エンレスト錠50mg，同錠100mg，同錠200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯は「2.5 臨床に関する概括評価」参照。

2 開発の経緯

開発の経緯図を Figure 2-1 に示す。

Figure 2-1　開発の経緯図

試験項目				実施国
品質	物理的化学的性質			外国
	規格及び試験方法		原薬	外国
			製剤	外国
	安定性		原薬	外国
			製剤	外国
薬理	効力を裏付ける試験			外国
	副次的薬理試験			外国
	安全性薬理試験			外国
薬物動態	吸収			外国
	分布			外国
	代謝			外国
	排泄			外国
毒性	単回投与毒性試験			外国
	反復投与毒性試験			外国
	遺伝毒性試験			外国
	がん原性試験			外国
	生殖発生毒性試験			外国
	局所刺激性試験			外国
	その他の毒性試験			外国
臨床	バイオアベイラビリティ試験		B2107試験	外国
	健康被験者における薬物動態（PK）試験		A1101試験	国内
	内因性要因を検討したPK試験		A2204試験	外国
			A2205試験	外国
			B2203試験	外国
			B2109試験	外国
	外因性要因を検討したPK試験		B2122試験	外国
	特別な試験（QT/QTc評価試験）		B2123試験	外国
	比較対照試験	第Ⅲ相	B1301試験	国内
			B2314試験	外国
			D2301試験	国際共同
		第Ⅱ相	B2228試験	外国

[redacted]

評価資料のみ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目　　次

目　　次 2
1　外国における使用状況等 3
2　外国の添付文書等の概要 3

1 外国における使用状況等

本剤は 2015 年 7 月に米国で承認されて以降，2019 年 6 月現在，米国及び EU を含む世界 100 ヵ国以上で承認されている。主要国での承認状況を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名/地域	承認年月	効能・効果
米国	2015 年 7 月	駆出率の低下を伴う慢性心不全（NYHA 心機能分類クラス II～IV）の患者における心血管死及び心不全による入院のリスク軽減。 通常，ACE 阻害薬又は他の ARB の代わりに，その他の心不全治療の併用下で投与する。
EU	2015 年 11 月	駆出率の低下を伴う症候性慢性心不全

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート（CDS/ Core Data Sheet，20[redacted]年[redacted]月改訂），米国の添付文書（2018 年 11 月改訂）の原文及び和訳概要，並びに EU 共通の添付文書（2019 年 5 月改訂）の原文及び和訳概要を添付する。

[redacted]

ENTRESTO® (sacubitril/valsartan)
50, 100, 200 mg film-coated tablets

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

＊以下，P2～20は削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ENTRESTO safely and effectively. See full prescribing information for ENTRESTO.

ENTRESTO® (sacubitril and valsartan) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

WARNING: FETAL TOXICITY
See full prescribing information for complete boxed warning.
- **When pregnancy is detected, discontinue ENTRESTO as soon as possible. (5.1)**
- **Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus. (5.1)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ENTRESTO is a combination of sacubitril, a neprilysin inhibitor, and valsartan, an angiotensin II receptor blocker, indicated to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with chronic heart failure (NYHA Class II-IV) and reduced ejection fraction. (1.1)

ENTRESTO is usually administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other ARB. (1.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended starting dose of ENTRESTO is 49/51 mg (sacubitril/valsartan) twice-daily. Double the dose of ENTRESTO after 2 to 4 weeks to the target maintenance dose of 97/103 mg (sacubitril/valsartan) twice-daily, as tolerated by the patient. (2.1)
- Reduce the starting dose to 24/26 mg (sacubitril/valsartan) twice-daily for:
  - patients not currently taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker (ARB) or previously taking a low dose of these agents (2.2)
  - patients with severe renal impairment (2.3)
  - patients with moderate hepatic impairment (2.4)

  Double the dose of ENTRESTO every 2 to 4 weeks to the target maintenance dose of 97/103 mg (sacubitril/valsartan) twice-daily, as tolerated by the patient. (2.2, 2.3, 2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Film-coated tablets (sacubitril/valsartan): 24/26 mg; 49/51 mg; 97/103 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Hypersensitivity to any component. (4)
- History of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy. (4)
- Concomitant use with ACE inhibitors. (4, 7.1)
- Concomitant use with aliskiren in patients with diabetes. (4, 7.1)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Observe for signs and symptoms of angioedema and hypotension. (5.2, 5.3)
- Monitor renal function and potassium in susceptible patients. (5.4, 5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Adverse reactions occurring ≥ 5% are hypotension, hyperkalemia, cough, dizziness, and renal failure. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Dual blockade of the renin-angiotensin system: Do not use with an ACEi, do not use with aliskiren in patients with diabetes, and avoid use with an ARB. (4, 7.1)
- Potassium-sparing diuretics: May lead to increased serum potassium. (7.2)
- NSAIDs: May lead to increased risk of renal impairment. (7.3)
- Lithium: Increased risk of lithium toxicity. (7.4)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Breastfeeding or drug should be discontinued. (8.2)
- Severe Hepatic Impairment: Use not recommended. (2.4, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: FETAL TOXICITY
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Heart Failure
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing
2.2 Dose Adjustment for Patients Not Taking an ACE inhibitor or ARB or Previously Taking Low Doses of These Agents
2.3 Dose Adjustment for Severe Renal Impairment
2.4 Dose Adjustment for Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Fetal Toxicity
5.2 Angioedema
5.3 Hypotension
5.4 Impaired Renal Function
5.5 Hyperkalemia
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System
7.2 Potassium-Sparing Diuretics
7.3 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2 Inhibitors)
7.4 Lithium
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: FETAL TOXICITY

- **When pregnancy is detected, discontinue ENTRESTO as soon as possible (5.1)**
- **Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus (5.1)**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Heart Failure

ENTRESTO is indicated to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients with chronic heart failure (NYHA Class II-IV) and reduced ejection fraction.

ENTRESTO is usually administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other ARB.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing

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 Contraindications (4) and Drug Interactions (7.1)]*.

The recommended starting dose of ENTRESTO is 49/51 mg 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.

2.2 Dose Adjustment for Patients Not Taking an ACE inhibitor or ARB or Previously Taking Low Doses of These Agents

A starting dose of 24/26 mg twice-daily is recommended for patients not currently taking an ACE inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ARB) and for patients previously taking low doses of these agents. Double the dose of ENTRESTO every 2 to 4 weeks to the target maintenance dose of 97/103 mg twice daily, as tolerated by the patient.

2.3 Dose Adjustment for Severe Renal Impairment

A starting dose of 24/26 mg twice-daily is recommended for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2). Double the dose of ENTRESTO every 2 to 4 weeks to the target maintenance dose of 97/103 mg twice daily, as tolerated by the patient.

No starting dose adjustment is needed for mild or moderate renal impairment.

2.4 Dose Adjustment for Hepatic Impairment

A starting dose of 24/26 mg twice-daily is recommended for patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification). Double the dose of ENTRESTO every 2 to 4 weeks to the target maintenance dose of 97/103 mg twice daily, as tolerated by the patient.

No starting dose adjustment is needed for mild hepatic impairment.

Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ENTRESTO is supplied as unscored, ovaloid, film-coated tablets in the following strengths:

ENTRESTO 24/26 mg, (sacubitril 24 mg and valsartan 26 mg) are violet white and debossed with “NVR” on one side and “LZ” on the other side.

ENTRESTO 49/51 mg, (sacubitril 49 mg and valsartan 51 mg) are pale yellow and debossed with “NVR” on one side and “L1” on the other side.

ENTRESTO 97/103 mg, (sacubitril 97 mg and valsartan 103 mg) are light pink and debossed with “NVR” on one side and “L11” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

ENTRESTO is contraindicated:

- in patients with hypersensitivity to any component
- in patients with a history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- with concomitant use of ACE inhibitors. Do not administer within 36 hours of switching from or to an ACE inhibitor *[see Drug Interactions (7.1)]*
- with concomitant use of aliskiren in patients with diabetes *[see Drug Interactions (7.1)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Fetal Toxicity

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. 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 pregnant woman of the potential risk to the fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

5.2 Angioedema

ENTRESTO may cause angioedema. In the double-blind period of PARADIGM-HF, 0.5% of patients treated with ENTRESTO and 0.2% of patients treated with enalapril had angioedema *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If angioedema occurs, discontinue ENTRESTO immediately, provide appropriate therapy, and monitor for airway compromise. ENTRESTO must not be re-administered. In cases of confirmed angioedema where swelling has been confined to the face and lips, the condition has generally resolved without treatment, although antihistamines have been useful in relieving symptoms.

Angioedema associated with laryngeal edema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx, likely to cause airway obstruction, administer appropriate therapy, e.g., subcutaneous epinephrine/adrenaline solution 1:1000 (0.3 mL to 0.5 mL) and take measures necessary to ensure maintenance of a patent airway.

ENTRESTO has been associated with a higher rate of angioedema in Black than in non-Black patients.

Patients with a prior history of angioedema may be at increased risk of angioedema with ENTRESTO *[see Adverse Reactions (6.1)]*. ENTRESTO must not be used in patients with a known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy *[see Contraindications (4)]*. ENTRESTO should not be used in patients with hereditary angioedema.

5.3 Hypotension

ENTRESTO lowers blood pressure and may cause symptomatic hypotension. Patients with an activated renin-angiotensin system, such as volume- and/or salt-depleted patients (e.g., those being treated with high doses of diuretics), are at greater risk. In the double-blind period of PARADIGM-HF, 18% of patients treated with ENTRESTO and 12% of patients treated with enalapril reported hypotension as an adverse event *[see Adverse Reactions (6.1)]*, with hypotension reported as a serious adverse event in approximately 1.5% of patients in both treatment arms. Correct volume or salt depletion prior to administration of ENTRESTO or start at a lower dose. If hypotension occurs, consider dose adjustment of diuretics, concomitant antihypertensive drugs, and treatment of other causes of hypotension (e.g., hypovolemia). If hypotension persists despite such measures, reduce the dosage or temporarily discontinue ENTRESTO. Permanent discontinuation of therapy is usually not required.

5.4 Impaired Renal Function

As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), decreases in renal function may be anticipated in susceptible individuals treated with ENTRESTO. In the double-blind period of PARADIGM-HF, 5% of patients in both the ENTRESTO and enalapril groups reported renal failure as an adverse event *[see Adverse Reactions*

(6.1)]. In patients whose renal function depends upon the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g., patients with severe congestive heart failure), treatment with ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists has been associated with oliguria, progressive azotemia and, rarely, acute renal failure and death. Closely monitor serum creatinine, and down-titrate or interrupt ENTRESTO in patients who develop a clinically significant decrease in renal function *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

As with all drugs that affect the RAAS, ENTRESTO may increase blood urea and serum creatinine levels in patients with bilateral or unilateral renal artery stenosis. In patients with renal artery stenosis, monitor renal function.

5.5 Hyperkalemia

Through its actions on the RAAS, hyperkalemia may occur with ENTRESTO. In the double-blind period of PARADIGM-HF, 12% of patients treated with ENTRESTO and 14% of patients treated with enalapril reported hyperkalemia as an adverse event *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor serum potassium periodically and treat appropriately, especially in patients with risk factors for hyperkalemia such as severe renal impairment, diabetes, hypoaldosteronism, or a high potassium diet. Dosage reduction or interruption of ENTRESTO may be required *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

Clinically significant adverse reactions that appear in other sections of the labeling include:

- Angioedema *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypotension *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Impaired Renal Function *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In the PARADIGM-HF trial, subjects were required to complete sequential enalapril and ENTRESTO run-in periods of (median) 15 and 29 days, respectively, prior to entering the randomized double-blind period comparing ENTRESTO and enalapril. During the enalapril run-in period, 1,102 patients (10.5%) were permanently discontinued from the study, 5.6% because of an adverse event, most commonly renal dysfunction (1.7%), hyperkalemia (1.7%) and hypotension (1.4%). During the ENTRESTO run-in period, an additional 10.4% of patients permanently discontinued treatment, 5.9% because of an adverse event, most commonly renal dysfunction (1.8%), hypotension (1.7%) and hyperkalemia (1.3%). Because of this run-in design, the adverse reaction rates described below are lower than expected in practice.

In the double-blind period, safety was evaluated in 4,203 patients treated with ENTRESTO and 4,229 treated with enalapril. In PARADIGM-HF, patients randomized to ENTRESTO received treatment for up to 4.3 years, with a median duration of exposure of 24 months; 3,271 patients were treated for more than one year. Discontinuation of therapy because of an adverse event during the double-blind period occurred in 450 (10.7%) of ENTRESTO treated patients and 516 (12.2%) of patients receiving enalapril.

Adverse reactions occurring at an incidence of ≥ 5% in patients who were treated with ENTRESTO in the double-blind period are shown in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients Treated with ENTRESTO in the Double-Blind Period

	ENTRESTO (n = 4,203) %	**Enalapril (n = 4,229) %**
Hypotension	18	12
Hyperkalemia	12	14

Cough	9	13
Dizziness	6	5
Renal failure/acute renal failure	5	5

In the PARADIGM-HF trial, the incidence of angioedema was 0.1% in both the enalapril and ENTRESTO run-in periods. In the double-blind period, the incidence of angioedema was higher in patients treated with ENTRESTO than enalapril (0.5% and 0.2%, respectively). The incidence of angioedema in Black patients was 2.4% with ENTRESTO and 0.5% with enalapril *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Orthostasis was reported in 2.1% of patients treated with ENTRESTO compared to 1.1% of patients treated with enalapril during the double-blind period of PARADIGM-HF. Falls were reported in 1.9% of patients treated with ENTRESTO compared to 1.3% of patients treated with enalapril.

Laboratory Abnormalities

Hemoglobin and Hematocrit

Decreases in hemoglobin/hematocrit of > 20% were observed in approximately 5% of both ENTRESTO- and enalapril-treated patients in the double-blind period in PARADIGM-HF.

Serum Creatinine

Increases in serum creatinine of > 50% were observed in 1.4% of patients in the enalapril run-in period and 2.2% of patients in the ENTRESTO run-in period. During the double-blind period, approximately 16% of both ENTRESTO- and enalapril-treated patients had increases in serum creatinine of > 50%.

Serum Potassium

Potassium concentrations > 5.5 mEq/L were observed in approximately 4% of patients in both the enalapril and ENTRESTO run-in periods. During the double-blind period, approximately 16% of both ENTRESTO- and enalapril-treated patients had potassium concentrations > 5.5 mEq/L.

6.2 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been reported in postmarketing experience. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hypersensitivity including rash, pruritus, and anaphylactic reaction

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Concomitant use of ENTRESTO with an ACE inhibitor is contraindicated because of the increased risk of angioedema *[see Contraindications (4)]*.

Avoid use of ENTRESTO with an ARB, because ENTRESTO contains the angiotensin II receptor blocker valsartan.

The concomitant use of ENTRESTO with aliskiren is contraindicated in patients with diabetes *[see Contraindications (4)]*. Avoid use with aliskiren in patients with renal impairment (eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2).

7.2 Potassium-Sparing Diuretics

As with other drugs that block angiotensin II or its effects, concomitant use of potassium-sparing diuretics (e.g., spironolactone, triamterene, amiloride), potassium supplements, or salt substitutes containing potassium may lead to increases in serum potassium *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

7.3 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2 Inhibitors)

In patients who are elderly, volume-depleted (including those on diuretic therapy), or with compromised renal function, concomitant use of NSAIDs, including COX-2 inhibitors, with ENTRESTO may result in worsening of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Monitor renal function periodically.

7.4 Lithium

Increases in serum lithium concentrations and lithium toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin II receptor antagonists. Monitor serum lithium levels during concomitant use with ENTRESTO.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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. 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. 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 pregnant woman of the potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

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.

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.

Data

Animal Data

ENTRESTO treatment during organogenesis resulted in increased embryo-fetal lethality in rats at doses ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/day (≤ 0.14 [LBQ657, the active metabolite] and 1.5 [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 ≥ 5 mg sacubitril/5 mg valsartan/kg/day (4-fold and 0.06-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 ≥ 5 mg sacubitril/5 mg valsartan/kg/day. The adverse embryo-fetal effects of ENTRESTO are attributed to the angiotensin receptor antagonist activity.

Pre- and postnatal development studies in rats at sacubitril doses up to 750 mg/kg/day (4.5-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.

8.2 Lactation

Risk Summary

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. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from exposure to sacubitril/valsartan, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with ENTRESTO.

Data

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.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

No relevant pharmacokinetic differences have been observed in elderly (≥ 65 years) or very elderly (≥ 75 years) patients compared to the overall population *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is required when administering ENTRESTO to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification). The recommended starting dose in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) is 24/26 mg twice daily. The use of ENTRESTO in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C classification) is not recommended, as no studies have been conducted in these patients *[see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73 m^2) to moderate (eGFR 30 to 60 mL/min/1.73 m^2) renal impairment. The recommended starting dose in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) is 24/26 mg twice daily *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Limited data are available with regard to overdosage in human subjects with ENTRESTO. In healthy volunteers, a single dose of ENTRESTO 583 mg sacubitril/617 mg valsartan, and multiple doses of 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 days) have been studied and were well tolerated.

Hypotension is the most likely result of overdosage due to the blood pressure lowering effects of ENTRESTO. Symptomatic treatment should be provided.

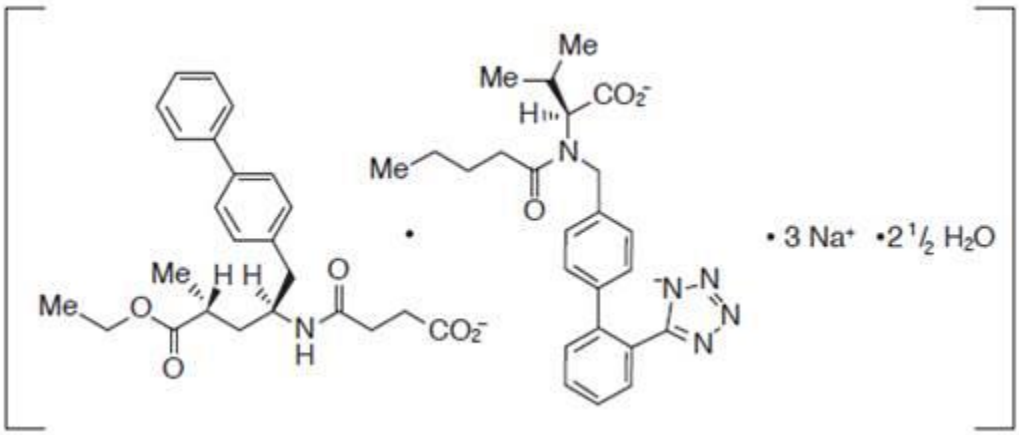
ENTRESTO is unlikely to be removed by hemodialysis because of high protein binding.

11 DESCRIPTION

ENTRESTO (sacubitril and valsartan) is a combination of a neprilysin inhibitor and an angiotensin II receptor blocker.

ENTRESTO contains a complex comprised of anionic forms of sacubitril and valsartan, sodium cations, and water molecules in the molar ratio of 1:1:3:2.5, respectively. Following oral administration, the complex dissociates into sacubitril (which is further metabolized to LBQ657) and valsartan. The complex is chemically described as Octadecasodiumhexakis(4-{[(1S,3R)-1-([1,1´-biphenyl]-4-ylmethyl)-4-ethoxy-3-methyl-4-oxobutyl]amino}-4-oxobutanoate)hexakis(N-pentanoyl-N-{[2´-(1H-tetrazol-1-id-5-yl)[1,1´-biphenyl]-4-yl]methyl}-L-valinate)—water (1/15).

Its empirical formula (hemipentahydrate) is $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3$ 2.5 H_2O. Its molecular mass is 957.99 and its schematic structural formula is:



ENTRESTO is available as film-coated tablets for oral administration, containing 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan; 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan; and 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan. The tablet inactive ingredients are microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, crospovidone, magnesium stearate (vegetable origin), talc, and colloidal silicon dioxide. The film-coat inactive ingredients are hypromellose, titanium dioxide (E 171), Macrogol 4000, talc, and iron oxide red (E 172). The film-coat for the 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan tablet and the 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan tablet also contains iron oxide black (E 172). The film-coat for the 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan tablet contains iron oxide yellow (E 172).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ENTRESTO contains a neprilysin inhibitor, sacubitril, and an angiotensin receptor blocker, valsartan. ENTRESTO inhibits neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) via LBQ657, the active metabolite of the prodrug sacubitril, and blocks the angiotensin II type-1 (AT_1) receptor via valsartan. The cardiovascular and renal effects of ENTRESTO in heart failure patients are attributed to the increased levels of peptides that are degraded by neprilysin, such as natriuretic peptides, by LBQ657, and the simultaneous inhibition of the effects of angiotensin II by valsartan. Valsartan inhibits the effects of angiotensin II by selectively blocking the AT_1 receptor, and also inhibits angiotensin II-dependent aldosterone release.

12.2 Pharmacodynamics

The pharmacodynamic effects of ENTRESTO were evaluated after single and multiple dose administrations in healthy subjects and in patients with heart failure, and are consistent with simultaneous neprilysin inhibition and renin-angiotensin system blockade. In a 7-day valsartan-controlled study in patients with reduced ejection fraction (HFrEF), administration of ENTRESTO resulted in a significant non-sustained increase in natriuresis, increased urine cGMP, and decreased plasma MR-proANP and NT-proBNP compared to valsartan.

In a 21-day study in HFrEF patients, ENTRESTO significantly increased urine ANP and cGMP and plasma cGMP, and decreased plasma NT-proBNP, aldosterone and endothelin-1. ENTRESTO also blocked the AT_1-receptor as evidenced by increased plasma renin activity and plasma renin concentrations. In PARADIGM-HF, ENTRESTO decreased plasma NT-proBNP (not a neprilysin substrate) and increased plasma BNP (a neprilysin substrate) and urine cGMP compared with enalapril.

QT Prolongation: In a thorough QTc clinical study in healthy male subjects, single doses of ENTRESTO 194 mg sacubitril/206 mg valsartan and 583 mg sacubitril/617 mg valsartan had no effect on cardiac repolarization.

Amyloid-β: Neprilysin is one of multiple enzymes involved in the clearance of amyloid-β (Aβ) from the brain and cerebrospinal fluid (CSF). Administration of ENTRESTO 194 mg sacubitril/206 mg valsartan once-daily for 2 weeks to healthy subjects was associated with an increase in CSF $A\beta_{1-38}$ compared to placebo; there were no changes in concentrations of CSF $A\beta_{1-40}$ or CSF $A\beta_{1-42}$. The clinical relevance of this finding is unknown *[see Nonclinical Toxicology (13)]*.

Blood Pressure: Addition of a 50 mg single dose of sildenafil to ENTRESTO at steady state (194 mg sacubitril/206 mg valsartan once daily for 5 days) in patients with hypertension was associated with additional blood pressure (BP) reduction (~ 5/4 mmHg, systolic/diastolic BP) compared to administration of ENTRESTO alone.

Co-administration of ENTRESTO did not significantly alter the BP effect of intravenous nitroglycerin.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration, ENTRESTO dissociates into sacubitril and valsartan. Sacubitril is further metabolized to LBQ657. The peak plasma concentrations of sacubitril, LBQ657, and valsartan are reached in 0.5 hours, 2 hours, and 1.5 hours, respectively. The oral absolute bioavailability of sacubitril is estimated to be ≥ 60%. The valsartan in ENTRESTO is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations; 26 mg, 51 mg, and 103 mg of valsartan in ENTRESTO is equivalent to 40 mg, 80 mg, and 160 mg of valsartan in other marketed tablet formulations, respectively.

Following twice-daily dosing of ENTRESTO, steady state levels of sacubitril, LBQ657, and valsartan are reached in 3 days. At steady state, sacubitril and valsartan do not accumulate significantly, whereas LBQ657 accumulates by 1.6-fold. ENTRESTO administration with food has no clinically significant effect on the systemic exposures of sacubitril, LBQ657, or valsartan. Although there is a decrease in exposure to valsartan when ENTRESTO is administered with food, this decrease is not accompanied by a clinically significant reduction in the therapeutic effect. ENTRESTO can therefore be administered with or without food.

Distribution

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma proteins (94% to 97%). Based on the comparison of plasma and CSF exposures, LBQ657 crosses the blood brain barrier to a limited extent (0.28%). The average apparent volumes of distribution of valsartan and sacubitril are 75 and 103 L, respectively.

Metabolism

Sacubitril is readily converted to LBQ657 by esterases; LBQ657 is not further metabolized to a significant extent. Valsartan is minimally metabolized; only about 20% of the dose is recovered as metabolites. A hydroxyl metabolite has been identified in plasma at low concentrations (< 10%).

Elimination

Following oral administration, 52% to 68% of sacubitril (primarily as LBQ657) and ~ 13% of valsartan and its metabolites are excreted in urine; 37% to 48% of sacubitril (primarily as LBQ657), and 86% of valsartan and its metabolites are excreted in feces. Sacubitril, LBQ657, and valsartan are eliminated from plasma with a mean elimination half-life ($T_{1/2}$) of approximately 1.4 hours, 11.5 hours, and 9.9 hours, respectively.

Linearity/Nonlinearity

The pharmacokinetics of sacubitril, LBQ657, and valsartan were linear over an ENTRESTO dose range of 24 mg sacubitril/26 mg valsartan to 194 mg sacubitril/206 mg valsartan.

Drug Interactions:

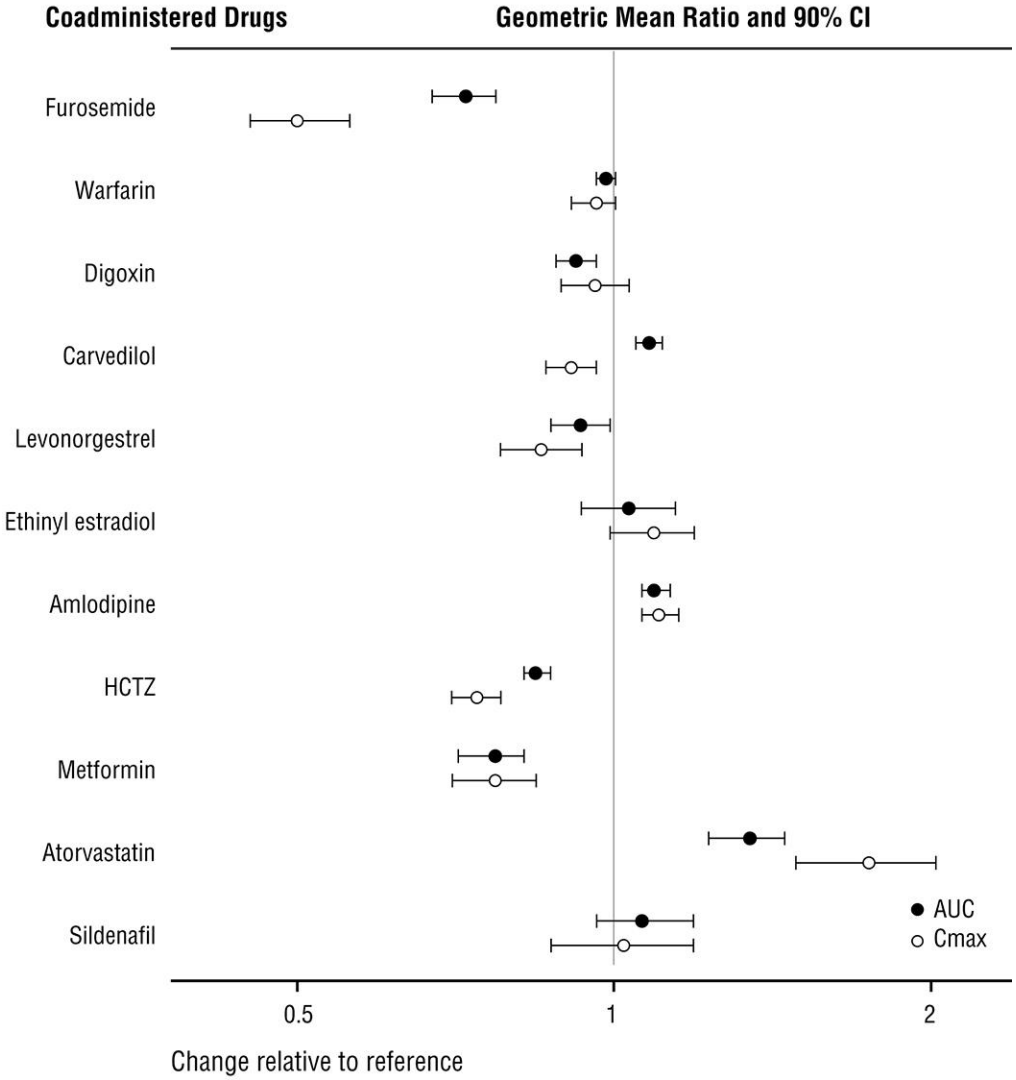
Effect of Co-administered Drugs on ENTRESTO:

Because CYP450 enzyme-mediated metabolism of sacubitril and valsartan is minimal, coadministration with drugs that impact CYP450 enzymes is not expected to affect the pharmacokinetics of ENTRESTO. Dedicated drug interaction studies demonstrated that coadministration of furosemide, warfarin, digoxin, carvedilol, a combination of levonorgestrel/ethinyl estradiol, amlodipine, omeprazole, hydrochlorothiazide (HCTZ), metformin, atorvastatin, and sildenafil, did not alter the systemic exposure to sacubitril, LBQ657 or valsartan.

Effect of ENTRESTO on Co-administered Drugs:

In vitro data indicate that sacubitril inhibits OATP1B1 and OATP1B3 transporters. The effects of ENTRESTO on the pharmacokinetics of coadministered drugs are summarized in Figure 1.

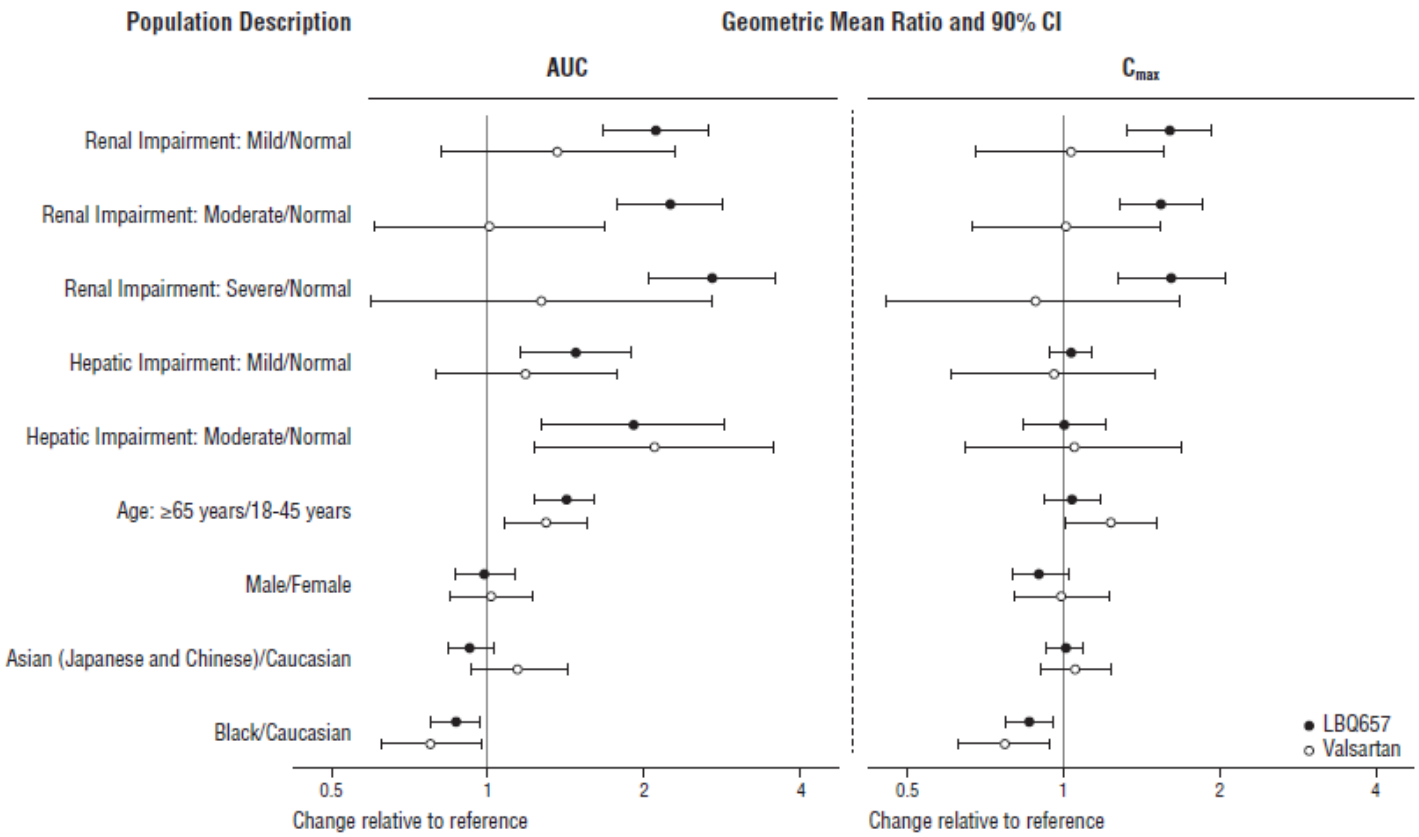
Figure 1: Effect of ENTRESTO on Pharmacokinetics of Coadministered Drugs



Specific Populations

Effect of specific populations on the pharmacokinetics of LBQ657 and valsartan are shown in Figure 2.

Figure 2: Pharmacokinetics of ENTRESTO in Specific Populations



Note: Child-Pugh Classification was used for hepatic impairment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis and Mutagenesis

Carcinogenicity studies conducted in mice and rats with sacubitril and valsartan did not identify any carcinogenic potential for ENTRESTO. The LBQ657 C_{max} at the high dose (HD) of 1200 mg/kg/day in male and female mice was, respectively, 14 and 16 times that in humans at the MRHD. The LBQ657 C_{max} in male and female rats at the HD of 400 mg/kg/day was, respectively, 1.7 and 3.5 times that at the MRHD. The doses of valsartan studied (high dose of 160 and 200 mg/kg/day in mice and rats, respectively) were about 4 and 10 times, respectively, the MRHD on a mg/m^2 basis.

Mutagenicity and clastogenicity studies conducted with ENTRESTO, sacubitril, and valsartan did not reveal any effects at either the gene or chromosome level.

Impairment of Fertility

ENTRESTO did not show any effects on fertility in rats up to a dose of 73 mg sacubitril/77 mg valsartan/kg/day (≤ 1.0-fold and ≤ 0.18-fold the MRHD on the basis of the AUCs of valsartan and LBQ657, respectively).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

The effects of ENTRESTO on amyloid-β concentrations in CSF and brain tissue were assessed in young (2 to 4 years old) cynomolgus monkeys treated with ENTRESTO (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/day) for 2 weeks. In this study, ENTRESTO affected CSF Aβ clearance, increasing CSF Aβ 1-40, 1-42, and 1-38 levels in CSF; there was no corresponding increase in Aβ levels in the brain. In addition, in a toxicology study in cynomolgus monkeys treated with ENTRESTO at 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/day for 39-weeks, there was no amyloid-β accumulation in the brain.

14 CLINICAL STUDIES

Dosing in clinical trials was based on the total amount of both components of ENTRESTO, i.e., 24/26 mg, 49/51 mg and 97/103 mg were referred to as 50 mg, 100 mg, and 200 mg, respectively.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF was a multinational, randomized, double-blind trial comparing ENTRESTO and enalapril in 8,442 adult patients with symptomatic chronic heart failure (NYHA class II–IV) and systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction ≤ 40%). Patients had to have been on an ACE inhibitor or ARB for at least four weeks and on maximally tolerated doses of beta-blockers. Patients with a systolic blood pressure of < 100 mmHg at screening were excluded.

The primary objective of PARADIGM-HF was to determine whether ENTRESTO, a combination of sacubitril and a RAS inhibitor (valsartan), was superior to a RAS inhibitor (enalapril) alone in reducing the risk of the combined endpoint of cardiovascular (CV) death or hospitalization for heart failure (HF).

After discontinuing their existing ACE inhibitor or ARB therapy, patients entered sequential single-blind run-in periods during which they received enalapril 10 mg twice-daily, followed by ENTRESTO 100 mg twice-daily, increasing to 200 mg twice-daily. Patients who successfully completed the sequential run-in periods were randomized to receive either ENTRESTO 200 mg (N = 4,209) twice-daily or enalapril 10 mg (N = 4,233) twice-daily. The primary endpoint was the first event in the composite of CV death or hospitalization for HF. The median follow-up duration was 27 months and patients were treated for up to 4.3 years.

The population was 66% Caucasian, 18% Asian, and 5% Black; the mean age was 64 years and 78% were male. At randomization, 70% of patients were NYHA Class II, 24% were NYHA Class III, and 0.7% were NYHA Class IV. The mean left ventricular ejection fraction was 29%. The underlying cause of heart failure was coronary artery disease in 60% of patients; 71% had a history of hypertension, 43% had a history of myocardial infarction, 37% had an eGFR < 60 mL/min/1.73m^2, and 35% had diabetes mellitus. Most patients were taking beta-blockers (94%), mineralocorticoid antagonists (58%), and diuretics (82%). Few patients had an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) or cardiac resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D) (15%).

PARADIGM-HF demonstrated that ENTRESTO, a combination of sacubitril and a RAS inhibitor (valsartan), was superior to a RAS inhibitor (enalapril), in reducing the risk of the combined endpoint of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, based on a time-to-event analysis (hazard ratio [HR]: 0.80, 95% confidence interval [CI], 0.73, 0.87, $p < 0.0001$). The treatment effect reflected a reduction in both cardiovascular death and heart failure hospitalization; see Table 2 and Figure 3. Sudden death accounted for 45% of cardiovascular deaths, followed by pump failure, which accounted for 26%.

ENTRESTO also improved overall survival (HR 0.84; 95% CI [0.76, 0.93], $p = 0.0009$) (Table 2). This finding was driven entirely by a lower incidence of cardiovascular mortality on ENTRESTO.

Table 2: Treatment Effect for the Primary Composite Endpoint, its Components, and All-cause Mortality

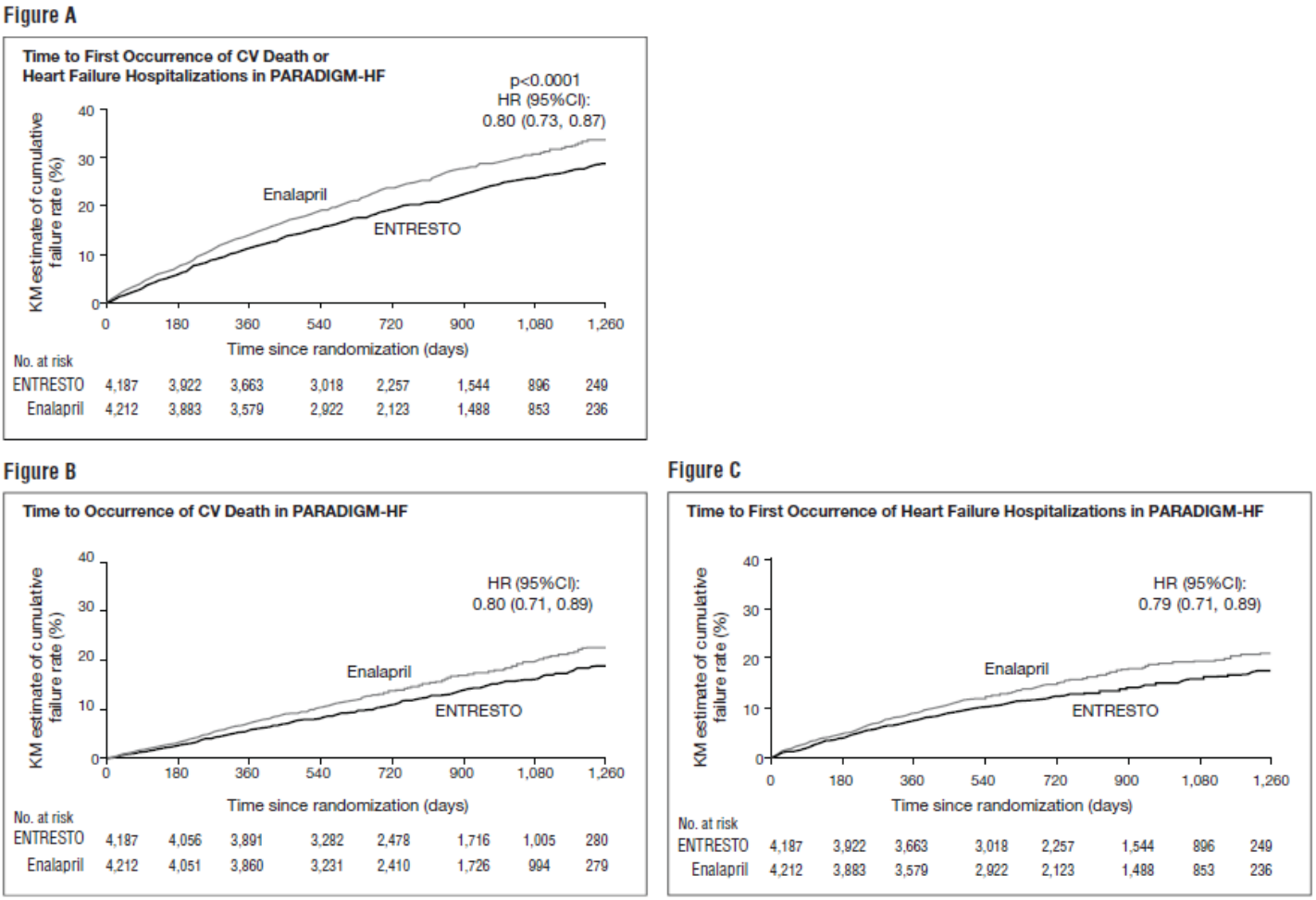
	ENTRESTO N = 4,187 n (%)	**Enalapril N = 4,212 n (%)**	**Hazard Ratio (95% CI)**	***p*-value**
Primary composite endpoint of cardiovascular death or heart failure hospitalization	914 (21.8)	1,117 (26.5)	0.80 (0.73, 0.87)	< 0.0001
Cardiovascular death as first event	377 (9.0)	459 (10.9)		
Heart failure hospitalization as first event	537 (12.8)	658 (15.6)		
Number of patients with events:*				
Cardiovascular death**	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71, 0.89)	
Heart failure hospitalizations	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71, 0.89)	
All-cause mortality	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76, 0.93)	0.0009

*Analyses of the components of the primary composite endpoint were not prospectively planned to be adjusted for multiplicity

**Includes subjects who had heart failure hospitalization prior to death

The Kaplan-Meier curves presented below (Figure 3) show time to first occurrence of the primary composite endpoint (3A), and time to occurrence of cardiovascular death at any time (3B) and first heart failure hospitalization (3C).

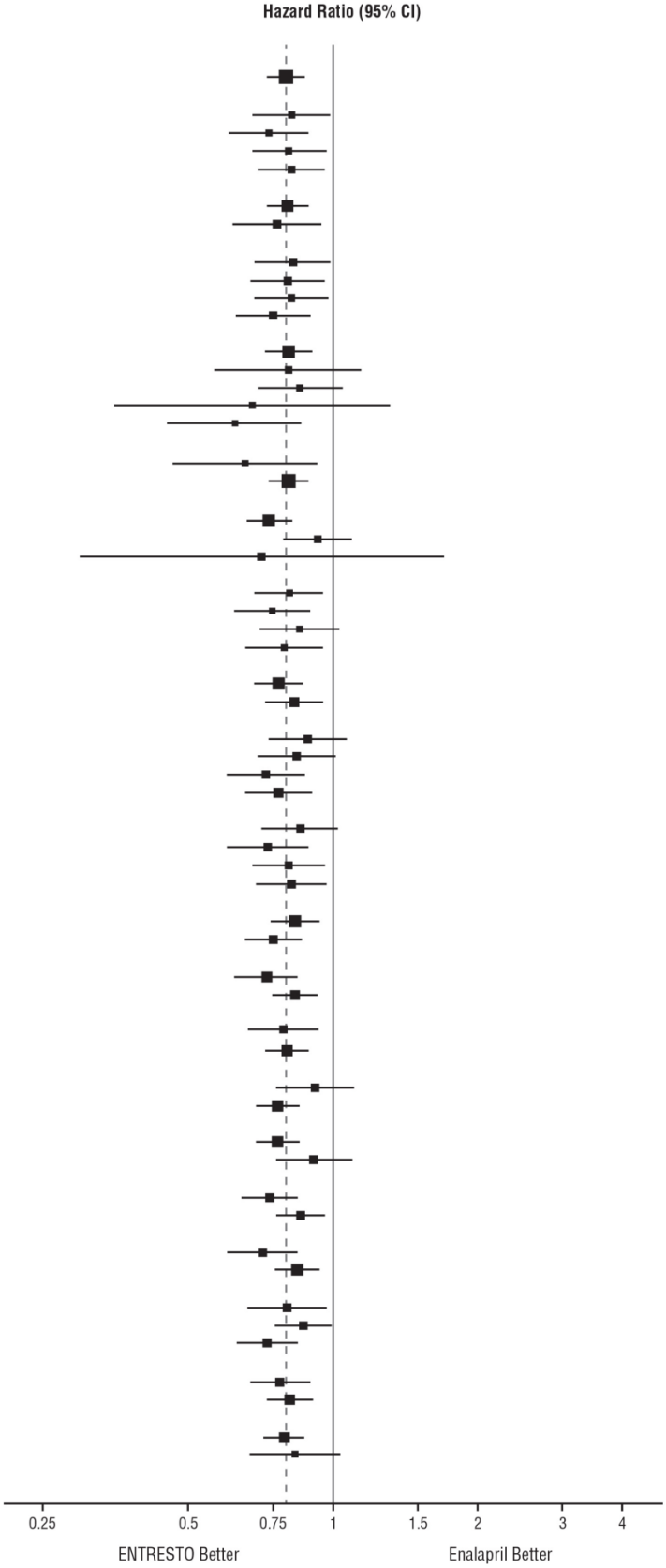
Figure 3: Kaplan-Meier Curves for the Primary Composite Endpoint (A), Cardiovascular Death (B), and Heart Failure Hospitalization (C)



A wide range of demographic characteristics, baseline disease characteristics, and baseline concomitant medications were examined for their influence on outcomes. The results of the primary composite endpoint were consistent across the subgroups examined (Figure 4).

Figure 4: Primary Composite Endpoint (CV Death or HF Hospitalization) - Subgroup Analysis

Subgroup	Percentage of total population (%)	ENTRESTO n/N (%)	Enalapril n/N (%)
Overall	100	914/4,187 (21.8)	1,117/4,212 (26.5)
Age (years)			
<57	24.3	222/1,043 (21.3)	248/ 994 (24.9)
57 - <64	22.7	182/ 917 (19.8)	263/ 992 (26.5)
64 - <72	25.8	229/1,084 (21.1)	273/1,081 (25.3)
≥72	27.2	281/1,143 (24.6)	333/1,145 (29.1)
Gender			
Male	78.2	756/3,308 (22.9)	902/3,259 (27.7)
Female	21.8	158/ 879 (18.0)	215/ 953 (22.6)
Weight (kg)			
<67.5	25.0	221/1,037 (21.3)	269/1,061 (25.4)
67.5 - <79	24.8	241/1,041 (23.2)	287/1,038 (27.6)
79 - <91.7	25.2	231/1,048 (22.0)	283/1,069 (26.5)
≥91.7	25.1	221/1,060 (20.8)	278/1,044 (26.6)
Race			
Caucasian	66.0	598/2,763 (21.6)	717/2,781 (25.8)
Black	5.1	58/ 213 (27.2)	72/ 215 (33.5)
Asian	18.0	179/ 759 (23.6)	204/ 750 (27.2)
Native American	2.0	15/ 84 (17.9)	22/ 88 (25.0)
Other	8.9	64/ 368 (17.4)	102/ 378 (27.0)
Region			
US	5.2	58/ 225 (25.8)	77/ 209 (36.8)
Outside-US	94.8	856/3,962 (21.6)	1,040/4,003 (26.0)
NYHA Class			
NYHA class II	70.5	578/2,998 (19.3)	742/2,921 (25.4)
NYHA class III	24.0	292/ 969 (30.1)	329/1,049 (31.4)
NYHA class IV	0.7	10/ 33 (30.3)	11/ 27 (40.7)
Estimated GFR (mL/min/1.73m²)			
<54	24.7	280/1,021 (27.4)	344/1,054 (32.6)
54 - <66	24.0	218/1,018 (21.4)	279/1,000 (27.9)
66 - <79	24.9	205/1,037 (19.8)	238/1,054 (22.6)
≥79	26.4	211/1,111 (19.0)	256/1,104 (23.2)
Diabetes			
No	65.4	519/2,736 (19.0)	661/2,756 (24.0)
Yes	34.6	395/1,451 (27.2)	456/1,456 (31.3)
Systolic blood pressure (mmHg)			
<110	20.8	208/ 834 (24.9)	249/ 913 (27.3)
110 - <120	23.0	223/ 990 (22.5)	249/ 941 (26.5)
120 - <130	24.5	202/1,041 (19.4)	264/1,018 (25.9)
≥130	31.7	281/1,322 (21.3)	355/1,340 (26.5)
Ejection fraction (%)			
<25	19.4	215/ 784 (27.4)	271/ 849 (31.9)
25 - <30	20.8	191/ 861 (22.2)	255/ 885 (28.8)
30 - <34	28.5	243/1,229 (19.8)	281/1,162 (24.2)
≥34	31.3	265/1,313 (20.2)	310/1,315 (23.6)
Atrial fibrillation			
No	63.2	552/2,670 (20.7)	637/2,638 (24.1)
Yes	36.8	362/1,517 (23.9)	480/1,574 (30.5)
NT-proBNP			
≤Median	49.9	299/2,079 (14.4)	403/2,116 (19.0)
>Median	49.9	614/2,103 (29.2)	711/2,087 (34.1)
Hypertension			
No	29.3	245/1,218 (20.1)	303/1,241 (24.4)
Yes	70.7	669/2,969 (22.5)	814/2,971 (27.4)
Prior use of ACE inhibitor			
No	22.2	221/ 921 (24.0)	246/ 946 (26.0)
Yes	77.8	693/3,266 (21.2)	871/3,266 (26.7)
Prior use of ARB			
No	77.5	691/3,258 (21.2)	866/3,249 (26.7)
Yes	22.5	223/ 929 (24.0)	251/ 963 (26.1)
Prior use of aldosterone antagonist			
No	44.4	399/1,916 (20.8)	494/1,812 (27.3)
Yes	55.6	515/2,271 (22.7)	623/2,400 (26.0)
Prior hospitalization for heart failure			
No	37.2	262/1,580 (16.6)	348/1,545 (22.5)
Yes	62.8	652/2,607 (25.0)	769/2,667 (28.8)
Time since diagnosis of heart failure			
≤1 year	30.0	202/1,275 (15.8)	240/1,248 (19.2)
>1-5 years	38.5	392/1,621 (24.2)	447/1,611 (27.7)
>5 years	31.5	320/1,291 (24.8)	430/1,353 (31.8)
Cause of heart failure			
Non-ischemic	40.0	339/1,681 (20.2)	420/1,682 (25.0)
Ischemic	60.0	575/2,506 (22.9)	697/2,530 (27.5)
Any ICD (including CRT-D)			
No	85.2	761/3,564 (21.4)	942/3,592 (26.2)
Yes	14.8	153/ 623 (24.6)	175/ 620 (28.2)



Note: The figure above presents effects in various subgroups, all of which are baseline characteristics. The 95% confidence limits that are shown do not take into account the number of comparisons made, and may not reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ENTRESTO (sacubitril/valsartan) is available as unscored, ovaloid, biconvex, film-coated tablets, containing 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan; 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan; and 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan. All strengths are packaged in bottles as described below.

Tablet	**Color**	**Debossment**	**NDC # 0078-XXXX-XX**	
Sacubitril/Valsartan		”NVR” and	Bottle of 60	Bottle of 180
24 mg/26 mg	Violet white	LZ	0659-20	0659-67
49 mg/51 mg	Pale yellow	L1	0777-20	0777-67
97 mg/103 mg	Light pink	L11	0696-20	0696-67

Store at 25°C (77°F) with excursions between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) permitted [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Pregnancy: Advise female patients of childbearing age about the consequences of exposure to ENTRESTO during pregnancy. Discuss treatment options with women planning to become pregnant. Ask patients to report pregnancies to their physicians as soon as possible *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Angioedema: Advise patients to discontinue use of their previous ACE inhibitor or ARB. Advise patients to allow a 36 hour wash-out period if switching from or to an ACE inhibitor *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

T2018-125

Patient Information
ENTRESTO (en-TRESS-toh)
(sacubitril/valsartan) tablets

What is the most important information I should know about ENTRESTO?

ENTRESTO can harm or cause death to your unborn baby. Talk to your doctor about other ways to treat heart failure if you plan to become pregnant. If you get pregnant while taking ENTRESTO, tell your doctor right away.

What is ENTRESTO?

ENTRESTO is a prescription medicine used to reduce the risk of death and hospitalization in people with certain types of long-lasting (chronic) heart failure.

ENTRESTO is usually used with other heart failure therapies, in place of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or other angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy.

Heart failure occurs when the heart is weak and cannot pump enough blood to your lungs and the rest of your body.

It is not known if ENTRESTO is safe and effective in children.

Who should not take ENTRESTO?

Do not take ENTRESTO if you:

- are allergic to sacubitril or valsartan or any of the ingredients in ENTRESTO. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in ENTRESTO.
- have had an allergic reaction including swelling of your face, lips, tongue, throat or trouble breathing while taking a type of medicine called an ACE inhibitor or ARB.
- take an ACE inhibitor medicine. **Do not take ENTRESTO for at least 36 hours before or after you take an ACE inhibitor medicine**. Talk with your doctor or pharmacist before taking ENTRESTO if you are not sure if you take an ACE inhibitor medicine.
- have diabetes and take a medicine that contains aliskiren.

What should I tell my doctor before taking ENTRESTO?

Before you take ENTRESTO, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have kidney or liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. See **"What is the most important information I should know about ENTRESTO?"**
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ENTRESTO passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take ENTRESTO or breastfeed. You should not do both.
- have a history of hereditary angioedema.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Using ENTRESTO with certain other medicines may affect each other. Using ENTRESTO with other medicines can cause serious side effects. Especially tell your doctor if you take:

- potassium supplements or a salt substitute
- nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- lithium
- other medicines for high blood pressure or heart problems such as an ACE inhibitor, ARB, or aliskiren

Keep a list of your medicines to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take ENTRESTO?

- Take ENTRESTO exactly as your doctor tells you to take it.
- Take ENTRESTO two times each day. Your doctor may change your dose of ENTRESTO during treatment.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is close to your next dose, do not take the missed dose. Take the next dose at your regular time.
- If you take too much ENTRESTO, call your doctor right away.

What are the possible side effects of ENTRESTO?

ENTRESTO may cause serious side effects including:

- See **"What is the most important information I should know about ENTRESTO?"**
- **Serious allergic reactions causing swelling of your face, lips, tongue, and throat (angioedema) that may cause trouble breathing and death.** Get emergency medical help right away if you have symptoms of angioedema or trouble breathing. Do not take ENTRESTO again if you have had angioedema while taking ENTRESTO.
  People who are Black and take ENTRESTO may have a higher risk of having angioedema than people who are not Black and take ENTRESTO.
  People who have had angioedema before taking ENTRESTO may have a higher risk of having angioedema than people who have not had angioedema before taking ENTRESTO. See **"Who should not take ENTRESTO?"**
- **Low blood pressure (hypotension).** Low blood pressure may be more common if you also take water pills. Call your doctor if you become dizzy or lightheaded, or you develop extreme fatigue.
- **Kidney problems.** Your doctor will check your kidney function during your treatment with ENTRESTO. If you have changes in your kidney function tests, you may need a lower dose of ENTRESTO or may need to stop taking ENTRESTO for a period of time.
- **Increased amount of potassium in your blood.** Your doctor will check your potassium blood level during your treatment with ENTRESTO.

These are not all the possible side effects of ENTRESTO. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ENTRESTO?

- Store ENTRESTO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Protect ENTRESTO tablets from moisture.

Keep ENTRESTO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ENTRESTO

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ENTRESTO for a condition for which it was not prescribed. Do not give ENTRESTO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about ENTRESTO. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about ENTRESTO that is written for health professionals.

For more information, go to www.ENTRESTO.com or call 1-888-368-7378 (1-888-ENTRESTO).

What are the ingredients in ENTRESTO?

Active ingredients: sacubitril and valsartan

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, crospovidone, magnesium stearate (vegetable origin), talc, and colloidal silicon dioxide. Film coat: hypromellose, titanium dioxide (E 171), Macrogol 4000, talc, iron oxide red (E 172). The film-coat for the 24 mg of sacubitril and 26 mg of valsartan tablet and the 97 mg of sacubitril and 103 mg of valsartan tablet also contains iron oxide black (E 172). The film-coat for the 49 mg of sacubitril and 51 mg of valsartan tablet contains iron oxide yellow (E 172).

Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2018-126

ENTRESTO is a registered trademark of Novartis AG

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: November 2018

米国の添付文書（2018 年 11 月改訂）の和訳概要

1 項～10 項までの和訳を以下に示す。

1　効能・効果及び用途

1.1　心不全

ENTRESTO は，駆出率の低下を伴う慢性心不全（NYHA 心機能分類クラス II～IV）の患者における心血管死及び心不全による入院のリスクを軽減する目的で使用する。

ENTRESTO は通常，ACE 阻害薬又は他の ARB の代わりに，その他の心不全治療の併用下で投与する。

2　用法・用量

2.1　投与

ENTRESTO とアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の併用は禁忌である。ACE 阻害薬から ENTRESTO に切り替える場合は，これら薬剤の投与間に 36 時間のウォッシュアウト期間を設ける［*「禁忌」（4），「薬物相互作用」（7.1）を参照*］。

ENTRESTO の推奨開始用量は，49/51 mg 1 日 2 回である。

忍容性が良好であれば，2～4 週間後に ENTRESTO の用量を 2 倍にして，目標維持投与量である 97/103 mg 1 日 2 回にする。

2.2　ACE 阻害薬も ARB も服用中でない患者，またこれらの薬剤を低用量で服用していた患者における用量調節

ACE 阻害薬もアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）も服用中でない患者，またこれらの薬剤を低用量で服用していた患者では，開始用量を 24/26 mg 1 日 2 回とするのが望ましい。忍容性が良好であれば，2～4 週ごとに ENTRESTO の用量を 2 倍にして，目標維持投与量である 97/103 mg 1 日 2 回にする。

2.3　重度の腎機能障害を有する患者における用量調節

重度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）では，開始用量を 24/26 mg 1 日 2 回とするのが望ましい。忍容性が良好であれば，2～4 週ごとに ENTRESTO の用量を 2 倍にして，目標維持投与量である 97/103 mg 1 日 2 回にする。

軽度及び中等度の腎機能障害については，開始用量を調節する必要はない。

2.4　肝機能障害を有する患者における用量調節

中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス B の患者）では，開始用量を 24/26 mg 1 日 2 回とするのが望ましい。忍容性が良好であれば，2～4 週ごとに ENTRESTO の用量を 2 倍にして，目標維持投与量である 97/103 mg 1 日 2 回にする。

軽度の肝機能障害については，開始用量を調節する必要はない。

重度の肝機能障害を有する患者への使用は望ましくない。

3　剤形及び含量

ENTRESTO は，割線のない楕円形のフィルムコーティング錠として，以下の含量で提供される。

ENTRESTO24/26 mg（サクビトリル 24 mg／バルサルタン 26 mg）は紫色を帯びた白色の錠剤であり，片面に「NVR」，反対面に「LZ」の刻印が入っている。

ENTRESTO49/51 mg（サクビトリル 49 mg／バルサルタン 51 mg）は淡黄色の錠剤であり，片面に「NVR」，反対面に「L1」の刻印が入っている。

ENTRESTO97/103 mg（サクビトリル 97 mg／バルサルタン 103 mg）は明るいピンク色の錠剤であり，片面に「NVR」，反対面に「L11」の刻印が入っている。

4　禁忌

ENTRESTO の以下の使用は禁じられている。

- 含有されている成分のいずれかに対して過敏症を有する患者への使用。
- 過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のある血管浮腫を発現したことのある患者への使用［*「警告及び使用上の注意」（5.2）を参照*］。
- ACE 阻害薬との併用。ACE 阻害薬から切り替えてから 36 時間以内に，また ACE 阻害薬に切り替える前の 36 時間以内に，ENTRESTO を投与してはならない［*「薬物相互作用」（7.1）を参照*］。
- 糖尿病に罹患している患者におけるアリスキレンとの併用［*「薬物相互作用」（7.1）を参照*］。

5　警告及び使用上の注意

5.1　胎児毒性

ENTRESTO を妊婦に投与すると，胎児に悪影響が及ぶおそれがある。妊娠中期及び後期にレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を使用すると，胎児の腎機能が低下するほか，胎児及び新生児の罹病率・死亡率が増加する。妊娠が確認された場合は代替治療を検討し，ENTRESTO の投与を中止する。ただし，レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤に代わる適切な治療がなく，また ENTRESTO が母親の命を救うと考えられる場合は，胎児に悪影響が及ぶリスクがあることを母親に説明する*［「特別な集団」（8.1）を参照］*。

5.2　血管浮腫

ENTRESTO は血管浮腫を誘発するおそれがある。PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において，ENTRESTO 群の 0.5%の患者，エナラプリル群の 0.2%の患者が血管浮腫を発現した*［「副作用」（6.1）を参照］*。血管浮腫が発現した場合は，ENTRESTO の投与を直ちに中止し，適切な治療を施し，気道閉塞について患者を経過観察する。ENTRESTO を再投与してはならない。腫脹が顔と口唇に限定されている確定的な血管浮腫が発現した場合，血管浮腫は処置を必要とすることなく概ね回復しているが，症状緩和に抗ヒスタミン薬が有用であることが示されている。

喉頭浮腫を伴う血管浮腫は死に至る場合がある。気道閉塞を引き起こす可能性が高い影響が舌，声門，又は喉頭に認められる場合は，エピネフリン（アドレナリン）0.1%溶液（0.3 mL～0.5 mL）の皮下注射等の適切な治療を実施するほか，患者の気道確保に必要な処置を施す。

ENTRESTO に伴う血管浮腫の発現率は，黒人患者の方が黒人以外の患者よりも高い。

血管浮腫の既往歴を有する患者は，ENTRESTO に伴う血管浮腫の発現リスクがより高いと考えられる*［「副作用」（6.1）を参照］*。ENTRESTO は，過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のある血管浮腫を発現したことが判明している患者に使用してはならない*［「禁忌」（4）を参照］*。ENTRESTO は，遺伝性血管浮腫を有する患者に使用すべきではない。

5.3　低血圧

ENTRESTO は降圧作用を有するため，症候性低血圧を誘発するおそれがある。体液量が減少していたり，塩分が欠乏している患者（例：高用量の利尿薬による治療を受けている患者）等，レニン-アンジオテンシン系が活性化している患者はリスクがより高い。PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において，ENTRESTO 群の 18%の患者，エナラプリル群の 12%の患者から低血圧が有害事象として報告され*［「副作用」（6.1）を参照］*，両投与群の約 1.5%の患者から低血圧が重篤な有害事象として報告された。ENTRESTO の投与開始

前に体液量減少又は塩分欠乏を是正するか，ENTRESTO の投与を低用量で開始する。低血圧が発現した場合は，利尿薬，併用している降圧薬の用量調節，並びに低血圧の他の原因（血液量減少症等）の治療を検討する。このような処置にもかかわらず低血圧が持続する場合は，ENTRESTO の用量を減量するか又は投与を中断する。通常，投与を中止する必要はない。

5.4 腎機能障害

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）が阻害されることにより，ENTRESTO の投与を受けている感受性の高い患者で腎機能が低下すると予想される。PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において，ENTRESTO 群とエナラプリル群の両投与群の5%の患者から，腎不全が有害事象として報告された［*「副作用」（6.1）を参照*］。腎機能が RAAS の活性に依存している患者（例：重度のうっ血性心不全に罹患している患者）において，ACE 阻害薬及びアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与により，乏尿，進行性高窒素血症が発現しているほか，まれに急性腎不全，死亡が認められている。血清クレアチニンを綿密に確認し，臨床的に重要な腎機能低下を発現した患者では ENTRESTO の用量を減量するか又は投与を中断する［*「特別な集団への使用」（8.7），「臨床薬理」（12.3）を参照*］。

RAAS に作用するすべての薬剤と同様，ENTRESTO は，両側又は片側腎動脈狭窄を有する患者において，血中尿素値及び血清クレアチニン値を増加させるおそれがある。腎動脈狭窄を有する患者では腎機能を確認する。

5.5 高カリウム血症

ENTRESTO は，RAAS に対する作用を通じて高カリウム血症を誘発するおそれがある。PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において，ENTRESTO 群の 12%の患者，エナラプリル群の 14%の患者から，高カリウム血症が有害事象として報告された［*「副作用」（6.1）を参照*］。重度の腎機能障害や糖尿病，低アルドステロン症といった高カリウム血症のリスク因子を有する患者，カリウム含有量が高い食事を摂取している患者では特に，血清カリウムを定期的に確認して適切に処置する。ENTRESTO の減量又は投与中断が必要になる場合がある［*「用法・用量」（2.1）を参照*］。

6 副作用

本添付文書の他の項に登場する臨床的に重要な副作用は以下のとおりである。

- 血管浮腫［*「警告及び使用上の注意」（5.2）を参照*］
- 低血圧［*「警告及び使用上の注意」（5.3）を参照*］
- 腎機能障害［*「警告及び使用上の注意」（5.4）を参照*］
- 高カリウム血症［*「警告及び使用上の注意」（5.5）を参照*］

6.1　臨床試験における使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されることから，ある医薬品の臨床試験で認められた副作用の発現率は別の医薬品の臨床試験で報告された発現率と直接比較することはできず，また臨床現場での実際の発現率を反映していない場合がある。

PARADIGM-HF 試験において，患者は ENTRESTO とエナラプリルを比較するランダム化二重盲検期に進む前に，15 日間（中央値）のエナラプリル導入期と 29 日間（中央値）の ENTRESTO 導入期を連続して完了する必要があった。エナラプリル導入期において，1,102 名（10.5%）が試験参加を中止し，5.6%で中止理由が有害事象であり，中止理由として最も多かった有害事象は腎機能障害（1.7%），高カリウム血症（1.7%），低血圧（1.4%）であった。ENTRESTO 導入期において，さらに 10.4%の患者が投与を中止し，5.9%で中止理由が有害事象であり，中止理由として最も多かった有害事象は腎機能障害（1.8%），低血圧（1.7%），高カリウム血症（1.3%）であった。このように導入期が設定されていたため，以下に示す副作用の発現率は臨床現場で予想される発現率よりも低い。

二重盲検期において，ENTRESTO 群では 4,203 名，エナラプリル群では 4,229 名で安全性を評価した。PARADIGM-HF 試験において，ENTRESTO 群にランダム化された被験者に投与を最長で 4.3 年間実施し，投与期間の中央値は 24 ヵ月であり，投与期間が 1 年を超えた患者は 3,271 名であった。二重盲検期において，ENTRESTO 群の 450 名（10.7%），エナラプリル群の 516 名（12.2%）が有害事象により投与を中止した。

二重盲検期において ENTRESTO 群で 5%以上の発現率で発現した副作用を表 1 に示す。

表 1　二重盲検期において ENTRESTO 群の 5%以上の患者に報告された副作用

	ENTRESTO 群 **（4,203 名）** **%**	**エナラプリル群** **（4,229 名）** **%**
低血圧	18	12
高カリウム血症	12	14
咳嗽	9	13
浮動性めまい	6	5
腎不全・急性腎不全	5	5

PARADIGM-HF 試験のエナラプリル導入期及び ENTRESTO 導入期における血管浮腫の発現率は，両導入期ともに 0.1%であった。二重盲検期において，血管浮腫の発現率はエナラプリル群（0.2%）よりも ENTRESTO 群（0.5%）の方が高かった。黒人患者における血管浮腫の発現率は ENTRESTO 群で 2.4%であり，エナラプリル群で 0.5%であった［*「警告及び使用上の注意」（5.2）を参照*］。

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において，起立性低血圧が ENTRESTO 群の 2.1%の患者に報告されたのに対して，エナラプリル群では 1.1%の患者に報告された。転倒が ENTRESTO 群の 1.9%の患者に報告されたのに対して，エナラプリル群では 1.3%の患者に報告された。

臨床検査値異常

ヘモグロビン及びヘマトクリット

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において，ENTRESTO 群とエナラプリル群の両投与群の約 5%の患者で，ヘモグロビン／ヘマトクリットの 20%を超える減少が認められた。

血清クレアチニン

エナラプリル導入期において 1.4%の患者で, ENTRESTO 導入期において 2.2%の患者で, 血清クレアチニンの 50%を超える増加が認められた。二重盲検期において，ENTRESTO 群とエナラプリル群の両投与群の約 16%の患者で，血清クレアチニンの 50%を超える増加が認められた。

血清カリウム

エナラプリルと ENTRESTO の両導入期において約 4%の患者で，5.5 mEq/L を超えるカリウム値が認められた。二重盲検期において，ENTRESTO 群とエナラプリル群の両投与群の約 16%の患者で，5.5 mEq/L を超えるカリウム値が認められた。

6.2 市販後の使用経験

市販後の使用経験において，以下の副作用がさらに報告されている。これらの副作用は規模が不明の集団から自発的に報告されていることから，信頼性を持って発現頻度を推定したり，ENTRESTO との因果関係を確立することは必ずしも可能ではない。

発疹，そう痒症，アナフィラキシー反応を含む過敏症

7 薬物相互作用

7.1 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の二重阻害

血管浮腫の発現リスクが増大するため，ENTRESTO と ACE 阻害薬の併用は禁忌である*［「禁忌」（4）を参照］*。

ENTRESTO は ARB のバルサルタンを含有しているため, ENTRESTO と ARB の併用は避ける。

糖尿病に罹患している患者では，ENTRESTO とアリスキレンの併用は禁忌である［*「禁忌」（4）を参照*］。腎機能障害を有する患者（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）では，アリスキレンとの併用は避ける。

7.2　カリウム保持性利尿薬

アンジオテンシン II 又はその作用を阻害する他の薬剤と同様，カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン，トリアムテレン，amiloride），カリウム補助剤，又はカリウムを含有する代用塩を併用すると，血清カリウムが増加するおそれがある［*「警告及び使用上の注意」（5.5）を参照*］。

7.3　非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）［選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害薬を含む］

高齢患者，体液量が減少している患者（利尿薬を使用中の患者を含む），腎機能障害を有する患者において，COX-2 阻害薬を含む NSAID と ENTRESTO を併用すると腎機能が悪化するおそれがある（急性腎不全が発現する可能性もある）。通常，これらの影響は可逆性である。腎機能を定期的に確認する。

7.4　リチウム

リチウムと ARB の併用投与中に，血清リチウム値増加及びリチウム毒性が報告されている。ENTRESTO との併用中は血清リチウム値を確認する。

8　特別な集団への使用

8.1　妊娠

<u>リスクの要約</u>

ENTRESTO を妊婦に投与すると，胎児に悪影響が及ぶおそれがある。レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を妊娠中期及び後期に使用すると，胎児の腎機能が低下するほか，胎児及び新生児の罹病率・死亡率が増加する。妊娠初期に降圧薬に曝露したときの胎児異常を調査したほとんどの疫学研究において，レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤と他の降圧薬との間に差は認められていない。動物を用いた生殖試験において，器官形成期に ENTRESTO を投与したところ，ラット及びウサギで胚・胎児死亡が増加し，ウサギで催奇形性が認められた。妊娠が確認された場合は代替治療を検討し，ENTRESTO の投与を中止する。ただし，レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤に代わる適切な治療がなく，また ENTRESTO が母親の命を救うと考えられる場合は，胎児に悪影響が及ぶリスクがあることを母親に説明する。

ENTRESTO の対象集団における重大な先天性欠損症及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団において，臨床で把握されている妊娠での重大な先天性欠損症及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2～4%，15～20%である。

臨床における留意事項

胎児・新生児への副作用

レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤を妊娠中期及び後期に使用する妊婦に羊水過少が発現すると，胎児の腎機能が低下して無尿及び腎不全が誘発されたり，胎児に肺低形成，頭蓋骨形成不全を含む頭蓋変形，低血圧，死亡が生じる可能性がある。

連続的な超音波検査を実施して羊膜内環境を評価する。在胎週数によっては，胎児を検査するのが適切な場合がある。ただし患者及び医師は，胎児が不可逆性の損傷を患うまで羊水過少が認められない場合がある点に留意すること。羊水過少が認められた場合は，代替治療を検討する。子宮内で ENTRESTO に曝露したことのある新生児では，低血圧，乏尿，高カリウム血症について綿密に経過観察する。子宮内で ENTRESTO に曝露したことのある新生児に乏尿又は低血圧が発現した場合は，血圧及び腎灌流の支持療法を行う。低血圧を回復させるための方法として，また腎機能の代わりとして，交換輸血又は透析が必要になる場合がある。

データ

動物のデータ

ENTRESTO を器官形成期に投与したところ，ラットではサクビトリル 49 mg／バルサルタン 51 mg/kg/日［血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）を指標とした場合，最大推奨臨床用量（MRHD）である 97/103 mg 1 日 2 回の 0.14 倍以下（活性代謝物の LBQ657），1.5 倍（バルサルタン）］以上の用量群において，ウサギではサクビトリル 5 mg／バルサルタン 5 mg/kg/日（バルサルタン及び LBQ657 の AUC を指標とした場合，MRHD のそれぞれ 4 倍，0.06 倍）以上の用量群において，胚・胎児死亡が増加した。ENTRESTO をサクビトリル 5 mg／バルサルタン 5 mg/kg/日以上の用量でウサギに投与した際に母体毒性が観察され，同用量で胎児水頭症が低い発現率で認められたことから，ENTRESTO は催奇形性を示す。ENTRESTO の胚・胎児に対する悪影響は，アンジオテンシン受容体拮抗薬の作用に起因するものである。

サクビトリルを最高で 750 mg/kg/日（LBQ657 の AUC を指標とした場合，MRHD の 4.5 倍）の用量にて，バルサルタンを最高で 600 mg/kg/日（AUC を指標とした場合，MRHD の 0.86 倍）の用量にてラットに投与した出生前及び出生後の発生に関する試験から，ENTRESTO を器官形成期中，妊娠期間中，授乳期間中に投与すると，胎児・新生児の発達及び生存に影響が及ぶおそれのあることが示唆されている。

8.2　授乳

リスクの要約

サクビトリル／バルサルタンがヒトの乳汁中に移行するかどうか，授乳を受けた乳児への影響，そして乳汁産生への影響に関する情報は入手されていない。サクビトリル／バルサルタンはラットの乳汁中に移行する。授乳を受けた乳児にサクビトリル／バルサルタンへの曝露による重篤な副作用が生じるおそれがあるため，ENTRESTO の投与期間中に授乳を行うのは望ましくない旨を授乳婦に説明する。

データ

［^{14}C］ENTRESTO（サクビトリル 15 mg／バルサルタン 15 mg/kg）を授乳ラットに経口投与したところ，LBQ657 の乳汁中への移行が観察された。［^{14}C］バルサルタンを 3 mg/kg の用量で授乳ラットに単回経口投与したところ，バルサルタンの乳汁中への移行が観察された。

8.4　小児患者への使用

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢患者への使用

高齢患者（65 歳以上）及び超高齢患者（75 歳以上）において，薬物動態の点で全集団との間に問題となる差は認められていない［*「臨床薬理」（12.3）を参照*］。

8.6　肝機能障害を有する患者

ENTRESTO を軽度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス A の患者）に投与する際は，用量を調節する必要はない。中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス B の患者）における推奨開始用量は，24/26 mg 1 日 2 回である。重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス C の患者）を対象とした試験は実施されていないため，これらの患者に ENTRESTO を使用するのは望ましくない［*「用法・用量」（2.4），「臨床薬理」（12.3）を参照*］。

8.7　腎機能障害を有する患者

軽度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 60～90 mL/分/1.73 m^2 の患者），中等度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30～60 mL/分/1.73 m^2 の患者）では，用量を調節する必要はない。重度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）における推奨開始用量は，24/26 mg 1 日 2 回である［*「用法・用量」（2.3），「警告及び使用上の注意」（5.4），「臨床薬理」（12.3）を参照*］。

10　過量投与

ヒトにおける ENTRESTO の過量投与に関するデータは限定的である。健康被験者において, ENTRESTO をサクビトリル 583 mg／バルサルタン 617 mg の用量で単回投与した場合，サクビトリル 437 mg／バルサルタン 463 mg の用量で反復投与した場合（14 日間）を検討した結果，忍容性はいずれの場合も良好であった。

ENTRESTO には降圧作用があるため，過量投与時に発現する可能性が最も高い症状は低血圧である。対症療法を行うこと。

ENTRESTO は蛋白結合率が高いため，血液透析により除去できる可能性は低い。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets
Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets
Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 24.3 mg sacubitril and 25.7 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 48.6 mg sacubitril and 51.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 97.2 mg sacubitril and 102.8 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

Violet white ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “LZ” on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

Pale yellow ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “L1” on the other side. Approximate tablet dimensions 13.1 mm x 5.2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

Light pink ovaloid biconvex film-coated tablet with bevelled edges, unscored, debossed with “NVR” on one side and “L11” on the other side. Approximate tablet dimensions 15.1 mm x 6.0 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Entresto is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

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).

If patients experience tolerability issues (systolic blood pressure [SBP] ≤95 mmHg, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal products, temporary down–titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.4).

In PARADIGM-HF study, Entresto was administered in conjunction with other heart failure therapies, in place of an ACE inhibitor or other angiotensin II receptor blocker (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).

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 ≥100 to 110 mmHg.

Entresto should not be co-administered with an ACE inhibitor or an 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).

The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations (see section 5.2).

If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time.

Special populations

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

Renal impairment
No dose adjustment is required in patients with mild (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] 60-90 ml/min/1.73 m^2) renal impairment. A starting dose of 24 mg/26 mg twice daily should be considered in patients with moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m^2). As there is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2) (see section 5.1) Entresto should be used with caution and a starting dose of 24 mg/26 mg twice daily is recommended. There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended.

Hepatic impairment
No dose adjustment is required when administering Entresto to patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A classification). There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range. Entresto should be used with caution in these patients and the recommended starting dose is 24 mg/26 mg twice daily (see sections 4.4 and 5.2). Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification) (see section 4.3).

Paediatric population
The safety and efficacy of Entresto in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.
Entresto may be administered with or without food (see section 5.2). The tablets must be swallowed with a glass of water.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant use with ACE inhibitors (see sections 4.4 and 4.5). Entresto must not be administered until 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy.
- Known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy (see section 4.4).
- Hereditary or idiopathic angioedema (see section 4.4).
- Concomitant use with aliskiren-containing medicinal products in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m^2) (see sections 4.4 and 4.5).
- Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis (see section 4.2).
- Second and third trimester of pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

- The combination of Entresto with an ACE inhibitor is contraindicated due to the increased risk of angioedema (see section 4.3). Entresto must not be initiated until 36 hours after taking the last dose of ACE inhibitor therapy. If treatment with Entresto is stopped, ACE inhibitor therapy must not be initiated until 36 hours after the last dose of Entresto (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).

- The combination of Entresto with direct renin inhibitors such as aliskiren is not recommended (see section 4.5). The combination of Entresto with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m^2) (see sections 4.3 and 4.5).

- Entresto contains valsartan, and therefore should not be co-administered with another ARB containing product (see sections 4.2 and 4.5).

Hypotension

Treatment should not be initiated unless SBP is ≥100 mmHg. Patients with SBP <100 mmHg were not studied (see section 5.1). Cases of symptomatic hypotension have been reported in patients treated with Entresto during clinical studies (see section 4.8), especially in patients ≥65 years old, patients with renal disease and patients with low SBP (<112 mmHg). When initiating therapy or during dose titration with Entresto, blood pressure should be monitored routinely. If hypotension occurs, temporary down-titration or discontinuation of Entresto is recommended (see section 4.2). Dose adjustment of diuretics, concomitant antihypertensives and treatment of other causes of hypotension (e.g. hypovolaemia) should be considered. Symptomatic hypotension is more likely to occur if the patient has been volume-depleted, e.g. by diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhoea or vomiting. Sodium and/or volume depletion should be corrected before starting treatment with Entresto, however, such corrective action must be carefully weighed against the risk of volume overload.

Impaired renal function

Evaluation of patients with heart failure should always include assessment of renal function. Patients with mild and moderate renal impairment are more at risk of developing hypotension (see section 4.2). There is very limited clinical experience in patients with severe renal impairment (estimated GFR <30 ml/min/1.73m^2) and these patients may be at greatest risk of hypotension (see section 4.2). There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of Entresto is not recommended.

Worsening renal function

Use of Entresto may be associated with decreased renal function. The risk may be further increased by dehydration or concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) (see section 4.5). Down-titration should be considered in patients who develop a clinically significant decrease in renal function.

Hyperkalaemia

Treatment should not be initiated if the serum potassium level is >5.4 mmol/l. Use of Entresto may be associated with an increased risk of hyperkalaemia, although hypokalaemia may also occur (see section 4.8). Monitoring of serum potassium is recommended, especially in patients who have risk factors such as renal impairment, diabetes mellitus or hypoaldosteronism or who are on a high potassium diet or on mineralocorticoid antagonists (see section 4.2). If patients experience clinically significant hyperkalaemia adjustment of concomitant medicinal products, or temporary down–titration or discontinuation is recommended. If serum potassium level is >5.4 mmol/l discontinuation should be considered.

Angioedema

Angioedema has been reported in patients treated with Entresto. If angioedema occurs, Entresto should be immediately discontinued and appropriate therapy and monitoring should be provided until complete and sustained resolution of signs and symptoms has occurred. It must not be re-administered. In cases of confirmed angioedema where swelling has been confined to the face and lips, the condition has generally resolved without treatment, although antihistamines have been useful in relieving symptoms.

Angioedema associated with laryngeal oedema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx likely to cause airway obstruction, appropriate therapy, e.g. adrenaline solution 1 mg/1 ml (0.3-0.5 ml), and/or measures necessary to ensure a patent airway, should be promptly administered.

Patients with a prior history of angioedema were not studied. As they may be at higher risk for angioedema, caution is recommended if Entresto is used in these patients. Entresto is contraindicated in patients with a known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy or with hereditary or idiopathic angioedema (see section 4.3).

Black patients have an increased susceptibility to develop angioedema (see section 4.8).

Patients with renal artery stenosis

Entresto may increase blood urea and serum creatinine levels in patients with bilateral or unilateral renal artery stenosis. Caution is required in patients with renal artery stenosis and monitoring of renal function is recommended.

Patients with NYHA functional classification IV

Caution should be exercised when initiating Entresto in patients with NYHA functional classification IV due to limited clinical experience in this population.

B-type natriuretic peptide (BNP)

BNP is not a suitable biomarker of heart failure in patients treated with Entresto because it is a neprilysin substrate (see section 5.1).

Patients with hepatic impairment

There is limited clinical experience in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B classification) or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range. In these patients, exposure may be increased and safety is not established. Caution is therefore recommended when using it in these patients (see section 4.2 and 5.2). Entresto is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (Child-Pugh C classification) (see section 4.3).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions resulting in a contraindication

ACE inhibitors
The concomitant use of Entresto with ACE inhibitors is contraindicated, as the concomitant inhibition of neprilysin (NEP) and ACE may increase the risk of angioedema. Entresto must not be started until 36 hours after taking the last dose of ACE inhibitor therapy. ACE inhibitor therapy must not be started until 36 hours after the last dose of Entresto (see sections 4.2 and 4.3).

Aliskiren
The concomitant use of Entresto with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR <60 ml/min/1.73 m^2) (see section 4.3). The combination of Entresto with direct renin inhibitors such as aliskiren is not recommended (see section 4.4). Combination of Entresto with aliskiren is potentially associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) (see sections 4.3 and 4.4).

Interactions resulting in concomitant use not being recommended

Entresto contains valsartan, and therefore should not be co-administered with another ARB containing product (see section 4.4).

Interactions requiring precautions

OATP1B1 and OATP1B3 substrates, e.g. statins
In vitro data indicate that sacubitril inhibits OATP1B1 and OATP1B3 transporters. Entresto may therefore increase the systemic exposure of OATP1B1 and OATP1B3 substrates such as statins. Co-administration of Entresto increased the C_{max} of atorvastatin and its metabolites by up to 2-fold and AUC by up to 1.3-fold. Caution should be exercised when co-administering Entresto with statins. No clinically relevant drug-drug interaction was observed when simvastatin and Entresto were co-administered.

PDE5 inhibitors including sildenafil
Addition of a single dose of sildenafil to Entresto at steady state in patients with hypertension was associated with a significantly greater blood pressure reduction compared to administration of Entresto alone. Therefore, caution should be exercised when sildenafil or another PDE5 inhibitor is initiated in patients treated with Entresto.

Potassium
Concomitant use of potassium-sparing diuretics (triamterene, amiloride), mineralocorticoid antagonists (e.g. spironolactone, eplerenone), potassium supplements, salt substitutes containing potassium or other agents (such as heparin) may lead to increases in serum potassium, and to increases in serum creatinine. Monitoring of serum potassium is recommended if Entresto is co-administered with these agents (see section 4.4).

Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), including selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors
In elderly patients, volume-depleted patients (including those on diuretic therapy), or patients with compromised renal function, concomitant use of Entresto and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function. Therefore, monitoring of renal function is recommended when initiating or modifying treatment in patients on Entresto who are taking NSAIDs concomitantly (see section 4.4).

Lithium
Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists. Interactions between Entresto and lithium have not been investigated. Therefore, this combination is not recommended. If the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended. If a diuretic is also used, the risk of lithium toxicity may be increased further.

Furosemide
Co-administration of Entresto and furosemide had no effect on the pharmacokinetics of Entresto but reduced C_{max} and AUC of furosemide by 50% and 28%, respectively. While there was no relevant change in urine volume, the urinary excretion of sodium was reduced within 4 hours and 24 hours after co-administration. The average daily dose of furosemide was unchanged from baseline until the end of the PARADIGM-HF study in patients treated with Entresto.

Nitrates, e.g. nitroglycerine
There was no drug-drug interaction between Entresto and intravenously administered nitroglycerin with regard to blood pressure reduction. Co-administration of nitroglycerin and Entresto was associated with a treatment difference of 5 bpm in heart rate compared to the administration of nitroglycerine alone. A similar effect on the heart rate may occur when Entresto is co-administered with sublingual, oral or transdermal nitrates. In general no dose adjustment is required.

OATP and MRP2 transporters
The active metabolite of sacubitril (LBQ657) and valsartan are OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and OAT3 substrates; valsartan is also a MRP2 substrate. Therefore, co-administration of Entresto with inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (e.g. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) or MRP2 (e.g. ritonavir) may increase the systemic exposure of LBQ657 or valsartan. Appropriate care should be exercised when initiating or ending concomitant treatment with such medicinal products.

Metformin
Co-administration of Entresto with metformin reduced both C_{max} and AUC of metformin by 23%. The clinical relevance of these findings is unknown. Therefore, when initiating therapy with Entresto in patients receiving metformin, the clinical status of the patient should be evaluated.

No significant interaction

No clinically meaningful drug-drug interaction was observed when Entresto was co-administered with digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, omeprazole, carvedilol or a combination of levonorgestrel/ethinyl estradiol.

CYP 450 interactions
In vitro metabolism studies indicate that potential for CYP 450-based drug interactions is low since there is limited metabolism of Entresto via CYP450 enzymes. Entresto does not induce or inhibit CYP450 enzymes.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The use of Entresto is not recommended during the first trimester of pregnancy and is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy (see section 4.3).

Valsartan
Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however, a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with ARBs, similar risks may exist for this class of medicinal product. Unless continued ARB therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ARBs should be stopped immediately and, if appropriate, alternative therapy should be started. Exposure to ARBs therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia).

Should exposure to ARBs have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended. Infants whose mothers have taken ARBs should be closely observed for hypotension (see section 4.3).

Sacubitril
There are no data from the use of sacubitril in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Entresto
There are no data from the use of Entresto in pregnant women. Animal studies with Entresto have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Breast-feeding

It is not known whether Entresto is excreted in human milk. The components of Entresto, sacubitril and valsartan, were excreted in the milk of lactating rats (see section 5.3). Because of the potential risk for adverse reactions in breast-fed newborns/infants, it is not recommended during breast-feeding. A decision should be made whether to abstain from breast-feeding or to discontinue Entresto while breast-feeding, taking into account the importance of Entresto to the mother.

Fertility

There are no available data on the effect of Entresto on human fertility. No impairment of fertility was demonstrated in studies with it in male and female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Entresto has a minor influence on the ability to drive and use machines. When driving vehicles or operating machines it should be taken into account that occasionally dizziness or fatigue may occur.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions during treatment with Entresto were hypotension, hyperkalaemia and renal impairment (see section 4.4). Angioedema was reported in patients treated with Entresto (see description of selected adverse reactions).

The safety of Entresto in patients with chronic heart failure was evaluated in the pivotal phase 3 study PARADIGM-HF, which compared patients treated twice daily with Entresto 97 mg/103 mg (n=4,203) or enalapril 10 mg (n=4,229). Patients randomised to the Entresto group received treatment for a median duration of exposure of 24 months; 3,271 patients were treated for more than one year.

In the PARADIGM-HF study, subjects were previously treated with ACE inhibitors and/or ARBs and also had to successfully complete sequential enalapril and Entresto run-in periods (median drug exposure of 15 and 29 days, respectively) prior to the randomised double-blind period. During the enalapril run-in period, 1,102 patients (10.5%) permanently discontinued from the study, 5.6% because of an adverse reaction, most commonly renal dysfunction (1.7%), hyperkalemia (1.7%) and hypotension (1.4%). During the Entresto run-in period, 10.4% of patients permanently discontinued, 5.9% because of an adverse reaction, most commonly renal dysfunction (1.8%), hypotension (1.7%) and hyperkalemia (1.3%). Due to discontinuations during the run-in period, the adverse reaction rates as presented in table below may be lower than the adverse reaction rates expected in clinical practice.

Discontinuation of therapy due to an adverse reaction in the double-blind period of the PARADIGM-HF study occurred in 450 Entresto-treated patients (10.7%) and 516 enalapril-treated patients (12.2%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are ranked by System organ class and then by frequency with the most frequent first, using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are ranked in order of decreasing seriousness.

Table 1 List of adverse reactions

System Organ Class	Preferred term	Frequency category
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Hyperkalaemia*	Very common
	Hypokalaemia	Common
	Hypoglycaemia	Common
Nervous system disorders	Dizziness	Common
	Headache	Common
	Syncope	Common
	Dizziness postural	Uncommon
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	Common
Vascular disorders	Hypotension*	Very common
	Orthostatic hypotension	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Common
	Nausea	Common
	Gastritis	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Uncommon
	Rash	Uncommon
	Angioedema*	Uncommon
Renal and urinary disorders	Renal impairment*	Very common
	Renal failure (renal failure, acute renal failure)	Common
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Common
	Asthenia	Common

*See description of selected adverse reactions.

Description of selected adverse reactions

Angioedema
Angioedema has been reported in patients treated with Entresto. In PARADIGM-HF, angioedema was reported in 0.5% of patients treated with Entresto, compared with 0.2% of patients treated with enalapril. A higher incidence of angioedema was observed in Black patients treated with Entresto (2.4%) and enalapril (0.5%) (see section 4.4).

Hyperkalaemia and serum potassium
In PARADIGM-HF, hyperkalaemia and serum potassium concentrations >5.4 mmol/l were reported in 11.6% and 19.7% of Entresto-treated patients and 14.0% and 21.1% of enalapril-treated patients, respectively.

Blood pressure
In PARADIGM-HF, hypotension and clinically relevant low systolic blood pressure (<90 mmHg and decrease from baseline of >20 mmHg) were reported in 17.6% and 4.76% of Entresto-treated patients compared with 11.9% and 2.67% of enalapril-treated patients, respectively.

Renal impairment
In PARADIGM-HF, renal impairment was reported in 10.1% of Entresto-treated patients and 11.5% of enalapril-treated patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Limited data are available with regard to overdose in humans. A single dose of Entresto 583 mg sacubitril/617 mg valsartan and multiple doses of 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 days) were studied in healthy volunteers and were well tolerated.

Hypotension is the most likely symptom of overdose due to the blood pressure lowering effects of Entresto. Symptomatic treatment should be provided.

The medicinal product is unlikely to be removed by haemodialysis due to high protein binding.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Agents acting on the renin-angiotensin system; angiotensin II antagonists, other combinations, ATC code: C09DX04

Mechanism of action

Entresto exhibits the mechanism of action of an angiotensin receptor neprilysin inhibitor by simultaneously inhibiting neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) via LBQ657, the active metabolite of the prodrug sacubitril, and by blocking the angiotensin II type-1 (AT1) receptor via valsartan. The complementary cardiovascular benefits of Entresto in heart failure patients are attributed to the enhancement of peptides that are degraded by neprilysin, such as natriuretic peptides (NP), by LBQ657 and the simultaneous inhibition of the effects of angiotensin II by valsartan. NPs exert their effects by activating membrane-bound guanylyl cyclase-coupled receptors, resulting in increased concentrations of the second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which could result in vasodilation, natriuresis and diuresis, increased glomerular filtration rate and renal blood flow, inhibition of renin and aldosterone release, reduction of sympathetic activity, and anti-hypertrophic and anti-fibrotic effects.

Valsartan inhibits detrimental cardiovascular and renal effects of angiotensin II by selectively blocking the AT1 receptor, and also inhibits angiotensin II-dependent aldosterone release. This prevents sustained activation of the renin-angiotensin-aldosterone system that would result in vasoconstriction, renal sodium and fluid retention, activation of cellular growth and proliferation, and subsequent maladaptive cardiovascular remodelling.

Pharmacodynamic effects

The pharmacodynamic effects of Entresto were evaluated after single and multiple dose administrations in healthy subjects and in patients with heart failure, and are consistent with simultaneous neprilysin inhibition and RAAS blockade. In a 7-day valsartan-controlled study in patients with reduced ejection fraction (HFrEF), administration of Entresto resulted in an initial increase in natriuresis, increased urine cGMP, and decreased plasma levels of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) compared to valsartan. In a 21-day study in HFrEF patients, Entresto significantly increased urine ANP and cGMP and plasma cGMP, and decreased plasma NT-proBNP, aldosterone and endothelin-1 compared to baseline. The AT1-receptor was also blocked as evidenced by increased plasma renin activity and plasma renin concentrations. In the PARADIGM-HF study, Entresto decreased plasma NT-proBNP and increased plasma BNP and urine cGMP compared with enalapril. BNP is not a suitable biomarker of heart failure in patients treated with Entresto because BNP is a neprilysin substrate (see section 4.4). NT-proBNP is not a neprilysin substrate and is therefore a more suitable biomarker.

In a thorough QTc clinical study in healthy male subjects, single doses of Entresto 194 mg sacubitril/206 mg valsartan and 583 mg sacubitril/617 mg valsartan had no effect on cardiac repolarisation.

Neprilysin is one of multiple enzymes involved in the clearance of amyloid-β (Aβ) from the brain and cerebrospinal fluid (CSF). Administration of Entresto 194 mg sacubitril/206 mg valsartan once daily for two weeks to healthy subjects was associated with an increase in CSF Aβ1-38 compared to placebo; there were no changes in concentrations of CSF Aβ1-40 and 1-42. The clinical relevance of this finding is not known (see section 5.3).

Clinical efficacy and safety

The 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg and 97 mg/103 mg strengths are in some publications referred to as 50, 100 or 200 mg.

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF was a multinational, randomised, double-blind study of 8,442 patients comparing Entresto to enalapril, both given to adult patients with chronic heart failure, NYHA class II-IV and reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction [LVEF] ≤40%, amended later to ≤35%) in addition to other heart failure therapy. The primary endpoint was the composite of cardiovascular (CV) death or hospitalisation for heart failure (HF). Patients with SBP <100 mmHg, severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2) and severe hepatic impairment were excluded at screening and therefore not prospectively studied.

Prior to study participation, patients were well treated with standard of care therapy which included ACE inhibitors/ARBs (>99%), beta blockers (94%), mineralocorticoid antagonists (58%) and diuretics (82%). The median follow-up duration was 27 months and patients were treated for up to 4.3 years.

Patients were required to discontinue their existing ACE inhibitor or ARB therapy and enter a sequential single-blind run-in period during which they received treatment with enalapril 10 mg twice daily, followed by single-blind treatment with Entresto 100 mg twice daily, increasing to 200 mg twice daily (see section 4.8 for discontinuations during this period). They were then randomised to the double-blind period of the study, during which they received either Entresto 200 mg or enalapril 10 mg twice daily [Entresto (n=4,209); enalapril (n=4,233)].

The mean age of the population studied was 64 years of age and 19% were 75 years of age or older. At randomisation, 70% of patients were NYHA class II, 24% were class III and 0.7% were class IV. The mean LVEF was 29% and there were 963 (11.4%) patients with a baseline LVEF >35% and ≤40%.

In the Entresto group, 76% of patients remained on the target dose of 200 mg twice daily at the end of the study (mean daily dose of 375 mg). In the enalapril group, 75% of patients remained on the target dose of 10 mg twice daily at the end of the study (mean daily dose of 18.9 mg).

Entresto was superior to enalapril, reducing the risk of cardiovascular death or heart failure hospitalisations to 21.8% compared to 26.5% for enalapril treated patients. The absolute risk reductions were 4.7% for the composite of the CV death or HF hospitalisation, 3.1% for CV death alone, and 2.8% for first HF hospitalisation alone. The relative risk reduction was 20% versus enalapril (see Table 2). This effect was observed early and was sustained throughout the duration of the study (see Figure 1). Both components contributed to the risk reduction. Sudden death accounted for 45% of cardiovascular deaths and was reduced by 20% in Entresto-treated patients compared to enalapril-treated patients (HR 0.80, p=0.0082). Pump failure accounted for 26% of cardiovascular deaths and was reduced by 21% in Entresto-treated patients compared to enalapril-treated patients (HR 0.79, p=0.0338).

This risk reduction was consistently observed across subgroups including: gender, age, race, geography, NYHA class (II/III), ejection fraction, renal function, history of diabetes or hypertension, prior heart failure therapy, and atrial fibrillation.

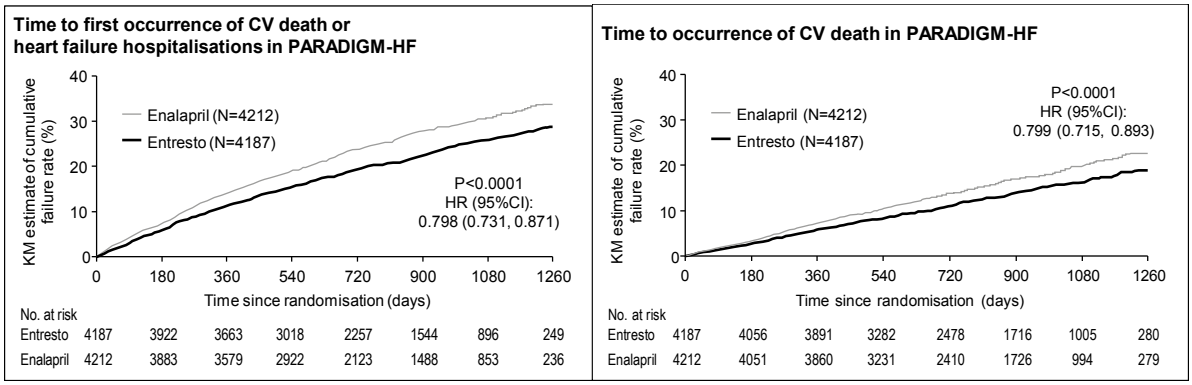
Entresto improved survival with a significant reduction in all-cause mortality of 2.8% (Entresto, 17%, enalapril, 19.8%). The relative risk reduction was 16% compared with enalapril (see Table 2).

Table 2 Treatment effect for the primary composite endpoint, its components and all-cause mortality over a median follow-up of 27 months

	Entresto N=4187[#] n (%)	**Enalapril N=4212[#] n (%)**	**Hazard ratio (95% CI)**	**Relative risk reduction**	**p-value *****
Primary composite endpoint of CV death and heart failure hospitalisations*	914 (21.83)	1117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	0.0000002
Individual components of the primary composite endpoint					
CV death**	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	0.00004
First heart failure hospitalisation	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	0.00004
Secondary endpoint					
All-cause mortality	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005

*The primary endpoint was defined as the time to first event of CV death or hospitalisation for HF.
**CV death includes all patients who died up to the cut-off date irrespective of previous hospitalisation.
***One-sided p-value
[#] Full analysis set

Figure 1 Kaplan-Meier curves for the primary composite endpoint and the CV death component



TITRATION
TITRATION was a 12-week safety and tolerability study in 538 patients with chronic heart failure (NYHA class II–IV) and systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction ≤35%) naïve to ACE inhibitor or ARB therapy or on varying doses of ACE inhibitors or ARBs prior to study entry. Patients received a starting dose of Entresto of 50 mg twice daily and were up-titrated to 100 mg twice daily, then to the target dose of 200 mg twice daily, with either a 3-week or a 6-week regimen.

More patients who were naïve to previous ACE inhibitor or ARB therapy or on low-dose therapy (equivalent to <10 mg enalapril/day) were able to achieve and maintain Entresto 200 mg when up-titrated over 6 weeks (84.8%) versus 3 weeks (73.6%). Overall, 76% of patients achieved and maintained the target dose of Entresto 200 mg twice daily without any dose interruption or down-titration over 12 weeks.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Entresto in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of heart failure (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The valsartan contained within Entresto is more bioavailable than the valsartan in other marketed tablet formulations; 26 mg, 51 mg, and 103 mg of valsartan in Entresto is equivalent to 40 mg, 80 mg and 160 mg of valsartan in other marketed tablet formulations, respectively.

Absorption

Following oral administration, Entresto dissociates into valsartan and the prodrug sacubitril. Sacubitril is further metabolised to the active metabolite LBQ657. These reach peak plasma concentrations in 2 hours, 1 hour, and 2 hours, respectively. The oral absolute bioavailability of sacubitril and valsartan is estimated to be more than 60% and 23%, respectively.

Following twice daily dosing of Entresto, steady-state levels of sacubitril, LBQ657 and valsartan are reached in three days. At steady state, sacubitril and valsartan do not accumulate significantly, while LBQ657 accumulates 1.6-fold. Administration with food has no clinically significant impact on the systemic exposures of sacubitril, LBQ657 and valsartan. Entresto can be administered with or without food.

Distribution

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma proteins (94-97%). Based on the comparison of plasma and CSF exposures, LBQ657 crosses the blood brain barrier to a limited extent (0.28%). The average apparent volume of distribution of valsartan and sacubitril were 75 litres to 103 litres, respectively.

Biotransformation

Sacubitril is readily converted to LBQ657 by carboxylesterases 1b and 1c; LBQ657 is not further metabolised to a significant extent. Valsartan is minimally metabolised, as only about 20% of the dose is recovered as metabolites. A hydroxyl metabolite of valsartan has been identified in plasma at low concentrations (<10%).

Since CYP450-enzyme-mediated metabolism of sacubitril and valsartan is minimal, co-administration with medicinal products that impact CYP450 enzymes is not expected to impact the pharmacokinetics.

Elimination

Following oral administration, 52-68% of sacubitril (primarily as LBQ657) and ~13% of valsartan and its metabolites are excreted in urine; 37-48% of sacubitril (primarily as LBQ657) and 86% of valsartan and its metabolites are excreted in faeces.

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are eliminated from plasma with a mean elimination half-life ($T_{½}$) of approximately 1.43 hours, 11.48 hours, and 9.90 hours, respectively.

Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics of sacubitril, LBQ657 and valsartan were approximately linear over an Entresto dose range of 24 mg sacubitril/26 mg valsartan to 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Special populations

Elderly patients
LBQ657 and valsartan exposure are increased in subjects over 65 years of age by 42% and 30%, respectively, compared to younger subjects.

Impaired renal function
A correlation was observed between renal function and systemic exposure to LBQ657 in patients with mild to severe renal impairment. The exposure of LBQ657 in patients with moderate (30 ml/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <60 ml/min/1.73 m^2) and severe renal impairment (15 ml/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <30 ml/min/1.73 m^2) was 1.4-fold and 2.2-fold higher compared to patients with mild renal impairment (60 ml/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <90 ml/min/1.73 m^2), the largest group of patients enrolled in PARADIGM-HF). The exposure of valsartan was similar in patients with moderate and severe renal impairment compared to patients with mild renal impairment. No studies have been performed in patients undergoing dialysis. However, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma protein and therefore unlikely to be effectively removed by dialysis.

Impaired hepatic function
In patients with mild to moderate hepatic impairment, the exposures of sacubitril increased by 1.5- and 3.4- fold, LBQ657 increased by 1.5- and 1.9-fold, and valsartan increased by 1.2-fold and 2.1-fold, respectively, compared to matching healthy subjects. However, in patients with mild to moderate hepatic impairment, the exposures of free concentrations of LBQ657 increased by 1.47- and 3.08-fold, respectively, and the exposures of free concentrations of valsartan increased by 1.09-fold and 2.20-fold, respectively, compared to matching healthy subjects. Entresto has not been studied in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis (see sections 4.3 and 4.4).

Effect of gender
The pharmacokinetics of Entresto (sacubitril, LBQ657 and valsartan) are similar between male and female subjects.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data (including studies with sacubitril and valsartan components and/or Entresto) reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and fertility.

Fertility, reproduction and development

Entresto treatment during organogenesis resulted in increased embryofoetal lethality in rats at doses ≥49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/day (≤0.72-fold the maximum recommended human dose [MRHD] on the basis of AUC) and rabbits at doses ≥4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day (2-fold and 0.03-fold the MRHD on the basis of valsartan and LBQ657 AUC, respectively). It is teratogenic based on a low incidence of foetal hydrocephaly, associated with maternally toxic doses, which was observed in rabbits at an Entresto dose of ≥4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day. Cardiovascular abnormalities (mainly cardiomegaly) were observed in rabbit foetuses at a maternally non-toxic dose (1.46 mg sacubitril/1.54 mg valsartan/kg/day). A slight increase in two foetal skeletal variations (misshapen sternebra, sternebra bipartite ossification) was observed in rabbits at an Entresto dose of 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/day. The adverse embryofoetal effects of Entresto are attributed to the angiotensin receptor antagonist activity (see section 4.6).

Sacubitril treatment during organogenesis resulted in embryo-foetal lethality and embryo-foetal toxicity (decreased foetal body weights and skeletal malformations) in rabbits at doses associated with maternal toxicity (500 mg/kg/day; 5.7-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC). A slight generalised delay in ossification was observed at doses of >50 mg/kg/day. This finding is not considered adverse. No evidence of embryo-foetal toxicity or teratogenicity was observed in rats treated with sacubitril. The embryo-foetal no-observed adverse effect level (NOAEL) for sacubitril was at least 750 mg/kg/day in rats and 200 mg/kg/day in rabbits (2.2-fold the MRHD on the basis of LBQ657 AUC).

Pre- and postnatal development studies in rats conducted with sacubitril at high doses up to 750 mg/kg/day (2.2-fold the MRHD on the basis of 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.

Other preclinical findings

Entresto
The effects of Entresto on amyloid-β concentrations in CSF and brain tissue were assessed in young (2-4 years old) cynomolgus monkeys treated with Entresto (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/day) for two weeks. In this study CSF Aβ clearance in cynomolgus monkeys was reduced, increasing CSF Aβ1-40, 1-42 and 1-38 levels; there was no corresponding increase in Aβ levels in the brain. Increases in CSF Aβ1-40 and 1-42 were not observed in a two-week healthy volunteer study in humans (see section 5.1). Additionally, in a toxicology study in cynomolgus monkeys treated with Entresto at 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/day for 39 weeks, there was no evidence for the presence of amyloid plaques in the brain. Amyloid content was not, however, measured quantitatively in this study.

Sacubitril
In juvenile rats treated with sacubitril (postnatal days 7 to 70), there was a reduction in age-related bone mass development and bone elongation. A study in adult rats showed only a minimal transient inhibitory effect on bone mineral density but not on any other parameters relevant for bone growth, suggesting no relevant effect of sacubitril on bone in adult patient populations under normal conditions. However, a mild transient interference of sacubitril with the early phase of fracture healing in adults cannot be excluded.

Valsartan
In juvenile rats treated with valsartan (postnatal days 7 to 70), doses as low as 1 mg/kg/day produced persistent irreversible kidney changes consisting of tubular nephropathy (sometimes accompanied by tubular epithelial necrosis) and pelvic dilatation. These kidney changes represent an expected exaggerated pharmacological effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 blockers; such effects 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.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Low-substituted hydroxypropylcellulose
Crospovidone, type A
Magnesium stearate
Talc
Colloidal anhydrous silica

Film coat

Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets
Hypromellose, substitution type 2910 (3 mPa·s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets
Hypromellose, substitution type 2910 (3 mPa·s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)

Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets
Hypromellose, substitution type 2910 (3 mPa·s)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Talc
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.
Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC/Aluminium blisters. One blister contains either 10 or 14 film-coated tablets.

Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

Pack sizes: 14, 20, 28 or 56 film-coated tablets and multipacks containing 196 (7x28) film-coated tablets.

Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

Pack sizes: 14, 20, 28 or 56 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3x56) or 196 (7x28) film-coated tablets.

Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

Pack sizes: 14, 20, 28 or 56 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3x56) or 196 (7x28) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Entresto 24 mg/26 mg film-coated tablets

EU/1/15/1058/001
EU/1/15/1058/008-010
EU/1/15/1058/017

Entresto 49 mg/51 mg film-coated tablets

EU/1/15/1058/002-004
EU/1/15/1058/011-013

Entresto 97 mg/103 mg film-coated tablets

EU/1/15/1058/005-007
EU/1/15/1058/014-016

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

19 November 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

EU 共通の添付文書（2019 年 5 月改訂）の和訳概要

4.1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

4.1　効能・効果

Entresto は，駆出率の低下を伴う症候性の慢性心不全の成人患者を治療する際に使用する（第 5.1 項を参照）。

4.2　用法・用量

用量

Entresto の推奨開始用量は，後述の状況を除き，49 mg/51 mg 錠 1 錠の 1 日 2 回服用である。忍容性が良好であれば，2～4 週間後に用量を 2 倍にして，目標用量である 97 mg/103 mg 錠 1 錠の 1 日 2 回服用とする（第 5.1 項を参照）。

忍容性上の問題（収縮期血圧が 95 mmHg 以下，症候性低血圧，高カリウム血症，腎機能障害）が認められた場合は，併用薬を調節するか，Entresto の用量を一時的に減量するか，Entresto の投与を中止するのが望ましい（第 4.4 項を参照）。

PARADIGM-HF 試験において，ACE 阻害薬又は他のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の代わり，Entresto をその他の心不全治療の併用下で投与した（第 5.1 項を参照）。ACE 阻害薬も ARB も服用中でない患者，またこれらの医薬品を低用量で服用中の患者における使用経験は限定的であることから，これらの患者では，開始用量を 24 mg/26 mg 1 日 2 回とし，用量をゆっくりと増量する（3～4 週ごとに 2 倍にする）のが望ましい（第 5.1 項の「Titration」を参照）。

血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える患者，収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者では，治療を開始すべきではない（第 4.4 項を参照）。収縮期血圧が 100 mmHg～110 mmHg の患者では，24 mg/26 mg 1 日 2 回の開始用量を検討すること。

Entresto を ACE 阻害薬及び ARB と併用投与すべきではない。ACE 阻害薬と併用すると血管浮腫が発現するおそれがあることから，ACE 阻害薬の投与を中止してから 36 時間以上が経過するまでは，Entresto の投与を開始してはならない（第 4.3 項，第 4.4 項，第 4.5 項を参照）。

Entresto に含有されているバルサルタンは，市販されている他の錠剤製剤に含まれているバルサルタンよりもバイオアベイラビリティが高い（第 5.2 項を参照）。

飲み忘れた場合は，予定されている時間に次の服用を行うよう患者に指示する。

特別な集団

高齢患者

用量は高齢患者の腎機能に合わせる。

腎機能障害を有する患者

軽度の腎機能障害を有する患者［推算糸球体濾過量（eGFR）が 60～90 mL/分/1.73 m^2 の患者］では，用量を調節する必要はない。中等度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30～60 mL/分/1.73 m^2 の患者）では，24 mg/26 mg 1 日 2 回の開始用量を検討すること。重度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）における臨床使用経験は極めて限定的であることから（第 5.1 項を参照），Entresto は慎重に投与し，開始用量は 24 mg/26 mg 1 日 2 回とするのが望ましい。末期腎疾患を有する患者については使用経験がないため，Entresto を使用しないのが望ましい。

肝機能障害を有する患者

軽度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス A の患者）では，用量を調節する必要はない。中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス B の患者），AST/ALT 値が正常値上限の 2 倍を超える患者における臨床使用経験は限定的である。これらの患者では，Entresto を慎重に投与し，開始用量は 24 mg/26 mg 1 日 2 回とするのが望ましい（第 4.4 項，第 5.2 項を参照）。Entresto は，重度の肝機能障害，胆汁性肝硬変，又は胆汁うっ滞を有する患者（Child-Pugh 分類クラス C の患者）では禁忌である（第 4.3 項を参照）。

小児患者

小児患者及び 18 歳未満の青少年患者における Entresto の安全性及び有効性は確立されていない。データは入手されていない。

<u>用法</u>

経口投与用。

Entresto は食前・食後に関係なく投与できる（第 5.2 項を参照）。錠剤はコップ 1 杯の水で飲み込む。

4.3 禁忌

- 有効成分又は第 6.1 項に一覧表示されている添加剤のいずれかに対する過敏症。
- ACE 阻害薬との併用（第 4.4 項，第 4.5 項を参照）。ACE 阻害薬の投与を中止してから 36 時間が経過するまでは，Entresto を投与してはならない。
- 過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のある血管浮腫が発現したことが判明している場合（第 4.4 項を参照）。
- 遺伝性又は特発性血管浮腫（第 4.4 項を参照）。
- 糖尿病に罹患している患者，腎機能障害を有する患者（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）におけるアリスキレンを含有する医薬品との併用（第 4.4 項, 第 4.5 項を参照）。
- 重度の肝機能障害，胆汁性肝硬変，胆汁うっ滞（第 4.2 項を参照）。

- 妊娠中期及び後期（第 4.6 項を参照）。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）の二重阻害

- 血管浮腫の発現リスクが高まるため，Entresto と ACE 阻害薬の併用は禁忌である（第 4.3 項を参照）。ACE 阻害薬の最終投与から 36 時間が経過するまでは，Entresto の投与を開始してはならない。同様に，Entresto の投与を中止した場合は，Entresto の最終投与から 36 時間が経過するまでは，ACE 阻害薬の投与を開始してはならない（第 4.2 項，第 4.3 項，第 4.5 項を参照）。
- Entresto をアリスキレン等の直接レニン阻害薬と併用するのは望ましくない（第 4.5 項を参照）。糖尿病に罹患している患者，腎機能障害を有する患者（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）では，アリスキレンを含有する医薬品と Entresto の併用は禁忌である（第 4.3 項，第 4.5 項を参照）。
- Entresto はバルサルタンを含有しているため，ARB を含有する別の製品と併用すべきではない（第 4.2 項，第 4.5 項を参照）。

低血圧

収縮期血圧が 100 mmHg 以上である場合を除き，治療を開始すべきではない。収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者については，検討を行っていない（第 5.1 項を参照）。臨床試験で Entresto を投与された患者，特に 65 歳以上の患者，腎疾患を有する患者，収縮期血圧が低値（112 mmHg 未満）の患者において，症候性低血圧が報告されている（第 4.8 項を参照）。Entresto の投与を開始する際，又は Entresto の用量漸増中は，血圧を定期的に確認すること。低血圧が生じた場合は，Entresto の用量を一時的に減量するか，Entresto の投与を中止するのが望ましい（第 4.2 項を参照）。利尿薬，併用している降圧薬の用量調節，並びに低血圧の他の原因（血液量減少症等）の治療を検討すること。症候性低血圧は，利尿薬，ナトリウム制限食，下痢，又は嘔吐等により患者の体液量が減少している場合に発現する可能性が高い。ナトリウム欠乏及び体液量減少は Entresto の投与開始前に是正すべきであるが，このような是正措置は体液量過剰のリスクを考慮しながら慎重に判断すること。

腎機能障害

心不全患者の評価には必ず，腎機能の評価を含めること。軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者は低血圧を発現するリスクがより高い（第 4.2 項を参照）。重度の腎機能障害を有する患者（eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）における臨床使用経験は極めて限定的であり，これらの患者は低血圧の発現リスクが最も高いと考えられる（第 4.2 項を参照）。末期腎疾患を有する患者については使用経験がないため，Entresto を使用しないのが望ましい。

腎機能の悪化

Entresto の使用に伴い，腎機能が低下するおそれがある。このリスクは，脱水や非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）の併用によってさらに増大する可能性がある（第 4.5 項を参照）。臨床的に重要な腎機能低下を発現した患者では，Entresto の減量を検討すること。

高カリウム血症

血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える患者では，治療を開始すべきではない。Entresto の使用に伴い，高カリウム血症の発現リスクが増大するおそれがあるが，低カリウム血症が発現するおそれもある（第 4.8 項を参照）。腎機能障害や糖尿病，低アルドステロン症等のリスク因子を有する患者，カリウム含有量が高い食事を摂取している患者，鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を服用中の患者では特に，血清カリウムを確認するのが望ましい（第 4.2 項を参照）。臨床的に重要な高カリウム血症が発現した場合は，併用薬を調節するか，Entresto の用量を一時的に減量するか，Entresto の投与を中止するのが望ましい。血清カリウム値が 5.4 mmol/L を超える場合は投与中止を検討すること。

血管浮腫

Entresto を投与された患者において，血管浮腫が報告されている。血管浮腫が発現した場合は Entresto の投与を直ちに中止し，徴候及び症状が完全に回復し，回復した状態が維持されるまでは，適切な治療と経過観察を行うこと。その後に Entresto を再投与してはならない。腫脹が顔と口唇に限定されている確定的な血管浮腫が発現した場合，血管浮腫は処置を必要とすることなく概ね回復しているが，症状緩和に抗ヒスタミン薬が有用であることが示されている。

喉頭浮腫を伴う血管浮腫は死に至る場合がある。気道閉塞を引き起こす可能性が高い影響が舌，声門，又は喉頭に認められる場合は，アドレナリン 1 mg/mL 溶液（0.3～0.5 mL）等の適切な治療に加え，患者の気道確保に必要な処置を直ちに実施すること。

血管浮腫の既往歴を有する患者については，検討を行っていない。これらの患者は血管浮腫の発現リスクがより高いと考えられるため，Entresto をこれらの患者に使用する場合は注意を払うのが望ましい。Entresto は，過去に投与された ACE 阻害薬又は ARB と関連のある血管浮腫を発現したことが判明している患者，遺伝性又は特発性血管浮腫を有する患者では禁忌である（第 4.3 項を参照）。

黒人患者は血管浮腫をより発現しやすい（第 4.8 項を参照）。

腎動脈狭窄を有する患者

Entresto は，両側又は片側腎動脈狭窄を有する患者において，血中尿素値及び血清クレアチニン値を増加させるおそれがある。腎動脈狭窄を有する患者では注意が必要であり，腎機能を確認するのが望ましい。

NYHA 心機能分類 IV の患者

NYHA 心機能分類 IV の患者で Entresto の投与を開始する際は，この患者集団における臨床使用経験は限定的であるため注意が必要である。

B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）

BNP はネプリライシンの基質であることから，Entresto を投与する患者における心不全の適切なバイオマーカーではない（第 5.1 項を参照）。

肝機能障害を有する患者

中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス B の患者），AST/ALT 値が正常値上限の 2 倍を超える患者における臨床使用経験は限定的である。これらの患者では，曝露量が増加するおそれがあり，安全性は確立されていない。このため，Entresto をこれらの患者に使用する際は注意を払うのが望ましい（第 4.2 項，第 5.2 項を参照）。Entresto は，重度の肝機能障害，胆汁性肝硬変，又は胆汁うっ滞を有する患者（Child-Pugh 分類クラス C の患者）では禁忌である（第 4.3 項を参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用，相互作用の他の形

併用禁忌となる相互作用

ACE 阻害薬

ネプリライシン（NEP）と ACE が同時に阻害されると血管浮腫の発現リスクが増大するおそれがあるため，Entresto と ACE 阻害薬の併用は禁忌である。ACE 阻害薬の最終投与から 36 時間が経過するまでは，Entresto の投与を開始してはならない。同様に，Entresto の最終投与から 36 時間が経過するまでは, ACE 阻害薬の投与を開始してはならない（第 4.2 項，第 4.3 項を参照）。

アリスキレン

糖尿病に罹患している患者，腎機能障害を有する患者（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の患者）では，アリスキレンを含有する医薬品と Entresto の併用は禁忌である（第 4.3 項を参照）。Entresto をアリスキレン等の直接レニン阻害薬と併用するのは望ましくない（第 4.4 項を参照）。Entresto をアリスキレンと併用すると，低血圧や高カリウム血症，腎機能低下（急性腎不全を含む）といった有害事象の発現頻度が増加する可能性がある（第 4.3 項，第 4.4 項を参照）。

併用を推奨できなくする相互作用

Entresto はバルサルタンを含有しているため, ARB を含有する別の製品と併用すべきではない（第 4.4 項を参照）。

注意を要する相互作用

OATP1B1 及びOATP1B3 の基質となるスタチン類等の薬剤

In vitro データから，サクビトリルは OATP1B1 トランスポーター及び OATP1B3 トランスポーターを阻害することが示唆されている。このため Entresto は，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となるスタチン類等の薬剤の全身曝露量を増加させるおそれがある。Entresto の併用により，アトルバスタチン及びその代謝物の C_{max} が最大で 2 倍，AUC が最大で 1.3 倍に増加した。Entresto をスタチン類と併用投与する際は注意が必要である。シンバスタチンと Entresto を併用投与した際，臨床的に問題となる薬物間相互作用は認められなかった。

シルデナフィル等の PDE5 阻害薬

高血圧患者において，定常状態の Entresto にシルデナフィルの単回投与を追加したところ，血圧低下量が Entresto の単独投与時よりも著明に大きかった。このため，Entresto の投与を受けている患者でシルデナフィル等の PDE5 阻害薬の投与を開始する際は注意が必要である。

カリウム

カリウム保持性利尿薬（トリアムテレン，amiloride），鉱質コルチコイド受容体拮抗薬（スピロノラクトン，エプレレノン等），カリウム補助剤，カリウムを含有する代用塩，その他の薬剤（ヘパリン等）を併用すると，血清カリウム及び血清クレアチニンが増加するおそれがある。Entresto をこれらの薬剤と併用投与する場合は，血清カリウムを確認するのが望ましい（第 4.4 項を参照）。

非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）［選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害薬を含む］

高齢患者，体液量が減少している患者（利尿薬を使用中の患者を含む），腎機能障害を有する患者において，Entresto と NSAID を併用すると腎機能の悪化リスクが増大するおそれがある。このため，Entresto と NSAID を併用中の患者で治療を開始又は変更する際は腎機能を確認するのが望ましい（第 4.4 項を参照）。

リチウム

リチウムと ACE 阻害薬又は ARB の併用投与中に，可逆性の血清リチウム値増加及び毒性が報告されている。Entresto とリチウムとの間で相互作用が生じるかどうかについては検討していない。このため，Entresto とリチウムを併用するのは望ましくない。Entresto とリチウムの併用が必要と判断された場合は，血清リチウム値を注意深く確認するのが望ましい。利尿薬も使用する場合は，リチウム毒性のリスクがさらに増大するおそれがある。

フロセミド

Entresto とフロセミドを併用投与したところ，Entresto の薬物動態に影響はみられなかったが，フロセミドの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 50%，28%減少した。尿量に問題となる変化は認められなかったが，併用投与から 4 時間以内及び 24 時間以内のナトリウムの尿中排泄量が減少した。Entresto を投与された患者において，ベースラインから PARADIGM-HF 試験の終了まで，フロセミドの平均 1 日投与量に変化はなかった。

硝酸塩（ニトログリセリン等）

Entresto とニトログリセリン静注薬との間に血圧低下の点で薬物間相互作用は認められなかった。ニトログリセリンと Entresto を併用投与したところ，ニトログリセリンの単独投与時と比較して，心拍数に 5 bpm の差が認められた。Entresto を硝酸塩の舌下薬，経口薬，又は経皮薬と併用投与すると，心拍数に同様の影響が生じるおそれがある。通常，用量を調節する必要はない。

OATP トランスポーター及びMRP2 トランスポーター

サクビトリルの活性代謝物（LBQ657）及びバルサルタンは OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 の基質であり，バルサルタンは MRP2 の基質でもある。このため，OATP1B1, OATP1B3, OAT3 の阻害薬（リファンピシン，シクロスポリン等），OAT1 の阻害薬（テノホビル，cidofovir 等），又は MRP2 の阻害薬（リトナビル等）を Entresto と併用投与すると，LBQ657 又はバルサルタンの全身曝露量が増加するおそれがある。このような医薬品との併用投与を開始又は終了する際は，適切な処置を行うこと。

メトホルミン

Entresto をメトホルミンと併用投与したところ，メトホルミンの C_{max} 及び AUC がともに 23%減少した。これらの所見の臨床的重要性は不明である。このため，メトホルミンを使用している患者で Entresto の投与を開始する際は患者の臨床状態を評価すること。

<u>問題となる相互作用なし</u>

Entresto をジゴキシン，ワルファリン，ヒドロクロロチアジド，アムロジピン，オメプラゾール，カルベジロール，又はレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合剤と併用投与した際，臨床的に意義のある薬物間相互作用は認められなかった。

CYP450 との相互作用

In vitro 代謝試験から，CYP450 酵素を介した Entresto の代謝は限定的であるため，CYP450 が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。Entresto は CYP450 酵素を誘導も阻害もしない。

4.6　妊孕性，妊娠，授乳

妊娠

Entresto を妊娠初期に使用するのは望ましくなく，妊娠中期及び後期に使用するのは禁忌である（第 4.3 項を参照）。

バルサルタン

妊娠初期に ACE 阻害薬に曝露したときの催奇形性リスクに関する疫学研究の結果は確定的なものではない。しなしながら，リスクの若干の増加を否定することはできない。ARB に伴うリスクに関する対照が設定された疫学データは存在しないが，この薬効群に属する医薬品に同様のリスクが存在する可能性がある。妊娠を計画している患者では，ARB の継続的な投与が必要不可欠と考えられる場合を除き，妊婦に使用したときの安全性プロファイルが確立されている別の降圧薬に切り替えること。妊娠の診断が下された場合は ARB の投与を直ちに中止し，適切であれば代替治療を開始すること。妊娠中期及び後期に ARB に曝露すると，胎児毒性（腎機能低下，羊水過少，頭蓋骨骨化遅延）及び新生児毒性（腎不全，低血圧，高カリウム血症）が誘発されることが判明している。

妊娠中期以降に ARB に曝露した場合は，超音波検査により腎機能及び頭蓋骨を確認するのが望ましい。母親が ARB を服用したことのある乳児は，低血圧について綿密に経過観察すること（第 4.3 項を参照）。

サクビトリル

サクビトリルを妊婦に使用したときのデータは入手されていない。動物を用いた試験から生殖毒性が示されている（第 5.3 項を参照）。

Entresto

Entresto を妊婦に使用したときのデータは入手されていない。動物を用いた Entresto の試験から生殖毒性が示されている（第 5.3 項を参照）。

授乳

Entresto がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。Entresto 含有成分のサクビトリル及びバルサルタンは，授乳ラットの乳汁中に移行した（第 5.3 項を参照）。授乳を受けた新生児又は乳児に副作用が生じるおそれがあるため，授乳期間中に Entresto を投与するのは望ましくない。授乳を控えるか，それとも授乳期間中は Entresto の投与を中断するかどうかの判断は，母親にとっての Entresto の重要性を考慮した上で決定すること。

妊孕性

ヒトの妊孕性に対する Entresto の影響に関するデータは入手されていない。雌雄のラットを用いた Entresto の試験において，受胎能の障害は認められなかった（第 5.3 項を参照）。

4.7　自動車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

Entresto は，自動車の運転能力及び機械の操作能力に軽微な影響を及ぼす。自動車を運転する際又は機械を操作する際は，浮動性めまい又は疲労が生じることがある点に留意すること。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

Entresto の投与期間中に最も高頻度に報告された副作用は，低血圧，高カリウム血症，腎機能障害であった（第 4.4 項を参照）。Entresto を投与された患者において，血管浮腫が報告された（「特定の副作用の説明」を参照）。

慢性心不全患者における Entresto の安全性は，Entresto を 97 mg/103 mg の用量で 1 日 2 回投与した患者（4,203 名）と，エナラプリルを 10 mg の用量で 1 日 2 回投与した患者（4,229 名）を比較した，ピボタル第 III 相試験の PARADIGM-HF 試験で評価した。Entresto 群にランダム化された患者には投与を中央値にして 24 ヵ月間実施し，投与期間が 1 年を超えた患者は 3,271 名であった。

PARADIGM-HF 試験において，患者は ACE 阻害薬又は ARB の少なくともいずれかによる治療歴を有していなければならなかったほか，ランダム化二重盲検期に進む前にエナラプリルと Entresto の連続的な導入期（投与期間の中央値はそれぞれ 15 日間，29 日間）を問題なく完了する必要があった。エナラプリル導入期において，1,102 名（10.5%）が試験参加を中止し，5.6%で中止理由が副作用であり，中止理由として最も多かった副作用は腎機能障害（1.7%），高カリウム血症（1.7%），低血圧（1.4%）であった。Entresto 導入期において，10.4%の患者が試験参加を中止し，5.9%で中止理由が副作用であり，中止理由として最も多かった副作用は腎機能障害（1.8%），低血圧（1.7%），高カリウム血症（1.3%）であった。導入期中に患者が試験参加を中止したため，下表に示す副作用の発現率は臨床現場で予想される発現率よりも低い場合がある。

PARADIGM-HF 試験の二重盲検期において，Entresto 群の 450 名（10.7%），エナラプリル群の 516 名（12.2%）が副作用により投与を中止した。

副作用一覧表

副作用は器官別大分類別に配置しているほか，「極めて高頻度」（1/10 以上），「高頻度」（1/100 以上 1/10 未満），「低頻度」（1/1,000 以上 1/100 未満），「まれ」（1/10,000 以上 1/1,000 未満），「極めてまれ」（1/10,000 未満）の分類法に基づく発現頻度カテゴリー別に，発現頻度の高い順に示している。各発現頻度カテゴリー内では，重篤性の高い順に副作用を配置している。

表 1　副作用一覧表

器官別大分類	基本語	発現頻度カテゴリー
血液およびリンパ系障害	貧血	高頻度
免疫系障害	過敏症	低頻度
代謝および栄養障害	高カリウム血症*	極めて高頻度
	低カリウム血症	高頻度
	低血糖	高頻度
神経系障害	浮動性めまい	高頻度
	頭痛	高頻度
	失神	高頻度
	体位性めまい	低頻度
耳および迷路障害	回転性めまい	高頻度
血管障害	低血圧*	極めて高頻度
	起立性低血圧	高頻度
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	高頻度
胃腸障害	下痢	高頻度
	悪心	高頻度
	胃炎	高頻度
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	低頻度
	発疹	低頻度
	血管浮腫*	低頻度
腎および尿路障害	腎機能障害*	極めて高頻度
	腎不全（腎不全，急性腎不全）	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	高頻度
	無力症	高頻度

*「特定の副作用の説明」を参照。

特定の副作用の説明

血管浮腫

Entresto を投与された患者において，血管浮腫が報告されている。PARADIGM-HF 試験において，血管浮腫が Entresto 群の 0.5%の患者に報告されたのに対して，エナラプリル群では 0.2%の患者に報告された。血管浮腫の発現率は，Entresto 群の黒人患者（2.4%），エナラプリル群の黒人患者（0.5%）の方が高かった（第 4.4 項を参照）。

高カリウム血症及び血清カリウム

PARADIGM-HF 試験において，高カリウム血症，5.4 mmol/L を超える血清カリウム値が Entresto 群のそれぞれ 11.6%，19.7%の患者に報告され，エナラプリル群のそれぞれ 14.0%，21.1%の患者に報告された。

血圧

PARADIGM-HF 試験において，低血圧，臨床的に重要な収縮期血圧低値（90 mmHg 未満，ベースラインからの 20 mmHg を超える低下）が Entresto 群のそれぞれ 17.6%，4.76%の患者に報告され，エナラプリル群のそれぞれ 11.9%，2.67%の患者に報告された。

腎機能障害

PARADIGM-HF 試験において，腎機能障害が Entresto 群の 10.1%の患者に報告され，エナラプリル群の 11.5%の患者に報告された。

<u>因果関係が疑われる副作用の報告</u>

Entresto の承認後に因果関係が疑われる副作用が発現した場合，これらを報告することが大切である。報告することにより，Entresto のベネフィットとリスクの関係を継続的に確認することができる。医療関係者は，Appendix V に一覧表示されている国の報告制度を通じて，因果関係が疑われる副作用を報告することが求められる。

4.9 過量投与

ヒトにおける過量投与に関するデータは限定的である。健康被験者において，Entresto をサクビトリル 583 mg／バルサルタン 617 mg の用量で単回投与した場合，サクビトリル 437 mg／バルサルタン 463 mg の用量で反復投与した場合（14 日間）を検討した結果，忍容性はいずれの場合も良好であった。

Entresto には降圧作用があるため，過量投与時に発現する可能性が最も高い症状は低血圧である。対症療法を行うこと。

Entresto は蛋白結合率が高いため，血液透析により除去できる可能性は低い。

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

販売名	エンレスト錠 50mg／100mg／200mg	[レニベース錠 2.5／5／10]	[ブロプレス錠 2／4／8／12]	[ディオバン錠 20mg／40mg／80mg／160mg]
一般名	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	エナラプリルマレイン酸塩	カンデサルタン　シレキセチル	バルサルタン
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	MSD 株式会社	武田テバ薬品株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。	1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧 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）	ブロプレス錠 2・4・8・12 の場合 高血圧症 腎実質性高血圧症 ブロプレス錠 2・4・8 の場合 下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 　慢性心不全（軽症～中等症）	高血圧症
添付文書改訂日	—	2018 年 8 月改訂	2019 年 5 月改訂	2018 年 1 月改訂

※※2018年8月改訂（第23版）
※2018年2月改訂

日本標準商品分類番号
872144、872179

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

日本薬局方　エナラプリルマレイン酸塩錠

レニベース®錠2.5
レニベース®錠 5
レニベース®錠10

RENIVACE® Tablets 2.5, 5, 10

	2.5mg	5mg	10mg
承認番号	16100AMZ03244000	16100AMZ03245000	16100AMZ03246000
薬価収載	1986年6月		
販売開始	1986年7月		
効能追加	1991年3月		
再審査結果	1993年9月（高血圧）		
	1998年3月（慢性心不全）		

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること。）
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

MSD

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）〔高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。〕
(3)デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕
(4)アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕
(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
(6)アリスキレン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）〔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報告されている。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕

【組成・性状】

販売名		レニベース®錠2.5	レニベース®錠5	レニベース®錠10
剤形・色調		円形・裸錠・うすい桃色		
有効成分の名称		日本薬局方　エナラプリルマレイン酸塩		
含　量		2.5mg	5mg	10mg
添加物		乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム		
外　形	表面	MSD 14 直径：5.1mm	MSD 712 直径：6.4mm	MSD 713 直径：8.0mm
	裏面			
	側面	厚さ：1.7mm	厚さ：2.3mm	厚さ：2.8mm
識別コード		MSD14	MSD712	MSD713

【効能・効果】
1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
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】
1. 高血圧症：
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、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。
通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg／kg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。
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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL／分以下、又は血清クレアチニンが3mg／dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕
(2)小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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〔「重要な基本的注意」の項参照〕
(2)高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
(3)重篤な腎機能障害のある患者〔〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
(4)脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕
(5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
(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においては、腎血流量の減少や糸球体ろ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ので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
(2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
(3)アリスキレンを併用する場合、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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL／min／1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。
(4)高血圧症の場合
本剤の投与によって特に次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
ア．重症の高血圧症患者
イ．血液透析中の患者
ウ．利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）
エ．厳重な減塩療法中の患者

(5)慢性心不全（軽症～中等症）の場合
○ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
○重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない。〔使用経験が少ない。〕
○初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。
ア．腎障害のある患者
イ．利尿剤投与中の患者
ウ．厳重な減塩療法中の患者
(6)手術前24時間は投与しないことが望ましい。
(7)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。

3. 相互作用

〔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
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行： リポソーバー イムソーバTR セルソーバ 等	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等のショック症状を起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析： AN69	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体であるAN69により血中キニン系の代謝が亢進し、本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

〔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
※※ カリウム保持性利尿剤： スピロノラクトン トリアムテレン カリウム補給剤： 塩化カリウム 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	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	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。
アリスキレン	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、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。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。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	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、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
利尿降圧剤、利尿剤： ヒドロクロロチアジド	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすことがある。（「重要な基本的注意」の項参照）	利尿降圧剤服用中の患者では、ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し、本剤の降圧効果が増強することがある。 本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者（特に最近投与を開始した患者）には特に注意すること。
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。
アドレナリン作働性ニューロン遮断薬： 硫酸グアネチジン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジンE_2、I_2の生成を抑制するため、本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの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。
リファンピシン	降圧作用が減弱されることがある。	機序不明

4. 副作用

臨床試験（治験）

高血圧症及び慢性心不全における臨床試験の総症例 1,106 例中、副作用が報告されたのは 116 例（10.48%）であり、主な副作用はめまい 20 件（1.81%）、咳嗽 11 件（0.99%）であった。また、主な臨床検査値異常は血清カリウム上昇 9 件（0.81%）、血清クレアチニン上昇 3 件（0.33%）であった。

使用成績調査（再審査結果）

高血圧症及び慢性心不全における使用成績調査の総症例 10,616 例中、副作用が報告されたのは 456 例（4.30%）であり、主なものは咳 嗽 226件（2.13%）、めまい 32 件（0.30%）、BUN上昇 25 件（0.24%）、血清クレアチニン上昇 22 件（0.21%）、血清カリウム上昇 17 件（0.16%）であった。

(1) 重大な副作用

1) 血管浮腫（頻度不明）：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫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、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫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。

2) ショック（頻度不明）：ショック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、直ちに適切な処置を行うこと。

3) 心筋梗塞、狭心症（いずれも頻度不明）：心筋梗塞、狭心症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、直ちに適切な処置を行うこと。

※※4) 急性腎障害（0.1%未満）：定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。

5) 汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

6) 膵炎（頻度不明）：血中のアミラーゼ、リパーゼの上昇等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、直ちに適切な処置を行うこと。

7) 間質性肺炎（頻度不明）：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、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

8) 剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、天疱瘡（いずれも頻度不明）：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、天疱瘡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、直ちに適切な処置を行うこと。

9) 錯乱（頻度不明）：錯乱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、直ちに適切な処置を行うこと。

10) 肝機能障害、肝不全（いずれも頻度不明）：肝機能障害、肝不全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、直ちに適切な処置を行うこと。

11) 高カリウム血症（0.22%）：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

12) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）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、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	
血液		ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血	白血球減少、好酸球増多
皮膚	光線過敏症、多汗、脱毛	発疹	そう痒、蕁麻疹
精神神経系	抑うつ	めまい	頭痛、眠気、いらいら感、不眠
循環器		低血圧	動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害（頻脈、徐脈）
消化器	舌炎、便秘	腹痛	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	黄疸
呼吸器		咳嗽、咽（喉）頭炎	喘息、嗄声
その他	耳鳴、筋肉痛、低血糖	倦怠感	ほてり、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンス、血清ナトリウム値低下

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど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）。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、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。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量（値）が 30mL／分／1.73m^2 未満の小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去できる。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69)を用いた血液透析を行わないこと。〔「禁忌」及び「相互作用」の項参照〕

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

(2) 外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1回経口投与した場合、速やかに吸収され、活性体ジアシド体の血漿中濃度は投与約4時間でピークに達し、半減期は約14時間である。[1)]

(2) 腎機能正常な本態性高血圧症患者及び慢性腎不全を伴う本態性高血圧症患者にエナラプリルマレイン酸塩10mgを1回経口投与した場合、慢性腎不全患者の血漿中濃度は、腎機能正常患者に比べ半減期の延長、最高血中濃度と血中濃度曲線下面積の増大が認められる。[2)]

(3) 健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1日1回7日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、蓄積性は認められない。[3)]

(4) 生後2ヵ月～15歳の小児の高血圧症患者に、エナラプリルマレイン酸塩（6歳未満：0.15mg／kg、6歳以上で体重28kg未満：2.5mg、6歳以上で体重28kg以上：5mg、12歳以上：5mg）を1日1回7日間反復経口投与した試験において、活性体ジアシド体の$AUC_{0\text{-}24hr}$及びC_{max}は年齢によらず同程度であった。体重あたりの用量に換算した$AUC_{0\text{-}24hr}$及びC_{max}は年齢に伴って増加したが、体表面積あたりの用量に換算した$AUC_{0\text{-}24hr}$及びC_{max}に増加は認められなかった。定常状態で活性体ジアシド体の半減期は14時間であった（外国人データ）。[4)]

2. 代謝・排泄

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1回経口投与した場合、主に尿中に排泄され、投与後48時間までの総エナラプリルマレイン酸塩（未変化エナラプリルマレイン酸塩＋ジアシド体）の尿中排泄率は約52及び64％である。[1)]

【臨床成績】

1. 各種高血圧症

国内241施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計935例（降圧効果解析対象例）の臨床試験の概要は次のとおりである。

疾　患　名	例　数	下降以上の例数（有効率）
軽・中等症本態性高血圧症	734	561（76.4）
重症本態性高血圧症	67	61（91.0）
腎性高血圧症	83	67（80.7）
腎血管性高血圧症	36	28（77.8）
悪性高血圧	15	12（80.0）
計	935	729（78.0）

なお、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験及び重症本態性高血圧症患者を対象とした比較試験[5)]の結果、本剤の有用性が認められている。

2. 慢性心不全

国内46施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計138例（全般改善度解析対象例）の臨床試験において、改善以上の改善率は43.5％（60／138例）であった。なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の改善率は49％（32／65例）であり、プラセボに比べ有意に優れており、本剤の有用性が認められている。[6)]

【薬効薬理】

1. 高血圧に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後ジアシド体に加水分解され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧効果を発揮する。

(1) アンジオテンシン変換酵素阻害作用

in vitro 試験においてエナラプリルマレイン酸塩のジアシド体はブタの血漿から精製したアンジオテンシン変換酵素、正常血圧ラットの血漿及び組織中のアンジオテンシン変換酵素に対して強い阻害作用を示す。また、ラット及びイヌにエナラプリルマレイン酸塩を経口投与すると外因性のアンジオテンシンⅠに対する昇圧反応を抑制する。

(2) 降圧作用

1) エナラプリルマレイン酸塩は高血圧自然発症ラット、1腎型腎性高血圧ラット、2腎型腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その作用はカプトプリルの約3～5倍強い。なお、その降圧効果は2腎型腎性高血圧ラットにおいて特に著明である。[7)]また、ヒドロクロロチアジド、メチルドパ、ヒドララジンとの併用により降圧効果の増強を示す。

2) エナラプリルマレイン酸塩を2腎型腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラットに連続経口投与すると投与期間中安定した降圧効果が得られ、また、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない。[7),8)]

3) イヌを用いた試験で、エナラプリルマレイン酸塩は血圧下降と共に全末梢血管抵抗の低下、心拍出量のわずかな増加をもたらすが、心拍数には変化がみられない。また、臓器血流を減少させることなく、逆に腎血流量を増加させる。

2. 慢性心不全に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩の活性体であるジアシド体が、亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制することによって、主に末梢血管抵抗を減少させ、前負荷及び後負荷を軽減する。その結果、血行動態が改善され、心拍出量の増大あるいは長期投与による延命効果、心肥大の改善が認められる。

(1) 血行動態に及ぼす影響

1) ラットの慢性心不全モデルにおいて、ジアシド体は心拍数、心収縮性にはほとんど影響を与えることなく、前負荷（左室拡張末期圧）及び後負荷（平均動脈圧）を軽減させ、心機能を改善する。[9)]

2) イヌの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩は心拍数にはほとんど影響を与えることなく、末梢血管抵抗を減少させ、心拍出量を増大させる。[10)]

なお、イヌの急性心不全モデルにおいて、ジアシド体は、上昇した血漿アンジオテンシンⅡ及びアルドステロン濃度を抑制することによって、前負荷（肺動脈楔入圧）及び後負荷（平均動脈圧）を軽減し、心拍出量を増大させることが認められる。[11)]

(2) 延命効果

ラットの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩を1年間経口投与した結果、対照群に比べ生存期間ないし生存率が有意に増加し、さらに心肥大が改善する。[12),13)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エナラプリルマレイン酸塩（Enalapril Maleate）

化学名：(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*S*)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino] propanoyl} pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

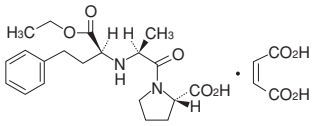
分子式：$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：492.52

融　点：約145℃（分解）

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、水又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

構造式：



【包　　装】

レニベース®錠2.5　1錠2.5mg：PTP　100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

※レニベース®錠5　1錠5mg　：PTP　100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）
700錠（14錠×50）
瓶　500錠

レニベース®錠10　1錠10mg　：PTP　100錠（10錠×10）

【主要文献】

1) 中島光好　他：薬理と治療，12(8)：3357，1984
2) 塩之入　洋　他：日本腎臓学会誌，27(9)：1291，1985
3) 中島光好　他：薬理と治療，12(8)：3375，1984
4) Wells，T. et. al.：J. Clin. Pharmacol.，41：1064，2001
5) 吉利　和　他：臨床評価，13(2)：333，1985
6) 新谷博一　他：医学のあゆみ，152(10)：677，1990
7) 大村一平　他：日薬理誌，86：293，1985
8) 大村一平　他：日薬理誌，86：303，1985
9) Emmert，S. E. et al.：Clin. and Exper. - Theory and Practice，A9 (2&3)：297，1987
10) Leddy，C. L. et al.：J. Clin. Pharmacol.，23：189，1983
11) Hall，C. et al.：Res. Exp. Med.，186：387，1986
12) Sweet，C. S. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol.，10(6)：636，1987
13) Sweet，C. S. et al.：Eur. J. Pharmacol.，147：29，1988

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ＭＳＤ株式会社　ＭＳＤカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7005090101

**2019年5月改訂（第26版）
*2017年6月改訂

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤
処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号 872149（錠2,4,8,12）
日本標準商品分類番号 872179（錠2,4,8）

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル錠

ブロプレス®錠2
ブロプレス®錠4
ブロプレス®錠8
ブロプレス®錠12

BLOPRESS® Tablets 2, 4, 8 & 12

	承認番号	薬価収載	販売開始
2	21100 AMZ 00262	1999年5月	1999年6月
4	21100 AMZ 00263	1999年5月	1999年6月
8	21100 AMZ 00264	1999年5月	1999年6月
12	21100 AMZ 00265	1999年5月	1999年6月

効能追加（錠2,4,8のみ）	2005年10月
再審査結果	2011年12月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(3)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）［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報告されている。］（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

本剤は日本薬局方カンデサルタン シレキセチル錠である。
ブロプレス錠 2：1錠中カンデサルタン シレキセチル2mgを含有する白色～帯黄白色の素錠である。
ブロプレス錠 4：1錠中カンデサルタン シレキセチル4mgを含有する白色～帯黄白色の割線入りの素錠である。
ブロプレス錠 8：1錠中カンデサルタン シレキセチル8mgを含有するごくうすいだいだい色の割線入りの素錠である。
ブロプレス錠12：1錠中カンデサルタン シレキセチル12mgを含有するうすいだいだい色の割線入りの素錠である。

	識別コード	形状 上面	形状 下面	形状 側面	直径（mm）	厚さ（mm）
ブロプレス錠 2	295	295	2		7.1	2.6
ブロプレス錠 4	296	296	4		7.1	2.6
ブロプレス錠 8	297	297	8		7.1	2.6
ブロプレス錠 12	298	298	12		7.1	2.6

添加物：トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物（以上全製剤に含有）、黄色5号（錠8，12にのみ含有）

【効能・効果、用法・用量】

ブロプレス錠2・4・8・12の場合

効能・効果	用法・用量
** 高血圧症	成人 通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。 小児 通常、1歳以上6歳未満の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして0.05～0.3mg/kgを経口投与する。 通常、6歳以上の小児には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。
腎実質性高血圧症	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして2mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。

ブロプレス錠2・4・8の場合

効能・効果	用法・用量
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全（軽症～中等症）	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4mgから経口投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

慢性心不全の場合
(1)アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。
(2)アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性、並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

** **高血圧症の場合**
小児に投与する場合には、成人の用量を超えないこと。
慢性心不全の場合
投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、2mg/日から投与を開始すること。2mg/日投与は、低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので4週間を超えて行わないこと。
本剤の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時、及び4mg/日、8mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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（「重要な基本的注意」の項参照）
(2)高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
**(3)腎障害のある患者［過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、また、慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、1日1回2mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。］（「小児等への投与」の項参照）
(4)肝障害のある患者［肝機能が悪化するおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。］（**【薬物動態】**の項参照）
(5)薬剤過敏症の既往歴のある患者
(6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

注1）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. 重要な基本的注意

高血圧症及び慢性心不全共通

⑴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においては、腎血流量の減少や糸球体ろ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ので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

⑵高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

⑶アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²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。

⑷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。

⑸手術前24時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、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高度な血圧低下を起こす可能性がある）。

高血圧症の場合

⑴本剤の投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者
イ. 厳重な減塩療法中の患者
ウ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
エ. 低ナトリウム血症の患者
オ. 腎障害のある患者
カ. 心不全の患者

慢性心不全の場合

⑴通常、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。なお、本剤の単独投与での有用性は確立していない。

⑵NYHA 心機能分類Ⅳの慢性心不全患者に対する本剤の有用性は確立していない（使用経験が少ない）。

⑶大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者は過度の血圧低下を来すと、症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

⑷本剤の投与により、急激な血圧低下、腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能、貧血の指標（ヘモグロビン等）及び患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し、慎重に増量すること。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者
イ. 厳重な減塩療法中の患者
ウ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
エ. 低ナトリウム血症の患者
オ. 腎障害のある患者
カ. 低血圧の患者
キ. NYHA 心機能分類Ⅲ等の比較的重症度の高い慢性心不全患者

3. 相互作用

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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 **エプレレノン** **カリウム補給剤**	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、少量から開始するなど慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
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ため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²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。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	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、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
リチウム	リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
次の薬剤により併用治療されている場合 ⑴アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 ⑵ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤	慢性心不全の臨床試験では、左記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察すること。	「重要な基本的注意」の項の「慢性心不全の場合」の⑷参照
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤の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ている。

4. 副作用

高血圧症の場合：承認時までの試験では928例中226例（24.4%）に、製造販売後の使用成績調査（再審査終了時点）では4,152例中215例（5.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。
慢性心不全の場合：承認時までの試験では496例中239例（48.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。本剤あるいはプラセボを24週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、本剤投与群において58.9%、プラセボ投与群において51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが本剤群に4例（心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞）、プラセボ群に2例（再狭窄部へのＰＴＣＡ施行、脳梗塞）、重篤な副作用が本剤群で2例（急性腎障害、胃潰瘍）、プラセボ群で1例（十二指腸潰瘍）

みられた。このうち本剤群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。製造販売後の調査（長期使用）では1,087例中126例（11.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（再審査終了時点）。

以下の副作用は上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1)**重大な副作用**（いずれも頻度不明。ただし慢性心不全の場合は、失神、意識消失及び急性腎障害は0.1～５％未満。）

1)**血管浮腫：**顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫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し、適切な処置を行うこと。

2)**ショック、失神、意識消失：**ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全の患者では少量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

＊＊3)**急性腎障害：**急性腎障害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し、適切な処置を行うこと。

4)**高カリウム血症：**重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

5)**肝機能障害、黄疸：**ＡＳＴ（ＧＯＴ）、ＡＬＴ（ＧＰＴ）、γ－ＧＴＰの上昇等の肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。

6)**無顆粒球症：**無顆粒球症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し、適切な処置を行うこと。

7)**横紋筋融解症：**筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、観察を十分に行い、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。

8)**間質性肺炎：**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。

9)**低血糖：**低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、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。

(2)**その他の副作用**

高血圧症の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満
1)**過敏症**[注2]	**発疹、湿疹、蕁麻疹、瘙痒、光線過敏症**	
2)**循環器**	**めまい**[注3]**、ふらつき**[注3]**、立ちくらみ**[注3]、動悸、ほてり	期外収縮、心房細動
3)**精　神 神経系**	頭痛、頭重感、不眠、眠気、舌のしびれ感	四肢のしびれ感
4)**消化器**	悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、心窩部痛、下痢、口内炎	味覚異常
5)**肝　臓**	ＡＳＴ（ＧＯＴ）、ＡＬＴ（ＧＰＴ）、ＡＬ－Ｐ、ＬＤＨ、γ－ＧＴＰの上昇	
6)**血　液**	貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、血小板減少	
7)**腎　臓**	ＢＵＮ、クレアチニンの上昇、蛋白尿	
8)**その他**	倦怠感、脱力感、鼻出血、頻尿、浮腫、咳、血中カリウム上昇、総コレステロール上昇、血中ＣＫ（ＣＰＫ）上昇、ＣＲＰ上昇、血中尿酸上昇、血清総タンパク減少	低ナトリウム血症、腰背部痛、筋肉痛

注2）このような場合には投与を中止すること。
注3）このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。

慢性心不全の場合

慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ、ふらつき、低血圧、腎機能異常及び貧血等があらわれやすく、血圧、腎機能及び貧血の指標（ヘモグロビン等）に留意し、必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。なお、高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。

	5%以上	0.1～5%未満
1)**過敏症**[注2]		**発疹、瘙痒**
2)**循環器**	立ちくらみ、低血圧、ふらつき	めまい、徐脈、動悸、期外収縮、ほてり
3)**精　神 神経系**		頭痛、眠気、不眠、頭重感、しびれ感
4)**消化器**		悪心、心窩部痛、便秘、胃潰瘍、口渇、味覚異常、嘔吐、食欲不振、胃部不快感
5)**肝　臓**	γ－ＧＴＰ上昇	ＡＬＴ（ＧＰＴ）、ＡＳＴ（ＧＯＴ）、ＬＤＨ、ＡＬ－Ｐの上昇
6)**血　液**	貧血	白血球減少、好酸球増多、白血球増多、血小板減少
7)**腎　臓**	ＢＵＮ、クレアチニンの上昇	蛋白尿
8)**その他**	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇、血中ＣＫ（ＣＰＫ）上昇	倦怠感、脱力感、咳、浮腫、視覚異常、総コレステロール上昇、低ナトリウム血症、血清総タンパク減少

注2）このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者で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）。］

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、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。［妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。］

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日以上の群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。[1] なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみに本剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。］

＊＊**7. 小児等への投与**

(1)低出生体重児、新生児又は乳児（1歳未満）に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験が少ない）。

(2)糸球体ろ過量（GFR）が30mL/min/1.73m²未満の小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(3)小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。（「慎重投与」の項(3)及び「相互作用」の項参照）

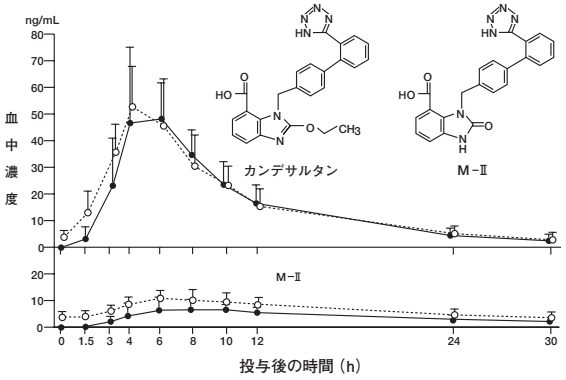
8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。］

【薬物動態】

1. 血中濃度[2~5)]

本態性高血圧症患者８例（38～68歳）に、１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時、いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物Ｍ－Ⅱが検出されるが、未変化体はほとんど検出されない。１日目（初回投与後）及び９日目（７日間反復投与後）のカンデサルタンの血中濃度は図のとおりで、投与４～６時間後にピークに達した後、徐々に低下する。



測定物質	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\sim30h}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}\alpha$ (h)	$T_{1/2}\beta$ (h)
カンデサルタン	●—● 1日目	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91[b)]	2.2±1.4	9.5±5.1
	○···○ 9日目	57.7±14.1	4.5±1.3	509±151	2.0±0.7	11.2±7.2
M-Ⅱ	●—● 1日目	8.3±2.7	8.0±1.9	136±48[b)]	——	8.9±2.6[a)]
	○···○ 9日目	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	——	13.7±6.1[a)]

a)コンパートメントモデルにより推定した。　（平均値±標準偏差, n=8）
b)n=7

高齢本態性高血圧症患者（65～70歳）６例に１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。また、腎障害（血清クレアチニン：0.6～3.6mg/dL）を伴う高血圧症患者18例及び肝障害（ＩＣＧ$_{R15}$：15.0～28.0%）を伴う高血圧症患者８例に１日１回４mgを同様に投与した場合においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。

［血中カンデサルタン濃度測定値を用いたPopulation Pharmacokinetics（ＰＰＫ）解析］

健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者８例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標（ＡＳＴ（ＧＯＴ）、ＡＬＴ（ＧＰＴ））、腎機能指標（血清クレアチニン、ＢＵＮ）、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者（ＡＳＴ（ＧＯＴ）値＞40又はＡＬＴ（ＧＰＴ）値＞35）におけるクリアランスが45%低下することが推定されている。

2. 尿中排泄率[2~5)]

本態性高血圧症患者（38～68歳）８例、高齢本態性高血圧症患者（65～70歳）６例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者８例に１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時、いずれも尿中には未変化体は検出されず、活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物Ｍ－Ⅱが排泄される。投与24時間までの尿中カンデサルタン及びＭ－Ⅱの総排泄率は本態性高血圧症患者で11～12%、高齢本態性高血圧症患者では10～12%、肝障害を伴う高血圧症患者で約10～11%であり、ほとんど差は認めない。腎障害を伴う高血圧症患者の尿中排泄率は、血清クレアチニン3.0mg/dL以上の患者では１日目1.1%、９日目1.8%で、血清クレアチニン1.5mg/dL未満の腎機能正常例では１日目6.8%、９日目9.3%であった。以上の反復投与時の血中濃度、尿中排泄率からみて、本態性高血圧症患者、高齢本態性高血圧症患者、肝障害を伴う高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者ともに蓄積性は認められないと考えられる。

3. 血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響[6)]

メチルジゴキシン使用中の慢性心不全患者（54～74歳）５例に本剤１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時においても、血中ジゴキシン濃度は本剤非投与時に比較して増加は認められない。また、カンデサルタンの血中濃度は本態性高血圧症患者に本剤を単独投与した場合とほとんど差は認められない。

4. 代謝

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がCYP２Ｃ９により非活性代謝物Ｍ－Ⅱに代謝されるが、本態性高血圧症患者に本剤を投与したときのＭ－Ⅱの血中濃度及び尿中排泄率はカンデサルタンの血中濃度及び尿中排泄率に比べ低く、CYP２Ｃ９の遺伝的多型によるカンデサルタンの血中濃度への影響は少ないと考えられる。

また、カンデサルタンはCYP１A１、１A２、２A６、２B６、２C８、２C９－Arg、２C19、２D６、２E１、３A４の代謝活性を阻害しない（*in vitro*）。

5. 蛋白結合率

［^{14}C］カンデサルタンをヒトの血清、４%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、ともに99%以上である（*in vitro*）。

【臨床成績】[7~20)]

1. 高血圧症

高血圧症、腎実質性高血圧症の各患者を対象に、１日１回２～12mgを一般臨床試験では８～24週間、二重盲検比較試験では12週間、長期投与試験では24～52週間、腎障害を伴う高血圧症及び重症高血圧症における試験では２～８週間、経口投与した臨床試験において、降圧効果が評価された高血圧症のタイプ別有効率は次表のとおりである。

高血圧症のタイプ	有効率（「下降」※の率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症（軽・中等症）	72.6%（606/835）	78.1%（606/776）
重症高血圧症	77.5%（31/40）	83.8%（31/37）
腎障害を伴う高血圧症	63.4%（26/41）	72.2%（26/36）
腎実質性高血圧症	66.7%（22/33）	73.3%（22/30）
合　計	72.4%（663/916）	78.1%（663/849）

※収縮期血圧（－20mmHg以上）及び拡張期血圧（－10mmHg以上）を満たす場合、平均血圧（－13mmHg以上）を満たす場合、あるいは、下降傾向であっても150/90mmHg未満（ただし、腎障害を伴う高血圧症の入院患者では、140/85mmHg未満）に降圧した場合

なお、本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められている。

2. 慢性心不全

慢性心不全の患者を対象に、本剤１日１回４mgを２～４週間投与し、その後１日１回８mgを24週間投与した二重盲検比較試験（プラセボ対照）の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤又はプラセボを投与した場合の「心不全症状の明らかな悪化」※の発現は本剤投与群4.6%（3/65例）であり、プラセボ群30.3%（23/76例）に比べ有意に抑制され、本剤の有用性が認められている。なお、上記試験では、ジギタリス製剤（52%）、利尿剤（83%）等が併用されている。

※心不全症状の悪化により入院・加療を要する場合、あるいは、心不全治療剤（強心剤、利尿剤、不整脈用剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外の血管拡張剤）の追加・増量処置を行い、約２週間後以降も同様の処置を継続する場合など主治医が悪化と判断した場合

【薬効薬理】

1. 降圧作用機序[21～23]

カンデサルタン シレキセチルの降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ１（ＡＴ$_1$）受容体においてアンジオテンシンⅡと拮抗し、その強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下による。さらに、ＡＴ$_1$受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。

2. レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響[2～4, 8, 9]

高血圧症患者74例（本態性高血圧症56例、腎障害を伴う高血圧症患者18例）を対象に、本剤１日１回１～12mgの反復投与試験の結果、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅠ濃度及び血漿アンジオテンシンⅡ濃度の上昇がみられている。

3. 心血行動態、腎機能及び脳血流量に及ぼす影響[24～26]

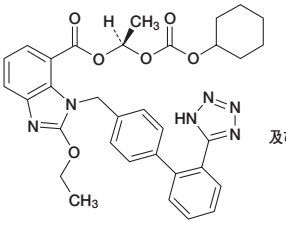
本態性高血圧症患者10例を対象に、本剤１日１回２～８mgの反復投与の結果、収縮期血圧、拡張期血圧の低下、左室心筋重量、末梢血管抵抗の減少がみられた他には、心拍出量、左室駆出分画等の心機能値には影響がみられない。本態性高血圧症患者11例に本剤１日１回２～８mgの反復投与の結果、降圧時にも腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値に影響はみられず、脳血管障害を有する本態性高血圧症患者15例に、本剤１日１回２～８mgの反復投与の結果、降圧時にも脳血流量に影響はみられない。

4. 慢性心不全患者の心血行動態等に及ぼす影響

慢性心不全の患者を対象に、本剤１日１回４mgを２～４週間投与し、その後１日１回８mgを24週間投与した二重盲検比較試験（プラセボ対照）の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤又はプラセボを投与した場合、本剤投与群で本剤投与前に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。また、本剤投与群でプラセボ投与群に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：カンデサルタン シレキセチル
(Candesartan Cilexetil)〔JAN〕

化学名：(1*RS*)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-{[2′-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate

分子式：$C_{33}H_{34}N_6O_6$

分子量：610.66

性　状：カンデサルタン シレキセチルは白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

【包 装】

錠２　：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)
錠４　：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
錠８　：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)
錠12　：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

1)大島洋次郎他：薬理と治療, **24**(Suppl. 6)：S-875, 1996.
2)鈴木　伸　他：臨床医薬, **12**：2413, 1996.
3)青井　渉　　：臨床医薬, **12**：2429, 1996.
4)藤島正敏　他：臨床医薬, **12**：3333, 1996.
5)梶原英二　他：臨床医薬, **12**：3353, 1996.
6)安保泰宏　他：新薬と臨牀, **45**：1662, 1996.
7)藤原久義　他：臨床医薬, **12**：3281, 1996.
8)荒川規矩男他：臨床医薬, **12**：2195, 1996.
9)荒川正昭　他：臨床医薬, **12**：2267, 1996.
10)荒川規矩男他：臨床医薬, **12**：2213, 1996.
11)荒川規矩男他：臨床医薬, **14**：2765, 1998.
12)猿田享男　他：臨床医薬, **12**：2297, 1996.
13)飯村　攻　他：臨床医薬, **12**：2323, 1996.
14)藤島正敏　他：臨床医薬, **12**：2343, 1996.
15)阿部圭志　他：臨床医薬, **12**：2373, 1996.
16)阿部圭志　他：臨床医薬, **12**：2393, 1996.
17)荒川規矩男他：臨床医薬, **14**：871, 1998.
18)梶山梧朗　他：臨床医薬, **12**：3299, 1996.
19)荻原俊男　他：臨床医薬, **12**：3211, 1996.
20)柊山幸志郎他：臨床医薬, **12**：3229, 1996.
21)野田昌邦　他：薬理と治療, **24**：2215, 1996.
22)柴生田由美子他：薬理と治療, **24**：2207, 1996.
23)Wada, T. et al.：Eur. J. Pharmacol., **253**：27, 1994.
24)三ツ浪健一 他：新薬と臨牀, **45**：1655, 1996.
25)伊勢拓之　他：臨床医薬, **12**：3265, 1996.
26)田川皓一　他：臨床医薬, **12**：3319, 1996.

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献は下記にご請求下さい。
武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL　0120-923-093
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

＊販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

＊製造販売元
武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

000-K　　D9　9E001K

（＊＊2018年１月改訂（第21版）
＊2015年３月改訂）

日本標準商品分類番号	872149

貯法：
室温保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

選択的AT1受容体ブロッカー

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ディオバン®錠20mg
ディオバン®錠40mg
ディオバン®錠80mg
ディオバン®錠160mg
DIOVAN® Tablets

日本薬局方　バルサルタン錠

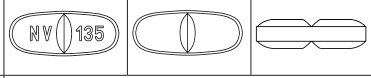
承認番号	20mg：21200AMZ00562000 40mg：21200AMZ00563000 80mg：21200AMZ00564000 160mg：21600AMZ00519000	
	20mg･40mg･80mg	160mg
薬価収載	2000年11月	2004年12月
販売開始	2000年11月	2004年12月
再審査結果	2010年10月	
国際誕生	1996年５月	

NOVARTIS

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3．アリスキレン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）〔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報告されている。〕（「２．重要な基本的注意」(3)の項参照）

【組成・性状】

ディオバン錠20mg	成分・含量	１錠中バルサルタン（日局）20mg
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄
	性状	淡黄色の片面割線入りのフィルムコート錠
	外形	
	識別コード	NV 132
	大きさ(約)	直径：7.1mm　厚さ：2.6mm　質量：0.10g
ディオバン錠40mg	成分・含量	１錠中バルサルタン（日局）40mg
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン
	性状	白色の片面割線入りのフィルムコート錠
	外形	
	識別コード	NV 133
	大きさ(約)	直径：7.1mm　厚さ：2.8mm　質量：0.10g
ディオバン錠80mg	成分・含量	１錠中バルサルタン（日局）80mg
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン
	性状	白色の片面割線入りのフィルムコート錠
	外形	
	識別コード	NV 134
	大きさ(約)	直径：8.6mm　厚さ：3.7mm　質量：0.21g
ディオバン錠160mg	成分・含量	１錠中バルサルタン（日局）160mg
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン
	性状	白色の長楕円形をした割線入りのフィルムコート錠
	外形	
	識別コード	NV 135
	大きさ(約)	長径：14.6mm　短径：5.8mm　厚さ：5.7mm 質量：0.41g

【効能又は効果】

高血圧症

【用法及び用量】

通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを１日１回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、１日160mgまで増量できる。
通常、６歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを１日１回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、１日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
国内においては小児に対して、１日80mgを超える使用経験がない。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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（「２．重要な基本的注意」(1)の項参照）
(2) 高カリウム血症の患者（「２．重要な基本的注意」(2)の項参照）
(3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が3.0mg/dL[1]以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。〕（「７．小児等への投与」の項参照）
(4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので用量を減らすなど慎重に投与すること。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約２倍に上昇することが報告されている。〕
(5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
(6) 高齢者（「５．高齢者への投与」の項参照）

®登録商標

2．重要な基本的注意

(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においては、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ので、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。

(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、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。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

(3) アリスキレンを併用する場合、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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。(「3．相互作用」の項参照)

(4) 本剤の投与によって、**初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）**を起こすおそれがあるので、そのような場合には**投与を中止**し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
1)**血液透析中の患者**
2)**利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者**（まれに症候性の低血圧が生じることがある)〕
3)**厳重な減塩療法中の患者**

(5) 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤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。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

(6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(7) 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。

3．相互作用

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
アリスキレン	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、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレン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。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	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、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム濃度に注意する。	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		本剤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
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。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs・COX-2選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので、併用する場合には腎機能を十分に観察すること。	NSAIDs・COX-2選択的阻害剤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
ビキサロマー	併用により、本剤の血中濃度が約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ので、併用する場合には十分に観察すること。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、本剤の吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	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。

4．副作用

承認時までの臨床試験556例中、自他覚症状が68例（12.2%）、臨床検査値異常が58例（10.4%）、計120例（21.6%）に副作用が認められた。主な自他覚症状は、めまい14件（2.5%）、腹痛9件（1.6%）、咳嗽7件（1.3%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇18件（3.2%）、CK（CPK）上昇17件（3.1%）、AST（GOT）上昇14件（2.5%）等であった。
市販後の使用成績調査7,258例中、自他覚症状が322例（4.4%）、臨床検査値異常が260例（3.6%）、計550例（7.6%）に副作用が認められた。主な自他覚症状は、めまい57件（0.8%）、貧血35件（0.5%）、頭痛26件（0.4%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、血中尿酸値上昇39件（0.5%）、γ-GTP上昇37件（0.5%）、BUN上昇34件（0.5%）等であった。　（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

(1) **重大な副作用**
次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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。
1)**血管浮腫**（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
2)**肝炎**（頻度不明）
3)**腎不全**（0.1%未満）
4)**高カリウム血症**（0.1%未満）：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

5)**ショック**（頻度不明）、**失神**（頻度不明）、**意識消失**（0.1%未満）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

6)**無顆粒球症**（頻度不明）、**白血球減少**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%未満）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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、直ちに適切な処置を行うこと。

7)**間質性肺炎**（頻度不明）：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。

8)**低血糖**（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、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。

9)**横紋筋融解症**（0.1%未満）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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、観察を十分に行い、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。

10)**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑**（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。

11)**天疱瘡、類天疱瘡**（いずれも頻度不明）：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症[注1]	光線過敏症	発疹、そう痒	蕁麻疹、紅斑
精神神経系	——	めまい[注2]、頭痛	眠気、不眠
血液	——	白血球減少、好酸球増多、貧血	——
循環器	——	低血圧[注2]、動悸	頻脈、心房細動
消化器	——	嘔気、腹痛	嘔吐、下痢、便秘、口渇、食欲不振
肝臓	——	AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、ビリルビン値の上昇	——
呼吸器	——	咳嗽	咽頭炎
腎臓	——	血中尿酸値上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇	——
電解質	——	血清カリウム値上昇	低ナトリウム血症
その他	筋肉痛、関節痛、発熱	けん怠感、浮腫、CK（CPK）上昇	胸痛、疲労感、しびれ、味覚異常、ほてり、血糖値上昇、血清コレステロール上昇、血清総蛋白減少、腰背部痛、脱力感、耳鳴

注1）このような場合には投与を中止すること。
注2）このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

5．高齢者への投与

(1) 高齢者では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）ので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 高齢者の薬物動態試験で、本剤の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。（【薬物動態】の項参照）

(3) 臨床試験では65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者において本剤の効果、安全性に差は認められていない。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、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。〔本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、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あらわれたとの報告がある。[1,2]また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。[3]〕

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラットの授乳期経口投与）の3mg/kg/日で、乳汁中へ移行するとの報告がある。また、動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の600mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。〕

7．小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(2) 糸球体濾過量（GFR）が30mL/min/1.73m²未満もしくは透析を受けている小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(3) 小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態（発熱、脱水）の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。（「1．慎重投与」(3)、「3．相互作用」の項参照）

8．過量投与

徴候、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。

処置：通常、次のような処置を行う。

1)催吐及び活性炭投与

2)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。

注意：バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は93%以上であり、血液透析によって除去できない。

9．適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

1．血中濃度

健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg（80mg×2）を単回経口投与した場合、速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後2～3時間で最高濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは160mg投与まで投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は4～6時間であった。[4]

投与量	Tmax (h※)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
20mg	2	0.86±0.53	5.2± 3.1	3.7±0.8
40mg	3	1.37±0.53	8.9± 4.0	4.0±1.3
80mg	3	2.83±0.92	18.0± 5.8	3.9±0.6
160mg	3	5.26±2.30	33.9±18.9	5.7±1.8

n＝6、平均±標準偏差　※：中央値

体重が35kg未満又は35kg以上の小児患者（7から14歳の高血圧症、慢性腎臓病、もしくはネフローゼ症候群の患者）にそれぞれ20mg又は40mgのバルサルタンを単回投与したときのCmax及びAUCは以下のとおりであった。[5]

投与量	体重 (kg)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)
20mg	26.1±4.9	2.45±0.86	12.0±3.9
40mg	48.4±8.4	2.11±0.84	11.3±6.1

n＝6、平均±標準偏差

2．代謝

健康成人男子に^{14}Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与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[6]、*in vitro*の試験において主としてCYP2C9の関与が示唆されている。[7]　（外国人のデータ）

3．排泄

(1) 健康成人男子に^{14}Cバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与した後の排泄率は以下のとおりであった。[6]

（外国人のデータ）

	糞中	尿中
総排泄率	86%（168時間値）	13%（168時間値）
未変化体	71%（12～72時間値）	10%（48時間値）
4-ヒドロキシ体	8%（12～72時間値）	1%（48時間値）

(2) 健康成人男子にバルサルタン20、40、80及び160mg（80mg×2）を空腹時単回経口投与した際、投与後48時間までに投与量の9～14%が未変化体として尿中に排泄された。[4]

4．連続投与時の蓄積性[8]

健康成人男子にバルサルタン160mg（80mg×2）を1日1回7日間連続経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度の投与回数に伴う上昇は認められなかった。また、初回及び投与7日目の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、蓄積性は認められなかった。

5．高齢者での試験[9]

65歳以上の健康成人男子にバルサルタン80mgを単回経口投与したときの血漿中の未変化体濃度推移は、65歳未満の健康成人男子に投与した場合に比べてCmaxが1.2倍、AUCが1.7倍高く、AUC及び消失半減期において有意な差（P＜0.05）が認められた。

（外国人のデータ）

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含め、国内で実施した臨床試験成績の概要は次のとおりである。

臨床試験成績

(1) 国内で実施された臨床試験における臨床効果の概要は次のとおりである。

疾患名	下降（降圧率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症	74.1% (366/494)	79.7% (366/459)
腎障害を伴う高血圧症[10]	82.8% (24/29)	82.8% (24/29)
重症高血圧症[11]	77.4% (24/31)	85.7% (24/28)
合計	74.7% (414/554)	80.2% (414/516)

なお、本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤の有用性が認められている。

(2) 長期投与試験[12]

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回20～160mgを52週間経口投与した際、本剤単独療法、利尿剤併用療法及びCa拮抗薬併用療法のいずれにおいても耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された。

	下降（降圧率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
単独療法	64.3% (45/70)	78.9% (45/57)
利尿降圧薬併用	77.3% (17/22)	77.3% (17/22)
Ca拮抗薬併用	66.7% (8/12)	66.7% (8/12)
合計	67.3% (70/104)	76.9% (70/91)

(3) 循環動態に及ぼす影響[13]

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12～36週間経口投与した際、心ポンプ機能に有意な変動を認めず、末梢血管抵抗を減少させ安定した降圧作用を示した。

(4) 血清脂質・糖代謝に及ぼす影響[14]

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、1日1回40～160mgを12週間経口投与した際、血清脂質・糖代謝に有意な変動を認めず、良好な降圧効果を示した。

【薬効薬理】

バルサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプであるAT_1受容体に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して拮抗することによって降圧作用をあらわす。

1．降圧作用

(1) バルサルタンは経口投与により、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット（SHR）、ナトリウム枯渇マーモセットの血圧を用量依存的に下降させるが、DOCA/salt型高血圧ラットの血圧には影響を及ぼさない。

(2) バルサルタンは連続（4週）経口投与後に休薬しても、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット（SHR）において、リバウンド現象を示さない。

(3) バルサルタンは長期連続（44週）経口投与により、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）の血圧を持続的に下降させるが、心拍数の著変を示さない。また、長期連続（48週）経口投与により、大動脈血管の肥厚を抑制する。

2．血行動態並びに心臓に及ぼす作用

(1) バルサルタンは経口投与により、自然発症高血圧ラット（SHR）の臓器血流量を減少させることなく、腎血流量を有意に増加する。

(2) バルサルタンは連続（4週）経口投与により虚血性心不全モデルラットの心肥大を、長期連続（48週）経口投与により脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）の心肥大を抑制する。

3．腎機能に及ぼす作用

バルサルタンは連続経口投与により、腎部分除去ラット（6週）及び脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHR-SP）（32週、40週、44週）の腎障害の悪化を抑制する。

4．作用機序

バルサルタンはアンジオテンシンⅡ受容体のサブタイプであるAT_1受容体に選択的に結合し、昇圧系として作用するアンジオテンシンⅡに対して受容体レベルでは競合的に拮抗することが明らかにされている。

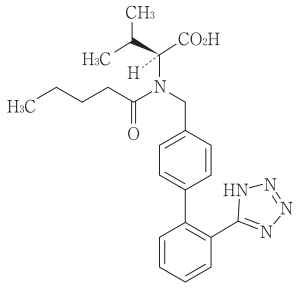
(1) バルサルタンはラット大動脈平滑筋において、AT_1受容体に対するアンジオテンシンⅡの結合を競合的に阻害する。[15] また、AT_1受容体以外の受容体に対してほとんど親和性を示さない。

(2) バルサルタンはウサギ摘出大動脈リング標本において、ノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる収縮を特異的に抑制する。[16]

(3) バルサルタンは経口投与により、脊髄破壊ラットにおける交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応の抑制作用を示さず、アンジオテンシンⅡによる昇圧反応を特異的に抑制する。[16]
(4) バルサルタンはウシ副腎球状層細胞におけるアンジオテンシンⅡによるアルドステロンの産生を有意に抑制する。[16]
(5) バルサルタンはヒト気管支上皮細胞のACE活性とブラジキニン分解に影響を及ぼさない。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：バルサルタン（Valsartan）
化学名：(2*S*)-3-Methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl} pentanamido)butanoic acid
分子式：$C_{24}H_{29}N_5O_3$
分子量：435.52
性　状：白色の粉末である。メタノール、エタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

**【包　　装】

ディオバン錠20mg	140錠（PTP）
ディオバン錠40mg	140錠（PTP）
	700錠（PTP）
	500錠（バラ）
ディオバン錠80mg	140錠（PTP）
	500錠（PTP）
	700錠（PTP）
	500錠（バラ）
ディオバン錠160mg	100錠（PTP）
	140錠（PTP）
	300錠（PTP）

【主 要 文 献】

1）The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure：Arch.Intern.Med.157(21),2413,1997 〔DIOS00476〕
2）Briggs,G.G.et al.：Ann.Pharmacother.35(7-8),859,2001 〔DIOS01486〕
3）Cooper,W.O.et al.：N.Engl.J.Med.354(23),2443,2006 〔CIBS00362〕
4）丁　宗鉄ほか：臨床医薬 14(10),1703,1998 〔DIOJ00002〕
5）社内資料：国内小児薬物動態試験（K1101試験） 〔DIOU00182〕
6）Waldmeier,F.et al.：Xenobiotica 27(1),59,1997 〔DIOM00094〕
7）Nakashima,A.et al.：Xenobiotica 35(6),589,2005 〔DIOM01536〕
8）丁　宗鉄ほか：臨床医薬 14(10),1727,1998 〔DIOJ00003〕
9）Sioufi,A.et al.：Biopharm.Drug Dispos.19(4),237,1998 〔DIOM00214〕
10）吉永　馨ほか：臨床医薬 14(10),1923,1998 〔DIOJ00012〕
11）吉永　馨ほか：臨床医薬 14(10),1901,1998 〔DIOJ00013〕
12）吉永　馨ほか：臨床医薬 16(2),207,2000 〔DIOJ00018〕
13）市川秀一ほか：臨床医薬 14(10),1859,1998 〔DIOJ00011〕
14）梶山梧朗ほか：臨床医薬 14(10),1879,1998 〔DIOJ00010〕
15）De,Gasparo,M.et al.：Regul.Pept.59(3),303,1995 〔DIOM00044〕
16）Criscione,L.et al.：Br.J.Pharmacol.110(2),761,1993 〔DIOM00020〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
＊〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(24)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
＊東京都港区虎ノ門１－２３－１

7417841　D00000

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

2020年 6 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：3年

	50mg	100mg	200mg
承認番号	–	–	–
販売開始	–	–	–

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

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

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

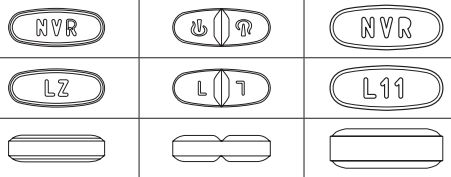
NOVARTIS

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［9.3.2 参照］
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
有効成分	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物56.551mg（サクビトリルバルサルタンとして50mg：サクビトリル24.3mg及びバルサルタン25.7mgに相当）	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物113.103mg（サクビトリルバルサルタンとして100mg：サクビトリル48.6mg及びバルサルタン51.4mgに相当）	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物226.206mg（サクビトリルバルサルタンとして200mg：サクビトリル97.2mg及びバルサルタン102.8mgに相当）
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄、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、三二酸化鉄	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、三二酸化鉄、酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。［2.2、8.1、17.1.1、17.1.2 参照］
5.2「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

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

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。
・腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者［7.2、9.2.1、9.2.2 参照］
・中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者［7.2、9.3.1 参照］
・血圧が低い患者［7.2、8.2、9.1.2、11.1.3、17.1.1、17.1.2 参照］
7.2 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。［7.1、8.2、17.1.2 参照］

®登録商標

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/1.73m²以上かつeGFRの低下率が35%以下

※1回50mgから1回100mgへの増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。[7.1、7.2、9.1.2、9.8、11.1.3 参照]

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 血圧が低い患者

定期的に血圧を測定し、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。[7.1、8.2、11.1.3 参照]

9.1.3 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

高カリウム血症のリスク因子のある患者（腎機能障害、糖尿病、低アルドステロン症の患者又はカリウム含量が高い食事を摂取している患者等）では、血清カリウム値をモニタリングすること。[10.2、11.1.4 参照]

9.1.4 脳血管障害のある患者

本剤の降圧作用により、脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

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

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

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

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

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

9.3.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル （セタプリル） イミダプリル塩酸塩 （タナトリル） エナラプリルマレイン酸塩 （レニベース） カプトプリル （カプトリル） キナプリル塩酸塩 （コナン） シラザプリル水和物 （インヒベース） テモカプリル塩酸塩 （エースコール） デラプリル塩酸塩 （アデカット） トランドラプリル （オドリック） ベナゼプリル塩酸塩 （チバセン） 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。	併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩 （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/1.73m²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 スピロノラクトン エプレレノン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム [9.1.3 参照]	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5 参照]	急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者、体液量が減少している患者（利尿薬使用患者を含む）、腎機能障害患者
リチウム	リチウム中毒を起こすことがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤で報告されている。 利尿薬を使用する場合には、リチウム毒性のリスクがさらに増加するおそれがある。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
シクロスポリン クラリスロマイシン エリスロマイシン	Sacubitrilat又はバルサルタンの曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。	OATP1B1又はOATP1B3を阻害することにより、sacubitrilat及びバルサルタンの血中濃度を上昇させる可能性がある。
ビキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（0.2%）

舌、声門、喉頭の腫脹等を症状として、気道閉塞につながる血管浮腫があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。血管浮腫が消失しても再投与しないこと。[2.3 参照]

11.1.2 腎機能障害（2.9%）、腎不全（0.8%）

[9.2.1、9.2.2、9.8 参照]

11.1.3 低血圧（10.4%）

[7.1、8.2、9.1.2、9.8 参照]

11.1.4 高カリウム血症（4.7%）

高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.8 参照]

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

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

11.1.6 無顆粒球症[注)]、**白血球減少**[注)]、**血小板減少**[注)]（いずれも頻度不明）

11.1.7 間質性肺炎[注)]（0.1%未満）

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

11.1.8 低血糖[注)]（頻度不明）

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

11.1.9 横紋筋融解症[注)]（頻度不明）

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

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

11.1.11 天疱瘡[注)]、**類天疱瘡**[注)]（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎[注)]（頻度不明）

[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

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

注）バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の薬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。

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

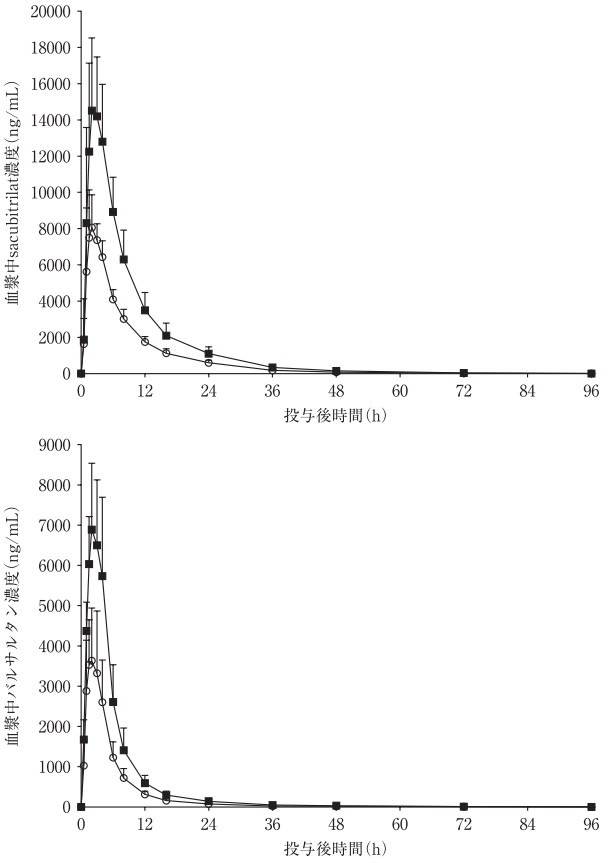
16.1.1 単回投与

サクビトリルバルサルタンを経口投与したとき、速やかに溶解し、サクビトリル（体内でエステラーゼにより加水分解され活性代謝物sacubitrilatに変換される）及びバルサルタンに解離する。健康成人男子にサクビトリルバルサルタン（200mg又は400mg）[注1)]を空腹時に単回経口投与したとき、sacubitrilatとバルサルタンのCmax及びAUCは投与量に応じて増加し、Tmax及びT1/2は投与量に依存しなかった[1)]。

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

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

n=8、平均±標準偏差、※：中央値（範囲）



○：本剤200mg投与時、■：本剤400mg投与時

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

16.1.2 反復投与

健康成人にサクビトリルバルサルタン200mgを1日2回5日間連続経口投与したとき初回及び投与5日目のサクビトリル及びバルサルタンの薬物動態パラメータに累積性は認められなかった。投与5日目のsacubitrilatのAUCは投与1日目の1.6倍であった[2]（外国人のデータ）。

16.2 吸収

健康成人にサクビトリルバルサルタン400mg[注1)]を低脂肪食又は高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、sacubitrilatのCmaxは空腹時投与に比べそれぞれ19%及び28%減少したが、AUCは、食事の種類及び食事の時期に関わらず、影響は認められなかった。Tmaxは空腹時投与では2時間、食後投与では4～6時間であり、食事の種類にかかわらずいずれも延長する傾向がみられた。サクビトリルバルサルタン400mgを低脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、バルサルタンのCmax及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ39%及び34%低下した。サクビトリルバルサルタン400mgを高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、バルサルタンのCmax及びAUCは、空腹時投与に比べそれぞれ40%及び9%低下した。Tmaxの中央値は空腹時投与の1.75時間、食後投与では4時間であり、高脂肪食又は低脂肪食摂取後にいずれでも延長する傾向がみられた[2]（外国人のデータ）。

16.3 分布

Sacubitrilat及びバルサルタンのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約97%及び約94%であり、主な結合蛋白はいずれもアルブミンであった[2]（*in vitro*）。[13.2 参照]

16.4 代謝

健康成人男子にサクビトリル部位に^{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。なお、健康成人男子に^{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。*In vitro*の試験において主にCYP2C9の関与が示唆されている[2]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

健康成人男子にサクビトリルバルサルタン200mg又は400mg[注1)]を空腹時単回経口投与したとき、投与後96時間までに投与量の約55%がsacubitrilatとして、約11%がバルサルタンとして尿中に排泄された[3]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者（軽度：クレアチニンクリアランスが50mL/min以上80mL/min以下、中等度：クレアチニンクリアランスが30mL/min以上50mL/min未満）にサクビトリルバルサルタン400mg[注1)]を反復経口投与したとき、定常状態においてsacubitrilatのCmax及びAUCは健康成人のそれぞれ約1.5～1.6倍及び約2.1～2.2倍であった。バルサルタンのCmaxは健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.0～1.4倍であった。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）にサクビトリルバルサルタン400mg[注1)]を反復経口投与したとき、定常状態においてsacubitrilatのCmax及びAUCは健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.7倍であった。バルサルタンのCmax及びAUCは健康成人のそれぞれ約0.9倍及び約1.3倍であった[2]（外国人のデータ）。[9.2.1、9.2.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）にサクビトリルバルサルタン200mgを単回経口投与したとき、sacubitrilatのCmaxは健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.5～1.9倍であった。バルサルタンのCmaxは健康成人とほぼ同程度であったが、AUCは健康成人の約1.2～2.1倍であった[2]（外国人のデータ）。[9.3.1 参照]

16.6.3 高齢者

65歳以上の高齢者にサクビトリルバルサルタン400mg[注1)]を単回経口投与したとき、sacubitrilatのCmaxは非高齢者とほぼ同程度であったが、AUCは約1.4倍であった。バルサルタンのCmax及びAUCはいずれも非高齢者のそれぞれ約1.2倍及び約1.3倍であった[2]（外国人のデータ）。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 アトルバスタチン

健康成人（28例）に、サクビトリルバルサルタン200mgを1日2回（朝、夕）及びアトルバスタチン80mgを1日1回（朝）で5日目の朝まで反復併用経口投与したとき、アトルバスタチン及びその活性代謝物のCmax及びAUCtauはそれぞれ約1.7～2.1倍及び約1.2～1.3倍になった。Sacubitrilat及びバルサルタンの薬物動態に大きな変化はみられなかった[4]（外国人のデータ）。[10.2 参照]

16.7.2 *In vitro*試験

SacubitrilatはOAT3の基質であり、バルサルタンはOAT3及びMRP2の基質であることが示された。

16.8 その他

健康成人に本剤又はバルサルタン製剤[注2)]を単回経口投与したとき、バルサルタンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[1,5,6]。

バルサルタンの薬物動態パラメータ

	バルサルタン含量	例数	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng・h/mL)
本剤200mg	103mg	8	3,980±1,390	22,200±6,670
バルサルタン製剤80mg	80mg	30	2,780±1,070	19,800±8,240
バルサルタン製剤160mg	160mg	40	5,770±1,730	38,900±11,100

注1）本剤の承認された用法及び用量はサクビトリルバルサルタンとして1回最大200mgを1日2回である。

注2）国内で承認されたバルサルタン製剤の効能又は効果は高血圧症であり、用法及び用量は1日1回40～80mg、1回最大160mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（PARADIGM-HF試験）

アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬[注1)]を含む慢性心不全に関する既存治療下の左室駆出率（LVEF）が低下した外国人慢性心不全（HFrEF）患者[注2)]［NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF35%以下（試験開始後、40%以下より変更）］8442例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から本剤又はエナラプリルに切り替えて投与し、生命予後改善効果を検証する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。実薬投与観察期では、エナラプリル10mg（忍容性に懸念がある場合は5mgから）1日2回[注3)]、本剤100mg 1日2回、200mg 1日2回を順に最長10週間投与し、ランダム化後、二重盲検治療期では目標用量（本剤200mg 1日2回又はエナラプリル10mg 1日2回）を投与した。目標用量に対して忍容でない場合は用量調節（本剤は50又は100mg 1日2回、エナラプリルは2.5又は5mg 1日2回）又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。二重盲検治療期における治験薬の投与期間（中央値）は本剤群24.4ヵ月、エナラプリル群23.5ヵ月であった。

主要評価項目とした複合エンドポイント（心血管死又は心不全による初回入院）は、下表のとおりであった。

心血管死又は心不全による初回入院の結果

	本剤群 (4187例)	エナラプリル群 (4212例)	ハザード比* (95%信頼区間)
	n（発現割合%）		
心血管死又は心不全による初回入院	914 (21.83)	1117 (26.52)	0.80** (0.73, 0.87)

*：ハザード比及びその95%信頼区間は、投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。

**：$p<0.0001$。なお、投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した片側p値であり、第3回中間解析に割り当てられた有意水準（片側 $\alpha=0.001$）に基づく。

二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で21.65%（910/4203例）、エナラプリル群で23.08%（976/4229例）であった。主な副作用は低血圧（本剤群10.23%、エナラプリル群6.93%、以下同順）、高カリウム血症（4.59%、5.60%）、腎機能障害（2.78%、4.23%）であった[7]。［5.1、5.2、7.1参照］

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（PARALLEL-HF試験）

アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬[注1]を含む慢性心不全に関する既存治療下のLVEFが低下した日本人慢性心不全（HFrEF）患者[注2]（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF35%以下）225例を対象に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から本剤又はエナラプリルに切り替えて投与し、生命予後改善効果を検討する多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。実薬投与観察期では本剤50mg 1日2回を2週間投与し、ランダム化後、二重盲検治療期では本剤100mg 1日2回又はエナラプリル5mg 1日2回を4週間投与後、忍容性が良好な場合に目標用量（本剤200mg 1日2回又はエナラプリル10mg 1日2回[注3]）に増量した。目標用量に対して忍容でない場合は用量調節（本剤は50又は100mg 1日2回、エナラプリルは2.5又は5mg 1日2回）又は一時中断を可とし、忍容性が良好な最大用量を継続投与した。二重盲検治療期における治験薬の投与期間（中央値）は本剤群32.0ヵ月、エナラプリル群31.2ヵ月であった。

主要評価項目とした複合エンドポイント（心血管死又は心不全による初回入院）は、本剤群（111例）の30例（27.03%）、エナラプリル群（112例）の28例（25.00%）に認められた。複合エンドポイント発現のエナラプリル群に対する本剤群のハザード比（95%信頼区間）*は1.0881（0.6501、1.8212）であった。なお、本試験はハザード比の点推定値が1未満となることの確認を主たる目的とし、有意差検定を主たる目的とはしていない。

*：ハザード比及びその95%信頼区間は、投与群及び層別因子であるスクリーニング時のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）（<1600pg/mL、≥1600pg/mL）を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。

二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で51.35%（57/111例）、エナラプリル群で31.25%（35/112例）であった。主な副作用は低血圧（本剤群17.12%、エナラプリル群4.46%、以下同順）、高カリウム血症（7.21%、7.14%）、腎機能障害（6.31%、7.14%）であった[8]。［5.1、5.2、7.1、7.2参照］

注1）アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を4週間以上投与されている患者が組入れ可能とされた。

注2）①症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が100mmHg未満の患者、②eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者、③血清カリウム値が5.2mmol/L（mEq/L）を超える患者は除外された。

注3）国内で承認されたエナラプリルの用法及び用量は5～10mgを1日1回である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

サクビトリルバルサルタンは、サクビトリル及びバルサルタンに解離して、それぞれネプリライシン（NEP）及びアンジオテンシンⅡタイプ1（AT_1）受容体を阻害する。サクビトリルは、エステラーゼによりNEP阻害の活性体であるsacubitrilatに速やかに変換される。NEP阻害は、血管拡張作用、利尿作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）抑制作用、交感神経抑制作用、心肥大抑制作用、抗線維化作用、及びアルドステロン分泌抑制作用を有するナトリウム利尿ペプチドの作用亢進に寄与する。バルサルタンのAT_1受容体拮抗作用は、血管収縮、腎ナトリウム・体液貯留、心筋肥大、及び心血管リモデリング異常に対する抑制作用をもたらす。

18.2 ナトリウム利尿ペプチド系及びRAASに対する作用

18.2.1 心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）を持続静注したラットにサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したとき、用量依存的に血漿中ANP濃度が上昇した[9]。

18.2.2 低ナトリウム食飼育イヌにサクビトリルバルサルタンを反復経口投与したとき、溶媒投与の対照群と比較して有意な血漿中cGMP濃度の上昇及び血漿中アルドステロン濃度の低下がみられた[10]。

18.3 利尿作用

18.3.1 生理食塩水を持続静注したラットにサクビトリルを十二指腸内投与したとき、ANP投与による尿中ナトリウム排泄は溶媒投与の対照群と比較して有意に増強された[11]。

18.3.2 正常イヌにsacubitrilatを静脈内投与したとき、ANP投与による利尿及び尿中ナトリウム排泄は溶媒投与の対照群と比較して有意に増強された[12]。

18.4 心筋肥大抑制作用

アンジオテンシンⅡを介して誘発されるラット心筋細胞の肥大は、sacubitrilat及びバルサルタン併用投与により抑制された[13]。

18.5 抗線維化作用

アンジオテンシンⅡを介して誘発されるラット心線維芽細胞のコラーゲン産生は、sacubitrilat及びバルサルタンの併用投与により抑制された[13]。

18.6 降圧作用

18.6.1 ヒトレニン及びヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックラットにサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したとき、用量依存的な降圧作用が認められた[14]。

18.6.2 高血圧自然発症ラットにサクビトリルバルサルタンを14日間反復経口投与したとき、バルサルタンを単独投与した対照群と同程度の降圧作用が認められた[15]。

18.6.3 Dahl食塩感受性ラットにサクビトリルバルサルタンを14日間反復経口投与したとき、バルサルタンを単独投与した対照群よりも有意な降圧作用が認められた[16]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate）

化学名

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

分子式

$C_{24}H_{28}NNaO_5 \cdot C_{24}H_{27}N_5Na_2O_3 \cdot 2^1/_2H_2O$

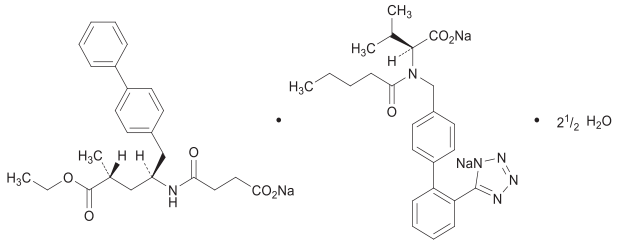
分子量

957.99

性状

白色の粉末である。

化学構造式



21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈エンレスト錠50mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈エンレスト錠100mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

500錠［瓶、バラ］

〈エンレスト錠200mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

23．主要文献

1) Akahori M, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017；42（3）：407-416 [20200233]
2) Ayalasomayajula S, et al.：Clin Pharmacokinet. 2017；56（12）：1461-1478 [20200234]
3) 社内資料：健康成人の尿中濃度（CTD2.7.2.3.1.4） [20200235]
4) Ayalasomayajula S, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017；42（2）：309-318 [20200236]
5) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VAL489A1102試験） [20130476]
6) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VNP489A2106試験） [20200252]
7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（CTD2.7.6.4.1.2） [20200237]
8) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（CTD2.7.6.4.1.1） [20200238]
9) 社内資料：ラット血漿中ＡＮＰ濃度に対する作用（CTD2.6.2.2.3.3） [20200239]
10) 社内資料：低ナトリウム食飼育イヌの血漿中cGMP及びアルドステロンに対する作用（CTD2.6.2.2.6.2） [20200240]
11) 社内資料：ラットのANP誘発尿中ナトリウム排泄に対する作用（CTD2.6.2.2.4.2） [20200241]
12) Ksander GM, et al.：J. Med. Chem. 1995；38（10）：1689-1700 [20200242]
13) von Lueder TG, et al.：Circ. Heart Fail. 2013；6（3）：594-605 [20200243]
14) 社内資料：ダブルトランスジェニックラットにおける降圧作用（CTD2.6.2.2.5.7） [20200244]
15) 社内資料：高血圧自然発症ラットにおける降圧作用（CTD2.6.2.2.5.7） [20200245]
16) 社内資料：Dahl食塩感受性ラットにおける降圧作用（CTD2.6.2.2.5.7） [20200246]

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840

25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

26.2 提携

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

（01）

7418196　A99999

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　効能又は効果の案及びその設定根拠 3
1.1　効能又は効果の案 3
1.2　効能又は効果の案の設定根拠 3
1.3　効能又は効果に関連する注意の案 5
1.4　効能又は効果に関連する注意の案の設定根拠 5
2　用法及び用量の案及びその設定根拠 6
2.1　用法及び用量の案，並びに用法及び用量に関連する注意の案 6
2.2　用法及び用量の案の設定根拠 6
2.2.1　臨床試験で用いた用法・用量及びその設定根拠 7
2.2.2　目標用量及び用法 7
2.2.3　開始用量及び漸増方法 8
2.3　用法及び用量に関連する注意の案の設定根拠 8
2.4　まとめ 10

1 効能又は効果の案及びその設定根拠

1.1 効能又は効果の案

4. 効能又は効果

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

1.2 効能又は効果の案の設定根拠

本剤の心不全に対する開発プログラムは，臨床評価ガイドラインに準じて「慢性心不全」の効能・効果の取得を目的として計画し，主に左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）患者を対象とした外国第 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・効果を設定した。

PARADIGM-HF では，既存治療下の HFrEF 患者において，LCZ696 は主要評価項目である外部の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）の発現リスクをエナラプリルに比べて 20%減少させ，投与群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$）。また，心血管死，心不全による初回入院，及び全死亡の発現リスクをそれぞれ 20%，21%，及び 16%減少させ，いずれも統計学的に有意な発現リスクの減少が示された（Table 1-1，2.7.3-3.2.2.1 項，2.7.3-3.2.2.2 項）。主要評価項目の部分集団解析の結果，アジアを含む地域別，ベースラインの収縮期血圧値（SBP）別など，人口統計学的特性及び疾患特性別のすべての部分集団で一貫して LCZ696 投与によりエナラプリルと比べて発現リスクが減少した（2.7.3-3.3.2 項）。

Table 1-1 心血管死又は心不全による初回入院、全死亡の結果

	本剤群 (4187例)	エナラプリル群 (4212例)	ハザード比* (95%信頼区間)	p値[a)]
	n (n/100人年)			
主要評価項目：				
心血管死又は心不全による初回入院	914 (10.48)	1117 (13.15)	0.80 (0.73, 0.87)	p < 0.0001
心血管死	558 (5.99)	693 (7.50)	0.80 (0.71, 0.89)	p < 0.0001
心不全による初回入院	537 (6.16)	658 (7.75)	0.79 (0.71, 0.89)	p < 0.0001
副次評価項目：				
全死亡	711 (7.64)	835 (9.04)	0.84 (0.76, 0.93)	p=0.0005

Source: 1.8.1-17.1.1
*:ハザード比及びその95%信頼区間は、投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した。
a) 投与群と地域を固定効果とするCox比例ハザードモデルで推定した片側p値。第3回中間解析に割り当てられた有意水準（片側 $\alpha = 0.001$）に基づく。

PARALLEL-HF では，既存治療下の HFrEF 患者において，CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントのエナラプリル群に対する LCZ696 群のハザード比（95% CI，以下同様）は 1.09（0.65,

1.82）で，発現リスクに投与群間で明らかな違いはみられなかった。一方，治験担当医師判定に基づく同ハザード比は 0.98（0.60，1.60）であった。事後解析の結果，MAGGIC リスクスコアを用いてベースライン特性を調整した主要複合エンドポイントのハザード比は 0.98（0.58，1.65）であった。CEC 判定に基づく主要複合エンドポイントの主要解析，及び MAGGIC リスクスコアを共変量として加えた事後解析のハザード比の 95%CI の幅はいずれも広く，点推定値はいずれも 1 に近い値であり，被験者数の少なさに起因する予後因子のバラツキによる影響が考えられた。また，funnel plot を用いた一貫性の検討により，PARALLEL-HF で得られたハザード比は PARADIGM-HF で同程度のイベント発現数であった国のハザード比のバラツキの範囲内であることが示唆されたこと，及びベイズ流アプローチによる治療効果の推定により日本人でもリスク減少が認められる可能性が高いことが示唆されたことから，PARALLEL-HF で示された有効性は PARADIGM-HF で示された有効性と大きな違いはみられず，一貫した傾向であると考えられた（2.7.3-3.2.1.1.1 項）。加えて，副次評価項目である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，KCCQ に基づく clinical summary score で評価した QOL の改善効果及び NYHA 心機能分類で評価した臨床症状の改善効果，並びに心不全による救急室利用率等において，PARADIGM-HF と同様にエナラプリル群に比べて LCZ696 群で好ましい結果が得られており，心不全における予後評価の確立されたバイオマーカーである NT-proBNP は，エナラプリル群に比べて LCZ696 群で投与開始早期から有意かつ持続的な低下が認められている（2.7.3-3.2.1.2 項，2.7.3-3.2.1.3 項）。これらを総合的に考慮した結果，PARALLEL-HF の結果は PARADIGM-HF と一貫した結果であり，LCZ696 で示されたベネフィットは日本人患者においても同様に得られると考えた（2.5-6.2 項）。

PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF で用いたエナラプリルの目標用量（10 mg bid）は，国内承認用量（5～10 mg qd）より高用量であった。しかしながら，エナラプリルの 1 日平均投与量は PARADIGM-HF で 18.9 mg，PARALLEL-HF で 17.2 mg であり，エナラプリルの生命予後改善を明確に示した SOLVD-Treatment 試験の 1 日平均投与量（16.6 mg）と同程度の用量が投与されていた。その結果，このように国内承認用量より高用量のエナラプリルと比較して LCZ696 は優れた効果を示し，その効果は目標用量より低用量で治療された患者においても一貫してエナラプリルより優れていたこと（2.5-4.3.2 項），さらに，エナラプリルの安全性プロファイルは国内外で類似しており，日本人心不全患者においてもエナラプリル 10 mg bid の忍容性は良好であったことから，国内承認用量のエナラプリルと比べても，本剤のベネフィットが得られるものと考える。

さらに，PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF で組み入れなかった HFrEF 患者（急性非代償性心不全により入院し症状が安定した患者，ACE 阻害薬又は ARB の治療を受けていなかった患者）及び LVEF の保たれた心不全（HFpEF）患者における LCZ696 の有効性及び安全性も確認されており（2.5-5.8.2 項），これらの患者における本剤の有用性も期待される。

以上より，効能又は効果（案）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。

1.3 効能又は効果に関連する注意の案

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。［2.2、8.1、17.1.1、17.1.2 参照］

5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

1.4 効能又は効果に関連する注意の案の設定根拠

本剤は，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，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。

2 用法及び用量の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量の案，並びに用法及び用量に関連する注意の案

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

- 腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m^2 未満）のある患者［7.2、9.2.1、9.2.2 参照］
- 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者［7.2、9.3.1 参照］
- 血圧が低い患者［7.2、8.2、9.1.2、11.1.3、17.1.1、17.1.2 参照］

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

臨床試験で用いられた増量時※の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95mmHg 以上
血清カリウム値	5.4mEq/L 以下
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m^2 以上かつ eGFR の低下率が 35%以下

※ 1 回 50mg から 1 回 100mg への増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

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

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

LCZ696 の薬物動態に民族差はみられず，PARALLEL-HF で示された LCZ696 の有効性及び安全性は PARADIGM-HF と同様の傾向であったことから，日本人慢性心不全患者における本剤の用法及び用量は，欧米と同様に設定した（2.7.3-4.1.2 項）。欧米で承認された用法及び用量の概要は以下のとおりである。

- 推奨開始用量である 100 mg bid から 2～4 週間かけて目標用量の 200 mg bid まで増量
- ACE 阻害薬又は ARB 無治療の患者又は低用量で治療中の患者では 50 mg bid で投与開始し，2～4 週間で倍増して目標用量の 200 mg bid まで漸増

2.2.1 臨床試験で用いた用法・用量及びその設定根拠

PARADIGM-HF では，心不全患者において重要な心保護効果をもたらす 24 時間にわたる持続的な NEP 阻害作用がより確実に得られること，及び投与後の低血圧の発現リスクを最小化できることから bid 投与を選択し，LCZ696 400 mg 投与により外国の心不全治療ガイドラインの推奨用量である外国市販製剤バルサルタン 320 mg と同程度のバルサルタンの曝露量が得られること，cGMP の用量依存的な上昇からほぼ最大の NEP 阻害作用が期待されることから目標用量・用法を 200 mg bid とした。PARALLEL-HF では，PARADIGM-HF と同じ目標用量・用法を用いることとしたが，試験開始時に日本人慢性心不全患者での投与経験がないこと，国内で使用される ACE 阻害薬又は ARB の用量が外国と比べて一般に低い傾向であることを踏まえ，50 mg bid を開始用量とし，2 種類の漸増法を検討した第 II 相試験（B2228 試験，以下 TITRATION）の結果を参考に，6 週間かけて目標用量の 200 mg bid まで漸増（50 mg bid 2 週間，100 mg bid 4 週間）することとした。PARADIGM-HF 及び PARALLEL-HF いずれも，目標用量（200 mg bid）で忍容性及び安全性に問題のある場合は段階的な減量（100 mg bid 又は 50 mg bid），さらに投与中断を許容し，患者の状態が安定した後，再増量又は再投与することで，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した。

2.2.2 目標用量及び用法

PARADIGM-HF では，LCZ696 の 1 日平均投与量は 374.86 mg であり，標準治療薬であるエナラプリルを上回る生命予後改善効果，臨床症状や QOL の改善効果が認められた。PARALLEL-HF でみられた治療効果は PARADIGM-HF と同様の傾向であり（1.2 項），200 mg bid に増量後の投与 8 週時ですでに NYHA 心機能分類で評価した臨床症状の改善がみられていた。PARALLEL-HF における LCZ696 の 1 日平均投与量は 328.42 mg で PARADIGM-HF よりやや低かったものの，最終来院時に目標用量を投与された被験者の割合は PARALLEL-HF で 62.16%（投与期間の中央値：32.0 ヵ月），PARADIGM-HF で 69.64%（投与期間の中央値：24.4 ヵ月）と同様で，安全性プロファイルも PARADIGM-HF と同じ傾向であり，日本人患者においても目標用量 200 mg bid の忍容性は良好であった。心不全治療においては，忍容性がある限り ACE 阻害薬の増量を試みるよう推奨されている。また，メタ解析では，HFrEF 患者において高用量の ACE 阻害薬又は ARB で治療された患者は，低用量治療患者に比べ，全死亡，及び全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントのリスクを有意に減少させると報告されている。これらを踏まえ，忍容性が認められる場合は，目標用量を 200 mg，用法を 1 日 2 回と設定した。

なお，食事の影響を検討した B2107 試験の結果，sacubitrilat の PK パラメータは食事の影響をほとんど受けず，バルサルタンは市販製剤のバルサルタンと同様に食事の影響を受けることが示唆された。LCZ696 投与後のバルサルタンの PK の変動は市販製剤バルサルタンと同程度であり，臨床試験においても食事に関する規定を設けなかったことから，LCZ696 は食事の制限なく服用することが可能であると考える。

2.2.3 開始用量及び漸増方法

PARALLEL-HF では，LCZ696 50 mg bid を開始用量としたが，50 mg bid 投与中（単盲検実薬投与観察期）に有害事象を主な理由として試験を中止した被験者は 236 名中 3 名のみであり，ほとんどの被験者で忍容性に問題はなかった。100 mg bid 投与開始後（ランダム化後）に減量し，再増量できなかった被験者は 111 名中 7 名と少なく，忍容性は概ね良好であった。

前述のとおり，心不全治療においては，忍容性がある限り ACE 阻害薬の増量を試みるよう推奨されている。PARADIGM-HF では 200 mg bid 投与開始後早期（30 日の時点）から治療効果が示唆されており，忍容性のある患者ではできるだけ早期に目標用量に到達することが重要と考えられる。国内の臨床現場における ACE 阻害薬及び ARB の用量は外国と比べて低い傾向であるものの，PARALLEL-HF で治験薬投与を受けた患者の 38.12%（85/223 名）は，試験組入れ前の ACE 阻害薬又は ARB の用量が高用量（エナラプリル 10 mg/日相当以上）であった。また，HFpEF 患者では高頻度で高血圧を合併しており HFrEF 患者より一般に血圧値が高いことから（2.5-1.1.2.1 項），日本にも高用量の ACE 阻害薬又は ARB を投与されている心不全患者は一定数存在すると考えられる。高用量の ACE 阻害薬又は ARB 投与によって RAAS が十分抑制されている患者では，LCZ696 100 mg bid に対する忍容性が期待でき，また，そのような患者に LCZ696 50 mg bid で開始し RAAS 抑制を一時的にでも減弱させることは治療上の不利益につながる可能性があると考えられる。

しかしながら，PARALLEL-HF の試験デザイン上，日本人心不全患者での本剤の投与経験は 50 mg bid 開始に限られることから，開始用量は 50 mg bid と設定した。

漸増方法については，TITRATION を参考に，PARALLEL-HF では，50 mg bid から 200 mg bid まで 6 週間で漸増（50 mg bid 2 週間，100 mg bid 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，50 mg から 100 mg の増量，100 mg から 200 mg 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 200 mg bid まで増量するのが望ましいと考える。

2.3 用法及び用量に関連する注意の案の設定根拠

増量可否の判断にあたり，注意を要する患者について記載した。それぞれの設定根拠を以下に示す。また，増量可否の判断の目安として，PARALLEL-HF で用いた増量時の基準を記載した。さらに，50 mg 錠と 100 mg 錠又は 200 mg 錠の互換使用は推奨されないことを記載し，注意喚起した。

腎機能障害のある患者

腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m^2 未満）は心不全患者の多くにみられ，RAAS を抑制する薬剤は腎機能障害を悪化させる可能性がある。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，eGFR が低い，すなわ

ち腎機能の障害度（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（eGFR 30mL/min/ 1.73m^{2}未満）の被験者数は少なく使用経験は限られている（2.7.4-2.1.5.1.2 項）。

さらに，重度の腎機能障害患者では，健康被験者と比べて sacubitrilat の AUC が約 2.7 倍に増加したことから，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（2.7.2-2.4.1.4 項）。

以上より，腎機能障害のある患者では，患者の状態を十分に観察し，増量の可否を慎重に判断することが適切と考える。

中等度の肝機能障害のある患者

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（2.7.2-2.4.1.2 項）。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ため，患者の状態を十分に観察し，増量の可否を慎重に判断することが適切と考える。

血圧が低い患者（2.7.4-2.1.5.1.1 項）

PARALLEL-HF において，LCZ696 の重要な特定されたリスクである低血圧に関連する有害事象の EAIR（イベント発生又は打切りまでの期間で調整した 100 人年あたりの発現被験者数，名/100 人年）は，LCZ696 群（18.9）でエナラプリル群（8.2）と比べて高く，その発現率はそれぞれ 37.84%（42/111 名），18.75%（21/112 名）であった。LCZ696 群で発現した低血圧のうち重篤な事象，投与中止に至った事象は少なく，低血圧の多くは管理可能であったものの，初回発現時期別では二重盲検治療期の投与開始 1 ヵ月（LCZ696 100 mg bid への増量後約 4 週）以内に多かったことから，投与開始時及び増量時には注意を要すると考える。よって，添付文書の 8.2 項を参照先として記載した。

PARALLEL-HF では，LCZ696 50 mg bid を 2 週間投与（単盲検実薬投与観察期）し，忍容性が確認された被験者をLCZ696群又はエナラプリル群のいずれかにランダム化して，LCZ696 100 mg bid 又はエナラプリル 5 mg bid を 4 週間投与した後，忍容性が良好であれば目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）に増量した（二重盲検治療期）。LCZ696 群では，単盲検実薬投与観察期のベースライン収縮期血圧（以下，SBP）（治験薬投与前）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の発現率が高く，三分位値別では「第 1 三分位（114 mmHg）以下」で最も高かった（47.22%）。この傾向は，二重盲検治療期のベースライン SBP（LCZ696 50 mg bid 投与後）別でも同様であった［「第 1 三分位（108 mmHg）以下」で 52.78%］。

また，PARADIGM-HF では，エナラプリル 10 mg bid を 2 週間，LCZ696 100 mg bid を 1～2 週間，LCZ696 200 mg bid を 2～4 週間投与（単盲検実薬投与観察期）した後，忍容性が確認された被験者をLCZ696群又はエナラプリル群のいずれかにランダム化して，目標用量（LCZ696 200 mg bid 又はエナラプリル 10 mg bid）を投与した（二重盲検治療期）。LCZ696 群の低血圧に関連する

有害事象の EAIR は 13.2，発現率は 24.43%であった。PARALLEL-HF と同様，LCZ696 群の低血圧に関連する有害事象の発現率はベースライン SBP が低いほど高くなる傾向がみられている。

以上より，低血圧の発現リスクを最小化するため，SBP が低い患者では患者の状態を十分に観察し、増量の可否を慎重に判断することが適切と考える。

2.4 まとめ

以上より，本剤の推奨開始用量は 50 mg bid とし，忍容性を確認しながら 2～4 週間を目安に目標用量の 200 mg bid まで増量することが適切と判断した。ただし，本剤が投与される患者はさまざまな背景因子や疾患特性を有すると想定されるため，患者の状態に応じて増量の可否を慎重に判断することが適切と考え，本剤の用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意（案）を 2.1 項のとおり設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄 4
1.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」 4
1.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠 4
2 「8. 重要な基本的注意」欄 4
2.1 「8. 重要な基本的注意」 4
2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠 5
3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄 5
3.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄 5
3.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」 5
3.1.2 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の設定根拠 6
3.2 「9.2 腎機能障害患者」欄 7
3.2.1 「9.2 腎機能障害患者」 7
3.2.2 「9.2 腎機能障害患者」の設定根拠 7
3.3 「9.3 肝機能障害患者」欄 7
3.3.1 「9.3 肝機能障害患者」 7
3.3.2 「9.3 肝機能障害患者」の設定根拠 8
3.4 「9.4 生殖能を有する者」欄 8
3.4.1 「9.4 生殖能を有する者」 8
3.4.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠 8
3.5 「9.5 妊婦」欄 8
3.5.1 「9.5 妊婦」 8
3.5.2 「9.5 妊婦」の設定根拠 8
3.6 「9.6 授乳婦」欄 9
3.6.1 「9.6 授乳婦」 9
3.6.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠 9
3.7 「9.7 小児等」欄 9
3.7.1 「9.7 小児等」 9
3.7.2 「9.7 小児等」の設定根拠 9
3.8 「9.8 高齢者」欄 9
3.8.1 「9.8 高齢者」 9
3.8.2 「9.8 高齢者」の設定根拠 10
4 「10. 相互作用」欄 10
4.1 「10. 相互作用」欄 10
4.1.1 「10. 相互作用」 10
4.1.2 「10. 相互作用」の設定根拠 10

4.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」欄 11
4.2.1 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」 11
4.2.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」の設定根拠 11
4.3 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」欄 12
4.3.1 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」 12
4.3.2 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の設定根拠 13
5 「11. 副作用」欄 13
5.1 「11. 副作用」欄 13
5.1.1 「11. 副作用」 13
5.1.2 「11. 副作用」の設定根拠 14
5.2 「11.1 重大な副作用」欄 14
5.2.1 「11.1 重大な副作用」 14
5.2.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠 15
5.3 「11.2 その他の副作用」欄 15
5.3.1 「11.2 その他の副作用」 15
5.3.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠 15
6 「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」欄 16
6.1 「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」 16
6.2 「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」の設定根拠 16
7 「13. 過量投与」欄 16
7.1 「13. 過量投与」 16
7.2 「13. 過量投与」の設定根拠 16
8 「14. 適用上の注意」欄 16
8.1 「14. 適用上の注意」 16
8.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠 17

1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄

1.1 「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［9.3.2 参照］
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

1.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠

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。
2.2 及び 2.3 血管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。
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，本剤はアンジオテンシン II タイプ 1 受容体を阻害する働きを有することから，これら患者への本剤の投与は禁忌とした。
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・用量が不明であることから，これらの患者への本剤の投与は禁忌とした。
2.6 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）が報告されたことから，これら患者への本剤の投与は禁忌とした。

2 「8. 重要な基本的注意」欄

2.1 「8. 重要な基本的注意」

8.1 血管浮腫があらわれるおそれがあるため、本剤投与前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始 36 時間前に中止すること。また、本剤投

与終了後にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与する場合は、本剤の最終投与から 36 時間後までは投与しないこと。［2.2、5.1、10.1 参照］

8.2 症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。［7.1、7.2、9.1.2、9.8、11.1.3 参照］

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

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

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

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

2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

8.1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬と本剤の併用による血管浮腫のリスクを最小化するために注意喚起した。

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アンジオテンシンII受容体拮抗薬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レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制作用により，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。

3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

3.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄

3.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。

9.1.2 血圧が低い患者

定期的に血圧を測定し、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。［7.1、8.2、11.1.3 参照］

9.1.3 高カリウム血症の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。

高カリウム血症のリスク因子のある患者（腎機能障害、糖尿病、低アルドステロン症の患者又はカリウム含量が高い食事を摂取している患者等）では、血清カリウム値をモニタリングすること。［10.2、11.1.4 参照］

9.1.4 脳血管障害のある患者

本剤の降圧作用により、脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。

3.1.2 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の設定根拠

9.1.1 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系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 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。

9.1.3 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ることから，やむを得ない場合を除き投与しないよう注意喚起した。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，本剤投与中は血清カリウム値をモニタリングするよう注意喚起した。

9.1.4 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系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。

3.2 「9.2 腎機能障害患者」欄

3.2.1 「9.2 腎機能障害患者」

9.2.1 軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 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/ 1.73m^2 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］

3.2.2 「9.2 腎機能障害患者」の設定根拠

9.2.1 腎機能障害は心不全患者の多くに認められ，レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系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（クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以上 80mL/min 以下）又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以上 50mL/min 未満）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 倍に増加したことを踏まえると，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ことから注意喚起した。

9.2.2 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）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，本剤投与の可否を慎重に判断すると共に，本剤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。

3.3 「9.3 肝機能障害患者」欄

3.3.1 「9.3 肝機能障害患者」

9.3.1 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者

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

9.3.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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

3.3.2 「9.3 肝機能障害患者」の設定根拠

9.3.1 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ことから注意喚起した。

9.3.2 重度の肝機能障害のある患者では，中等度の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のある患者は臨床試験では除外されており，推奨される用法・用量が不明であることから，これらの患者への本剤の投与は禁忌である旨注意喚起した。

3.4 「9.4 生殖能を有する者」欄

3.4.1 「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］

3.4.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠

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）が報告されているため，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避妊を行うよう注意喚起した。なお，本剤の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。

3.5 「9.5 妊婦」欄

3.5.1 「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］

3.5.2 「9.5 妊婦」の設定根拠

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（着床後死亡率の高値）及び催奇形性（水頭症）が認められた。

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。

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。

3.6 「9.6 授乳婦」欄

3.6.1 「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。

3.6.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠

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。

3.7 「9.7 小児等」欄

3.7.1 「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。

3.7.2 「9.7 小児等」の設定根拠

小児等（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ことから，臨床試験は実施していないと記載した。

3.8 「9.8 高齢者」欄

3.8.1 「9.8 高齢者」

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

3.8.2 「9.8 高齢者」の設定根拠

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。また，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注意喚起も踏まえて注意喚起した。

4 「10. 相互作用」欄

4.1 「10. 相互作用」欄

4.1.1 「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。

4.1.2 「10. 相互作用」の設定根拠

本剤の基質に関する情報を記載した。

4.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」欄

4.2.1 「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 （ゼストリル、ロンゲス）［2.2、8.1 参照］	血管浮腫があらわれるおそれがある。これらの薬剤が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始 36 時間前に中止すること。また、本剤投与終了後にこれらの薬剤を投与する場合は、本剤の最終投与から 36 時間後までは投与しないこと。	併用により相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。
アリスキレンフマル酸塩 （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。

（赤枠）

4.2.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」の設定根拠

本剤との併用投与により，血管浮腫があらわれるおそれがあるアンジオテンシン変換酵素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設定した。

4.3 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」欄

4.3.1 「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。	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。
アトルバスタチン［16.7.1 参照］	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5 阻害剤 シルデナフィル等	高血圧患者において、本剤とシルデナフィルとの併用により、本剤単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告がある。本剤の投与を受けている患者においてシルデナフィル又は他の PDE5 阻害薬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 スピロノラクトン エプレレノン 等 カリウム補給製剤 塩化カリウム ［9.1.3 参照］	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド 等 ［11.1.5 参照］	急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン 等	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDs の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者、体液量が減少している患者（利尿薬使用患者を含む）、腎機能障害患者
リチウム	リチウム中毒を起こすことがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤で報告されている。 利尿薬を使用する場合には、リチウム毒性のリスクがさらに増加するおそれがある。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
シクロスポリン クラリスロマイシン エリスロマイシン	Sacubitrilat 又はバルサルタンの曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。	OATP1B1 又は OATP1B3 を阻害することにより、sacubitrilat 及びバルサルタンの血中濃度を上昇させる可能性がある。
ビキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約 30～40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が減弱するおそれがある。	リン酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。

4.3.2 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の設定根拠

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がある薬剤，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。

5 「11. 副作用」欄

5.1 「11. 副作用」欄

5.1.1 「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。

5.1.2 「11. 副作用」の設定根拠

添付文書新記載要領のテンプレートにしたがい，注意喚起した。

5.2 「11.1 重大な副作用」欄

5.2.1 「11.1 重大な副作用」

11.1.1 血管浮腫（0.2%）

舌、声門、喉頭の腫脹等を症状として、気道閉塞につながる血管浮腫があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。血管浮腫が消失しても再投与しないこと。［2.3 参照］

11.1.2 腎機能障害（2.9%）、腎不全（0.8%）

［9.2.1、9.2.2、9.8 参照］

11.1.3 低血圧（10.4%）

［7.1、8.2、9.1.2、9.8 参照］

11.1.4 高カリウム血症（4.7%）

高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。［9.1.3、9.8 参照］

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

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

11.1.6 無顆粒球症注)、白血球減少注)（いずれも頻度不明）

11.1.7 間質性肺炎注)（0.1%未満）

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

11.1.8 低血糖注)（頻度不明）

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

11.1.9 横紋筋融解症注)（頻度不明）

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

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

11.1.11 天疱瘡注)、類天疱瘡注)（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎注)（頻度不明）

［8.3 参照］

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

5.2.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠

本剤の Core Data Sheet（CDS）「7 Adverse drug reactions」の項に記載されている副作用のうち，潜在的に重篤性を有していると考えられる事象， PARALLEL-HF 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。発現頻度は，PARALLEL-HF，及び PARADIGM-HF の併合解析から算出した。

5.3 「11.2 その他の副作用」欄

5.3.1 「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) 、浮腫注)、胸痛注) 、発熱注)
免疫系障害	—	過敏症（発疹、そう痒症、アナフィラキシー反応を含む）	—
臨床検査	—	AST 上昇注)、ALT 上昇注)、血中尿酸値上昇注)、BUN 上昇注)、血清クレアチニン上昇注)、血清カリウム値上昇注)、血糖値上昇注)	ビリルビン値の上昇注)、LDH 上昇注)、CK 上昇注)、血清コレステロール上昇注) 、血清総蛋白減少注) 、ALP 上昇注)

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

5.3.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠

本剤の CDS「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。発現頻度は，PARALLEL-HF，及び PARADIGM-HF の併合解析から算出した。

6 「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」欄

6.1 「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。

6.2 「12. 臨床検査結果に及ぼす影響」の設定根拠

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 が上昇する場合があることから，注意喚起を記載した。

7 「13. 過量投与」欄

7.1 「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］

7.2 「13. 過量投与」の設定根拠

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。

8 「14. 適用上の注意」欄

8.1 「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。

8.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠

14.1 本剤は PTP 包装であることから設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

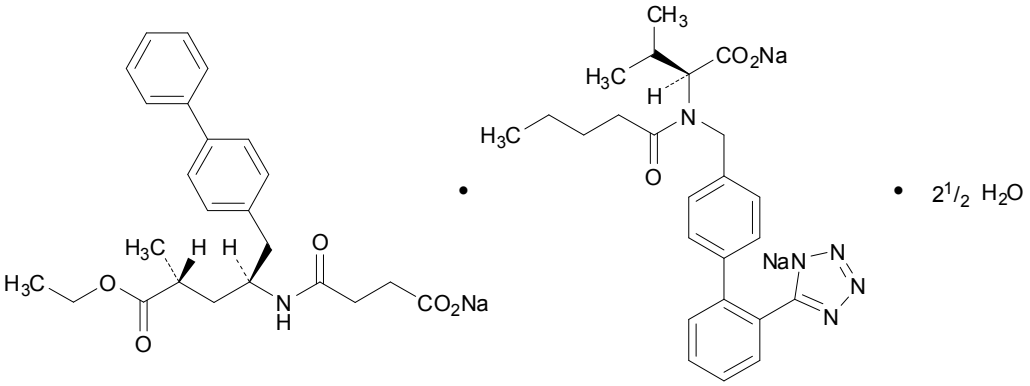
1 医薬品一般的名称（JAN）

平成 24 年 11 月 2 日薬食審査発 1102 第 2 号により通知され，平成 26 年 11 月 26 日薬食審査発 1126 第 1 号別添 2 により国際一般名（INN）との整合性を図り変更した名称が通知された。

JAN（日本名）：サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物

JAN（英　名）：Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate

化学構造式：



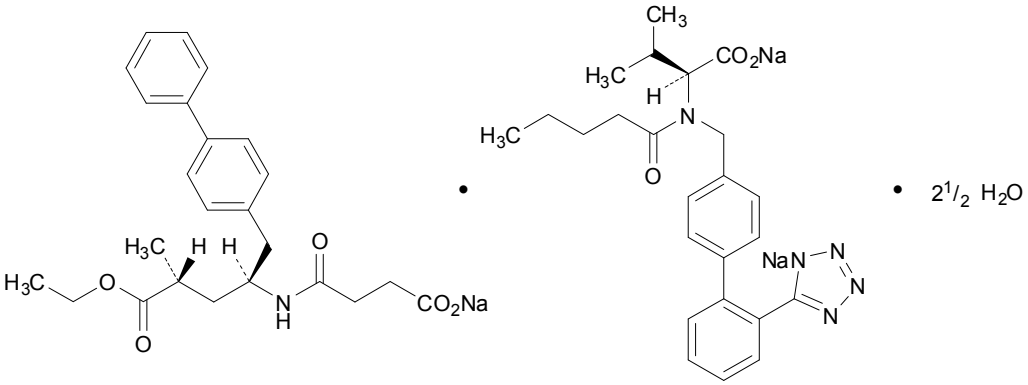
2 国際一般名（INN）

sacubitril 及び valsartan がそれぞれ r-INN として以下のとおり収載されている。

sacubitril：WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014, Recommended INN (List 71), P.107

valsartan：WHO Drug Information, Vol. 7, No. 3, 1993, Recommended INN (List 33), P.143

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Monosodium 4-{[(2*S*,4*R*)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino}-4-oxobutanoate — disodium (2*S*)-3-methyl-2-(*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-1-id-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanoate (1/1) hemipentahydrate （別名：サクビトリルバルサルタン），その塩類及びその製剤
構造式	
効能・効果	慢性心不全 ただし，慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法・用量	通常，成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は，2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200mg まで増量する。1 回投与量は 50mg，100mg 又は 200mg とし，いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお，忍容性に応じて適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：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（1 錠中サクビトリルバルサルタンとして 50mg 含有） エンレスト錠 100mg（1 錠中サクビトリルバルサルタンとして 100mg 含有） エンレスト錠 200mg（1 錠中サクビトリルバルサルタンとして 200mg 含有）
毒性	単回投与毒性試験

概略の致死量(mg/kg)	静脈内	経口
ラット	―	>600 mg/kg [a]
カニクイザル	―	>600 mg/kg [b]

a：安全性薬理試験から推定

b：2 週間反復投与毒性試験から推定

―：該当資料なし

反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	13 週間	経口	10, 30, 100	30	100 mg/kg/日：体重・摂餌量↓; 心臓重量↓, 腺胃: 炎症
ラット	26 週間	経口	10, 30, 100	30	≥10 mg/kg/日：体重増加抑制(M) 100 mg/kg/日：体重・摂餌量(M)↓, 体重増加抑制(F); 心臓重量↓, 腺胃: 炎症・びらん

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>カニクイザル</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>30, 100, 300</td><td>30</td><td>≥30 mg/kg/日：軟便・下痢(M), 嘔吐(M)
≥100 mg/kg/日：軟便・下痢(F), 体重増加抑制(M)
300 mg/kg/日：粘液便, 嘔吐(F) , 体重増加抑制(F); 赤血球系パラメータ↓・BUN↑・CRE↑(1F); 腎臓: 傍糸球体細胞肥大, 好塩基性尿細管・尿細管萎縮・糸球体嚢線維化(1F)</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>30, 100, 300</td><td>30</td><td>≥100 mg/kg/日：腎臓: 傍糸球体細胞肥大・過形成
300 mg/kg/日：赤血球系パラメータ↓・網状赤血球数↓, BUN↑</td></tr>
</table>
M：雄，F：雌，1F：雌 1 例，BUN：血液尿素窒素，CRE：クレアチニン
</td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>国内第Ⅲ相試験における二重盲検治療期の副作用
副作用発現率　57/111 例＝51.35%
副作用の種類　例数（%）
低血圧　19（17.12%）
高カリウム血症　8（7.21%）
腎機能障害　7（6.31%）　等</td></tr>
<tr><td>会　社</td><td>ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>