

sacubitril valsartan sodium hydrate (JAN)

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物

アンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI) 214,219

基本添付文書 エンレスト錠2021年9月改訂

【製品】 規格等：【処方】，【保険通知】 《エンレスト錠50・100・200mg
2020.06.29承認》

エンレスト *Entresto* 錠50・100・200mg（ノバルティス）

〔組成〕〔錠剤〕：1錠中サクビトリルバルサルタンとして50mg, 100mg, 200mg

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物113.103mgはサクビトリルバルサルタン100mg(サクビトリル48.6mg及びバルサルタン51.4mg)に相当

〔効能・効果〕 ①〔50・100・200mg〕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 ②〔100・200mg〕高血圧症

効能関連注意 ①慢性心不全 ③アンギオテンシン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与する(禁忌②, 重要な基本的注意①, 臨床成績①②③参照) ①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(臨床成績①②③参照) ②高血圧症: 過度な血圧低下のそれ等があり, 原則として本剤を高血圧治療の第一選択薬としない

【用法・用量】 サクビトリルバルサルタンとして ①慢性心不全：1回50mgを開始用量とし1日2回経口投与。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。なお、忍容性に応じて適宜減量 ②高血圧症：1回200mgを1日1回経口投与(増減)。最大投与量は1回400mgを1日1回

用法関連注意 ①慢性心不全 ③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 ⑦腎機能障害(eGFR 90mL/min/1.73m²未満)のある患者(用法関連注意^{①②}、特定背景関連注意^{②③④⑦}参照) ④中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者(用法関連注意^{①②}、特定背景関連注意^{②③}参照) ⑧血圧が低い患者(用法関連注意^{①②}、重要な基本的注意^②、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^②、臨床成績^{①②③}参照) ⑤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次の基準も目安に検討する(用法関連注意^{①②}、重要な基本的注意^②、臨床成績^{①②③}参照)：臨床試験で用いられた増量時*の基準 ⑥血圧：症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上 ⑦血清カリウム値：5.4mEq/L以下 ⑧腎機能：eGFR 30mL/min/1.73m²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 ②高血圧症 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(臨床成績^③参照) ①慢性心不全を合併する高血圧症患者では、原則として慢性心不全の用法及び用量に従うこととするが、慢性心不全の発症に先んじて高血圧症の治療目的で本剤を使用している場合等は、患者の状態に応じて適切に用法及び用量を選択する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②アンギ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、エナプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シザプリル水和物、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(効能関連注意^{①②}、重要な基本的注意^①、相互作用^③参照) ③血管浮腫の既往歴のある患者(アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬又はアンギ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)(重大な副作用^⑤参照) ④アリスキレンマル酸塩を投与中の糖尿病患者(相互作用^③参照) ⑤重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者(特定背景関連注意^{③⑤}参照) ⑥妊婦又は妊娠している可能性のある

女性(特定背景関連注意⁵参照)

【重要な基本的注意】①血管浮腫が現れるおそれがあるため、本剤投与前にアンギオテンシン変換酵素阻害薬が投与されている場合は、少なくとも投与開始36時間前に中止する。また、本剤投与終了後にアンギ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時間後は投与しない(禁忌^①、効能関連注意^{①②}、相互作用^③参照) ②症候性低血圧が現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(用法関連注意^{①②③}、特定背景関連注意^{①②③④}、重大な副作用^⑤参照) ③アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害が現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(重大な副作用^⑤参照) ④脱水が現れるおそれがあるため、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、投与中止や体液等の適切な処置を行う 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-アンギ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 ⑥降圧作用に基づくめまい、ふらつきが現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 **【特定背景関連注意】**①合併症・既往歴等のある患者 ②効能共通 ③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。腎血流量の減少や糸球体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 ④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。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(相互作用^②、重大な副作用^⑤参照) ⑤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 ⑥慢性心不全 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(用法関連注意^{①②}、重要な基本的注意^③、重大な副作用^⑤参照) ⑦高血圧症 嚴重な減塩療法中の患者：低用量から開始し、増量する場合は徐々にを行う。急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがある(重大な副作用^⑤参照) ⑧腎機能障害患者 ⑨慢性心不全 ⑩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。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある(用法関連注意^{①②}、重大な副作用^⑤、薬物動態^{⑥⑦}参照) ⑪重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者：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。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(用法関連注意^{①②}、重大な副作用^⑤、薬物動態^{⑥⑦}参照) ⑫高血圧症 ⑬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。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある(重大な副作用^⑤、薬物動態^{⑥⑦}参照) ⑭重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者：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。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(重大な副作用^⑤参照) ⑮肝機能障害患者 ⑯効能共通 ⑰重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者：投与しない。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(禁忌^①参照) ⑱慢性心不全 ⑲中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者：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。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある(用法関連注意^{①②}、薬物動態^{⑥⑦}参照) ⑳高血圧症 ㉑中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者：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。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(重大な副作用^⑤参照) ㉒軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)のある患者：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。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(重大な副作用^⑤参照)

2 サクヒ

おそれがある(薬物動態^{⑨⑩}参照) ④生殖能を有する者：妊娠可能な女性には、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(特定背景関連注意^⑨参照) 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。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに中止する。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、バルサルタンの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、羊水過少、新生児腎機能障害等)が報告されている(禁忌^⑨、特定背景関連注意^⑨参照) ⑥授乳婦：授乳しないことが望ましい。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 ⑦小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧高齢者 ⑨慢性心不全：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。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。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(重要な基本的注意^⑨、重大な副作用^{⑨⑩}、薬物動態^{⑨⑩}参照) ⑩高血圧症：低用量から開始するなど慎重に投与する。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(薬物動態^{⑨⑩}参照)

【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

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンギ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) ・パナゼプリル塩酸塩(チパセン) ・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) (禁忌 ^⑨ 、重要な基本的注意 ^① 参照)	血管浮腫が現れるおそれがある。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。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	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
アリスキレンファル酸塩(ラジレス)(糖尿病患者に投与する場合) (禁忌 ^⑨ 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-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用すべきでない	併用によりレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある
アリスキレンファル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが	

60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンファ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		
アトルバスタチン (薬物動態 ^{⑨⑩} 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	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 ・トリウムテン ・スピロノラクトン ・エブレネン等 カリウム補給製剤 ・塩化カリウム(特定背景関連注意 ^{①⑨⑩} 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 (重大な副作用 ^⑨ 参照)	急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。高血圧症患者においては、低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行う	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-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症状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
	腎機能を悪化させるおそれがある	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる危険因子：高齢者、体液量が減少している患者(利尿薬使用患者を含む)、腎機能障害患者
リチウム	リチウム中毒を起こすことがレニン-アンギオテンシン-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更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ると考えられている
シクロスポリン クラシロマイシン 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	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
--------	--	---

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ②**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現れることがある。このような場合には直ちに中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行う。血管浮腫が消失しても再投与しない(禁忌^⑨参照) ③**腎機能障害**(2.4%)、**腎不全**(0.7%)：(特定背景関連注意^{⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿}参照) ④**低血圧**(8.8%)：(用法関連注意^{①②}、重要な基本的注意^⑨、特定背景関連注意^{⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿}参照) ⑤**高カリウム血症**(4.0%)：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(特定背景関連注意^{①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿}参照) ⑥**ショック**(0.1%未満)、**失神**(0.2%)、**意識消失**(0.1%未満)：冷感、嘔吐、意識消失等が現れた場合には、直ちに適切な処置を行う(特定背景関連注意^{①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿}参照、相互作用^㉞参照) ⑦**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) ⑧**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現れることがあるので、このような場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う ⑨**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、意識障害等が現れた場合には中止し、適切な処置を行う。糖尿病治療中の患者で現れやすい ⑩**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現れることがあるので、このような場合には直ちに中止し、適切な処置を行う ⑪**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) ⑫**天疱瘡**^{*}、**類天疱瘡**^{*}(いずれも頻度不明)：水疱、びらん等が現れた場合には、皮膚科医と相談する ⑬**肝炎**^{*}(頻度不明)：(重要な基本的注意^⑨参照)。*：バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定

②その他の副作用

	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			咽頭炎 [*]
血液及びリンパ系障害		貧血 [*] 、好酸球増多 [*]	
代謝及び栄養障害		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 [*]	
耳及び迷路障害			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、胸郭及び縦隔障害	咳嗽		
胃腸障害		下痢、悪心、腹痛 [*] 、便秘 [*]	嘔吐 [*]
皮膚及び皮下組織障害		尋麻疹 [*]	紅斑 [*] 、光線過敏症 [*]
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛 [*] 、腰部背痛 [*]	筋肉痛 [*]
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、無力症、倦怠感 [*] 、口渴 [*]	浮腫 [*] 、胸痛 [*] 、発熱 [*]
免疫系障害		過敏症(発疹、痒痒症、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	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 [*] 、AI-P上昇 [*]

	昇 [*] 、血糖値上昇 [*] 、CK上昇 [*]
--	---

*：バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定

【臨床検査結果に及ぼす影響】本剤の薬力学的作用により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、投与後にBNPを測定する際は値の解釈に注意する 【過量投与】①**症状**：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 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。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(薬物動態^㉞参照) 【保存等】室温保存。有効期間：3年 【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

【薬物動態】(サクビトリルバルサルタンとして。*：慢性心不全における承認用法・用量は1回最大200mgを1日2回) ①**血中濃度** ②**単回投与**：経口投与時、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。健康成人男子(8例)に200mg又は400mg^{*}を空腹時に単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり。sacubitrilatとバルサルタンのC_{max}及びAUCは投与量に応じて増加し、T_{max}及びT_{1/2}は投与量に依存しなかった

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
200mg sacubitrilat	8,480±1,540	2.0(1.5～3.0)	71,800±13,100	13.4±0.975
200mg バルサルタン	3,980±1,390	1.5(1.0～3.0)	22,200±6,670	18.9±7.36
400mg sacubitrilat	16,200±3,160	3.0(1.5～6.0)	138,000±26,800	12.1±0.608
400mg バルサルタン	7,400±1,490	2.0(1.5～4.0)	42,900±11,200	12.6±2.61

*：中央値(範囲)

③**反復投与** ④**健康成人に400mgを1日1回5日間連続経口時**、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 ⑤**健康成人に200mgを1日2回5日間連続経口投与時**、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(外国人データ) ⑥**吸収**：健康成人に400mg^{*}を低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与時、sacubitrilatのC_{max}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。T_{max}は空腹時投与では2時間、食後投与では4～6時間で、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。400mgを低脂肪食の摂取後に単回経口投与時、バルサルタンのC_{max}及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ39%及び34%低下。400mgを高脂肪食の摂取後に単回経口投与時、バルサルタンのC_{max}及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ40%及び9%低下。T_{max}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、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(外国人データ) ⑦**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、主な結合蛋白はいずれもアルブミン(*in vitro*) (過量投与^㉞参照) ⑧**代謝**：健康成人男子にサクビトリル部位に¹⁴C-標識200mgを空腹時単回経口投与時、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。なお、健康成人男子に¹⁴C-バルサルタン80mgを空腹時単回経口投与時、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の関与を示唆(外国人データ) ⑨**排泄**：健康成人男子に200mg又は400mg^{*}を空腹時単回経口投与時、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 ⑩**特定の背景を有する患者**(外国人データ) ⑪**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：30mL/min以上50mL/min未満)に400mg^{*}を反復経口投与時、定常状態においてsacubitrilatのC_{max}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。バルサルタンのC_{max}は健康成人とはほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.0～1.4倍。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400mg^{*}を反復経口投与時、定常状態においてsacubitrilatのC_{max}及びAUCは健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.7倍。バルサルタンのC_{max}及びAUCは健康成人のそれぞれ約0.9倍及び約1.3倍(特定背景関連注意^{㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿}参照) ⑫**肝機能障害患**

4 サクヒ

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200mgを単回経口投与時、sacubitrilatのC_{max}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。バルサルタンのC_{max}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(特定背景関連注意^{⑧⑨⑩}参照) ⑧高齢者：65歳以上の高齢者に400mg^⑪を単回経口投与時、sacubitrilatのC_{max}は非高齢者とほぼ同程度であったが、AUCは約1.4倍。バルサルタンのC_{max}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(特定背景関連注意^{⑧⑨⑩}参照) ⑨薬物相互作用 ⑩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時、アトルバスタチン及びその活性代謝物のC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ約1.7～2.1倍及び約1.2～1.3倍。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(外国人データ)(相互作用^⑩参照) ⑪in 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 ⑫その他：健康成人に本剤又はバルサルタン製剤^⑬を単回経口投与時、バルサルタンの薬物動態パラメータは次表のとおり

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

*：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

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①慢性心不全 ②海外第Ⅲ相試験(PARADIGM-HF試験)：アンギオテンシン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬^⑭を含む慢性心不全に関する既存治療下の左室駆出率(LVEF)が低下した外国人慢性心不全(HFrEF)患者^⑮ [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)8,442例を対象に、アンギオテンシン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシン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。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^⑯、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。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。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(効能関連注意^{⑧⑨⑩}、用法関連注意^{⑪⑫}参照) ③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21.83%(914/4,187例)、エナラプリル群26.52%(1,117/4,212例)、ハザード比^⑰(95%信頼区間)は0.80^⑱(0.73, 0.87)。*^⑲：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。^⑳：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 ④二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で21.65%(910/4,203例)、エナラプリル群で23.08%(976/4,229例)。主な副作用は低血圧(本剤群10.23%、エナラプリル群6.93%、以降同順)、高カリウム血症(4.59%、5.60%)、腎機能障害(2.78%、4.23%) ⑤国内第Ⅲ相試験(PARALLEL-HF試験)：アンギオテンシン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬^⑭を含む慢性心不全に関する既存治療下のLVEFが低下した日本人慢性心不全(HFrEF)患者^⑮(NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF 35%以下)225例を対象に、アンギオテンシン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシン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。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^⑯)に増量。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。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(効能関連注意^{⑧⑨⑩}、用法関連注意^{⑪⑫}参照) ⑥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27.03

% (30/111例)、エナラプリル群25.00% (28/112例)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)。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 ⑦二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)。主な副作用は低血圧(本剤群17.12%、エナラプリル群4.46%、以降同順)、高カリウム血症(7.21%、7.14%)、腎機能障害(6.31%、7.14%)。*：アンギオテンシン変換酵素阻害薬又はアンギオテンシン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。^㉑：(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、(2)eGFRが^㉒30mL/min/1.73m^㉓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。^㉔：国内で承認されたエナラプリルの用法・用量は5～10mgを1日1回 ⑧高血圧症 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1,161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1,158例^㉕)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。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(用法関連注意^{⑧⑨}参照)。*：[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座位収縮期血圧がいずれも150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座位収縮期血圧がいずれも150以上180mmHg未満の患者、又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座位収縮期血圧が140以上180mmHg未満、かつ治療期開始時の平均座位収縮期血圧が150以上180mmHg未満の患者 ⑨主要評価項目とした投与8週時(LOCF：Last observation carried forward)の平均座位収縮期血圧(mmHg)のベースラインからの変化量、本剤200mg群とオルメサルタン20mg群の群間差は次表のとおりであり、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

	本剤200mg (387例)	本剤400mg (385例)	オルメサルタン 20mg(389例)
[収縮期]			
投与前値	157.7±6.89	158.4±7.29	157.6±6.77
変化量	-18.21±0.702	-20.18±0.704	-13.20±0.700
オルメサルタンに対する群間差 ^㉖	-5.01±0.991 (-6.949, -3.061) p<0.001 ^㉗	-6.97±0.993 (-8.922, -5.025)	—
[拡張期]			
投与前値	94.3±9.38	94.8±9.76	93.8±9.65
変化量	-7.76±0.404	-8.79±0.406	-5.91±0.404
オルメサルタンに対する群間差 ^㉖	-1.85±0.571 (-2.976, -0.734)	-2.89±0.572 (-4.008, -1.762)	—

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。^㉘：()内は両側95%信頼区間。^㉙：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 ⑩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)。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%)、痙攣症(0%、0.5%、0%) 【薬効薬理】⑪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)及びアンギオテンシンⅡタイプ1(AT₁)受容体を阻害。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-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)抑制

作用、交感神経抑制作用、心肥大抑制作用、抗線維化作用、及びアルドステロン分泌抑制作用を有するナトリウム利尿ペプチドの作用亢進に寄与。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

②ナトリウム利尿ペプチド系及びRAASに対する作用 ③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時、用量依存的に血漿中ANP濃度が上昇 ④低ナトリウム食飼育イスにサクビトリルバルサルタンを反復経口投与時、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 ⑤利尿作用 ⑥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時、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 ⑦正常イスにsacubitrilatを静注時、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 ⑧心筋肥大抑制作用：アンギオテンシン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 ⑨抗線維化作用：アンギオテンシン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 ⑩降圧作用 ⑪ヒトレニン及びヒトアンギ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時、用量依存的な降圧作用が認められた ⑫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日間反復経口投与時、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 ⑬Dahl食塩感受性ラットにサクビトリルバルサルタンを14日間反復経口投与時、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

〔性状〕サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物は白色の粉末である

〔備考〕再審査期間中(2030年6月28日まで)

〔保険通知〕令和2年8月25日保医発0825第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について エンレスト錠50mg、同錠100mg及び同錠200mg 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、本剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること