、全体のMann-Whitney確率の点推定値が0.5より大きい(Mann-Whitneyオッズの点推定値が1より小さい)場合、エナラプリルに対するエンレストの優越性が示されたとした。さらに、Global rank endpointのCategory 1～5のそれぞれの被験者の割合を、修正年齢グループ別、ベースラインのNYHA/Ross機能分類別、及び投与群別に要約した。安全性の評価はSAFを対象に実施した。

エナラプリルの小児慢性心不全への適応は本邦未承認である。

エンレスト

- 【4. 効能又は効果(抜粋)】<錠50mg・100mg・200mg>小児 慢性心不全<粒状錠小児用12.5mg・31.25mg>慢性心不全
- 【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】<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]
- 【6. 用法及び用量(抜粋)】<慢性心不全>
- 通常、1歳以上の小児には、サクビトリル/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、忍容性に依りて適宜減量する。

小児における用量表(1回投与量)

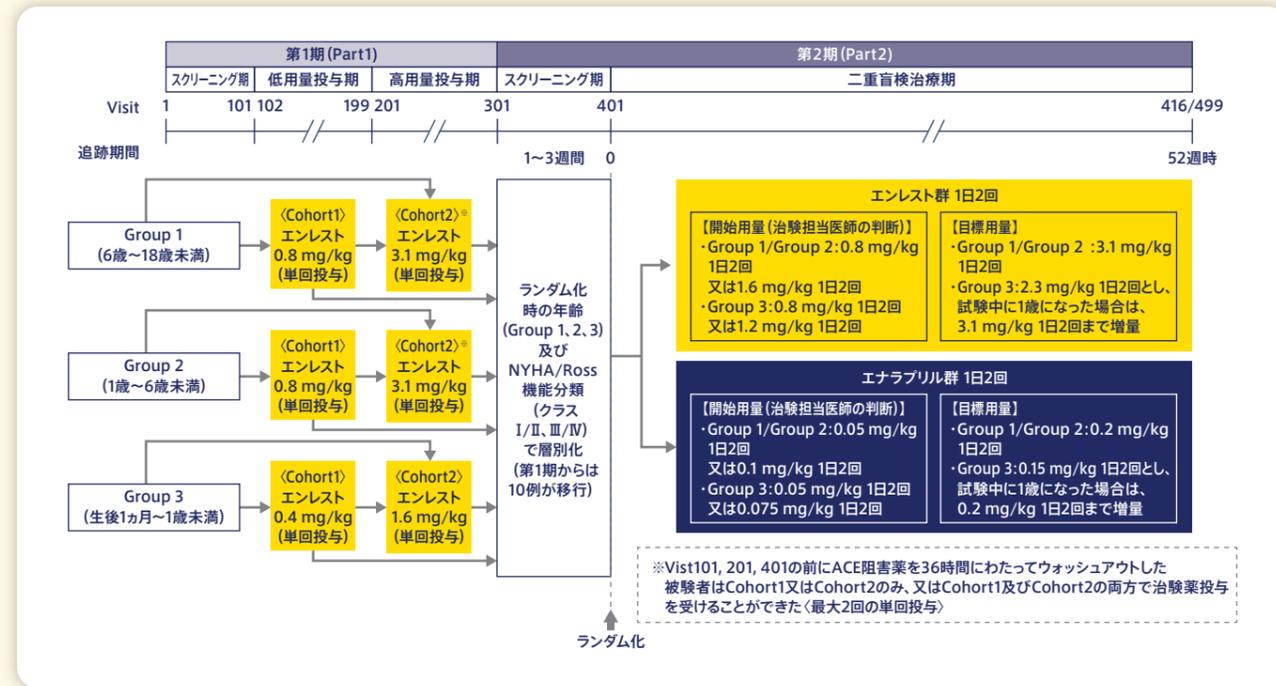
体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量
40kg未満	0.8mg/kg	1.6mg/kg	2.3mg/kg	3.1mg/kg
40kg以上50kg未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg
50kg以上	50mg	100mg	150mg	200mg

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)】

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]



主要評価項目とその結果

主要評価項目: Global rank endpoint (検証的な解析項目)

Global rank endpoint^{※1}のMann-Whitney確率推定値(95%CI)は0.5244(0.4665、0.5817)^{※2}であり統計学的な有意差は認められなかった(両側p=0.4238、層別Wilcoxon順位和検定)。

Global rank endpoint (FAS)

	エンレスト群 (n)	エナラプリル群 (n)	Mann-Whitney確率推定値(95%CI)	Mann-Whitneyオッズ(95%CI)	p値 ^{a,b)} (両側)
全体集団	187	188	0.5244 (0.4665, 0.5817) ^{d)}	0.9069 (0.7191, 1.1438)	0.4238
Group 1 (6歳～18歳未満)	109	111	0.5251 (0.4500, 0.5990)	0.9045 (0.6687, 1.2233)	—
Group 2a (2歳～6歳未満)	47	38	0.5019 (0.3820, 0.6210)	0.9926 (0.6091, 1.6175)	—
Group 3a (生後1ヵ月～2歳未満)	31	39	0.5496 (0.4150, 0.6780)	0.8195 (0.4755, 1.4122)	—

a) 層別Wilcoxon順位和検定(ランダム化時の修正年齢グループ[Group 1:6歳～18歳未満、Group 2a:2歳～6歳未満、Group 3a:生後1ヵ月～2歳未満]及びNYHA/Ross機能分類(I/Ⅱ度、Ⅲ/Ⅳ度)を用いて層別化) b) 両側有意水準5% c) 各層のMann-Whitney確率推定値の重み付けの和として定義した。各層のMann-Whitney確率推定値は、エンレスト群及びエナラプリル群から1名ずつサンプリングした場合、エンレスト群の方がエナラプリル群よりも転帰が良好である確率に、エンレスト群及びエナラプリル群の転帰が同じである確率の1/2を加えたものと定義した。

※1: 該当するイベントは外部の独立したエンドポイント判定委員会により統一の基準を用いて該当するか否かが判定された。

※2: 治療効果は、全体集団に対するMann-Whitney確率推定値で、各層のMann-Whitney確率推定値の重み付けの和として定義した。各層のMann-Whitney確率推定値は、エンレスト群及びエナラプリル群から1名ずつサンプリングした場合、エンレスト群の方がエナラプリル群よりも転帰が良好である確率に、エンレスト群及びエナラプリル群の転帰が同じである確率の1/2を加えたものと定義した。

Global rank endpointの内訳

	エンレスト群 (N=187)	エナラプリル群 (N=188)
Category 1 ^{※3}	19 (10.16)	30 (15.96)
Category 2 ^{※3}	18 (9.63)	9 (4.79)
Category 3-Category 5-LOCF ^{※4}		
Category 3	20 (10.70)	15 (7.98)
Category 4	45 (24.06)	57 (30.32)
Category 5	85 (45.45)	77 (40.96)

※3: 該当するイベントは外部の独立したエンドポイント判定委員会により統一の基準を用いて該当するか否かが判定された。

※4: Category 1又は2のイベントが発現しなかった被験者について、順位付けスコアを導き出すため、52週間のNYHA/Ross機能分類、PGIS及びPedsQLスコアの欠測値にLOCF法を用いた。Category内で複数のイベントを有する被験者は、そのCategory内で1回のみカウントされた。二重盲検治療期間中にCategory1のイベントが発現せずに試験を中止した被験者は、最終生存確認日によりイベント発現日を補充してCategory1に分類された。Category1のイベントを発現せずに緊急安全対策(USM)の影響を受けて試験を中止した場合はCategory1のイベントとはみなさなかった。USMの影響を受けた被験者については試験終了時の評価とした。

付録:小児慢性心不全患者を対象としたエンレストの第Ⅱ/Ⅲ相試験 つづき

安全性(SAF)

有害事象の発現率は、エンレスト群88.8% (166/187例)、エナラプリル群87.8% (165/188例)であった。主な有害事象(各群で発現率が10%以上)は、エンレスト群で発熱及び上気道感染各20.9% (39例)、咳嗽19.3% (36例)、嘔吐18.2% (34例)、上咽頭炎15.5% (29例)、心不全14.4% (27例)、下痢13.4% (25例)、浮動性めまい及び低血圧各12.3% (23例)、頭痛11.8% (22例)、疲労10.2% (19例)、エナラプリル群で嘔吐21.3% (40例)、咳嗽20.2% (38例)、上気道感染18.6% (35例)、発熱18.1% (34例)、心不全14.4% (27例)、下痢12.2% (23例)、低血圧11.7% (22例)、頭痛10.6% (20例)であった。

重篤な有害事象の発現率は、エンレスト群36.9% (69/187例)、エナラプリル群33.0% (62/188例)であった。主な事象(各群で発現率が2%以上)は、エンレスト群で、心不全12.8% (24例)、肺炎及び嘔吐各2.7% (5例)、うっ血性心不全及び低血圧、発熱、上気道感染各2.1% (4例)、エナラプリル群では、心不全12.2% (23例)、肺炎及び嘔吐、心停止、急性心不全、痙攣発作各2.1% (4例)であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト群11.2% (21/187例)、エナラプリル群11.2% (21/188例)であった。主な事象(各群で発現率が1%以上)は、エンレスト群で心不全3.7% (7例)、うっ血性心不全及び心停止各1.1% (2例)、エナラプリル群では、心不全5.9% (11例)であった。

死亡例は、エンレスト群4.3% (8/187例)、エナラプリル群6.4% (12/188例)に報告された。エンドポイント判定委員会による独立判定に基づき心血管死と判断された割合はエンレスト群では3.7% (7/187例)、エナラプリル群では5.9% (11/188例)であった。心血管死の内訳は、エンレスト群ではうっ血性心不全3例、心原性ショック2例、最後に生存が確認されて1時間未満の突然死及び最後に生存が確認されて1時間以上24時間未満の突然死各1例、エナラプリル群では心原性ショック4例、最後に生存が確認されて1時間未満の突然死3例、推定心血管死2例、うっ血性心不全及び最後に生存が確認されて1時間以上24時間未満の突然死各1例であった。同様に非心血管死はエンレスト群及びエナラプリル群で各0.5% (1例)であり、エンレスト群では悪性腫瘍、エナラプリル群では呼吸不全であった。

エナラプリルの小児慢性心不全への適応は本邦未承認である。

エンレスト				
【4. 効能又は効果(抜粋)】(錠50mg・100mg・200mg)小児 慢性心不全(粒状錠小児用12.5mg・31.25mg)慢性心不全				
【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】(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]				
【6. 用法及び用量(抜粋)】(慢性心不全)				
通常、1歳以上の小児には、サクビトリ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
【9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)】				
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]				

4) 社内資料:国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(B2319試験、PANORAMA-HF、CTD2.7.6.4.1.1)[20230144][承認時評価資料]

付録:懸濁液使用時の用量早見表

体重ごとの1回投与量と懸濁液の量を、開始用量から目標用量まで分けて記載した表です。小児の用法及び用量はp.4-5を参照してください。

体重(kg)	開始用量		第1漸増用量		第2漸増用量		目標用量	
	投与量(mg)	懸濁液量(mL)	投与量(mg)	懸濁液量(mL)	投与量(mg)	懸濁液量(mL)	投与量(mg)	懸濁液量(mL)
8	6.4	1.6	12.8	3.2	18.4	4.6	24.8	6.2
9	7.2	1.8	14.4	3.6	20.7	5.2	27.9	7.0
10	8.0	2.0	16.0	4.0	23.0	5.8	31.0	7.8
11	8.8	2.2	17.6	4.4	25.3	6.3	34.1	8.5

付録:懸濁液の調製容量早見表

体重ごとの懸濁液(4 mg/mL)の投与量(7日分)と投与時のロス(10 mL程度以上)を考慮した調製容量を、開始用量から目標用量まで分けて記載した表です。

体重(kg)	開始用量		第1漸増用量		第2漸増用量		目標用量	
	7日分(mL)	調製容量(mL)	7日分(mL)	調製容量(mL)	7日分(mL)	調製容量(mL)	7日分(mL)	調製容量(mL)
8	22.4	50	44.8	75	64.4	75	86.8	100
9	25.2	50	50.4	75	72.8	100	98.0	125
10	28.0	50	56.0	75	81.2	100	109.2	125
11	30.8	50	61.6	75	88.2	100	119.0	150

調製時に使用する器具によって懸濁液の器具への付着量が異なります。器具への付着を考慮して調製容量を調節してください。

調製容量(mL)	錠数(エンレスト錠100 mg)
50	2
75	3
100	4
125	5
150	6
200	8

付録:粒状錠小児用使用時の用量早見表

- 体重ごとの1回投与量についてカプセル型容器の種類と数を、初回投与量から目標用量まで分けて記載した表です。
- 体重40 kg以上の患者は第1漸増用量から錠剤での投与も可能です。
- 小児の用法及び用量はp.4-5を参照してください。

体重 (kg)	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量
	カプセルの種類と数	カプセルの種類と数	カプセルの種類と数	カプセルの種類と数
9				
10	※	 ×1	 ×2	 ×1
11				
12	 ×1	 ×2	 ×1	 ×3
13				
14	 ×1	 ×2	 ×1	 ×1 +  ×1
15	 ×1	 ×2	 ×3	 ×1 +  ×1
16	 ×1	 ×2	 ×3	 ×4
17				
18	 ×1	 ×1	 ×1 +  ×1	 ×2 +  ×1
19				
20	 ×1	 ×1	 ×1 +  ×1	 ×2
21	 ×1	 ×1	 ×4	 ×2
22	 ×1	 ×3	 ×4	 ×3 +  ×1
23				
24	 ×2	 ×3	 ×2 +  ×1	 ×1 +  ×2
25				
26	 ×2	 ×1 +  ×1	 ×2	 ×4 +  ×1
27				
28	 ×2	 ×1 +  ×1	 ×2	 ×2 +  ×2
29	 ×2	 ×1 +  ×1	 ×3 +  ×1	 ×2 +  ×2

※: 体重12kg未満の患者の開始用量には錠剤で調製した懸濁液を投与してください。

本資料における表示 エンレストの各剤形について以下のように表示しています。



体重 (kg)	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量
	カプセルの種類と数	カプセルの種類と数	カプセルの種類と数	カプセルの種類と数
30	 ×2	 ×4	 ×3 +  ×1	 ×3
31				
32	 ×2	 ×4	 ×1 +  ×2	 ×3 +  ×2
33				
34	 ×2	 ×2 +  ×1	 ×4 +  ×1	 ×1 +  ×3
35				
36	 ×1	 ×2 +  ×1	 ×4 +  ×1	 ×4 +  ×2
37	 ×1	 ×2 +  ×1	 ×2 +  ×2	 ×4 +  ×2
38	 ×1	 ×2	 ×2 +  ×2	 ×2 +  ×3
39				
40				
41	 ×1			
42				
43			 ×2	 ×3
44		 ×1	(又は  ×1) (又は  ×3 +  ×2)	(又は  ×1 +  ×1) (又は  ×2 +  ×4)
45		(又は  ×4)		
46	 ×3			
47				
48				
49				

**2024年5月改訂（第8版）
*2024年3月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号
872149、87219

	錠50mg	錠100mg	錠200mg	*粒状錠小児用 12.5mg	*粒状錠小児用 31.25mg
承認番号	30200AMX00504000	30200AMX00502000	30200AMX00503000	30600AMX00113000	30600AMX00114000
販売開始	2020年8月	2020年8月	2020年8月	**2024年5月	**2024年5月

貯法：室温保存

*有効期間：3年（錠）
3年（粒状錠小児用）

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物製剤

エンレスト®錠 50mg

エンレスト®錠 100mg

エンレスト®錠 200mg

*エンレスト®粒状錠小児用 12.5mg

*エンレスト®粒状錠小児用 31.25mg

Entresto® Tablets

*Entresto® Granules

処方箋医薬品^(注)

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 アリスキレンファ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錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 56.551mg（サクビトリルバルサルタンとして 50mg：サクビトリル 24.3mg及びバルサルタン 25.7mgに相当）	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 113.103mg（サクビトリルバルサルタンとして 100mg：サクビトリル 48.6mg及びバルサルタン 51.4mgに相当）	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 226.206mg（サクビトリルバルサルタンとして 200mg：サクビトリル 97.2mg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

販売名	エンレスト粒状錠小児用 12.5mg	エンレスト粒状錠小児用 31.25mg
有効成分	カプセル型容器1個中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物14.136mg（サクビトリルバルサルタンとして12.5mg：サクビトリル 6.1mg及びバルサルタン 6.4mgに相当）	カプセル型容器1個中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物35.340mg（サクビトリルバルサルタンとして31.25mg：サクビトリル 15.18mg及びバルサルタン 16.07mg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、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、アミノアルキルメタクリレート共重合体E、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、アミノアルキルメタクリレート共重合体E、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム

*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

販売名	エンレスト粒状錠小児用 12.5mg	エンレスト粒状錠小児用 31.25mg
性状	白色～微黄色の円形の小型フィルムコーティング錠	白色～微黄色の円形の小型フィルムコーティング錠
識別コード	04（カプセル型容器の白色キャップ部に表示） NVR（カプセル型容器の無色透明ボディ部に表示）	10（カプセル型容器の黄色キャップ部に表示） NVR（カプセル型容器の無色透明ボディ部に表示）
外形	直径：2.0mm 厚さ：2.2mm	直径：2.0mm 厚さ：2.2mm

4. 効能又は効果

〈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

〈錠100mg・200mg〉

高血圧症

*〈粒状錠小児用12.5mg・31.25mg〉

慢性心不全

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。

*（参考）

	錠50mg	錠100mg	錠200mg	粒状錠小児用 12.5mg	粒状錠小児用 31.25mg
慢性心不全 （成人）	○	○	○	—	—
慢性心不全 （小児）	○	○	○	○	○
高血圧症	—	○	○	—	—

○：承認用法・用量あり、—：承認なし

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]

*7.4 粒状錠小児用を用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・最低用量は12.5mgとし、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量となるよう、粒状錠小児用12.5mgと31.25mgを組み合わせ投与すること。
- ・カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与すること。 [14.2.2 参照]

〈高血圧症〉

7.5 本剤はサクビトリ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]

7.6 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、観察を十分にいき、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） ペナゼプリル塩酸塩（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。	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 エプレレノン等 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
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が増強されるおそれがある。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。	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ビキサロマー	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[※]（頻度不明）、白血球減少[※]（0.1%未満）、血小板減少[※]（頻度不明）

11.1.7 間質性肺炎[※]（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[※]（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[※]（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）[※]、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）[※]、多形紅斑[※]（いずれも頻度不明）

11.1.11 天疱瘡[※]、類天疱瘡[※]（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[※]（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 [※]
血液およびリンパ系障害	—	貧血 [※] 、好酸球増多 [※]	—
代謝および栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退 [※] 、低ナトリウム血症 [※]	—
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 [※] 、味覚異常 [※] 、眠気 [※] 、しびれ [※]	—
耳および迷路障害	—	—	耳鳴 [※]
心臓障害	—	動悸 [※] 、心房細動 [※]	頻脈 [※]
血管障害	起立性低血圧	—	ほてり [※]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	—	—
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 [※] 、便秘 [※] 、嘔吐 [※]	—
皮膚および皮下組織障害	—	蕁麻疹 [※]	紅斑 [※] 、光線過敏症 [※]
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛 [※] 、腰背部痛 [※]	筋肉痛 [※]
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 [※] 、口渇 [※] 、胸痛 [※]	浮腫 [※] 、発熱 [※]
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 [※] 、ALT上昇 [※] 、血中尿酸値上昇 [※] 、BUN上昇 [※] 、血清クレアチニン上昇 [※] 、血清カリウム値上昇 [※] 、血糖値上昇 [※] 、CK上昇 [※]	ビリルビン値の上昇 [※] 、LDH上昇 [※] 、血清コレステロール上昇 [※] 、血清総蛋白減少 [※] 、ALP上昇 [※]

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 薬剤調製時の注意

〈粒状錠小児用〉

PTPシートから取り出して調剤しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 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。

〈粒状錠小児用〉

*14.2.2 以下の使用方法を十分指導すること。

- 粒状錠の投与直前に指示された種類及び数のカプセル型容器をPTPシートから取り出すこと。
- 絶対にカプセル型容器ごと飲ませないこと。
- 粒状錠をカプセル型容器から取り出す際は、白色（粒状錠小児用12.5mg）又は黄色（粒状錠小児用31.25mg）のキャップを上にして慎重に開封すること。

- 粒状錠小児用は、1錠単位ではなく1カプセル単位（粒状錠小児用12.5mgは4錠、粒状錠小児用31.25mgは10錠）で含量を管理していることから、1回の投与時にカプセル型容器内の粒状錠はすべて投与することとし、1つのカプセル型容器内の粒状錠を分割して投与しないこと。〔7.4 参照〕

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

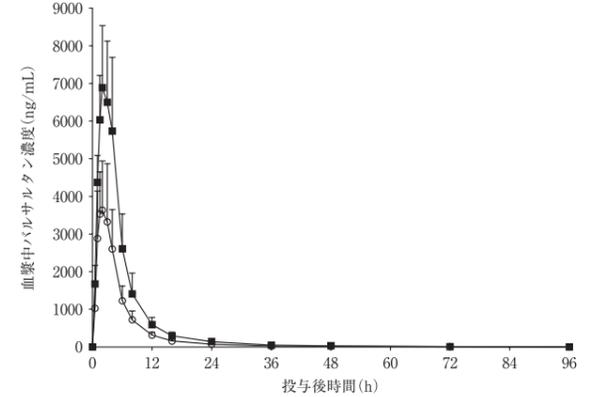
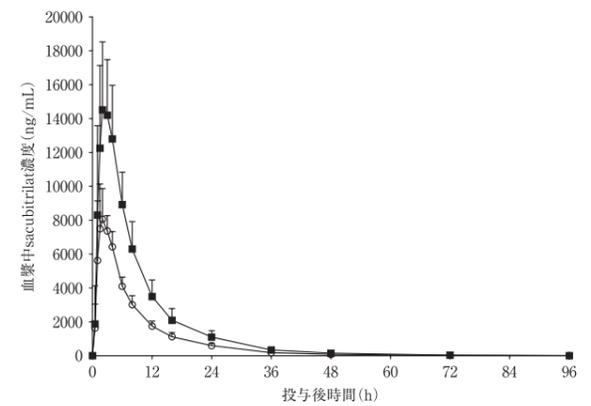
16.1.1 単回投与

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）^{※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			
		200mg		400mg	
成分	n	sacubitrilat	バルサルタン	sacubitrilat	バルサルタン
Cmax (ng/mL)	7	8,480±1,540	3,980±1,390	16,200±3,160	7,400±1,490
Tmax* (h)	7	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)	7	71,800±13,100	22,200±6,670	138,000±26,800	42,900±11,200
T1/2 (h)	8	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	n	0.8mg/kg		3.1mg/kg	
成分	n	sacubitrilat	バルサルタン	sacubitrilat	バルサルタン
6歳以上	7	1,951±839	1,271±1,011	6,707±1,887	4,035±1,678
18歳未満	7	4.0 (2.0～8.0)	1.0 (0.9～4.0)	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	150,440±49,515	40,733±21,003
1歳以上	8	1,359±711	1,112±583	5,453±1,032	4,935±1,268
6歳未満	8	2.3 (2.0～4.3)	1.5 (0.9～4.3)	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	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

(1) 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⁾。

(2) 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^(注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^(注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^(注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^(注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（HF^{Fr}EF）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α=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¹³⁾。[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100mmHg未満の患者、②eGFRが<30mL/min/1.73m²未満の患者、③血清カリウム値が>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（HF^{Fr}EF）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。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¹⁴⁾。[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100mmHg未満の患者、②eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者、③血清カリウム値が>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)

二重盲検投与期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部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^{註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

投与群 (n=例数)	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					
	平均坐位血圧（mmHg）			拡張期		
	収縮期			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	—

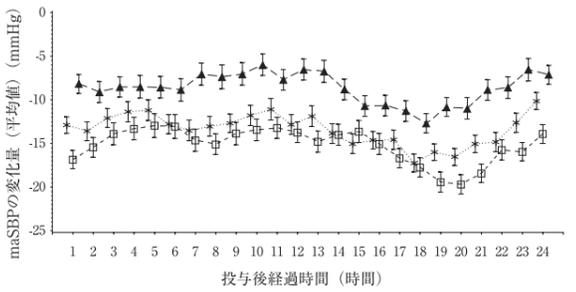
投与前値：平均値±標準偏差

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⁾。[7.5 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充進に寄与する。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-id-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pentanamido)butanoate(1/1)hemipentahydrate

分子式

C₂₄H₂₈NNaO₅・C₂₄H₂₇N₄Na₂O₃・2½H₂O

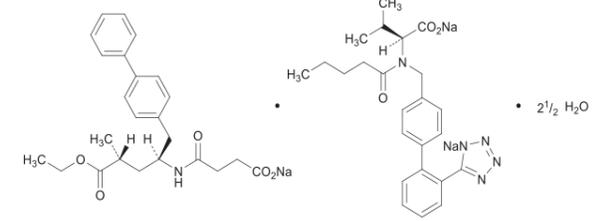
分子量

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]

〈エンレスト粒状錠小児用12.5mg〉

カプセル型容器30個 [カプセル型容器10個（PTP）×3]

〈エンレスト粒状錠小児用31.25mg〉

カプセル型容器30個 [カプセル型容器10個（PTP）×3]

23. 主要文献

- 阿部真也ほか：周産期医学. 2017；47：1353-1355 [20230027]
- 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021；29：49-54 [20230028]
- Sheps, S.G. et al.：Arch. Intern. Med. 1997；157（21）：2413-2446 [20003680]
- Briggs, G.G. et al.：Ann. Pharmacother. 2001；35（7-8）：859-861 [20022566]
- Akahori M, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017；42（3）：407-416 [20200233]
- 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]
- 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]
- Ayalasomayajula S, et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（12）：1461-1478 [20200234]
- 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]
- Ayalasomayajula S, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017；42（2）：309-318 [20200236]
- 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VAL489A1102試験） [202130476]
- 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VNP489A2106試験） [20200252]
- 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]
- 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]
- 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]
- Kleinman ME, et al.：Circulation 2010；122（18 Suppl 3）：S876-908 [20230148]
- 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]

- 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]
- 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]
- 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]
- Ksander GM, et al.：J. Med. Chem. 1995；38（10）：1689-1700 [20200242]
- von Lueder TG, et al.：Circ. Heart Fail. 2013；6（3）：594-605 [20200243]
- 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]
- 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]
- 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（輸入）

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町町2-9

(08)