

貯法：室温保存
有効期間：3年

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

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

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

NOVARTIS

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

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、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 [10.1 参照]
- 2.5 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者 [9.3.2 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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

- 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

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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、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、9.3.1 参照]
 - 血圧が低い患者 [7.2、8.2、9.1.2、11.1.3、17.1.1、17.1.2 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 参照]

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。

7.3 50mg錠と100mg錠又は200mg錠の生物学的同等性は示されていないため、100mg以上の用量を投与する際には50mg錠を使用しないこと。

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、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、7.2、9.1.2、9.8、11.1.3 参照]

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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 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]

9.1.3 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]

9.1.4 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。

9.2 腎機能障害患者

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]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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]

9.3.2 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]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

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。[2.6、9.4 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

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

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]

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル（セタプリル） イミダプリル塩酸塩（タナトリル） エナラプリルマレイン酸塩（レニベース） カプトプリル（カプトリル） キナプリル塩酸塩（コナン） シラザプリル水和物（インヒベース） テモカプリル塩酸塩（エースコール） デラプリル塩酸塩（アデカット） トランドラプリル（オドリック） ベナゼプリル塩酸塩（チバセン） ベ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。
アリスケレンフマル酸塩（ラジレス） （糖尿病患者に投与する場合） [2.4 参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加がバルサルタンで報告されている。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用すべきでない。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスケレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
アトルバスタチン [16.7.1 参照]	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1及びOATP1B3を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5阻害剤 シルデナフィル等	高血圧患者において、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 [9.1.3 参照]	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5 参照]	急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等	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らとされている。
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。	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。
ピキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が减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（2.9%）、腎不全（0.8%）

[9.2.1、9.2.2、9.8 参照]

11.1.3 低血圧（10.4%）

[7.1、8.2、9.1.2、9.8 参照]

11.1.4 高カリウム血症（4.7%）

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。[9.1.3、9.8 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。[10.2 参照]

11.1.6 無顆粒球症^{注)}、白血球減少^{注)}、血小板減少^{注)} (いずれも頻度不明)

11.1.7 間質性肺炎^{注)} (0.1%未満)

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

11.1.8 低血糖^{注)} (頻度不明)

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

11.1.9 横紋筋融解症^{注)} (頻度不明)

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

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

11.1.11 天疱瘡^{注)}、類天疱瘡^{注)} (いずれも頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎^{注)} (頻度不明)

[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

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

注) バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

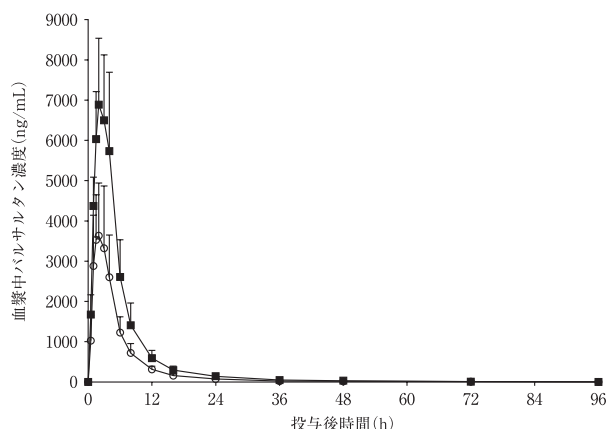
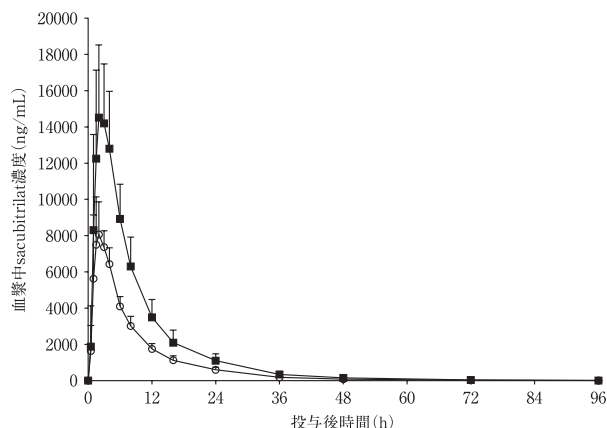
16.1.1 単回投与

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

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

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

n=8、平均 ± 標準偏差、※：中央値 (範囲)



○：本剤200mg投与時、■：本剤400mg投与時

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

16.1.2 反復投与

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²⁾ (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^{註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²⁾ (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²⁾ (*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²⁾ (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^{註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³⁾。

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^{註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^{註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²⁾ (外国人のデータ)。[9.2.1、9.2.2 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²⁾ (外国人のデータ)。[9.3.1 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^{註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²⁾ (外国人のデータ)。[9.8 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AUC₀₋₂₄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⁴⁾ (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^{註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^{1,5,6)}。

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)	AUC _{inf} (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) 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効能又は効果は高血圧症であり、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

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（PARADIGM-HF試験）

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^{註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_{rEF}）患者^{註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^{註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⁷⁾。[5.1、5.2、7.1 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (PARALLEL-HF試験)

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LVEFが低下した日本人慢性心不全 (HFrEF) 患者^{注2)} (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3)}) 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試験薬の投与期間 (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⁸⁾。[5.1、5.2、7.1、7.2 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⁹⁾100mmHg未満の患者、②eGFRが⁹⁾30mL/min/1.73m²未満の患者、③血清カリウム値が⁹⁾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。

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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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¹²⁾。

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¹³⁾。

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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

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 · C₂₄H₂₇N₅Na₂O₃ · 2¹/₂H₂O

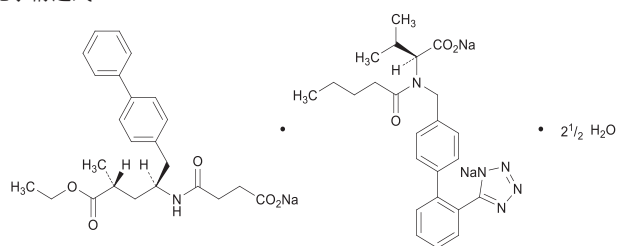
分子量

957.99

性状

白色の粉末である。

化学構造式



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エンレスト錠50mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈エンレスト錠100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [瓶、バラ]

〈エンレスト錠200mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) Akahori M, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017 ; 42 (3) : 407-416 [20200233]
- 2) Ayalasonmayajula S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2017 ; 56 (12) : 1461-1478 [20200234]
- 3) 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]
- 4) Ayalasonmayajula S, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017 ; 42 (2) : 309-318 [20200236]
- 5) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VAL489A1102試験） [20130476]
- 6) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VNP489A2106試験） [20200252]
- 7) 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]
- 8) 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]
- 9) 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]
- 10) 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]
- 11) 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]
- 12) Ksander GM, et al. : J. Med. Chem. 1995 ; 38 (10) : 1689-1700 [20200242]
- 13) von Lueder TG, et al. : Circ. Heart Fail. 2013 ; 6 (3) : 594-605 [20200243]
- 14) 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]
- 15) 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]
- 16) 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
（祝祭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

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2021年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

26.2 提携

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

(02)

