

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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 31.25mgEntresto Tablets
Entresto Granules

| | |
|-----------------------------|--|
| 剤形 | 錠：フィルムコーティング錠、粒状錠小児用：小型フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | エンレスト錠 50mg：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）を含有 エンレスト錠 100mg：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）を含有 エンレスト錠 200mg：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）を含有 エンレスト粒状錠小児用 12.5mg：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） エンレスト粒状錠小児用 31.25mg：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） |
| 一般名 | 和名：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（JAN） 洋名：Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | エンレスト錠 50mg・100mg・200mg エンレスト粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg 製造販売承認年月日：2020年6月29日 2024年3月26日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 2024年5月22日 販売開始年月日：2020年8月26日 2024年5月22日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売（輸入）：ノバルティス ファーマ株式会社 提携：大塚製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.pro.novartis.com/jp-ja/ 大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/ |

本IFは2025年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



0011498744338443

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実されるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|-------------------------|---|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 8 |
| I-1 開発の経緯 | 1 | (2)包装 | 9 |
| I-2 製品の治療学的特性 | 1 | (3)予備容量 | 9 |
| I-3 製品の製剤学的特性 | 2 | (4)容器の材質 | 9 |
| I-4 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | IV-11 別途提供される資材類 | 9 |
| I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | IV-12 その他 | 9 |
| (1)承認条件 | 2 | V. 治療に関する項目 | 10 |
| (2)流通・使用上の制限事項 | 2 | V-1 効能又は効果 | 10 |
| I-6 RMPの概要 | 3 | V-2 効能又は効果に関連する注意 | 11 |
| II. 名称に関する項目 | 4 | V-3 用法及び用量 | 12 |
| II-1 販売名 | 4 | (1)用法及び用量の解説 | 12 |
| (1)和名 | 4 | (2)用法及び用量の設定経緯・根拠 | 13 |
| (2)洋名 | 4 | V-4 用法及び用量に関連する注意 | 13 |
| (3)名称の由来 | 4 | V-5 臨床成績 | 16 |
| II-2 一般名 | 4 | (1)臨床データパッケージ | 16 |
| (1)和名(命名法) | 4 | (2)臨床薬理試験 | 23 |
| (2)洋名(命名法) | 4 | (3)用量反応探索試験 | 25 |
| (3)ステム | 4 | (4)検証的試験 | 33 |
| II-3 構造式又は示性式 | 4 | 1)有効性検証試験 | 33 |
| II-4 分子式及び分子量 | 4 | 2)安全性試験 | 63 |
| II-5 化学名(命名法)又は本質 | 4 | (5)患者・病態別試験 | 69 |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | (6)治療的使用 | 76 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 | 76 |
| III-1 物理化学的性質 | 5 | 2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 | 76 |
| (1)外観・性状 | 5 | (7)その他 | 76 |
| (2)溶解性 | 5 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 77 |
| (3)吸湿性 | 5 | VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 77 |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 | 5 | VI-2 薬理作用 | 77 |
| (5)酸塩基解離定数 | 5 | (1)作用部位・作用機序 | 77 |
| (6)分配係数 | 5 | (2)薬効を裏付ける試験成績 | 78 |
| (7)その他の主な示性値 | 5 | (3)作用発現時間・持続時間 | 82 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 83 |
| III-3 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | VII-1 血中濃度の推移 | 83 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | (1)治療上有効な血中濃度 | 83 |
| IV-1 剤形 | 6 | (2)臨床試験で確認された血中濃度 | 83 |
| (1)剤形の区別 | 6 | (3)中毒域 | 85 |
| (2)製剤の外観及び性状 | 6 | (4)食事・併用薬の影響 | 86 |
| (3)識別コード | 6 | VII-2 薬物速度論的パラメータ | 89 |
| (4)製剤の物性 | 6 | (1)解析方法 | 89 |
| (5)その他 | 7 | (2)吸収速度定数 | 89 |
| IV-2 製剤の組成 | 7 | (3)消失速度定数 | 89 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 | 7 | (4)クリアランス | 89 |
| (2)電解質等の濃度 | 7 | (5)分布容積 | 89 |
| (3)熱量 | 7 | (6)その他 | 89 |
| IV-3 添付溶液の組成及び容量 | 7 | VII-3 母集団(ポピュレーション)解析 | 89 |
| IV-4 力価 | 7 | (1)解析方法 | 89 |
| IV-5 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | (2)パラメータ変動要因 | 90 |
| IV-6 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | VII-4 吸収 | 90 |
| IV-7 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | | |
| IV-8 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 8 | | |
| IV-9 溶出性 | 8 | | |
| IV-10 容器・包装 | 8 | | |

| | | | | |
|---------|-----------------------------------|-----|-------------|-----|
| VII-5 | 分布 | 90 | (6)局所刺激性試験 | 120 |
| | (1)血液-脳関門通過性 | 90 | (7)その他の特殊毒性 | 120 |
| | (2)血液-胎盤関門通過性 | 91 | | |
| | (3)乳汁への移行性 | 91 | | |
| | (4)髄液への移行性 | 91 | | |
| | (5)その他の組織への移行性 | 92 | | |
| | (6)血漿蛋白結合率 | 93 | | |
| VII-6 | 代謝 | 94 | | |
| | (1)代謝部位及び代謝経路 | 94 | | |
| | (2)代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 | 95 | | |
| | (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 95 | | |
| | (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 95 | | |
| VII-7 | 排泄 | 96 | | |
| VII-8 | トランスポーターに関する情報 | 96 | | |
| VII-9 | 透析等による除去率 | 96 | | |
| VII-10 | 特定の背景を有する患者 | 97 | | |
| VII-11 | その他 | 99 | | |
| VIII | 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 100 | | |
| VIII-1 | 警告内容とその理由 | 100 | | |
| VIII-2 | 禁忌内容とその理由 | 100 | | |
| VIII-3 | 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 100 | | |
| VIII-4 | 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 100 | | |
| VIII-5 | 重要な基本的注意とその理由 | 101 | | |
| VIII-6 | 特定の背景を有する患者に関する注意 | 102 | | |
| | (1)合併症・既往歴等のある患者 | 102 | | |
| | (2)腎機能障害患者 | 103 | | |
| | (3)肝機能障害患者 | 104 | | |
| | (4)生殖能を有する者 | 104 | | |
| | (5)妊婦 | 105 | | |
| | (6)授乳婦 | 105 | | |
| | (7)小児等 | 105 | | |
| | (8)高齢者 | 106 | | |
| VIII-7 | 相互作用 | 107 | | |
| | (1)併用禁忌とその理由 | 107 | | |
| | (2)併用注意とその理由 | 108 | | |
| VIII-8 | 副作用 | 110 | | |
| | (1)重大な副作用と初期症状 | 110 | | |
| | (2)その他の副作用 | 111 | | |
| VIII-9 | 臨床検査結果に及ぼす影響 | 114 | | |
| VIII-10 | 過量投与 | 114 | | |
| VIII-11 | 適用上の注意 | 115 | | |
| VIII-12 | その他の注意 | 115 | | |
| | (1)臨床使用に基づく情報 | 115 | | |
| | (2)非臨床試験に基づく情報 | 115 | | |
| IX | 非臨床試験に関する項目 | 116 | | |
| IX-1 | 薬理試験 | 116 | | |
| | (1)薬効薬理試験 | 116 | | |
| | (2)安全性薬理試験 | 116 | | |
| | (3)その他の薬理試験 | 116 | | |
| IX-2 | 毒性試験 | 117 | | |
| | (1)単回投与毒性試験 | 117 | | |
| | (2)反復投与毒性試験 | 117 | | |
| | (3)遺伝毒性試験 | 118 | | |
| | (4)がん原性試験 | 118 | | |
| | (5)生殖発生毒性試験 | 119 | | |
| X | 管理的事項に関する項目 | 121 | | |
| X-1 | 規制区分 | 121 | | |
| X-2 | 有効期間 | 121 | | |
| X-3 | 包装状態での貯法 | 121 | | |
| X-4 | 取扱い上の注意 | 121 | | |
| X-5 | 患者向け資材 | 121 | | |
| X-6 | 同一成分・同効薬 | 121 | | |
| X-7 | 国際誕生年月日 | 121 | | |
| X-8 | 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 121 | | |
| X-9 | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 121 | | |
| X-10 | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 121 | | |
| X-11 | 再審査期間 | 122 | | |
| X-12 | 投薬期間制限に関する情報 | 122 | | |
| X-13 | 各種コード | 122 | | |
| X-14 | 保険給付上の注意 | 122 | | |
| XI | 文献 | 124 | | |
| XI-1 | 引用文献 | 124 | | |
| XI-2 | その他の参考文献 | 126 | | |
| XII | 参考資料 | 127 | | |
| XII-1 | 主な外国での発売状況 | 127 | | |
| XII-2 | 海外における臨床支援情報 | 134 | | |
| XIII | 備考 | 138 | | |
| XIII-1 | 調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報 | 138 | | |
| | (1)粉碎 | 138 | | |
| | (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 138 | | |
| XIII-2 | その他の関連資料 | 138 | | |

略語表

| 略語 | 省略していない表現 (英語) | 略語内容 |
|-----------------------|---|-----------------------------------|
| ABPM | ambulatory blood pressure monitoring | 自由行動下血圧測定 |
| ACE | angiotensin converting enzyme | アンジオテンシン変換酵素 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| ANP | atrial natriuretic peptide | 心房性ナトリウム利尿ペプチド |
| ARB | angiotensin II receptor blocker | アンジオテンシンII受容体拮抗薬 |
| ARNI | angiotensin receptor neprilysin inhibitor | アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AT ₁ | angiotensin II type 1 | アンジオテンシンIIタイプ1 |
| AUC | area under the drug plasma concentration-time curve | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-24h} | area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h) | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~24時間) |
| AUC _{inf} | area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity) | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大) |
| AUC _{last} | area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time) | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点) |
| AUC _{tau} | area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval | 投与間隔における血漿中薬物濃度曲線下面積 |
| AUC _{tau,ss} | steady state area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval | 定常状態時の投与間隔における血漿中薬物濃度曲線下面積 |
| BA | bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| BCRP | breast cancer resistance protein | 乳癌耐性蛋白質 |
| BMI | body mass index | 体格指数 [体重 kg/(身長 m) ²] |
| BNP | brain natriuretic peptide | 脳性ナトリウム利尿ペプチド |
| BUN | blood urea nitrogen | 血中尿素窒素 |
| CEC | Clinical Endpoint Adjudication Committee | エンドポイント判定委員会 |
| C _{cr} | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| cGMP | cyclic guanosine monophosphate | 環状グアノシンーリン酸 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| C _{max} | maximal drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| C _{max,ss} | steady state maximal drug plasma concentration | 定常状態における最高血漿中薬物濃度 |
| C _{min,ss} | steady state minimum drug plasma concentration | 定常状態における最低血漿中薬物濃度 |
| CT | computerized tomography | コンピュータ断層撮影 |
| C _{trough} | trough drug plasma concentration | トラフ時の血漿中薬物濃度 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| EAIR | exposure-adjusted incidence rate | — |
| ECMO | extracorporeal membrane oxygenation | 体外膜型人工肺 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| hERG | human ether-à-go-go related gene | ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 |
| HF | heart failure | 心不全 |
| HFpEF | heart failure with preserved ejection fraction | LVEF の保たれた心不全 |
| HFrEF | heart failure with reduced ejection fraction | LVEF の低下した心不全 |
| IC ₅₀ | half maximal inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| KCCQ | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire | — |

| | | |
|---------------------|--|--|
| LOCF | last observation carried forward | — |
| LVEF | left ventricular ejection fraction | 左室駆出率 |
| LVSD | left ventricular systolic dysfunction | 左室収縮機能障害 |
| maDBP | mean ambulatory diastolic blood pressure | 自由行動下測定による平均拡張期血圧 |
| maSBP | mean ambulatory systolic blood pressure | 自由行動下測定による平均収縮期血圧 |
| MDRD | modification of diet in renal disease | — |
| MRA | mineralocorticoid receptor antagonist | ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴映像法 |
| MRP | multidrug resistance protein | 多剤耐性関連蛋白質 |
| msDBP | mean sitting diastolic blood pressure | 平均坐位拡張期血圧 |
| msSBP | mean sitting systolic blood pressure | 平均坐位収縮期血圧 |
| MUGA | multiple gated acquisition scan | マルチゲートスキャン |
| NEP | neprilysin | ネプリライシン |
| NP | natriuretic peptide | ナトリウム利尿ペプチド |
| NT-proBNP | N-terminal-pro natriuretic peptide | 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/N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド |
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |
| OAT | organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| OCT | organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory | — |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity | — |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖蛋白質 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| RAAS | renin-angiotensin-aldosterone system | レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 |
| Racc | accumulation ratio | 累積係数 |
| RAN | randomized population | ランダム化集団 |
| SAF | safety analysis population | 安全性解析対象集団 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| T _{1/2} | elimination half life | 消失半減期 |
| T _{max} | time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |
| T _{max,ss} | steady state time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration | 定常状態における最高血漿中薬物濃度到達時間 |
| T/P | trough/peak | トラフ/ピーク |
| TWA | time-weighted average | 時間加重平均 |
| UNOS | United Network for Organ Sharing | 全米臓器配分ネットワーク |
| VAD | ventricular assistance device | 補助人工心臓 |
| V _z /F | apparent distribution volume | 見かけの分布容積 |

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

エンレスト（一般名：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物）は、Novartis 社（スイス）が創製した「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あり、1 剤でネプリライシン（NEP）阻害作用とアンジオテンシンⅡタイプ 1（AT₁）受容体拮抗作用の 2 つの薬理作用を発揮する。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 NEP 及び AT₁ 受容体を阻害する。NEP はナトリウム利尿ペプチドを分解する酵素として知られているが、サクビトリルの代謝物である sacubitrilat が NEP を阻害することにより、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、抗肥大作用、抗線維化作用、及び血管拡張作用などの多面的な作用を示す。また、バルサルタンは AT₁ 受容体を阻害し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）による、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。

心不全はすべての心疾患の終末的な病態で、慢性・進行性に経過して死に至る、難治性・致死性の疾患である。心不全患者の生命予後は不良で、致死的不整脈、突然死の頻度も高いとされている。また、呼吸困難・倦怠感や浮腫等の症状の出現により、生活の質（QOL）の低下が生じ、生活が著しく障害される疾患でもある。

心不全の患者数は生活習慣病の増加を背景とした虚血性心疾患の増加とその急性期治療成績の向上、及び高齢化を主な理由として近年急速に増加しており、今後も増加が続くことが懸念され、医療資源及び医療財政上の大きな負担となっている。心不全患者の死亡率、入院率は依然として高く、生命予後改善、入院の負担が軽減でき、かつ忍容性に優れた新規作用機序を有する心不全治療薬が望まれてきた。

エンレストは前述の多面的な作用が期待されることから、「慢性心不全」を目標適応症として臨床開発に着手した。海外では左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とし、標準治療のひとつであるエナラプリルを対照薬とした海外第Ⅲ相臨床試験（PARADIGM-HF、B2314 試験）において有効性・安全性が示され、2015 年 7 月に最初に米国で承認された。国内においても、本剤の臨床試験（PARALLEL-HF、B1301 試験）を実施し、有効性・安全性を検討したうえで、2019 年 7 月に承認申請を行い、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。」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

エンレストはその作用機序から、小児慢性心不全にも有効性が期待できると考え、開発に着手した。左室収縮機能障害（LVSD）による小児慢性心不全患者を対象に臨床試験（PANORAMA-HF、B2319 試験）を実施し、有効性・安全性を確認したうえで小児の用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請を行い、2024 年 2 月に承認された。

成人の患者には錠剤を使用する一方で、小児用の製剤として粒状錠を開発し、欧州で 2023 年 5 月に承認され、国内においては 2024 年 3 月に製造販売承認を取得した。

一方、高血圧治療ではいまだ降圧目標達成率が十分ではないという問題があり、NEP と RAAS を同時に阻害することによる降圧効果、さらには前述の多面的な作用から、「高血圧症」の臨床開発を行い、海外では 2021 年 3 月にロシアで初めて承認された。国内においては、本剤の臨床試験 A1306 試験を実施し、有効性・安全性を確認したうえで、2020 年 11 月に承認申請を行い、2021 年 9 月に「高血圧症」として効能追加が承認された。

I-2. 製品の治療学的特性

- 成人 HFrEF 患者における心血管死及び心不全による初回入院のイベントリスク減少の有効性が示されている。（海外第Ⅲ相臨床試験、PARADIGM-HF、B2314 試験、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 小児慢性心不全患者において、臨床症状及び機能評価項目で臨床的に意味のあるベースラインからの改善が示されている。（国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験、PANORAMA-HF、B2319 試験、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 本態性高血圧患者において 1 日 1 回の投与による降圧効果が確認されている。（国内第Ⅲ相臨床試験、A1306 試験など「V-5. (4) 検証的試験」の

- I-3. 製品の製剤学的特性
- 項参照)
 - NEP 及び AT₁ 受容体を阻害することによりナトリウム利尿ペプチドの作用亢進と RAAS 抑制作用をもたらす。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
 - 粒状錠小児用はカプセル型容器に充填したあと、PTP 包装している。（「IV-10. 容器・包装」の項、「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）
- I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|----|--|
| 医薬品リスク管理計画 (RMP) | 有 | 「I-6. RMP の概要」の項参照 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 有 | <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材：エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために（慢性心不全） 患者向け資材：エンレスト®錠 はじめてガイド〔成人用〕（慢性心不全） 患者向け資材：エンレスト®錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕（慢性心不全） 医療従事者向け資材：エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために（高血圧症）（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照） |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（保医発 0326 第 6 号：令和 6 年 3 月 26 日） 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発 0521 第 1 号：令和 6 年 5 月 21 日） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照） |

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。
 （「I-6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2025年5月）

| 1.1 安全性検討項目 | | |
|---|--|---|
| 【重要な特定されたリスク】 | | 【重要な潜在的リスク】 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・低血圧 ・腎機能障害／腎不全 ・高カリウム血症 ・血管浮腫 ・肝炎 ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺炎 ・低血糖 ・横紋筋融解症 ・中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑 ・天疱瘡／類天疱瘡 ・胚・胎児毒性 | <ul style="list-style-type: none"> ・脱水 ・カプセル型容器の誤投与（粒状錠小児用） |
| | | 【重要な不足情報】 |
| なし | | |
| 1.2 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 [CLCZ696A1402（高血圧症）] ・特定使用成績調査 [CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）] |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全） ・患者向け資材（エンレスト錠 はじめてガイド〔成人用〕）の作成・配布（慢性心不全） ・患者向け資材（エンレスト錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布（慢性心不全） ・医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症） |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Entresto® Tablets
Entresto® Granules for Pediatric

(3) 名称の由来

Entrust（信頼できる薬剤）に由来

II-2. 一般名

(1) 和名（命名法）

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（JAN）

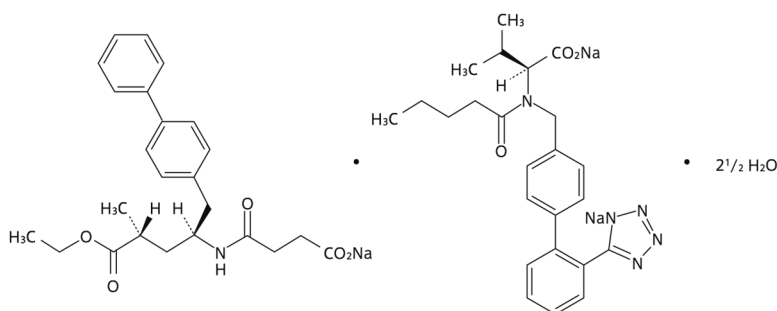
(2) 洋名（命名法）

Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate（JAN）

(3) ステム

endopeptidase inhibitors : -tril
angiotensin II receptor antagonists : -sartan

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{24}H_{28}NNaO_5 \cdot C_{24}H_{27}N_5Na_2O_3 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$
分子量：957.99

II-5. 化学名（命名法）又は本質

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

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：サクビトリルバルサルタン
略号：LCZ
治験番号：LCZ696

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の各種溶媒に対する溶解度 (25°C)

| 溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | |
|--------------|-------------|-----------|
| | バルサルタン構造部 | サクビトリル構造部 |
| アセトニトリル | 1.9 | 1.9 |
| 水 | >100 | >100 |
| リン酸緩衝液 pH6.8 | >50 | >50 |
| エタノール (無水) | >50 | >50 |

(3) 吸湿性

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の 1%水溶液の 22~25°Cにおける pH は 8.2 である。

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物は、相対湿度 60%を超えると非常に吸湿性が高くなる。

(4) 融点 (分解点)、
沸点、凝固点

融点：136°C付近

(5) 酸塩基解離定数

バルサルタン構造部：pKa=3.9、4.7
サクビトリル構造部：pKa=4.6

(6) 分配係数

バルサルタン構造部：logD=-1.49 (n-オクタノール/pH 7.4 緩衝液)
サクビトリル構造部：logD=1.29 (n-オクタノール/pH6.8 緩衝液)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -40.3^\circ$ (10mg/mL、メタノール)

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の安定性試験結果

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---------------------------------------|--------------|-------|---------|
| 長期保存試験 | 30°C/75%RH | ポリエチレン袋/アルミ袋 | 36 カ月 | 規格内であった |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | ポリエチレン袋/アルミ袋 | 6 カ月 | 規格内であった |
| 苛酷試験 | 60°C/<30%RH | 無包装 | 1 カ月 | 規格内であった |
| 光安定性試験 | 120 万 Lux·h ≥200W·h/m ² | 無包装 | — | 規格内であった |

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法など
定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目









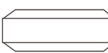
IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

エンレスト錠 50mg・100mg・200mg
フィルムコーティング錠

エンレスト粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg
小型フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

| | | | | |
|---------------------|---------|--|---|---|
| エンレスト錠 50mg | 性状 | 青紫白色の楕円形のフィルムコーティング錠 | | |
| | 外形 |  |  |  |
| | 大きさ (約) | 長径：13.1mm、短径：5.2mm、厚さ：3.6mm、質量：0.208g | | |
| エンレスト錠 100mg | 性状 | 微黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠 | | |
| | 外形 |  |  |  |
| | 大きさ (約) | 長径：13.1mm、短径：5.2mm、厚さ：3.7mm、質量：0.208g | | |
| エンレスト錠 200mg | 性状 | うすい赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠 | | |
| | 外形 |  |  |  |
| | 大きさ (約) | 長径：15.1mm、短径：6.0mm、厚さ：5.4mm、質量：0.412g | | |
| エンレスト粒状錠小児用 12.5mg | 性状 | 白色～微黄色の円形の小型フィルムコーティング錠 | | |
| | 外形 | 直径：2.0mm、厚さ：2.2mm | | |
| 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 | | |
| | 外形 | 直径：2.0mm、厚さ：2.2mm | | |

(3) 識別コード

| 販売名 | 識別コード | 記載場所 |
|---------------------|---------|------------------|
| エンレスト錠 50mg | NVR LZ | 錠剤 |
| エンレスト錠 100mg | ♁L | 錠剤 |
| エンレスト錠 200mg | NVR L11 | 錠剤 |
| エンレスト粒状錠小児用 12.5mg | 04 | カプセル型容器の白色キャップ部 |
| | NVR | カプセル型容器の無色透明ボディ部 |
| エンレスト粒状錠小児用 31.25mg | 10 | カプセル型容器の黄色キャップ部 |
| | NVR | カプセル型容器の無色透明ボディ部 |

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | 有効成分（1錠中） | 添加剤 |
|-----------------|--|---|
| エンレスト錠 50mg | 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) | セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、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、三二酸化鉄、酸化鉄 |
| エンレスト錠 100mg | 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) | セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、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、三二酸化鉄 |
| エンレスト錠 200mg | 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) | セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、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、三二酸化鉄、酸化鉄 |

| | 有効成分 (カプセル型容器 1個中) | 添加剤 |
|-----------------------------|--|---|
| エンレスト 粒状錠 小児用 12.5mg | 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) | 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 |
| エンレスト 粒状錠 小児用 31.25mg | 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) | 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 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

立体異性体、分解物

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

錠 50mg・100mg・200mg

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---------------------------------------|----------------|-------|---------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | ポリエチレン瓶※又は PTP | 36 カ月 | 規格内であった |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | ポリエチレン瓶※又は PTP | 6 カ月 | 規格内であった |
| 苛酷試験 | 50℃ | ポリエチレン瓶※又は PTP | 1 カ月 | 規格内であった |
| 光安定性試験 | 120 万 Lux・h ≥200W・h/m ² | 無包装 | — | 規格内であった |

測定項目：性状、溶出性、類縁物質、含量等

※ ポリエチレン瓶包装は錠 100mg のみ

錠 100mg のその他の安定性については「X III-2. その他の関連資料」の項参照

粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---------------------------------------|---------------|----------------|---------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | カプセル型容器及び PTP | 24 カ月 (継続中) | 規格内であった |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | カプセル型容器及び PTP | 6 カ月 | 規格内であった |
| 光安定性試験 | 120 万 Lux・h ≥200W・h/m ² | カプセル型容器 | — | 規格内であった |

測定項目：性状、溶出性、類縁物質、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

錠 50mg・100mg・200mg：日局溶出試験法第 2 法（パドル法）
粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg：日局溶出試験法第 1 法（回転バスケット法）
・液量：900mL
・回転数：50rpm
・試験液：pH6.8 のリン酸緩衝液

錠 100mg：「X III-2. その他の関連資料」の項参照

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

錠 50mg・100mg・200mg
該当しない

粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg
本剤は、カプセル型容器に充填したあと、PTP 包装している。カプセル型容器は計数を補助する目的で用いており、服用はしない。

(2) 包装

錠 50mg：100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]
錠 100mg：100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]
500 錠 [瓶、バラ]
錠 200mg：100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]
500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

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]
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]
患者向け資材を同梱（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

| | |
|-------------------|---|
| (3) 予備容量 | 該当しない |
| (4) 容器の材質 | <p>錠 50mg・100mg・200mg PTP：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔 瓶：高密度ポリエチレン瓶（ポリプロピレンキャップを含む）</p> <p>粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg カプセル型容器：ヒプロメロース、酸化チタン、酸化鉄（31.25mgのみ） PTP：ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔</p> |
| IV-11. 別途提供される資材類 | 該当しない |
| IV-12. その他 | 該当資料なし |

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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

(解説)

〈慢性心不全〉

成人

本剤は、主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受容体拮抗薬を含む慢性心不全に関する既存治療下の左室駆出率 (LVEF) の低下した慢性心不全 (HFrEF) 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (B2314 試験、以下 PARADIGM-HF) 及び国内第Ⅲ相試験 (B1301 試験、以下 PARALLEL-HF) に基づき効能又は効果を設定した (「V-5. 臨床成績」の項参照)。

PARADIGM-HF では、心血管死及び心不全による初回入院のイベントリスク減少の有効性と安全性が示されている。日本人患者においても PARADIGM-HF で示された有効性・安全性について同様の傾向であることを示す目的で PARALLEL-HF を計画・実施した。PARALLEL-HF においては、本剤群とエナラプリル群で主要複合エンドポイントに差は認められなかったが、主要評価項目に対する事後解析等を行い、得られた結果を総合的に判断した結果、日本人患者においても本剤により心不全に対する一定の有効性が期待できると考えられた。

以上より、効能又は効果を「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。」と設定した。

小児

小児慢性心不全に対しては、生後 1 ヶ月以上の左室収縮機能障害 (LVSD) による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 (B2319 試験、以下 PANORAMA-HF) 及び成人の HFrEF 患者を対象とした PARADIGM-HF に基づき効能又は効果を設定した。(「V-5. 臨床成績」の項参照)

PANORAMA-HF の主要評価項目である Global rank endpoint では実薬対照のエナラプリルを上回る統計学的有意性は達成されなかったが、有効性データ全体として、様々な臨床症状及び機能評価項目 (NYHA/Ross 機能分類、PGIS 等) で臨床的に意味のあるベースラインからの改善が示された。

また、小児慢性心不全においても NT-proBNP 値の低下がみられ、小児及び成人ともに NT-proBNP 値の変化量と臨床イベント発現リスクとの間に関連性が認められたこと等から、NT-proBNP をブリッジングバイオマーカーとして成人 HFrEF 患者で確立されたエンレストの臨床的ベネフィットを小児慢性心不全患者に外挿することは妥当であると考えた。

なお、小児では、国内で小児慢性心不全に対して承認された薬剤はなく、成人のように標準的治療を受けている患者に限定する必要はないと考え、効能又は効果は成人と小児を分けて設定した (「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)。また、1 歳未満の被験者は少なく (PANORAMA-HF 第 2 期でエンレストの投与を受けた被験者は 5 例)、これらの患者におけるエンレストの有益性について結論付けることは困難であったことから、投与対象は 1 歳以上とし、用法及び用量の項でその旨を記載した。

以上より、効能又は効果を「慢性心不全」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

〈高血圧症〉

軽症又は中等症の高血圧患者に加え、高齢者の高血圧患者、高齢で脈圧の高い高血圧患者、腎機能障害を伴う高血圧患者、及び重症の高血圧患者での本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能又は効果を「高血圧症」と設定した（「V-5. 臨床成績」の項参照）。

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。

（解説）

5.1 本剤を成人の慢性心不全患者に使用する場合は、ACE阻害薬又はARBの前治療により忍容性が確認された患者に、ACE阻害薬又はARBから切り替えて投与する薬剤であることから、設定した。

5.2、5.4 本剤を慢性心不全患者に使用する場合は、適応患者を適切に選択する必要があることから、設定した。

5.3 国内で小児慢性心不全に対して承認された薬剤はなく、PANORAMA-HFにおいてACE阻害薬又はARBの前治療のない患者でも有効性及び安全性の懸念は示されなかったことから、小児ではACE阻害薬又はARBを投与されていない患者を投与対象に含め、患者の状態を観察し、慎重に投与するよう注意喚起した。

5.5 短期比較対照試験において、本剤投与による低血圧関連事象の発現割合は低く、プラセボ群やオルメサルタン群と比較して発現割合が高い傾向は認められなかった。しかしながら、本剤の薬理作用及び既存のRAAS阻害薬による単独療法よりも強い降圧効果を示したことを踏まえ、設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(解説)

粒状錠使用時の用量早見表は、「XⅢ-2. その他の関連資料」の項に掲載した。なお、小児慢性心不全に対し錠剤や粒状錠小児用で投与できない場合は、懸濁液に調製して交付する（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈慢性心不全〉

成人

本剤は PARALLEL-HF で示された有効性が PARADIGM-HF と同様の傾向であったことから、欧米と同様に目標用量を 200mg に設定した。日本人心不全患者での本剤の投与経験は 50mg 1 日 2 回開始に限られることから、開始用量は 50mg 1 日 2 回と設定した。

漸増方法については、海外第Ⅱ相試験（B2228 試験、以下 TITRATION）を参考に、PARALLEL-HF では、50mg 1 日 2 回から 200mg 1 日 2 回まで 6 週間で漸増（50mg 1 日 2 回 2 週間、100mg 1 日 2 回 4 週間）と設定した結果、試験全体での安全性及び忍容性は良好であった。よって、50mg 1 日 2 回から 100mg 1 日 2 回の増量、100mg 1 日 2 回から 200mg 1 日 2 回の増量のいずれの場合も、2～4 週間で倍増して、忍容性が認められる場合は目標用量である 200mg 1 日 2 回まで増量する。

小児

小児患者に対する目標用量は成人患者における目標用量である 200mg と同程度の曝露量が期待できる 3.1mg/kg を 1 日 2 回とし（「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）、漸増方法は、PANORAMA-HF で用いた用量漸増法に従い設定した。海外では開始用量、漸増用量、及び目標用量をそれぞれ 1.6mg/kg、2.3mg/kg、及び 3.1mg/kg（1 日 2 回）に設定し、服薬時の利便性等を考慮して、体重 40kg 以上の患者に対しては固定用量を設定した。国内における成人慢性心不全に対する開始用量を考慮し、国内の小児慢性心不全に対する用法及び用量としては、すべての体重カテゴリーで外国よりも 1 段階低い開始用量を設定した。

〈高血圧症〉

海外で実施した用量設定試験（A2201 試験）、及び日本人を含むアジア人で検討された用量設定試験（A2219 試験）において、100mg、200mg、及び 400mg 各群の T/P 比はいずれも 0.5 を上回っており、A2219 試験及び国内検証試験（A1306 試験）では、いずれも 1 日 1 回投与で 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）により 24 時間にわたる安定した降圧効果が得られていた。用量について、A2219 試験では、100mg もプラセボに対する有意な降圧効果を確認しているが、ABPM による平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量は 100mg と比較して 200mg の方が大きく、平均坐位収縮期血圧（msSBP）/平均坐位拡張期血圧（msDBP）の血圧コントロール率、msSBP のレスポンス率も、用量の増加に伴い上昇していた。更に、A1306 試験では最終評価時の msSBP 及び msDBP に加え、ABPM による maSBP 及び平均拡張期血圧（maDBP）のベースラインからの変化量、msSBP/msDBP の血圧コントロール率、msSBP のレスポンス率を指標とした降圧効果について、本剤 400mg で 200mg を上回る効果が確認された。また A2219 試験を完了した被験者を対象に継続して実施された A2219E1 試験では 200mg で開始した患者のうち 100mg に減量した被験者及び 400mg に増量した被験者はそれぞれ全体の約 4% 及び約 60% であった。忍容性も良好で用量増加に伴う有害事象発現の増加も認められなかった。これらの結果より、成人の通常用量は 200mg 1 日 1 回、最大用量は 400mg 1 日 1 回とした。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

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 90 mL/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]

（解説）

本剤を成人の慢性心不全患者に使用する場合の増量可否の判断にあたり、患者の状態を十分に観察し、慎重に判断することが適切と考えられる患者について記載した。

PARALLEL-HF、PARADIGM-HF、海外第Ⅱ相試験（B2214 試験、PARAMOUNT）、TITRATION による心不全（HF）併合データでは、腎機能障害に関連する有害事象のほとんどが軽度又は中等度であったものの、部分集団解析によると腎機能の障害度（重症度）が高いほど、腎機能障害に関連する有害事象の発現率が高かった。また、重度の腎機能障害患者（推算糸球体濾過量：eGFR < 30mL/min/1.73m²）の被験者数は少なく、使用経験は限られている。さらに、重度の腎機能障害患者では、健康被験者と比べてサクビトリルの活性代謝物である sacubitrilat の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）が約 2.7 倍に増加したことから（A2205 試験、「VII-10.1）②重度の腎機能障害患者での薬物動態」の項参照）、これらの患者では本剤の曝露量が増加するおそれがある。

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）では、健康被験者と比べてサクビトリル、sacubitrilat 及びバルサルタンの AUC が、それぞれ約 3.4 倍、約 1.9 倍及び約 2.1 倍に増加した（B2203 試験、「VII-10.2）肝機能障害患者での薬物動態」の項参照）。よって、これらの患者では本剤の曝露量が増加するおそれがある。

PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF では、ベースラインの収縮期血圧が低いほど低血圧に関連する有害事象の発現率は高くなる傾向がみられている。小児慢性心不全患者においても、PANORAMA-HF で示されたエンレストの安全性は、成人慢性心不全と概ね同様であったことから、同じ注意を適用した。

〈慢性心不全〉

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 ヶ月以上 19 ヶ月未満：31mL/min/1.73m ² ・ 19 ヶ月以上 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。

（解説）

本剤を慢性心不全患者に使用する場合の増量可否の判断の目安として、PARALLEL-HF（成人）及び PANORAMA-HF（小児）で用いた増量時の基準を記載した。

〈慢性心不全〉

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]

（解説）

小児では疾患の状態が変動しやすく、また治療薬の変更時には一時的な効果の減弱による状態悪化も懸念される。PANORAMA-HF では ACE 阻害薬又は ARB が投与されていた患者は 1.6mg/kg を 1 日 2 回で投与を開始した（ACE 阻害薬又は ARB で治療されていない、あるいは低用量で治療中の患者では 0.8mg/kg から開始）ことから、患者の状態に応じて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考慮するよう記載した。

〈慢性心不全〉

- 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 を組み合わせて投与すること。
 - ・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]

（解説）

粒状錠小児用を用いて投与する場合は、粒単位での用量調整は行わないこと。最低用量は 12.5mg とし、12.5mg 又は 31.25mg の組み合わせで、25mg 以上の用量は、体重に応じた投与量と比べて生物学的同等性の許容域とされる±20%を大きく下回る範囲で設定できる。25mg 未満の用量でも、体重 12kg 以上の患者では開始用量から、体重 12kg 未満の患者では第 1 漸増用量 (1.6mg/kg) 以降、体重に応じた投与量に比べて約 30%の範囲で調整可能であるが、体重に応じた投与量と粒状錠で投与できる用量との乖離が大きい場合等、粒状錠での対応が難しいと考えられる場合は、錠剤を懸濁液に調製して交付すること。なお、漸増の過程で 50mg 以上を投与する場合には錠剤の使用も可能である。（「V-3. 用法及び用量」の項、「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

〈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]

（解説）

未治療の患者を含む一般的な高血圧患者に対する本剤の使用にあたり、医師に対して本剤の作用機序及び降圧効果等に関する留意を促し、患者の状態及び他の降圧薬による治療状況等を考慮した上で、適切に本剤適用の可否を判断、又は用量を選択する旨の注意喚起を行うことを目的として設定した。

〈高血圧症〉

- 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等は、患者の状態に応じて適切に用法及び用量を選択すること。

（解説）

慢性心不全を合併する高血圧患者には、本剤で治療中の高血圧患者が慢性心不全を合併した場合、本剤を用いて治療中の慢性心不全患者が高血圧症を合併した場合、あるいは両疾患が同時に診断された場合が含まれる。これらの患者において本剤を慢性心不全の治療に用いる場合には、慢性心不全に対する本剤の有効性が最大限得られるように、慢性心不全の用法及び用量が優先されるべきと考えられる。一方で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を鑑み、医師の判断により適切に用法及び用量を選択することが重要と考えられる。

V-5. 臨床成績
 (1) 臨床データパッケージ
 シ

◎：評価資料、○：参考資料

〈成人の慢性心不全〉

| 試験区分 | 試験番号 | 対象： 例数（日本人） | 試験デザイン | 目的 | 投与 | 資料区分 |
|----------------|-------|----------------|--|-----------------------------|---------------------------------------|------|
| 生物薬剤学試験 | | | | | | |
| 海外 第I相 | A2103 | 健康被験者：56例 | 単施設、ランダム化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与 | バルサルタンとの相対的バイオアベイラビリティ (BA) | 単回投与 | ○ |
| 海外 第I相 | B2107 | 健康被験者：36例 | 単施設、ランダム化、非盲検、3期クロスオーバー、単回投与 | 食事の影響 高脂肪食/低脂肪食 | 単回投与 | ◎ |
| 海外 第I相 | B2114 | 健康被験者：85例 | 単施設、ランダム化、非盲検、3期クロスオーバー、単回投与 | 生物学的同等性 | 単回投与 | ○ |
| 海外 第I相 | B2126 | 健康被験者：40例 | 単施設、ランダム化、4期クロスオーバー、単回投与 | 錠剤と粒状錠との相対的BA、粒状錠の食事の影響 | 単回投与 | ○ |
| 海外 第I相 | B2130 | 健康被験者：28例 | 単施設、ランダム化、非盲検、2群、2期クロスオーバー、単回投与 | 粒状錠の懸濁液と錠剤との相対的BA | 単回投与 | ○ |
| 臨床薬物動態 (PK) 試験 | | | | | | |
| 国内 第I相 | A1101 | 日本人健康男性被験者：50例 | 単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増、単回投与 | PK/安全性 日本食との食事の影響 | 単回投与 ただし、エンレスト200mgは7日間以上の間隔をあけて2回 | ◎ |
| 海外 第I相 | A2101 | 健康被験者：31例 | 単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2期並行群間、用量漸増、単回投与 | PK/安全性 | 単回投与 | ○ |
| 海外 第I相 | A2119 | 健康被験者：28例 | 単施設、非盲検、3期、反復投与 | アムロジピンとの薬物間相互作用 | 試験期1：5日間 試験期2：10日間 試験期3：5日間 | ○ |
| 海外 第I相 | A2120 | 健康被験者：28例 | 単施設、非盲検、3期、反復投与 | ヒドロクロロチアジドとの薬物間相互作用 | 試験期1：4日間 試験期2：5日間 試験期3：4日間 | ○ |
| 海外 第I相 | A2124 | 健康女性被験者：24例 | 単施設、非盲検、3期、反復投与 | 経口避妊薬との薬物間相互作用 | 試験期1：単回投与 試験期2：7日間 試験期3：単回投与 | ○ |

| | | | | | | |
|-------------|-------|---|-------------------------------|----------------------------------|---|---|
| 海外 第 I 相 | A2204 | 軽度腎機能障害患者：8 例 中等度腎機能障害患者：8 例 健康被験者：16 例 | 多施設共同、非盲検、並行群間 | 健康被験者と腎機能障害患者（軽度及び中等度）の比較 | 投与期：5 日間 | ◎ |
| 海外 第 I 相 | A2205 | 重度腎機能障害患者：6 例 健康被験者：6 例 | 多施設共同、非盲検、並行群間 | 健康被験者と腎機能障害患者（重度）の比較 | 投与期：5 日間 | ◎ |
| 海外 第 I 相 | B2105 | 健康男性被験者：4 例 | 単施設、非盲検、単回投与 | ¹⁴ C 標識体を用いたマスバランスの検討 | 単回投与 | ○ |
| 海外 第 I 相 | B2109 | 健康被験者 非高齢者：18 例 高齢者：18 例 | 単施設、非盲検、並行群間、単回投与 | 高齢者と非高齢者の比較及び性差 | 単回投与 | ◎ |
| 海外 第 I 相 | B2111 | 健康被験者：24 例 | 単施設、非盲検、2 期、反復投与 | ジゴキシンの薬物間相互作用 | 第1期：4日間 第2期：14日間 | ○ |
| 海外 第 I 相 | B2112 | 健康被験者：26 例 | 単施設、ランダム化、単盲検、2 期クロスオーバー、反復投与 | ワルファリンとの薬物間相互作用 | 第1期：10日間 第2期：10日間 | ○ |
| 海外 第 I 相 | B2113 | 健康被験者：28 例 | 単施設、非盲検、2 期、反復投与 | オメプラゾールとの薬物間相互作用 | 試験期1：単回投与 試験期2：5日間 | ○ |
| 海外 第 I 相 | B2115 | 中国人健康被験者 Part I：40 例、 Part II：28 例 | 単施設、非盲検、ランダム化、単回及び反復投与 | アトルバスタチンとの薬物間相互作用 | Part I：単回投与 Part II： 試験期1：5日間 試験期2：4日間 試験期3：5日間 | ○ |
| 海外 第 I 相 | B2116 | 健康被験者：28 例 | 単施設、非盲検、2 期、反復投与 | フロセミドとの薬物間相互作用 | 試験期1：単回投与 試験期2：5日間 (day 3～7) 単回投与 (day 8) | ○ |
| 海外 第 I 相 | B2122 | 日本人健康被験者：27 例 | 多施設共同、非盲検、3 期、反復投与 | メトホルミンとの薬物間相互作用、日本人の反復投与 | 試験期1：4日間 試験期2：5日間 試験期3：4日間 | ◎ |
| 海外 第 I 相 | B2125 | 健康被験者：28 例 | 単施設、非盲検、3 期、反復投与 | カルベジローレルとの薬物間相互作用 | 試験期1：5日間 試験期2：6日間 試験期3：5日間 | ○ |

| | | | | | | |
|--------------------------|-------|--|---|-----------------------------------|---|---|
| 海外 第 I 相 | B2132 | 健康被験者：26例 | 単施設、非盲検、5 期、反復投与 | シンバスタチ ンとの薬物間 相互作用 | 試験期1：単回投与 試験期2：5日間 試験期3：エンレ スト：2日間、 エンレスト朝投与1 時間後にシンバス タチン：単回投与 試験期4：エンレ スト2日間、 エンレスト朝投与2 時間後にシンバス タチン：単回投与 試験期5：エンレ スト2日間、 エンレスト朝投与時 にシンバスタチンを 併用：単回投与 | ○ |
| 海外 第 II 相 | B2203 | 軽度肝機能障害患 者：8例 中等度肝機能障害 患者：8例 健康被験者：16例 | 単施設、非盲検、並 行群間、単回投与 | 健康被験者と 肝機能障害患 者の比較 | 単回投与 | ◎ |
| 海外 第 II 相 | B2225 | 軽症又は中等症の 男性高血圧患者： 28例 | 単施設、非盲検、3 期、反復投与 | シルデナフィ ルとの薬物間 相互作用 | 試験期1：単回投与 試験期2：5日間 試験期3：単回投与 | ○ |
| 臨床薬力学 (PD) 試験及び PK/PD 試験 | | | | | | |
| 海外 第 I 相 | A2102 | 健康被験者：83例 | 単施設、ランダム 化、二重盲検、プラ セボ対照、並行群 間、用量漸増、単回 及び反復投与 | 単回、反復投 与、用量比例 性 | 単回投与期：単回 投与 反復投与期：14日間 | ○ |
| 海外 第 I 相 | A2126 | 健康被験者：43例 | 単施設、ランダム 化、二重盲検、プラ セボ対照、並行群 間、反復投与 | 脳脊髄液中の アミロイドβ への影響 | 14日間 | ○ |
| 海外 第 I 相 | B2123 | 健康男性被験者： 84例 | 単施設、ランダム 化、陽性対照薬及び プラセボ対照、部分 盲検、4期クロスオ ーバー、単回投与 | 心臓への影響 (QT 間隔) | 単回投与 | ◎ |
| 海外 第 II 相 | A2117 | 症状の安定した心 不全患者 漸増期：30例 維持期：30例 | 多施設共同、非盲 検、非対照 | 安全性、薬物 動態 | 漸増期：7日間 維持期：14日間 | ○ |
| 海外 第 II 相 | A2222 | アジア人の食塩感 受性高血圧患者： 72例 | 多施設共同、ランダ ム化、二重盲検、2 期クロスオーバー | 食塩感受性患 者における検 討 | 第1期：4週間 第2期：4週間 | ○ |
| 海外 第 II 相 | B2207 | 肥満を伴う高血圧 患者：98例 | 多施設共同、ランダ ム化、二重盲検、ダ ブルダミー、並行群 間比較 | インスリン感 受性及び脂質 代謝への影響 | 8週間 | ○ |
| 海外 第 II 相 | B2223 | 心不全患者及び高 血圧患者 心不全患者：16例 高血圧患者：16例 | 単施設、ランダム 化、二重盲検、実薬 対照、2期クロスオ ーバー、反復投与 | 患者における 利尿及び尿中 ナトリウム量 の検討 | 各試験期：7日間 | ○ |

| 慢性心不全を対象にした有効性及び安全性試験 | | | | | | |
|-----------------------|------------------------|--|----------------------------|------------|---|---|
| 海外 第Ⅱ相 | B2214 : PARAMOUNT | LVEFの保たれた心不全 (HFpEF) 患者 エンレスト投与群 : 149 例 バルサルタン投与群 : 152例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照 | 有効性、安全性 | 二重盲検治療期 : 36週間 (コア期間 : 12週間、継続投与期間 : 24週間) | ○ |
| 海外 第Ⅱ相 | B2228 : TITRATION | HFrEF患者 非盲検実薬投与観察期 : エンレスト投与 : 540例 ランダム化治療期 3週間漸増群 : 247例 6週間漸増群 : 251例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間 | 安全性 | 非盲検実薬投与観察期 : 5日間 ランダム化治療期 : 11 週間 (5 週目までは二重盲検、それ以降は単盲検) | ◎ |
| 国内 第Ⅲ相 | B1301 : PARALLEL-HF | HFrEF患者 主要パート 単盲検実薬投与観察期 : エンレスト投与 : 236例 二重盲検治療期 エンレスト投与群 : 112例 エナラプリル投与群 : 113例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照 | 有効性、安全性、PK | 主要パート 単盲検実薬投与観察期 : 2週間 二重盲検治療期 : event-driven 非盲検継続投与パート 非盲検継続投与期 : 市販製剤が国内で利用可能になるまで、又は最初の被験者が登録された日から2年のいずれか早い方 | ◎ |
| 海外 第Ⅲ相 | B2314 : PARADIGM-HF | HFrEF患者 単盲検実薬投与観察期 : エンレスト投与 : 9,419例 二重盲検治療期 : エンレスト投与群 4,209例 エナラプリル投与群 : 4,233例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照 | 有効性、安全性、PK | 単盲検実薬投与観察期 : 5~10週間 二重盲検治療期 : event-driven | ◎ |
| 国際共同 第Ⅲ相 | D2301 : PARAGON-HF | HFpEF 患者 単盲検実薬投与観察期 : エンレスト投与 : 5,205 例 (82 例) 二重盲検治療期 エンレスト投与群 : 2,419 例 (38 例) バルサルタン投与群 : 2,403 例 (41 例) | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照 | 有効性、安全性、PK | 単盲検実薬投与観察期 : 3~8 週間 二重盲検治療期 : event-driven | ◎ |

| | | | | | | |
|----------------|-----------------------------|---|--|------------------|---|---|
| 海外 第Ⅲb相 | B2317 : PARADIGM- OLE | B2314試験でランダム化され、かつ二重盲検下でエンレスト又はエナラプリルを投与された被験者：2,060例 | 多施設共同、非盲検、非対照 | 安全性 | 市販製剤が各国内で利用可能になるまで | ○ |
| 海外 第Ⅲb/Ⅳ相 | BUS01 : PIONEER-HF | 急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院HFrEF患者 エンレスト投与群：440例 エナラプリル投与群：441例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照 | 有効性、安全性 | 二重盲検治療期：8週間 非盲検継続投与期：4週間 | ○ |
| 海外 第Ⅳ相 | B2401 : TRANSITION | 急性非代償性心不全により入院し症状が安定した入院HFrEF患者： 入院中投与開始群：497例 退院後投与開始群：501例 ※治療期に移行した被験者数 | 多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間 | 安全性 | 治療期：10週間 継続投与期：16週間 | ○ |
| その他の有効性及び安全性試験 | | | | | | |
| 海外 第Ⅰ相 | VNP489A2102 | 軽症の高血圧患者：68例 | 多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 Part 1：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増 Part 2：ランダム化、二重盲検、2×2のクロスオーバー法 | 安全性、薬物動態、食事への影響 | Part 1：単回投与 Part 2：単回投与 | ○ |
| 海外 第Ⅰ相 | VNP489A2103 | 18～50歳の健康被験者：84例 | 単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 | 安全性、薬物動態、バイオマーカー | 単回投与期間0：F、G：1日 反復投与試験期1：A～E：14日間 F、G：13日間 反復投与試験期2：A～G：14日間 ※A～Gはコホートナンバー | ○ |

〈小児の慢性心不全〉

| | | | | | | |
|---------------|---------------------------|--|---|-------------------------------------|---|---|
| 海外 第Ⅰ相 | B2126 | 健康被験者（成人）： 40例 | 単施設、ランダム 化、非盲検、4群、4 期クロスオーバー、 単回投与 | 錠剤と粒状錠 との相対的 BA、粒状錠の 食事の影響 | 単回投与 | ◎ |
| 海外 第Ⅰ相 | B2130 (F2130) | 健康被験者（成人）： 28例 | 単施設、ランダム 化、非盲検、2群、2 期クロスオーバー、 単回投与 | 粒状錠の懸濁 液と錠剤との 相対的BA | 単回投与 | ○ |
| 国際共同 第Ⅱ/Ⅲ相 | B2319： PANORAMA- HF | LVSDによる小児 慢性心不全患者 (生後1ヵ月～18 歳未満)： 第1期：26例 Group1：9例 Group2：9例 Group3：8例 第2期：377例 エンレスト投与 群：187例（日本 人6例） エナラプリル投与 群：190例（日本 人6例） Group1：220例 Group2a：85例 Group3a：70例 | 多施設共同、ランダム 化、二重盲検、並 行群間、実薬対照 | 有効性、安全 性、PK/PD | 第1期：最大2回 の単回投与 第2期：52週間 | ◎ |
| 海外 第Ⅲ相 | B2314： PARADIGM- HF | HFrEF患者 (成人)：8442例 エンレスト投与群： 4209例 エナラプリル投与 群：4233例 | 多施設共同、ランダム 化、二重盲検、並 行群間、実薬対照 | 有効性、安全 性 | 単盲検実薬投与観 察期：5～10週間 二重盲検治療期： event-driven | ○ |

〈高血圧症〉

| 試験区分 | 試験番号 | 対象： 例数（日本人） | 試験デザイン | 目的 | 投与 | 資料 区分 |
|----------------------|---------|--|---|------------------|-----------------------------|----------|
| 高血圧症を対象にした有効性及び安全性試験 | | | | | | |
| 海外 第Ⅱ相 | A2201* | 軽症又は中等症の本 態性高血圧患者： 1,328例 | 多施設共同、ランダム 化、二重盲検、プ ラセボ、バルサルタン 及びサクビトリル 対照、並行群間 | 有効性、安全 性、用量設定 | 治療期：8週間 ランダム化退薬 期：1週間 | ◎ |
| 国際共同 第Ⅱ相 | A2216 | 高齢で脈圧の高い 本態性高血圧患 者：454例（6例） | 多施設共同、ランダム 化、二重盲検、実 薬対照、並行群間 | 有効性、安全 性 | 治療期：52週間 | ◎ |
| 国際共同 第Ⅱ相 | A2219E1 | A2219試験完了後の 本態性高血圧患者： 341例（157例） | 多施設共同、非盲 検、非対照 | 安全性、有効 性 | 治療期：52週間 | ◎ |
| 海外 第Ⅱ相 | A2224 | 脈圧の高い軽症又 は中等症の本態性 高血圧患者：115例 | 多施設共同、ランダム 化、二重盲検、実 薬対照、並行群間 | PD、安全性 | 治療期：52週間 | ○ |

| | | | | | | |
|---------------|--------|--|----------------------------------|--------------|-------------------------------|---|
| 国際共同 後期第Ⅱ相 | A2219* | 軽症又は中等症の本態性高血圧患者：389例（179例） | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 | 有効性、安全性、用量設定 | 治療期：8週間 退薬期：1週間 | ◎ |
| 海外 第Ⅱb相 | A2223* | 軽症又は中等症の本態性高血圧患者：907例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間 | 有効性、安全性、用量設定 | 治療期：8週間 | ◎ |
| 国内 第Ⅲ相 | A1304* | 腎機能障害を伴う高血圧患者：32例 | 多施設共同、非盲検、非対照 | 安全性、有効性、PK | 治療期：8週間 | ◎ |
| 国内 第Ⅲ相 | A1305 | 重症高血圧患者：35例 | 多施設共同、非盲検、非対照 | 安全性、有効性 | 治療期：8週間 | ◎ |
| 国内 第Ⅲ相 | A1306* | 軽症又は中等症の本態性高血圧患者：1,161例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間 | 有効性、安全性、PK | 治療期：8週間 | ◎ |
| 海外 第Ⅲ相 | A2315* | 軽症又は中等症の本態性高血圧患者：1,438例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間 | 有効性、安全性、PK | 二重盲検治療期：8週間 | ○ |
| 国際共同 第Ⅲ相 | A2316* | 高齢者の本態性高血圧患者：588例（224例） | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間 | 有効性、安全性 | 治療期：14週間 | ◎ |
| 海外 第Ⅲ相 | A2318* | オルメサルタン20mgで効果不十分な本態性高血圧患者：376例 | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間 | 有効性、安全性 | 単盲検実薬投与観察期：4週間 二重盲検治療期：8週間 | ○ |
| 国際共同 第Ⅲ相 | A2319* | アムロジピンで効果不十分な軽症又は中等症の本態性高血圧患者：266例（日本人63例） | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、アムロジピン併用対照、並行群間 | 有効性、安全性 | 単盲検実薬観察期：4週間 二重盲検治療期：8週間 | ◎ |

*慢性心不全承認時の臨床データパッケージに参考資料として含まれる

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験 (A1101 試験)¹⁾

20～45 歳の日本人健康男性被験者 50 例を対象に、エンレスト 20mg、80mg、200mg、400mg、及び 600mg^{注)} を単回投与した際の安全性を、プラセボを対照群として検証した。200mg 群は、空腹時と食後の各投与期で治験薬を 1 回ずつ投与し、そのほかの用量群は、空腹時の投与とした。有害事象発現率は、エンレスト群で 35.0% (14/40 例) であったが、いずれの有害事象も、用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった。食事の影響を検討した 200mg 群では、有害事象は空腹時投与で 25.0% (2/8 例)、食後投与で 37.5% (3/8 例) に発現した。報告された有害事象はすべて軽度で、一過性のものであった。

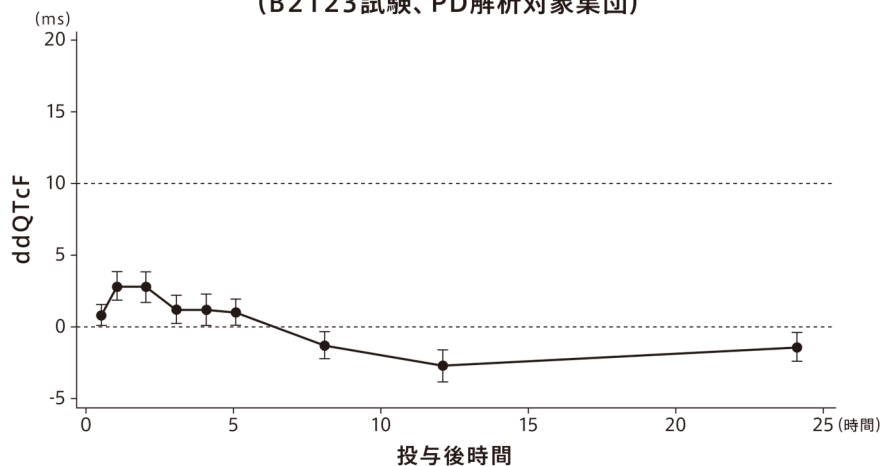
2) 海外第 I 相試験 (B2115 試験、外国人データ)²⁾

18～45 歳の健康被験者 28 例を対象に行った反復経口投与試験において、エンレスト 200mg を 1 日 2 回 5 日間 (ただし 5 日目は朝のみ) 投与した結果、反復投与時に有害事象が 14.3% (4/28 例) に 5 件発現し、その内訳は、腹痛及び下痢が各 2 件、眼瞼浮腫が 1 件であった。

3) 海外第 I 相試験 (B2123 試験、外国人データ)³⁾

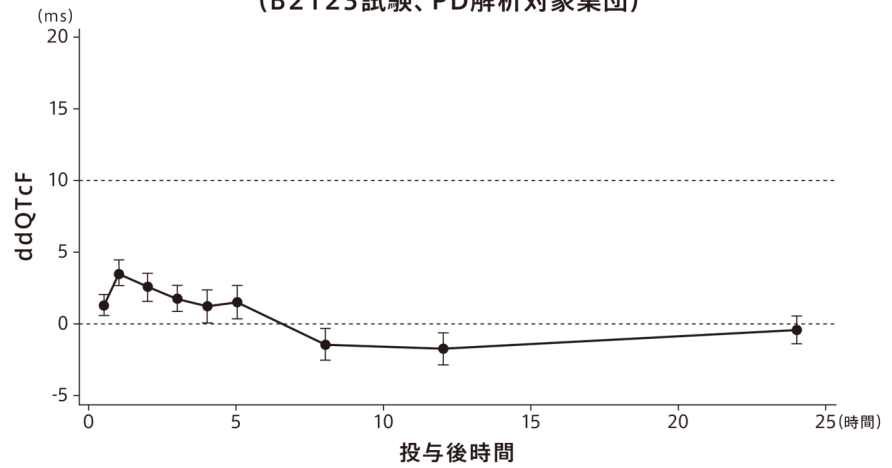
18～45 歳の健康男性被験者 84 例を対象に、治療用量 (400mg) 又は過剰用量 (1,200mg)^{注)} のエンレストを単回経口投与した。健康被験者は 10 時間以上絶食した後、240mL の水で治験薬を服用し、服用後 5 時間は絶食し、4 時間臥位を保持した。エンレスト 400mg 及び 1,200mg 投与後の $\Delta\Delta QTcF$ 推定値の両側 90%信頼区間 (CI) の上限は、いずれの測定時点においても 10ms 未満であった。すなわち、エンレスト 400mg 群では、 $\Delta\Delta QTcF$ 推定値は投与 1 時間後の 2.90ms が最大で、両側 90%CI の上限は投与 2 時間後の 3.93ms が最大であった。エンレスト 1,200mg 群では、 $\Delta\Delta QTcF$ 推定値は投与 1 時間後の 3.60ms が最大で、両側 90%CI の上限は投与 1 時間後の 4.48ms が最大であった。 $\Delta\Delta QTcB$ においても、エンレスト 400mg 及び 1,200mg 投与後の $\Delta\Delta QTcB$ 推定値の両側 90%CI の上限の最大値は、それぞれ 7.66ms (投与 2 時間後) 及び 8.44ms (投与 2 時間後) であり、いずれも 10ms 未満であった。このことから、エンレストは、治療用量及び過剰用量いずれにおいても、QTcF 及び QTcB 間隔延長作用はないことが確認された。

エンレスト400mgを単回投与したときの $\Delta\Delta QTcF$ の90%信頼区間の推移
(B2123試験、PD解析対象集団)



ベースライン: 投与前-1時間、-35分、及び-15分の平均値。すべての測定時点における $\Delta\Delta QTcF$ の90%信頼区間の上限が10ms未満である場合にQTc間隔延長なしと結論付けた。

エンレスト1200mgを単回投与したときの $\Delta \Delta QTcF$ の90%信頼区間の推移
(B2123試験、PD解析対象集団)



ベースライン: 投与前-1時間、-35分、及び-15分の平均値。すべての測定時点における $\Delta \Delta QTcF$ の90%信頼区間の上限が10ms未満である場合にQTc間隔延長なしと結論付けた。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

〈高血圧症〉

① 国際共同第Ⅱ相試験：軽症又は中等症の本態性高血圧患者におけるエンレストの用量設定試験（A2219試験、日本人を含む海外データ）^{4, 5)}

| | |
|----------|--|
| 目的 | 本態性高血圧患者を対象にエンレストの3用量（100mg、200mg、及び400mg 1日1回投与）を8週間投与したときの有効性について、msDBPのベースラインからの変化量を指標としてプラセボに対する優越性を検証する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験 |
| 対象 | 18歳以上の本態性高血圧患者 389例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> 合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧の患者で、未治療又は降圧薬治療を受けている患者 未治療患者は、(1) 新たに本態性高血圧と診断された未治療患者、又は(2) 高血圧の既往歴を有するが観察期前4週間以上にわたって降圧薬の投与を受けていない患者と定義し、治療期開始時（ベースライン時）及びその前の2回の来院時の外来測定によるmsDBPが95mmHg以上110mmHg未満、かつmsSBPが140mmHg以上180mmHg未満であること 既治療患者は、ウォッシュアウト後の外来測定によるmsDBPが90mmHg以上110mmHg未満、治療期開始時（ベースライン時）のmsDBPが95mmHg以上110mmHg未満かつmsSBPが140mmHg以上180mmHg未満であること 治療期開始時とその直前の来院時のmsDBPの差が10mmHg以下の患者 |
| 主な除外基準 | 重症高血圧（msDBPが110mmHg以上又はmsSBPが180mmHg以上）、血管浮腫の既往歴、1型/2型糖尿病、二次性高血圧の既往歴又は合併症、狭心症、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、虚血性心疾患、外科的/経皮的動脈インターベンション、脳卒中、一過性脳虚血発作、頸動脈狭窄、大動脈瘤、又は末梢動脈疾患の既往歴を有する患者 |
| 試験方法 | <p>本試験は、観察期（4～6週間）、治療期（8週間）、退薬期（1週間）の3期で構成された。</p> <p>観察期 ウォッシュアウト期（2～4週間）及びプラセボ投与期（2週間）で構成され、プラセボ投与期には全被験者にプラセボを単盲検で2週間投与した。</p> <p>治療期 治療期開始時に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を、エンレスト100mg群、200mg群、400mg群、又はプラセボ群のいずれかに1:1:1:1の比でランダム化し、割り付けられた治験薬を二重盲検下で1日1回8週間投与した。</p> <p>退薬期 全被験者にプラセボを単盲検で1週間投与した。</p> |
| 主要評価項目 | 最終評価時（8週時）のmsDBP（トラフ値）のベースラインからの変化量 |
| 主な副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 最終評価時のmsSBP（トラフ値）のベースラインからの変化量 最終評価時の24時間、昼間、及び夜間のmaDBP及びmaSBPのベースラインからの変化量 最終評価時のmsSBP/msDBPの血圧コントロール率（msSBPが140mmHg未満かつmsDBPが90mmHg未満に低下した被験者の割合） |
| 解析方法 | <p>解析対象集団</p> <p>RAN（ランダム化対象）：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし、治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。</p> <p>FAS（最大の解析対象集団）：ランダム化されたすべての被験者。Intent-to-treat</p> |

| | |
|----|--|
| | <p>の原則に従い、ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが、治療期に治験薬が投与されなかった被験者は、FAS から除外した。</p> <p>SAF (安全性解析評価集団) : ランダム化された被験者のうち、治療期に治験薬を投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。</p> <p>有効性評価項目は FAS を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p><u>主要評価項目</u> 主要評価項目の変数は、最終評価時 (8 週時) の msDBP のベースラインからの変化量とした。8 週時の値が欠測の場合は、LOCF 法を適用し、8 週時以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値 (ベースライン以後) で補完することとした。 エンレストのプラセボに対する優越性は、帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。 群間比較の主要な解析モデルとして、二元配置共分散分析 (ANCOVA) を用い、投与群及び地域を要因とし、msDBP のベースライン値を共変量とした。 地域は、割付けコードを開鍵する前に規定した。全体の両側有意水準 5% を維持するため、Dunnett 法を用いてエンレストの各用量とプラセボの比較における多重性を調整した。本検定を主要目的の評価に用いた (主要解析)。主要解析で統計的に有意な差 (プラセボに比べエンレストに効果がある) がみられた場合、エンレストはプラセボより優れているとみなした。さらに、エンレストの各用量とプラセボとの対比較を行い、投与群間差及びその 95%CI を示した。主要解析で有意な差がみられなかった場合は、対比較による推測は行わないこととした。</p> <p><u>副次評価項目</u> ・ msSBP のベースラインからの変化量 : 主要評価項目と同様に解析した。 ・ 血圧コントロール率 : 投与群及び地域を要因とし、血圧のベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用い、FAS の最終評価時の各割合を比較した。プラセボ群に対する各エンレスト群の対比較は、両側有意水準 0.05 で行った。 ・ 24 時間 maDBP 及び maSBP : 1 時間ごとの maDBP 及び maSBP (1~24 時間目) のベースラインからの変化量を二元配置反復測定共分散分析 (反復測定 ANCOVA) により解析した (共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた)。本モデルでは、投与群、地域、及び投与後時間 (1~24 時間) を要因、ベースラインにおける maDBP 及び maSBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた。投与群内で各時間のベースラインからの変化量を要約した。 ・ 昼間及び夜間の maDBP/maSBP : 反復測定 ANCOVA モデルを用いて、昼間 (午前 6 時~午後 10 時) 及び夜間 (午後 10 時~午前 6 時) の maDBP/maSBP のベースラインからの変化量を解析した。</p> |
| 結果 | <p>ランダム化対象 (RAN) 389 例、有効性解析対象 (FAS) 389 例、安全性解析対象 (SAF) 389 例</p> <p><u>投与状況 (治療期、SAF)</u> 治験薬の投与期間の中央値 (範囲) はエンレスト 100mg 投与群で 56.0 (7.0~67.0) 日、200mg 群で 56.0 (4.0~65.0) 日、400mg 群で 56.0 (14.0~83.0) 日、及びプラセボ群で 56.0 (6.0~70.0) 日であった。</p> <p><u>主要評価項目 (治療期、FAS)</u> 最終評価時の msDBP (トラフ値) のベースラインからの変化量 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果、エンレストのプラセボに対する優越性が示された。 最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) はエンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -11.53 (0.88) mmHg、-10.98 (0.89) mmHg、及び -12.45 (0.90) mmHg であり、プラセボ群は -3.69 (0.92) mmHg であった。変化量の最小二乗平均値 (95%CI) の投与群間差 (エンレスト群-プラセボ群) は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -7.84 (-10.79, -4.89) mmHg、-7.29 (-10.25, -4.32) mmHg、及び -8.76 (-11.73, -5.78) mmHg であり、プラセボ群に比べていずれも</p> |

群間に有意な差がみられた（いずれも $p < 0.0001$ 、ANCOVA モデル、Dunnett の多重比較法）。

副次評価項目（治療期、FAS）

最終評価時の msSBP（トラフ値）のベースラインからの変化量

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）はエンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -16.83 (1.25) mmHg、 -17.54 (1.27) mmHg、及び -20.35 (1.28) mmHg であり、プラセボ群は -4.97 (1.30) mmHg であった。変化量の最小二乗平均値（95%CI）の投与群間差（エンレスト群-プラセボ群）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -11.86 ($-16.07, -7.65$) mmHg、 -12.57 ($-16.80, -8.34$) mmHg、及び -15.38 ($-19.63, -11.13$) mmHg であり、エンレスト群はプラセボ群に比べて msSBP が低下した（いずれも $p < 0.0001$ 、ANCOVA モデル、Dunnett の多重比較法）。

最終評価時の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、400mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 47.0% (47/100 例)、49.0% (48/98 例)、54.2% (52/96 例) 及び 15.2% (14/92 例) であり、いずれのエンレスト群においてもプラセボ群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 5.69 (2.761, 11.72)、6.85 (3.284, 14.27)、8.27 (3.954, 17.29)]（いずれも $p < 0.0001$ 、ロジスティック回帰モデル）。

最終評価時の 24 時間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間の maDBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、400mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ -8.34 (0.50)、 -9.33 (0.49)、 -9.69 (0.50) 及び 0.28 (0.52) であり、いずれのエンレスト群においてもプラセボ群より大きかった。変化量の最小二乗平均値（95%CI）の投与群間差（エンレスト群-プラセボ群）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -8.62 ($-10.02, -7.22$) mmHg、 -9.61 ($-10.99, -8.22$) mmHg、及び -9.97 ($-11.36, -8.58$) mmHg であり、エンレスト群はプラセボ群に比べて maDBP が低下した（いずれも $p < 0.0001$ 、反復測定 ANCOVA モデル）。また、エンレスト 200mg 及び 400mg 群の変化量（最小二乗平均値）は 100mg 群に比べて大きかった。

最終評価時の 24 時間の maSBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、400mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ -13.07 (0.65)、 -15.18 (0.64)、 -15.98 (0.65) 及び 0.19 (0.68) であり、いずれのエンレスト群においてもプラセボ群より大きかった。変化量の最小二乗平均値（95%CI）の投与群間差（エンレスト群-プラセボ群）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -13.26 ($-15.10, -11.42$) mmHg、 -15.37 ($-17.18, -13.56$) mmHg、及び -16.17 ($-17.99, -14.36$) mmHg であり、エンレスト群はプラセボ群に比べて maSBP が低下した（いずれも $p < 0.0001$ 、反復測定 ANCOVA モデル）。また、エンレスト 200mg 及び 400mg 群の変化量（最小二乗平均値）は 100mg 群に比べて大きかった。

最終評価時の昼間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -8.46 mmHg、 -8.65 mmHg、及び -9.77 mmHg であり、プラセボ群で -0.13 mmHg であった。

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -13.29 mmHg、 -14.62 mmHg、及び -16.58 mmHg であり、プラセボ群で 0.01 mmHg であった。

最終評価時の夜間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -7.96 mmHg、 -10.36 mmHg、及び -9.47 mmHg であり、プラセボ群で 0.97 mmHg であった。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、エンレスト 100mg 群、200mg 群、及び 400mg 群でそれぞれ -12.27 mmHg、 -16.14 mmHg、及び -14.65 mmHg であり、プラセボ群で 0.61 mmHg であった。

| | |
|--|--|
| | <p><u>安全性 (治療期、SAF)</u></p> <p>副作用の発現率は、エンレスト 100mg 群で 3.0% (3/100 例)、200mg 群で 6.9% (7/101 例)、400mg 群で 5.2% (5/96 例)、及びプラセボ群で 8.7% (8/92 例) であった。主な副作用 (発現率が 2%以上) は、エンレスト 200mg 群の便秘 2.0% (2/101 例)、400mg 群の浮動性めまい 2.1% (2/96 例)、プラセボ群の浮動性めまい 2.2% (2/92 例) 及び高血圧 3.3% (3/92 例) であった。</p> <p>重篤な有害事象は、3 例に 5 件が報告された。その内訳は、エンレスト 200mg 群の 1 例に虫垂炎、400mg 群の 1 例に足関節部骨折、他の 1 例に構語障害、肝機能異常、及び発熱であった。このうち、肝機能異常は治験薬との関連を否定されなかったが、その他の重篤な有害事象は治験薬との関連を否定された。</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト 200mg 群 2.0% (2/101 例)、400mg 群 1.0% (1/96 例)、及びプラセボ群 4.3% (4/92 例) であった。このうち、治験薬との関連を否定されなかった事象は、エンレスト 200mg 群の血圧上昇及び女性化乳房 (各 1 例)、400mg 群の肝機能異常 (1 例)、プラセボ群の浮動性めまい、勃起不全及び高血圧 (各 1 例) であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は報告されなかった。</p> |
| <p>注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「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。」である。</p> | |

② 海外第Ⅱ相試験：軽症又は中等症の本態性高血圧患者におけるエンレストの用量設定試験及びバルサルタンに対する優越性検証試験（A2201 試験、海外データ）^{6, 7)}

| | |
|----------|---|
| 目的 | 本態性高血圧患者を対象にエンレストを8週間投与したときの有効性について、最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量を指標としてバルサルタンに対する優越性を検証する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較、用量設定試験 |
| 対象 | 18歳以上75歳以下の本態性高血圧患者 1,328例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> 合併症のない軽症又は中等症の本態性高血圧の患者で、未治療又は降圧薬治療〔単剤又は2剤併用治療（2種類の有効成分の配合剤は2剤併用に含む）〕を受けている患者 未治療患者の場合、治療期開始時（ベースライン時）及びその前の2回の来院時の外来測定による msDBP が 95mmHg 以上である患者 既治療患者の場合、ウォッシュアウト後の外来測定による msDBP が 90mmHg 以上及び治療期開始時（ベースライン時）の msDBP が 95mmHg 以上である患者 |
| 主な除外基準 | 重症高血圧（msDBP が 110mmHg 以上又は msSBP が 180mmHg 以上）、血管浮腫の既往歴、1型/2型糖尿病、二次性高血圧の既往歴又は合併症、狭心症、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、虚血性心疾患、外科的/経皮的動脈インターベンション、脳卒中、一過性脳虚血発作、頸動脈狭窄、大動脈瘤、又は末梢動脈疾患の既往歴を有する患者 |
| 試験方法 | <p>本試験は、観察期（4週間）、治療期（8週間）、ランダム化退薬期（1週間）の3期で構成された。</p> <p><u>観察期</u> ウォッシュアウト期（2週間）及びプラセボ投与期（2週間）で構成され、プラセボ投与期には全被験者にプラセボを単盲検で2週間投与した。</p> <p><u>治療期</u> 治療期開始時に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を、エンレスト 100mg 群、200mg 群、400mg 群、バルサルタン 80mg 群、160mg 群、320mg 群^{注)}、サクビトリル 200mg 群、又はプラセボ群に 1:1:1:1:1:1:1:1 の比でランダム化し、二重盲検下で1日1回8週間投与した。</p> <p><u>ランダム化退薬期</u> 治療期を完了した被験者を、治療期の投与群ごとに、治療期に投与された治験薬を継続投与又はプラセボ投与に 1:1 の比でランダム化し、二重盲検下で1週間投与した。</p> |
| 主要評価項目 | 最終評価時（8週時）の msDBP（トラフ値）のベースラインからの変化量 |
| 主な副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満に低下した被験者の割合） 最終評価時の 24 時間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量 最終評価時の昼間及び夜間の maDBP 及び maSBP のベースラインからの変化量 |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>RAN：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし、治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。</p> |

| | |
|----|---|
| | <p>ITT (intent-to-treat) : ランダム化された被験者のうち、ベースライン値を有し、かつ治療期に少なくとも 1 回以上、投与後の有効性評価が行われたすべての被験者。ITT の原則に従い、ランダム化割り付けされた投与群に基づき解析した。</p> <p>SAF : ランダム化された被験者のうち、治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。</p> <p>有効性評価項目は ITT を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>主要評価項目の変数は、最終評価時の msDBP (トラフ値) のベースラインからの変化量とした。8 週時の値が欠測の場合は、LOCF 法を適用し、8 週時以前の最後の測定値で補完することとした。</p> <p>エンレストのバルサルタンに対する優越性を帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。</p> <p>主要評価項目の解析には、共分散分析 (ANCOVA) を用い、固定効果を投与群及び施設、共変量を msDBP のベースライン値とした。治療要因には全 8 群 (エンレスト群 3 群、バルサルタン群 3 群、サクビトリル群 1 群、及びプラセボ群) を含め、片側有意水準を 0.025 とした。</p> <p>エンレスト 100mg、200mg、及び 400mg とバルサルタン 80mg、160mg、及び 320 mg の対比較の差の平均値を用いた検定で、エンレストにバルサルタンに対する有意な差がみられた場合、全体の降圧効果において、エンレストはバルサルタンより優れていると考えられる。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ msSBP のベースラインからの変化量 : 主要評価項目と同様に解析した。 ・ 血圧コントロール率 : 投与群及び併合した地域を要因とするロジスティック回帰モデルを用い、各割合を比較した。投与群間の対比較は、両側有意水準 0.05 で行った。 ・ 24 時間 maDBP 及び maSBP : 1 時間ごとの maDBP 及び maSBP (1~24 時間目) のベースラインからの変化量を反復測定 ANCOVA モデルにより解析した (共分散構造に一次の自己回帰モデルを用いた)。本モデルでは、投与群、併合した地域、及び投与後時間 (1~24 時間) を要因、ベースラインにおける 1 時間ごとの maDBP 及び maSBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間の交互作用を含めた。投与群内の比較のため、各時間におけるベースラインからの変化量を要約した。 ・ 昼間及び夜間の maDBP/maSBP : 反復測定 ANCOVA モデルを用いて、昼間 (午前 6 時~午後 10 時) 及び夜間 (午後 10 時~午前 6 時) の maDBP/maSBP のベースラインからの変化量を解析した。 |
| 結果 | <p>ランダム化対象 (RAN) 1,328 例、有効性解析対象 (ITT) 1,317 例、安全性解析対象 (SAF) 1,328 例</p> <p><u>投与状況 (治療期、SAF)</u></p> <p>治療期におけるエンレスト群、バルサルタン群、サクビトリル群、及びプラセボ群の投与期間の中央値は、いずれも 56 日であった。</p> <p><u>主要評価項目 (治療期、ITT)</u></p> <p>最終評価時の msDBP (トラフ値) のベースラインからの変化量</p> <p>最終評価時の msDBP のベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) はエンレスト群で -12.18 (0.44) mmHg、バルサルタン群で -10.01 (0.44) mmHg であった。投与群間差 (エンレスト群-バルサルタン群) の最小二乗平均値 (95% CI) は -2.17 (-3.28, -1.06) mmHg であり (p < 0.0001、ANCOVA モデル)、エンレストのバルサルタンに対する優越性が検証された。</p> <p>エンレスト群 2 群と対応するバルサルタン群 2 群の平均変化量の対比較において、いずれの用量の組み合わせによる比較でもエンレスト群がバルサルタン群に比べて有意に大きかった (いずれも p < 0.025、ANCOVA モデル)。</p> <p>エンレスト群と対応するバルサルタン群の平均変化量の対比較では、エンレスト</p> |

200mg 群とバルサルタン 160mg 群、エンレスト 400mg 群とバルサルタン 320mg 群との比較において、エンレスト群がバルサルタン群に比べて有意に大きかった（いずれも $p < 0.025$ 、ANCOVA モデル）。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量におけるエンレストとバルサルタンの効果の比較 (ITT)

| 対比較 | ベースラインからの変化量の投与群間差 | | |
|--|--------------------|----------------|----------|
| | LSmean (SE) | 95%CI | 片側 p 値 |
| 包括的検定 | | | |
| エンレスト群 3 群と対応するバルサルタン群 3 群との比較 | | | |
| エンレスト 100/200/400mg vs バルサルタン 80/160/320mg | -2.17 (0.57) | (-3.28, -1.06) | <0.0001* |
| 2 用量対比較検定 | | | |
| エンレスト群 2 群と対応するバルサルタン群 2 群との比較 | | | |
| エンレスト 100/200mg vs バルサルタン 80/160mg | -1.90 (0.70) | (-3.27, -0.54) | 0.0031* |
| エンレスト 100/400mg vs バルサルタン 80/320mg | -1.77 (0.70) | (-3.13, -0.40) | 0.0056* |
| エンレスト 200/400mg vs バルサルタン 160/320mg | -2.84 (0.69) | (-4.19, -1.49) | <0.0001* |
| 1 用量対比較検定 | | | |
| エンレスト群と対応するバルサルタン群との比較 | | | |
| エンレスト 100mg vs バルサルタン 80mg | -0.83 (0.99) | (-2.78, 1.12) | 0.2011 |
| エンレスト 200mg vs バルサルタン 160mg | -2.97 (0.97) | (-4.88, -1.07) | 0.0011* |
| エンレスト 400mg vs バルサルタン 320mg | -2.70 (0.97) | (-4.61, -0.80) | 0.0028* |

血圧の単位は mmHg。

最小二乗平均値 (LSmean) とその標準誤差 (SE)、95%CI、及び p 値は、投与群及び併合した地域を要因とし、msDBP 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。

* 以下に記す閉検定手順にて判定し、エンレストが有意であることを示した。

ステップ 1: 3 用量の包括的検定 (主要評価) は、 $p < 0.025$ のとき、有意である。

ステップ 2: 2 用量対比較検定は、(i) $p < 0.025$ 、(ii) 包括的検定で $p < 0.025$ のとき、有意である。

ステップ 3: 1 用量対比較検定は、(i) $p < 0.025$ 、(ii) 包括的検定で $p < 0.025$ 、(iii) 1 用量対比較検定の用量を含む 2 つの 2 用量対比較検定がともに $p < 0.025$ のとき、有意である。

副次評価項目 (治療期、ITT)

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msSBP のベースラインからの平均変化量の投与群間差 (エンレスト群 - バルサルタン群) の最小二乗平均値 (95%CI) は -4.20 (-5.94, -2.46) mmHg であり、エンレスト群はバルサルタン群に比べて msSBP が低下した ($p < 0.0001$ 、ANCOVA モデル)。

エンレスト群 2 群と対応するバルサルタン群 2 群の平均変化量の対比較において、いずれの用量の組み合わせによる比較でもエンレスト群はバルサルタン群に比べて msSBP が低下した (それぞれ $p = 0.0013$ 、 $p = 0.0004$ 、 $p < 0.0001$ 、ANCOVA モデル)。

エンレスト群と対応するバルサルタン群の平均変化量の対比較では、エンレスト 200mg 群とバルサルタン 160mg 群、エンレスト 400mg 群とバルサルタン 320mg 群との比較において、エンレスト群はバルサルタン群に比べて msSBP が低下した (それぞれ $p = 0.0003$ 、 $p < 0.0001$ 、ANCOVA モデル)。

最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率はエンレスト 400mg 群 52.4% (89/170 例) で最も高く、次いでエンレスト 200mg 群 46.4% (78/168 例) であった。これらの msSBP/msDBP の血圧コントロール率は、エンレスト 200mg 群は対応するバルサルタン 160mg 群 33.1% (54/163 例) に比べて高かったが [オッズ比 (95%CI) 1.77 (1.12, 2.79)] ($p = 0.0147$ 、ロジスティック回帰モデル)、エンレスト 400mg 群は対応するバルサルタン 320mg 群 42.3% (69/163 例) と同程度であった [同: 1.54 (0.99, 2.41)] ($p = 0.0563$ 、ロジスティック回帰モデル)。また、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群の血圧コントロール率は、プラセボ群に比べて高かった [それぞれ、同: 2.64 (1.66, 4.22)、同: 3.30 (2.07, 5.27)] (いずれも $p < 0.0001$ 、ロジスティック回帰モデル)。

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maDBP の変化量 (最小二乗平均値) は、群間 (エンレスト群とそれぞれに対応するバルサルタン群との比較) で同程度であった。また、すべてのエンレスト群でプラセボ群に比べて 24 時間 maDBP が低下した (それぞれ $p = 0.0066$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、反復測定 ANCOVA モデル)。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP の変化量 (最小二乗平均値) は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群ともにそれぞれ対応するバルサルタン群に比べて大きかった [平均変化量 (95%CI) の投与群間差 (エンレスト群-バルサルタン群) : それぞれ-3.23 (-5.70, -0.75) mmHg、-5.14 (-7.70, -2.59) mmHg] (それぞれ p=0.0108、p<0.0001、反復測定 ANCOVA モデル)。

また、すべてのエンレスト群でプラセボ群に比べて 24 時間 maSBP が低下した (それぞれ p=0.0002、p<0.0001、p<0.0001、反復測定 ANCOVA モデル)。

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、エンレスト群とそれぞれ対応するバルサルタン群で同程度であった。また、すべてのエンレスト群でプラセボ群に比べて昼間の maDBP が低下した。

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、エンレスト 200mg 群は対応するバルサルタン 160mg 群に比べて大きかった [平均変化量の投与群間差 (エンレスト 200mg 投与群-バルサルタン 160mg 投与群) : -7.73mmHg]。また、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でプラセボ群に比べて夜間の maDBP が低下した。

最終評価時の昼間及び夜間の maSBP

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、エンレスト群とそれぞれ対応するバルサルタン群で同程度であった。また、すべてのエンレスト群でプラセボ群に比べて昼間の maSBP が低下した。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群ともにそれぞれ対応するバルサルタン群に比べて大きかった [平均変化量の投与群間差 (エンレスト群-バルサルタン群) : それぞれ-6.03mmHg、-4.53mmHg]。また、すべてのエンレスト群でプラセボ群に比べて夜間の maSBP が低下した。

安全性 (治療期、SAF)

副作用の発現率は、エンレスト 100mg 群で 2.6% (4/156 例)、200mg 群で 7.7% (13/169 例)、400mg 群で 7.6% (13/172 例) で、バルサルタン 80mg 群、160mg 群、320mg 群、サクビトリル 200mg 群及びプラセボ群は、それぞれ 3.7% (6/163 例)、1.8% (3/166 例)、5.5% (9/164 例)、4.8% (8/165 例) 及び 6.4% (11/173 例) であった。主な副作用 (発現率が 1.0%以上) は、エンレスト 200mg 群の頭痛及びそう痒症各 1.8% (3/169 例)、低血圧 1.2% (2/169 例)、400mg 群の消化不良、疲労及び咳嗽各 1.2% (2/172 例)、バルサルタン 320mg 群の下痢、疲労及び浮動性めまい各 1.2% (2/164 例)、サクビトリル 200mg 群の悪心及び頭痛各 1.2% (2/165 例)、及びプラセボ群の頭痛 2.9% (5/173 例) であった。

重篤な有害事象は、3 例の被験者に 5 件報告された。その内訳は、エンレスト 100 mg 群の 1 例に交通事故と上肢骨折、400mg 群の 1 例に背部痛と呼吸困難、及びバルサルタン 80mg 群の 1 例に子宮内膜癌であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト 100mg 群で 0.6% (1/156 例)、200mg 群で 1.8% (3/169 例)、400mg 群で 0.6% (1/172 例)、バルサルタン 80mg 群、160mg 群、320mg 群、サクビトリル 200mg 群及びプラセボ群は、それぞれ 1.2% (2/163 例)、0.6% (1/166 例)、0.0% (0/164 例)、3.0% (5/165 例) 及び 2.9% (5/173 例) であった。投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との関連を否定されなかった事象は、エンレスト 100mg 群の痛風 (1 例)、200mg 群の低血圧及びそう痒症 (各 1 例)、400mg 群の高血圧性クレーゼ (1 例)、サクビトリル 200mg 群では頭痛と高血圧が 1 例に 2 件、回転性めまい、咳嗽、発疹が各 1 例、及びプラセボ群の高血圧 (1 例) であった。

死亡に至った有害事象は報告されなかった。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「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。」である。

バルサルタンの効能又は効果、用法及び用量は最新の添付文書を参照すること。

(4) 検証的試験

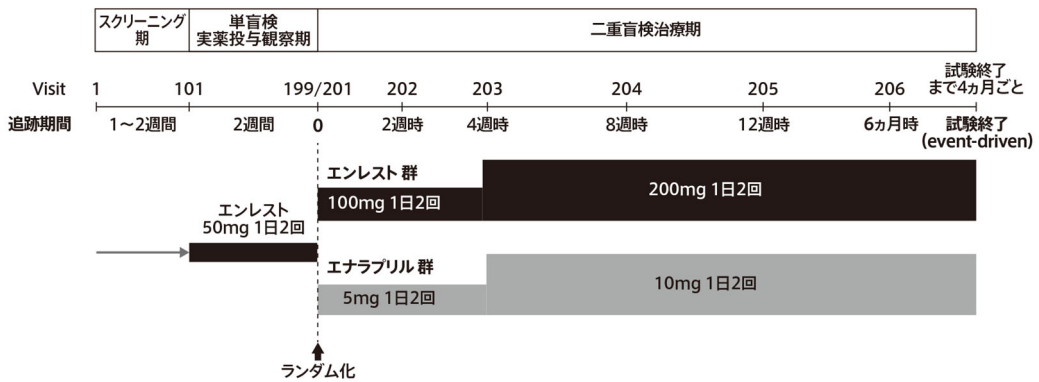
1) 有効性検証試験

〈慢性心不全〉

① 国内第Ⅲ相試験 PARALLEL-HF：日本人心不全患者におけるエンレストのエナラプリルに対する比較試験 (B1301 試験)^{8, 9)}

主要パート

| | |
|--------|---|
| 目的 | HFrEF 患者を対象として、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初回発現までの時間を指標とし、エンレストとエナラプリルの効果を比較する。 |
| 試験デザイン | 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 |
| 対象 | 20 歳以上の日本人 HFrEF 患者 225 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none">・ NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度の HFrEF 患者。以下の両方の基準を満たす<ul style="list-style-type: none">a. スクリーニング時の LVEF ≤ 35% [過去 6 ヶ月以内に医療機関で実施した心エコーやマルチゲートスキャン (MUGA)、コンピュータ断層撮影 (CT)、磁気共鳴映像法 (MRI)、心室血管造影の測定結果は利用可能。ただし、その測定以後に 35% を超えていないこと]b. スクリーニング時のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端フラグメント (NT-proBNP) ≥ 600pg/mL (直近 12 ヶ月以内に心不全による入院歴がある場合は ≥ 400pg/mL)・ スクリーニング前 4 週間以上にわたり、一定の用量で ACE 阻害薬 1 剤又は ARB 1 剤の投与を受けている・ スクリーニング前 4 週間以上にわたり、一定の用量で β 遮断薬の投与を受けている (ただし、禁忌又は忍容性が不良な場合を除く)・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) は、腎機能、血清カリウム値、及び忍容性を考慮の上、すべての患者で投与を検討する。投与する場合は、ガイドラインの推奨用量及び忍容性に応じた最適な用量を、スクリーニング前 4 週間以上にわたり一定の用量で投与する。エビデンスに基づく他の心不全治療も実施を検討する (ガイドラインで一部の患者に推奨されている、心臓再同期療法や植込み型除細動器等) |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none">・ 症候性低血圧を有する、もしくは収縮期血圧がスクリーニング時で < 100mmHg 又は単盲検実薬投与観察期終了時で < 95mmHg・ スクリーニング時又は単盲検実薬投与観察期終了時に eGFR (日本人推算式) < 30mL/min/1.73m²、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 > 35%・ 血清カリウムがスクリーニング時に > 5.2mmol/L 又は単盲検実薬投与観察期終了時に > 5.4mmol/L |
| 試験方法 | <p>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)、及び二重盲検治療期の 3 期で構成された。スクリーニングで適格性が確認された被験者は、単盲検実薬投与観察期の開始前に ACE 阻害薬又は ARB を中止し、36～48 時間のウォッシュアウト期間を設け、これら以外の心不全の基礎治療は継続した。また、単盲検実薬投与観察期のエンレスト投与終了後から二重盲検治療期の治験薬投与開始までも 36～48 時間のウォッシュアウト期間を設けた。</p> <p><u>単盲検実薬投与観察期</u> エンレスト 50mg 1 日 2 回を 2 週間投与した。</p> <p><u>二重盲検治療期</u> 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^{*1} を満たし、忍容性が確認された被験者を、エンレスト群又はエナラプリル群のいずれかに 1 : 1 でランダム化し (スクリーニング時の NT-proBNP 区分により層別化)、エンレスト 100mg 1 日 2 回又はエナラプリル 5mg 1 日 2 回を 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 : エンレスト 200mg 1 日 2 回、エナラプリル群 : エナラプリル 10mg 1 日 2 回) に増量した。目標用量に対して忍容でない場合は、減量 (エンレストは 50mg 又は 100mg 1 日 2 回、エナラプリルは 2.5mg 又は 5mg 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、治験実施計画書で規定した手順に従い治験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。投与期間は event-driven^{*2} とした。</p> |

| | <p>※1：血清カリウム値 $K \leq 5.4 \text{ mmol/L}$ 腎機能 $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$、Visit1(スクリーニング時)と比較した $eGFR$ の低下率 $\leq 35\%$ 血圧 症候性低血圧がみられず、収縮期血圧 $\geq 95 \text{ mmHg}$ 有害事象又は状態試験の継続を妨げると治験担当医師が判断した症状又は有害事象がみられないこと</p> <p>※2：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、治験薬の投与継続の有無は問わない）に到達するまで観察及びデータ収集を継続することとした。</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline. It is divided into three phases: Screening Period (Visit 1), Single-blind Observation Period (Visits 101, 199/201), and Double-blind Treatment Period (Visits 202, 203, 204, 205, 206). The Enalapril group starts with 50mg 1x2 daily during the observation period and 10mg 1x2 daily during the treatment period. The Lisinopril group starts with 100mg 1x2 daily during the observation period and 200mg 1x2 daily during the treatment period. Randomization occurs at Visit 199/201. The study ends at Visit 206, with a 4-month follow-up period (event-driven).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--|------------|-------------|-------------|----|-----------|-----------|----|-----------|-----------|--|--|------------|------------|-----------------------------------|--|------------|------------|-----------------------------------|-----|---------|---------|------|------------|------------|-------|---------|---------|------|---------|---------|------------------------------------|-----|--------------|--------------|-----|-------------|-------------|
| 主要評価項目 | 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初回発現までの時間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 4 週時、8 週時、及び 6 ヶ月時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化（対ベースライン比）など | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>RAN：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。治験薬投与の有無は問わない</p> <p>FAS：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験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外する）</p> <p>SAF：ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者</p> <p>二重盲検治療期の有効性評価項目は FAS を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p>有効性の主要評価項目である、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初回発現までの時間は、投与群及び層別因子である NT-proBNP 区分 ($< 1,600 \text{ pg/mL}$、$\geq 1,600 \text{ pg/mL}$) 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。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。</p> <p>主要な副次評価項目である NT-proBNP のベースラインからの変化は、投与群、層別因子である NT-proBNP 区分 ($< 1,600 \text{ pg/mL}$、$\geq 1,600 \text{ pg/mL}$)、Visit、投与群と Visit の交互作用項を固定効果、対数変換したベースライン値を共変量とし、各投与群の Visit 間に無構造の共分散構造を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いて解析した。解析は FAS における利用可能なすべてのデータを用いて、欠測はランダムな欠測を仮定し、尤度に基づく方法により実施した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>ランダム化対象 (RAN) 225 例、有効性解析対象 (FAS) 223 例、安全性解析対象 (SAF) 223 例</p> <p><u>患者背景 (FAS)</u></p> <table border="1" data-bbox="406 1601 1449 2060"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>エンレスト群 (N=111)</th> <th>エナラプリル群 (N=112)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">年齢 (歳) : 平均値 (SD)</td> <td>69.0 (9.7)</td> <td>66.7 (10.9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別 : 例数 (%)</td> <td>男性</td> <td>96 (86.5)</td> <td>96 (85.7)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>15 (13.5)</td> <td>16 (14.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">BMI (kg/m^2) ^{※1} : 平均値 (SD)</td> <td>23.8 (4.1)</td> <td>25.1 (4.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">LVEF (%) ^{※2} : 平均値 (SD)</td> <td>28.6 (5.1)</td> <td>27.7 (5.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">NYHA 心機能分類^{※3} : 例数 (%)</td> <td>I 度</td> <td>4 (3.6)</td> <td>4 (3.6)</td> </tr> <tr> <td>II 度</td> <td>101 (91.0)</td> <td>104 (92.9)</td> </tr> <tr> <td>III 度</td> <td>6 (5.4)</td> <td>4 (3.6)</td> </tr> <tr> <td>IV 度</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">血圧 (mmHg) ^{※3} : 平均値 (SD)</td> <td>収縮期</td> <td>119.2 (16.2)</td> <td>117.5 (15.1)</td> </tr> <tr> <td>拡張期</td> <td>70.7 (11.0)</td> <td>71.1 (11.8)</td> </tr> </tbody> </table> | | | エンレスト群 (N=111) | エナラプリル群 (N=112) | 年齢 (歳) : 平均値 (SD) | | 69.0 (9.7) | 66.7 (10.9) | 性別 : 例数 (%) | 男性 | 96 (86.5) | 96 (85.7) | 女性 | 15 (13.5) | 16 (14.3) | BMI (kg/m^2) ^{※1} : 平均値 (SD) | | 23.8 (4.1) | 25.1 (4.2) | LVEF (%) ^{※2} : 平均値 (SD) | | 28.6 (5.1) | 27.7 (5.5) | NYHA 心機能分類 ^{※3} : 例数 (%) | I 度 | 4 (3.6) | 4 (3.6) | II 度 | 101 (91.0) | 104 (92.9) | III 度 | 6 (5.4) | 4 (3.6) | IV 度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 血圧 (mmHg) ^{※3} : 平均値 (SD) | 収縮期 | 119.2 (16.2) | 117.5 (15.1) | 拡張期 | 70.7 (11.0) | 71.1 (11.8) |
| | | エンレスト群 (N=111) | エナラプリル群 (N=112) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 年齢 (歳) : 平均値 (SD) | | 69.0 (9.7) | 66.7 (10.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 性別 : 例数 (%) | 男性 | 96 (86.5) | 96 (85.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 女性 | 15 (13.5) | 16 (14.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMI (kg/m^2) ^{※1} : 平均値 (SD) | | 23.8 (4.1) | 25.1 (4.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LVEF (%) ^{※2} : 平均値 (SD) | | 28.6 (5.1) | 27.7 (5.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NYHA 心機能分類 ^{※3} : 例数 (%) | I 度 | 4 (3.6) | 4 (3.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | II 度 | 101 (91.0) | 104 (92.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | III 度 | 6 (5.4) | 4 (3.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | IV 度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧 (mmHg) ^{※3} : 平均値 (SD) | 収縮期 | 119.2 (16.2) | 117.5 (15.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 拡張期 | 70.7 (11.0) | 71.1 (11.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|---------------------------------------|--|--|
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) ※3,4 : 平均値 (SD) | | 58.6 (19.0) | 58.4 (14.0) |
| NT-proBNP (pg/mL) ※3 : 中央値 (最小値、最大値) | | 837.0 (113.0、 6,553.0) | 841.0 (163.0、 8,156.0) |
| 心不全の診断からの期間 (日) ※1 : 中央値 (最小値、最大値) | | 1,965.0 (34.0、 8,667.0) | 1349.5 (34.0、 11653.0) |
| 心不全の背景疾患※1 : 例数 (%) | 虚血性 非虚血性 | 57 (51.4) 54 (48.6) | 49 (43.8) 63 (56.3) |
| 心不全による入院歴あり※1 : 例数 (%) | | 80 (72.1) | 82 (73.2) |
| 合併症※1 : 例数 (%) | 高血圧 糖尿病 心房細動 | 71 (64.0) 52 (46.8) 36 (32.4) | 82 (73.2) 52 (46.4) 40 (35.7) |
| 治療薬※1 : 例数 (%) | ACE 阻害薬 ARB β 遮断薬 利尿薬 MRA | 71 (64.0) 40 (36.0) 105 (94.6) 91 (82.0) 64 (57.7) | 69 (61.6) 43 (38.4) 108 (96.4) 95 (84.8) 69 (61.6) |
| デバイスの使用あり※1 : 例数 (%) | CRT-P CRT-D CRT/ICD ICD | 0 (0.0) 9 (8.1) 16 (14.4) 7 (6.3) | 4 (3.6) 14 (12.5) 26 (23.2) 8 (7.1) |

※1 : スクリーニング時 ※2 : スクリーニング時又はスクリーニング前 ※3 : ランダム化時 ※4 : eGFR は日本人の GFR 推算式に基づき算出した
SD : 標準偏差 MRA : ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 CRT-P : ペーシング機能のみの両心室ペースメーカー CRT-D : 両室ペーシング機能付き植込み型除細動器 CRT : 心臓再同期療法 ICD : 植込み型除細動器

投与状況 (二重盲検治療期、SAF)

SAF での二重盲検治療期の治験薬の投与期間 (中央値) はエンレスト群 32.0 カ月、エナラプリル群 31.2 カ月であった。1 日平均投与量 (標準偏差) は、エンレスト群で 328.4 (93.855) mg、エナラプリル群で 17.15 (4.341) mg であった。
また、最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合はエンレスト群で 62.2%、エナラプリル群で 64.3% であった。

主要評価項目 (二重盲検治療期、FAS)

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初回発現までの時間
エンドポイント判定委員会 (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 (以下、主要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。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) (Cox 比例ハザードモデル) であり、主要複合エンドポイントの発現リスクに両群間で明らかな違いはみられなかった。
主要複合エンドポイントの累積発現率も両群間で明らかな違いはみられなかった。

副次評価項目 (二重盲検治療期、FAS)

4 週時、8 週時、及び 6 カ月時の血漿中 NT-proBNP のベースラインからの変化 (対ベースライン比)

単盲検実薬投与観察期開始時をベースラインとしたときの NT-proBNP の対ベースライン比 [幾何平均 (95% CI)] は、エンレスト群ではランダム化後 4 週時には 0.7672 (0.6988, 0.8423)、8 週時には 0.7798 (0.7123, 0.8537)、6 カ月時には 0.6947 (0.6210, 0.7771) であり、エナラプリル群ではランダム化後 4 週時には 0.8862 (0.8071, 0.9731)、8 週時には 0.9134 (0.8339, 1.0004)、6 カ月後には 0.8564 (0.7646, 0.9592) であった。

4 週時、8 週時、及び 6 カ月時の NT-proBNP の対ベースライン比は、エンレスト群ではエナラプリル群に比べて有意に低かった (4 週時 p=0.0326、8 週時 p=0.0161、6 カ月時 p=0.0104、反復測定 ANCOVA)。

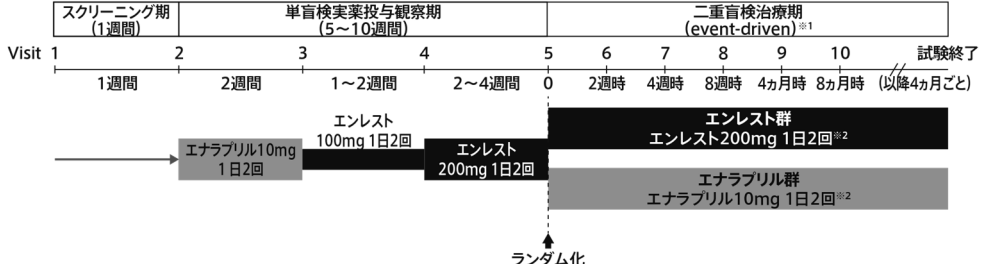
安全性 (二重盲検治療期、SAF)

副作用は、エンレスト群で 51.35% (57/111 例)、エナラプリル群で 31.25% (35/112 例) であった。エンレスト群の主な副作用 (発現率が 4%以上) は、低血圧 17.12% (19 例)、高カリウム血症 7.21% (8 例)、腎機能障害 6.31% (7 例)、血圧低下 5.41% (6 例)、浮動性めまい 4.50% (5 例)、エナラプリル群の主な副作用は、高カ

| | |
|--|---|
| | <p>リウム血症及び腎機能障害各 7.14% (8 例)、低血圧及び咳嗽各 4.46% (5 例)であった。</p> <p>重篤な有害事象は、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、白内障及び大腸ポリープ各 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。</p> <p>重篤な副作用の発現率は、エンレスト群 9.01% (10/111 例)、エナラプリル群 9.82% (11/112 例)であり、いずれの事象も 2 例以下での発現であった。2 例にみられた重篤な副作用は、エンレスト群で慢性心不全、心室細動、心室性頻脈、死亡、エナラプリル群では慢性心不全、脳梗塞であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、エンレスト群 9.9% (11/111 例)、エナラプリル群 11.6% (13/112 例)で発現し、エナラプリル群で発現した咳嗽 2 例 (1.8%)を除き、いずれの事象も 1 例での発現であった。</p> <p>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、腎機能障害及び心不全各 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。</p> <p>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 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)、感染及び肺不全各 10.00% (2 例)、エナラプリル群では悪性疾患が 11.8% (2 例)であった。</p> |
| <p>注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、慢性心不全の用法及び用量は、「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。」である。</p> <p>エナラプリルの効能又は効果、用法及び用量は最新の添付文書を参照すること。</p> | |

② 海外第Ⅲ相試験 PARADIGM-HF：心不全患者におけるエンレストのエナラプリルに対する優越性検証試験 (B2314 試験、海外データ)^{10, 11)}

| | |
|--------|--|
| 目的 | HFrEF 患者を対象に、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を指標として、エンレストのエナラプリルに対する優越性を検証する。 |
| 試験デザイン | 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 |
| 対象 | 18 歳以上の外来 HFrEF 患者 8,442 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度の HFrEF 患者。以下の両方の基準を満たす <ul style="list-style-type: none"> a. スクリーニング時の LVEF ≤ 35% (試験開始時：LVEF ≤ 40%、治験実施計画書改訂 1：LVEF ≤ 35%) [過去 6 ヶ月以内に医療機関で実施した心エコーや MUGA、CT、MRI、心室血管造影の測定結果は利用可能。ただし、その測定以後に 35% (40%) を超えていないこと] b. スクリーニング時の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) ≥ 150pg/mL もしくは NT-proBNP ≥ 600pg/mL、又はスクリーニング時の BNP ≥ 100pg/mL もしくは NT-proBNP ≥ 400pg/mL で、かつ直近 12 ヶ月以内に心不全による入院の既往がある ・ スクリーニング前の 4 週間以上にわたり、一定の用量 (エナラプリル 10mg/日相当又はそれ以上の用量) で ACE 阻害薬 1 剤又は ARB 1 剤の投与を受けている患者 ・ スクリーニング前の 4 週間以上にわたり一定の用量で β 遮断薬の投与を受けている患者 (禁忌又は忍容性が不良な場合を除く) ・ MRA は、腎機能、血清カリウム値、及び忍容性を考慮の上、すべての患者で投与を検討する。投与する場合は、ガイドラインの推奨用量及び忍容性に応じた最適な用量を、スクリーニング前 4 週間以上にわたり一定の用量で投与する。エビデンスに基づく他の心不全治療も実施を検討する (ガイドラインで一部の患者に推奨されている、心臓再同期療法や植込み型除細動器等) |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性低血圧を有する、あるいは収縮期血圧がスクリーニング時 (Visit 1) に < 100mmHg 又は単盲検実薬投与観察期 (Visit 3 もしくは Visit 5) に < 95mmHg 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 < 30mL/min/1.73 m²、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 > 5.2mmol/L の患者、又は Visit 3 もしくは Visit 5 に > 5.4mmol/L の患者 |
| 試験方法 | <p>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中止し、これら以外の心不全の治療薬は継続した。なお、血管浮腫の発現リスクを最小化するため、単盲検実薬投与観察期のエナラプリル投与終了後からエンレスト投与開始まで、及び単盲検実薬投与観察期の投与終了後から二重盲検治療期の投与開始までは、各 36 時間のウォッシュアウト期間を設けた。</p> <p><u>単盲検実薬投与観察期</u> 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)} 2 週間投与から開始した (Visit 2)。続いてエンレスト 100mg 1 日 2 回を 1～2 週間投与し (Visit 3)、その後、エンレスト 200mg 1 日 2 回を 2～4 週間投与した (Visit 4)。</p> <p><u>二重盲検治療期</u> 単盲検実薬投与観察期で各薬剤の目標用量 (エンレスト 200mg 1 日 2 回又はエナラプリル 10mg 1 日 2 回) による最低 2 週間の投与に対して忍容であった被験者を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た。投与期間は event-driven^{*1}とした。</p> |

| | |
|--------|--|
| |  <p>※1: 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生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。</p> <p>※2: 目標用量(エンレスト200mg 1日2回又はエナラプリル10mg 1日2回)に対して忍容でない場合は、まず併用薬(例:カルシウム拮抗薬、利尿薬、硝酸薬、α遮断薬)を減量又は中止することとし、それでも状態が改善されない場合は、治験薬の用量調節(一段階低い用量レベルに減量)又は一時中断を可とした。被験者の状態が安定した後、治験実施計画書で規定した手順に従い、治験薬を再増量又は再投与し、治験薬の目標用量へ徐々に戻すことを試みることにした。</p> |
| 主要評価項目 | 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初回発現までの時間 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 全死亡までの時間 ランダム化後 8 ヶ月 (以下、8 ヶ月) 時の clinical summary score のベースラインからの変化量 [clinical summary score は KCCQ (ランダム化時、4 ヶ月時、8 ヶ月時に実施) を用いた心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインのスコアに基づく] 心房細動の新規発症までの時間 以下の腎複合エンドポイントのいずれかが最初に起こるまでの時間：①eGFR がベースラインから 50%低下、②eGFR が < 60mL/min/1.73m²かつベースラインからの低下量が > 30mL/min/1.73m²、③末期腎不全への移行 |
| 解析方法 | <p>解析対象集団</p> <p>RAN: ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者</p> <p>FAS: 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験薬の投与を受けていない場合は FAS から除外する)</p> <p>SAF: ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期の治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者</p> <p>有効性評価項目は FAS を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p>主要評価項目に対し、エンレストのエナラプリルに対する優越性を帰無仮説及び対立仮説を設定して検証した。主要評価項目の主要解析では、治療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、治療効果のハザード比及びその両側 CI を算出した。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。</p> <p>4 つの副次評価項目については、エンレストとエナラプリルの有効性に差はないという帰無仮説に対し、エンレストの有効性はエナラプリルより優るという対立仮説を設定した。これらの仮説検定は、主要有効性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、逐次棄却型多重比較法を用いて、試験全体の検定の有意水準が保持されるよう調整した。8 ヶ月時の KCCQ に基づく clinical summary score の変化量の群間比較は、共分散行列に無構造を仮定した反復測定 ANCOVA モデルを用いて行った。モデルには、投与群、地域、Visit、投与群と Visit の交互作用項を固定効果、ベースラインの測定値を共変量に含めた。FAS に対する解析は、8 ヶ月時までのすべてのデータを対象とし、欠測値は「ランダムに欠測する (missing at random)」と仮定して補填した。なお、死亡例では死亡後のデータはスコア 0 (最悪値) とした。その他の副次評価項目については、主要評価項目の解析と同様に、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。</p> <p>本試験では有効性による早期終了の必要性を確認するため 3 回の中間解析を計画した。有効性の中間解析の有意水準 (片側) は、Haybittle-Peto 法に従い、第 1 回は 0.0001、第 2 回及び第 3 回はいずれも 0.001 とした。複合エンドポイントと心血管死のいずれの p 値も片側有意水準を下回った場合は、エナラプリルに対するエンレストの優越性が検証されたと結論し、本試験は早期に終了する計画とした。</p> |

| | | | |
|----|--|---|--|
| 結果 | ランダム化対象 (RAN) 8,442 例、有効性解析対象 (FAS) 8,399 例、安全性解析対象 (SAF) 8,432 例 | | |
| | <u>患者背景 (RAN)</u> | | |
| | | エンレスト群 (N=4,209) | エナラプリル群 (N=4,233) |
| | 年齢 (歳) : 平均値 (SD) | 63.8 (11.5) | 63.8 (11.3) |
| | 性別 : 例数 (%) | 男性 女性 | 3,321 (78.9) 888 (21.1) |
| | 人種 : 例数 (%) | 白色人種 黒色人種 アジア人 ネイティブアメリカン その他 | 2,780 (66.0) 213 (5.1) 760 (18.1) 84 (2.0) 372 (8.8) |
| | BMI (kg/m ²) : 平均値 (SD) | 28.1 (5.5) ※ ₁ | 28.2 (5.5) ※ ₂ |
| | LVEF (%) : 平均値 (SD) | 29.6 (6.1) | 29.4 (6.3) ※ ₃ |
| | NYHA 心機能分類 ^{a)} : 例数 (%) | I 度 II 度 III 度 IV 度 | 183 (4.4) 3,007 (71.4) 979 (23.3) 33 (0.8) |
| | 血圧 (mmHg) : 平均値 (SD) | 収縮期 拡張期 | 121.5 (15.2) 73.6 (10.0) |
| | eGFR ^{b)} (mL/min/1.73m ²) : 平均値 (SD) | 67.6 (19.9) | 67.7 (20.3) |
| | NT-proBNP (pmol/L) ^{c)} : 中央値 (最小値、最大値) | 192.5 (5.4、7,626.9) ※ ₄ | 188.3 (1.2、9,953.7) ※ ₅ |
| | BNP (pmol/L) ^{c)} : 中央値 (最小値、最大値) | 73.6 (0.4、2,971.5) ※ ₆ | 72.3 (0.4、2,883.1) ※ ₇ |
| | 心不全の背景疾患 : 例数 (%) | 虚血性 非虚血性 | 2,518 (59.8) 1,691 (40.2) |
| | 心不全による入院歴あり : 例数 (%) | 2,620 (62.2) | 2,679 (63.3) |
| | 合併症 : 例数 (%) | 高血圧 糖尿病 | 2,980 (70.8) 1,462 (34.7) |
| | 心房細動の既往歴 : 例数 (%) | なし 発作性 永続性 | 2,701 (64.2) 447 (10.6) 1,061 (25.2) |
| | 治療薬 : 例数 (%) | ACE 阻害薬 ARB β 遮断薬 利尿薬 MRA | 3,279 (77.9) 938 (22.3) 3,975 (94.4) 3,495 (83.0) 2,404 (57.1) |
| | デバイスの使用あり : 例数 (%) | ICD 単独 CRT-D すべての ICD (CRT-D を含む) CRT-P ICD 及び/又は CRT | 331 (7.9) 212 (5.0) 624 (14.8) 80 (1.9) 693 (16.5) |
| | 平均値 (SD)、該当患者例数 (%)、又は中央値 (最小値、最大値) | | |
| | a) ランダム化時 b) eGFR は MDRD 簡易式に基づき算出した c) pg/mL への換算は、NT-proBNP は pmol/L×8.46、BNP は pmol/L×3.47 にて行った。 | | |
| | ※ ₁ : n=4,203 ※ ₂ : n=4,229 ※ ₃ : n=4,232 ※ ₄ : n=4,204 ※ ₅ : n=4,224 ※ ₆ : n=4,183 ※ ₇ : n=4,199 | | |
| | MRA : ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 ICD : 植込み型除細動器 CRT-D : 両室ペーシング機能付き植込み型除細動器 CRT-P : ペーシング機能のみの両心室ペースメーカー CRT : 心臓再同期療法 | | |
| | <u>投与状況 (二重盲検治療期、SAF)</u> | | |
| | SAF での二重盲検治療期の治験薬の投与期間 (中央値) はエンレスト群 24.4 カ月、エナラプリル群 23.5 カ月であった。1 日平均投与量 (標準偏差) は、エンレスト群で 374.8 (72.05) mg、エナラプリル群で 18.9 (3.40) mg であった。また、最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合はエンレスト群で 69.6%、エナラプリル群で 67.5%であった。 | | |

有効性評価項目

第3回の中間解析にて、複合エンドポイント及び心血管死のp値がいずれも事前に定めた有意水準を下回ったため、本試験は早期に終了した。

主要評価項目（二重盲検治療期、FAS）

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初回発現までの時間（主要解析）

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（以下、主要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。エンレストは主要複合エンドポイントの発現リスクを20%減少させ、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）（検証的な解析結果）。

主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全による初回入院）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 n/N (%) | エナラプリル群 n/N (%) | エンレスト群 n/T (EAIR*) (95%CI) | エナラプリル 群 n/T (EAIR*) (95%CI) | エンレスト群 vs エナラプリル群 | |
|----------------|----------------------|------------------------|---------------------------------------|--|----------------------|----------|
| | | | | | ハザード比 (95%CI) | p値（片側） |
| 主要複合エンドポイント | 914/4,187 (21.83) | 1,117/4,212 (26.52) | 914/87.22 (10.48) (9.81, 11.18) | 1,117/84.93 (13.15) (12.39, 13.95) | 0.80 (0.73, 0.87) | <0.0001* |
| 心血管死 | 558/4,187 (13.33) | 693/4,212 (16.45) | 558/93.08 (5.99) (5.51, 6.51) | 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) | 658/4,212 (15.62) | 537/87.22 (6.16) (5.65, 6.70) | 658/84.93 (7.75) (7.17, 8.36) | 0.79 (0.71, 0.89) | - |

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

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〕）

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

主要複合エンドポイントを構成する各コンポーネントの初回発現までの時間

心血管死

心血管死の発現率はエンレスト群で13.33%（558/4,187例）、エナラプリル群で16.45%（693/4,212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（0.71, 0.89）であった。エンレストは心血管死の発現リスクを20%減少させた。

心不全による初回入院

CEC判定に基づく心不全による初回入院の発現率はエンレスト群で12.83%（537/4,187例）、エナラプリル群で15.62%（658/4,212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0.79（0.71, 0.89）であった。エンレストは心不全による初回入院の発現リスクを21%減少させた。

副次評価項目

全死亡までの時間

全死亡の発現率はエンレスト群で16.98%（711/4,187例）、エナラプリル群で19.82%（835/4,212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0.845（0.764, 0.933）であった。エンレストは全死亡の発現リスクを16%減少させ、投与群間には有意な差が認められた（片側p=0.0005、Cox比例ハザードモデル）。

8ヵ月時のKCCQに基づくclinical summary scoreのベースラインからの変化量

8ヵ月時のKCCQに基づくclinical summary scoreのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、エンレスト群で-2.99、エナラプリル群で-4.63であり、clinical summary scoreは両群で低下（悪化）した。スコアの変化量の投与群間差（エンレスト群-エナラプリル群）（95%CI）は1.64（0.63, 2.65）で、第3回の中間解析に割り

当てられた片側 $\alpha=0.001$ に対し逐次棄却型多重比較法による調整を行った有意水準 ($p \leq 0.0002$ で有意と判定) では、投与群間に有意な差はみられなかった (片側 $p = 0.0007$ 、反復測定 ANCOVA モデル)。

心房細動の新規発症までの時間

新規の心房細動の発現率はエンレスト群で 3.2%、エナラプリル群で 3.2%であった。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 0.97 (0.72, 1.31) であり、投与群間に有意な差は認められなかった (片側 $p=0.418$ 、Cox 比例ハザードモデル)。

腎複合エンドポイントが最初にかかるまでの時間

腎複合エンドポイントの発現率はエンレスト群で 2.2% (94/4,187 例)、エナラプリル群で 2.6% (108/4,212 例) であった。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 0.86 (0.65, 1.13) であり、投与群間に有意な差は認められなかった (片側 $p = 0.1424$ 、Cox 比例ハザードモデル)。

安全性 [二重盲検治療期、SAF (死亡例 RAN)]

副作用発現頻度は、エンレスト群で 21.65% (910/4,203 例)、エナラプリル群で 23.08% (976/4,229 例) であった。エンレスト群の主な副作用 (発現率が 2%以上) は、低血圧 10.23%、高カリウム血症 4.59%、腎機能障害 2.78%、エナラプリル群の主な副作用は、低血圧 6.93%、高カリウム血症 5.60%、腎機能障害 4.23%、咳嗽 3.81% であった。

重篤な有害事象の発現率はエンレスト群で 46.1% (1,937/4,203 例)、エナラプリル群で 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。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象の発現率は、エナラプリル群 4.11%、エンレスト群 2.64% 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。主な投与中止に至った有害事象 (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又は減量の理由 (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 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。

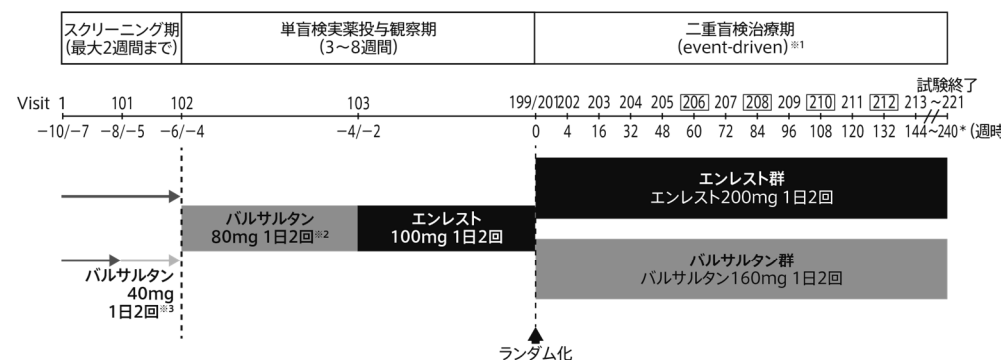
※：用量調節を要した有害事象 (増量) を含む。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、慢性心不全の用法及び用量は、「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。」である。

エナラプリルの効能又は効果、用法及び用量は最新の添付文書を参照すること。

③ 国際共同第Ⅲ相試験 PARAGON-HF：左室駆出率の保たれた心不全患者におけるエンレストのバルサルタンに対する優越性検証試験（D2301 試験、日本人を含む海外データ）^{12, 13)}

| | |
|--------|--|
| 目的 | HFpEF 患者を対象に、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を指標として、エンレストの効果をバルサルタンと比較する。 |
| 試験デザイン | 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 |
| 対象 | 50 歳以上の HFpEF 患者 4,822 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 50 歳以上（試験開始時：55 歳以上、治験実施計画書改訂 2：50 歳以上）の男女 ・ スクリーニング期中、あるいはスクリーニング前 6 ヶ月以内に心エコーで測定した LVEF\geq45% ・ スクリーニング前 30 日間以上にわたり、利尿薬による治療を要する心不全症状がある患者 ・ スクリーニング時の NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度 ・ 心エコーで以下の測定結果のうち 1 種類以上に該当する構造的疾患である患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 左心房拡大：左房径\geq3.8cm、左房長\geq5.0cm、左房面積\geq20cm²、左房容積\geq55mL、左房容積係数\geq29mL/m² b. 左室肥大：中隔壁厚又は後壁厚\geq1.1cm ・ 以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. スクリーニング前 9 ヶ月以内に心不全により入院し、かつ NT-proBNP が$>$200pg/mL（スクリーニング時の心電図で心房細動・心房粗動がみられない患者）又は$>$600pg/mL（スクリーニング時の心電図で心房細動・心房粗動がみられる患者） b. NT-proBNP が$>$300pg/mL（スクリーニング時の心電図で心房細動・心房粗動がみられない患者）又は$>$900pg/mL（スクリーニング時の心電図で心房細動・心房粗動がみられる患者） |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 以下のいずれかに該当する患者： <ul style="list-style-type: none"> a. スクリーニング時の収縮期血圧が\geq180mmHg b. 降圧薬を 3 種類以上使用していない患者で、スクリーニング時の収縮期血圧が$>$150mmHg かつ$<$180mmHg。降圧薬には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：サイアザイド等の利尿薬、MRA、ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬 c. スクリーニング時の収縮期血圧が$<$110mmHg d. 実薬投与観察期のエンレスト投与開始前又は終了時の収縮期血圧が$<$100mmHg、もしくは症候性低血圧を有すると治験担当医師が判断した場合 ・ 以下のいずれかに該当する患者： <ul style="list-style-type: none"> a. スクリーニング時の eGFR（MDRD による簡易式）が$<$30mL/min/1.73m² b. 実薬投与観察期のエンレスト投与開始前又は終了時の eGFR が$<$25mL/min/1.73m² c. eGFR の低下率（スクリーニング時から実薬投与観察期のエンレスト投与開始前まで、又は終了時まで）が$>$35% ・ 以下のいずれかに該当する患者： <ul style="list-style-type: none"> a. スクリーニング時のカリウム値が$>$5.2mmol/L b. 実薬投与観察期のエンレスト投与開始前又は終了時のカリウム値が$>$5.4mmol/L |

| | |
|---------------|--|
| <p>試験方法</p> | <p>本試験はスクリーニング期（2週間）、実薬投与観察期（3～8週間）、二重盲検治療期の3期で構成された。</p> <p>単盲検実薬投与観察期 最初にバルサルタン 80mg 1日2回^{注2)} を1～2週間投与した後、忍容性が確認された被験者にエンレスト 100mg 1日2回を2～4週間投与した。ただし、日本人被験者、組入れ時の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投与を判断した被験者に対しては、40mg 1日2回を1～2週間投与した後、80mg 1日2回に増量することとした。忍容性が確認された被験者に、続いてエンレスト 100mg 1日2回を2～4週間投与した。治験薬の減量又は中断は不可とし、忍容性不良の被験者は試験を中止した。</p> <p>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、エンレスト群又はバルサルタン群のいずれかに1：1でランダム化し、目標用量であるエンレスト 200mg 1日2回又はバルサルタン 160mg 1日2回^{注2)} を投与した。目標用量に対して忍容でない場合、治験薬の用量調節（エンレストは50又は100mg 1日2回、バルサルタンは40又は80mg 1日2回）又は一時中断を可とした。投与期間はevent-driven^{※1}とした。</p>  <p>スクリーニング期 (最大2週間まで) 単盲検実薬投与観察期 (3～8週間) 二重盲検治療期 (event-driven)^{※1}</p> <p>Visit 1 (101) 102 103 199/202 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 221 試験終了</p> <p>-10/-7 -8/-5 -6/-4 -4/-2 0 4 16 32 48 60 72 84 96 108 120 132 144~240* (週時)</p> <p>バルサルタン 40mg 1日2回^{注3)} バルサルタン 80mg 1日2回^{注2)} エンレスト 100mg 1日2回 エンレスト群 エンレスト200mg 1日2回 バルサルタン群 バルサルタン160mg 1日2回</p> <p>ランダム化</p> <p>※1: 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。 ※2: 本邦ではバルサルタンの心不全への適応はない。本邦で高血圧症に承認された用法及び用量は40～80mgを1日1回で、年齢、症状に応じて1日160mgまで増量できる。 ※3: 日本人被験者、組入れ時の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、実薬投与観察期に、最初にバルサルタン40mg 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)の後は、試験終了時まで来院と電話連絡による確認(□で囲んだVisit)を3か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。</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p>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</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 8 カ月時の clinical summary score のベースラインからの変化量 [clinical summary scoreはKCCQ（ランダム化時、4カ月時、8カ月時に実施）を用いた心不全症状ドメイン及び身体的制限ドメインのスコアに基づく] ・ 8 カ月時の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化 ・ 腎複合エンドポイント（腎死、末期腎不全への移行、及び eGFR がベースライン時から50%以上低下）の初回発現までの時間 ・ 全死亡までの時間 |
| <p>解析方法</p> | <p>解析対象集団 RAN：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者。治験薬投与の有無は問わない FAS：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験薬の投与を受けていない場合はFASから除外する） SAF：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</p> <p>有効性評価項目はFASを、安全性についてはSAFを主要な解析対象集団として解析した。主要評価項目について、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（以下、主要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。心不全によるすべての入院についてはjoint frailtyモデル、心血管死についてはCox比例ハザードモデルを用いて解析した。FASに対する解析は、8カ月時までのすべてのデータを対象とし、欠測値は「ランダムに欠測する」を仮定した。死亡例では、死亡後のデータはスコア0（最悪値）とした。</p> <p>副次評価項目の仮説検定は、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。</p> <p>本試験では、主要有効性評価項目の主要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。</p> |

| | | | |
|----|--|--|---|
| 結果 | ランダム化対象 (RAN) 4,822 例、有効性解析対象 (FAS) 4,796 例、安全性解析対象 (SAF) 4,821 例 | | |
| | 患者背景 (FAS) | | |
| | | エンレスト群 (N=2,407) | バルサルタン群 (N=2,389) |
| | 年齢 (歳) ^{a)} : 平均値 (SD) | 72.7 (8.3) | 72.8 (8.5) |
| | 性別 : 例数 (%) | 男性 1,166 (48.4) 女性 1,241 (51.6) | 1,151 (48.2) 1,238 (51.8) |
| | 人種 : 例数 (%) | 白色人種 1,963 (81.6) 黒色人種 52 (2.2) アジア人 297 (12.3) ネイティブアメリカン 28 (1.2) 太平洋諸島民 0 (0.0) その他 67 (2.8) | 1,944 (81.4) 50 (2.1) 310 (13.0) 23 (1.0) 1 (0.0) 61 (2.6) |
| | BMI (kg/m ²) : ^{b)} 平均値 (SD) | 30.2 (4.9) ※ ₁ | 30.3 (5.1) |
| | LVEF (%) ^{b)} : 平均値 (SD) | 57.6 (7.8) | 57.5 (8.0) |
| | LVEF 分布 : 例数 (%) | <50% 50%–55% >55%–≦60% >60% | 348 (14.5) 752 (31.2) 588 (24.4) 719 (29.9) |
| | NYHA 心機能分類 ^{b)} : 例数 (%) | I 度 0 (0.0) II 度 1,741 (72.3) III 度 650 (27.0) IV 度 16 (0.7) | 0 (0.0) 1,707 (71.5) 667 (27.9) 15 (0.6) |
| | 血圧 (mmHg) ^{c)} : 平均値 (SD) | 収縮期 130.5 (15.6) 拡張期 74.3 (10.6) | 130.6 (15.3) ※ ₂ 74.3 (10.4) ※ ₂ |
| | eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{c)} : 平均値 (SD) | 62.7 (18.9) | 62.5 (19.3) ※ ₂ |
| | NT-proBNP (pg/mL) ^{b)} : 中央値 (最小値、最大値) | 全体 903.5 (12.5、19,240.0) ※ ₂ 心房細動/心房粗動あり 1,535.5 (264.0、9,116.0) ※ ₄ 心房細動/心房粗動なし 610.5 (12.5、19,240.0) ※ ₅ | 915.0 (12.5、31,522.0) ※ ₃ 1,633.0 (291.0、14,202.0) ※ ₄ 583.0 (12.5、31,522.0) ※ ₆ |
| | 心不全の背景疾患 : 例数 (%) | 虚血性 899 (37.3) 非虚血性 1,507 (62.6) 欠測 1 (0.0) | 824 (34.5) 1,565 (65.5) 0 (0.0) |
| | 心不全による入院歴 : 例数 (%) | あり 9 ヶ月以内 1,135 (47.2) 904 (37.6) なし 1,272 (52.8) | 1,171 (49.0) 936 (39.2) 1,218 (51.0) |
| | 合併症 ^{d)} : 例数 (%) | 高血圧 2,304 (95.7) 糖尿病 1,046 (43.5) | 2,280 (95.4) 1,016 (42.5) |
| | 心房細動/心房粗動の合併 (スクリーニング時の心電図に基づく) | あり 775 (32.2) なし 1,626 (67.6) 欠測 6 (0.3) | 777 (32.5) 1,602 (67.1) 10 (0.4) |
| | 心房細動の既往あり ^{e)} : 例数 (%) | 1,246 (51.8) | 1,275 (53.4) |
| | デバイスの使用あり : 例数 (%) | ペースメーカー 230 (9.6) ICD 12 (0.5) | 229 (9.6) 6 (0.3) |
| | ※ ₁ : n=2,406 ※ ₂ : n=2,388 ※ ₃ : n=2,369 ※ ₄ : n=768 ※ ₅ : n=1,614 ※ ₆ : n=1,591 a) 同意取得時の年齢 b) スクリーニング時 c) ランダム化時 d) ベースライン時 ICD : 植込み型除細動器 | | |
| | 投与状況 (二重盲検治療期、SAF) | | |
| | SAF での二重盲検治療期の治験薬の投与期間 (中央値) はエンレスト群 32.82 カ月、バルサルタン群 32.67 カ月であった。1 日平均投与量 (標準偏差) は、エンレスト群で 362.54 (73.538) mg、バルサルタン群で 295.95 (50.589) mg であった。また、最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合はエンレスト群で 60.40%、バルサルタン群で 60.66% であった。 | | |

主要評価項目（二重盲検治療期、FAS）

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追跡期間の中央値（範囲）はエンレスト群 35.19（0.43～56.44）ヵ月、バルサルタン群 35.19（0.43～56.02）ヵ月であり、CEC判定に基づく心血管死及び心不全によるすべての入院のイベント件数はエンレスト群で 894 件、バルサルタン群で 1,009 件であった。発現率（/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、バルサルタン群に対するエンレスト群の比（95%CI）は 0.8698（0.7526, 1.0052）で、投与群間に有意な差はみられなかった（片側 p = 0.0294、LWYY モデル）。

主要複合エンドポイント（心血管死及び心不全によるすべての入院）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 ハザード比 (95%CI) | p 値 | |
|----------------------|-----------|--|-------------|--|---------------------------------------|--------|--------|
| | n/N | n/T EAIR* (95%CI) | n/N | n/T EAIR* (95%CI) | | 片側 | 両側 |
| | | | | | | | |
| 主要複合 エンドポ イント | 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 での入院 | 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) | - | - |

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

※：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] ）

主要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。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。

主要複合エンドポイントを構成する各コンポーネントの群間比較

心血管死

心血管死の発現件数は、エンレスト群で 204 件、バルサルタン群で 212 件であった。発現率（/100 人年）の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、0.9531（0.7863, 1.1551）であった。

心不全によるすべての入院（初回及び再入院）

心不全によるすべての入院の発現件数は、エンレスト群で 690 件、バルサルタン群で 797 件であった。発現率（/100 人年）のバルサルタン群に対するエンレスト群の比（95%CI）は、0.8511（0.7216, 1.0039）であった。

安全性（二重盲検治療期、SAF）

副作用の発現率は、エンレスト群で 31.75%（768/2,419 例）、バルサルタン群で 30.18%（725/2,402 例）であった。エンレスト群の主な副作用（発現率が 2%以上）は、低血圧 15.38%（372 例）、腎機能障害 5.17%（125 例）、高カリウム血症 4.46%（108 例）、浮動性めまい 2.56%（62 例）、バルサルタン群の主な副作用は、低血圧 10.57%（254 例）、腎機能障害 6.41%（154 例）、高カリウム血症 6.29%（151 例）、急性腎障害 2.25%（54 例）、腎不全 2.08%（50 例）であった。

重篤な有害事象発現率はエンレスト群で 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（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。重篤な副作用の発現率は、エンレスト群で 5.00%（121/2,419 例）、バルサルタン群で 5.66%（136/2,402 例）であった。エンレスト群で発現率が最も高かった重篤な副作用は、急性腎障害（エンレスト群 1.16%、バルサルタン群 1.67%、以下同順）であり、次の

| | |
|---|---|
| | <p>で低血圧（0.95%、0.83%）、失神（0.50%、0.33%）、腎機能障害（0.41%、0.67%）、腎不全（0.41%、0.17%）であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト群で 20.4%（493/2,419 例）、バルサルタン群で 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、低血圧 [エンレスト群 2.1%（51 例）、バルサルタン群 2.0%（48 例）、以下同順]、腎機能障害 [1.7%（42 例）、2.2%（52 例）]、心不全 [1.4%（33 例）、1.8%（42 例）]、高カリウム血症 [1.1%（26 例）、1.5%（35 例）] であった。</p> <p>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%）であった。</p> <p>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。</p> <p>※：用量調節を要した有害事象（増量）を含む。</p> |
| <p>注）成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、慢性心不全の用法及び用量は、「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。」である。</p> <p>バルサルタンの効能又は効果、用法及び用量は最新の添付文書を参照すること。</p> | |

④ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 PANORAMA-HF：小児慢性心不全患者におけるエンレストのエナラプリルに対する優越性検証試験（B2319 試験、日本人を含む海外データ）¹⁴⁾

| | |
|--------|--|
| 目的 | 左室収縮機能障害（LVSD）による小児慢性心不全患者を対象に、エンレストの臨床的ベネフィットについて Global rank endpoint を指標として、エンレストのエナラプリルに対する優越性を検討する。 |
| 試験デザイン | 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 |
| 対象 | LVSD による小児慢性心不全患者 377 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 1 ヶ月～18 歳未満の男女の入院又は外来患者 ・ LVSD による慢性心不全を有し、慢性心不全の治療を受けている（新規診断ではない場合）患者 ・ スクリーニング前のいずれかの時点で NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ（6 歳～18 歳未満）又は Ross 機能分類がⅡ～Ⅳ（6 歳未満）の患者 ・ LVEF が 45%以下であるか、左室内径短縮率が 22.5%以下の患者（最新の心エコー、MRI、MUGA 又は左心室血管造影により評価）。第 2 期については、この評価はスクリーニング前 1 ヶ月以内に実施したものとする（注：第 2 期では、LVEF が 40%以下であるか、左室内径短縮率が 20%以下の患者の割合が約 80%になるように登録を行う） ・ 体心室左室を有する二心室の患者 ・ 第 1 期の PK/PD 評価について、スクリーニング前に ACE 阻害薬又は ARB の投与を受けている患者。また第 1 期の PK/PD 評価について、Group 1（6 歳～18 歳未満）及び Group 2（1 歳～6 歳未満）の患者は、エンレスト 3.1mg/kg 単回投与の評価前にエナラプリル 0.2mg/kg 以上又はそれに相当する薬剤を連日投与中であること。さらに第 1 期の PK/PD 評価について、Group 3（生後 1 ヶ月～1 歳未満）の患者は、エンレスト 1.6mg/kg 単回投与の評価前にエナラプリル 0.1mg/kg 以上又はそれに相当する薬剤を連日投与中であること。 ・ 心不全の原因として以下の疾患を含む。LVSD を伴う先天性心奇形、特発性心筋症、家族性／遺伝性心筋症、心筋炎の既往、神経筋疾患、先天性代謝異常症、ミトコンドリア病、後天性（化学療法、医原性、感染、リウマチ性、栄養障害）、虚血性（例；川崎病、手術後）、左室心筋緻密化障害 |

| | |
|---------------|--|
| <p>主な除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・単心室又は体心室右室の患者 ・本治験への組入れ時点で United Network for Organ Sharing (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 ・第 2 期では、スクリーニング来院前 3 ヶ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。第 2 期への組入れ後の 12 ヶ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、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 ・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¹⁵⁾（例：1 歳未満-70mmHg、5 歳-80mmHg、10 歳以上-90mmHg）の患者 ・血清カリウム高値（>5.3mmol/L）、重大な腎疾患、肝疾患、PK 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 |
| <p>試験方法</p> | <p>本試験は第 1 期（最大 2 回の単回投与）及び第 2 期（52 週間）の 2 期で構成された。</p> <p><u>第 1 期 (Part1)</u> 小児慢性心不全患者にエンレストを単回経口投与したときの PK 及び PD を検討し、第 2 期の用量を選択した。 最長 3 週間のスクリーニング期の後、被験者の組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 ヶ月～1 歳未満）の順に行った。 Group 1 及び 2 では 0.8mg/kg (Cohort 1) 及び 3.1mg/kg (Cohort 2)、Group 3 では 0.4mg/kg (Cohort 1) 及び 1.6mg/kg (Cohort 2) の各 Group で 2 用量、単回投与（3.125mg 粒状錠又は懸濁液を使用）した。</p> <p><u>第 2 期 (Part2、二重盲検治療期)</u> ランダム化時の年齢（Group 1、2、3）及び NYHA/Ross 機能分類（クラス I/II、III/IV）により層別化し、エンレスト群又はエナラプリル群に割り付け、52 週間治験薬を投与した。盲検化された治験薬は、安全性モニタリング基準に従って忍容性（例：症候性低血圧、腎機能悪化、又は高カリウム血症を含む有害事象が発現しなかった場合）に応じて目標用量まで漸増した。 エンレストの開始用量は、試験担当医師の判断に基づき、Group 1 及び 2 では 0.8mg/kg 1 日 2 回又は 1.6mg/kg 1 日 2 回、Group 3 では 0.8mg/kg 1 日 2 回又は 1.2mg/kg 1 日 2 回とした。目標用量は、Group 1 及び 2 で 3.1mg/kg 1 日 2 回とした。Group 3 では 2.3mg/kg 1 日 2 回とし、試験中に 1 歳になった被験者は、さらに 3.1mg/kg 1 日 2 回まで増量することができた。 エナラプリルの開始用量は、試験担当医師の判断に基づき、Group 1 及び 2 では 0.05mg/kg 1 日 2 回又は 0.1mg/kg 1 日 2 回、Group 3 では 0.05mg/kg 1 日 2 回又は 0.075mg/kg 1 日 2 回とした。目標用量は、Group 1 及び 2 で 0.2mg/kg 1 日 2 回とした。Group 3 では 0.15mg/kg 1 日 2 回とし、試験中に 1 歳になった被験者は、さらに 0.2mg/kg 1 日 2 回まで増量することができた。</p> |

| | |
|----------------|--|
| | <p>エンレストの PK/PD</p> <p>エンレスト 1日2回 N = 180</p> <p>エナラプリル 1日2回 N = 180</p> <p>Part 1¹ Part 2²</p> <p>Visit 1 101* 102** 103 to 120** 199* 201* 202** 203 to 220** 299* 301 401* 402 403 404* 405 406 407 411 412 413 414 415 418/499</p> <p>時間 (週) -3 0 2 4 6 8 12 18 32 36 40 44 48 52</p> <p>エポック スクリーニング 低用量投与 Period 1 高用量投与 Period 2 スクリーニング ランダム化前 二重盲検投与エポック</p> <p>N : 目標被験者数 * Visit 101、201、及び 401 の前に ACE 阻害薬を 36 時間にわたってウォッシュアウトした。 ** 非盲検エナラプリル処方の来院 □は電話による来院 (単回投与来院の 2 週間後)</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p>Global rank endpoint^{a)}</p> <p>a) 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 Category に順位付けし、評価する複合評価項目 (各 Category の詳細は本臨床試験の最終頁に記載)</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> Global rank endpoint の Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間 NYHA/Ross 機能分類のベースラインからの変化 Patient Global Impression of Severity (PGIS) のベースラインからの変化 |
| <p>探索的評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP のベースラインからの変化 (4 週時、12 週時及び 52 週時) Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) のベースラインからの変化 Patient Global Impression of Change (PGIC) のベースラインからの変化 |
| <p>解析方法</p> | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>RAN : 治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化されたすべての被験者</p> <p>FAS : 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 から除外した。</p> <p>SAF : ランダム化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された被験者</p> <p>有効性評価項目は FAS を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>主要評価項目である Global rank endpoint を用いた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%)。層別化は、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 ヶ月～2 歳未満) 及び NYHA/Ross 機能分類 (クラス I/II、クラス III/IV) を用いて行った。</p> <p>治療効果は、全体集団に対する Mann-Whitney 確率推定値であり、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 例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。同様に、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、Global rank endpoint での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。</p> |

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。

副次評価項目

副次評価項目の統計学的検定は両側有意水準 5% で実施し、多重性の調整は行わなかった。

- Global rank endpoint の Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間
ランダム化時の修正年齢グループ及び NYHA/Ross 機能分類で層別化し、投与群（エンレスト群、エナラプリル群）を固定効果とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。エナラプリル群に対するエンレスト群の調整ハザード比（HR）の推定値及び 95%CI を対応する両側 p 値とともに示した。
- NYHA/Ross 機能分類及び PGIS のベースラインからの変化
ランダム化時の修正年齢グループ、投与群及びベースライン値を固定効果とした比例累積オッズモデルを用いて解析した。ベースライン後に予定された各来院時（4 週、12 週、24 週、36 週及び 52 週時）のエナラプリル群に対するエンレスト群の調整オッズ比（OR）の推定値及び 95%CI を対応する両側 p 値とともに示した。

探索的評価項目

- NT-proBNP のベースラインからの変化
対ベースライン比は、NT-proBNP（対数変換値）の変化量を応答変数とし、ランダム化時点の年齢グループ、NYHA/Ross 機能分類、地域、投与群、測定時点及び投与群と測定時点の交互作用を固定効果、ベースラインの NT-proBNP（対数変換値）及び測定時点とベースラインの NT-proBNP（対数変換値）の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）で推定した。
- PedsQL のベースラインからの変化
反復測定混合モデル（MMRM）を用いて解析した。
- PGIC のベースラインからの変化
NYHA/Ross 機能分類及び PGIS と同じ方法（ただし、モデルに共変量として含めるベースライン値を除く）を用いて解析した。

結果

第 1 期
安全性解析対象（SAF）26 例

第 2 期
ランダム化対象（RAN）377 例、有効性解析対象（FAS）375 例、安全性解析対象（SAF）375 例

患者背景（第 2 期、FAS）

| | | エンレスト群 (187 例) | エナラプリル群 (188 例) |
|----------------|------------|---------------------------|--------------------|
| 年齢（歳） | 平均値（SD） | 8.00 (5.471) | 8.26 (5.718) |
| 年齢群：例数（%） | Group1 | 6 歳～18 歳未満 | 109 (58.29) |
| | | 12 歳～18 歳未満 ^{a)} | 61 (32.62) |
| | | 6 歳～11 歳 | 48 (25.67) |
| | Group2a | 2 歳～6 歳未満 | 47 (25.13) |
| | Group3a | 1 ヶ月～2 歳未満 | 31 (16.58) |
| | Group2 | 1 歳～6 歳未満 | 73 (39.04) |
| 性別：例数（%） | Group3 | 1 ヶ月～1 年未満 | 5 (2.67) |
| | 男性 | 89 (47.59) | 93 (49.47) |
| 人種：例数（%） | 女性 | 98 (52.41) | 95 (50.53) |
| | 白色人種 | 87 (46.52) | 93 (49.47) |
| | 黒色人種 | 23 (12.30) | 25 (13.30) |
| | アジア人 | 57 (30.48) | 45 (23.94) |
| | ネイティブアメリカン | 3 (1.60) | 2 (1.06) |
| | 不明 | 8 (4.28) | 6 (3.19) |
| 心不全の背景疾患：例数（%） | その他 | 9 (4.81) | 17 (9.04) |
| | 虚血性 | 9 (4.81) | 7 (3.72) |
| | 心筋炎 | 20 (10.70) | 28 (14.89) |
| | 神経筋疾患 | 8 (4.28) | 5 (2.66) |
| | 化学療法歴 | 8 (4.28) | 5 (2.66) |
| | 左室緻密化障害 | 19 (10.16) | 19 (10.11) |

| | | | |
|-----------------------------------|-------------------|-------------|-------------|
| | ミトコンドリア病 | 2 (1.07) | 0 |
| | 心筋症関連 | 116 (62.03) | 122 (64.89) |
| | 先天性心奇形 | 21 (11.23) | 29 (15.43) |
| | 家族性/遺伝性 | 29 (15.51) | 30 (15.96) |
| | 先天性代謝異常 | 3 (1.60) | 1 (0.53) |
| | 特発性 | 64 (34.22) | 62 (32.98) |
| | その他 | 7 (3.74) | 7 (3.72) |
| 心不全の診断からランダム化までの期間：例数 (%) | 3 ヶ月未満 | 25 (13.37) | 26 (13.83) |
| | 3~12 ヶ月 | 42 (22.46) | 46 (24.47) |
| | 1年以上 | 119 (63.64) | 116 (61.70) |
| | 不明 | 1 (0.53) | 0 |
| ランダム化前の入院状況：例数 (%) | 入院患者 | 21 (11.23) | 16 (8.51) |
| | 外来患者 | 166 (88.77) | 172 (91.49) |
| 心不全による入院歴あり：例数 (%) | | 130 (69.52) | 127 (67.55) |
| スクリーニング前 12 ヶ月における心不全に入院回数：例数 (%) | 0 | 52 (27.81) | 48 (25.53) |
| | 1 | 53 (28.34) | 52 (27.66) |
| | 2 | 16 (8.56) | 17 (9.04) |
| | >2 | 9 (4.81) | 10 (5.32) |
| | 不明 | 57 (30.48) | 61 (32.45) |
| 心臓移植リスト登録：例数 (%) | あり、UNOS 1B、2 又は同等 | 9 (4.81) | 5 (2.66) |
| | なし | 178 (95.19) | 183 (97.34) |

a) ランダム化の時点で 18 歳の 1 例を含む

心不全に対する前治療

| | エンレスト群 | エナラプリル群 |
|-------------------|--------------|--------------|
| ACE 阻害薬のみ | 166 (88.77%) | 166 (88.30%) |
| ARB のみ | 4 (2.14%) | 4 (2.13%) |
| ACE 阻害薬及び ARB | 2 (1.07%) | 5 (2.66%) |
| ACE 阻害薬又は ARB 非投与 | 15 (8.02%) | 13 (6.91%) |

投与状況

第 1 期

治験薬投与量の中央値は、Cohort 1 で 0.80mg/kg、Cohort 2 で 3.10mg/kg であった。

第 2 期

個々の被験者の忍容性に応じて 2~4 週間ごとに治験薬を目標用量まで漸増した。体重に基づく 1 日平均投与量は、エンレスト群で 5.07mg/kg、エナラプリル群で 0.33mg/kg であった。治験薬投与期間の中央値は両投与群で同程度であり、エンレスト群で 365 日 (Q1 : 357 日、Q3 : 376 日)、エナラプリル群で 364 日 (Q1 : 317 日、Q3 : 371 日) であった。いずれの投与群でも、大部分の被験者の投与期間 (一時中断を含む) は 6 ヶ月以上であった (エンレスト群 89.84%、エナラプリル 84.57%)。総曝露期間はエンレスト群で 173.72 人年、エナラプリル群で 164.19 人年であった。

主要評価項目 (第 2 期、FAS)

Global rank endpoint

エンレスト群とエナラプリル群の投与群間に有意な差は認められなかったが (Wilcoxon 順位和検定)、エンレスト群の方がエナラプリル群よりも数値的に良好であった [Mann-Whitney 確率推定値 (95%CI) : 0.5244 (0.4665, 0.5817)、両側 p=0.4238]。

主要評価とした Global rank endpoint の成績は、下表のとおりであった。

Global rank endpoint の解析結果

| Mann-Whitney 推定確率 (%) (95%CI) | Mann-Whitney オッズ (95%CI) | p 値 (両側) |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------|
| 52.4 (46.65, 58.17) | 0.907 (0.72, 1.14) | 0.424 |

補足的解析

Global rank endpoint を構成する Category 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%) | |
| Category 1 | 19 (10.16) | 30 (15.96) |
| Category 2 | 18 (9.63) | 9 (4.79) |
| Category 3 | 20 (10.70) | 15 (7.98) |
| Category 4 | 45 (24.06) | 57 (30.32) |
| Category 5 | 85 (45.45) | 77 (40.96) |

試験を途中で中止した被験者はカテゴリー 1 の事象に含まれる。

副次評価項目 (第 2 期、FAS)

Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間

独立判定による Category 1 又は 2 のイベントの初回発現までの時間に、投与群間で差は認められなかった [調整 HR (95%CI) : 1.0655 (0.6589, 1.7232)]。Category 1 又は 2 のイベントを発現した被験者の割合は、エンレスト群 (18.18%) 及びエナラプリル群 (17.55%) で同程度であった。Category 1 のイベントの初回発現までの時間について、エナラプリル群に対するエンレスト群の調整 HR (95%CI) は 0.6358 (0.3160, 1.2792) であり、エンレスト群はイベント発現リスクを 36%低下させた。Category 2 のイベントの初回発現までの時間の調整 HR (95%CI) は 1.2093 (0.7204, 2.0301) であった。

NYHA/Ross 機能分類のベースラインからの変化

NYHA/Ross 機能分類について、第 2 期を通じ両投与群ともに改善又は不変の被験者の割合が高く、ベースラインから 52 週時の変化に投与群間で違いは認められなかった [調整 OR (95%CI) : 1.0733 (0.6843, 1.6832)]。52 週時に NYHA/Ross 機能分類が改善した被験者の割合は、エンレスト群で 37.66%、エナラプリル群で 33.96%、不変の被験者の割合はそれぞれ 50.65%、56.60%であった。

PGIS のベースラインからの変化

PGIS のベースラインからの変化について、第 2 期を通じ、両投与群ともに改善又は不変の被験者の割合が高く、52 週時で投与群間に違いは認められなかった [調整 OR (95%CI) : 1.1498 (0.7349, 1.7989)]。52 週時に改善が認められた被験者の割合は、エンレスト群で 35.53%、エナラプリル群で 34.81%であった。また、両投与群ともに被験者の半数で PGIS スコアが不変であった。

探索的評価項目 (第 2 期、FAS)

NT-proBNP のベースラインからの変化

エンレスト群及びエナラプリル群で NT-proBNP の大幅な低下が認められ、ベースラインから 52 週時の変化率に投与群間で差はなかった (エンレスト群 65%、エナラプリル群 62%)。エンレスト群ではエナラプリル群と比較して 4 週時の NT-proBNP の低下率が大きく、投与開始後早期に差が認められた (相対群間差 27%)。その後も低下率はエンレスト群の方がエナラプリル群よりも大きかったが、12 週時及び 52 週時の相対群間差は約 9%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 ^{a)} (95%信頼区間) | 例数 | 対ベースライン比 ^{a)} (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) |

a) 解析方法を参照

PedsQL のベースラインからの変化

MMRM 解析に基づく PedsQL スコアのベースラインから 52 週時までの変化量（調整最小二乗平均値）は、患者報告（エンレスト群 4.82、エナラプリル群 1.72、以下同順）及び保護者報告（5.50、3.75）のいずれもエンレスト群の方がエナラプリル群よりも数値的に高かったが、投与群間で差はなかった。エンレスト群では、患者報告及び保護者報告による PedsQL のいずれも、36 週時及び 52 週時の変化量（調整最小二乗平均）が臨床的に意味のある最小変化量（患者報告：約 4.4、保護者報告：4.5）を上回ったが、エナラプリル群ではこの閾値を超えなかった。

PGIC のベースラインからの変化

エンレスト群及びエナラプリル群で PGIC スコアが上昇（改善）した。52 週時に「とても良くなった」又は「良くなった」と回答した被験者の割合は、エンレスト群の方がエナラプリル群よりも高く、52 週時の調整 OR（95%CI）は 1.3510（0.9134, 1.9983）であった。この傾向は 12 週時以降一貫していた。

安全性（第 2 期、SAF）

副作用の発現率は、エンレスト群及びエナラプリル群でそれぞれ 26.74%（50/187 例）及び 28.19%（53/188 例）であった。主な副作用は低血圧（エンレスト群 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。

重篤な有害事象の発現率は、エンレスト群及びエナラプリル群でそれぞれ 36.90%（69/187 例）及び 32.98%（62/188 例）であった。いずれの投与群でも心不全の発現率が最も高く、エンレスト群 12.83%（24/187 例）及びエナラプリル群 12.23%（23/188 例）であった。心不全以外の重篤な有害事象の発現率はいずれも各群 3%未満であった。

重篤な副作用の発現割合は、エンレスト群及びエナラプリル群でそれぞれ 4.28%（8/187 例）及び 3.72%（7/188 例）で、いずれかの投与群全体で 2 例以上に認められた重篤な副作用は心不全（エンレスト群 2 例、エナラプリル群 3 例、以下同順）及び低血圧（2 例、0 例）であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト群及びエナラプリル群でそれぞれ 11.23%（21/187 例）及び 11.17%（21/188 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、心不全（エンレスト群 7 例、エナラプリル群 11 例、以下同順）、うっ血性心不全（2 例、0 例）及び心停止（2 例、0 例）であった。

死亡はエンレスト群及びエナラプリル群でそれぞれ 8 例（4.28%）及び 12 例（6.38%）に報告された。独立判定に基づく主な死因は、2 例を除き心血管死に分類される事象であった。このうち最も多くみられた死因はうっ血性心不全（エンレスト群 1.60%、エナラプリル群 0.53%、以下同順）、次いで心原性ショック（1.07%、2.13%）であった。心血管死以外で死亡した 2 例のうち 1 例（エンレスト群）の死因は悪性腫瘍であり、本被験者は急性骨髄性白血病の合併症を有していた。別の 1 例（エナラプリル群）の死因は呼吸不全であった。

注) 小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V・3. 用法及び用量」の項参照。

エナラプリルの効能又は効果、用法及び用量は最新の添付文書を参照すること。

Global rank endpoint

| Category | Subcategory | 内容 | 順位付けアルゴリズム |
|----------|-------------|---|---|
| 1 | A | 死亡、心臓移植待機リスト（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 VAD/ECMO/機械換気/大動脈内バルーンポンプが必要 | 左記のイベントのうち、いずれかのイベントの初回発現までの時間（短い被験者から長い被験者に並べる）により順位付けを行う。なお、Category 1 に定義されたイベントはすべて同等とみなす。 |
| 2 | B C D | 心不全の悪化 ^{a)} ：心不全の治療強化 ^{b)} が必要な心不全悪化の症状及び徴候と定義 ICU への入院が必要な心不全の悪化 ICU 以外への入院が必要な心不全の悪化 入院を必要としない心不全の悪化 | 各 Subcategory 内で、イベントの発現回数（多い被験者から少ない被験者に並べる）により順位付けを行い、回数が同じ被験者は、初回イベント発現までの時間（短い被験者から長い被験者に並べる）により更なる順位付けを行う。 |
| 3 | E | NYHA/Ross 機能分類又は PGIS の悪化（最終評価時点におけるベースラインとの比較） | NYHA/Ross 機能分類及び PGIS の変化量の合計を悪化の度合いにより順位付けを行う。変化量の合計が同じ場合は PedsQL のベースラインからの変化量により更なる順位付けを行う。 |
| 4 | F | NYHA/Ross 機能分類及び PGIS の変化なし（最終評価時点におけるベースラインとの比較） | ベースラインの NYHA/Ross 機能分類及び PGIS により順位付け（ベースラインが重症の被験者から軽症の被験者に並べる）を行う。ベースラインが同じ場合は PedsQL のベースラインからの変化量により更なる順位付けを行う。 |
| 5 | G | NYHA/Ross 機能分類又は PGIS の改善（いずれも悪化なし）（最終評価時点におけるベースラインとの比較） | NYHA/Ross 機能分類及び PGIS の変化量の合計を改善の度合いにより順位付けを行う。変化量の合計が同じ場合は PedsQL のベースラインからの変化量により更なる順位付けを行う。 |

- a) 心不全の悪化は、心不全に対する治療の強化が必要になる新たな症状・徴候あるいは既に見られていた症状・徴候の悪化を示し、特定の症状・徴候を定義するものではない。
- b) 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、循環作動薬の静脈内投与、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。

〈高血圧症〉

① 国内第Ⅲ相試験：未治療又は降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の日本人本態性高血圧患者におけるエンレストのオルメサルタンに対する非劣性検証及び優越性検証試験（A1306 試験）^{16, 17)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | 本態性高血圧患者を対象に、エンレスト 200mg を 8 週間投与したときの有効性について、msSBP のベースラインからの変化量を指標としてオルメサルタン 20mg に対する非劣性検証を実施する。非劣性が確立された場合は、msSBP のベースラインからの変化量を指標としてエンレスト 200mg のオルメサルタン 20mg に対する優越性検証を実施し、優越性の検証を行う。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 20 歳以上の日本人の本態性高血圧患者 1,161 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> 未治療であるか、あるいは降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者： <ul style="list-style-type: none"> 未治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者、又は高血圧の既往歴を有するが、観察期の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では、観察期開始時及び治療期開始時の外来測定による msSBP がともに 150mmHg 以上、180mmHg 未満であること 既治療患者（観察期前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者）では、治療期開始時の外来測定による msSBP が 150mmHg 以上、180mmHg 未満、かつ治療期の直前の来院時の外来測定による msSBP が 140mmHg 以上、180mmHg 未満であること 治療期開始時とその直前の来院時の外来測定による msSBP の差が 15mmHg 以下の患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> 重症高血圧の患者（msDBP が 110mmHg 以上又は msSBP が 180mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者） 薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者 二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：腎実質性高血圧、腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄）、大動脈縮窄、原発性アルドステロン症、クッシング病、褐色細胞腫、多発性嚢胞腎、薬剤誘発性高血圧 |
| 試験方法 | <p>本試験は、スクリーニング期、観察期（2～4 週間）、及び治療期（8 週間）の 3 期で構成された。</p> <p>観察期 既治療被験者では 3～4 週間、未治療被験者では 2 週間とし、単盲検下でプラセボを 1 日 1 回投与した。</p> <p>治療期 治療期開始時に組入れ基準を満たした被験者をエンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群に 1 : 1 : 1 の比でランダム化した。なお、65 歳以上の被験者が治験対象集団の約 30% を占めるようにした。割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 8 週間投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> エンレスト 200mg 群：エンレスト 200mg を 1 日 1 回 8 週間投与 エンレスト 400mg 群：エンレスト 200mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後に強制増量し、エンレスト 400mg を 1 日 1 回 7 週間投与 オルメサルタン 20mg 群：オルメサルタン 20mg を 1 日 1 回 8 週間投与 <p>a) 未治療被験者では、Visit 101 から 2 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合、この中止来院を Visit 102 とした。 b) Visit 103 は血圧の選択基準に関する評価を再度実施する既治療被験者においてのみ実施した。 c) 既治療被験者では、Visit 103 から 1 週間後の血圧が基準を満たさなかった場合、この中止来院を Visit 104 とした。 d) 治療中に試験を中止した被験者では、中止来院を Visit 299 とした。</p> |

| | |
|----------|--|
| 主要評価項目 | エンレスト 200mg 群における最終評価時（8 週時）の msSBP のベースラインからの変化量 |
| 主な副次評価項目 | <p><u>重要な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 <p><u>主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・エンレスト 400mg 群における最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量 ・最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量 ・最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満に低下した被験者の割合） ・最終評価時の msSBP のレスポonder率（msSBP が 140mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20mmHg 以上となった被験者の割合） ・最終評価時の msDBP のレスポonder率（msDBP が 90mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10mmHg 以上となった被験者の割合） ・ABPM による血圧 <ul style="list-style-type: none"> ・最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 ・最終評価時の昼間及び夜間の maSBP のベースラインからの変化量 ・最終評価時の昼間及び夜間の maDBP のベースラインからの変化量 |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>RAN：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし、治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。</p> <p>FAS：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い、ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが、治療期に治験薬が投与されなかった被験者は FAS から除外した。</p> <p>SAF：RAN のうち治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治療薬の投与群に基づき解析した。</p> <p>有効性評価項目は FAS を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>主要評価項目の変数は、最終評価時（8 週時）の msSBP のベースラインからの変化量とした。最終評価時の値が欠測の場合は、LOCF 法を適用し、最終評価時以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以後）で補完した。</p> <p>エンレスト 200mg 群のオルメサルタン 20mg 群に対する非劣性を、帰無仮説及び対立仮説を用いて検定した。</p> <p>群間比較の解析モデルとして、ANCOVA モデルを用い、投与群を要因、msSBP のベースライン値を共変量として、最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量を解析した。投与群間の比較は、片側有意水準 0.025 で実施した。投与群間差の両側 95%CI を示した。</p> <p>非劣性検定の結果が統計学的に有意で、エンレスト 200mg 群のオルメサルタン 20mg 群に対する非劣性が確立された場合に、優越性検定を実施し、エンレスト 200mg 群のオルメサルタン 20mg 群に対する優越性を、帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。</p> <p>群間比較の解析モデルとして、非劣性検定と同じ ANCOVA モデルを用い、両側有意水準 0.05 で実施した。</p> <p><u>重要な副次評価項目</u></p> <p>1 時間ごとの maSBP（1～24 時間目）のベースラインからの変化量に対する投与群の影響を評価するため、各時間におけるベースラインからの変化量に対して反復測定 ANCOVA モデルを用いた。各時間における maSBP のベースラインからの変化量は、最終評価時とベースラインの間で対応する各時間の maSBP の差を求めることにより算出した。投与群及び投与後時間（1～24 時間）を要因、ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間との交互作用を含めた。投与群内での影響を評価するため、ベースラインからの 1 時間ごとの変化量を要約した。また、24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差及びその 95%CI を示した。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・msDBP のベースラインからの変化量：主要評価項目と同様の解析を実施した。 ・血圧コントロール率及びレスポonder率：投与群を要因、msSBP 又は msDBP のべ |

| | |
|----|--|
| | <p>ースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・24 時間 maDBP のベースラインからの変化量：24 時間 maSBP（重要な副次評価項目）と同様の解析を実施した。 ・昼間及び夜間の maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量：反復測定 ANCOVA モデルを用いて、昼間（午前 6 時～午後 10 時）及び夜間（午後 10 時～午前 6 時）の maSBP（又は maDBP）のベースラインからの変化量を解析した。このモデルには、投与群、時間（昼間、夜間）、及び投与群と時間の交互作用を要因、ベースラインの 24 時間 maSBP（又は maDBP）の平均値を共変量として含めた。 <p><u>事後解析</u></p> <p>高血圧治療ガイドライン 2019（JSH 2019）で改訂された降圧目標のうち、年齢（75 歳未満、75 歳以上）別の目標値に注目した血圧コントロール率及びレスポonder率を算出した。JSH 2019 に基づいて定めたレスポonder率、コントロール率の基準は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・msSBP/msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 130 mmHg 未満かつ msDBP が 80mmHg 未満に低下した 75 歳未満の被験者、及び msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満に低下した 75 歳以上の被験者の割合） ・msSBP の血圧コントロール率（msSBP が 130mmHg 未満に低下した 75 歳未満の被験者、及び msSBP が 140mmHg 未満に低下した 75 歳以上の被験者の割合） ・msDBP の血圧コントロール率（msDBP が 80mmHg 未満に低下した 75 歳未満の被験者、及び msDBP が 90mmHg 未満に低下した 75 歳以上の被験者の割合） ・msSBP のレスポonder率（msSBP が 130mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20mmHg 以上となった 75 歳未満の被験者、及び msSBP が 140mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20mmHg 以上となった 75 歳以上の被験者の割合） ・msDBP のレスポonder率（msDBP が 80mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10mmHg 以上となった 75 歳未満の被験者、及び msDBP が 90mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10mmHg 以上となった 75 歳以上の被験者の割合） |
| 結果 | <p>ランダム化対象（RAN）1,161 例、有効性解析対象（FAS）1,161 例、安全性解析対象（SAF）1,161 例（各集団とも新たに高血圧症と診断された患者^{注 1}3 例、高血圧症の既往を有する患者^{注 2}1,158 例）</p> <p>注 1：観察期開始時及び治療期開始時の msSBP がいずれも 150mmHg 以上 180mmHg 未満の患者 注 2：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 msSBP がいずれも 150mmHg 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 msSBP が 140mmHg 以上 180mmHg 未満、かつ治療期開始時の msSBP が 150mmHg 以上 180mmHg 未満の患者</p> <p><u>投与状況（治療期、SAF）</u></p> <p>治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、エンレスト 200mg 群で 56.0（1.0～71.0）日、400mg 群で 56.0（1.0～70.0）日、及びオルメサルタン 20mg 群で 56.0（2.0～73.0）日であった。</p> <p><u>主要評価項目（治療期、FAS）</u></p> <p>エンレスト 200mg 群における最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量</p> <p>最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量について、投与群間差（エンレスト 200mg 群-オルメサルタン 20mg 群）の最小二乗平均値（95%CI）は-5.01（-6.949, -3.061）mmHg であった。95%CI の上限が治験実施計画書で定義した非劣性限界である 2mmHg を超えなかったことから、エンレスト 200mg 群のオルメサルタン 20mg 群に対する非劣性が確立された（p<0.001、ANCOVA モデル）。</p> <p>さらに、エンレスト 200mg 群における最終評価時の msSBP 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-18.21（0.702）mmHg で、オルメサルタン 20mg 群の-13.20（0.700）mmHg に比べて有意に大きく（p<0.001、ANCOVA モデル）、エンレスト 200mg 群のオルメサルタン 20mg 群に対する優越性が検証された。</p> |

最終評価時（投与8週時）の平均坐位血圧のベースラインからの変化量

| 投与群 (n=例数) | 平均坐位血圧 (mmHg) | | | | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|---|---------------|-----------------|---------------------------------|
| | 収縮期 (msSBP) | | | 拡張期 (msDBP) | | |
| | 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* |
| エンレスト 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) |
| エンレスト 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。

副次評価項目（治療期、FAS）

エンレスト 400mg 群における最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量におけるエンレスト 400mg 群とオルメサルタン 20mg 群との投与群間差の最小二乗平均値 (95%CI) は -6.97 (-8.922, -5.025) mmHg であり、エンレスト 400mg 群の変化量はオルメサルタン 20mg 群に比べて大きかった (p<0.001、ANCOVA モデル)。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量

エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群の最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、それぞれ -7.76 (0.404) mmHg、-8.79 (0.406) mmHg 及び -5.91 (0.404) mmHg であった。

最終評価時の msDBP のベースラインからの変化量における投与群間差 (エンレスト群-オルメサルタン 20mg 群) の最小二乗平均値 (95%CI) は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ -1.85 (-2.976, -0.734) mmHg 及び -2.89 (-4.008, -1.762) mmHg であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン 20mg 群に比べて msDBP が低下した (それぞれ p=0.001、p<0.001、ANCOVA モデル)。

最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 43.9% (170/387 例)、46.5% (179/385 例)、及び 32.9% (128/389 例) であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.67 (1.23, 2.26)、2.00 (1.47, 2.71)] (いずれも p<0.001、ロジスティック回帰モデル)。

事後解析

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 17.6% (68/387 例)、21.8% (84/385 例) 及び 14.4% (56/389 例) であった。エンレスト 400mg 群ではオルメサルタン 20mg 群に比べて高かったが [オッズ比 (95%CI) 1.77 (1.21, 2.59)] (p=0.003、ロジスティック回帰モデル)、エンレスト 200mg 群ではオルメサルタン 20mg 群と同程度であった [1.28 (0.86, 1.89)] (p=0.220、ロジスティック回帰モデル)。

最終評価時の msSBP の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 53.0%、56.1%、及び 38.0% であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.98 (1.46, 2.68)、2.49 (1.83, 3.38)]。

事後解析

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msSBP の血圧コントロール率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 28.7% (111/387 例)、32.2% (124/385 例)、及び 21.6% (84/389 例) であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.50 (1.07, 2.10)、1.91 (1.37, 2.68)] (それぞれ $p=0.019$ 、 $p<0.001$ 、ロジスティック回帰モデル)。

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率

最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 62.0%、63.1%、及び 55.8% であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.52 (1.07, 2.16)、1.87 (1.32, 2.67)]。

事後解析

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msDBP の血圧コントロール率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 28.4% (110/387 例)、33.8% (130/385 例)、28.0% (109/389 例) であり、エンレスト 400mg 群ではオルメサルタン 20mg 群に比べて高かったが [オッズ比 (95%CI) 1.81 (1.24, 2.66)] ($p=0.002$ 、ロジスティック回帰モデル)、エンレスト 200mg 群ではオルメサルタン 20mg 群と同程度であった [1.13 (0.77, 1.66)] ($p=0.536$ 、ロジスティック回帰モデル)。

最終評価時の msSBP のレスポonder率

最終評価時の msSBP のレスポonder率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 57.9% (224/387 例)、63.1% (243/385 例)、及び 42.9% (167/389 例) であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.86 (1.39, 2.48)、2.40 (1.79, 3.22)] (いずれも $p<0.001$ 、ロジスティック回帰モデル)。

事後解析

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msSBP のレスポonder率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 44.2% (171/387 例)、52.2% (201/385 例)、及び 36.2% (141/389 例) であり、いずれのエンレスト投与群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.39 (1.04, 1.86)、1.91 (1.43, 2.55)] (それぞれ $p=0.024$ 、 $p<0.001$ 、ロジスティック回帰モデル)。

最終評価時の msDBP のレスポonder率

最終評価時の msDBP のレスポonder率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 69.5% (269/387 例)、70.1% (270/385 例)、及び 60.7% (236/389 例) であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.66 (1.20, 2.31)、1.87 (1.34, 2.61)] (それぞれ $p=0.002$ 、 $p<0.001$ 、ロジスティック回帰モデル)。

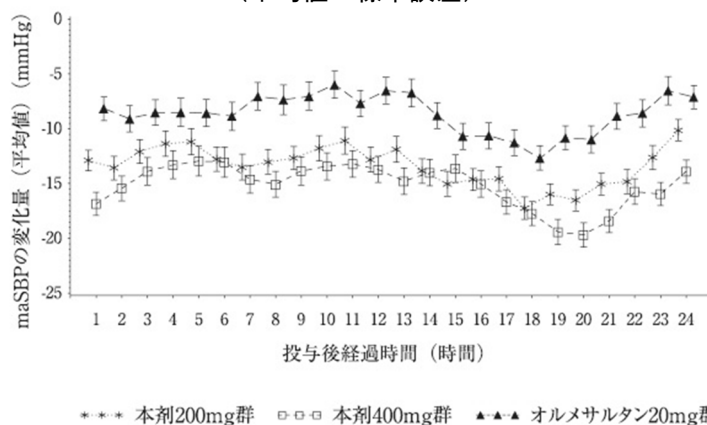
事後解析

JSH 2019 の年齢別の降圧目標に基づく事後解析による最終評価時の msDBP のレスポonder率は、エンレスト 200mg 群、400mg 群、及びオルメサルタン 20mg 群でそれぞれ 51.7% (200/387 例)、55.6% (214/385 例)、及び 44.7% (174/389 例) であり、いずれのエンレスト投与群もオルメサルタン 20mg 群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 1.36 (1.02, 1.82)、1.65 (1.23, 2.21)] (それぞれ $p=0.035$ 、 $p<0.001$ 、ロジスティック回帰モデル)。

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量における投与群間差 (エンレスト群-オルメサルタン 20mg 群) の最小二乗平均値 (95%CI) は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ -4.66 (-5.921, -3.401) mmHg 及び -6.20 (-7.465, -4.943) mmHg であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン群に比べて maSBP が低下した (いずれも $p<0.001$ 、反復測定 ANCOVA モデル)。エンレスト 200mg 群での最終評価時 (投与 8 週時) の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の平均値は、下図のとおり、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。また、エンレスト 400mg 群の変化量は、ほとんどの時点で 200mg 群に比べて大きかった。

最終評価時（投与8週時）の maSBP 変化量（平均値）の 24 時間推移
（平均値±標準誤差）



最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量における投与群間差（エンレスト群-オルメサルタン 20mg 群）の最小二乗平均値（95%CI）は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ-2.08（-2.921, -1.248）mmHg 及び-2.88（-3.719, -2.046）mmHg であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン群に比べて maDBP が低下した（いずれも $p < 0.001$ 、反復測定 ANCOVA モデル）。

最終評価時の昼間及び夜間の maSBP

最終評価時の昼間の maSBP のベースラインからの変化量における投与群間差（エンレスト群-オルメサルタン 20mg 群）の最小二乗平均値は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ-4.72mmHg 及び-6.57mmHg であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン群に比べて昼間の maSBP が低下した。

最終評価時の夜間の maSBP のベースラインからの変化量における投与群間差（エンレスト群-オルメサルタン 20mg 群）の最小二乗平均値は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ-4.49mmHg 及び-5.45mmHg であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン群に比べて夜間の maSBP が低下した。

最終評価時の昼間及び夜間の maDBP

最終評価時の昼間の maDBP のベースラインからの変化量における投与群間差（エンレスト群-オルメサルタン 20mg 群）の最小二乗平均値は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ-2.06mmHg 及び-3.05mmHg であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン群に比べて昼間の maDBP が低下した。

最終評価時の夜間の maDBP のベースラインからの変化量における投与群間差（エンレスト群-オルメサルタン 20mg 群）の最小二乗平均値は、エンレスト 200mg 群及び 400mg 群でそれぞれ-2.03mmHg 及び-2.64mmHg であり、いずれのエンレスト群もオルメサルタン群に比べて夜間の maDBP が低下した。

安全性（治療期、SAF）

副作用の発現率は、エンレスト 200mg 群で 4.7%（18/387 例）、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（エンレスト 200mg 群 0.5%、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。

重篤な有害事象の発現率はエンレスト 200mg 群で 0.3%（1/387 例）、400mg 群で 0.3%（1/385 例）、及びオルメサルタン 20mg 群で 1.8%（7/389 例）であった。

重篤な有害事象のうち、治験薬との関連を否定されなかった事象は、エンレスト 200mg 群のくも膜下出血（1 例）、400mg 群の肝胆道系疾患（1 例）、オルメサルタン 20mg 群の白内障（1 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 200mg 群で 1.8%（7/387 例）、400mg 群で 1.6%（6/385 例）、及びオルメサルタン 20mg 群で 3.1%（12/389 例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との関連を否定できなかった事象は、エンレスト 200mg 群の胃炎、悪心、便秘、及びくも膜下出血（各 1 例）、400mg 群の肝胆道系疾患及びそう痒症（各 1 例）、オルメサルタン 20mg 群の高血

| | |
|---|--|
| | <p>圧、不安定血圧、血圧上昇、血管浮腫、及び蕁麻疹（各1例）であった。死亡例は、報告されなかった。</p> |
| <p>注）成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「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。」である。</p> | |

② 国際共同第Ⅲ相試験：アムロジピンで効果不十分な本態性高血圧患者におけるエンレスト+アムロジピン併用投与のアムロジピン単独投与に対する優越性検証試験（A2319試験、日本人を含む海外データ）^{18, 19)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | <p>アムロジピン 5mg で効果不十分な本態性高血圧患者を対象に、エンレスト 200mg とアムロジピン 5mg を8週間併用投与したときの有効性について、24時間msSBPのベースラインからの変化量を評価項目とし、アムロジピン 5mg 単独投与に対する優越性を検証する。</p> |
| 試験デザイン | <p>多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験</p> |
| 対象 | <p>18歳以上の、アムロジピン 5mg で効果不十分な本態性高血圧患者 266例</p> |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・未治療であるか、あるいは降圧薬治療を受けている軽症又は中等症の本態性高血圧患者： <ul style="list-style-type: none"> ・未治療患者（新たに本態性高血圧と診断された患者、又は高血圧の既往歴を有するが、スクリーニング時の少なくとも4週間前から降圧薬を使用していない患者）では、スクリーニング時とウォッシュアウト後の外来測定によるmsSBPがともに150mmHg以上、180mmHg未満であること ・既治療患者（スクリーニング前4週間以内に降圧薬を使用した患者）では、ウォッシュアウト後の外来測定によるmsSBPが145mmHg以上、180mmHg未満であること ・アムロジピン投与で効果不十分な患者：アムロジピン 5mg による4週間の単盲検実薬観察期終了時（ランダム化来院時）の外来測定によるmsSBPが145mmHg以上、180mmHg未満の患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・悪性高血圧又は重症高血圧の患者（WHO分類のグレード3：msDBPが110mmHg以上又はmsSBPが180mmHg以上あるいはその両方に該当する患者） ・薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者 ・二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる（ただしこれらに限定しない）：腎実質性高血圧、腎血管性高血圧（片側又は両側腎動脈狭窄）、大動脈縮窄、原発性アルドステロン症、クッシング病、褐色細胞腫、多発性嚢胞腎、薬剤誘発性高血圧 ・脳卒中又はスクリーニング前12ヵ月以内の一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者 ・スクリーニング前12ヵ月以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術又はあらゆる経皮的冠動脈インターベンションの既往歴を有する患者 |
| 試験方法 | <p>本試験はスクリーニング/ウォッシュアウト期（1～2週間）、単盲検実薬観察期（4週間）、及び二重盲検治療期（8週間）の3期で構成された。</p> <p><u>単盲検実薬観察期</u> アムロジピン 5mg、及びエンレストのプラセボを単盲検で1日1回4週間投与した。</p> <p><u>二重盲検治療期</u> msSBPが145mmHg以上、180mmHg未満で、かつ、適切なABPMの測定結果が得られた被験者を二重盲検治療期に組み入れた。二重盲検治療期では、ベースライン時に血圧を含むすべての組入れ基準を満たした被験者を、エンレスト 200mg とアムロジピン 5mg を併用投与する群（エンレスト+アムロジピン群）又はアムロジピン 5mg を単独投与する群（アムロジピン群）のいずれかに1：1の比でランダム化した。割り付けられた治療薬を二重盲検下で1日1回8週間投与した。</p> <p>The diagram illustrates the study timeline. It starts with a 'スクリーニング/ウォッシュアウト (1～2週間)' period from Week -5 to -2. At Week -2, 'ウォッシュアウト' occurs. From Week -2 to 0, '単盲検実薬観察期 (4週間)' is conducted, with 'アムロジピン 5mg 1日1回' administered. At Week 0, 'ランダム化/ベースライン (Day 1)' occurs. From Week 0 to 8, '二重盲検治療期 (8週間)' is conducted. During this period, 'アムロジピン 5mg 1日1回' is administered to all patients, and 'エンレスト 200mg + アムロジピン 5mg 1日1回' is administered to the combination group. Visits are marked at Week 1, 2, 101/3, 102, 201/199, 202, 203, and 204/299.</p> |

| | |
|----------|---|
| | <p>a) Visit 2 は既治療被験者の msSBP が Visit 1 から 1 週間後の時点で 145mmHg 未満であった場合、又は添付文書の指示に従って漸減中止を行うのに 1 週間を超える期間を必要とする降圧薬を使用していた場合に行う任意の来院とした。未治療被験者では Visit 2 を実施しなかった。</p> <p>b) 単盲検実薬観察期中に試験を中止した被験者では、中止来院を Visit 199 とした。</p> <p>c) 二重盲検治療期中に試験を中止した被験者では、中止来院を Visit 299 とした。</p> |
| 主要評価項目 | 最終評価時（8 週時）の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 |
| 主な副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量 最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満に低下した被験者の割合） 最終評価時の msSBP のレスポonder率（msSBP が 140mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20mmHg 以上となった被験者の割合） 最終評価時の msDBP のレスポonder率（msDBP が 90mmHg 未満あるいは msDBP のベースラインからの低下幅が 10mmHg 以上となった被験者の割合） |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>RAN：ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし、二重盲検治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。</p> <p>FAS：ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い、ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが、二重盲検治療期に治験薬が投与されなかった被験者は、FAS から除外した。</p> <p>SAF：二重盲検治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。</p> <p>有効性評価項目は FAS を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>エンレスト+アムロジピン群のアムロジピン群に対する優越性を帰無仮説及び対立仮説を設定して検証した。群間比較の解析モデルとして、反復測定 ANCOVA モデルを用い、投与群、地域、投与後時間（1～24 時間）、及び投与群と投与後時間の交互作用を要因とし、ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量として、最終評価時における投与後 1 時間ごとの平均値のベースラインからの変化量を解析した（共分散構造に 1 次の自己回帰モデルを用いた）。投与群間の比較は、両側有意水準 0.05 で実施した。投与群間差の 95%CI を示した。8 週時の値が欠測の場合は、LOCF 法を適用し、8 週以前の個々の被験者の二重盲検治療期における最後の測定値（ベースライン以後）で補完することとした。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量は、主要評価項目と同様の解析を実施した。 最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率及び msSBP のレスポonder率については、投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msSBP を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。msDBP のレスポonder率は、ベースラインの msDBP を共変量として、同様の解析を実施した。 |
| 結果 | <p>ランダム化対象（RAN）266 例、有効性解析対象（FAS）266 例、安全性解析対象（SAF）266 例</p> <p><u>投与状況（二重盲検治療期、SAF）</u></p> <p>治験薬投与期間の中央値（範囲）は、エンレスト+アムロジピン群及びアムロジピン群でそれぞれ 56.5（12～74）日及び 56.0（13～70）日であった。</p> <p><u>主要評価項目（二重盲検治療期、FAS）</u></p> <p><u>最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量</u></p> <p>最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、エンレスト+アムロジピン群で -13.93（0.56）mmHg、アムロジピン群で -0.82（0.56）mmHg であった。エンレスト+アムロジピン群とアムロジピン群の変化量の群間差の最小二乗平均値（95%CI）は -13.11（-14.43, -11.79）mmHg であり、両群間に有意な差がみられ、エンレスト+アムロジピン群のアムロジピン群に対する優越性が検証された（$p < 0.001$、反復測定 ANCOVA モデル）。</p> |

最終評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 (FAS)

| 投与群 | N | ベースラインからの変化量 | | |
|--------------------------|-----|---------------|------------------|---------|
| | | LSmean (SE) | 95%CI | p 値 |
| エンレスト+アムロジピン群 | 123 | -13.93 (0.56) | | |
| アムロジピン群 | 128 | -0.82 (0.56) | | |
| 群間比較 | | LSmean (SE) | 95%CI | p 値 |
| エンレスト+アムロジピン群 vs アムロジピン群 | | -13.11 (0.67) | (-14.43, -11.79) | <0.001* |

血圧の単位は mmHg。

最小二乗平均値 (LSmean) とその標準誤差 (SE)、95%CI、及び p 値は、投与群、地域、投与後時間 (1~24 時間) を要因とし、ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間を交互作用とした反復測定 ANCOVA モデルにより算出した。

N=ベースライン及び最終評価時に ABPM による血圧が測定された被験者数

*有意水準 0.05 で有意であることを示す。

副次評価項目 (二重盲検治療期、FAS)

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量

最終評価時の 24 時間 maDBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、エンレスト+アムロジピン群で -8.03 (0.38) mmHg、アムロジピン群で -0.33 (0.37) mmHg であった。エンレスト+アムロジピン群とアムロジピン群の変化量の群間差の最小二乗平均値 (95%CI) は -7.70 (-8.59, -6.82) mmHg であり、エンレスト+アムロジピン群はアムロジピン群に比べて 24 時間 maDBP が低下した (p<0.001、反復測定 ANCOVA モデル)。

最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率

最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率は、エンレスト+アムロジピン群で 68.5% (89/130 例)、アムロジピン群で 33.8% (46/136 例) であり、エンレスト+アムロジピン群においてアムロジピン群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 4.04 (2.35, 6.95)、p<0.001、ロジスティック回帰モデル]。

最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポンド率

最終評価時の msSBP のレスポンド率は、エンレスト+アムロジピン群で 75.4% (98/130 例)、アムロジピン群で 39.0% (53/136 例) であり、エンレスト+アムロジピン群においてアムロジピン群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 4.67 (2.71, 8.07)、p<0.001、ロジスティック回帰モデル]。また、最終評価時の msDBP のレスポンド率は、エンレスト+アムロジピン群で 86.2% (112/130 例)、アムロジピン群で 69.9% (95/136 例) であり、エンレスト+アムロジピン群においてアムロジピン群に比べて高かった [オッズ比 (95%CI) 3.21 (1.57, 6.57)、p=0.001、ロジスティック回帰モデル]。

安全性 (二重盲検治療期、SAF)

副作用の発現率はエンレスト+アムロジピン群で 3.8% (5/130 例) 及びアムロジピン群で 0.7% (1/136 例) であった。すべての副作用はいずれかの投与群で各 1 例の発現であり、エンレスト+アムロジピン群で発現した副作用は耳鳴、ALT 増加、高脂血症、低血糖症、浮動性めまい、及び腎機能障害が各 0.8% (1/130 例)、アムロジピン群で発現した副作用は心窩部不快感 0.7% (1/136 例) であった。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び死亡例の報告はなかった。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験

〈慢性心不全〉

①国内第Ⅲ相試験 PARALLEL-HF

「V-5. (4) 1) ①国内第Ⅲ相試験 PARALLEL-HF」の項参照

②海外第Ⅲ相試験 PARADIGM-HF

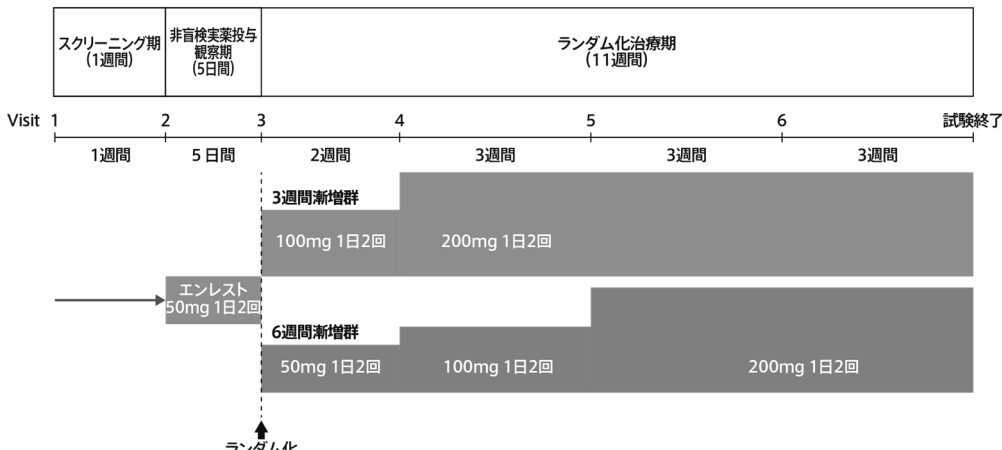
「V-5. (4) 1) ②海外第Ⅲ相試験 PARADIGM-HF」の項参照

③国際共同第Ⅲ相試験 PARAGON-HF

「V-5. (4) 1) ③国際共同第Ⅲ相試験 PARAGON-HF」の項参照

④海外第Ⅱ相試験 TITRATION：心不全患者においてエンレストを3週間又は6週間で漸増投与した場合の安全性及び忍容性試験 (B2228 試験、海外データ)^{20, 21)}

| | |
|--------|--|
| 目的 | HFrEF 患者を対象に、エンレストを2種類の漸増投与法（3週間又は6週間での漸増）で12週間投与したときの安全性及び忍容性を、有害事象及び臨床検査値に基づき評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 対象 | 18歳以上でNYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の慢性HFrEF患者498例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時のLVEF\leq35% ・以下のいずれかの基準を満たす： <ol style="list-style-type: none"> a. ACE阻害薬/ARB無治療患者（スクリーニング前4週間にACE阻害薬又はARBを投与されていないこと）。 b. ACE阻害薬又はARBで治療中の外来患者（スクリーニング前2週間は用量が一定であること）。 c. スクリーニング時にACE阻害薬又はARBを投与されていないか、もしくは忍容可能な用量でACE阻害薬又はARBを投与されている入院患者。 ・β遮断薬の投与を受けている患者（禁忌又は忍容性が不良な場合を除く）。 ・MRAは、腎機能、血清カリウム値、及び忍容性を考慮の上、すべての患者で投与を検討する。投与する場合は、ガイドラインの推奨用量及び忍容性に応じた最適な用量を投与する。エビデンスに基づく他の心不全治療も実施を検討する（ガイドラインで一部の患者に推奨されている、心臓再同期療法や植込み型除細動器等） |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・症候性低血圧を有する、もしくはスクリーニング時の収縮期血圧が$<$100mmHg又は$>$180mmHgの患者 ・スクリーニング時のeGFR（MDRDによる簡易式）$<$30mL/min/1.73m²の患者 ・スクリーニング時の血清カリウムが$>$5.2mmol/Lの患者 |
| 試験方法 | <p>本試験はスクリーニング期（1週間）、非盲検実薬投与観察期（5日間）、及びランダム化治療期（11週間）の3期で構成された。本試験登録時に、被験者がACE阻害薬を使用していた場合は、36時間のウォッシュアウト期間に移行して当該薬剤を中止し、これ以外の心不全の治療薬は継続した。</p> <p><u>非盲検実薬投与観察期</u> エンレスト50mg 1日2回を5日間投与した。</p> <p><u>ランダム化治療期</u> 非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適格とし、スクリーニング時のRAAS阻害薬の用量レベル（高用量、低用量）を層別因子として、3週間漸増群又は6週間漸増群のいずれかに1：1の比でランダム化した。</p> |

| | |
|---------------|---|
| | <p>3週間漸増群ではエンレスト 100mg 1日2回を2週間投与した後、200mg 1日2回に増量して9週間投与した。6週間漸増群ではエンレスト 50mg 1日2回を2週間継続した後、100mg 1日2回に増量して3週間投与し、続いて200mg 1日2回に増量して6週間投与した。ランダム化治療期の初めの5週間は二重盲検下、それ以降は単盲検下でエンレストを投与した。エンレストの減量又は中断が必要となった場合は増量失敗とみなし、非盲検下での任意用量でのエンレスト投与に切り替えて試験を継続した。</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline from Visit 1 to the end of the trial. It is divided into three main phases: a 1-week screening period (Visit 1), a 5-day non-blind treatment/observation period (Visits 2-3), and an 11-week randomization treatment period (Visits 3-6). The 3-week gradual increase group starts with 100mg 1d2r from Visit 3, increases to 200mg 1d2r at Visit 4, and continues until Visit 6. The 6-week gradual increase group starts with 50mg 1d2r from Visit 3, increases to 100mg 1d2r at Visit 4, and then to 200mg 1d2r at Visit 5, continuing until Visit 6. Randomization occurs at the start of the 3-week group's treatment (Visit 3).</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p>有害事象及び臨床検査値等に基づく安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 12週時の4種の有害事象：低血圧、高カリウム血症、腎機能障害、血管浮腫 ・ 12週時の4種の検査値異常：収縮期血圧<95mmHg、血清カリウム>5.5mmol/L及び≥ 6.0mmol/L、血清クレアチニン>3.0mg/dL、血清クレアチニンがベースラインからの2倍の上昇 <p>(各有害事象の定義)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低血圧：医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語 (PT) として低血圧、起立性低血圧、又は血圧低下 ・ 高カリウム血症：PTとして高カリウム血症又は血中カリウム増加 ・ 腎機能障害：PTとして血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全、又は腎機能障害 ・ 血管浮腫：血管浮腫判定委員会にて血管浮腫と確認された事象 |
| <p>副次評価項目</p> | <p>増量成功率 (エンレスト 200mg 1日2回投与への12週間にわたる増量及び用量維持を減量又は中断することなく完了した被験者の割合)、忍容率 [減量又は中断の有無にかかわらず、2週間以上のエンレスト 200mg 1日2回投与に忍容で、試験を完了した被験者の割合 (増量失敗を含む)]</p> |
| <p>解析方法</p> | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>RAN：ランダム化されたすべての被験者</p> <p>FAS：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験薬の投与を受けていない場合はFASから除外する)</p> <p>SAF：ランダム化された被験者のうち、二重盲検治療期の治験薬投与を1回以上受けたすべての被験者</p> <p>ランダム化治療期での安全性評価はSAFを対象に実施した。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。増量成功率及び忍容率は、投与群、RAAS阻害薬の用量レベル、及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いて解析し、オッズ比及びその95%CIを算出した。有意水準は両側0.05とした。安全性及び忍容性以外の理由により治験薬の投与を中止した被験者は、試験完了まで追跡しなかったため、増量成功率及び忍容率の解析から除外した。</p> |

結果

ランダム化対象 (RAN) 498 例、有効性解析対象 (FAS) 498 例、安全性解析対象 (SAF) 497 例

主要評価項目

有害事象及び臨床検査値等に基づく安全性

①低血圧、腎機能障害、高カリウム血症及び血管浮腫の発現率 (ランダム化治療期)

低血圧の発現率 (3 週間漸増群 9.7%、6 週間漸増群 8.4%、以下同順) 及び腎機能障害の発現率 (7.3%、7.6%) は投与群間で同程度であり、高カリウム血症の発現率 (7.7%、4.4%) は 3 週間漸増群の方が高かった。血管浮腫の報告は 6 週間漸増群の 2 例 (このうち 1 例の血管浮腫はデータベース固定後に血管浮腫判定委員会により否定された) のみで、いずれも非重篤で気道障害に対する措置は不要であった。

低血圧、腎機能障害、高カリウム血症に関連する有害事象、及び血管浮腫の発現率 (FAS)

| | 3 週間漸増群 | 6 週間漸増群 |
|---------|--------------|--------------|
| 低血圧 | 24/247 (9.7) | 21/251 (8.4) |
| 腎機能障害 | 18/247 (7.3) | 19/251 (7.6) |
| 高カリウム血症 | 19/247 (7.7) | 11/251 (4.4) |
| 血管浮腫 | 0/247 (0.0) | 2/251 (0.8) |

当該検査値異常を発現した例数/解析対象集団に含まれる全例数 (%)

②臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に注目すべき異常の発現率 (ランダム化治療期)

収縮期血圧の異常低値 (95mmHg 未満) の発現率 (8.9%、5.2%)、血清カリウム 5.5mmol/L 超の異常高値の発現率 (7.3%、4.0%) とともに、3 週間漸増群の方が 6 週間漸増群よりも高かった。血清カリウム 6.0mmol/L 以上の異常高値、血清クレアチニンの異常高値 [3.0mg/dL 超] 及び異常変動 [ベースライン (Visit 1) からの 2 倍の上昇] の発現率は各投与群で 0%~1.2%であった。

臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に注目すべき異常の発現例数及び発現率 (FAS)

| | 3 週間漸増群 | 6 週間漸増群 |
|--------------------------|--------------|--------------|
| 収縮期血圧 < 95mmHg | 22/246 (8.9) | 13/249 (5.2) |
| 血清カリウム > 5.5mmol/L | 18/245 (7.3) | 10/247 (4.0) |
| 血清カリウム ≥ 6.0mmol/L | 3/245 (1.2) | 1/247 (0.4) |
| 血清クレアチニン > 3.0mg/dL | 1/245 (0.4) | 0/248 (0.0) |
| 血清クレアチニンがベースラインから 200%増加 | 2/245 (0.8) | 1/248 (0.4) |

当該検査値異常を発現した例数/解析対象集団に含まれる全例数 (%)

副次評価項目

増量成功率及び忍容率の群間比較

増量成功率は 3 週間漸増群で 77.8% (179/230 例)、6 週間漸増群で 84.3% (199/236 例)、忍容率はそれぞれ 83.0% (191/230 例)、87.3% (206/236 例) であり、いずれも投与群間で有意な差は認められなかった (それぞれ p=0.0781、p=0.2072、尤度比検定)。

増量成功率及び忍容率の群間比較 (FAS)

| | 合計 | 3 週間漸増群 | 6 週間漸増群 | オッズ比 (95%CI) | p 値 |
|-------|----------------|----------------|----------------|-------------------|--------|
| 増量成功率 | 378/466 (81.1) | 179/230 (77.8) | 199/236 (84.3) | 0.65 (0.41, 1.05) | 0.0781 |
| 忍容率 | 397/466 (85.2) | 191/230 (83.0) | 206/236 (87.3) | 0.72 (0.43, 1.20) | 0.2072 |

増量成功又は忍容に該当した例数/解析対象集団に含まれる全例数* (%)

*有害事象又は死亡以外の理由により治験薬の投与を中止した例数を除く

投与群、用量レベル、及び地域を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用い、オッズ比、95%CI、及び p 値を算出した。p 値は尤度比検定により算出した。

1 例は有害事象を発現しなかったにもかかわらず誤って盲検下投与が中止されたが、非盲検下でエンレスト 200mg 1 日 2 回投与を継続し、増量成功と判定された。

その他の安全性 (ランダム化治療期、SAF)

副作用の発現率は、3 週間漸増群が 17.1% (42/246 例)、6 週間漸増群が 13.1%

| | |
|---|--|
| | <p>(33/251 例) であった。3 週間漸増群の主な副作用 (いずれかの投与群で発現率 2%以上) は、低血圧 7.3% (18 例)、高カリウム血症 4.5% (11 例)、6 週間漸増群の主な副作用は低血圧 6.4% (16 例)、高カリウム血症 2.4% (6 例)、腎不全 2.0% (5 例) であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現率は 3 週間漸増群が 8.5% (21/246 例)、6 週間漸増群が 5.6% (14/251 例) であった。主な事象 (各群で発現率が 0.5%以上) は、3 週間漸増群で心不全及び心原性ショック各 1.2% (3 例)、急性心筋梗塞、心房細動、心室性頻脈及び急性腎不全各 0.8% (2 例)、6 週間漸増群で心不全 0.8% (2 例) であった。重篤な有害事象のうち、3 週間漸増群の急性腎不全 (2 例)、慢性腎不全、及び心原性ショック (各 1 例)、6 週間漸増群の低血圧及び失神 (各 1 例) は治験薬との関連が否定されなかった。</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現率は、3 週間漸増群 8.1% (20/246 例)、6 週間漸増群 5.6% (14/251 例) であった。主な事象 (各群の発現率が 1%以上) は、3 週間漸増群で低血圧 2.0% (5 例)、高カリウム血症 1.2% (3 例)、6 週間漸増群で低血圧 1.2% (3 例) であった。</p> <p>死亡例は、3 週間漸増群 0.8% (2/246 例)、6 週間漸増群 0.4% (1/251 例) であった。死亡に至った有害事象は、3 週間漸増群で心臓死及び心原性ショック各 1 例、6 週間漸増群でうつ血性心不全 1 例に報告された。</p> |
| <p>注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、慢性心不全の用法及び用量は、「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。」である。</p> <p>また、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 (添付文書 5.1)。</p> | |

〈高血圧症〉

国際共同第Ⅱ相試験：本態性高血圧患者におけるエンレストの長期投与時の安全性及び忍容性試験（A2219E1試験、日本人を含む海外データ）^{22, 23)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | 本態性高血圧患者におけるエンレストの長期投与時の安全性及び忍容性を評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、継続投与試験 |
| 対象 | A2219試験を完了した本態性高血圧患者 341 例 |
| 主な登録基準 | A2219 試験を問題なく完了し、かつ、この非盲検継続投与試験に引き続き参加することができる治験責任医師が判断した患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ A2219 試験において重大な治験実施計画書違反があった患者 ・ 治験実施計画書を遵守することができないと治験責任医師が判断した患者 |
| 試験方法 | <p>本試験は、アジア人の本態性高血圧患者を対象に実施したエンレストの用量設定試験（A2219 試験）に対する 12 ヶ月間の多施設共同非盲検継続投与試験である。</p> <p><u>投与期</u> A2219 試験の試験終了来院に関連するすべての試験手順を完了した後、被験者にエンレスト 200mg 1 日 1 回の非盲検投与を開始した。投与開始 4 週以降は、来院時血圧によりエンレストを 100mg～400mg の範囲で調節した[*]。また、エンレスト 400mg を 4 週間以上投与しても msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満にコントロールされない被験者では、各国の規制により可能であれば、最初にアムロジピンを追加投与し、次に利尿薬のヒドロクロチアジドを追加投与することを可能とした。</p> <p style="text-align: center;">血圧を140/90mmHg未満にコントロールするため、必要に応じてアムロジピン（5～10mg）を追加したのち、ヒドロクロチアジド（6.25～25mg）を追加</p> <p style="text-align: center;"> ↑ エンレスト 400mg ↓ エンレスト 200mg ↓ エンレスト 100mg </p> <p style="text-align: center;"> Visit 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 W0 W2 W4 M2 M3 M4 M6 M8 M10 M12 W=Week/M=Month </p> <p>[*]：降圧目標値が達成されない場合（msSBP が 140mmHg 以上又は msDBP が 90mmHg 以上）はエンレストを増量する。低血圧（msSBP が 100mmHg 未満又は msDBP が 55mmHg 未満）又は低血圧の症状を発現した被験者では、エンレストを減量することができる。</p> |
| 主要評価項目 | 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 最終評価時の msDBP、msSBP、及び外来測定による脈圧（msSBP-msDBP）のベースラインからの変化量 ・ 最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満に低下した被験者の割合） ・ 最終評価時の msDBP のレスポンス率（msDBP が 90mmHg 未満又は msDBP のベースラインからの低下幅が 10mmHg 以上となった被験者の割合） ・ 最終評価時の msSBP のレスポンス率（msSBP が 140mmHg 未満又は msSBP のベースラインからの低下幅が 20mmHg 以上となった被験者の割合） |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u> TRT（投与された集団）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</p> <p>有効性及び安全性の解析対象は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（TRT）とした。</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインは A2219 試験の治療期開始時の測定値、最終評価時は投与 12 ヶ月後の測定値とし、投与 12 ヶ月後が欠測の場合は、LOCF 法を用いて A2219E1 試験の投与開始以降の測定値を補完した。 ・ 最終評価時の msSBP、msDBP、及び外来測定による脈圧のベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。 ・ 最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率及び msDBP/msSBP のレスポンス率について要約した。 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象は、有害事象の発現被験者数及び発現率を実投与法別、重症度別、及び治 |

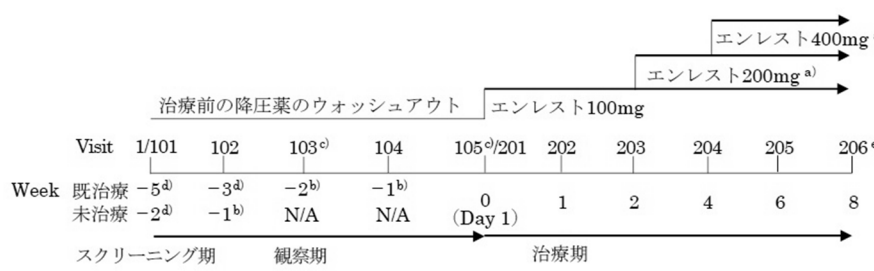
| | |
|----|--|
| | <p>験薬との関連別に要約した。有害事象は発現時の投与法に基づき集計した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査及びバイタルサインのベースラインは、有効性と同様に A2219 試験の治療期開始時の測定値（ただし、治療期間開始時が欠測の場合にはその直前の測定値）、最終評価時は投与 12 ヶ月後の測定値とし、投与 12 ヶ月後が欠測の場合は、LOCF 法を用いて A2219E1 試験の投与開始以降の測定値を補完した。なお、臨床検査値は、ベースライン及び最終評価時の測定値、並びにベースラインから最終評価時までの変化量について、記述統計量を投与法別（有効性と同様）に示した。また、ベースライン後のいずれかの時点で、「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準、「カリウム、BUN、血清クレアチニン、ナトリウムの注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与法別に要約した。 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群別及び評価時点別に要約した。なお、坐位から立位への体位変換時に、収縮期血圧が 20mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。 |
| 結果 | <p>有効性解析対象、安全性解析対象：(TRT) 341 例</p> <p><u>投与状況（投与期、TRT）</u> 全例における治験薬投与期間の中央値（範囲）は 358.0（1.0～380.0）日で、投与期間が 180 日以上及び 360 日以上患者はそれぞれ 327 例及び 144 例であった。 エンレスト 200mg で治療を開始し、そのうち 100mg への減量を要した被験者は 3.5%（12/340 例、うち日本人 4 例）であり、400mg に増量した被験者は 59.0%（201/341 例）であった。</p> <p><u>主要評価項目（投与期、TRT）</u> 有害事象 有害事象の発現率は、63.9%（218/341 例）であった。主な有害事象（発現率が 2%以上）は、上咽頭炎 18.2%（62/341 例）、浮動性めまい 8.8%（30/341 例）、上気道感染 7.6%（26/341 例）、頭痛 3.2%（11/341 例）、咳嗽 2.6%（9/341 例）、血尿、高尿酸血症、及び咽頭炎が各 2.3%（8/341 例）、消化不良、高脂血症、不眠症、動悸、及びアレルギー性鼻炎が各 2.1%（7/341 例）であった。 副作用の発現率は、10.9%（37/341 例）であった。主な副作用（発現率が 0.5%以上）は浮動性めまい 3.2%（11/341 例）、高尿酸血症 1.2%（4/341 例）、低血圧、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 0.9%（3/341 例）、ALT 増加、脱毛症が各 0.6%（2/341 例）であった。 重篤な有害事象の発現率は 3.8%（13/341 例）であった。2 例以上の被験者で発現した重篤な有害事象は虫垂炎及び失神（各 2 例）であり、これら以外の事象はすべて 1 例ずつの発現であった。治験薬との関連を否定されなかった重篤な有害事象は脳梗塞だけで、脳梗塞以外の事象は治験薬との関連を否定された。 投与中止に至った有害事象の発現率は、2.1%（7/341 例）であった。内訳は、不眠症、血管浮腫、脳梗塞、てんかん、筋肉痛、筋炎、失神、足部白癬で、いずれの事象も 1 例ずつの報告であった。中止に至った有害事象のうち、血管浮腫、脳梗塞、及びてんかんは治験薬との関連を否定されなかったが、それ以外の事象は治験薬との因果関係を否定された。 死亡例の報告はなかった。</p> <p>臨床検査 最終評価時の尿酸値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、全被験者で -13.8（58.32）$\mu\text{mol/L}$ であった。その他の臨床検査項目は、いずれの項目も、ベースラインから最終評価時までの平均変化量は小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5mmol/L 超」に該当した被験者の割合は 0.9%（3/340 例）であったが、「カリウムが 6.0mmol/L 以上」に該当した被験者は認められなかった。「カリウムが 3.5mmol/L 未満」に該当した被験者の割合は 2.6%（9/340 例）であった。BUN 及び血清クレアチニンが注目すべき測定値の基準に該当した被験者の割合は各 0.3%（1/340 例）であり、ナトリウムが同基準に該当した被験者は認められなかった。</p> <p>バイタルサイン 体重の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、全被験者で -0.1（3.21）kg であった。 最終評価時における坐位及び立位の脈拍のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、全被験者でそれぞれ -3.0（10.25）bpm 及び -1.8（10.01）bpm であった。</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者の割合はベースラインで 1.8% (6/341 例)、ベースライン後のいずれかの評価時点では 7.1% (24/340 例) であった。「体位変換に伴う血圧変化」の基準に該当した被験者の割合は、エンレスト単独及び併用投与のいずれにおいてもベースラインと最終評価時で同程度であり、治験薬の投与期間の延長に伴ってその割合が高くなる傾向は認められなかった。</p> <p>心電図 全被験者において、ベースライン「臨床的に有意でない所見」から最終評価時に「臨床的に有意な所見」へと変化した被験者の割合は 2.3% (8/341 例) であった。一方で、ベースライン「臨床的に有意な所見」から最終評価時に「臨床的に有意でない所見」へと変化した被験者の割合も 2.3% (8/341 例) であった。</p> <p><u>副次評価項目 (投与期、TRT)</u> 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、全被験者でそれぞれ -24.7 (12.62) mmHg 及び -16.2 (7.55) mmHg であった。エンレスト併用投与で、msSBP 及び msDBP の変化量の平均値 (標準偏差) はそれぞれ -28.2 (13.27) mmHg 及び -17.3 (7.60) mmHg であり、エンレスト単独投与で血圧コントロールできなかった被験者でも臨床的に意味のある低下が示された。</p> <p>最終評価時の外来測定による脈圧のベースラインからの変化量 最終評価時の外来測定による脈圧 (msSBP-msDBP) のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、全被験者で -8.5 (9.18) mmHg であった。</p> <p>最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率 最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率は、全被験者で 75.3% (256/340 例) であった。</p> <p>最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポンス率 最終評価時の msSBP 及び msDBP のレスポンス率は、全被験者でそれぞれ 90.6% (308/340 例) 及び 87.6% (298/340 例) であった。</p> |
| | <p>注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「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。」である。</p> |

(5) 患者・病態別試験

1) 国内第Ⅲ相試験：腎機能障害を伴う高血圧患者におけるエンレストの安全性及び忍容性試験 (A1304 試験)^{24, 25)}

| | |
|--------|--|
| 目的 | 腎機能障害を伴う高血圧患者におけるエンレストの安全性及び忍容性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 20 歳以上の腎機能障害を伴う高血圧患者 32 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・腎所見：腎機能障害を合併している高血圧患者で腎機能がスクリーニングの少なくとも 4 週間前から安定している患者 なお、観察期の開始時における eGFR が 15mL/min/1.73m² 以上、60mL/min/1.73m² 未満を腎機能障害とした。 ・既治療患者 (スクリーニング前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者) : ベースライン時の外来測定による msSBP が 140mmHg 以上、180mmHg 未満の患者 又は 未治療患者 (未治療又はスクリーニング時の少なくとも 4 週間前に降圧薬を使用していない患者) : スクリーニング時及びベースライン時の外来測定による msSBP が 140mmHg 以上、180mmHg 未満の患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・重症高血圧の患者 (msDBP が 110mmHg 以上又は msSBP が 180mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者) ・薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者 ・以下のその他の腎障害を有する患者： <ul style="list-style-type: none"> a. 透析を受けている患者 b. eGFR が 15mL/min/1.73m² 未満の患者又は腎不全と診断された患者 |
| 試験方法 | 本試験は、スクリーニング期、観察期 (1~5 週間)、及び治療期 (8 週間) の 3 期で |

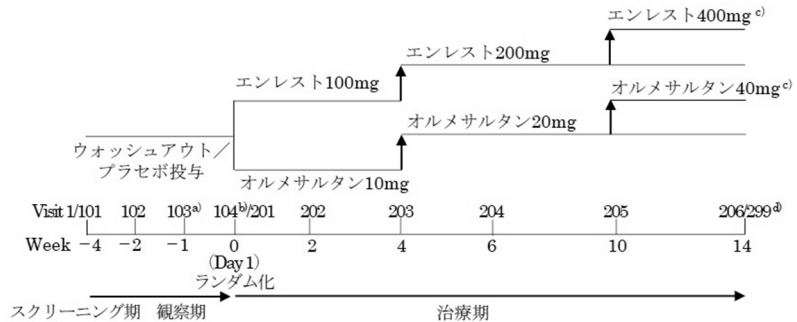
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|------------------|-------------------|------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----|-----|-------------------|-----|-------------------|------|----------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|---|---|---|---|---|--|----------------------|------------------|-----|-----|--|--|--|--|--|--|
| | <p>構成された。</p> <p><u>観察期</u> 単盲検でプラセボを1日1回、既治療被験者には3～5週間、未治療被験者には、1～2週間投与した。</p> <p><u>治療期</u> エンレストを1日1回8週間経口投与した。エンレストの用量は100mgで開始し、治験実施計画書に定められた安全性及び有効性の基準に従い200mg、次いで400mgに増量した。</p>  <p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Visit</td> <td>1/101</td> <td>102</td> <td>103^{c)}</td> <td>104</td> <td>105^{e)/201}</td> <td>202</td> <td>203</td> <td>204</td> <td>205</td> <td>206^{e)}</td> </tr> <tr> <td>Week</td> <td>既治療 -5^{d)}</td> <td>-3^{d)}</td> <td>-2^{b)}</td> <td>-1^{b)}</td> <td>0 (Day 1)</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>未治療 -2^{d)}</td> <td>-1^{b)}</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> </p> <p>a) Visit 203 又は 204 あるいはそれ以降に msDBP が 80mmHg 以上又は msSBP が 130 mmHg 以上で、安全性に問題がなければ、エンレストの用量を 100mg から 200mg 又は 200mg から 400mg に増量した。</p> <p>b) 血圧が組入れ基準を満たさなかった場合、未治療被験者では Visit 102、既治療被験者では Visit 103 及び Visit 104 を必要に応じ実施した。</p> <p>c) Visit 104 の 1 週間後に試験を中止した既治療被験者では、この中止来院を Visit 105 とした。Visit 102 の 1 週間後に試験を中止した未治療被験者では、この中止来院を Visit 103 とした。</p> <p>d) Visit 1/101 は、既治療被験者では Week -5/-4/-3、未治療被験者では Week -2/-1 に実施した。Visit 102 は、既治療被験者では Week -3/-2/-1、未治療被験者では Week -1 に実施した。</p> <p>e) 治療期中に試験を中止した被験者では、中止来院を Visit 299 とした。</p> <p>N/A：該当しない</p> | Visit | 1/101 | 102 | 103 ^{c)} | 104 | 105 ^{e)/201} | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 ^{e)} | Week | 既治療 -5 ^{d)} | -3 ^{d)} | -2 ^{b)} | -1 ^{b)} | 0 (Day 1) | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | | 未治療 -2 ^{d)} | -1 ^{b)} | N/A | N/A | | | | | | |
| Visit | 1/101 | 102 | 103 ^{c)} | 104 | 105 ^{e)/201} | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 ^{e)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Week | 既治療 -5 ^{d)} | -3 ^{d)} | -2 ^{b)} | -1 ^{b)} | 0 (Day 1) | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 未治療 -2 ^{d)} | -1 ^{b)} | N/A | N/A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な副次評価項目 | 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>FAS：治療期に組み入れられたすべての被験者。ただし、特定の組入れ基準を満たさなかった被験者は FAS から除外した。</p> <p>SAF：エンレストを1回以上投与されたすべての被験者</p> <p>安全性の評価は SAF を対象に行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は、有害事象の発現被験者数及び発現率を実投与方法別、重症度別、及び治療薬との関連別に要約した。有害事象は発現時の投与方法に基づき集計した。 臨床検査は、ベースライン及びベースライン以降の測定値、並びに各測定時のベースラインからの変化量について、記述統計量を投与方法別に示した。 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与方法別及び評価時点別に要約した。なお、坐位から立位への体位変換時に、収縮期血圧が 20mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10mmHg 以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。 <p>有効性の主な解析対象は FAS とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終評価時（8 週時）の値が欠測の場合は、LOCF 法を用いて 8 週時以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以降）で補完することとした。 msSBP 及び msDBP について、ベースライン以降の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>有効性解析対象（FAS）32 例、安全性解析対象（SAF）32 例</p> <p><u>投与状況（治療期、SAF）</u> 全例における治療薬投与期間の中央値（範囲）は 56.0（18.0～67.0）日であった。</p> <p><u>主要評価項目（治療期、SAF）</u> 有害事象の発現率は 43.8%（14/32 例）であった。主な有害事象（2 例以上に発現）は上咽頭炎 18.8%（6/32 例）で、その他の有害事象はいずれも 1 例の発現であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|----|--|
| | <p>腎機能障害別の有害事象の発現率は、中等度腎機能障害患者で 40.0% (10/25 例)、高度腎機能障害患者で 57.1% (4/7 例) であった。 副作用の発現率は 6.3% (2/32 例) であり、頭痛及びそう痒症が各 1 例であった。 重篤な有害事象、及び死亡例はみられなかった。 投与中止に至った有害事象は、全被験者 32 例中 1 例 (3.1%) に頭痛が発現し、治験薬との関連を否定できないと判断された。 全被験者において、血液学的及び血液生化学的検査項目は、いずれもベースラインから最終評価時までの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、ベースライン後のいずれかの評価時点で「カリウムが 5.5mmol/L 超」に該当した被験者が 1 例報告されたが、最終評価時までには 5.5mmol/L 以下に回復した。 全被験者におけるバイタルサインの最終評価時の平均変化量は、体重が-0.68kg、坐位脈拍数が 1.6bpm、立位脈拍数が 2.7bpm であった。全被験者のうち、体位変換による血圧変化の基準に該当した被験者は、ベースライン後のいずれかの評価時点で 5 例 (15.6%) に認められた。 ベースライン及び最終評価時の心電図については、「臨床的に意味のある所見」は認められなかった。</p> <p><u>副次評価項目 (治療期、FAS)</u> 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの平均変化量 最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、全被験者でそれぞれ-20.50 (11.329) mmHg 及び-8.32 (6.308) mmHg であった。</p> |
| 注) | <p>成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「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。」である。</p> |

2) 国際共同第Ⅲ相試験：高齢者の本態性高血圧患者におけるエンレストのオルメサルタンに対する優越性検証試験 (A2316 試験、日本人を含む海外データ)^{26, 27)}

| | |
|--------|--|
| 目的 | <p>高齢者の本態性高血圧患者を対象に、エンレスト 200mg の有効性について、投与 10 週間後の msSBP のベースラインからの変化量を指標としてオルメサルタン 20mg に対する優越性を検証する。</p> |
| 試験デザイン | <p>多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験</p> |
| 対象 | <p>高齢 (65 歳以上) の本態性高血圧患者 588 例</p> |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・未治療であるか、あるいは降圧薬治療を受けている本態性高血圧患者： <ul style="list-style-type: none"> ・未治療患者 (新たに本態性高血圧と診断された患者、又は高血圧症の既往歴を有するが、スクリーニング時の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者) では、スクリーニング時及びベースライン時の外来測定による msSBP がともに 150mmHg 以上、180mmHg 未満であること ・既治療患者 (スクリーニング前 4 週間以内に降圧薬を使用した患者) では、ベースライン時の外来測定による msSBP が 150mmHg 以上、180mmHg 未満、かつベースライン時の直前の来院時の外来測定による msSBP が 140mmHg 以上、180mmHg 未満であること ・ベースライン時とその直前の来院時の外来測定による msSBP の差が 15mmHg 以下の患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・悪性高血圧又は重症高血圧の患者 (msDBP が 110mmHg 以上又は msSBP が 180mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者) ・薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者 ・二次性高血圧を合併している又は既往歴を有する患者。二次性高血圧には以下が含まれる (ただしこれらに限定しない)：腎実質性高血圧、腎血管性高血圧 (片側又は両側腎動脈狭窄)、大動脈縮窄、原発性アルドステロン症、クッシング病、褐色細胞腫、多発性嚢胞腎、薬剤誘発性高血圧 ・脳卒中又はスクリーニング前 12 ヶ月以内の一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者 ・スクリーニング前 12 ヶ月以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術又はあらゆる経皮的冠動脈インターベンションの既往歴を有する患者 |
| 試験方法 | <p>本試験はスクリーニング期、観察期 (2~4 週間)、及び治療期 (14 週間) の 3 期で構成された。</p> <p><u>観察期</u> 単盲検下でプラセボを 1 日 1 回、既治療被験者には 3~4 週間、未治療被験者には 2 週間投与した。</p> <p><u>治療期</u></p> |

エンレスト群又はオルメサルタン群に 1:1 の比で割り付け、治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 14 週間投与した。ベースラインにエンレスト群はエンレスト 100mg、オルメサルタン群はオルメサルタン 10mg で投与を開始し、それぞれ 1 日 1 回 4 週間投与した。投与 4 週時にエンレスト群はエンレスト 200mg、オルメサルタン群はオルメサルタン 20 mg に、それぞれ強制漸増し、1 日 1 回 6 週間投与した。10 週評価時に血圧コントロールが不十分であった被験者は、エンレスト群はエンレスト 400mg、オルメサルタン群はオルメサルタン 40mg に増量し、1 日 1 回 4 週間投与した。それ以外の被験者は、エンレスト群はエンレスト 200mg、オルメサルタン群はオルメサルタン 20mg を引き続き 1 日 1 回 4 週間投与した。



- a) Visit 103 は血圧の選択基準に関する評価を再度実施する既治療被験者においてのみ実施した。
- b) Visit 103 を実施した後、Visit 201 にて被験者がランダム化の基準を満たさなかった場合、この中止来院を Visit 104 とした。
- c) Week 10 の時点で血圧コントロールが不十分な被験者 (msSBP が 140mmHg 以上又は msDBP が 90mmHg 以上) に限り、エンレスト又はオルメサルタンの用量をそれぞれ 400mg 又は 40mg に増量した。
- d) 治療中に試験を中止した被験者では、中止来院を Visit 299 とした。

| | |
|----------|--|
| 主要評価項目 | 10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量 |
| 主な副次評価項目 | 10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量 |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u></p> <p>RAN: ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし、治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。</p> <p>FAS: ランダム化されたすべての被験者。Intention-to-treat の原則に従い、ランダム化された投与群に基づき解析した。ランダム化の基準を満たしていない被験者を誤って割り付けたが、治療期に治験薬が投与されなかった被験者は、FAS から除外した。</p> <p>SAF: ランダム化された被験者のうち、治療期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬の投与群に基づき解析した。</p> <p>有効性評価項目は FAS を、安全性については SAF を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>エンレストのオルメサルタンに対する優越性を、帰無仮説及び対立仮説を用いて検証した。群間比較の解析モデルとして ANCOVA モデルを用い、投与群及び地域を要因とし、ベースラインの msSBP を共変量として、10 週評価時における msSBP のベースラインからの変化量を解析した。投与群間の比較は、両側有意水準 0.05 で実施した。投与群間差の 95%CI を提示した。</p> <p><u>重要な副次評価項目</u></p> <p>1 時間ごとの maSBP (1~24 時間目) のベースラインからの変化量に対する投与群の影響を評価するため、各時間におけるベースラインからの変化量に対して反復測定 ANCOVA モデルを用いた。各時間における maSBP のベースラインからの変化量は、10 週評価時とベースラインの間で対応する各時間の maSBP の差を求めることにより算出した。投与群、地域、及び投与後時間 (1~24 時間) を要因、ベースラインの 24 時間 maSBP の平均値を共変量とし、投与群と投与後時間との交互作用を含めた。投与群内での影響を評価するため、ベースラインからの 1 時間ごとの変化量を要約した。また、24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の投与群間差及びその 95%CI を推定した。</p> |
| 結果 | <p>ランダム化対象 (RAN) 588 例、有効性解析対象 (FAS) 588 例、安全性解析対象 (SAF) 588 例</p> <p>投与状況 (治療期、SAF)</p> |

治験薬投与期間の中央値（範囲）は、エンレスト群で 98.0（2～119）日、オルメサルタン群で 98.0（4～112）日であった。

主要評価項目（治療期、FAS）

10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量

10 週評価時の msSBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、エンレスト群で -22.71（0.91）mmHg、オルメサルタン群で -16.11（0.92）mmHg であった。変化量の投与群間差の最小二乗平均値（95%CI）は -6.60（-9.09, -4.12）mmHg であり、両群間に有意な差がみられた（ $p < 0.001$ 、ANCOVA モデル）。

副次評価項目（治療期、FAS）

10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量

10 週評価時の 24 時間 maSBP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、エンレスト群で -14.23（0.56）mmHg、オルメサルタン群で -9.14（0.56）mmHg であった。変化量の投与群間差の最小二乗平均値（95%CI）は -5.09（-6.58, -3.60）mmHg であり、エンレスト群はオルメサルタン群に比べて maSBP が低下した（ $p < 0.001$ 、反復測定 ANCOVA モデル）。

安全性（治療期、SAF）

副作用の発現率は、エンレスト群で 4.1%（12/296 例）、オルメサルタン群で 5.1%（15/292 例）であり、主な副作用（2 例以上に発現）はエンレスト群で咳嗽 0.7%（2/296 例）、オルメサルタン群で高尿酸血症 1.0%（3/292 例）、高血圧 0.7%（2/292 例）であった。

重篤な有害事象の発現率はエンレスト群で 2.4%（7/296 例）、オルメサルタン群で 0.7%（2/292 例）であった。その内訳は、エンレスト群において、ALT 増加及び AST 増加の 2 件が 1 例、並びに不整脈、心房細動、脳梗塞、子宮頸部癌、筋萎縮、及び回転性めまいが各 1 例であり、すべて治験薬との関連を否定された。オルメサルタン群においては、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び肝機能検査異常が各 1 例に発現し、いずれも治験薬との関連を否定されなかった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、エンレスト群で 3.4%（10/296 例）、オルメサルタン群で 1.7%（5/292 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に報告された事象は、心房細動（エンレスト群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との関連を否定できなかった事象の内訳は、エンレスト群では頭痛、食欲減退、及び筋力低下の 3 件が 1 例、並びに浮動性めまい、高カリウム血症、及び薬疹が各 1 例、オルメサルタン群では、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎及び肝機能検査異常が各 1 例であった。

死亡例は認められなかった。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「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。」である。

3) 国内第Ⅲ相試験：日本人の重症高血圧患者におけるエンレストの安全性及び忍容性試験 (A1305 試験) ^{28, 29)}

| | |
|----------|--|
| 目的 | 重症高血圧患者におけるエンレストの安全性及び忍容性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 |
| 対象 | 20歳以上の日本人の重症高血圧患者 35例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・治療期開始時における外来測定による msSBP が 180mmHg 以上、又は msDBP が 110mmHg 以上を満たす重症高血圧患者 ・未治療患者（新たに高血圧症と診断された患者、又はスクリーニング期の少なくとも 4 週間前から降圧薬を使用していない患者）では、スクリーニング期においても外来測定による msSBP が 180mmHg 以上、又は msDBP が 110mmHg 以上を満たすこと |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・msSBP が 220mmHg 以上又は msDBP が 120mmHg 以上あるいはその両方に該当する患者 ・薬剤性又はその他の血管浮腫の既往歴を有する患者 ・治験実施計画書の要件に従い、現在使用している降圧薬（ARB、ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤）を試験期間中に安全に中止する意思がないか、安全に中止することができない患者 |
| 試験方法 | <p>本試験は、スクリーニング期、観察期（1～4 週間）、及び治療期（8 週間）の 3 期で構成された。</p> <p>観察期 既治療被験者は 1～4 週間、未治療被験者は 1 週間の観察期（プラセボ投与なし）に組み入れ、血圧を含むすべての組み入れ基準を満たした被験者は、治療期に移行した。</p> <p>治療期 エンレスト 200mg で投与を開始した。エンレストは 1 日 1 回 8 週間経口投与し、治験実施計画書に定められた安全性及び有効性の基準に従い 400mg に増量した。400mg に増量した被験者では、治験実施計画書の規定に従い、降圧薬（ARB、ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外）を追加又は併用中の降圧薬を増量することを可能とした。</p> <p style="text-align: center;">+降圧薬（ARB、ACE阻害薬、ARB又はACE阻害薬を含む配合剤以外）^{c)}</p> <p style="text-align: center;">エンレスト400mg^{b)}</p> <p style="text-align: center;">エンレスト200mg</p> <p style="text-align: center;">降圧薬のウォッシュアウト（ARB/ACE阻害薬/ARB又はACE阻害薬を含む配合剤）</p> <p style="text-align: center;">Visit 1/101 102^{a)} 103^{a)} 104^{a)} 105^{a)}/201 202 203 204 205 206^{d)}</p> <p style="text-align: center;">Week -4 -3 -2 -1 0 1 2 4 6 8</p> <p style="text-align: center;">(Day 1)</p> <p style="text-align: center;">スクリーニング期 観察期 治療期 (プラセボ投与なし)</p> <p>a) Visit 102～104 は既治療被験者において血圧が組み入れ基準を満たさなかった場合、1 週間ごとに実施した。4 週間の観察期後に血圧に関する適格基準を満たしていない、すべての被験者を試験から脱落させ、この来院を Visit 105 とした。</p> <p>b) Visit 203 に msDBP が 100mmHg 以上又は msSBP が 160mmHg 以上で、安全性に問題がなければ、エンレストの用量を 400mg に増量した。Visit 203 で増量しなかった被験者において、Visit 204 あるいはそれ以降に msDBP が 90mmHg 以上又は msSBP が 140mmHg 以上で、安全性に問題がなければ、エンレストの用量を 400mg に増量した。</p> <p>c) エンレスト 400mg に増量した被験者において、Visit 204 あるいはそれ以降に msDBP が 90mmHg 以上又は msSBP が 140mmHg 以上で、安全性に問題がなければ、添付文書に従って、降圧薬（ARB、ACE 阻害薬、及びそれらを含む配合剤以外）を追加又は併用中の降圧薬を増量することを可能とした（初めにエンレストを増量し、次回来院時も msDBP が 90mmHg 以上又は msSBP が 140mmHg 以上の場合、降圧薬を追加又は増量できることとした）。</p> <p>d) 治療期中に試験を中止した被験者では、中止来院を Visit 299 とした。</p> |
| 主要評価項目 | 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図 |
| 主な副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量 ・最終評価時の msSBP/msDBP の血圧コントロール率（msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満に低下した被験者の割合） ・最終評価時の msSBP のレスポンス率（msSBP が 140mmHg 未満あるいは msSBP のベースラインからの低下幅が 20mmHg 以上となった被験者の割合） |

| | |
|------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> 最終評価時のmsDBPのレスポonder率（msDBPが90mmHg未満あるいはmsDBPのベースラインからの低下幅が10mmHg以上となった被験者の割合） |
| 解析方法 | <p><u>解析対象集団</u> FAS：治療期に組み入れられたすべての被験者。ただし、特定の組入れ基準を満たさなかった被験者はFASから除外した。 SAF：エンレストを1回以上投与されたすべての被験者</p> <p>安全性評価は、SAFを対象に実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療薬の投与期間（日）は、全被験者での集計に加え、投与方法別に集計した。また、実投与方法別の被験者数とその割合について、2週間ごとの評価時期別に集計した。 有害事象は、有害事象の発現被験者数及び発現率を実投与方法別、重症度別、及び治療薬との関連別に要約した。有害事象は発現時の投与方法に基づき集計した。 臨床検査は、ベースライン及びベースライン以降の測定値、並びに各測定時のベースラインからの変化量について、記述統計量を投与方法別に示した。また、ベースライン後のいずれかの時点で、「臨床検査値の注目すべきベースラインからの変動」の基準、「カリウム、血液尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン、ナトリウムの注目すべき測定値」の基準に該当した被験者数とその割合を投与方法別に要約した。 「体位変換による血圧変化」の基準に該当した被験者数及びその割合を投与方法別及び評価時点別に要約した。なお、坐位から立位への体位変換時に、収縮期血圧が20mmHg以上低下又は拡張期血圧が10mmHg以上低下した場合を「体位変換による血圧変化」と定義した。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースラインは治療期開始時の測定値、最終評価時は投与8週時の測定値とし、8週時の値が欠測の場合は、LOCF法を用いて8週時以前の個々の被験者の治療期における最後の測定値（ベースライン以降）で補完することとした。 msSBP及びmsDBPについて、ベースライン以降の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を算出した。 最終評価時の各血圧コントロール率及び各レスポonder率を要約した。 |
| 結果 | <p>有効性解析対象（FAS）35例、安全性解析対象（SAF）35例</p> <p><u>投与状況（治療期、SAF）</u> 全被験者における投与期間の中央値（範囲）は56.0（52.0～72.0）日であった。35例の被験者のうち、32例はエンレスト200mgからエンレスト400mgに増量し、増量した32例のうち21例は降圧薬の追加又は併用中の降圧薬を増量した。追加又は増量した降圧薬の内訳は、カルシウム拮抗薬が17例、利尿薬が3例、及びβ遮断薬が1例であった。</p> <p><u>主要評価項目（治療期、SAF）</u> 有害事象 有害事象の発現率は48.6%（17/35例）であった。主な有害事象（2例以上に発現）は、上咽頭炎17.1%（6/35例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8.6%（3/35例）、及び高尿酸血症5.7%（2/35例）であった。 副作用の発現率は、5.7%（2/35例）で、血中ビリルビン増加及び高尿酸血症が各1例報告された。 重篤な有害事象は、全被験者35例中1例（2.9%）に2件（ALT増加及びAST増加）が発現し、治験担当医師は、いずれも治療薬との関連を否定できると判断した。死亡及び中止に至った有害事象は報告されなかった。</p> <p><u>臨床検査</u> 全被験者において、いずれの血液学的及び血液生化学的検査項目も、ベースラインから最終評価時までの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。 ベースライン後のいずれかの評価時点で、「カリウムが3.5mmol/L未満」に該当した被験者は全被験者35例中2例（5.7%）で、「カリウムが5.5mmol/L超」に該当した被験者は認められなかった。「カリウムが3.5mmol/L未満」に該当した2例の被験者は、治療薬の休薬なく試験を完了し、試験終了時のカリウム値は正常範囲内であった。BUN、血清クレアチニン、及びナトリウムが「臨床的に注目すべき測定値」の基準に該当した被験者は認められなかった。</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>バイタルサイン 体重の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、全被験者で-0.82（1.545）kgであった。 坐位及び立位の脈拍数の最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、全被験者でそれぞれ-3.6（9.92）bpm及び-0.7（10.57）bpmであった。 全被験者35例のうち、体位変換による血圧変化の基準に合致した被験者は、ベースライン後のいずれかの評価時点で3例（8.6%）に認められたが、ベースライン時の3例（8.6%）と同数であった。ベースライン後の3例のうち、浮動性めまいを発現した被験者は認められなかった。</p> <p>心電図 ベースライン及び最終評価時の心電図において、「臨床的に意味のある所見」は認められなかった。</p> <p>副次評価項目（治療期、FAS） 最終評価時のmsSBP及びmsDBPのベースラインからの変化量 最終評価時のmsSBP及びmsDBPの平均変化量（標準偏差）は、全被験者でそれぞれ-35.31（15.348）mmHg及び-22.12（9.167）mmHgであった。また、4週時（他の降圧薬の追加又は増量前）のmsSBP及びmsDBPの平均変化量は、全被験者でそれぞれ-23.10mmHg及び-13.95mmHgであった。</p> <p>最終評価時の血圧コントロール率 最終評価時のmsSBP/msDBPの血圧コントロール率は、全被験者で40.0%（14/35例）であった。 最終評価時のmsSBP及びmsDBPの血圧コントロール率は、全被験者でそれぞれ62.9%及び48.6%であった。</p> <p>最終評価時のmsSBP及びmsDBPのレスポンス率 最終評価時のmsSBP及びmsDBPのレスポンス率は、全被験者でそれぞれ85.7%（30/35例）及び100%（35/35例）であった。</p> <p>注）成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、高血圧症の用法及び用量は、「通常、成人にはサクビト ril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。」である。</p> |
|--|---|

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後臨床試験 [CLCZ696B1301（慢性心不全）]（実施）
HFrEFを対象として、国内第Ⅲ相試験（PARALLEL-HF）主要パートの終了後に開始した非盲検継続投与期での本剤の安全性及び有効性を検討する。

特定使用成績調査 [CLCZ696B1401（慢性心不全）]（実施）
慢性心不全患者を対象として、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。

特定使用成績調査 [CLCZ696A1402（高血圧症）]（実施中）
高血圧症を対象に、エンレスト錠を使用実態下で投与した時の投与後52週までの安全性と有効性を検討する。

特定使用成績調査 [CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）]（実施中）
本剤が投与された小児慢性心不全患者を対象として、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性について把握する。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

- (7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

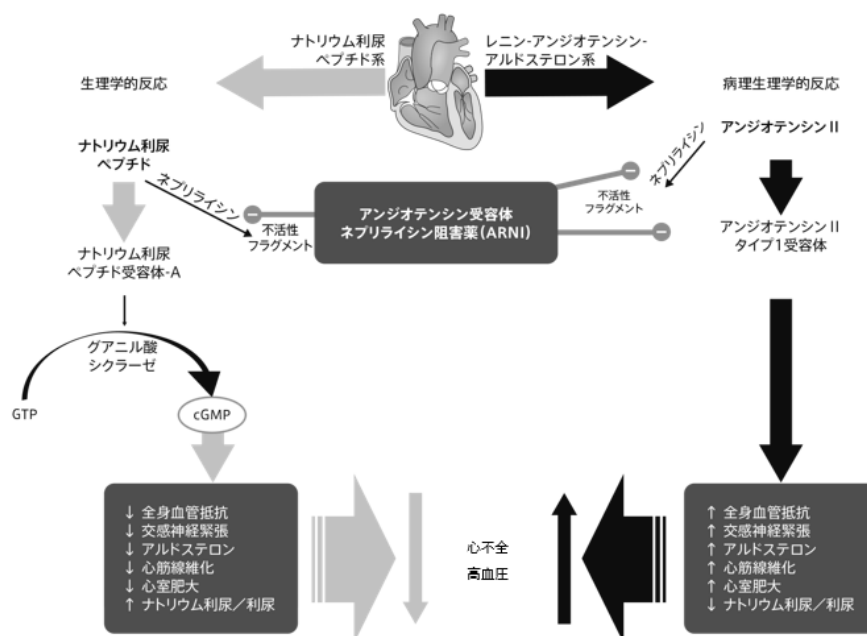
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

サクビトリアルバルサルタンは、サクビトリア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。サクビトリアルは、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（NP）の作用亢進に寄与する。バルサルタンの AT₁ 受容体拮抗作用は、血管収縮、腎ナトリウム・体液貯留、心筋肥大、及び心血管リモデリング異常に対する抑制作用をもたらす。

サクビトリアルバルサルタンによる NP 系及び RAAS の調節機構



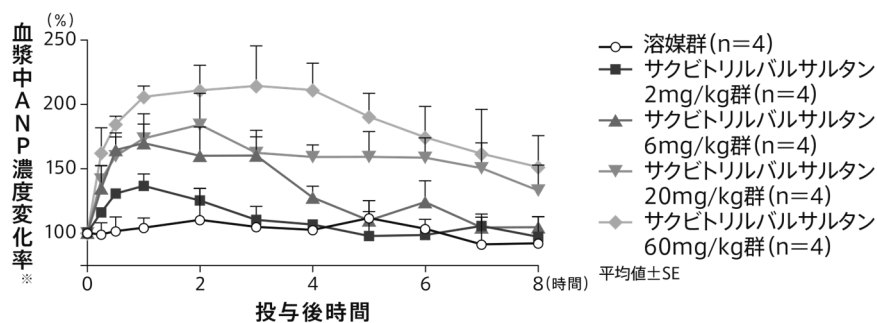
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) NP 系及び RAAS に対する作用 (ラット、イヌ)

①ラット血漿中 ANP 濃度に対するサクビトリルバルサルタンの作用³⁰⁾

ラットに ANP を持続静注し、サクビトリルバルサルタン 2、6、20 及び 60mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 ANP 濃度に対する作用を検討した。サクビトリルバルサルタン投与後、血漿中 ANP 濃度は速やかに上昇し、1~3 時間で最高値に達した。2mg/kg 群では、血漿中 ANP 濃度は平均 137%まで上昇し、投与後 4 時間以内にベースラインまで低下した。6 及び 20mg/kg 群では、血漿中 ANP 濃度は 150%以上まで上昇し、その上昇作用は少なくとも投与後 4 時間まで持続した。最高用量の 60mg/kg 群では、血漿中 ANP 濃度は 232%まで上昇し、その上昇作用は投与後 8 時間持続した。

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の血漿中 ANP 濃度



※:ベースラインを100%としたときの被験物質投与開始から投与後8時間までのANP濃度の変化率

ラットにおけるサクビトリルバルサルタンの ANP 上昇作用

| 投与群 | ANP 濃度のピーク値 (%) | ANP 濃度の 0-4 時間 TWA (%) | ANP 濃度の 0-8 時間 TWA (%) |
|-----------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| 溶媒群 (n=4) | 126±9 | 105±10 | 103±8 |
| 2mg/kg 群 (n=4) | 137±9 | 120±6 | 110±6 |
| 6mg/kg 群 (n=4) | 176±15 | 155±16 | 134±12 |
| 20mg/kg 群 (n=4) | 207±17 | 166±16 | 160±9 |
| 60mg/kg 群 (n=4) | 232±26 | 202±16 | 189±20 |

平均値±標準誤差 [血漿中 ANP 濃度のピーク値並びに投与後 4 及び 8 時間にわたる時間加重平均 (TWA) のベースライン値に対する割合 (%)]

方法: 雄性 SD ラット (460~630g) に ANP を 450ng/kg/min の速度で 9 時間持続静注し、静注開始 1 時間後にサクビトリルバルサルタン (2、6、20 及び 60mg/kg) 又は溶媒を単回経口投与した。血漿中の ANP 濃度を酵素免疫法により経時的に測定した。

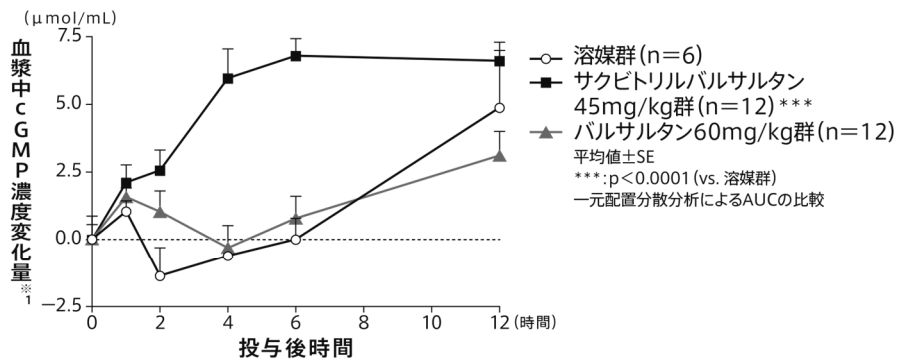
②低ナトリウム食飼育イヌにサクビトリルバルサルタンを反復経口投与したときの血漿中環状グアノシンーリン酸 (cGMP) 及びアルドステロンに対する作用³¹⁾

低ナトリウム食で飼育したビーグル犬にサクビトリルバルサルタン、バルサルタン、又は溶媒を 10 日間反復経口投与し、血漿中の cGMP 及びアルドステロンのレベルを評価した。

サクビトリルバルサルタン 45mg/kg 群では、投与後 12 時間にわたる血漿中 cGMP 濃度の上昇が認められ、血漿中 cGMP の AUC は溶媒群と比較して有意に増加した (p<0.0001、一元配置分散分析)。バルサルタン群では、溶媒群との比較で血漿中 cGMP 濃度に変化はみられなかった。

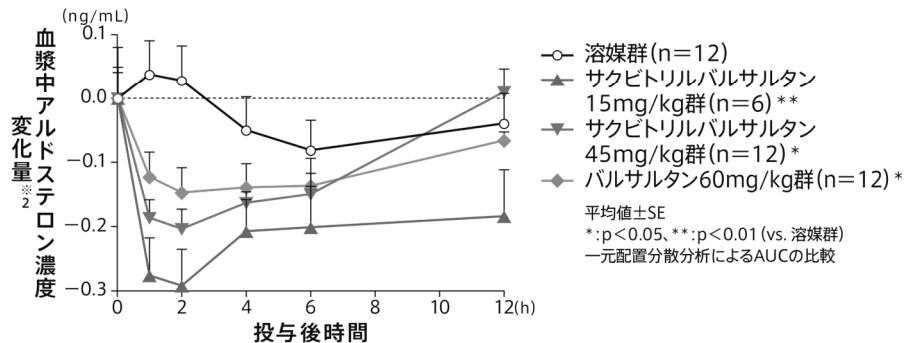
血漿中アルドステロンの AUC は溶媒群と比較してサクビトリルバルサルタン 15mg/kg 群、45mg/kg 群及びバルサルタン群で有意に低下した (それぞれ p<0.01、p<0.05、p<0.05、一元配置分散分析)。血漿中アルドステロン濃度のベースラインからの低下はサクビトリルバルサルタン 15mg/kg 群、45mg/kg 群及びバルサルタン群でそれぞれ 0.228、0.142、0.126ng・hr/mL であった。

低ナトリウム食飼育イヌの血漿中cGMPに対する サクビトリルバルサルタンの作用



※1:10日間反復経口投与したときの投与後12時間までの血漿中cGMP濃度の経時変化。投与1、5、及び10日目の平均値±SEで示す。

低ナトリウム食飼育イヌの血漿中アルドステロンに対する サクビトリルバルサルタンの作用



※2:10日間反復経口投与したときの投与後12時間までの血漿中アルドステロン濃度の経時変化。投与1、5、及び10日目の平均値±SEで示す。

方法：低ナトリウム食で飼育したビーグル犬 18 例（雌雄各 9 例）にサクビトリルバルサルタン（15mg/kg 及び 45mg/kg）、バルサルタン 60mg/kg、又は溶媒を 10 日間反復経口投与した。投与 1、5、及び 10 日目に 12 時間にわたって採血し、血漿中の cGMP 及びアルドステロンのレベルを評価した。

2) 利尿作用（ラット、イヌ）

①ラットの利尿及び尿中ナトリウム排泄に対するサクビトリルの作用³²⁾

雄性 SD ラット（294～364g）を用いて利尿及び尿中ナトリウム排泄に対するサクビトリルの作用を検討した。麻酔下で大腿動脈、大腿静脈、及び膀胱内にカテーテルを挿入して、平均動脈圧測定、ANP 投与、及び採尿を行った。尿量増加及び尿中ナトリウム排泄促進のため、試験期間中は生理食塩液を持続静注（毎分 33μL）した。平均動脈圧及び尿量が安定したところで溶媒及びサクビトリル 30mg/kg を十二指腸内投与し、投与 1 時間後に ANP を 1μg/kg の用量で静脈内投与した。ANP 投与による尿量増加は、溶媒群に比べて統計学的有意差は認められなかった（ $p \geq 0.05$ 、 t 検定）。尿中ナトリウム排泄量については、溶媒群で 4.5 倍（0.72μEq/kg/min から 3.26μEq/kg/min）上昇し、溶媒群と比較してサクビトリル群では有意な増強（ $p < 0.05$ 、 t 検定）が認められた（0.63μEq/kg/min から 8.84μEq/kg/min）。

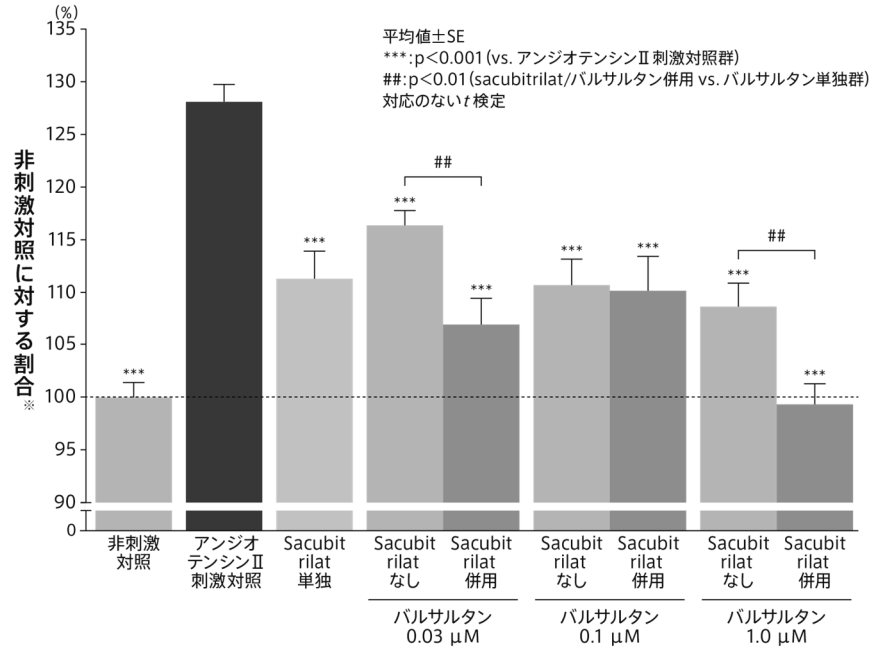
②イヌの利尿及び尿中ナトリウム排泄に対する sacubitrilat の作用³³⁾

雄性雑犬に ANP の静脈内投与を開始した後、溶媒又は sacubitrilat 10mg/kg を静脈内投与した。ANP の投与により尿中ナトリウム排泄量及び尿量が増加し、この ANP による尿中ナトリウム排泄作用及び利尿作用は、溶媒群に比べ sacubitrilat 群で増強された。

3) 心筋肥大抑制作用 (*in vitro*)³⁴⁾

アンジオテンシン II を介して誘発されたラット心筋細胞の肥大に対する sacubitrilat、バルサルタン及びこれら 2 剤併用による作用について検討した。心筋細胞の肥大を ³H-ロイシンの取り込みを指標に評価したところ、sacubitrilat 10 μ M 単独では、心筋細胞肥大に対して約 50%の抑制がみられた。バルサルタン単独では、1 μ M で約 60%の心筋細胞肥大抑制がみられた。バルサルタンの 0.03 及び 1 μ M での抑制作用は sacubitrilat 10 μ M の併用により有意に増強された (p<0.01、対応のない t 検定)。

ラット心筋細胞肥大に対する sacubitrilat、バルサルタン、及び sacubitrilat/バルサルタン併用の作用



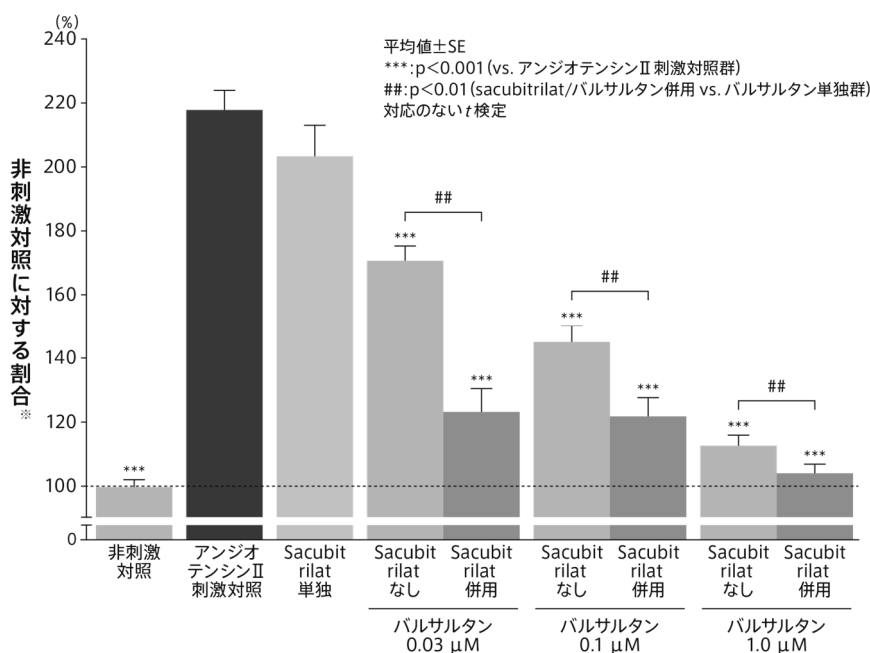
※:心筋細胞肥大に対する影響を³H-ロイシン取り込みを指標に評価した。

方法：新生仔ラットから単離した心筋細胞にアンジオテンシン II を 100nM で処置して心筋細胞肥大を誘発し、sacubitrilat (10 μ M)、バルサルタン (0.03、0.1、1.0 μ M) 及びこれら 2 剤併用による心筋細胞肥大に対する作用について、³H-ロイシンの取り込みを指標として評価した。

4) 抗線維化作用 (*in vitro*)³⁴⁾

アンジオテンシン II を介して誘発されたラット心臓線維芽細胞のコラーゲン産生に対する sacubitrilat、バルサルタン及びこれら 2 剤併用による作用について検討した。心臓線維芽細胞のコラーゲン産生を ³H-プロリンの取り込みを指標に評価したところ、sacubitrilat 単独では、心臓線維芽細胞のコラーゲン産生に対する抑制作用はみられなかった。バルサルタンは単独で心臓線維芽細胞のコラーゲン産生を抑制し、その抑制作用は sacubitrilat の併用により有意に増強した (p<0.01、対応のない t 検定)。

ラット心臓線維芽細胞コラーゲン産生に対するsacubitrilat、バルサルタン、及びsacubitrilat/バルサルタン併用の作用



※:心臓線維芽細胞のコラーゲン産生に対する影響を³H-プロリン取り込みを指標に評価した。

方法：新生仔ラット心臓から単離した線維芽細胞にアンジオテンシンIIを100nMで処置して心臓線維芽細胞のコラーゲン産生を誘発し、sacubitrilat (10μM)、バルサルタン (0.03、0.1、1.0μM) 及びこれら2剤併用による心臓線維芽細胞コラーゲン産生に対する作用について、³H-プロリンの取り込みを指標に評価した。

5) 降圧作用 (ラット)

①ダブルトランスジェニックラットの血圧に対するサクビトリルバルサルタンの作用³⁵⁾

雄性ダブルトランスジェニックラット*におけるベースライン時の平均動脈圧は170~180mmHgであった。サクビトリルバルサルタン2、6、20、及び60mg/kgを雄性ダブルトランスジェニックラットに単回経口投与したとき、持続的な降圧作用が認められた。平均動脈圧のベースラインからの最大変化量の平均値は、溶媒群、サクビトリルバルサルタン2、6、20、及び60mg/kg群で、それぞれ-21、-31、-52、-57、及び-73mmHgであった (サクビトリルバルサルタン6mg/kg群、20mg/kg群、60mg/kg群でp<0.05 vs. 溶媒群、Tukey法)。また、サクビトリルバルサルタンの60mg/kg群の降圧作用は、24時間以上持続した。

※: 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

②高血圧自然発症ラットの血圧に対するサクビトリルバルサルタンの作用³⁶⁾

42週齢の雄性高血圧自然発症ラットにサクビトリルバルサルタン68mg/kg又はバルサルタン31mg/kg*を14日間反復経口投与し、血圧をテレメトリー法により測定した。サクビトリルバルサルタン群、バルサルタン群ともに、平均動脈圧は低下し、投与後5日までに最大の降圧作用が認められ、投与期間中に安定した降圧作用がみられた。サクビトリルバルサルタン及びバルサルタンの降圧作用は同程度であった。

※: バルサルタン曝露量としてサクビトリルバルサルタン68mg/kgに相当

③Dahl食塩感受性ラットの血圧に対するサクビトリルバルサルタンの作用³⁷⁾

7~8週齢の雄性Dahl食塩感受性ラットに8%食塩含有飼料を摂取させ、8日後からサクビトリルバルサルタン68mg/kg又はバルサルタン31mg/kg*を14日間反復経口投与した。この間、血圧をテレメトリー法で測定した。高食塩負荷8日後の平均動脈圧は負荷前に比べて6mmHgまで上昇した。溶媒群及びバルサルタン群では、14日間投与後の平均動脈圧(24時間の平均値)が投与開始時に比

べて 35 及び 25mmHg までそれぞれ上昇した。一方、サクビトリルバルサルタン群での上昇は 15mmHg であった。また、毎日の投与 7 時間後までの最大平均動脈圧については、溶媒群及びバルサルタン群では投与開始時に比べて変動はなかったが（それぞれ 2 及び-3mmHg の変動）、サクビトリルバルサルタン群では投与開始時に比べて 13mmHg 低下した。

※：バルサルタン曝露量としてサクビトリルバルサルタン 68mg/kg に相当

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

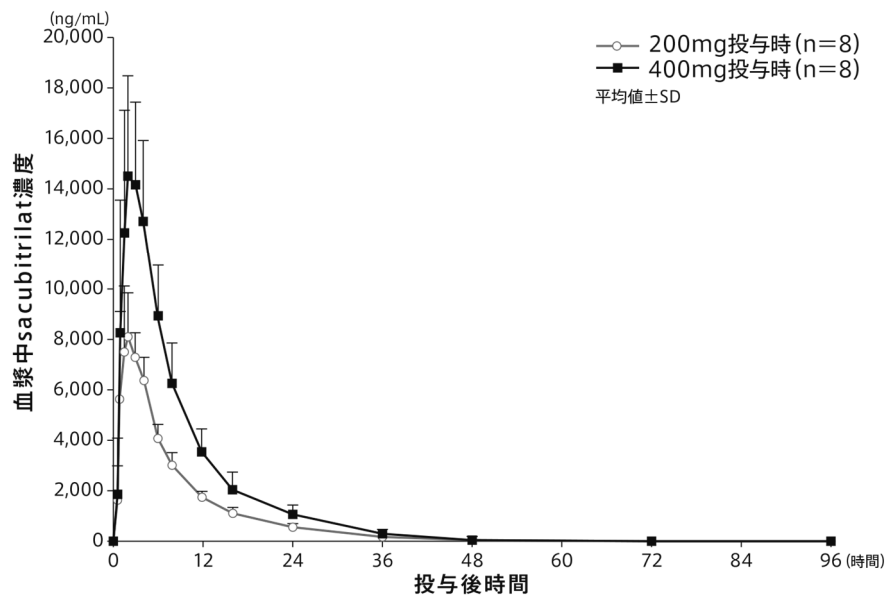
(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）^{1, 38)}

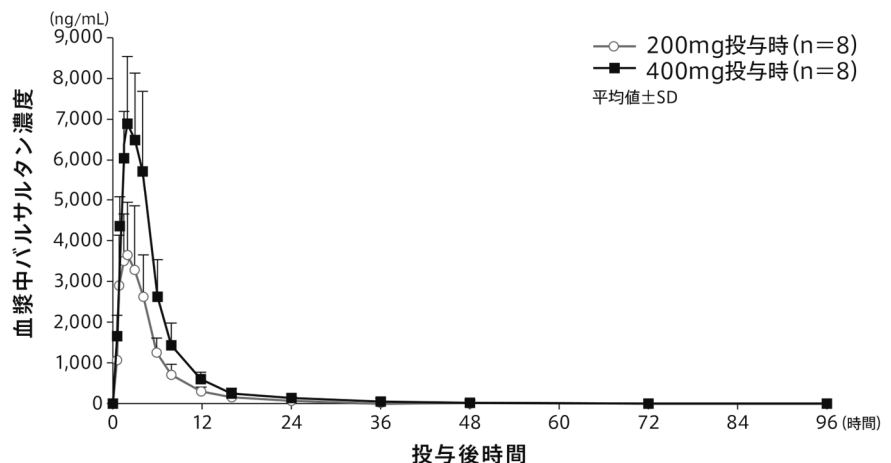
日本人健康成人男性 16 例において、サクビトリルバルサルタン^{※1}（200mg 又は 400mg）^{注1)}を空腹時に単回経口投与したところ、200mg 投与時、400mg 投与時の血漿中 sacubitrilat の C_{max} はそれぞれ 8,480ng/mL、16,200ng/mL、 T_{max} はそれぞれ 2.0 時間、3.0 時間であり、 $T_{1/2}$ は 13.4 時間、12.1 時間であった。バルサルタンの C_{max} はそれぞれ 3,980ng/mL、7,400ng/mL、 T_{max} はそれぞれ 1.5 時間、2.0 時間であり、 $T_{1/2}$ は 18.9 時間、12.6 時間であった。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。

※1：サクビトリルバルサルタンは、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。

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血漿中濃度推移（空腹時）



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バルサルタン血漿中濃度推移（空腹時）



サクビトリルバルサルタン単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 成分 | 薬物動態パラメータ | 200mg 投与時 (n=8) | 400mg 投与時 (n=8) |
|--------------|------------------------------|--------------------|--------------------|
| sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 8,480±1,540 | 16,200±3,160 |
| | T _{max} (h) ※2 | 2.0 (1.5~3.0) | 3.0 (1.5~6.0) |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 71,800±13,100 | 138,000±26,800 |
| | T _{1/2} (h) | 13.4±0.975 | 12.1±0.608 |
| バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 3,980±1,390 | 7,400±1,490 |
| | T _{max} (h) ※2 | 1.5 (1.0~3.0) | 2.0 (1.5~4.0) |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 22,200±6,670 | 42,900±11,200 |
| | T _{1/2} (h) | 18.9±7.36 | 12.6±2.61 |

平均値±標準偏差 ※2: 中央値 (範囲)

対象: 日本人健康成人男性 16 例

方法: サクビトリルバルサルタン 200mg 又は 400mg を空腹時に単回経口投与した。

<参考>

健康成人 30 例にバルサルタン国内市販製剤²⁾ 80mg を単回経口投与したとき、バルサルタンの C_{max} は 2,780±1,070ng/mL、AUC_{inf} は 19,800±8,240ng·h/mL であった³⁹⁾。また、健康成人 40 例にバルサルタン国内市販製剤 160mg を単回経口投与したとき、バルサルタンの C_{max} は 5,771±1,733ng/mL、AUC_{inf} は 38,915±11,073ng·h/mL であった⁴⁰⁾。

注 1) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

注 2) 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。

2) 単回経口投与時の血漿中濃度 (外国人データ、小児慢性心不全患者)⁴¹⁾

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 C_{max} 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。

サクビトリルバルサルタンを単回投与時の薬物動態パラメータ

| 成分 | 薬物動態パラメータ | 0.8mg/kg 投与時 (n=7) | 3.1mg/kg 投与時 (n=7) |
|--------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 6 歳以上 18 歳未満 | | | |
| sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 1951±839 | 6707±1887 |
| | T _{max} (h) ※ | 4.0 (2.0~8.0) | 2.0 (2.0~4.0) |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 48264±22939 | 150440±49515 |
| バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 1271±1011 | 4035±1678 |
| | T _{max} (h) ※ | 1.0 (0.9~4.0) | 2.0 (2.0~4.0) |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 13540±12962 | 40733±21003 |
| 1 歳以上 6 歳未満 | | | |
| sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 1359±711 | 5453±1032 |
| | T _{max} (h) ※ | 2.3 (2.0~4.3) | 2.3 (2.0~10.0) |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 31042±17259 | 127625±35634 |
| バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 1112±583 | 4935±1268 |
| | T _{max} (h) ※ | 1.5 (0.9~4.3) | 2.0 (1.1~2.4) |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 11036±7031 | 48561±21163 |

平均値±標準偏差 ※: 中央値 (範囲)

対象: 小児慢性心不全患者

方法: 上記年齢グループの被験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。

3) 1日1回反復経口投与時の血漿中濃度（健康成人）⁴²⁾

日本人健康成人 27 例^{※1}に、サクビトリルバルサルタン 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、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。

※1：試験に組み入れられた 27 例のうち、治験実施計画書の逸脱により試験を中止した 1 例を除く 26 例が試験を完了した。

サクビトリルバルサルタン 400mg 初回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| 成分 | 薬物動態パラメータ | 初回投与 投与 1 日目 (n=26) | 反復投与 投与 5 日目 (n=26) |
|--------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| サクビトリル | C _{max} (ng/mL) | 3,000±2,120 | 3,010±1,180 |
| | AUC _{tau} (ng·h/mL) | 4,200±1,140 | 3,600±992 |
| | Racc | — | 0.864 ± 0.147 |
| sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 15,000±2,730 | 16,500±3,080 |
| | AUC _{tau} (ng·h/mL) | 138,000±25,900 | 148,000±27,900 |
| | Racc | — | 1.07±0.0785 |
| バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 6,390±1,590 | 5,580±2,090 |
| | AUC _{tau} (ng·h/mL) | 40,800±11,700 | 32,200±11,500 |
| | Racc | — | 0.776±0.170 |

平均±標準偏差、AUC_{tau}：AUC_{0-12h}、Racc：投与 1 日目に対する投与 5 日目の AUC から算出、—：該当なし

4) 1日2回反復経口投与時の血漿中濃度（外国人データ、健康成人）^{2, 43, 44)}

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 5 日間反復経口投与したとき、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。

サクビトリルバルサルタン 200mg 初回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| 成分 | 薬物動態パラメータ | 初回投与 投与 1 日目 (n=28) | 反復投与 投与 5 日目 (n=28) |
|--------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| サクビトリル | C _{max} (ng/mL) | 2,030±1,270 | 2,320±1,300 |
| | AUC _{tau} (ng·h/mL) | 2,420±658 | 2,620±728 |
| | Racc | — | 1.10 ± 0.191 |
| sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 8,750±1,600 | 12,600±1,900 |
| | AUC _{tau} (ng·h/mL) | 58,900±8,890 | 94,200±15,700 |
| | Racc | — | 1.61±0.196 |
| バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 4,270±1,040 | 5,180±1,440 |
| | AUC _{tau} (ng·h/mL) | 21,900±6,720 | 27,700±8,090 |
| | Racc | — | 1.30±0.281 |

平均±標準偏差、AUC_{tau}：AUC_{0-12h}、Racc：投与 1 日目に対する投与 5 日目の AUC から算出、—：該当なし ※：5 日目は 200mg を 1 日 1 回投与

対象：健康成人 28 例

方法：サクビトリルバルサルタン 200mg を 1 日 2 回 5 日間[※]反復経口投与した。

(3) 中毒域

該当資料なし

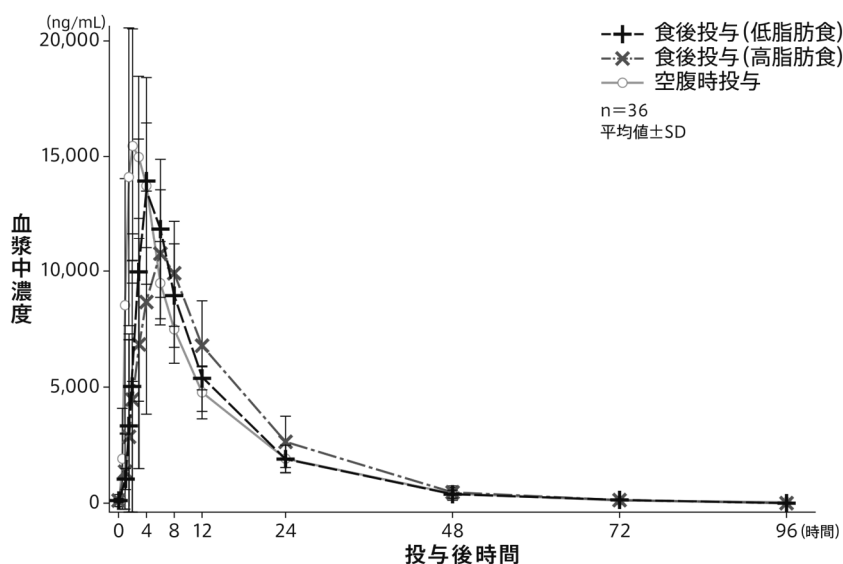
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ、健康成人)^{43, 45)}

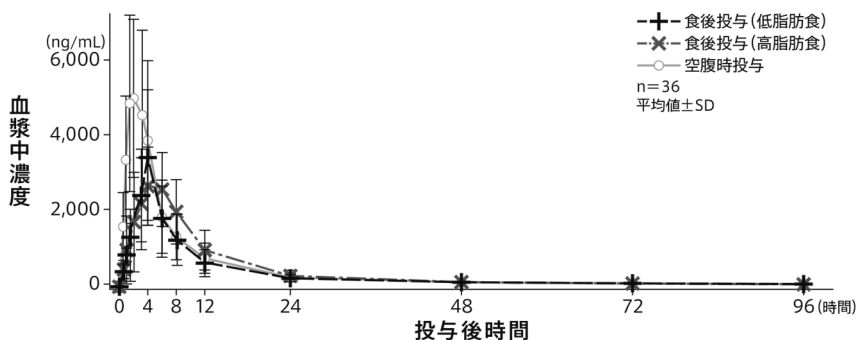
健康成人 36 例にサクビトリルバルサルタン 400mg^{注)} を低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、sacubitrilat の C_{max} は空腹時投与に比べそれぞれ 19%及び 28%減少したが、AUC は、食事の種類及び食事の時期に関わらず、影響は認められなかった。 T_{max} は空腹時投与では 2 時間、食後投与では 4~6 時間であり、食事の種類に関わらず、いずれも延長する傾向がみられた。

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 C_{max} 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 C_{max} 及び AUC は、空腹時投与に比べそれぞれ 40%及び 9%低下した。 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。

サクビトリルバルサルタン400mgを
単回経口投与したときのsacubitrilat血漿中濃度推移(空腹時及び食後)



サクビトリルバルサルタン400mgを
単回経口投与したときのバルサルタン血漿中濃度推移(空腹時及び食後)



サクビトリルバルサルタン 400mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ
(空腹時及び食後)

| 成分 | 薬物動態 パラメータ | 空腹時 | 食後 | | 食後 (低脂肪食) | 食後 (高脂肪食) |
|------------------|----------------------------------|---------|---------|---------|--------------------------|--------------------------|
| | | | 低脂肪食 | 高脂肪食 | 幾何平均値 の比*1 [90%CI] | 幾何平均値 の比*1 [90%CI] |
| sacubit rilat | C _{max} (ng/mL) | 17,400 | 14,100 | 12,600 | 0.81 [0.70, 0.92] | 0.72 [0.63, 0.82] |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 180,000 | 181,000 | 188,000 | 1.00 [0.97, 1.02] | 1.04 [1.01, 1.06] |
| | AUC _{last} (ng·h/mL) | 179,000 | 163,000 | 187,000 | 0.91 [0.80, 1.03] | 1.04 [0.92, 1.18] |
| | T _{max} (h) ※2 | 2.0 | 4.0 | 6.0 | NA | NA |
| バルサ ルタン | C _{max} (ng/mL) | 5,110 | 3,120 | 3,080 | 0.61 [0.51, 0.71] | 0.60 [0.51, 0.70] |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 33,200 | 21,900 | 30,200 | 0.66 [0.57, 0.75] | 0.91 [0.79, 1.04] |
| | AUC _{last} (ng·h/mL) | 32,200 | 21,500 | 29,400 | 0.67 [0.58, 0.76] | 0.91 [0.79, 1.04] |
| | T _{max} (h) ※2 | 1.75 | 4.0 | 4.0 | NA | NA |

幾何平均値 n=36 ※1: 食後/空腹時 ※2: 中央値 NA: 算出せず

対象: 健康成人 36 例

方法: サクビトリルバルサルタン 400mg を単回経口投与し、食事の影響を検討した。
食後投与では高脂肪食 (約 800~1,000kcal) あるいは低脂肪食 (約 500~600kcal) 摂取開始から 30 分後にサクビトリルバルサルタン 400mg を単回投与した。空腹時投与では、投与前に少なくとも 10 時間以上絶食した後、サクビトリルバルサルタン 400mg を単回投与し、投与 4 時間後まで絶食した。試験は 6×3 クロスオーバー法で実施した。

2) 併用薬の影響

アトルバスタチンとの薬物相互作用 (外国人データ) ^{2, 4)}

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定常状態における最高血漿中薬物濃度 (C_{max,ss}) 及び定常状態時の投与間隔における血漿中薬物濃度曲線下面積 (AUC_{tau,ss}) はそれぞれ 1.68~2.08 倍及び 1.22~1.34 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。

サクビトリルバルサルタンがアトルバスタチン及びその活性水酸化代謝物の薬物動態に及ぼす影響

| 成分 | 薬物動態パラメータ | サクビトリルバルサルタン非併用時 (n=27) | サクビトリルバルサルタン併用時 (n=27) | 幾何平均値の比 ^{*1} [90%CI] |
|----------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------|
| アトルバスタチン | C _{max,ss} (ng/mL) | 52.7±24.8 | 98.2±60.5 | 1.74 [1.49, 2.02] |
| | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 204±81.2 | 282±133 | 1.34 [1.23, 1.45] |
| | T _{max} ^{*2} (h) | 1.00 | 1.00 | - |
| oヒドロキシアトルバスタチン | C _{max,ss} (ng/mL) | 43.5±17.9 | 74.9±38.4 | 1.68 [1.49, 1.91] |
| | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 256±92.6 | 318±140 | 1.22 [1.12, 1.32] |
| | T _{max} ^{*2} (h) | 1.55 | 1.50 | - |
| pヒドロキシアトルバスタチン | C _{max,ss} (ng/mL) | 4.98±3.52 | 10.5±7.07 | 2.08 [1.75, 2.49] |
| | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 46.0±22.0 | 59.2±30.0 | 1.26 [1.15, 1.39] |
| | T _{max} ^{*2} (h) | 4.00 | 2.00 | - |

平均値±標準偏差 AUC_{tau,ss} : AUC_{0-24h} -: 該当なし

※1 : (サクビトリルバルサルタン 200mg+アトルバスタチン 80mg) /アトルバスタチン 80mg

※2 : 中央値

アトルバスタチンがサクビトリルバルサルタンの薬物動態に及ぼす影響

| 成分 | 薬物動態パラメータ | アトルバスタチン非併用時 (n=28) | アトルバスタチン併用時 (n=27) | 幾何平均値の比 ^{*3} [90%CI] |
|--------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|
| sacubitrilat | C _{max,ss} (ng/mL) | 12,600±1,900 | 13,700±2,490 | 1.08 [1.01, 1.16] |
| | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 94,200±15,700 | 96,800±18,600 | 1.02 [0.99, 1.06] |
| バルサルタン | C _{max,ss} (ng/mL) | 5,180±1,440 | 4,950±2,030 | 0.91 [0.79, 1.04] |
| | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 27,700±8,090 | 23,900±10,000 | 0.81 [0.71, 0.92] |

平均値±標準偏差 AUC_{tau,ss} : AUC_{0-12h}

※3 : (サクビトリルバルサルタン 200mg+アトルバスタチン 80mg) /サクビトリルバルサルタン 200mg

対象 : 健康成人 28 例

方法 : 非盲検、3 期、反復投与試験。試験期 1 ではサクビトリルバルサルタン 200mg を 1 日 2 回 4 日間経口投与し、5 日目の朝にサクビトリルバルサルタン 200mg を投与後、4~10 日間のウォッシュアウトを実施した。試験期 2 では、アトルバスタチン 80mg を 1 日 1 回 4 日間投与した。試験期 3 ではサクビトリルバルサルタン 200mg 1 日 2 回及びアトルバスタチン 80mg 1 日 1 回を 4 日間併用投与後、5 日目の朝にサクビトリルバルサルタン 200mg 及びアトルバスタチン 80mg を併用投与した。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- | | |
|------------|---|
| (1) 解析方法 | ノンコンパートメント法 |
| (2) 吸収速度定数 | 該当資料なし |
| (3) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (4) クリアランス | 健康成人（4例）を対象に、 ¹⁴ C 標識したサクビトリルバルサルタン 200mg を単回経口投与したとき、サクビトリルの CL/F は 49.4±21.3L/h、バルサルタンの CL/F は 4.22±1.92L/h であった（外国人データ） ⁴⁶ 。 |
| (5) 分布容積 | 健康成人（4例）を対象に、 ¹⁴ C 標識したサクビトリルバルサルタン 200mg を単回経口投与したとき、サクビトリルの Vz/F は 82.7±23.0L、バルサルタンの Vz/F は 101±77.4L であった（外国人データ） ⁴⁶ 。 |
| (6) その他 | 該当資料なし |

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

- | | |
|---------------|--|
| (1) 解析方法 | バルサルタン及びサクビトリル： 一次速度過程の吸収及び消失を伴う線形の 2 コンパートメントモデル sacubitrilat： サクビトリルからの代謝生成を考慮した PMET（Parent-Metabolite model） モデル |
| (2) パラメータ変動要因 | 健康被験者及び HFrEF 患者を対象とした試験成績を統合し母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析には、日本人健康被験者（A1101 試験）、外国人健康被験者（A2102 試験）、外国人健康被験者及び高齢者（B2109 試験）、肝機能障害患者及び健康被験者（B2203 試験）、腎機能障害患者及び健康被験者（A2204 試験及び A2205 試験）、サクビトリルバルサルタンを投与した日本人 HFrEF 患者（B1301 試験：PARALLEL-HF）及び外国人 HFrEF 患者（A2117 試験、B2314 試験：PARADIGM-HF）の 9 試験を用いた。本解析には 670 例（453 例の HFrEF 患者、うち日本人患者 112 例、179 例の健康被験者うち日本人健康被験者 40 例、肝機能障害患者 16 例及び腎機能障害患者 22 例）からの 6,693 点のサクビトリルバルサルタン濃度データを用いた。日本人健康被験者を対象とした食事の影響に関する試験（A1101 試験）については、空腹時条件下でのデータのみを用いた。検討の結果、バルサルタンの最終モデルでは、クリアランス、中央コンパートメントの分布容積又は吸収速度定数の共変量として、年齢、腎機能（eGFR）、肝機能（総ビリルビン）、心機能分類クラス、体重が、sacubitrilat の最終モデルでは、クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積の共変量として、年齢、腎機能、心機能分類クラス及び体重が含まれた。最終モデルを用い、サクビトリルバルサルタン 200mg を 1 日 2 回反復投与したとき、共変量の心機能分類クラス、体重、年齢、性別、並びに臨床検査値（腎機能及び肝機能）の、バルサルタン、サクビトリル及び sacubitrilat の薬物動態に対する影響をシミュレーションした。また、日本人と非日本人健康被験者、並びに日本人と非日本人 HFrEF 患者の定常状態における最低血漿中薬物濃度（ $C_{min,ss}$ ）、 $C_{max,ss}$ 及び定常状態における血漿中薬物濃度曲線下面積（ $AUC_{tau,ss}$ ）をシミュレートし比較した。検討の結果、性別及び人種はサクビトリルバルサルタンの薬物動態パラメータに対して臨床的に意味のある影響を示さなかったが、疾患（健康被験者 vs. 患者）、年齢、体重、腎機能及び肝機能の影響を受けることが示された ⁴⁷ 。 |

VII-4. 吸収

1) 吸収部位

該当資料なし

2) 吸収率

該当資料なし

3) 腸肝循環

該当資料なし

4) 絶対的バイオアベイラビリティ

¹⁴C 標識したサクビトリルバルサルタンの経口投与後におけるサクビトリルのバイオアベイラビリティ (sacubitrilat として測定) を尿中排泄量から算出したとき、60%以上であった (外国人データ) ⁴⁶⁾。

なお、バルサルタン海外市販製剤による絶対的バイオアベイラビリティは23%であった (外国人データ) ⁴⁸⁾。

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット>

¹⁴C 標識したサクビトリルをラットに単回静脈内 (15mg/kg) 及び経口投与 (45mg/kg) したとき、脳中の放射能濃度は静脈内投与後 5 分で最高値に達し、脳/血液中濃度比が 0.02 であったことから、血液-脳関門透過性は低いと考えられた。放射能の組織分布は、経口投与後と静脈内投与後で類似していた ⁴⁹⁾。

バルサルタン: ラットでは移行しにくい。濃度は「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット及びウサギ>

妊娠ラットに ¹⁴C 標識したサクビトリルバルサルタンを 25mg/kg の用量で単回経口投与したとき、胎児を含めて、血液及び組織中放射能濃度は投与後 1~3 時間に最高値に達した。薬物関連放射能の胎児臓器への分布はわずかであり、胎児組織の T_{max} における胎児/母動物血液中濃度比は 0.246~0.509 であった ⁴⁹⁾。

妊娠ウサギにサクビトリルバルサルタンを 3、10 又は 30mg/kg の用量で反復経口投与したとき、胎児組織中の sacubitrilat 及びバルサルタン曝露量も用量に依存して増加した。投与後 24 時間における胎児中の sacubitrilat 及びバルサルタンの組織中濃度/血漿中濃度比は、3mg/kg 群でそれぞれ 0.21 及び 0.01、10mg/kg 群で 0.09 及び 0.01、30mg/kg 群で 0.06 及び 0.01 であった ⁴⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考: ラット>

授乳中のラットに ¹⁴C 標識したサクビトリルバルサルタン 30mg/kg を単回経口投与したとき、sacubitrilat の乳汁移行が認められた。AUC_{0-24h} 及び AUC_{inf} に基づいて算出した総放射能の乳汁/血漿中濃度比はそれぞれ、0.76 及び 0.91 であった。sacubitrilat はラット乳汁中の主要成分であった。ラット血漿中には sacubitrilat とともに微量水酸化代謝物 (M22.8) も検出された ⁵⁰⁾。

授乳中のラットに ¹⁴C 標識したバルサルタンを 3mg/kg の用量で単回経口投与したとき、バルサルタンの乳汁移行が認められた ⁵¹⁾。

(4) 髄液への移行性

健康成人 19 例にサクビトリルバルサルタン 400mg を 1 日 1 回^{注)} 反復投与したときの定常状態の脳脊髄液中 sacubitrilat の、定常状態における最高血漿中薬物濃度到達時間 ($T_{\max,ss}$) (中央値) は 8.00 時間、 $AUC_{\tau,ss}$ (平均値) は $387\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $C_{\max,ss}$ (平均値) は 19.2ng/mL 、トラフ時の血漿中薬物濃度 (C_{trough} 、平均値) は 13.2ng/mL であった。1 例で C_{\max} (58.8ng/mL) が他の被験者の 2 倍を超え、 C_{trough} が 56.6ng/mL であった。 $AUC_{\tau,ss}$ に基づいた sacubitrilat の脳脊髄液/血漿比は 0.002825 であった (外国人データ)⁵²⁾。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

¹⁴C 標識したサクビトリルをラットに単回経口投与（45mg/kg）したとき、放射能は多くの組織に広範かつ速やかに分布した。大部分の組織において、経口投与後 1 時間で放射能濃度は最高値に達し、腎臓及び肝臓で高い濃度が認められた。経口投与後 24 時間から 168 時間まで、組織中放射能濃度は、腎臓を除いて、定量下限未満であった⁴⁹⁾。

雄性ラットに ¹⁴C 標識したサクビトリルを単回経口投与後の組織中放射能濃度

| 組織 | 放射能濃度 (ngEq/g) | | | | | | |
|-------|----------------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|
| | 0.25 時間 | 0.5 時間 | 1 時間 | 2 時間 | 4 時間 | 24 時間 | 168 時間 |
| 副腎皮質 | 2,430 | 2,500 | 4,320 | 1,350 | 593 | NM | NM |
| 副腎髄質 | NM | NM | NM | NM | NM | NM | NM |
| 胆汁 | 190,000 | 104,000 | 246,000 | 265,000 | 71,900 | NM | NM |
| 血液 | 5,430 | 4,250 | 6,830 | 3,000 | 1,180 | NM | NM |
| 骨髄 | 625 | 687 | 3,050 | 454 | NM | NM | NM |
| 骨 | 907 | 570 | 559 | 275 | NM | NM | NM |
| 脳 | 123 | 369 | 216 | 微量 | <LOD | NM | NM |
| 精巣上部 | 545 | 628 | NM | NM | NM | NM | NM |
| 食道 | NM | 4,770 | 992 | NM | NM | NM | NM |
| 眼 | 105 | <LOD | 微量 | 148 | NM | NM | NM |
| 褐色脂肪 | NM | NM | 1,690 | 752 | NM | NM | NM |
| 白色脂肪 | 227 | 327 | 492 | 246 | NM | NM | NM |
| ハーダー腺 | NM | 933 | 1,810 | 841 | NM | NM | NM |
| 心臓 | 2,340 | 1,510 | 3,490 | 1,560 | 638 | NM | NM |
| 大腸 | 841 | 854 | 1,010 | NM | 11,400 | 16,500 | NM |
| 小腸 | 623 | 892 | 172,000 | 128,000 | 200,000 | NM | NM |
| 腎臓皮質 | 8,220 | 7,340 | 15,200 | 4,970 | 2,670 | 微量 | 微量 |
| 腎臓髄質 | 16,000 | 21,400 | 35,400 | 10,900 | 7,940 | 1,910 | 654 |
| 腎盂 | 17,000 | 21,800 | 34,500 | 6,430 | 3,460 | NM | <LOD |
| 涙腺 | NM | 604 | 2,250 | 609 | NM | NM | NS |
| 肝臓 | 26,500 | 35,000 | 25,400 | 16,300 | 3,310 | <LOD | <LOD |
| 肺 | 3,930 | 2,950 | 5,460 | 2,330 | 796 | NM | NM |
| リンパ節 | 1,310 | NM | NM | NM | NM | NM | NM |
| 筋肉 | 402 | 447 | 906 | 359 | 微量 | NM | NM |
| 膝臓 | 1,840 | 1,730 | NM | 773 | 647 | NM | NM |
| 下垂体 | 1,380 | NM | 3,140 | NM | NM | NM | NM |
| 唾液腺 | 1,780 | 1,410 | 2,610 | 919 | 195 | NM | NM |
| 精嚢 | 462 | 448 | 949 | 259 | NM | NM | NM |
| 皮膚 | 833 | 1,090 | 2,340 | 1,060 | 333 | NM | NM |
| 脊髄 | 416 | 微量 | 116 | <LOD | NM | NM | NM |
| 脾臓 | 880 | 584 | 1,930 | 635 | 573 | NM | NM |
| 腺胃 | TH | TH | 16,000 | 10,500 | 1,530 | NM | NM |
| 前胃 | TH | TH | TH | TH | 80,900 | 7,990 | NM |
| 精巣 | 104 | 241 | 623 | 527 | 200 | NM | NM |
| 胸腺 | 379 | 517 | 914 | 403 | 168 | NM | NM |
| 甲状腺 | NM | 3,540 | NM | NM | NM | NM | NM |
| 気管 | NM | NM | NM | NM | NM | NM | NM |
| 尿 | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| ブドウ膜 | NM | 微量 | 566 | 913 | NM | NM | NM |

<LOD：検出限界未満、NM：放射能活性が低く周囲組織と区別できないため測定せず、NS：材料せず、TH：放射能活性が高く周囲組織と区別できないため測定せず

¹⁴C 標識したバルサルタン 3mg/kg を、雄性ラットに非絶食下单回経口投与した時、臓器・組織内放射能濃度推移を下表に示す。

投与 1 時間 (C_{max} 付近) においては、放射能は主として消化管組織 (胃及び小腸上部) に認められた。肝臓及び腎臓中の放射能 (肝臓：1.821±0.419µg eq./g、腎臓：0.451±0.064µg eq./g) は、血液中濃度 (0.274±0.183µg eq./g) のそれぞれ約 7 倍並びに約 2 倍であったが、他の臓器・組織は血液中濃度と同程度又はそれ以下であった。脳・精巣への放射能の移行は低く、血液中濃度

の 1/10 以下であった。消化管を除く各臓器・組織内の放射線濃度は、その後血液中濃度とほぼ平行して消失し、24 時間後では、主として消化管及び肝臓に放射能が認められた。投与後 168 時間では、肝臓にのみ放射能の残存が認められた (0.004±0.001µg eq./g、投与量の 0.01%)⁵³⁾。

¹⁴C バルサルタンを雄性ラットに単回投与したときの臓器・組織内放射能濃度

| 組織 | 濃度 (µg eq./g) | | | |
|---------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 時間 | 8 時間 | 24 時間 | 168 時間 |
| 血液 | 0.274±0.183 | 0.042±0.022 | 0.005±0.003 | 0.000 |
| 血漿 | 0.597±0.403 | 0.078±0.043 | 0.009±0.006 | 0.000 |
| 唾液腺 | 0.081±0.030 | 0.009±0.005 | 0.002±0.001 | 0.000 |
| 甲状腺 | 0.106±0.039 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 胸腺 | 0.022±0.012 | 0.003±0.003 | 0.000 | 0.000 |
| 肺 | 0.199±0.149 | 0.027±0.018 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 心臓 | 0.063±0.036 | 0.008±0.003 | 0.001±0.002 | 0.000 |
| 大動脈 | 0.111±0.048 | 0.013±0.022 | 0.000 | 0.000 |
| 大静脈 | 0.357±0.233 | 0.028±0.012 | 0.004±0.006 | 0.000 |
| 肝臓 | 1.821±0.419 | 0.550±0.104 | 0.057±0.039 | 0.004±0.001 |
| 膵臓 | 0.056±0.019 | 0.010±0.004 | 0.002±0.002 | 0.000 |
| 脾臓 | 0.038±0.024 | 0.009±0.003 | 0.004±0.004 | 0.000 |
| 副腎 | 0.080±0.053 | 0.025±0.043 | 0.003±0.006 | 0.000 |
| 膀胱 | 0.103±0.032 | 0.055±0.047 | 0.000 | 0.000 |
| 腎臓 | 0.451±0.064 | 0.118±0.025 | 0.021±0.012 | 0.000 |
| 白色脂肪 | 0.030±0.009 | 0.003±0.003 | 0.000 | 0.000 |
| 前立腺 | 0.041±0.028 | 0.003±0.006 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 精巣 | 0.027±0.019 | 0.009±0.006 | 0.001±0.002 | 0.000 |
| 精巣上皮 | 0.027±0.011 | 0.014±0.006 | 0.001±0.001 | 0.000 |
| 筋肉 | 0.026±0.005 | 0.004±0.001 | 0.000 | 0.000 |
| 骨髄 | 0.059±0.037 | 0.012±0.020 | 0.000 | 0.000 |
| 腸間膜リンパ節 | 0.115±0.074 | 0.032±0.024 | 0.002±0.002 | 0.000 |
| 前胃 | 9.255±0.886 | 2.059±0.192 | 0.897±0.259 | 0.000 |
| 腺胃 | 3.890±3.069 | 0.371±0.364 | 0.041±0.056 | 0.000 |
| 十二指腸 | 1.038±0.280 | 0.313±0.118 | 0.025±0.020 | 0.000 |
| 空腸 | 5.300±2.599 | 0.622±0.320 | 0.088±0.087 | 0.000 |
| 回腸 | 0.156±0.112 | 2.286±1.008 | 0.065±0.061 | 0.000 |
| 盲腸 | 0.145±0.053 | 3.714±2.962 | 0.152±0.087 | 0.000 |
| 結腸 | 0.124±0.086 | 5.699±6.552 | 0.100±0.070 | 0.000 |
| 褐色脂肪 | 0.125±0.104 | 0.010±0.005 | 0.005±0.007 | 0.000 |
| ハーダー腺 | 0.075±0.020 | 0.005±0.005 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 眼球 | 0.059±0.051 | 0.005±0.001 | 0.002±0.003 | 0.000 |
| 脳 | 0.013±0.005 | 0.000 | 0.001±0.002 | 0.000 |
| 下垂体 | 0.049±0.085 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 皮膚 | 0.114±0.064 | 0.022±0.011 | 0.005±0.004 | 0.000 |

投与量 : 3mg/kg n=3 平均±標準偏差

(6) 血漿蛋白結合率

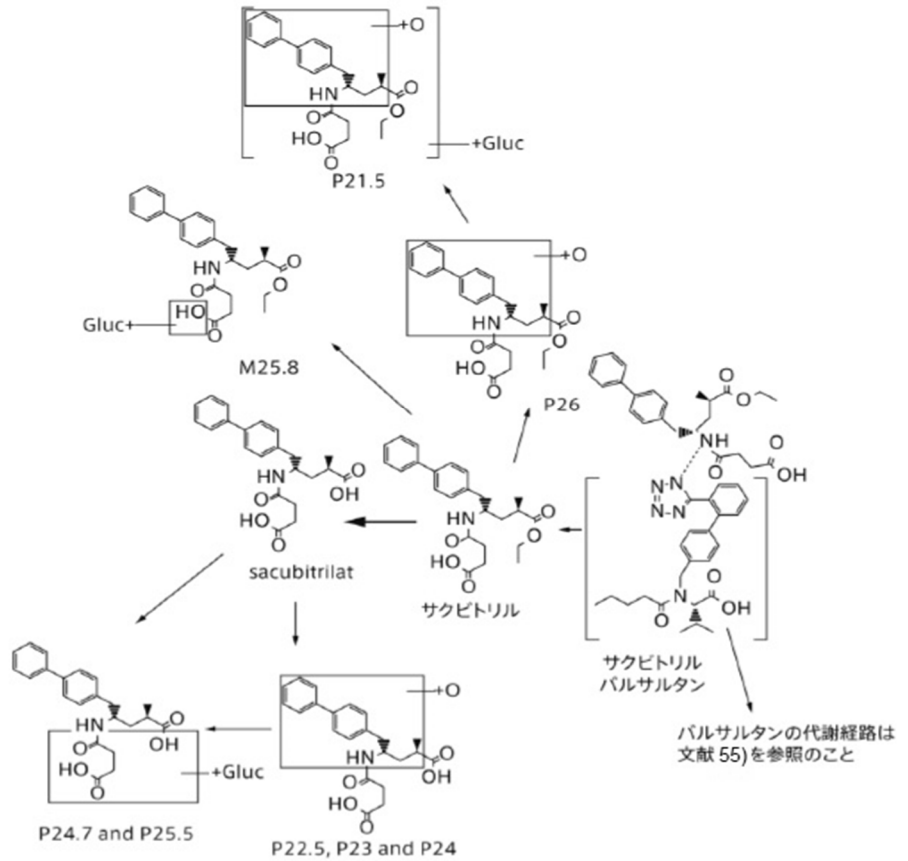
Sacubitrilat 及びバルサルタンのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約 97% 及び約 94% であり、主な結合蛋白はいずれもアルブミンであった (*in vitro*)^{43, 54)}。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子 4 例にサクビトリル部位に ^{14}C 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（外国人データ）^{43, 46}。なお、健康成人男子 6 例に ^{14}C 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（外国人データ）^{43, 55}。In vitro の試験において主にヒトチトクローム P450 (CYP) 2C9 の関与が示唆されている（in vitro、外国人データ）^{43, 56}。

ヒトにおけるサクビトリルバルサルタンの代謝経路



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

1) 酵素阻害⁵⁷⁾

サクビトリルは CYP の各分子種 CYP1A2、2C9、2D6、2E1、3A4/5 に対する阻害作用をほとんど示さず [50% 阻害濃度 (IC₅₀) : >100µM]、CYP2C8 (IC₅₀ : 15µM) 及び 2C19 (IC₅₀ : 20µM) に対して弱い阻害作用を示した (*in vitro*)³⁸⁾。

sacubitrilat は、CYP2C9 に対して弱い阻害作用 (IC₅₀ : 40µM) を示した (*in vitro*)。臨床試験において CYP2C9 阻害作用の影響を検討した結果、サクビトリルバルサルタンと CYP2C9 により代謝される薬物であるワルファリンの間での薬物間相互作用は認められなかった (外国人データ)⁵⁸⁾。sacubitrilat は主として代謝を受けずに排泄されることから、その消失は CYP 阻害剤により影響を受けないと予想される。

バルサルタンは CYP1A2、2A6、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 に対して有意な阻害作用を示さず、*in vitro* で CYP2C9 を比較的高い阻害定数 (Ki) 値 (135µM) で阻害した (*in vitro*)⁵⁹⁾。また、*in vivo* においてもワルファリンとサクビトリルバルサルタンとの薬物相互作用試験において、バルサルタンの薬物動態に相互作用は認められなかった (外国人データ)⁵⁸⁾。バルサルタンの 4-ヒドロキシバレリル体生成に關与する酵素は CYP2C9 であった。

2) 酵素誘導⁵⁷⁾

ヒト初代培養肝細胞を用いた試験において、サクビトリル及び sacubitrilat は濃度 100µM まで、CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現及び酵素活性を誘導しなかった (*in vitro*)。また、ヒト初代培養肝細胞を用いた試験において、バルサルタンも CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現及び酵素活性を誘導しなかった (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

サクビトリルバルサルタンは、投与後速やかに溶解し、サクビトリル及びバルサルタンに解離する。サクビトリルはプロドラッグであり、エステラーゼにより加水分解され、NEP に対して強力かつ選択的な阻害作用を有する sacubitrilat に変換される。また、バルサルタンは AT₁ 受容体拮抗作用を有する。したがって、サクビトリルバルサルタンは NEP 阻害作用により NP の濃度を上昇させる (NP 系亢進) とともに、AT₁ 受容体拮抗作用により RAAS を抑制する。サクビトリルバルサルタンはアンジオテンシン受容体 NEP 阻害薬として、NP の作用を亢進させるだけでなく、RAAS を抑制することにより、これらの単一の作用に比べてより優れた心血管系及び腎臓に対する保護作用を持つことが示された (「VI-2. 薬理作用」の項参照)。

VII-7. 排泄

1) 健康成人における検討⁶⁰⁾

日本人健康成人男子 16 例にサクビトリルバルサルタン 200mg 又は 400mg^{注)} 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。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

2) 健康成人における検討 (外国人データ)

外国人健康成人 4 例を対象に、¹⁴C 標識したサクビトリルバルサルタン 200mg を単回経口投与したときの sacubitrilat のマスバランスを検討した。尿及び便中の放射エネルギーのほとんどは活性代謝物の sacubitrilat であり、投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率 (平均値) は尿中で 60.7%、便中は 41.8% であった⁴⁶⁾。外国人健康男性被験者 5 例を対象に、¹⁴C 標識したバルサルタン 80mg を単回経口投与したとき、尿及び便中の放射エネルギーのほとんどは未変化体であり、投与後 168 時間までに投与量の約 13% が尿中に、約 86% が便中に排泄された⁵⁵⁾。

VII-8. トランスポーターに関する情報

サクビトリルは P-糖蛋白質 (P-gp) の基質であることが示唆されているが、多剤耐性関連蛋白質 (MRP) 2 及び P-gp を阻害せず、乳癌耐性蛋白質 (BCRP) に対しては弱い阻害作用を示した。また、sacubitrilat の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用は認められなかった (*in vitro*)⁵⁷⁾。

サクビトリルは有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1 (IC₅₀: 1.91µM) 及び OATP1B3 (IC₅₀: 3.8µM) を阻害した。sacubitrilat は OATP1B1 阻害作用 (IC₅₀: 126µM) を示したが、OATP1B3 阻害作用は示さなかった (*in vitro*)。また、サクビトリル、sacubitrilat 及びバルサルタンは、ヒトの有機カチオントランスポーター (OCT) 1 及び OCT2 を阻害しないと考えられた (*in vitro*)⁵⁷⁾。

サクビトリルは有機アニオントランスポーター (OAT) 3 を阻害 (IC₅₀: 0.8µM)、sacubitrilat は OAT3 の基質であるとともに阻害作用 (IC₅₀: 15µM) を示したが、OAT1 の阻害剤及び基質ではなかった。バルサルタンは OAT1 及び OAT3 の基質であった (*in vitro*)。しかしながら、日本人健康男性被験者にサクビトリルバルサルタン 200mg 又は 400mg^{注)} を単回投与したとき、投与量の約 55% が sacubitrilat として尿中に排泄され、バルサルタンの尿中排泄は投与量の約 11% であったことから⁶⁰⁾、sacubitrilat による OAT3 を介したバルサルタンの尿中排泄への影響は大きくないと考えられる⁵⁷⁾。

ヒト肝細胞及び OATP1B1/MRP2 を発現させた MDCKII 細胞を用いた試験系において、バルサルタンは OATP1B1、OATP1B3 及び MRP2 の基質であることが報告されている (*in vitro*)^{57, 61)}。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害の影響

①軽度又は中等度の腎機能障害患者での薬物動態 (外国人データ)^{43, 62)}
軽度又は中等度の腎機能障害患者 (Ccr により、軽度: ≥50mL/min ~ ≤80mL/min、中等度: ≥30mL/min ~ <50mL/min に分類) 16 例にサクビトリルバルサルタン 400mg^{注)} を反復経口投与したとき、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 倍であった。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 1.0~1.4 倍であった。

軽度又は中等度の腎機能障害患者及び健康成人におけるサクビトリルバルサルタン 400mg 初回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| | 成分 | 薬物動態パラメータ | 腎機能障害患者 | | 健康成人 | | 幾何平均値の比 ^{※3} [90%CI] | |
|---------------|--------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------|
| | | | 軽度 ^{※1} (n=8) | 中等度 ^{※1} (n=8) | 軽度 ^{※2} (n=8) | 中等度 ^{※2} (n=8) | 軽度 | 中等度 |
| 投与1日目 初回投与 | sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 17,600± 3,500 | 18,200± 3,210 | 15,200± 2,960 | 16,000± 2,450 | 1.16 [0.99, 1.35] | 1.13 [0.97, 1.32] |
| | | AUC _{last} (ng·h/mL) | 226,000± 49,800 | 144,000± 15,500 | 262,000± 52,100 | 155,000± 31,500 | 1.54 [1.31, 1.82] | 1.70 [1.44, 2.00] |
| | バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 7,210± 3,610 | 6,180± 2,580 | 6,220± 1,590 | 7,980± 2,060 | 1.06 [0.73, 1.54] | 0.72 [0.49, 1.04] |
| | | AUC _{last} (ng·h/mL) | 62,400± 43,800 | 47,100± 21,600 | 40,700± 11,400 | 50,200± 19,700 | 1.30 [0.82, 2.05] | 0.88 [0.55, 1.39] |
| 投与5日目 反復投与 | sacubitrilat | C _{max,ss} (ng/mL) | 27,200± 6,450 | 29,000± 7,860 | 16,800± 3,060 | 18,400± 3,220 | 1.60 [1.33, 1.92] | 1.54 [1.29, 1.85] |
| | | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 371,000± 99,300 | 437,000± 147,000 | 172,000± 21,900 | 191,000± 44,500 | 2.10 [1.67, 2.65] | 2.24 [1.78, 2.82] |
| | バルサルタン | C _{max,ss} (ng/mL) | 6,870± 4,350 | 7,670± 2,610 | 6,280± 2,240 | 8,000± 3,900 | 1.03 [0.68, 1.56] | 1.01 [0.67, 1.54] |
| | | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 59,200± 50,700 | 51,800± 19,000 | 39,500± 17,200 | 56,500± 31,400 | 1.37 [0.82, 2.30] | 1.01 [0.61, 1.69] |

平均値±標準偏差 AUC_{last}、AUC_{tau,ss} : AUC_{0-24h}

※1 : C_{cr} により、軽度 : ≥50mL/min ~ ≤80mL/min、中等度 : ≥30mL/min ~ <50mL/min に分類

※2 : 軽度及び中等度の腎機能障害患者に対して、年齢、性別、並びに BMI でマッチングさせた健康成人

※3 : 腎機能障害患者 / 健康成人

対象 : 腎機能障害患者 16 例 (軽度、中等度各 8 例)、健康成人 16 例

方法 : サクビトリルバルサルタン 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した

② 重度の腎機能障害患者での薬物動態 (外国人データ) ^{43, 63)}

重度の腎機能障害患者 (C_{cr} により、軽度 : ≥50mL/min ~ ≤80mL/min、中等度 : ≥30mL/min ~ <50mL/min、重度 : <30mL/min に分類) 6 例にサクビトリルバルサルタン 400mg ^{注)} を反復経口投与したとき、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 倍であった。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 倍であった。

重度の腎機能障害患者及び健康成人におけるサクビトリルバルサルタン 400mg 初回及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| | 成分 | 薬物動態パラメータ | 腎機能障害患者 ^{※1} (n=6) | 健康成人 ^{※2} (n=6) | 幾何平均値の比 ^{※3} [90%CI] |
|-------------------|--------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 投与 1日目 初回投与 | sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 16,000±3,380 | 14,600±2,230 | 1.08 [0.90, 1.30] |
| | | AUC _{last} (ng·h/mL) | 254,000±72,600 | 146,000±17,300 | 1.70 [1.38, 2.10] |
| | バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 5,940±2,190 | 4,990±1,090 | 1.16 [0.90, 1.49] |
| | | AUC _{last} (ng·h/mL) | 40,600±11,300 | 29,900±8,760 | 1.36 [1.01, 1.84] |
| 投与 5日目 反復投与 | sacubitrilat | C _{max,ss} (ng/mL) | 30,600±11,500 | 18,230±1,970 | 1.61 [1.28, 2.04] |
| | | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 538,000±269,000 | 186,000±29,800 | 2.70 [2.04, 3.57] |
| | バルサルタン | C _{max,ss} (ng/mL) | 5,850±3,310 | 5,670±1,310 | 0.88 [0.46, 1.67] |
| | | AUC _{tau,ss} (ng·h/mL) | 51,100±33,800 | 32,500±8,690 | 1.27 [0.60, 2.68] |

平均値±標準偏差 AUC_{last}、AUC_{tau,ss}:AUC_{0-24h}

※1: Cr_e により、重度: <30mL/min に分類

※2: 重度の腎機能障害患者に対して、年齢、性別、並びに BMI でマッチングさせた健康成人

※3: 腎機能障害患者/健康成人

対象: 重度腎機能障害患者 6 例、健康成人 6 例

方法: サクビトリルバルサルタン 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。

2) 肝機能障害患者での薬物動態 (外国人データ)^{43, 64, 65)}

軽度又は中等度の肝機能障害患者 [Child-Pugh 分類、軽度: A (5~6 点)、中等度: B (7~9 点)] 16 例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 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 倍であった。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 1.2~2.1 倍であった。

肝機能障害患者及び健康成人におけるサクビトリルバルサルタン 200mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 成分 | 薬物動態 パラメータ | 肝機能障害患者 | | 健康成人 | | 幾何平均値の比 ^{※3} [90%CI] | |
|--------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------|
| | | 軽度 ^{※1} (n=8) | 中等度 ^{※1} (n=8) | 軽度 ^{※2} (n=8) | 中等度 ^{※2} (n=8) | 軽度 | 中等度 |
| sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 7,730± 1,470 | 6,690± 917 | 7,450± 1,320 | 6,770± 1,710 | 1.03 [0.94, 1.14] | 1.01 [0.84, 1.21] |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 121,000± 41,000 | 187,000± 124,000 | 78,500± 14,700 | 84,100± 14,800 | 1.48 [1.16, 1.89] | 1.90 [1.27, 2.85] |
| | AUC _{last} (ng·h/mL) | 118,000± 37,000 | 173,000± 99,900 | 77,900± 14,700 | 83,100± 14,700 | 1.46 [1.16, 1.84] | 1.84 [1.27, 2.67] |
| バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 4,000± 2,310 | 4,180± 2,340 | 3,880± 1,490 | 3,730± 1,540 | 0.96 [0.61, 1.50] | 1.05 [0.65, 1.69] |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 28,800± 16,900 | 65,600± 50,100 | 21,900± 5,950 | 26,500± 12,400 | 1.19 [0.80, 1.78] | 2.09 [1.23, 3.54] |
| | AUC _{last} (ng·h/mL) | 28,500± 16,900 | 63,800± 48,700 | 21,600± 5,980 | 25,300± 11,800 | 1.19 [0.79, 1.78] | 2.16 [1.31, 3.55] |

平均値±標準偏差

※1: Child-Pugh 分類により、軽度: A (5~6 点)、中等度: B (7~9 点) に分類

※2: 軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して、性別、人種、年齢、及び体重をマッチングさせて程度別に分類した健康成人

※3: 肝機能障害患者/健康成人

対象: 肝機能障害患者 (軽度、中等度各 8 例)、健康成人 16 例

方法: サクビトリルバルサルタン 200mg を単回経口投与した。

3) 高齢者での薬物動態 (外国人データ) ^{43, 66, 67)}

65歳以上の高齢者18例にサクビトリルバルサルタン 400mg^{注)}を単回経口投与したとき、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倍であった。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倍であった。

非高齢者及び高齢者におけるサクビトリルバルサルタン 400mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較

| 成分 | 薬物動態パラメータ | 非高齢者 ^{※1} (n=18) | 高齢者 ^{※2} (n=17) | 幾何平均値の比 ^{※3} [90%CI] |
|--------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| sacubitrilat | C _{max} (ng/mL) | 12,800±2,810 | 13,300±2,840 | 1.04 [0.92, 1.18] |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 130,000±29,000 | 184,000±41,000 | 1.42 [1.24, 1.61] |
| | AUC _{last} (ng·h/mL) | 129,000±28,900 | 183,000±40,300 | 1.41 [1.24, 1.61] |
| バルサルタン | C _{max} (ng/mL) | 5,620±1,710 | 7,070±2,260 | 1.24 [1.01, 1.51] |
| | AUC _{inf} (ng·h/mL) | 39,000±10,300 | 51,400±16,300 | 1.30 [1.08, 1.55] |
| | AUC _{last} (ng·h/mL) | 38,500±10,300 | 51,100±15,800 | 1.31 [1.10, 1.56] |

平均値±標準偏差 ※1: 30~46歳 ※2: 67~79歳 ※3: 高齢者/非高齢者

対象: 高齢者18例、非高齢者18例

方法: サクビトリルバルサルタン 400mgを単回経口投与した。

注) 成人に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「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。」及び「高血圧症」であり、小児に対し、本剤の承認されている効能又は効果は「慢性心不全」である。用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

VII-11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | |
|----------------------------|---|
| VIII-1. 警告内容とその理由 | 設定されていない |
| VIII-2. 禁忌内容とその理由 | <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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]</p> <p>2.3 血管性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性浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管性浮腫、特発性血管性浮腫等） [11.1.1 参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p> <p>（解説）</p> <p>2.1 過敏症の発現を避けるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者への投与を禁忌とした。</p> <p>2.2、2.3 血管性浮腫があらわれるおそれがあるため、これら患者への本剤の投与は禁忌とした。</p> <p>2.4 糖尿病患者において、アリスキレンフマル酸塩とバルサルタンを併用することで、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が増加することが報告されており、本剤はAT₁受容体を阻害する働きを有することから、これら患者への投与は禁忌とした。（「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）</p> <p>2.5 重度の肝機能障害のある患者では、中等度の肝機能障害患者よりも本剤の曝露量が増加する可能性がある。臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されており、推奨される用法及び用量が不明であることから、これらの患者への投与は禁忌とした。</p> <p>2.6 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）が報告されたことから、これら患者への投与は禁忌とした。（「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」、「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照）</p> |
| VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。 |
| VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。 |

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血管性浮腫があらわれるおそれがあるため、本剤投与前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始 36 時間前に中止すること。また、本剤投与終了後にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与する場合は、本剤の最終投与から 36 時間後までは投与しないこと。〔2.2、5.1、5.3、10.1 参照〕
- 8.2 症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。〔7.1-7.3、9.1.4、9.8.1、11.1.3 参照〕
- 8.3 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。〔11.1.12 参照〕
- 8.4 脱水があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、投与中止や補液等の適切な処置を行うこと。
- 8.5 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。
- 8.6 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(解説)

- 8.1 ACE 阻害薬と本剤の併用による血管性浮腫のリスクを最小化するために注意喚起した。ウォッシュアウト期間は ACE 阻害薬及び sacubitrilat の消失半減期の約 3 倍を目安に設定した臨床試験の結果から、いずれも 36 時間とした。
- 8.2 臨床試験において症候性低血圧の症例が報告されており、また、低血圧は投与開始時及び増量時に多く認められたことから、患者の状態を十分観察するよう注意喚起した。
- 8.3 バルサルタンを含む ARB で報告されている重篤な肝障害が本剤でも認められる可能性があることから、バルサルタンの添付文書での注意喚起を踏まえて記載した。
- 8.4 本剤はサクビトリルの活性代謝物 (sacubitrilat) によるナトリウム利尿作用を有しており、臨床試験で脱水に関連する有害事象が認められていることを踏まえ、注意喚起した。
- 8.5 バルサルタンによる RAAS の抑制作用により、手術時の血圧低下を助長し過度の低血圧を起こす可能性があることから、バルサルタンの添付文書での注意喚起を踏まえて記載した。
- 8.6 本剤の降圧作用により、降圧剤と同様にめまいやふらつきが生じ、機械の誤った操作につながるおそれがあるため、バルサルタンの添付文書での注意喚起を踏まえて記載した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 嚴重な減塩療法中の患者

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

（解説）

9.1.1 RAAS に影響を与える薬剤と同様に、本剤は血中尿素及び血清クレアチニン値を増加させるおそれがあることからバルサルタンの添付文書での注意喚起を踏まえて記載した。

9.1.2 アルドステロン分泌抑制により、高カリウム血症の患者においては高カリウム血症が増悪するおそれがあり、また高カリウム血症のリスク因子のある患者においても高カリウム血症のリスクを増加させる可能性があることから、それぞれ注意喚起した。

9.1.3 RAAS の抑制作用による過度の降圧により、脳血流不全を惹起し病態を悪化させる恐れがあることから、バルサルタンの添付文書での注意喚起を踏まえて記載した。

9.1.4 国内第Ⅲ相試験（B1301 試験、以下 PARALLEL-HF）で単盲検実薬投与観察期及び二重盲検治療期のベースラインの収縮期血圧が低いほど、二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率が高かった。海外第Ⅲ相試験（B2314 試験、以下 PARADIGM-HF）でも二重盲検治療期のベースラインの収縮期血圧が低いほど、二重盲検治療期の低血圧に関連する有害事象発現率が高かった。以上を踏まえ、血圧が低い慢性心不全患者では定期的に血圧を測定し、患者の状態を十分観察するよう注意喚起した。

9.1.5 嚴重な減塩療法中の高血圧患者では、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬のクラスエフェクトとして急激な血圧低下をきたすリスクが否定できないことから、バルサルタンの添付文書と同様に注意喚起した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈慢性心不全〉

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

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

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

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

〈高血圧症〉

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

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

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

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

9.2.5 血液透析中の患者

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

（解説）

9.2.1、9.2.3 RAAS を抑制する薬剤では腎機能障害を悪化させる可能性がある。また、軽度の腎機能障害（Ccr \geq 50mL/min \sim \leq 80mL/min）又は中等度の腎機能障害（Ccr \geq 30mL/min \sim $<$ 50mL/min）のある患者では、健康被験者と比べて sacubitrilat の AUC が約 2.1～2.2 倍に増加しており、これらの患者では本剤の曝露量が増加するおそれがある。

9.2.2 重度の腎機能障害（Ccr $<$ 30mL/min）のある患者では、健康被験者と比べて sacubitrilat の AUC が約 2.7 倍に増加した。これらの患者では、本剤の曝露量が増加し腎機能障害がさらに悪化するおそれがあることから、投与の可否を慎重に判断すると共に、投与中は患者の状態を十分に観察するよう注意喚起した。

9.2.4 重度の腎機能障害（Ccr $<$ 30mL/min）のある患者では、健康被験者と比べて sacubitrilat の AUC が約 2.7 倍に増加した。中等度又は高度の腎機能障害〔推算糸球体濾過量（eGFR）が 15mL/min/1.73m² 以上、60mL/min/1.73m² 未満〕を伴う日本人の高血圧患者を対象とした A1304 試験では本剤の開始用量を 100mg 1 日 1 回投与としたことも踏まえ、重度の腎機能障害を伴う高血圧患者では、本剤の投与可否を慎重に判断するとともに、1 回 200mg よりも低用量からの開始も考慮し、本剤投与中は患者の状態を十分に観察する旨注意喚起した。

9.2.5 血液透析中の高血圧患者は、本剤の臨床試験で除外されており投与経験がない。また、重度の腎機能障害を伴う高血圧患者と同様に本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるほか、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のクラスエフェクトとして急激な血圧低下をきたすリスクが否定できないことから、本剤の投与可否を慎重に判断するとともに、1 回 200mg よりも低用量からの開始も考慮し、投与中は患者の状態を十分に観察する旨注意喚起した。

（「VII-10.1）腎機能障害の影響」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者は禁忌である (「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)。

9.3.2、9.3.3 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh B) のある患者では健康被験者と比べてサクビトリル、sacubitrilat、及びバルサルタンの AUC が、それぞれ約 3.4 倍、約 1.9 倍、及び約 2.1 倍増加した。よって、これらの患者では本剤の曝露量が増加するおそれがある。高血圧症では 1 回 200mg よりも低用量からの開始も考慮し、本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある旨注意喚起した。(「VII-10. 2) 肝機能障害患者での薬物動態」の項参照)。

(4) 生殖能を有する者

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。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、投与中に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。

(解説)

ACE 阻害薬、ARB、本剤及び直接的レニン阻害薬において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。しかし国内において、妊娠が把握されず、ACE 阻害薬及び ARB 等の服用が継続され、胎児・新生児への影響が疑われる症例が継続的に報告されている状況をふまえ^{68, 69)}、留意すべき注意事項等を記載した。

なお、消失半減期を踏まえると、本剤は最終投与後 1 週間で血中から消失すると想定されることから、本剤投与終了後の避妊期間は 1 週間程度が目安となる。

(5) 妊婦

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。[2.6、9.4.1参照]

（解説）

サクビトリルバルサルタンのラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で胚・胎児致死が、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で胚・胎児致死及び催奇形性が認められた（「IX-2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。また、バルサルタンを含むARB並びにACE阻害薬の投与を受けた妊婦において、母体及び胎児への影響が報告されている^{70,71)}。以上を踏まえ、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よう注意喚起した。また、投与中に妊娠が判明した場合には直ちに本剤の投与を中止するよう注意喚起した（「VII-5.（2）血液－胎盤関門通過性」の項参照）。

(6) 授乳婦

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。

（解説）

本剤のヒトにおける乳汁中への移行に関するデータは不明だが、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ことから、授乳しないことが望ましいと注意喚起した。また、バルサルタンの動物実験で出生児等へ影響がみられたことを記載した。

(7) 小児等

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。

（解説）

9.7.1 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（以下、PANORAMA-HF）では生後1ヵ月～18歳未満の患者を対象としており、低出生体重児及び新生児は組み入れていないことから設定した。

9.7.2 18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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]

(解説)

一般的に高齢者では過度な降圧に注意する必要があることから、バルサルタンの添付文書での記載も踏まえて注意喚起した。慢性心不全では PARALLEL-HF 及び PARADIGM-HF において、本剤を投与した高齢者 (65 歳以上) では非高齢者 (65 歳未満) と比較して、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害の有害事象発現率が高かった。

Ⅷ-7. 相互作用

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。

(解説)

「Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

| 10.1 併用禁忌（併用しないこと） | | |
|---|---|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル（セタプリル） イミダプリル塩酸塩（タナトリル） エナラプリルマレイン酸塩（レニベース） カプトプリル（カプトリル） キナプリル塩酸塩（コナン） シラザプリル水和物（インヒベース） テモカプリル塩酸塩（エースコール） デラプリル塩酸塩（アデカット） トランドラプリル（オドリック） ベナゼプリル塩酸塩（チバセン） ペリンドプリルエルブミン（コバシル） リシノプリル水和物（ゼストリル、ロンゲス） [2.2、8.1 参照] | 血管性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、血管性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。 |

(解説)

本剤との併用投与により、血管性浮腫があらわれるおそれがある ACE 阻害薬を併用禁忌と設定した。糖尿病患者において、アリスキレンフマル酸塩とバルサルタンを併用することで、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が増加することが報告されていることから、糖尿病患者へ投与する場合のアリスキレンフマル酸塩を併用禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|---|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用すべきでない。 | 併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 |
| アリスキレンフマル酸塩 | 腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。 | |
| アトルバスタチン [16.7.1 参照] | 併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。 | 本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。 |
| PDE5 阻害剤 シルデナフィル等 | 高血圧症患者において、本剤とシルデナフィルとの併用により、本剤単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告がある。本剤の投与を受けている患者においてシルデナフィル又は他のPDE5阻害剤の投与を開始する際には注意すること。 | PDE5 阻害剤は本剤の投与により増加するcGMPの分解を阻害する。 |
| カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン 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 [9.1.2 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。 |

| | | |
|---|--|---|
| <p>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]</p> | <p>急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。 高血圧症患者においては、低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。</p> | <p>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。</p> |
| <p>非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等</p> | <p>本剤の降圧作用が減弱することがある。</p> | <p>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。</p> |
| | <p>腎機能を悪化させるおそれがある。</p> | <p>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</p> |
| <p>リチウム</p> | <p>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。</p> | <p>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ると考えられている。</p> |
| <p>シクロスポリン クラリスロマイシン エリスロマイシン</p> | <p>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。</p> | <p>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。</p> |
| <p>ビキサロマー</p> | <p>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。</p> | <p>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。</p> |

（解説）

本剤との併用により副作用が発現するおそれのある薬剤及びトランスポーターを介した相互作用の可能性のある薬剤、及びバルサルタンで「併用注意」としている薬剤を考慮して併用注意と設定し、それらの各「臨床症状・措置方法」、「機序・危険因子」を記載した（「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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 血管性浮腫 (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性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。血管性浮腫が消失しても再投与しないこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫があらわれることがある。 [2.3 参照]

11.1.2 腎機能障害 (2.4%)、腎不全 (0.6%)

[9.2.1-9.2.5、9.8.1 参照]

11.1.3 低血圧 (8.8%)

[7.1、8.2、9.1.4、9.8.1 参照]

11.1.4 高カリウム血症 (3.9%)

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

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

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

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

11.1.7 間質性肺炎^{注)} (0.1%未満)

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

11.1.8 低血糖^{注)} (頻度不明)

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

11.1.9 横紋筋融解症^{注)} (頻度不明)

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

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

11.1.11 天疱瘡^{注)}、類天疱瘡^{注)} (いずれも頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎^{注)} (頻度不明)

[8.3 参照]

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

(解説)

本剤の副作用のうち、潜在的に重篤性を有していると考えられる事象、HFrEF 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (以下、PARALLEL-HF) 及び高血圧患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (以下、A1306 試験) で発現頻度が高く臨床的に重要と考える事象を記載した。また、バルサルタンの添付文書で「重大な副作用」として注意喚起している事象も考慮して記載した。小児集団に特有の新たな安全性の懸念は認められず、成人での安全性プロファイルと一貫していた。発現頻度は、PARALLEL-HF、HFrEF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (以下、PARADIGM-HF)、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 (以下、PANORAMA-HF)、及び A1306 試験の併合解析から算出した。

(2) その他の副作用

| 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)} 、腰背部痛 ^{注)} | 筋肉痛 ^{注)} |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 疲労 | 無力症、けん怠感 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、胸痛 ^{注)} | 浮腫 ^{注)} 、発熱 ^{注)} |
| 免疫系障害 | — | 過敏症（発疹、そう痒症、アナフィラキシー反応を含む） | — |
| 臨床検査 | — | AST 上昇 ^{注)} 、ALT 上昇 ^{注)} 、血中尿酸値上昇 ^{注)} 、BUN 上昇 ^{注)} 、血清クレアチニン上昇 ^{注)} 、血清カリウム値上昇 ^{注)} 、血糖値上昇 ^{注)} 、CK 上昇 ^{注)} | ビリルビン値の上昇 ^{注)} 、LDH 上昇 ^{注)} 、血清コレステロール上昇 ^{注)} 、血清総蛋白減少 ^{注)} 、ALP 上昇 ^{注)} |

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

(解説)

本剤の CCDS 「7 Adverse drug reactions」の項に記載されている副作用のうち、「重大な副作用」の項に記載した以外の事象を記載した。また、バルサルタンの添付文書で注意喚起している事象も考慮して記載した。小児集団に特有の新たな安全性の懸念は認められず、成人での安全性プロファイルと一貫していた。発現頻度は、PARALLEL-HF、PARADIGM-HF、PANORAMA-HF、及び A1306 試験の併合解析から算出した。

* CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイス ノバルティスファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

(参考情報)

PARALLEL-HF、PARADIGM-HF、PANORAMA-HF 及び A1306 試験の併合集計における副作用の種類別発現状況一覧

| | 症例数 |
|--------------------|-----------------|
| 調査症例数 | 5,273 |
| 副作用等の発現例数 | 1,051 |
| 副作用等の発現症例率 (%) | 19.9 |
| 副作用等の種類 | 発現例数 (%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 9 (0.2) |
| 好酸球増加症 | 4 (0.1) |
| 貧血 | 3 (0.1) |
| 低色素性貧血 | 1 (0.0) |
| 正球性貧血 | 1 (0.0) |
| 心臓障害 | 79 (1.5) |
| 心不全 | 34 (0.6) |
| 心房細動 | 10 (0.2) |
| 慢性心不全 | 8 (0.2) |
| 徐脈 | 5 (0.1) |
| 急性心不全 | 4 (0.1) |
| 動悸 | 4 (0.1) |
| 心室性頻脈 | 4 (0.1) |
| うっ血性心不全 | 3 (0.1) |
| 狭心症 | 2 (0.0) |
| 不整脈 | 2 (0.0) |
| 心停止 | 2 (0.0) |
| 心原性ショック | 2 (0.0) |
| 虚血性心筋症 | 2 (0.0) |
| 心室細動 | 2 (0.0) |
| 上室性不整脈 | 1 (0.0) |
| 完全房室ブロック | 1 (0.0) |
| 第一度房室ブロック | 1 (0.0) |
| 左室不全 | 1 (0.0) |
| 洞性頻脈 | 1 (0.0) |
| 上室性期外収縮 | 1 (0.0) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 13 (0.2) |
| 回転性めまい | 11 (0.2) |
| 頭位性回転性めまい | 2 (0.0) |
| 内分泌障害 | 1 (0.0) |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (0.0) |
| 眼障害 | 5 (0.1) |
| 白内障 | 1 (0.0) |
| 眼そう痒症 | 1 (0.0) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.0) |
| 流涙増加 | 1 (0.0) |
| 霧視 | 1 (0.0) |
| 胃腸障害 | 51 (1.0) |
| 下痢 | 13 (0.2) |
| 消化不良 | 7 (0.1) |
| 悪心 | 7 (0.1) |
| 胃炎 | 5 (0.1) |
| 腹部膨満 | 4 (0.1) |
| 腹痛 | 4 (0.1) |
| 上腹部痛 | 3 (0.1) |
| 便秘 | 3 (0.1) |
| 腹部不快感 | 2 (0.0) |
| 便意切迫 | 1 (0.0) |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.0) |
| 腸炎 | 1 (0.0) |

| 副作用等の種類 | 発現例数 (%) |
|--------------------------|-----------------|
| 軟便 | 1 (0.0) |
| 鼓腸 | 1 (0.0) |
| びらん性胃炎 | 1 (0.0) |
| 胃腸出血 | 1 (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.0) |
| 口唇腫脹 | 1 (0.0) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1 (0.0) |
| 上部消化管出血 | 1 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 41 (0.8) |
| 疲労 | 14 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 7 (0.3) |
| 無力症 | 6 (0.1) |
| 死亡 | 4 (0.1) |
| 顔面腫脹 | 3 (0.1) |
| 心突然死 | 2 (0.0) |
| 突然死 | 2 (0.0) |
| 心臓死 | 1 (0.0) |
| 胸部不快感 | 1 (0.0) |
| 胸痛 | 1 (0.0) |
| 炎症性疼痛 | 1 (0.0) |
| 倦怠感 | 1 (0.0) |
| 口渇 | 1 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 9 (0.2) |
| 肝毒性 | 2 (0.0) |
| 高ビリルビン血症 | 2 (0.0) |
| 急性肝不全 | 1 (0.0) |
| 胆管結石 | 1 (0.0) |
| うっ血性肝障害 | 1 (0.0) |
| 肝機能異常 | 1 (0.0) |
| 肝胆道系疾患 | 1 (0.0) |
| 肝腫大 | 1 (0.0) |
| 門脈圧亢進症 | 1 (0.0) |
| 免疫系障害 | 1 (0.0) |
| 過敏症 | 1 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (0.2) |
| 気管支炎 | 2 (0.0) |
| 胃腸炎 | 2 (0.0) |
| 結膜炎 | 1 (0.0) |
| インフルエンザ | 1 (0.0) |
| 喉頭炎 | 1 (0.0) |
| 直腸周囲膿瘍 | 1 (0.0) |
| 気道感染 | 1 (0.0) |
| 気管炎 | 1 (0.0) |
| 尿路感染 | 1 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 10 (0.2) |
| 転倒 | 4 (0.1) |
| 偶発的過量投与 | 2 (0.0) |
| 肋骨骨折 | 2 (0.0) |
| 挫傷 | 1 (0.0) |
| 過量投与 | 1 (0.0) |

| 副作用等の種類 | 発現例数(%) |
|-----------------------|------------------|
| 処置による悪心 | 1 (0.0) |
| 硬膜下血腫 | 1 (0.0) |
| 臨床検査 | 67 (1.3) |
| 糸球体濾過率減少 | 22 (0.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 11 (0.2) |
| 血中尿素増加 | 9 (0.2) |
| 血中カリウム増加 | 7 (0.1) |
| 血圧低下 | 6 (0.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 2 (0.0) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.0) |
| 血中クレアチニン減少 | 1 (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.0) |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.0) |
| 拡張期血圧低下 | 1 (0.0) |
| 収縮期血圧低下 | 1 (0.0) |
| 胸部 X 線異常 | 1 (0.0) |
| 駆出率減少 | 1 (0.0) |
| 好酸球数増加 | 1 (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.0) |
| ヒト上皮成長因子受容体減少 | 1 (0.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (0.0) |
| 単球数減少 | 1 (0.0) |
| プロトロンビン時間延長 | 1 (0.0) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (0.0) |
| 尿量減少 | 1 (0.0) |
| 体重減少 | 1 (0.0) |
| 体重増加 | 1 (0.0) |
| 白血球数減少 | 1 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 235 (4.5) |
| 高カリウム血症 | 206 (3.9) |
| 食欲減退 | 5 (0.1) |
| 高尿酸血症 | 5 (0.1) |
| 糖尿病 | 4 (0.1) |
| 低カリウム血症 | 4 (0.1) |
| 血液量減少症 | 3 (0.1) |
| 脱水 | 2 (0.0) |
| 高血糖 | 2 (0.0) |
| 脂質異常症 | 1 (0.0) |
| 体液貯留 | 1 (0.0) |
| 痛風 | 1 (0.0) |
| 高カルシウム血症 | 1 (0.0) |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.0) |
| 高クレアチニン血症 | 1 (0.0) |
| 高脂血症 | 1 (0.0) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.0) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.0) |
| 空腹時血中ブドウ糖不良 | 1 (0.0) |
| 食欲亢進 | 1 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 10 (0.2) |
| 筋痙攣 | 3 (0.1) |
| 関節痛 | 2 (0.0) |
| 背部痛 | 2 (0.0) |
| 関節炎 | 1 (0.0) |

| 副作用等の種類 | 発現例数(%) |
|--------------------------------|------------------|
| 側腹部痛 | 1 (0.0) |
| 兪径部痛 | 1 (0.0) |
| 関節腫脹 | 1 (0.0) |
| 筋力低下 | 1 (0.0) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.0) |
| 縦隔の悪性新生物 | 1 (0.0) |
| 神経系障害 | 111 (2.1) |
| 浮動性めまい | 74 (1.4) |
| 体位性めまい | 9 (0.2) |
| 失神 | 9 (0.2) |
| 頭痛 | 7 (0.1) |
| 傾眠 | 3 (0.1) |
| 意識消失 | 2 (0.0) |
| 味覚消失 | 1 (0.0) |
| 灼熱感 | 1 (0.0) |
| 脳血管発作 | 1 (0.0) |
| 注意力障害 | 1 (0.0) |
| 味覚不全 | 1 (0.0) |
| ジストニア | 1 (0.0) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.0) |
| ラクナ梗塞 | 1 (0.0) |
| 片頭痛 | 1 (0.0) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.0) |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.0) |
| くも膜下出血 | 1 (0.0) |
| 精神障害 | 7 (0.1) |
| うつ病 | 2 (0.0) |
| 不眠症 | 2 (0.0) |
| 不安 | 1 (0.0) |
| 失見当識 | 1 (0.0) |
| 易刺激性 | 1 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 196 (3.7) |
| 腎機能障害 | 128 (2.4) |
| 腎不全 | 34 (0.6) |
| 急性腎障害 | 19 (0.4) |
| 慢性腎臓病 | 12 (0.2) |
| 高窒素血症 | 2 (0.0) |
| アルブミン尿 | 1 (0.0) |
| 血尿 | 1 (0.0) |
| 腎症 | 1 (0.0) |
| 腎硬化症 | 1 (0.0) |
| 頻尿 | 1 (0.0) |
| 多尿 | 1 (0.0) |
| 蛋白尿 | 1 (0.0) |
| 腎損傷 | 1 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (0.1) |
| 勃起不全 | 2 (0.0) |
| 女性化乳房 | 2 (0.0) |
| 性機能不全 | 1 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 89 (1.7) |
| 咳嗽 | 71 (1.3) |
| 呼吸困難 | 7 (0.1) |
| 労作性呼吸困難 | 2 (0.0) |
| 湿性咳嗽 | 2 (0.0) |
| 気管支痙攣 | 1 (0.0) |

| 副作用等の種類 | 発現例数(%) | 副作用等の種類 | 発現例数(%) |
|--------------------|-----------------|-------------|------------------|
| 発声障害 | 1 (0.0) | アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.0) |
| 特発性肺線維症 | 1 (0.0) | 皮膚乾燥 | 1 (0.0) |
| 間質性肺疾患 | 1 (0.0) | 湿疹 | 1 (0.0) |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (0.0) | 皮膚刺激 | 1 (0.0) |
| 起坐呼吸 | 1 (0.0) | 皮膚潰瘍 | 1 (0.0) |
| 肺うっ血 | 1 (0.0) | 血管障害 | 489 (9.3) |
| 呼吸窮迫 | 1 (0.0) | 低血圧 | 464 (8.8) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.0) | 起立性低血圧 | 31 (0.6) |
| 鼻漏 | 1 (0.0) | 血圧変動 | 1 (0.0) |
| 咽喉刺激感 | 1 (0.0) | 循環虚脱 | 1 (0.0) |
| 喘鳴 | 1 (0.0) | 深部静脈血栓症 | 1 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 29 (0.5) | 潮紅 | 1 (0.0) |
| 血管浮腫 | 8 (0.2) | 高血圧 | 1 (0.0) |
| そう痒症 | 6 (0.1) | 血液量減少性ショック | 1 (0.0) |
| 皮膚炎 | 3 (0.1) | 末梢冷感 | 1 (0.0) |
| 発疹 | 3 (0.1) | ショック | 1 (0.0) |
| 多汗症 | 2 (0.0) | 血管圧迫 | 1 (0.0) |
| 蕁麻疹 | 2 (0.0) | 血管狭窄 | 1 (0.0) |

国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version 24.1) の基本語を使用し表示した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

(解説)

本剤のネプリライシン阻害作用により BNP の分解が抑制され、本剤投与後に BNP が上昇する可能性がある。

VIII-10. 過量投与

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]

(解説)

本剤の降圧作用により過度の血圧低下が生じるおそれがあることから、バルサルタンの添付文書での注意喚起を踏まえ、著しい低血圧が生じた際の処置を記載した。

VIII-11. 適用上の注意

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]

（解説）

14.1 カプセル型容器の誤投与を避けるため、PTP シートから取り出して調剤しないよう注意喚起した。

14.2.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

14.2.2 粒状錠小児用の使用方法について指導すべき事項として設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

サクビトリルの幼若ラットを用いた反復投与毒性試験では、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、無毒性量における曝露量と小児臨床用量における曝露量を比較したときの安全域（サクビトリルの活性代謝物である sacubitrilat の AUC に基づく）は 1 を下回っており、安全域は確保されていないことを踏まえて記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

サクビトリルバルサルタン（以下 LCZ）、サクビトリル（以下 AHU）及び Sacubitrilat（以下 LBQ）の安全性薬理試験において、LCZ、AHU 及び LBQ に関連した心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する有害な変化は認められなかった。

| 評価項目 | 試験系 | 投与経路 | 濃度・用量 | 結果 |
|---------|-----------|-----------------|--------------------------------|----------------------------------|
| hERG 電流 | HEK293 細胞 | <i>In vitro</i> | LCZ : 10、100、787、3,000 μ M | IC ₅₀ >3,000 μ M |
| | | | AHU : 1,000 μ M | IC ₅₀ >1,000 μ M |
| | | | LBQ : 100、300、1,000 μ M | IC ₅₀ >1,000 μ M |
| 心血管系 | カニクイザル | 経口 | LCZ : 25、100mg/kg | 100mg/kg で血圧の低下（薬理作用によるものと考えられる） |
| | イヌ | 経口 | AHU : 50、250mg/kg | 影響なし |
| 呼吸系 | ラット | 経口 | LCZ : 200、600mg/kg | 影響なし |
| | ラット | 経口 | AHU : 250、1,000、2,000mg/kg | 影響なし |
| 中枢神経系 | ラット | 経口 | LCZ : 200、600mg/kg | 影響なし |
| | マウス | 経口 | AHU : 2,000mg/kg | 影響なし |

[ノバルティスファーマ資料]

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LCZ の毒性プロファイルは、LCZ、AHU、LBQ の毒性試験成績、及び先に実施したバルサルタン（以下 VAL）の毒性試験成績を用いて総合的に評価した。

LCZ の単回投与毒性試験は実施しなかったが、安全性薬理試験及び短期反復投与毒性試験成績から概略の致死量を推定した。経口投与では、ラット及びカニクイザルのいずれの動物種においても最高用量まで死亡は認められず、概略の致死量は 600mg/kg 超と考えられた。

AHU のマウス及びラットを用いた単回投与毒性試験では、経口投与・腹腔内投与のいずれの試験においても最高用量まで死亡は認められず、概略の致死量は経口投与では 2,000mg/kg 超、腹腔内投与では 500mg/kg 超と考えられた。

| 被験物質 | 動物種 | 性別・動物数 ／群 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) |
|------|---------------------|--------------|------|--------------------|-------------------|
| LCZ | ラット ^a | 雄 6 | 経口 | 200、600 | >600 |
| | ラット ^b | 雄 10 | 経口 | 200、600 単回投与 | >600 |
| | カニクイザル ^c | 雌雄各 1 又は 2 | 経口 | 50、100、300、600 | >600 |
| AHU | マウス | 雌雄各 3 又は 5 | 経口 | 50、250、1,000、2,000 | >2,000 |
| | マウス | 雌雄各 3 又は 5 | 腹腔内 | 25、50、300、500 | >500 |
| | ラット | 雌雄各 3 又は 5 | 経口 | 50、250、1,000、2,000 | >2,000 |
| | ラット | 雌雄各 3 又は 5 | 腹腔内 | 25、50、300、500 | >500 |

a ラットを用いた呼吸系に関する試験成績から推定

b ラットを用いた中枢神経系に関する試験成績から推定

c カニクイザルを用いた 2 週間反復投与毒性試験成績から推定

[ノバルティスファーマ資料]

(2) 反復投与毒性試験

LCZ の反復投与毒性試験として、ラットでは 26 週間まで、カニクイザルでは 39 週間までの投与期間で試験を実施した。

AHU の反復投与毒性試験として、ラットでは 26 週間まで、マーモセットでは 52 週間までの投与期間で試験を実施した。

LCZ の反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 動物数／群 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|--------|---------|------|--------------------|------------------|-------------------|
| ラット | 2 週 | 経口 | 雌雄各 10 | 50、200、600、1,200 | <50 |
| | 2 週（追加） | 経口 | 雌雄各 10 | 10、30 | 30 |
| | 13 週 | 経口 | 雌雄各 10 | 10、30、100 | 30 |
| | 26 週 | 経口 | 雌雄各 20 | 10、30、100 | 30 |
| カニクイザル | 2 週 | 経口 | 雌雄各 1 [※] | 50、100、300、600 | 雄 300、雌 100 |
| | 13 週 | 経口 | 雌雄各 3 | 30、100、300 | 30 |
| | 39 週 | 経口 | 雌雄各 4 | 30、100、300 | 30 |

※600mg/kg/日群は雌雄各 2

AHU の反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 動物数/群 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|--------|----------|------|--------|--------------------|-------------------|
| ラット | 13 週 | 経口 | 雌雄各 10 | 50、100、 200、400 | 400 |
| | 4 週+13 週 | 経口 | 雌雄各 22 | 400、800、 1,200 | 800 |
| | 26 週 | 経口 | 雌雄各 20 | 50、150、 600 | 600 |
| マーモセット | 1 週 | 経口 | 雌雄各 2 | 50、250、 500 | 50 |
| | 52 週 | 経口 | 雌雄各 5 | 25、100、 200 | 25 |

LCZ の反復投与毒性試験において、ラットでは 100mg/kg/日、カニクイザルでは 300mg/kg/日まで良好な忍容性がみられ、無毒性量はいずれの動物種においても 30mg/kg/日と考えられた。AHU の反復投与毒性試験では、AHU 投与による新たな毒性標的器官は認められなかった。

LCZ による消化管への影響として、ラットでは腺胃のびらん及び炎症が、カニクイザルでは嘔吐及び下痢が観察された。胃の病理組織学的変化は AHU を投与されたラット及びマーモセットにおいても認められることから、LCZ による胃炎は主として AHU の局所刺激性によるものと考えられる。

LCZ による腎臓への影響として、カニクイザルで傍糸球体細胞の肥大及び二次的变化（網状赤血球数及び赤血球数の低下）が認められた。同様の变化は VAL の非臨床毒性試験でも認められており、AT₁受容体拮抗作用に関連したものと考えられる。

心臓重量の低下が LCZ 及び AHU を投与されたラットで認められた。同様の变化は VAL の非臨床毒性試験でも認められており、薬理作用である血圧低下によって心負荷が低下したことによるものと考えられる。

[ノバルティスファーマ資料]

(3) 遺伝毒性試験

LCZ、AHU 及び VAL の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、ラットを用いた小核試験）、並びに LBQ の *in vitro* 染色体異常試験の結果、いずれの試験においても遺伝毒性を示唆する変化は認められなかった。

[ノバルティスファーマ資料]

(4) がん原性試験

AHU のマウス及びラットを用いた経口投与による 104 週間がん原性試験、並びに VAL のマウス及びラットを用いた混餌投与による 104 週間がん原性試験では、がん原性を示唆する変化は認められなかった。

[ノバルティスファーマ資料]

(5) 生殖発生毒性試験

LCZ の生殖発生毒性試験として、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）、胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）を実施した。

AHU の生殖発生毒性試験として、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）、胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）を実施した。これらの試験成績に加え、先に実施した VAL の生殖発生毒性試験成績を合わせて LCZ の生殖発生毒性を評価した。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、いずれの試験も最高用量まで LCZ、AHU 又は VAL に関連した影響はみられなかった。

| 被験物質 | 動物種 | 投与経路 | 用量 (mg/kg/日) | 投与期間 | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|------|-----|------|--------------|--|----------------|
| LCZ | ラット | 経口 | 0、10、50、150 | 雄：交配前 4 週間 雌：交配前 2 週間 及び妊娠 6 日まで | 150 |
| AHU | ラット | 経口 | 0、75、250、750 | 雄：交配前 4 週間 雌：交配前 2 週間 及び妊娠 6 日まで | 750 |

[ノバルティスファーマ資料]

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

LCZ のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びウサギで胚・胎児致死作用を含む胚・胎児毒性がみられ、ウサギでは 10mg/kg/日以上 の群で水頭症が認められ、催奇形性があると判断された。AHU 及び VAL のウサギを用いた試験では、胚・胎児致死作用を含む胚・胎児毒性が認められた。LCZ の胚・胎児発生に関する試験の無毒性量は、ラットでは 30mg/kg/日、ウサギでは 3mg/kg/日と考えられた。AHU の試験における無毒性量は、ラットでは 750 mg/kg/日、ウサギでは 200mg/kg/日と考えられた。

| 被験物質 | 動物種 | 投与経路 | 用量 (mg/kg/日) | 投与期間 | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|------|-----|------|-----------------|-----------|----------------|
| LCZ | ラット | 経口 | 0、30、100、200 | 妊娠 6～17 日 | 30 |
| | ウサギ | 経口 | 0、3、10、30 | 妊娠 7～20 日 | 3 |
| AHU | ラット | 経口 | 0、75、250、750 | 妊娠 6～17 日 | 750 |
| | ウサギ | 経口 | 0、15、50、200、500 | 妊娠 7～20 日 | 200 |

[ノバルティスファーマ資料]

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）

AHU の出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、750mg/kg/日群で出生児の体重の低下がみられた。無毒性量は母動物では750mg/kg/日、出生児では250mg/kg/日と考えられた。VALのラットを用いた周産期及び授乳期投与試験では、出生児において出生後の低体重、発生・発達の遅延及び生存率の低下が認められている。

| 被験物質 | 動物種 | 投与経路 | 用量 (mg/kg/日) | 投与期間 | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|------|-----|------|--------------|-------------------|--------------------|
| AHU | ラット | 経口 | 0、50、250、750 | 妊娠 7 日から分娩後 22 日目 | 母動物：750 出生児：250 |

〔ノバルティスファーマ資料〕

4) 幼若動物を用いた試験（ラット、ウサギ）

AHU 及び VAL の幼若動物を用いた毒性試験を実施した。

AHU の幼若ラットを用いた試験では、400mg/kg/日以上群で体重増加抑制及び骨量（骨密度及び骨塩量）の減少が、800mg/kg/日群で骨長（大腿骨及び脛骨）の減少がみられ、体重増加の抑制に関連した変化である可能性が考えられた。幼若ウサギでは同様の変化は認められなかった。

VAL の幼若ラットを用いた試験では、1mg/kg/日以上群で腎尿細管及び腎盂の変化が認められ、AT₁ 受容体拮抗薬の薬理作用の過剰発現によるものであり、ラットの腎臓形成期である生後 13 日までの投与により発現することが知られている。以上の結果から、幼若動物における LCZ の毒性標的器官は腎臓及び骨と考えられた。

| 被験物質 | 動物種 | 投与経路 | 用量 (mg/kg/日) | 投与期間 | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|------|-----|------|---------------|-------------|----------------|
| AHU | ラット | 経口 | 0、100、400、800 | 出生後 7～70 日 | 100 |
| | ラット | 経口 | 0、100、400、800 | 出生後 7～35 日 | 100 |
| | ウサギ | 経口 | 0、5、50、150 | 出生後 28～56 日 | 150 |
| VAL | ラット | 経口 | 0、1、20、150 | 出生後 7～70 日 | — |

〔ノバルティスファーマ資料〕

(6) 局所刺激性試験

LCZ のラットを用いた皮下投与試験では、投与部位に腫脹、発赤、痂皮などの変化がみられ、病理組織学的に注射部位局所の炎症がみられた。

AHU のマウスを用いた局所リンパ節試験では、AHU は軽度の刺激性を有する軽度感作性物質であることが示唆された。AHU のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では、皮膚刺激性はみられなかった。AHU のウサギを用いた眼一次刺激性試験では、眼刺激性が認められた。

〔ノバルティスファーマ資料〕

(7) その他の特殊毒性

LCZ のカニクイザルを用いたアミロイドβの代謝に関する探索的試験では、脳脊髄液中アミロイドβ濃度の増加がみられたが、脳中アミロイドβ濃度に変化は認められなかった。カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の脳の免疫組織化学検査でも、アミロイドβ沈着及びアミロイド斑の形成は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

| X-1. 規制区分 | 製剤 : エンレスト錠 50mg・100mg・200mg 処方箋医薬品 ^{注)} エンレスト粒状錠小児用 12.5mg・31.25mg 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 有効成分: サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------|----------------|----------------|-----------|---------|-------------|----------------|------------------|----------------|----------------|--------------|------------------|--------------|------------------|------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|-------------------------|------------------|
| X-2. 有効期間 | 3年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-3. 包装状態での貯法 | 室温保存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-4. 取扱い上の注意 | 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-5. 患者向け資材 | 患者向医薬品ガイド: 有り くすりのしおり: 有り その他の患者向け資材: エンレスト [®] 錠 はじめてガイド〔成人用〕(慢性心不全) エンレスト [®] 錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕(慢性心不全) (RMP のリスク最小化活動のために作成された資材) 「I-4. 適正使用 に関して周知すべき特性」、「X III-2. その他の関連資料」の項参照 エンレスト粒状錠小児用を服用されるお子さまとご家族へ (エンレスト粒状錠小児用の製品同梱資材) 「X III-2. その他の関連資料」の項参照 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-6. 同一成分・同効薬 | 同一成分: なし 同効薬: なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-7. 国際誕生年月日 | 2015年7月(米国) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンレスト錠 50mg</td> <td rowspan="3">2020年 6月29日</td> <td>30200AMX00504000</td> <td rowspan="3">2020年 8月26日</td> <td rowspan="3">2020年 8月26日</td> </tr> <tr> <td>エンレスト錠 100mg</td> <td>30200AMX00502000</td> </tr> <tr> <td>エンレスト錠 200mg</td> <td>30200AMX00503000</td> </tr> <tr> <td>エンレスト粒状錠 小児用 12.5mg</td> <td rowspan="2">2024年 3月26日</td> <td>30600AMX00113000</td> <td rowspan="2">2024年 5月22日</td> <td rowspan="2">2024年 5月22日</td> </tr> <tr> <td>エンレスト粒状錠 小児用 31.25mg</td> <td>30600AMX00114000</td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | 製造承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 | エンレスト錠 50mg | 2020年 6月29日 | 30200AMX00504000 | 2020年 8月26日 | 2020年 8月26日 | エンレスト錠 100mg | 30200AMX00502000 | エンレスト錠 200mg | 30200AMX00503000 | エンレスト粒状錠 小児用 12.5mg | 2024年 3月26日 | 30600AMX00113000 | 2024年 5月22日 | 2024年 5月22日 | エンレスト粒状錠 小児用 31.25mg | 30600AMX00114000 |
| 販売名 | 製造承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エンレスト錠 50mg | 2020年 6月29日 | 30200AMX00504000 | 2020年 8月26日 | 2020年 8月26日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エンレスト錠 100mg | | 30200AMX00502000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エンレスト錠 200mg | | 30200AMX00503000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エンレスト粒状錠 小児用 12.5mg | 2024年 3月26日 | 30600AMX00113000 | 2024年 5月22日 | 2024年 5月22日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エンレスト粒状錠 小児用 31.25mg | | 30600AMX00114000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 効能又は効果追加: 2021年9月27日(高血圧症) 用法及び用量追加: 2024年2月9日(小児慢性心不全に対する用法及び用量) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-11. 再審査期間 | 慢性心不全: 10年 2020年6月29日~2030年6月28日 (小児用量設定の治験実施による延長) 高血圧症: 上記の残余期間 2021年9月27日~2030年6月28日 小児慢性心不全: 上記の残余期間 2024年2月9日~2030年6月28日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X-12. 投薬期間制限に関する情報 | 本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

X-13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品 コード (YJコード) | HOT (13桁) 番号 | レセプト電算 処理コード |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|--|-----------------|
| エンレスト錠 50mg | 2190041F1027 | 2190041F1027 | PTP100錠 1282092010101 | 622820901 |
| エンレスト錠 100mg | 2190041F2023 | 2190041F2023 | PTP100錠 1282108010101 バラ500錠 1282108010201 | 622821001 |
| エンレスト錠 200mg | 2190041F3020 | 2190041F3020 | PTP100錠 1282115010101 PTP500錠 1282115010102 | 622821101 |
| エンレスト 粒状錠小児用 12.5mg | 2190041F4026 | 2190041F4026 | 1295573010101 | 622955701 |
| エンレスト 粒状錠小児用 31.25mg | 2190041F5022 | 2190041F5022 | 1295580010101 | 622955801 |

X-14. 保険給付上の注意

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（抜粋）

「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和2年8月25日付け保医発0825第1号）の記の3の(1)の②を③とし、①を次のように改め、①の次に②を加える。

(1) エンレスト錠 50mg、同錠 100mg 及び同錠 200mg

① 成人の慢性心不全

本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の摘要欄に記載すること。

② 小児の慢性心不全

本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。

③ 高血圧症

本剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」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の摘要欄に記載すること。

（保医発 0326 第 6 号：令和 6 年 3 月 26 日）

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について
薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(1) エンレスト粒状錠小児用12.5mg及び同粒状錠小児用31.25mg

- ① 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。
- ② 本製剤は、既に薬価収載後1年以上を経過している「エンレスト錠50mg、同錠100mg及び同錠200mg」と有効成分が同一であり、今般、錠剤である既収載品において1歳以上の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が追加されたことに伴い、小児等が服用しやすい粒状錠として承認された剤形追加医薬品であることから、掲示事項等告示第10第2号（一）に規定する新医薬品に係る投薬期間制限（14日間を限度とする。）は適用されないものであること。

（保医発 0521 第 1 号：令和 6 年 5 月 21 日）

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 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] |
| 2) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験、アトルバスタチンとの薬物間相互作用（B2115 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.3.2） | [20200275] |
| 3) 社内資料：健康成人におけるPD及びPK/PD試験（B2123 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.3.1.1） | [20200276] |
| 4) 社内資料：国際共同第II相試験（A2219 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.1.1） | [20210043] |
| 5) Kario K, et al.: Hypertension. 2014; 63(4): 698-705 (PMID: 24446062) | [20210044] |
| 6) 社内資料：海外第II相試験（A2201 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.1.2） | [20210045] |
| 7) Ruilope LM, et al.: Lancet. 2010; 375(9722): 1255-66 (PMID: 20236700) | [20210046] |
| 8) 社内資料：国内第III相試験（B1301 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1） | [20200238] |
| 9) Tsutsui H, et al.: J Cardiol. 2017 Sep; 70(3): 225-231 (PMID: 28024961) | [20230033] |
| 10) 社内資料：海外第III相試験（B2314 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2） | [20200237] |
| 11) McMurray JJ, et al.: N Engl J Med. 2014; 371(11): 993-1004 (PMID: 25176015) | [20190359] |
| 12) Solomon SD, et al.: N Engl J Med. 2019; 381(17): 1609-1620 (PMID: 31475794) | [20200283] |
| 13) 社内資料：国際共同第III相試験（D2301 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.6） | [20200282] |
| 14) 社内資料：国際共同第II/III相試験（B2319 試験）（2024年2月9日承認、CTD2.7.6.4.1.1） | [20230144] |
| 15) Kleinman ME, et al.: Circulation. 2010; 122(18 Suppl 3): S876-908 (PMID: 20956230) | [20230148] |
| 16) 社内資料：国内第III相試験（A1306 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.1.4） | [20210047] |
| 17) Rakugi H, et al.: Hypertens Res. 2022 May; 45(5): 824-833 (PMID: 35058583) | [20220053] |
| 18) 社内資料：国際共同第III相試験（A2319 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.1.6） | [20210050] |
| 19) Wang JG, et al.: J Hypertens. 2017 Apr; 35(4): 877-885 (PMID: 28030431) | [20210051] |
| 20) 社内資料：海外第II相試験（B2228 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.3） | [20200277] |
| 21) Senni M, et al.: Eur J Heart Fail. 2016; 18(9): 1193-1202 (PMID: 27170530) | [20190378] |
| 22) 社内資料：国際共同第II相試験（A2219E1 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.2.1） | [20210052] |
| 23) Supasyndh O, et al.: Hypertens Res. 2017; 40(5): 472-476 (PMID: 27853163) | [20210053] |
| 24) 社内資料：国内第III相試験（A1304 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.2.2） | [20210054] |
| 25) Ito S, et al.: Hypertens Res. 2015; 38(4): 269-275 (PMID: 25693859) | [20210055] |

- 26) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A2316 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.1.5） [20210056]
- 27) Supasyndh O, et al.: Am J Hypertens. 2017; 30(12): 1163-1169. (PMID: 28992296) [20210057]
- 28) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（A1305 試験）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.4.2.3） [20210048]
- 29) Kario K, et al.: J Clin Hypertens. 2016 Apr;18(4):308-314 (PMID: 26402918) [20210049]
- 30) 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]
- 31) 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]
- 32) 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]
- 33) Ksander GM, et al.: J Med Chem. 1995; 38(10): 1689-1700 (PMID: 7752193) [20200242]
- 34) von Lueder TG, et al.: Circ Heart Fail. 2013; 6(3): 594-605 (PMID: 23694773) [20200243]
- 35) 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]
- 36) 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]
- 37) 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]
- 38) Akahori M, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017; 42(3): 407-416 (PMID:27324506) [20200233]
- 39) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VAL489A1102 試験） [20130476]
- 40) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VNP489A2106 試験） [20200252]
- 41) 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]
- 42) 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]
- 43) Ayalasonmayajula S, et al.: Clin Pharmacokinet. 2017; 56(12): 1461-1478 (PMID:28417439) [20200234]
- 44) Ayalasonmayajula S, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017; 42(2): 309-318. (PMID:27245340) [20200236]
- 45) 社内資料：健康成人を対象とした食事による薬物動態への影響（B2107 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.1.1.1） [20200290]
- 46) 社内資料：¹⁴C 標識体を用いたマスバランスの検討（B2105 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.1.3） [20200291]
- 47) 社内資料：母集団薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.8） [20200394]
- 48) Flesch G, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1997; 52(2): 115-120 (PMID: 9174680) [19992114]
- 49) 社内資料：分布に関する検討（2020年6月29日承認、CTD2.6.4.4.2） [20200292]
- 50) 社内資料：乳汁への移行性（2020年6月29日承認、CTD2.6.4.6） [20200293]
- 51) 社内資料：¹⁴C-バルサルタン単回経口投与後のラットの乳汁中への移行 [20004324]
- 52) 社内資料：髄液への移行性（A2126 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.3.1.3） [20200294]
- 53) 社内資料：¹⁴C-バルサルタンをラットに単回経口投与した時の体内動態 [20004308]

- 54) 社内資料：蛋白結合に関する検討（2020年6月29日承認、CTD2.6.4.4.1） [20200295]
- 55) Waldmeier F, et al.: *Xenobiotica*. 1997; 27(1): 59-71 (PMID: 9041679) [19992107]
- 56) Nakashima A, et al.: *Xenobiotica*. 2005; 35(6): 589-602 (PMID: 16192110) [20055471]
- 57) 社内資料：in vitro 薬物間相互作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.4.1.5） [20200299]
- 58) 社内資料：ワルファリンとの薬物間相互作用（B2112 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.3.6） [20200298]
- 59) Taavitsainen P, et al.: *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56(2): 135-140 (PMID: 10877007) [20005455]
- 60) 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]
- 61) Yamashiro W, et al.: *Drug Metab Dispos*. 2006; 34(7): 1247-1254 (PMID: 16624871) [20072190]
- 62) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討（A2204 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.2.1） [20200286]
- 63) 社内資料：高度腎機能障害患者における薬物動態の検討（A2205 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.2.2） [20200287]
- 64) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態の検討（B2203 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.2.3） [20200288]
- 65) Kulmatycki KM, et al.: *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017; 55(9): 728-739 (PMID:28737127) [20240060]
- 66) 社内資料：高齢者における薬物動態の検討（B2109 試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2.2.4） [20200289]
- 67) Gan L, et al.: *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(1): 78-86 (PMID: 26073563) [20240061]
- 68) 阿部真也ほか：周産期医学 2017 ; 47(10) : 1353-1355 [20230027]
- 69) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021 ; 29 : 49-54 [20230028]
- 70) Sheps SG. et al.: *Arch Intern Med*. 1997; 157(21): 2413-2446 (PMID: 9385294) [20003680]
- 71) Briggs GG. et al.: *Ann Pharmacother*. 2001; 35(7-8): 859-861 (PMID: 11485133) [20022566]

X I -2. その他の参考文献

「I-1. 開発の経緯」に関する参考資料

- 参 1) Shiba N, et al.: *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(1): 103-113 (PMID: 18629369)
- 参 2) Satake H, et al.: *Circ J*. 2015; 79(2): 381-390 (PMID: 25476195)
- 参 3) Zambroski CH, et al.: *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005; 4(3): 198-206 (PMID: 15916924)
- 参 4) Audi G, et al.: *Cardiol Res Pract*. 2017; 2017: 4690458 (PMID: 29201489)
- 参 5) Akita K, et al.: *Circ J*. 2019; 83(6): 1261-1268 (PMID: 30944274)
- 参 6) Ambrosy AP, et al.: *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12): 1123-1133 (PMID: 24491689)
- 参 7) 日本循環器学会：循環器疾患診療実態調査（2018 年度実施・公表）報告書 Web 版 (https://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/media/jittai_chosa2017web.pdf)
- 参 8) Shiba N, et al.: *EPMA J*. 2011; 2(4): 425-438 (PMID: 23199179)
- 参 9) Shimokawa H, et al.: *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(9): 884-892 (PMID: 26222508)
- 参 10) Kanaoka K, et al.: *Circ J*. 2019; 83(5): 1025-1031 (PMID: 30918219)

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2024年5月現在、エンレスト錠は米国、欧州など世界120カ国以上で承認されており、慢性心不全に対する治療薬として使用されている。慢性心不全の小児適応は、米国、欧州等で、高血圧症に対する適応は、ロシア、中国及びシンガポール等で承認されている。なお、粒状錠は小児の慢性心不全に対する治療薬として欧州及び米国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

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

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2024年5月時点）

| 国名 | 米国 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---|--------------------------|-----------------------------------|--|--|----------|--------|-------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|-------------|-------------|--------------------------|----------------|-------------|--------------------------|--------------|
| 販売企業名 | Novartis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | ENTRESTO® (sacubitril and valsartan) tablets ENTRESTO® SPRINKLE (sacubitril and valsartan) oral pellets | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 剤形・規格 | フィルムコーティング錠：24/26 mg、49/51 mg、97/103 mg カプセル入り粒状錠：6/6 mg、15/16 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認年月 | 2015年7月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能又は効果 | <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Adult Heart Failure ENTRESTO is indicated to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic heart failure. Benefits are most clearly evident in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) below normal. LVEF is a variable measure, so use clinical judgment in deciding whom to treat [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>1.2 Pediatric Heart Failure ENTRESTO is indicated for the treatment of symptomatic heart failure with systemic left ventricular systolic dysfunction in pediatric patients aged one year and older. ENTRESTO reduces NT-proBNP and is expected to improve cardiovascular outcomes.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法及び用量 | <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 General Considerations ENTRESTO is contraindicated with concomitant use of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. If switching from an ACE inhibitor to ENTRESTO allow a washout period of 36 hours between administration of the two drugs [see <i>Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1)</i>].</p> <p>2.2 Adult Heart Failure The recommended starting dose of ENTRESTO is 49/51 mg orally twice-daily. Double the dose of ENTRESTO after 2 to 4 weeks to the target maintenance dose of 97/103 mg twice daily, as tolerated by the patient.</p> <p>2.3 Pediatric Heart Failure For the recommended dosage for pediatric patients aged 1 year and older, refer to Table 1 if using the tablets, or Table 2 if using the oral pellets. Take the recommended dose orally twice daily. Adjust pediatric patient doses every 2 weeks, as tolerated by the patient.</p> <p>Table 1: Recommended Dose and Titration for Pediatric Patients Using Tablets</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Titration Step Dose (twice daily)</th> </tr> <tr> <th>Starting</th> <th>Second</th> <th>Final</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Less than 40 kg[†]</td> <td>1.6 mg/kg</td> <td>2.3 mg/kg</td> <td>3.1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>At least 40 kg, less than 50 kg</td> <td>24 mg/26 mg</td> <td>49 mg/51 mg</td> <td>72 mg/78 mg[‡]</td> </tr> <tr> <td>At least 50 kg</td> <td>49 mg/51 mg</td> <td>72 mg/78 mg[‡]</td> <td>97 mg/103 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Use of the oral suspension or oral pellets (see Table 2) is recommended in these patients. Recommended mg/kg doses are of the combined amount of both sacubitril and valsartan [see <i>Dosage and Administration (2.4, 2.5)</i>].</p> <p>[‡] Doses of 72 mg/78 mg can be achieved using three 24 mg/26 mg tablets [see <i>Dosage Forms and Strengths (3)</i>].</p> | | Titration Step Dose (twice daily) | | | Starting | Second | Final | Less than 40 kg [†] | 1.6 mg/kg | 2.3 mg/kg | 3.1 mg/kg | At least 40 kg, less than 50 kg | 24 mg/26 mg | 49 mg/51 mg | 72 mg/78 mg [‡] | At least 50 kg | 49 mg/51 mg | 72 mg/78 mg [‡] | 97 mg/103 mg |
| | Titration Step Dose (twice daily) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Starting | Second | Final | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Less than 40 kg [†] | 1.6 mg/kg | 2.3 mg/kg | 3.1 mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| At least 40 kg, less than 50 kg | 24 mg/26 mg | 49 mg/51 mg | 72 mg/78 mg [‡] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| At least 50 kg | 49 mg/51 mg | 72 mg/78 mg [‡] | 97 mg/103 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Table 2: Recommended Dose and Titration for Pediatric Patients using ENTRESTO SPRINKLE†

| Weight (kg)* | Titration Step Dose (twice daily) | | |
|--|---|---|---|
| | Starting | Second | Final |
| Less than 13 (use oral suspension‡) | 1.6 mg/kg | 2.3 mg/kg | 3.1 mg/kg |
| 13 to less than 19 | 12 mg/12 mg (Two 6 mg/6 mg capsules) | 18 mg/18 mg (Three 6 mg/6 mg capsules) | 24 mg/24 mg (Four 6 mg/6 mg capsules) |
| 19 to less than 26 | 18 mg/18 mg (Three 6 mg/6 mg capsules) | 24 mg/24 mg (Four 6 mg/6 mg capsules) | 30 mg/32 mg (Two 15 mg/16 mg capsules) |
| 26 to less than 34 | 24 mg/24 mg (Four 6 mg/6 mg capsules) | 30 mg/32 mg (Two 15 mg/16 mg capsules) | 45 mg/48 mg (Three 15 mg/16 mg capsules) |
| 34 to less than 50* | 30 mg/32 mg (Two 15 mg/16 mg capsules) | 45 mg/48 mg (Three 15 mg/16 mg capsules) | 60 mg/64 mg (Four 15 mg/16 mg capsules) |

† When using capsules, more than one capsule may be needed to achieve recommended doses. Oral pellets are contained within each capsule. Use the entire contents of the capsules to achieve the dose.

‡ Recommended mg/kg doses are of the combined amount of sacubitril and valsartan [see Dosage and administration (2.4)].

* For patients 50 kg or more, see Table 1.

2.4 Preparation of Oral Suspension Using Tablets

ENTRESTO oral suspension can be substituted at the recommended tablet dosage in patients unable to swallow tablets.

ENTRESTO 800 mg/200 mL oral suspension can be prepared in a concentration of 4 mg/mL (sacubitril/valsartan 1.96/2.04 mg/mL). Use ENTRESTO 49/51 mg tablets in the preparation of the suspension.

To make an 800 mg/200 mL (4 mg/mL) oral suspension, transfer eight tablets of ENTRESTO 49/51 mg film-coated tablets into a mortar. Crush the tablets into a fine powder using a pestle. Add 60 mL of Ora-Plus® into the mortar and triturate gently with pestle for 10 minutes, to form a uniform suspension. Add 140 mL of Ora-Sweet® SF into mortar and triturate with pestle for another 10 minutes, to form a uniform suspension. Transfer the entire contents from the mortar into a clean 200 mL amber colored PET or glass bottle. Place a press-in bottle adapter and close the bottle with a child resistant cap.

The oral suspension can be stored for up to 15 days. Do not store above 25°C (77°F) and do not refrigerate. Shake before each use.

*Ora-Sweet SF® and Ora-Plus® are registered trademarks of Paddock Laboratories, Inc.

2.5 Preparation and Administration of Oral Pellets

ENTRESTO SPRINKLE are oral pellets contained within capsules.

Do not swallow the capsules. Do not chew or crush the oral pellets.

ENTRESTO SPRINKLE can also be substituted in patients unable to swallow tablets.

Use the entire contents of the capsules to achieve the dose.

To administer ENTRESTO oral pellets, open the capsule and sprinkle the full content onto 1 to 2 teaspoons of soft food. Consume the food containing the oral pellets immediately after adding them. Empty capsule shells must be discarded after use and not swallowed. Do not administer ENTRESTO oral pellets via nasogastric, gastrostomy, or other enteral tubes because it may cause obstruction of enteral tubes.

| | |
|-------------|--|
| | <p>2.6 Dose Adjustment for Patients Not Taking an ACE inhibitor or ARB or Previously Taking Low Doses of These Agents In patients not currently taking an ACE inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ARB) and for patients previously taking low doses of these agents, start ENTRESTO at half the usually recommended starting dose. After initiation, increase the dose every 2 to 4 weeks in adults and every 2 weeks in pediatric patients to follow the recommended dose escalation thereafter [see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]. Note: Initiate pediatric patients weighing 40 to 50 kg who meet this criterion at 0.8 mg/kg twice daily using the oral suspension or oral pellets [see Dosage and Administration (2.3, 2.4, 2.5)].</p> <p>2.7 Dose Adjustment for Severe Renal Impairment In adults and pediatric patients with severe renal impairment estimated glomerular filtration rate (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m²), start ENTRESTO at half the usually recommended starting dose. After initiation, increase the dose to follow the recommended dose escalation thereafter [see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]. Note: Initiate pediatric patients weighing 40 to 50 kg who meet this criterion at 0.8 mg/kg twice daily using the oral suspension or oral pellets [see Dosage and Administration (2.3, 2.4, 2.5)]. No starting dose adjustment is needed for mild or moderate renal impairment.</p> <p>2.8 Dose Adjustment for Hepatic Impairment In adults and pediatric patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification), start ENTRESTO at half the usually recommended starting dose. After initiation, increase the dose to follow the recommended dose escalation thereafter [see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]. Note: Initiate pediatric patients weighing 40 to 50 kg who meet this criterion at 0.8 mg/kg twice daily using the oral suspension or oral pellets [see Dosage and Administration (2.3, 2.4, 2.5)]. No starting dose adjustment is needed for mild hepatic impairment. Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.</p> |
| (2024年4月改訂) | |
| 国名 | 欧州連合 (EU) |
| 販売企業名 | Novartis |
| 販売名 | Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets Entresto 6 mg/6 mg granules in capsules for opening Entresto 15 mg/16 mg granules in capsules for opening |
| 剤形・規格 | フィルムコーティング錠：24/26mg、49/51mg、97/103mg カプセル入り粒状錠：6/6mg、15/16mg |
| 承認年月 | 2015年11月 |
| 効能又は効果 | フィルムコーティング錠 4.1 Therapeutic indications <u>Adult heart failure</u> Entresto is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction (see section 5.1). <u>Paediatric heart failure</u> Entresto is indicated in children and adolescents aged one year or older for treatment of symptomatic chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction (see section 5.1). カプセル入り粒状錠 4.1 Therapeutic indications <u>Paediatric heart failure</u> Entresto is indicated in children and adolescents aged one year or older for treatment of symptomatic chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction (see section 5.1). |

| | | |
|--------|---|--|
| 用法及び用量 | 4.2 Posology and method of administration | |
| | フィルムコーティング錠 | カプセル入り粒状錠 |
| | <u>Posology</u> | |
| | <u>General considerations</u> | |
| | <p>Entresto should not be co-administered with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ARB). Due to the potential risk of angioedema when used concomitantly with an ACE inhibitor, it must not be started for at least 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy (see sections 4.3, 4.4 and 4.5).</p> <p>The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations (see section 5.2).</p> <p>If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time.</p> | |
| | <u>Adult heart failure</u> | <u>Paediatric heart failure</u> |
| | <p>The recommended starting dose of Entresto is one tablet of 49 mg/51 mg twice daily, except in the situations described below. The dose should be doubled at 2-4 weeks to the target dose of one tablet of 97 mg/103 mg twice daily, as tolerated by the patient (see section 5.1).</p> <p>If patients experience tolerability issues (systolic blood pressure [SBP] \leq95 mmHg, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4).</p> <p>In PARADIGM-HF study, Entresto was administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other ARB (see section 5.1). There is limited experience in patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, therefore a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily and slow dose titration (doubling every 3-4 weeks) are recommended in these patients (see "Titration" in section 5.1).</p> <p>Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level $>$5.4 mmol/l or with SBP $<$100 mmHg (see section 4.4). A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered for patients with SBP \geq100 to 110 mmHg.</p> | <p>Table 1 shows the recommended dose for paediatric patients. The recommended dose should be taken orally twice daily. The dose should be increased every 2-4 weeks to the target dose, as tolerated by the patient.</p> <p>The lowest recommended dose is 6 mg/6 mg. Doses can be rounded up or down to the closest combination of full 6 mg/6 mg and/or 15 mg/16 mg capsules. When rounding the dose up or down during the up-titration phase, consideration should be given to ensuring progressive increase to the target dose.</p> <p>For patients weighing more than 40 kg, Entresto film-coated tablets can be used.</p> |
| | <u>Paediatric heart failure</u> | |
| | <p>Table 1 shows the recommended dose for paediatric patients. The recommended dose should be taken orally twice daily. The dose should be increased every 2-4 weeks to the target dose, as</p> | |

tolerated by the patient.
Entresto film-coated tablets are not suitable for children weighing less than 40 kg. Entresto granules are available for these patients.

Table 1 Recommended dose titration

| Patient weight | To be given twice daily | | | |
|---|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Half the starting dose* | Starting dose | Intermediate dose | Target dose |
| Paediatric patients less than 40 kg | 0.8 mg/kg [#] | 1.6 mg/kg [#] | 2.3 mg/kg [#] | 3.1 mg/kg [#] |
| Paediatric patients at least 40 kg, less than 50 kg | 0.8 mg/kg [#] | 24 mg/26 mg | 49 mg/51 mg | 72 mg/78 mg |
| Paediatric patients at least 50 kg | 24 mg/26 mg | 49 mg/51 mg | 72 mg/78 mg | 97 mg/103 mg |

* Half the starting dose is recommended in patients who have not been taking an ACE inhibitor or an ARB or have been taking low doses of these medicinal products, patients who have renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 ml/min/1.73 m²) and patients who have moderate hepatic impairment (see special populations).

[#]0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.3 mg/kg and 3.1 mg/kg refer to the combined amount of sacubitril and valsartan and are to be given using granules.

In patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, half of the starting dose is recommended. For paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily (given as granules) is recommended. After initiation, the dose should be increased to the standard starting dose following the recommended dose titration in Table 1 and adjusted every 3-4 weeks.

For example, a paediatric patient weighing 25 kg who has not previously taken an ACE inhibitor should start with half the standard starting dose, which corresponds to 20 mg (25 kg × 0.8 mg/kg) twice daily, given as granules. After rounding to the closest number of full capsules, this corresponds to 2 capsules of 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan twice daily.

Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level >5.3 mmol/l or with systolic blood pressure (SBP) <5th percentile for the age of the patient. If patients experience tolerability issues (SBP <5th percentile for the age of the patient, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4).

Special populations

Elderly

The dose should be in line with the renal function of the elderly patient.

Special populations

| | | |
|-----------------------|---|--|
| | <p><i>Renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR 60-90 ml/min/1.73 m²) renal impairment.</p> <p>Half of the starting dose should be considered in patients with moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²). As there is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) (see section 5.1), Entresto should be used with caution and half of the starting dose is recommended. In paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily (given as granules) is recommended. After initiation, the dose should be increased following the recommended dose titration every 2-4 weeks.</p> <p>There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended.</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required when administering Entresto to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification).</p> <p>There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) values more than twice the upper limit of the normal range. Entresto should be used with caution in these patients and half of the starting dose is recommended (see sections 4.4 and 5.2). In paediatric patients weighing 40 kg to less than 50 kg, a starting dose of 0.8 mg/kg twice daily (given as granules) is recommended. After initiation, the dose should be increased following the recommended dose titration every 2-4 weeks.</p> <p>Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification) (see section 4.3).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Entresto in children aged below 1 year have not been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.</p> | |
| | <p><u>Method of administration</u></p> | |
| | <p>Oral use.</p> <p>Entresto may be administered with or without food (see section 5.2). The tablets must be swallowed with a glass of water. Splitting or crushing of the tablets is not recommended.</p> | <p>Oral use.</p> <p>Entresto granules are administered by opening the capsule and sprinkling the contents onto a small amount of soft food (1 to 2 teaspoons). Food containing the granules must be consumed immediately. Patients may receive either the 6 mg/6 mg (white cap) or 15 mg/16 mg (yellow cap) capsules or both to reach the required doses (see section 6.6). The capsule must not be swallowed. The empty shells must be discarded after use and not swallowed.</p> |
| <p>(2025 年 5 月改訂)</p> | | |

ⅩⅡ-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類と異なる。

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。

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を確認すること。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。[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。

| 出典 | 記載内容 |
|---------------------------|--|
| 米国の添付文書 (2024 年 4 月改訂) | <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> ENTRESTO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death (<i>see Clinical Considerations</i>). Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. In animal reproduction studies, ENTRESTO treatment during organogenesis resulted in increased embryo-fetal lethality in rats and rabbits and teratogenicity in rabbits (<i>see Data</i>). When pregnancy is detected, consider alternative drug treatment and discontinue ENTRESTO. However, if there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system, and if the drug is considered lifesaving for the mother, advise a</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>pregnant woman of the potential risk to the fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Oligohydramnios in pregnant women who use drugs affecting the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, fetal lung hypoplasia, skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension, and death.</p> <p>Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. If oligohydramnios is observed, consider alternative drug treatment. Closely observe neonates with histories of in utero exposure to ENTRESTO for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. In neonates with a history of in utero exposure to ENTRESTO, if oliguria or hypotension occurs, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and replacing renal function.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>ENTRESTO treatment during organogenesis resulted in increased embryo-fetal lethality in rats at doses greater than or equal to 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/day (less than or equal to 0.06 [LBQ657, the active metabolite] and 0.72 [valsartan]-fold the maximum recommended human dose [MRHD] of 97/103 mg twice-daily on the basis of the area under the plasma drug concentration-time curve [AUC]) and rabbits at doses greater than or equal to 5 mg sacubitril/5 mg valsartan/kg/day (2-fold and 0.03-fold the MRHD on the basis of valsartan and LBQ657 AUC, respectively). ENTRESTO is teratogenic based on a low incidence of fetal hydrocephaly, associated with maternally toxic doses, which was observed in rabbits at an ENTRESTO dose of greater than or equal to 5 mg sacubitril/5 mg valsartan/kg/day. The adverse embryo-fetal effects of ENTRESTO are attributed to the angiotensin receptor antagonist activity.</p> <p>Pre- and postnatal development studies in rats at sacubitril doses up to 750 mg/kg/day (2.2-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC) and valsartan at doses up to 600 mg/kg/day (0.86-fold the MRHD on the basis of AUC) indicate that treatment with ENTRESTO during organogenesis, gestation and lactation may affect pup development and survival.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of sacubitril/valsartan in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Sacubitril/valsartan is present in rat milk (<i>see Data</i>). Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from exposure to sacubitril/valsartan, advise a nursing woman that breastfeeding</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | is not recommended during treatment with ENTRESTO. <u>Data</u> Following an oral dose (15 mg sacubitril/15 mg valsartan/kg) of [¹⁴ C] ENTRESTO to lactating rats, transfer of LBQ657 into milk was observed. After a single oral administration of 3 mg/kg [¹⁴ C] valsartan to lactating rats, transfer of valsartan into milk was observed. |
|--|--|

| | |
|---|-----------------|
| オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) | D (2022 年 11 月) |
|---|-----------------|

< 参考 > オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

| |
|---|
| <p>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。</p> |
|---|

| 出典 | 記載内容 |
|---------------------------|---|
| 米国の添付文書 (2024 年 4 月改訂) | <p>小児の効能又は効果、用法及び用量については、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照</p> <p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ENTRESTO have been established for the treatment of heart failure in pediatric patients 1 year to less than 18 years. Use of ENTRESTO was evaluated in a multinational, randomized, double-blind trial comparing ENTRESTO and enalapril in 375 patients aged 1 month to less than 18 years (ENTRESTO n = 187; Enalapril n = 188) (PANORAMA-HF) [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. The safety profile in pediatric patients (1 year to less than 18 years) receiving ENTRESTO was similar to that seen in adult patients. Limited safety and efficacy data in patients aged 1 month to less than 1 year were inadequate to support conclusions on safety and efficacy in this age group.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> Sacubitril given orally to juvenile rats from postnatal day (PND) 7 to PND 35 or PND 70 (an age approximately equivalent to neonatal through pre-pubertal development or adulthood in humans) at doses greater than or equal to 400 mg/kg/day (approximately 2-fold the AUC exposure to the active metabolite of sacubitril, LBQ657, at an ENTRESTO pediatric clinical dose of 3.1 mg/kg twice daily) resulted in decreases in body weight, bone length, and bone mass. The decrease in body weight was transient from PND 10 to PND 20 and the effects for most bone parameters were reversible after treatment stopped. Exposure at the No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) of 100 mg/kg/day was approximately 0.5-fold the AUC exposure to LBQ657 at the 3.1 mg/kg twice daily dose of ENTRESTO. The mechanism underlying bone effects in rats and the translatability to pediatric patients are unknown. Valsartan given orally to juvenile rats from PND 7 to PND 70 (an</p> |

age approximately equivalent to neonatal through adulthood in humans) produced persistent, irreversible kidney damage at all dose levels. Exposure at the lowest tested dose of 1 mg/kg/day was approximately 0.2-fold the exposure at 3.1 mg/kg twice daily dose of ENTRESTO based on AUC. These kidney effects in neonatal rats represent expected exaggerated pharmacological effects that are observed if rats are treated during the first 13 days of life. This period coincides with 36 weeks of gestation in humans, which could occasionally extend up to 44 weeks after conception in humans. In humans, nephrogenesis is thought to be complete around birth; however, maturation of other aspects of kidney function (such as glomerular filtration and tubular function) may continue until approximately 2 years of age. It is unknown whether post-natal use of valsartan before maturation of renal function is complete has long-term deleterious effects on the kidney.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XIII-2. その他の関連資料

1) RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資料

①医療関係者向け資料

- ・「エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために」(慢性心不全)
- ・「エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために」(高血圧症)

URL： <https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/entresto/document>

URL： <https://www.otsuka-elibrary.jp/product/di/er1/tekisei/index.html>

②患者向け資料

- ・「エンレスト[®]錠 はじめてガイド」〔成人用〕(慢性心不全)
- ・「エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド」〔小児用〕(慢性心不全)

URL： <https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/entresto/material>

URL： <https://www.otsuka-elibrary.jp/support/>

2) 製品同梱の患者向け資料

エンレスト粒状錠小児用

- ・エンレスト粒状錠小児用を服用されるお子さまとご家族へ

NOVARTIS

エンレスト粒状錠小児用を服用されるお子さまとご家族へ

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を取り出して服用する薬剤です。
- 本剤は12.5mgと31.25mgの2つの種類があり、キャップの色と刻印で区別されています。(ページ下のイラスト参照)
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。
医師または薬剤師の指示に従って、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。医師また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：ヒドロキシロス

エンレスト粒状錠小児用31.25mg
材質：ヒドロキシロス

長さ 21.7mm
直径 7.6mm

エンレスト粒状錠小児用の服用方法

STEP 1


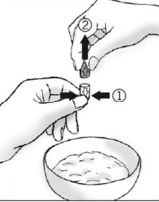


手を洗い、よく乾かしてください。

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。

- 少量の柔らかい食べ物を入れた容器(小さなボウルやカップなど)とスプーン
- エンレスト粒状錠小児用が入ったアルミ包装

本剤はカプセル型容器の中身の粒を服用する薬剤で、使用前にカプセル型容器を開封する必要があります。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してください。

| | | | | | |
|--------|---|---|---|--|---|
| STEP 3 | 医師から指示された種類のカプセル型容器を指示された数だけアルミ包装から取り出してください。 |  | STEP 6 | 食べ物と混ぜ、すぐにすべて服用させてください。 味の変化(舌みを感じる場合があります)を避けるために、粒を噛まないように注意してください。 |  |
| 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を持ってください。 ●カプセル型容器の透明部分を下にして、粒が下にくるようにつまんでください。 ●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、開封してください。この時、カプセル型容器の中身がこぼれないように注意してください。 |  | 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。 |  |
| STEP 5 | ●カプセル型容器内の粒をすべて食べ物の上に取り出してください。 ●粒が容器の外にこぼれないように注意してください。 ●中身の粒がこぼれてしまったときは、STEP2からやり直してください。 |  | <p>●こちらは粒を食べ物に混ぜて服用する手順となりますが、取り出した粒をそのまま水で服用しても問題ありません。服用前に中身の粒をこぼしてしまった場合は、新しい製剤を用意して服用してください。</p> <p>製造販売(輸入) ノバルティス ファーマ株式会社 NOVARTIS DIRECT 東京都港区虎ノ門 1-2-3-1 0120-003-293 www.novartis.co.jp 提携 大塚製薬株式会社 大塚製薬センター 東京都千代田区神田町2-9 0120-189-840</p> | | |

3) その他の関連資料

①エンレスト錠 100mg のその他の安定性

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-------------------------|---------|------|---------|
| 無包装安定性 | 25°C/60%RH | 無包装 | 3 ヶ月 | 規格内であった |
| 開封後安定性 | 25°C/60%RH 5分間開放/稼働日 | ポリエチレン瓶 | 6 ヶ月 | 規格内であった |
| 分割錠安定性 | 25°C/60%RH | 無包装 | 3 ヶ月 | 規格内であった |
| | 120 万 Lux・h | 無包装 | — | 規格内であった |

測定項目：性状、溶出性、類縁物質、含量

②エンレスト錠 100mg とその分割錠の溶出類似性

溶出条件：出荷試験条件 (pH6.8 緩衝液 900mL、パドル法、50rpm)

試験結果：溶出性は類似している

③ (小児慢性心不全) 懸濁液を調製する場合の手順

小児の用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

投与量と懸濁液の調製容量については⑤参照。

4mg/mL の経口懸濁液 100mL を調製する場合の手順です。
錠剤や粒状錠小児用で投与できない場合は、懸濁液に調製して交付してください。
経口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の届かないところに保管してください。
保存期間は 15~25°C 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 100mg 錠 4 錠
- ・単シロップ 100mL
- ・乳棒と乳鉢 (100mL の懸濁液を攪拌できる容量のもの)
- ・100mL ボトル (ポリプロピレン製)
- ・目盛付きメスシリンダー (100mL 以上)

STEP1 エンレスト錠 100mg、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砕します。

STEP2 メスシリンダーを用い、単シロップの必要量 100mL の 1/3 量を加えて 10 分間混和します。

STEP3 単シロップの必要量 100mL の 2/3 量を加えて 10 分間混和し、懸濁液 (4mg/mL) とします。

STEP4 清潔なポリプロピレン製ボトル (PP) 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。

④ (小児慢性心不全) 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
小児の用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

| 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 |

⑤ (小児慢性心不全) 懸濁液の調製容量早見表

体重ごとの懸濁液(4mg/mL)の投与量(7日分)と投与時のロス(10mL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
小児の用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

| 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製剤の器具への付着量が異なる。容具類への付着を考慮して調節する。

必要錠数

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

⑥ (小児慢性心不全) 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、開始用量から目標用量まで分けて記載した表

体重40kg以上の患者は第1漸増用量から錠剤での投与も可能。

小児の用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」の項参照。

| 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 | * | 12.5mg×1 | 12.5mg×2 | 31.25mg×1 |
| 10 | | | | |
| 11 | | | | |
| 12 | 12.5mg×1 | 12.5mg×2 | 31.25mg×1 | 12.5mg×3 |
| 13 | | | | |
| 14 | 12.5mg×1 | 12.5mg×2 | 31.25mg×1 | 12.5mg×1 + 31.25mg×1 |
| 15 | 12.5mg×1 | 12.5mg×2 | 12.5mg×3 | 12.5mg×1 + 31.25mg×1 |
| 16 | 12.5mg×1 | 12.5mg×2 | 12.5mg×3 | 12.5mg×4 |
| 17 | | | | |
| 18 | 12.5mg×1 | 31.25mg×1 | 12.5mg×1 | 12.5mg×2 + 31.25mg×1 |
| 19 | | | + 31.25mg×1 | |
| 20 | 12.5mg×1 | 31.25mg×1 | 12.5mg×1 + 31.25mg×1 | 31.25mg×2 |
| 21 | 12.5mg×1 | 31.25mg×1 | 12.5mg×4 | 31.25mg×2 |
| 22 | 12.5mg×1 | 12.5mg×3 | 12.5mg×4 | 12.5mg×3 |
| 23 | | | | + 31.25mg×1 |

| | | | | |
|----|-----------|---------------------------|--|--|
| 24 | 12.5mg×2 | 12.5mg×3 | 12.5mg×2 + 31.25mg×1 | 12.5mg×1 + 31.25mg×2 |
| 25 | | | | |
| 26 | 12.5mg×2 | 12.5mg×1 + 31.25mg×1 | 31.25mg×2 | 12.5mg×4 + 31.25mg×1 |
| 27 | | | | |
| 28 | 12.5mg×2 | 12.5mg×1 + 31.25mg×1 | 31.25mg×2 | 12.5mg×2 + 31.25mg×2 |
| 29 | 12.5mg×2 | 12.5mg×1 + 31.25mg×1 | 12.5mg×3 + 31.25mg×1 | 12.5mg×2 + 31.25mg×2 |
| 30 | 12.5mg×2 | 12.5mg×4 | 12.5mg×3 + 31.25mg×1 | 31.25mg×3 |
| 31 | | | | |
| 32 | 12.5mg×2 | 12.5mg×4 | 12.5mg×1 + 31.25mg×2 | 12.5mg×3 + 31.25mg×2 |
| 33 | | | | |
| 34 | 12.5mg×2 | 12.5mg×2 + 31.25mg×1 | 12.5mg×4 + 31.25mg×1 | 12.5mg×1 + 31.25mg×3 |
| 35 | | | | |
| 36 | 31.25mg×1 | 12.5mg×2 + 31.25mg×1 | 12.5mg×4 + 31.25mg×1 | 12.5mg×4 + 31.25mg×2 |
| 37 | 31.25mg×1 | 12.5mg×2 + 31.25mg×1 | 12.5mg×2 + 31.25mg×2 | 12.5mg×4 + 31.25mg×2 |
| 38 | 31.25mg×1 | 31.25mg×2 | 12.5mg×2 + 31.25mg×2 | 12.5mg×2 + 31.25mg×3 |
| 39 | | | | |
| 40 | 31.25mg×1 | 50mg 錠×1 (又は 12.5mg×4) | 50mg 錠×2 (又は 100mg 錠×1 又は 12.5mg×3 + 31.25mg×2) | 50mg 錠×3 (又は 50mg 錠×1 + 100mg 錠×1 又は 12.5mg×2 + 31.25mg×4) |
| 41 | | | | |
| 42 | | | | |
| 43 | 12.5mg×3 | | | |
| 44 | | | | |
| 45 | | | | |
| 46 | | | | |
| 47 | | | | |
| 48 | | | | |
| 49 | | | | |

*：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する

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

提携

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9