

食事 運動 エンレスト



エンレストがもたらす高血圧治療の新たな選択肢



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

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

効能・効果
追加
高血圧症

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物) を投与中の患者、あるいは投与中止から36時間以内の患者 [5.1、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]

高血圧 患者さんの 想い

健康診断などで血圧が高いことを指摘され、減塩や運動を心
そんな高血圧患者さんが、降圧薬の服用を始めるときに抱く
“お薬を飲むからには、血圧が下がって



健康診断で血圧が高め
であることを指摘される

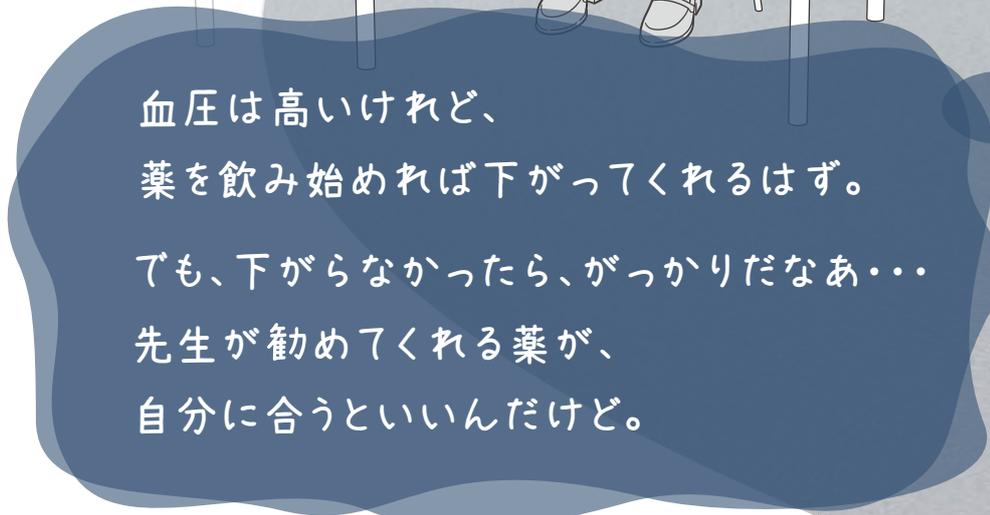
認め
不安
近く



しかし、好物のラーメンには
つい手が伸びてしまう



減塩と



血圧は高いけれど、
薬を飲み始めれば下がってくれるはず。
でも、下がらなかったら、がっかりだなあ・・・
先生が勧めてくれる薬が、
自分に合うといいんだけど。

がけても血圧が下がらない。

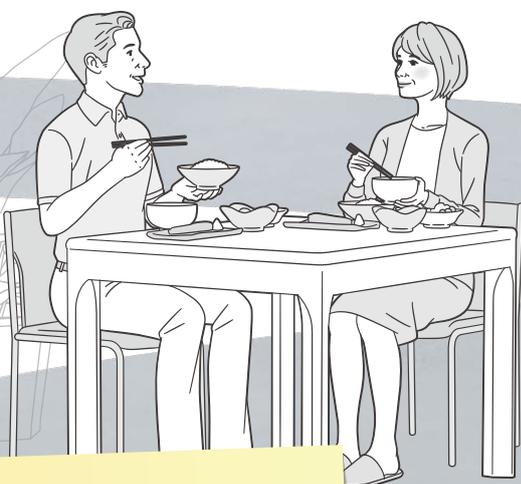
のは、

ほしい”という思いかもしれません。

監修：慶應義塾大学医学部 内科学教室 腎臓内分泌代謝内科 教授 **伊藤 裕** 先生

たくないものの、
を感じ始め、
のクリニックを受診

高血圧と診断され、
食事と運動の指導を受ける



60歳代 男性

- 診察室血圧: 158/94mmHg
- 合併症: なし
- BMI: 27.2kg/m²

運動を心がける。

生活習慣改善の成果が上がらないため、
降圧薬の開始が必要

**どの降圧薬を
処方されますか？**



血圧管理 状況

これまでの降圧治療で、
降圧目標※を達成した患者さんの割合は
21.3%でした。

※高血圧治療ガイドライン2019 (JSH2019) の降圧目標



診察室血圧が **130/80mmHg 未満** の患者



対象: 1999年～2005年にJapan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS)に登録された症例のうち、降圧薬を服用していた男女20,769例
方法: 収縮期血圧/拡張期血圧が140/90mmHg未満、130/85mmHg未満、130/80mmHg未満の患者の割合を解析した。

Asayama K, et al. J Hypertens 2019; 37: 652-3 より作図

■ 高血圧治療ガイドライン2019 (JSH2019)における降圧目標

	診察室血圧 (収縮期 / 拡張期)	家庭血圧 (収縮期 / 拡張期)
<ul style="list-style-type: none"> ● 75歳未満の成人*1 ● 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし) ● 冠動脈疾患患者 ● CKD患者 (尿蛋白陽性)*2 ● 糖尿病患者 ● 抗血栓薬服用中 	<130/80 mmHg	<125/75 mmHg
<ul style="list-style-type: none"> ● 75歳以上の高齢者*3 ● 脳血管障害患者 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、 または未評価) ● CKD患者 (尿蛋白陰性)*2 	<140/90 mmHg	<135/85 mmHg

*1: 未治療で診察室血圧130-139/80-89mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を開始または強化し、高リスク患者ではおおむね1ヵ月以上の生活習慣修正にて降圧しなければ、降圧薬治療の開始を含めて、最終的に130/80mmHg未満を目指す。すでに降圧薬治療中で130-139/80-89mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し、高リスク患者では降圧薬治療の強化を含めて、最終的に130/80mmHg未満を目指す。

*2: 随時尿で0.15g/gCr以上を蛋白尿陽性とする。

*3: 併存疾患などによって一般に降圧目標が130/80mmHg未満とされる場合、75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80mmHg未満を目指す。

降圧目標を達成する過程ならびに達成後も過降圧の危険性に注意する。過降圧は、到達血圧のレベルだけでなく、降圧幅や降圧速度、個人の病態によっても異なるので個別に判断する。

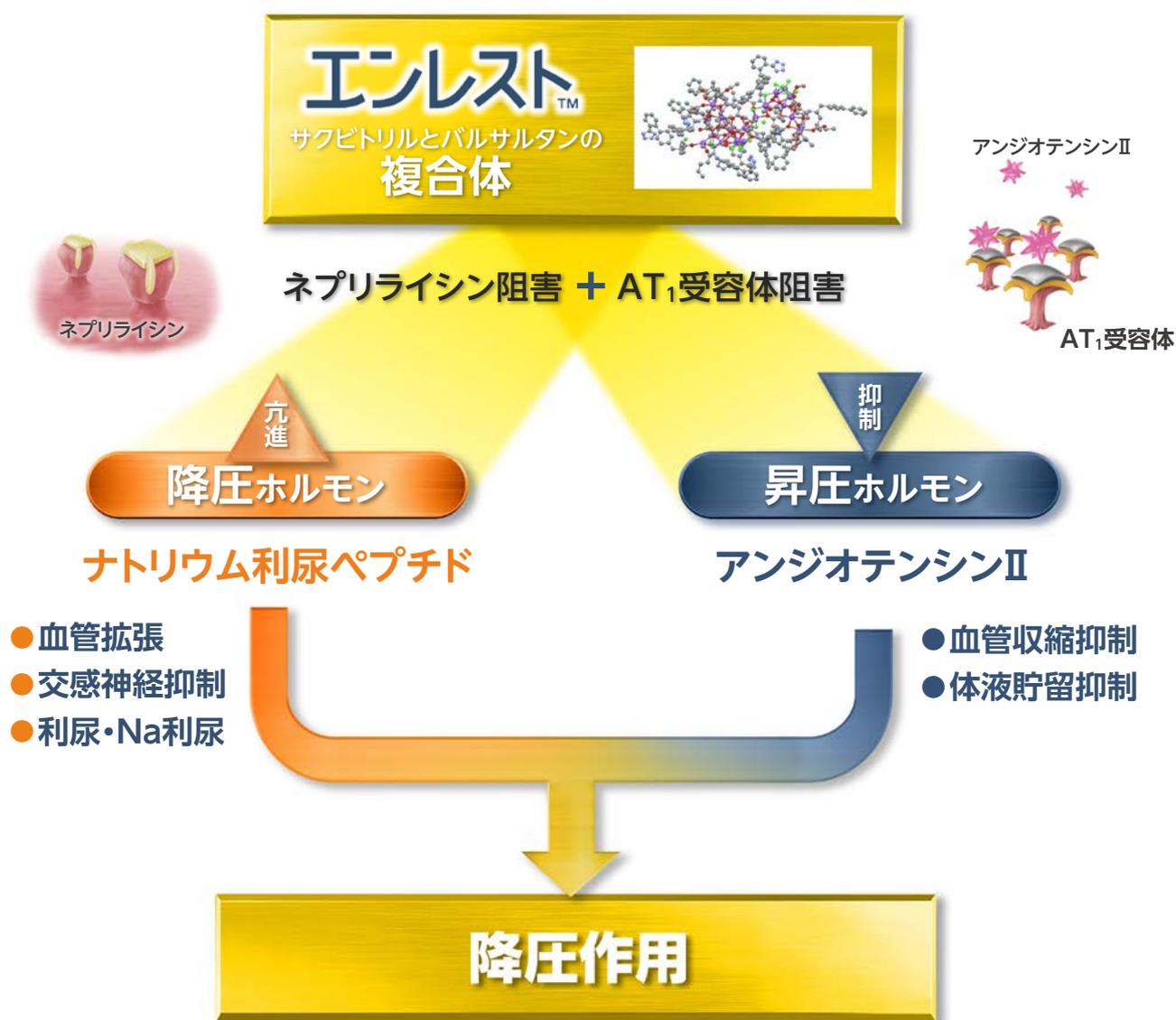
日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編) . 高血圧治療ガイドライン 2019, p.53, ライフサイエンス出版, 2019

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



Langenickel TH, Dole WP: Drug Discov Today Ther Strateg. 2012; 9 (4) : e131-e139
[利益相反] 本論文の著者はノバルティスの社員であり、ノバルティスの株式を所有する資格を有します。
Volpe M, et al.: Clin Sc (i Lond) . 2016;130 (2) : 57-77
[利益相反] 本研究および著作編集は、ノバルティスの支援を受けました。

「禁忌を含む使用上の注意」等はDI頁をご参照ください

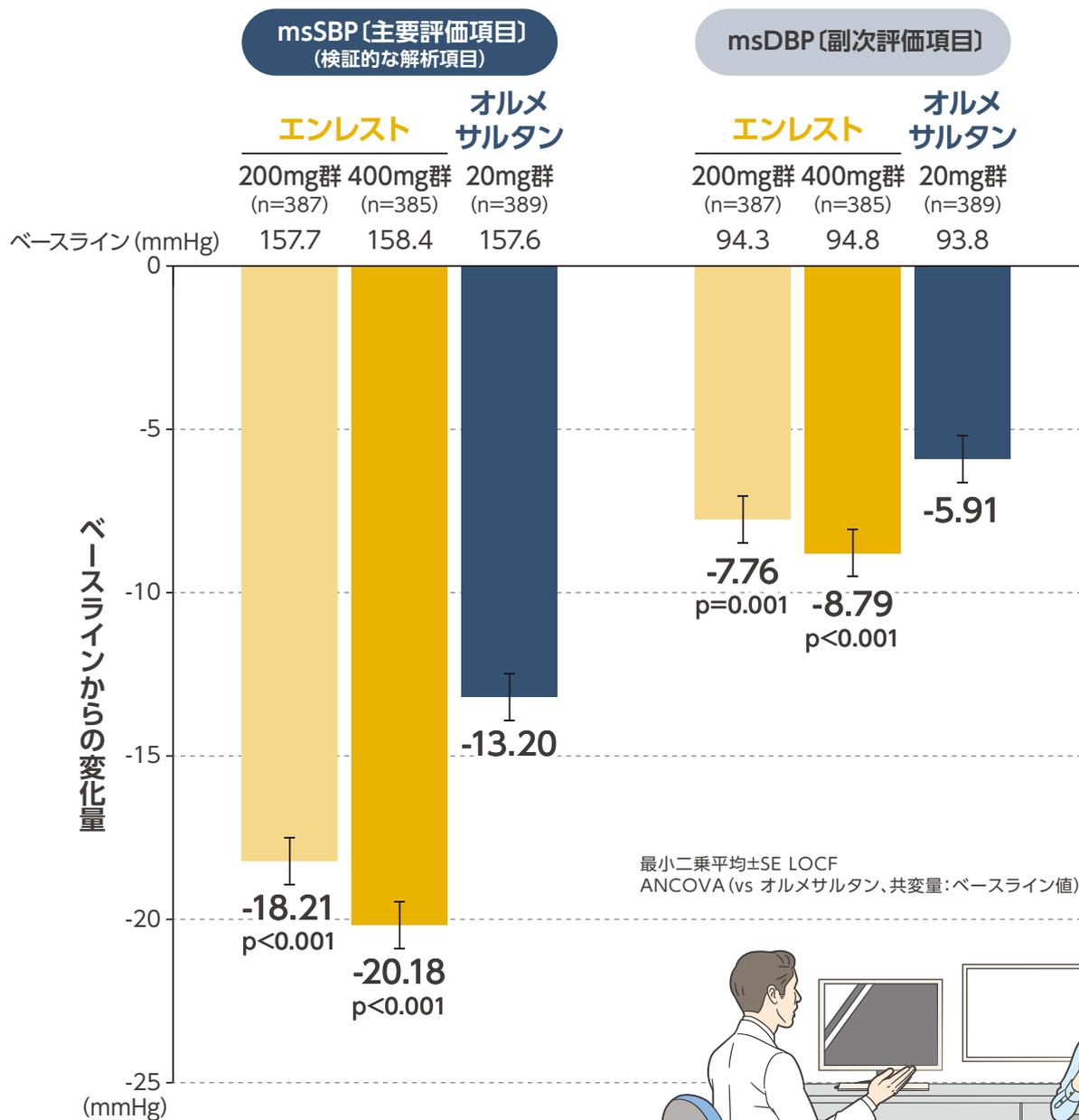
オルメサルタン対照二重盲検比較試験(国内第Ⅲ相臨床試験)

高血圧症におけるエンレストの臨床成績



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。

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



【非劣性の確認】

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: -5.01mmHg [95%信頼区間: -6.949, -3.061] (非劣性限界値: 2mmHg)

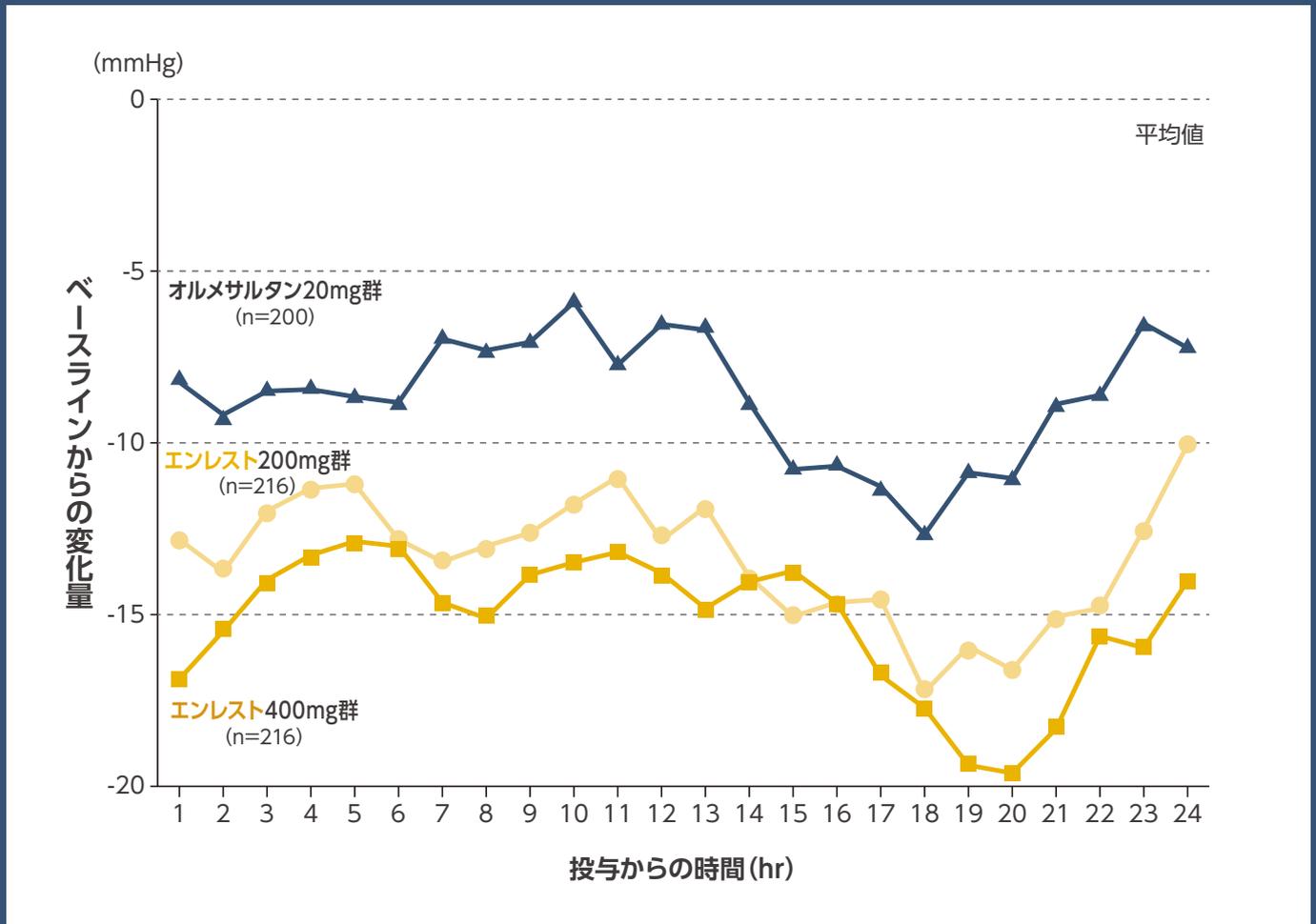




24時間自由行動下血圧測定※による収縮期血圧のベースラインからの変化量は、エンレストの投与によりオルメサルタンに比べ有意に低下し、下図のような推移を示しました。

※自由行動下血圧測定：ABPM (ambulatory blood pressure monitoring)

■ 最終評価時(8週時)のABPMによる24時間平均収縮期血圧 (maSBP) 変化量の推移 (FAS)



社内資料：日本人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 (国内第Ⅲ相試験、A1306試験) [承認時評価資料]

■ 最終評価時(8週時)のABPMによる24時間平均収縮期血圧 (maSBP) 変化量 (副次評価項目) (FAS)

最終評価時のmaSBPのベースラインからの変化量は、エンレスト200mg群で-13.44mmHg、400mg群で-14.99mmHgであり、オルメサルタン20mg群の-8.78mmHgと比較し、いずれも有意に低下しました (p<0.001、反復測定ANCOVA、共変量：ベースライン値、要因：投与群、投与後時間および投与群と投与後時間との交互作用)。

社内資料：日本人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 (国内第Ⅲ相試験、A1306試験) [承認時評価資料]

オルメサルタンの用法及び用量

通常、成人にはオルメサルタン メドキシニルとして10~20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5~10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。

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。

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。



高血圧症におけるエンレストの臨床成績

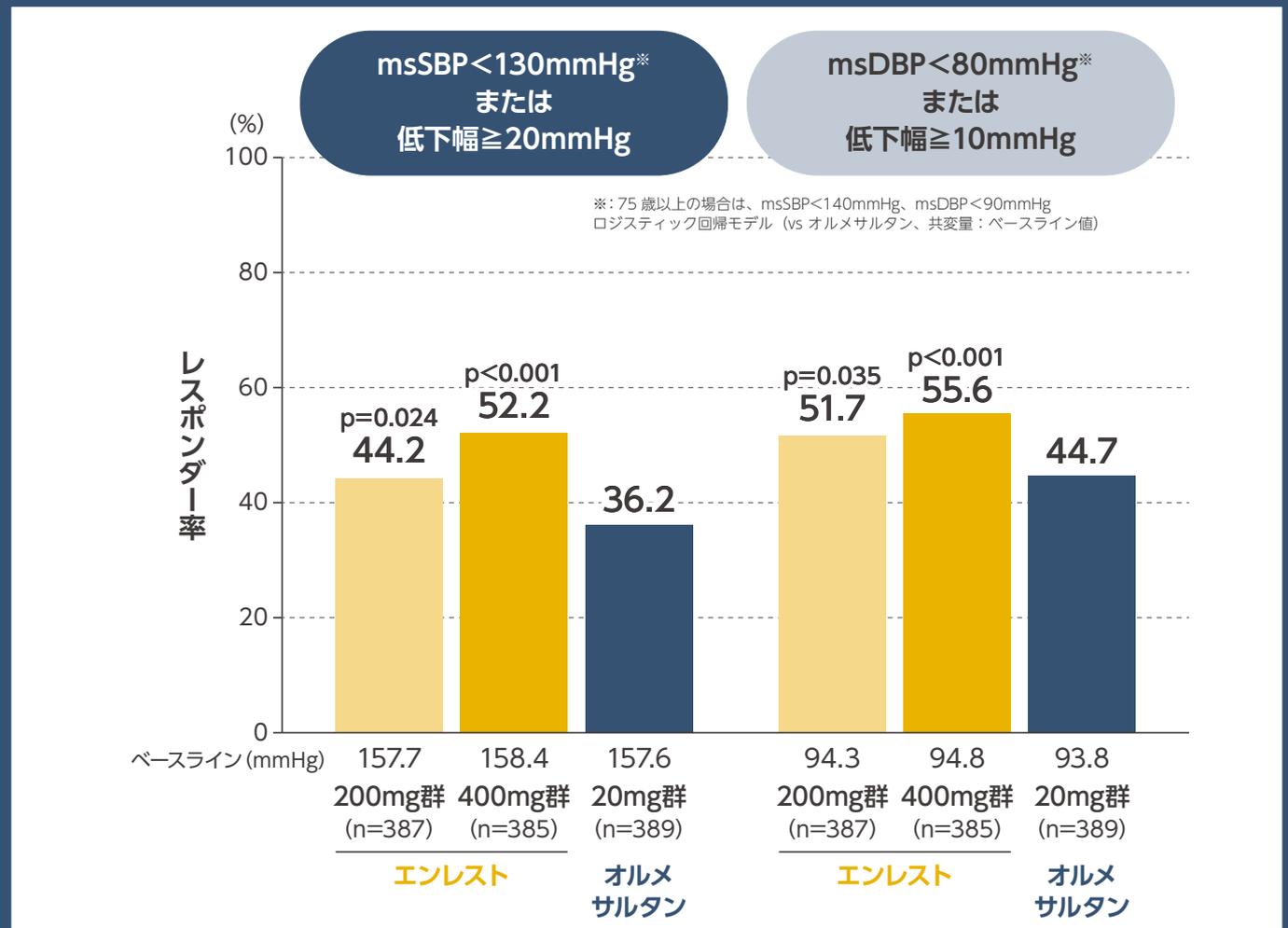


エンレスト投与によるレスポンド率^{*}は、以下の通りでした。

^{*}平均座位収縮期血圧 (msSBP) < 130mmHg または低下幅 \geq 20mmHg となった患者の割合および平均座位拡張期血圧 (msDBP) < 80mmHg または低下幅 \geq 10mmHg となった患者の割合

■ 最終評価時のレスポンド率 (FAS):「高血圧治療ガイドライン2019」の降圧目標に注目した事後解析

高血圧治療ガイドライン2019で降圧目標が改訂されたことを受け、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およびレスポンド率の事後解析を実施し、評価資料の一部として提出した。



社内資料: 日本人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 (国内第Ⅲ相試験、A1306 試験) [承認時評価資料]

試験デザイン

目的: 本態性高血圧患者を対象に、エンレスト200mgの降圧効果について、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に対する非劣性を確認し、優越性を検証する(検証試験)。

対象: 未治療^{*1}または降圧薬治療を受けている^{*2}日本人本態性高血圧患者 (FAS^{*3}およびSAF^{*4}ともに1,161例)

方法: 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

観察期(ウォッシュアウト)として、未治療患者では2週間、既治療患者では3~4週間、プラセボを投与した後、エンレスト200mg、同400mg(200mgから開始して1週後に400mgに増量)またはオルメサルタン20mgを1日1回、8週間投与。

評価項目: 【主要評価項目】最終評価時(8週時)の平均座位収縮期血圧(msSBP(トラフ値))のベースラインからの変化量

【副次評価項目】最終評価時の平均座位拡張期血圧(msDBP(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、昼間および夜間の自由行動下測定による平均収縮期血圧(maSBP)および拡張期血圧(maDBP)のベースラインからの変化量、最終評価時のmsSBP、msDBPのレスポンド率(msSBP: < 140mmHgまたは低下幅 \geq 20mmHg、msDBP: < 90mmHgまたは低下幅 \geq 10mmHg) など

^{*}1: 新たに本態性高血圧症と診断された患者または高血圧症の既往歴を有するが、少なくともスクリーニングの4週間前から降圧薬を使用していない患者で、スクリーニング時およびランダム化時の外来測定によるmsSBPが \geq 150mmHg、<180mmHg

^{*}2: 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、ランダム化時の外来測定によるmsSBPが \geq 150mmHg、<180mmHg、かつランダム化直前の来院時の外来測定によるmsSBPが \geq 140mmHg、<180mmHg

^{*}3: ランダム化されたすべての被験者 ^{*}4: ランダム化された被験者のうち治療期に試験薬を1回以上投与されたすべての被験者

オルメサルタンの用法及び用量

通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして10~20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5~10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。



副作用の発現割合は、
エンレスト200mg群4.7%、400mg群4.4%、
オルメサルタン20mg群4.4%でした。

副作用の発現状況

	発現例数 (%)		
	エンレスト		オルメサルタン20mg群 (n=389)
	200mg群 (n=387)	400mg群 (n=385)	
副作用	18 (4.7)	17 (4.4)	17 (4.4)
重篤な副作用	1 (0.3) ^a	1 (0.3) ^b	1 (0.3) ^c
投与中止に至った副作用	2 (0.5) ^d	2 (0.5) ^e	4 (1.0) ^f
死亡	0	0	0
いずれかの群で2例以上に発現した副作用：発現例数 (%)			
回転性めまい	2 (0.5)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
血圧上昇	0	0	2 (0.5)
高カリウム血症	2 (0.5)	1 (0.3)	0
体位性めまい	0	1 (0.3)	2 (0.5)
浮動性めまい	2 (0.5)	0	0
そう痒症	0	2 (0.5)	0

- a : くも膜下出血 1 例 d : 便秘、胃炎、悪心、くも膜下出血、各 1 件 (便秘、胃炎、悪心は同一症例に発現)
 b : 肝胆道系疾患 1 例 e : 肝胆道系疾患、そう痒症、各 1 例
 c : 白内障 1 例 f : 高血圧、不安定血圧、血圧上昇、血管浮腫、蕁麻疹、各 1 例 (血管浮腫、蕁麻疹は同一症例に発現)

社内資料：日本人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（国内第Ⅲ相試験、A1306 試験）[承認時評価資料]

解析計画：有効性評価項目はFASを主要な解析対象集団とした。また、欠損値はLOCFを用いて補完した。

【主要評価項目 (msSBPのベースラインからの変化量)】オルメサルタン20mgに対するエンレスト200mgの非劣性を確認し、非劣性が確認された場合に優越性を検証した。群間差 (エンレスト200mg群-オルメサルタン20mg群)=2mmHgを非劣性限界とし、投与群を要因とするANCOVA (共変量：ベースライン値)を用いて群間比較を実施した (有意水準は片側0.025)。優越性の検証は同ANCOVAを用いて群間比較を行った (有意水準は両側0.05)。

【副次評価項目】

- msDBPのベースラインからの変化量：投与群を要因とするANCOVA (共変量：ベースライン値)を用いて群間比較を実施した (有意水準は両側0.05)。
- msSBPのベースラインからの変化量：ABPMの1時間ごとの平均値を算出し、投与群、投与後時間および投与群と投与後時間との交互作用を要因とする反復測定ANCOVA (共変量：ベースライン値)を用いて群間比較を実施した。
- レスポンス率：ロジスティック回帰モデルを用いて群間比較を行った。msSBP/msDBPおよびmsSBPの解析では、msSBPのベースライン値を共変量とした。msDBPの解析では、msDBPのベースライン値を共変量とした。

【事後解析】「高血圧治療ガイドライン2019 (JSH2019)」で改訂された降圧目標^{※5}のうち、年齢 (75歳未満、75歳以上)別の目標値に注目したレスポンス率などを算出した。

※5：msSBPは75歳未満で<130mmHg、75歳以上で<140mmHg、msDBPは75歳未満で<80mmHg、75歳以上で<90mmHg (詳細はp.4参照)

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。

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 ril 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。

降圧目標達成を目指す高血圧治療に エンレストを幅広くお役立てください



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
収縮期血圧が有意に低下し、
非劣性が確認され、優越性が検証された
(p.6) (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.9) (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。

エンレストの 用法及び用量

高血圧症の開始用量は、1日1回 200mg

最大1日1回 400mgまで増量可能です

エンレスト 投与開始

1日1回 200mg

(年齢、症状により適宜増減)

患者さんの状態や他の降圧薬による治療状況などを考慮し、
1日1回100mgでの開始をご検討ください*

- 【低用量からの開始が必要な患者さん】
 - 軽重な減塩療法中の患者 ● 血液透析中の患者 ● 利尿降圧剤を服用中の患者
- 【低用量開始の考慮が必要な患者さん】
 - 重度腎機能障害患者 (eGFR<30mL/min/1.73m²) ● 高齢者
 - 中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B)



使用上の注意の詳細はDI表をご参照ください。

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。

※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。

保険適用上の留意事項 <エンレスト錠100mg・200mg>

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。

Drug Information

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)
サクビトリルバ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)

日本標準品分類番号	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		

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物) を投与中の患者、あるいは投与中止から36時間以内の患者 [5.1、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、特異性血管浮腫等) [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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
有効成分	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 56.551mg (サクビトリルバルサルタンとして 50mg; サクビトリル 24.3mg 及びバルサルタン 25.7mg に相当)	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 113.103mg (サクビトリルバルサルタンとして 100mg; サクビトリル 48.6mg 及びバルサルタン 51.4mg に相当)	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 226.206mg (サクビトリルバルサルタンとして 200mg; サクビトリル 97.2mg 及びバルサルタン 102.8mg に相当)
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、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: 6.0mm 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。

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]

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。

(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期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。 [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。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。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]

(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。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、サグビトリルの活性代謝物（sacubitrilat）及びバルサルタンの曝露量が、臨床用量投与時の曝露量の0.06倍及び0.72倍（ラット）並びに0.03倍及び2.04倍（ウサギ）に相当する用量から、胚・胎児致死（着床後死亡率の高値）及び催奇形性（水頭症）が認められたとの報告がある。また、バルサルタンの投与を受けた妊婦において、母体及び胎児への影響（自然流産、羊水過少、新生児腎機能障害等）が報告されている。[2.6、9.4参照]

9.6 授乳婦

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

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Contains warnings for combination with ACE inhibitors, ARBs, and diuretics.

10.2 併用注意（併用に注意すること）

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Contains detailed interaction warnings for various drugs like beta-blockers, calcium channel blockers, and diuretics.

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Contains warnings for NSAIDs, lithium, cyclosporin, and bisphosphonates.

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%)
11.1.2 腎機能障害 (2.4%)、腎不全 (0.7%)
11.1.3 低血圧 (8.8%)
11.1.4 高カリウム血症 (4.0%)
11.1.5 ショック (0.1%未満)、失神 (0.2%)、意識消失 (0.1%未満)
11.1.6 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明)
11.1.7 間質性肺炎 (0.1%未満)
11.1.8 低血糖 (頻度不明)
11.1.9 横紋筋融解症 (頻度不明)
11.1.10 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 症、多形紅斑 (いずれも頻度不明)
11.1.11 天疱瘡 (頻度不明)、類天疱瘡 (いずれも頻度不明)
11.1.12 肝炎 (頻度不明)
11.2 その他の副作用

Table with 4 columns: 副作用, 0.3%以上, 0.3%未満, 頻度不明. Lists various side effects like infection, anemia, and organ dysfunction.

注) バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

* 22. 包装

〈エンレスト錠 50mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10]	〈エンレスト錠 100mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10] 500錠 [瓶、バラ]	〈エンレスト錠 200mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10] 500錠 [10錠 (PTP) × 50]
--	--	--

* * 2021年9月改訂 (第4版) ●詳細につきましては製品の添付文書をご覧ください。

* 2021年8月改訂 (第3版) ●添付文書の改訂にご留意下さい。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

提携

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー



製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

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

提携
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先
大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840