

市販直後調査
2021年9月～2022年3月

調査対象：高血圧症

エンレスト®による 早期慢性心不全治療介入と高血圧症治療

慢性心不全患者さんの
輝く時間を応援したい。 だからいま、エンレスト。

エンレストの効能又は効果は「〈エンレスト錠 50mg・100mg・200mg〉慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。〈エンレスト錠 100mg・200mg〉高血圧症」です。



アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)

薬価基準収載

エンレスト®錠

50mg
100mg
200mg

Entresto® Tablets サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

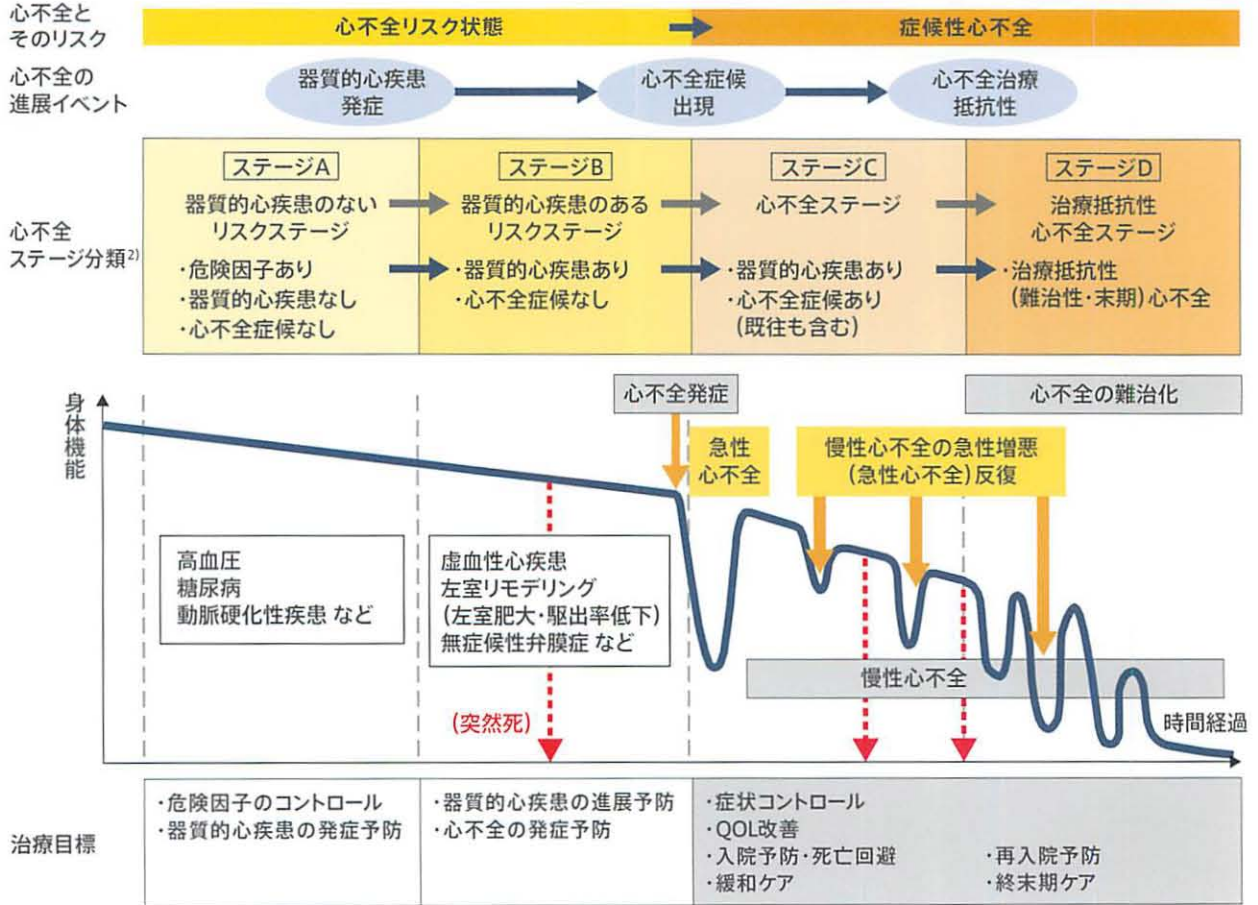
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬(アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ペナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物)を投与中の患者、あるいは投与中止から36時間以内の患者[5.1、8.1、10.1 参照]
- 2.3 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[11.1.1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

心不全は進行性の病態であり、ステージに応じた適切な治療介入が大切です

■心不全とそのリスクの進展ステージ^{1,2)}

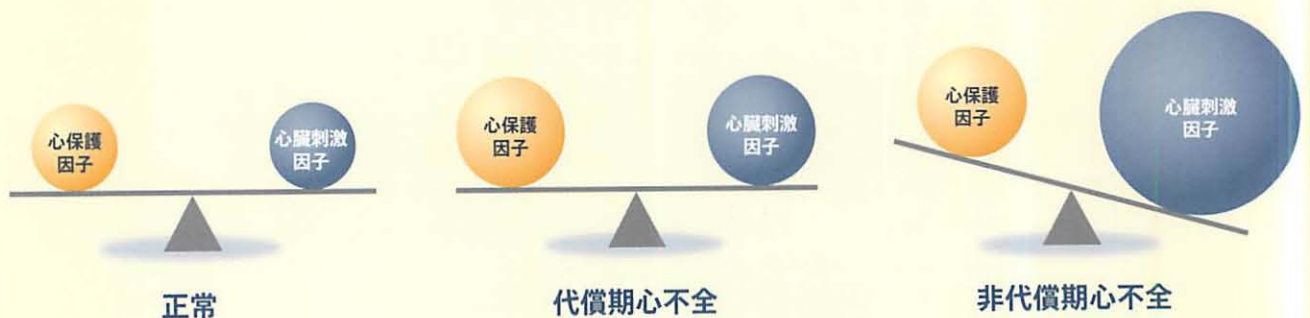
心不全はリスクや症候の進展度合いに応じて、以下の4つのステージに分けられます。

心不全とそのリスクの進展ステージ



第4回心血管疾患に係るワーキンググループ：資料2 心血管疾患の医療提供体制のイメージ(厚生労働省)．p3より改変
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000165484.pdf> (2021年7月12日閲覧)

交感神経系とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に代表される心臓刺激因子と、ナトリウム利尿ペプチド系に代表される心保護因子とのバランスが崩れることで、心不全症状が増悪します



監修：奈良県立医科大学 循環器内科学教室 教授 斎藤能彦 先生
 Saito, Y.: Intern. Med. 46(16), 1291-1294, 2007より作図

1) 第4回心血管疾患に係るワーキンググループ：資料2 心血管疾患の医療提供体制のイメージ(厚生労働省)．p3
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000165484.pdf> (2021年7月12日閲覧)
 2) Yancy CW, et al.: Circulation. 128(16), e240-e327, 2013

PARADIGM-HF試験の有害事象の発現率は、
エンレスト群81.3%(3,419例)、エナラプリル群82.8%
(3,503例)でした

■有害事象の発現率[二重盲検治療期](SAF)

SAF:ランダム化された患者のうち、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患者

例数(%)	エンレスト群(N=4,203)	エナラプリル群(N=4,229)
有害事象	3,419(81.3)	3,503(82.8)
主な有害事象(いずれかの群で発現率10%以上)		
低血圧	740(17.6)	506(12.0)
心不全	730(17.4)	832(19.7)
高カリウム血症	488(11.6)	592(14.0)
腎機能障害	426(10.1)	487(11.5)
咳嗽	369(8.8)	533(12.6)
重篤な有害事象	1,937(46.1)	2,142(50.7)
投与中止に至った有害事象	450(10.7)	516(12.2)
死亡	729(17.3)	848(20.1)

- 主な重篤な有害事象は、心不全(エンレスト群で588例、エナラプリル群で649例、以下同順)、肺炎(155例、181例)、慢性心不全(112例、135例)、うっ血性心不全(112例、140例)、心房細動(108例、113例)、心臓死(85例、114例)等でした。
- 主な投与中止に至った有害事象は、心不全(エンレスト群で63例、エナラプリル群で65例、以下同順)、心臓死(28例、32例)、低血圧(26例、23例)、心突然死(25例、22例)、腎機能障害(18例、33例)、突然死(15例、21例)、咳嗽(8例、30例)等でした。
- ランダム化集団で二重盲検治療期に死亡した被験者数(治験担当医師報告に基づく)は、エンレスト群で712例、エナラプリル群で836例でした。主な内訳は、突然死(エンレスト群156例、エナラプリル群210例、以下同順)、ポンプ失調(138例、162例)、推定心血管死(60例、68例)、推定突然死(45例、42例)、死亡に至った心筋梗塞(42例、44例)、悪性疾患(38例、35例)、感染(32例、45例)等でした。

エンレスト

【4. 効能又は効果(抜粋)】〈エンレスト錠50mg・100mg・200mg〉慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】〈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]

【6. 用法及び用量(抜粋)】〈慢性心不全〉

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

エナラプリル

【効能・効果(抜粋)】2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全(軽症~中等症)

【用法・用量(抜粋)】2. 慢性心不全(軽症~中等症):本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5~10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg(初回量)から投与を開始することが望ましい。

2021年9月、エンレスト錠100mgおよび200mgは高血圧症に対する 効能又は効果が追加されました



作用機序

アンジオテンシンⅡの作用抑制と
ナトリウム利尿ペプチドの作用亢進を併せ持つ新しい降圧薬



降圧効果

エンレスト200mgは、オルメサルタン20mgに比べ
収縮期血圧を有意に低下し、非劣性が確認され、優越性が検証された
(p.14) (国内第Ⅲ相臨床試験)



安全性

副作用の発現割合は、
エンレスト200mg群4.7%、400mg群4.4%
(p.17) (国内第Ⅲ相臨床試験)

エンレストの副作用

重大な副作用として、血管浮腫、腎機能障害、腎不全、低血圧、高カリウム血症、ショック、失神、意識消失、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、間質性肺炎、低血糖、横紋筋融解症、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、天疱瘡、類天疱瘡、肝炎が設定されています。その他の副作用のうち主な副作用として、浮動性めまい、起立性低血圧、咳嗽等が報告されています。添付文書の副作用および臨床成績の安全性の結果をご参照ください。



エンレスト

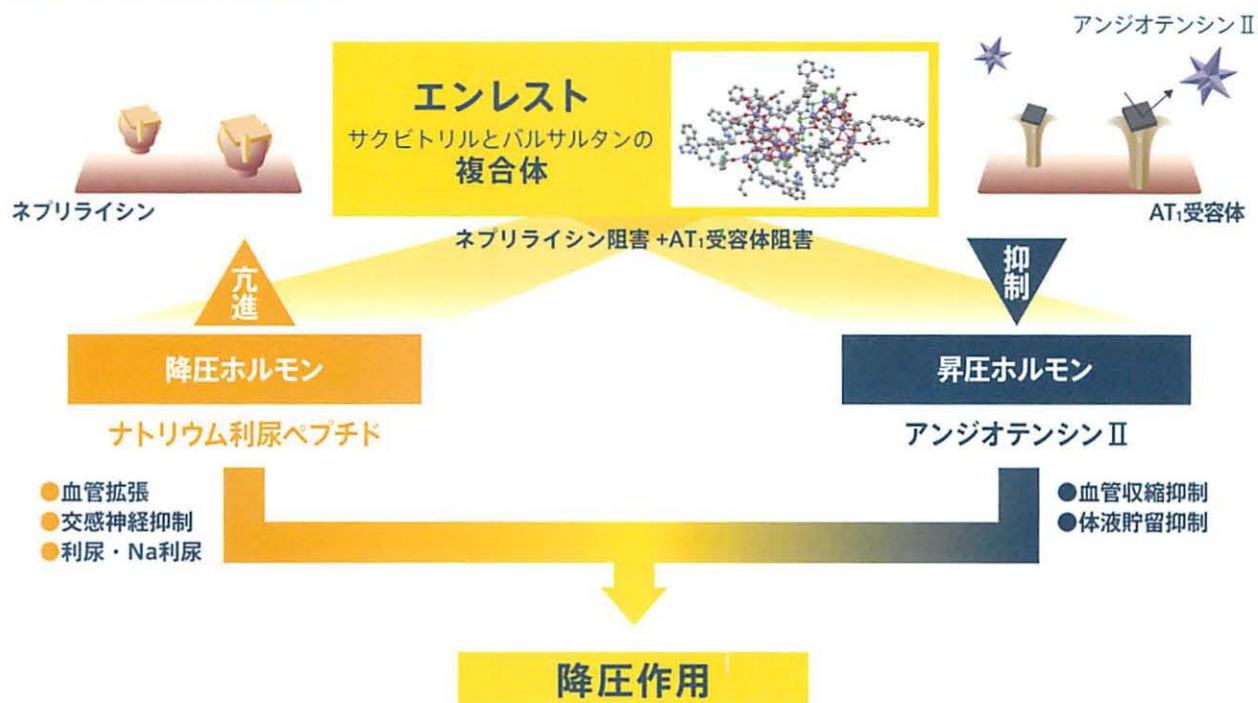
【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】(高血圧症)

5.3 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。

降圧目標達成への新しいアプローチ

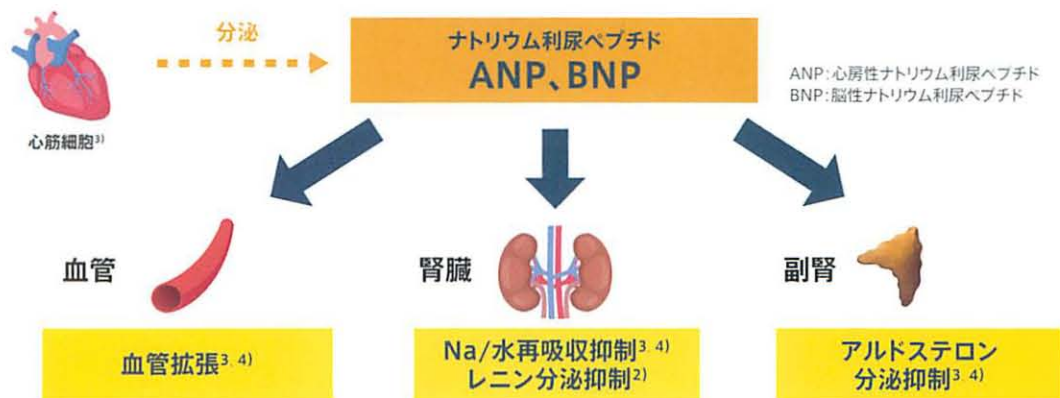
エンレストは、アンジオテンシンⅡの作用抑制と
ナトリウム利尿ペプチドの作用亢進を併せ持つ新しい降圧薬です

■エンレストの作用機序^{1,2)}



高血圧におけるナトリウム利尿ペプチドの関与

ナトリウム利尿ペプチドは心臓から分泌されるホルモンで
血管拡張や体液量の調節に重要な役割を担います

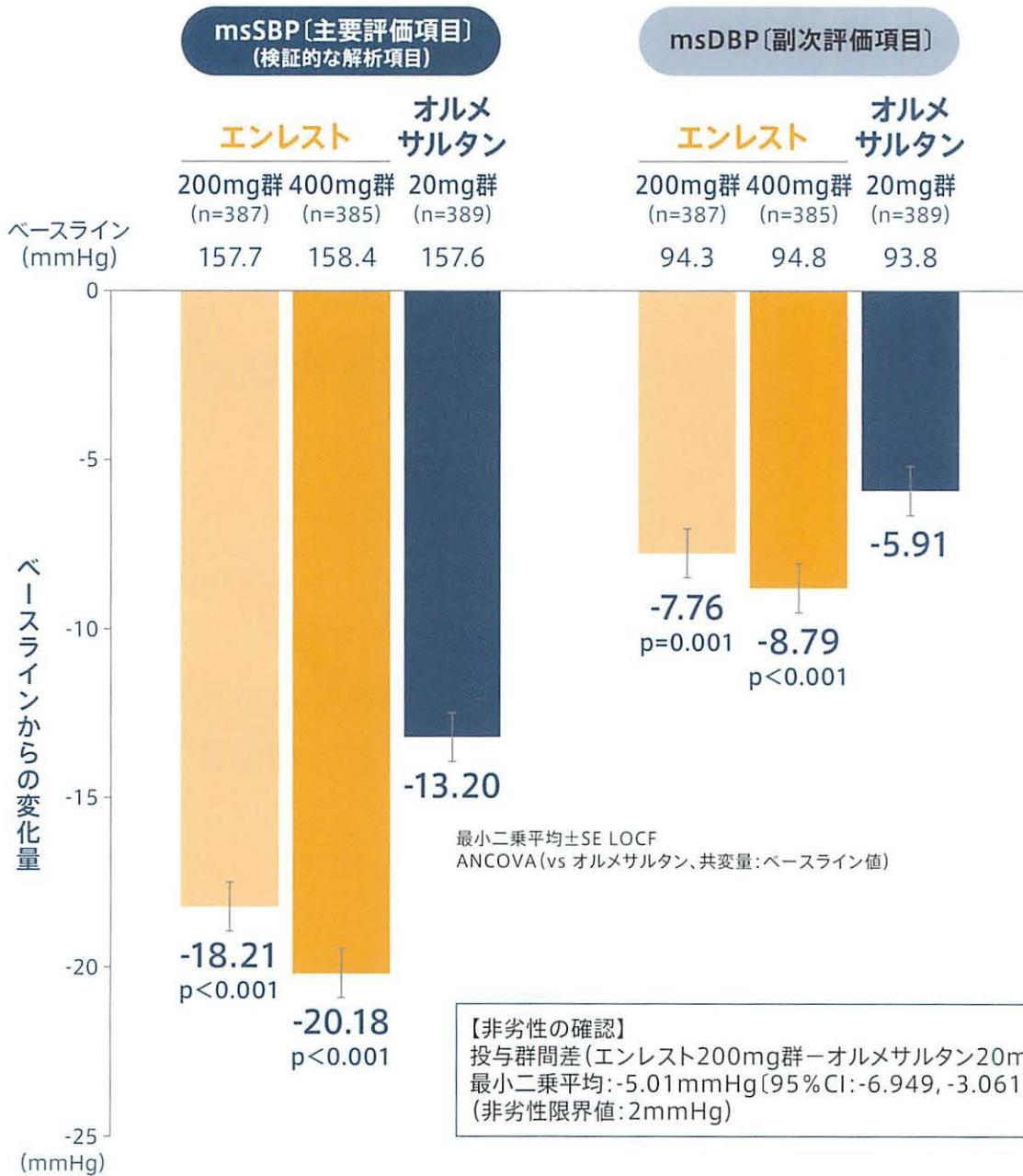


1) Langenickel TH, et al.: Drug Discov Today Ther Strateg. 9(4), e131-e139, 2012 [利益相反] 本論文の著者はNovartisの社員であり、Novartisの株式を所有する資格を有します。
 2) Volpe M, et al.: Clin Sci (Lond). 130(2), 57-77, 2016 [利益相反] 本研究および著作編集は、Novartisの支援を受けました。
 3) Mangiacifco S, et al.: Eur Heart J. 34(12), 886-893, 2013
 4) Gardner DG, et al.: Hypertension. 49(3), 419-426, 2007

高血圧症におけるエンレストの臨床成績 (国内第Ⅲ相臨床試験)

エンレストはオルメサルタンに比べ収縮期血圧のベースラインからの変化量が有意に低下し、オルメサルタン20mgに対するエンレスト200mgの非劣性が確認され、優越性が検証されました

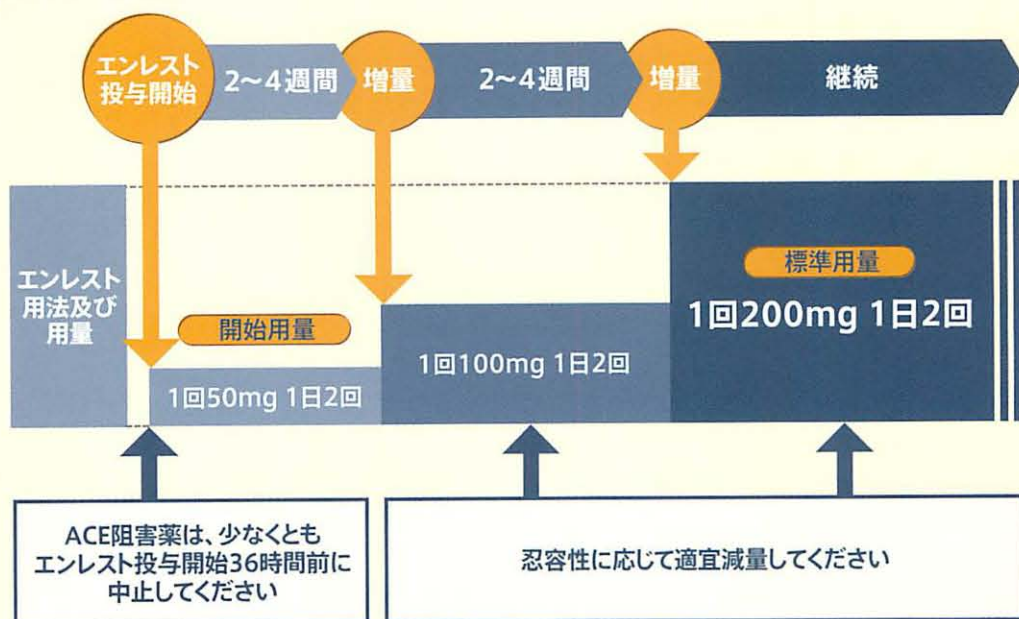
■ **主要評価項目** | **副次評価項目** | 最終評価時(8週時)の平均座位収縮期血圧(msSBP)および平均座位拡張期血圧(msDBP)変化量(FAS)



CI:信頼区間

エンレストの用法及び用量

慢性心不全



高血圧症



エンレスト

【4. 効能又は効果】(エンレスト錠50mg・100mg・200mg)慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

【エンレスト錠100mg・200mg】高血圧症

【5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)】(高血圧症)

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

【6. 用法及び用量】(慢性心不全)

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

【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。

※1 【7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)】(高血圧症)

7.3 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。[17.1.3 参照]

7.4 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。

※2 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)】

9.1 合併症・既往歴等のある患者(高血圧症)

9.1.5 厳重な減塩療法中の患者 低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々にすること。急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがある。[11.1.5 参照]

9.2 腎機能障害患者(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すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれや、急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがあり、臨床試験では除外されている。[11.1.2、11.1.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

【効能共通】9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者 投与しないこと。重度の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験では除外されている。[2.5 参照]

【高血圧症】9.3.3 中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者 本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低用量から開始することを考慮すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

9.8 高齢者(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]

Drug Information

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

エンレスト錠

50mg
100mg
200mg

Entresto® Tablets

処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
有効成分	1錠中サクビトリアルサルタンナトリウム水和物 56.551mg (サクビトリアルサルタンとして 50mg; サクビトリアル 24.3mg 及びバルサルタン 25.7mg に相当)	1錠中サクビトリアルサルタンナトリウム水和物 113.103mg (サクビトリアルサルタンとして 100mg; サクビトリアル 48.6mg 及びバルサルタン 51.4mg に相当)	1錠中サクビトリアルサルタンナトリウム水和物 226.206mg (サクビトリアルサルタンとして 200mg; サクビトリアル 97.2mg 及びバルサルタン 102.8mg に相当)
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

〈エンレスト錠 50mg・100mg・200mg〉

慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

** 〈エンレスト錠 100mg・200mg〉

高血圧症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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]

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

6. 用法及び用量

〈慢性心不全〉

通常、成人にはサクビトリアルサルタンとして 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。

** 〈高血圧症〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性心不全〉

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

・腎機能障害 (eGFR 90mL/min/1.73m² 未満) のある患者 [7.2、9.2.1、9.2.2 参照]

・中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者 [7.2、9.3.2 参照]

・血圧が低い患者 [7.2、8.2、9.1.4、11.1.3、17.1.1、17.1.2 参照]

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

日本標準商品分類番号	8 7 2 1 4 9、8 7 2 1 9		
	50mg	100mg	200mg
貯法	室温保存		
有効期間	3年		
承認番号	30200AMX00504000	30200AMX00502000	30200AMX00503000
承認年月	2020年6月		
薬価収載	2020年8月		
販売開始	2020年8月		
国際誕生	2015年7月		
効能追加	2021年9月		

臨床試験で用いられた増量時^a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。

〈高血圧症〉

**7.3 本剤はサクビトリアル及びバルサルタンに離解して作用する薬剤であるため、本剤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。[17.1.3 参照]

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。[7.1、7.2、9.1.4、9.8.1、11.1.3 参照]

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過量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投与すること。急激な血圧低下 (失神及び意識消失等を伴う) を起こすおそれがある。[11.1.5 参照]

9.2 腎機能障害患者

〈慢性心不全〉

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

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

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

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

〈高血圧症〉

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

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

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

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

**9.2.5 血液透析中の患者

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

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者

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

〈慢性心不全〉

9.3.2 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者

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

〈高血圧症〉

**9.3.3 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。本剤を投与した動物実験（ラット、ウサギ）において、サクビトリルの活性代謝物（sacubitrilat）及びバルサルタンの曝露量が、臨床用量投与時の曝露量の0.06倍及び0.72倍（ラット）並びに0.03倍及び2.04倍（ウサギ）に相当する用量から、胚・胎児致死（着床後死亡率の高値）及び催奇形性（水頭症）が認められたとの報告がある。また、バルサルタンの投与を受けた妊婦において、母体及び胎児への影響（自然流産、羊水過少、新生児腎機能障害等）が報告されている。[2.6, 9.4参照]

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者（慢性心不全）

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

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

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用すべきでない。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスケレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFR が 60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
アトルバスタチン [16.7.1参照]	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5 阻害剤 シルデナフィル等	高血圧症患者において、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 エプレノン等 カリウム補給剤 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される可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
*利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5参照]	急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。高血圧症患者においては、低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) インドメタシン等	本剤の降圧作用が减弱することがある。 腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が减弱することがある。 NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者、体重量が減少している患者（利尿薬使用患者を含む）、腎機能障害患者
リチウム	リチウム中毒を起こすことがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤で報告されている。 利尿薬を使用する場合には、リチウム毒性のリスクがさらに増加するおそれがある。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
シクロスポリン タリシロマイシン エリスロマイシン	Sacubitrilat 又はバルサルタンの曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。	OATP1B1 又は OATP1B3 を阻害することにより、sacubitrilat 及びバルサルタンの血中濃度を上昇させる可能性がある。
ビキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約 30 - 40% に低下したとの報告がある。本剤の作用が减弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。

11. 副作用

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

- 11.1 重大な副作用**
- 11.1.1 血管浮腫 (0.2%)**
舌、声門、喉頭の腫脹等を症状として、気道閉塞につながる血管浮腫があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。血管浮腫が消失しても再投与しないこと。[2.3参照]
 - 11.1.2 腎機能障害 (2.4%)、腎不全 (0.7%)**
[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 (4.0%)**
高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。[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⁽¹⁾ (頻度不明)、白血球減少⁽²⁾ (0.1%未満)、血小板減少⁽³⁾ (頻度不明)**
 - 11.1.7 間質性肺炎⁽⁴⁾ (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⁽⁵⁾ (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⁽⁶⁾ (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)⁽⁷⁾、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)⁽⁸⁾、多形紅斑⁽⁹⁾ (いずれも頻度不明)**
 - 11.1.11 天疱瘡⁽¹⁰⁾、類天疱瘡⁽¹¹⁾ (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⁽¹²⁾ (頻度不明)**
[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.3% 以上	0.3% 未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	—	咽頭炎 ⁽¹³⁾
血液およびリンパ系障害	—	貧血 ⁽¹⁴⁾ 、好酸球増多 ⁽¹⁵⁾	—
代謝および栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退 ⁽¹⁶⁾ 、低ナトリウム血症 ⁽¹⁷⁾	—
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 ⁽¹⁸⁾ 、味覚異常 ⁽¹⁹⁾ 、眠気 ⁽²⁰⁾ 、しびれ ⁽²¹⁾	—
耳および迷路障害	—	—	耳鳴 ⁽²²⁾
心臓障害	—	動悸 ⁽²³⁾ 、心房細動 ⁽²⁴⁾	頻脈 ⁽²⁵⁾
血管障害	起立性低血圧	—	ほてり ⁽²⁶⁾
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	—	—
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 ⁽²⁷⁾ 、便秘 ⁽²⁸⁾	嘔吐 ⁽²⁹⁾
皮膚および皮下組織障害	—	褥瘡疹 ⁽³⁰⁾	紅斑 ⁽³¹⁾ 、光線過敏症 ⁽³²⁾
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛 ⁽³³⁾ 、腰部疼痛 ⁽³⁴⁾	筋肉痛 ⁽³⁵⁾
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 ⁽³⁶⁾ 、口渇 ⁽³⁷⁾	浮腫 ⁽³⁸⁾ 、胸痛 ⁽³⁹⁾ 、発熱 ⁽⁴⁰⁾
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 ⁽⁴¹⁾ 、ALT 上昇 ⁽⁴²⁾ 、血中尿酸値上昇 ⁽⁴³⁾ 、BUN 上昇 ⁽⁴⁴⁾ 、血清クレアチニン上昇 ⁽⁴⁵⁾ 、血清カリウム値上昇 ⁽⁴⁶⁾ 、血糖値上昇 ⁽⁴⁷⁾ 、CK 上昇 ⁽⁴⁸⁾	ビリルビン値の上昇 ⁽⁴⁹⁾ 、LDH 上昇 ⁽⁵⁰⁾ 、血清コレステロール上昇 ⁽⁵¹⁾ 、血清総蛋白減少 ⁽⁵²⁾ 、ALP 上昇 ⁽⁵³⁾

注) バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

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

13.2 処置
著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。
なお、sacubitrilat 及びバルサルタンは血漿蛋白との結合率が高く、血液透析によって除去できない。[16.3参照]