エンレスト錠 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

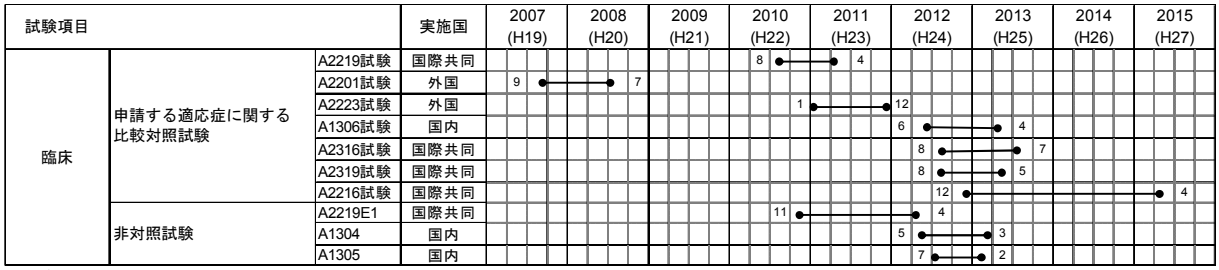
1 起原又は発見の経緯

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



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，2020 年 5 月時点で，米国及び EU を含む世界 110 ヵ国以上で承認されている。2021 年 6 月時点で，高血圧症に対する適応を取得している国はロシア及び中国である。

2 外国の添付文書等の概要

上述のとおり，主要国において，高血圧症に対する適応を取得している国はないため，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（CCDS，20[redacted] 年[redacted] 月改訂）のみを CTD M1.6.2 に添付する。

[redacted]

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

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

2頁から32頁まで非公開のため削除

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 50 mg／100 mg／200 mg	[オルメテック OD 錠 5 mg／10 mg／20 mg／40 mg]	[ディオバン錠 20 mg／40 mg／80 mg／160 mg]	[アジルバ錠 10 mg／20 mg／40 mg]
一般名	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	オルメサルタン　メドキソミル	バルサルタン	アジルサルタン
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	第一三共株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社
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。 高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症
添付文書改訂日	—	2020 年 1 月改訂	2020 年 4 月改訂	2018 年 7 月改訂

日本標準商品分類番号
872149

貯法：室温保存
有効期間：3年

高親和性AT_1レセプターブロッカー
処方箋医薬品注）
オルメサルタン　メドキソミル口腔内崩壊錠

オルメテック®OD錠5mg
オルメテック®OD錠10mg
オルメテック®OD錠20mg
オルメテック®OD錠40mg

OLMETEC® OD TABLETS

	承認番号	販売開始
OD錠 5 mg	22900AMX00158	2017年 6 月
OD錠10mg	22700AMX00765	2015年12月
OD錠20mg	22700AMX00766	2015年12月
OD錠40mg	22700AMX00767	2015年12月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

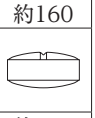
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.3 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
オルメテックOD錠5mg	1錠中 オルメサルタンメドキソミル（日局）5mg	結晶セルロース、β-シクロデキストリン、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、黄色三二酸化鉄
オルメテックOD錠10mg	1錠中 オルメサルタンメドキソミル（日局）10mg	結晶セルロース、β-シクロデキストリン、カルメロース、スクラロース、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料
オルメテックOD錠20mg	1錠中 オルメサルタンメドキソミル（日局）20mg	
オルメテックOD錠40mg	1錠中 オルメサルタンメドキソミル（日局）40mg	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形注）	色	外形 直径（mm）	外形 厚さ（mm）	外形 重さ（mg）
オルメテックOD錠5mg	素錠（口腔内崩壊錠）	淡黄白色			
			6.1	約3.0	約80
オルメテックOD錠10mg	素錠（口腔内崩壊錠）（割線入）	白色～微黄白色			
			6.1	約3.0	約80
オルメテックOD錠20mg					
			7.6	約3.8	約160
オルメテックOD錠40mg					
			9.6	約4.7	約320

注）においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

4. 効能又は効果
高血圧症

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

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能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。［11.1.5 参照］
8.2 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。
8.3 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、使用は避けること。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。
9.1.2 高カリウム血症の患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。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、血清カリウム値に注意すること。
9.1.3 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、病態を悪化させるおそれがある。
9.1.4 厳重な減塩療法中の患者
低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。［11.1.4 参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値3.0mg/dL以上）のある患者
これらの患者を対象とした有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施していない。腎機能を悪化させるおそれがある。［16.6.1 参照］

9.2.2 血液透析中の患者
低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者
軽度又は中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類スコア：5~9)でオルメサルタンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.2 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。
妊娠中期及び末期にアンジオテンシン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、肺の形成不全等があらわれたとの報告がある。[2.2 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)の5mg/kg/日で乳汁中への移行が認められている。動物実験(ラット周産期及び授乳期経口投与)の200mg/kg/日で出生児に腎盂拡張を伴う死亡及び体重減少が、8mg/kg/日で出生児に体重増加抑制及び生後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
開始用量を遵守し、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。

10. 相互作用

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
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。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。) [2.3 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報告されている。	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。

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
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 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇することがある。	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おそれがある。 危険因子：腎機能障害のある患者
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等 [11.1.4 参照]	一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがある。低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧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。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒が起こるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、本剤がナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
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。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。	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。	
非ステロイド性消炎鎮痛剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害作用により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	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。

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**(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。

11.1.2 **腎不全**(頻度不明)

11.1.3 **高カリウム血症**(頻度不明)

11.1.4 **ショック**(頻度不明)、**失神**(頻度不明)、**意識消失**(頻度不明)
冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.2.2、10.2 参照]

11.1.5 **肝機能障害**(頻度不明)、**黄疸**(頻度不明)
AST、ALT、γ-GTP上昇等の肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.6 **血小板減少**(頻度不明)

11.1.7 **低血糖**(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。

11.1.8 **横紋筋融解症**(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。

11.1.9 **アナフィラキシー**(頻度不明)
そう痒感、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等が症状としてあらわれることがあり、アナフィラキシーショックを起こしたとの報告もある。

11.1.10 **重度の下痢**(頻度不明)
長期投与により、体重減少を伴う重度の下痢があらわれることがある。生検により腸絨毛萎縮等が認められたとの報告がある。

＊11.1.11 **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。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒
血液	赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少	白血球数増加、血小板数減少	貧血
精神神経系	めまい、立ちくらみ、ふらつき感	頭痛、頭重感、眠気	
消化器		軟便	下痢、嘔気・嘔吐、口渇、口内炎、胃部不快感、便秘、腹痛
循環器			心房細動、動悸、ほてり、胸痛
肝臓	ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇	ALP上昇	
泌尿器	BUN上昇	血清クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、尿沈渣陽性	頻尿
その他	CK上昇、CRP上昇、トリグリセリド上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇	全身倦怠感、咳嗽	浮腫、異常感(浮遊感、気分不良等)、胸部不快感、筋肉痛、脱力感、疲労、しびれ、味覚異常、脱毛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤をメトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等と一包化し高温多湿条件下にて保存した場合、メトホルミン塩酸塩製剤又はカモスタットメシル酸塩製剤等が変色することがあるので、一包化は避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

16. 薬物動態

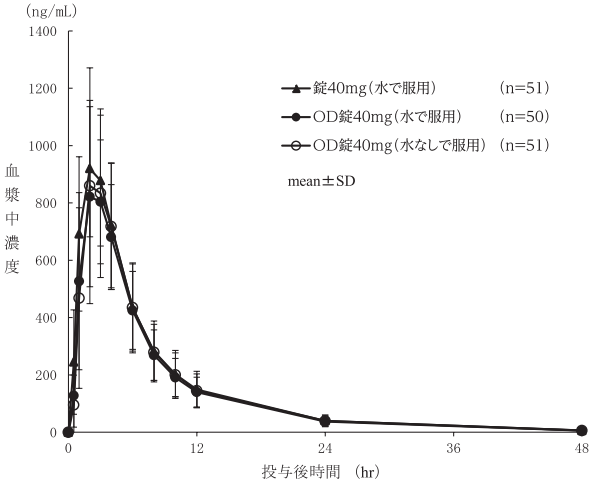
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康な成人男性51例にオルメサルタン　メドキソミルOD錠40mg1錠(水なし又は水で服用)又はオルメサルタン　メドキソミル錠40mg1錠(水で服用)を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与して、活性代謝物のオルメサルタンの薬物動態パラメータを比較した。Cmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比の両側90%信頼区間は、いずれも0.80～1.25の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された[1)]。

オルメサルタン　メドキソミルOD錠5mg、OD錠10mg及びOD錠20mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、標準製剤をオルメサルタン　メドキソミルOD錠40mgとしたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

オルメサルタン　メドキソミルOD錠40mg(水なし又は水で服用)及びオルメサルタン　メドキソミル錠40mg(水で服用)単回経口投与時のオルメサルタンの血漿中濃度推移



オルメサルタン　メドキソミルOD錠40mg(水なし又は水で服用)及びオルメサルタン　メドキソミル錠40mg(水で服用)単回経口投与時のオルメサルタンの薬物動態パラメータ

剤形	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (ng・hr/mL)
OD錠40mg(水なしで服用)	51	978±331	2.5±0.8	7.5±1.2	6,770±2,180
OD錠40mg(水で服用)	50	904±256	2.6±0.9	7.5±1.2	6,570±1,810
錠40mg(水で服用)	51	983±234	2.1±0.8	7.4±1.0	7,170±2,090

mean±SD

健康な成人男性24例にオルメサルタン　メドキソミル5mg、10mg、20mg及び40mgを空腹時単回経口投与したとき、オルメサルタンの血漿中濃度は速やかに上昇し、投与1.7～2.2時間後に最高に達した。Cmax及びAUCは投与量に従い増加した[2)]。

オルメサルタン　メドキソミル単回経口投与時のオルメサルタンの薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
5mg	6	152±31	1.8±0.4	8.7±1.2	892±191
10mg	6	277±46	1.7±0.5	10.2±1.8	1,576±244
20mg	6	481±117	2.2±0.4	11.0±3.8	2,903±915
40mg	6	1,006±152	1.7±0.5	10.6±4.7	5,807±1,142

mean±SD

16.1.2 反復投与

本態性高血圧症患者にオルメサルタン　メドキソミル10mg(20例)及び20mg(19例)を14日間、40mg(10例)を7日間反復経口投与したところ、最終日のオルメサルタンの薬物動態学的パラメータは、次のとおりであった。

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
10mg[注1)]	20	294.3±78.7	2.2±0.8	6.5±0.9	2,033.5±478.5
20mg[注1)]	19	516.9±150.6	2.5±1.1	6.3±0.8	3,394.7±917.3
40mg[注2)]	10	1,039.0±250.6	2.6±1.0	6.0±1.0	8,162.0±2,345.0

注1)14日間投与、注2)7日間投与、mean±SD

健康な成人男性27例にオルメサルタン　メドキソミル10mg、20mg及び40mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中オルメサルタン濃度を検討したところ、速やかに定常状態に達し、蓄積性はほとんど認められなかった[3)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康な成人男性12例にオルメサルタン　メドキソミル20mgを空腹時、低脂肪食摂取30分後あるいは高脂肪食摂取30分後に単回経口投与したとき、それぞれのオルメサルタンのCmax及びAUCにはほとんど差はなく、食事の影響は認められなかった[4)]。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康な成人男性24例にオルメサルタン　メドキソミル20mgを空腹時単回経口投与又はオルメサルタン16.2mgを静脈内に単回投与し、絶対バイオアベイラビリティを求めた結果、25.6%であった(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血清蛋白結合率(限外濾過法)

オルメサルタンの血清蛋白結合率は99%と高く、主にアルブミンのワルファリンサイトに結合する(*in vitro*)が、ワルファリンとの併用試験でワルファリンの薬物動態に影響がなく血液凝固系に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

16.4 代謝

オルメサルタン　メドキソミルは、経口投与後、主に小腸上皮、肝臓又は血漿においてエステラーゼによる加水分解を受け、活性代謝物のオルメサルタンに代謝される。血漿中にはオルメサルタンのみが認められ、その他の代謝物は存在しない。ヒト肝ミクロソームを用い、チトクロームP450分子種7種類(1A1&2、2A6、2C19、2C8&9、2D6、2E1、3A4)の活性について、オルメサルタンによる阻害率を検討したところ、臨床用量で想定される血漿中濃度ではいずれの分子種もほとんど阻害しなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、オルメサルタン　メドキソミルによるチトクロームP450の誘導は認められなかった(*in vitro*)。

16.5 排泄

健康な成人男性6例に^{14}C-オルメサルタン　メドキソミル20mgを単回経口投与したところ、投与した総放射能の12.6%(240時間後まで)が尿中に、77.2%(312時間後まで)が糞中に排泄された(外国人データ)。

健康な成人男性24例にオルメサルタン　メドキソミル5mg、10mg、20mg及び40mgを空腹時単回経口投与したとき、投与48時間までに尿中にオルメサルタンが11.6～14.6%排泄された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康な成人男性8例と、腎機能障害患者26例を重症度別に8～9例ずつ3群に分けた計34例に対し、オルメサルタンメドキソミル10mgを1日1回7日間反復経口投与したときの7日目の定常状態における血漿中オルメサルタンのAUCの幾何平均値は、腎機能正常者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ1.6倍、1.8倍、2.8倍であった[5](外国人データ)。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害患者12例にオルメサルタンメドキソミル10mgを空腹時単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較して血漿中オルメサルタンのAUCの幾何平均値はそれぞれ1.1倍、1.7倍であった[5](外国人データ)。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者

健康な高齢者(65歳以上)6例にオルメサルタン　メドキソミル10mgを単回経口投与し、健康な非高齢者とオルメサルタンのAUCの幾何平均値を比較したところ、ほとんど差は認められなかった[6]。

また、高齢高血圧症患者(75歳以上)17例にオルメサルタンメドキソミル10mgを1日1回14日間反復経口投与したところ、非高齢患者に比較しAUCの幾何平均値が1.4倍高値を示したが、蓄積性はほとんど認められなかった[5](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

本態性高血圧症患者を対象としたオルメサルタン　メドキソミルの二重盲検比較試験を含む臨床試験での「判定不能」を含む降圧率(下降例数※/評価例数)は79.8%(364/456例)、「判定不能」を含まない降圧率は84.7%(364/430例)であった。なお、このうち軽症・中等症の本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験によって、本剤の有用性が確認された。降圧効果はオルメサルタン　メドキソミル投与後1週間で発現し、2週間以内に有意な降圧を示した後、4～8週間で最大に達することが確認された。

※下降：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、入院患者では140/85mmHg未満)に降圧した場合

※※下降傾向：収縮期血圧(-10mmHg以上)及び拡張期血圧(-5mmHg以上)を満たす場合、あるいは平均血圧(-7mmHg以上)を満たす場合

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象としたオルメサルタンメドキソミルの臨床試験での「判定不能」を含む降圧率は68.0%(17/25例)、「判定不能」を含まない降圧率は77.3%(17/22例)であった。

副作用発現頻度は、自他覚症状が10.0%(3/30例)、臨床検査値異常が20.7%(6/29例)であり、認められた自他覚症状の副作用は、頭重(感)、低血圧及び咳が各3.3%(1/30例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

重症高血圧症患者を対象としたオルメサルタン　メドキソミルの臨床試験での「判定不能」を含む降圧率は86.2%(25/29例)、「判定不能」を含まない降圧率は92.6%(25/27例)であった。

副作用発現頻度は、自他覚症状が6.9%(2/29例)、臨床検査値異常が21.4%(6/28例)であり、認められた自他覚症状の副作用は、眠気及び軟便が各3.4%(1/29例)であった。

17.1.4 国内臨床試験(長期投与)

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、12ヵ月間オルメサルタン　メドキソミルを単独投与した結果、安定した降圧効果が得られた。「判定不能」を含む降圧率は80.7%(134/166例)、「判定不能」を含まない降圧率は93.1%(134/144例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(長期投与)

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象に、12ヵ月間オルメサルタン　メドキソミルをカルシウム拮抗剤もしくはサイアザイド系利尿降圧剤を併用投与した結果、安定した降圧効果が得られた。カルシウム拮抗剤併用療法での「判定不能」を含む降圧率は85.0%(17/20例)、「判定不能」を含まない降圧率は100.0%(17/17例)であった。利尿剤併用療法での「判定不能」を含む降圧率は72.7%(16/22例)、「判定不能」を含まない降圧率は100.0%(16/16例)であった。

副作用発現頻度は、カルシウム拮抗剤併用療法群で自他覚症状が4.5%(1/22例)、臨床検査値異常が4.5%(1/22例)、利尿剤併用療法群で自他覚症状が37.0%(10/27例)、臨床検査値異常が25.9%(7/27例)であった。主な自他覚症状の副作用は、カルシウム拮抗剤併用療法群で立ちくらみ4.5%(1/22例)、利尿剤併用療法群でめまい14.8%(4/27例)であった。

17.1.6 国内第Ⅱ相試験(血圧日内変動)

軽症・中等症本態性高血圧症を対象に、オルメサルタンメドキソミルを12週間投与し、自由行動下血圧測定による24時間血圧日内変動を検討した結果、オルメサルタンメドキソミルは1日1回投与において、血圧推移のプロファイルに影響を及ぼすことなく、また夜間血圧を過度に低下させることなく24時間安定した降圧作用を示すことが確認された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オルメサルタン　メドキソミルはプロドラッグであり、生体内で活性代謝物であるオルメサルタンに変換され、アンジオテンシンⅡ(AⅡ)タイプ1(AT_1)受容体に選択的に作用してAⅡの結合を競合的に阻害し、昇圧系であるAⅡの薬理作用を抑制する。

18.2 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用

オルメサルタンのAT_1受容体拮抗作用をヒトAT_1受容体への^{125}I-AⅡ結合阻害で検討したところ、50%阻害濃度(IC_{50}値)は1.3nMであった(*in vitro*)。また、オルメサルタンはウサギ及びモルモットの摘出血管において、AⅡによる収縮反応を抑制し、その抑制作用は薬物除去後も持続的であった。ラット及びイヌにおいて、オルメサルタン　メドキソミルは、経口投与によりAⅡによる昇圧反応を持続的に抑制した[7]。

18.3 降圧作用

18.3.1 オルメサルタン　メドキソミルは経口投与により、腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、正常血圧ラットの順に強い降圧作用を示したが、心拍数に影響を与えなかった[7]。

18.3.2 オルメサルタン　メドキソミルを高血圧自然発症ラットに24週間反復経口投与すると、耐性を生じることなく安定した降圧作用を示し、反射性の頻脈も認められなかった。また、14日間反復経口投与後、休薬してもリバウンドは認められなかった[7]。

18.3.3 オルメサルタンを高血圧自然発症ラットに静脈内投与すると総末梢血管抵抗が減少し、腎血管抵抗の減少が認められた。血圧は下降したが、心拍数に変化はなく、心拍出量は増大した。従って、本剤の降圧作用は全身血管の拡張に基づく総末梢血管抵抗の減少によるものと考えられる[7]。

18.3.4 オルメサルタン　メドキソミルを高血圧自然発症ラットに20週間反復経口投与すると、血圧の下降とともに尿中蛋白排泄及びアルブミン排泄量の減少が認められ、腎臓の病理所見の改善も認められた[7]。

18.3.5 オルメサルタン　メドキソミルを高血圧自然発症ラットに8週間反復経口投与すると、血圧の下降とともに心重量の低下及び心筋線維径の減少が認められ、心肥大を抑制することが確認された[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オルメサルタン　メドキソミル
（Olmesartan Medoxomil）

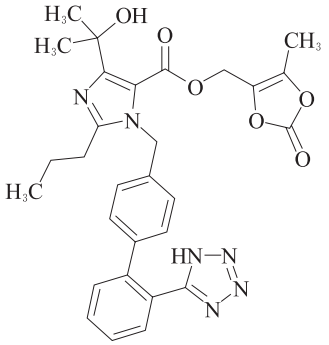
化学名：(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-imidazole-5-carboxylate

分子式：$C_{29}H_{30}N_6O_6$

分子量：558.59

性　状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



分配係数：log Pow=1.0(pH7)
Pow=(オクタノール相のオルメサルタン　メドキソミル濃度/水相のオルメサルタン　メドキソミル濃度)

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈オルメテックOD錠5mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)

〈オルメテックOD錠10mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)　140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)　700錠(14錠×50)

〈オルメテックOD錠20mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)　140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)　700錠(14錠×50)
（プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り）　500錠

〈オルメテックOD錠40mg〉
（PTP：乾燥剤入り）　100錠(10錠×10)　140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)

23. 主要文献

1）社内資料：日本人健康成人男性を対象としたオルメテック錠40mgと口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
2）田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(10)：1131-1142
3）田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(10)：1143-1156
4）田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(11)：1283-1295
5）von Bergmann K, et al.：J Hypertens. 2001；19(S1)：S33-S40
6）田中孝典ほか：臨床医薬 2003；19(11)：1297-1306
7）小池博之ほか：三共研究所年報 2003；55：1-91

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo　第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2020年4月改訂（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872149

	20mg	40mg	80mg	160mg
承認番号	21200AMZ00562000	21200AMZ00563000	21200AMZ00564000	21600AMZ00519000
販売開始	2000年11月			2004年12月

選択的AT_1受容体ブロッカー
日本薬局方　バルサルタン錠

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

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

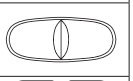
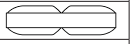
NOVARTIS

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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 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）［10.1参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	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
有効成分	1錠中バルサルタン（日局）20mg	1錠中バルサルタン（日局）40mg	1錠中バルサルタン（日局）80mg	1錠中バルサルタン（日局）160mg
添加剤	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	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		

3.2 製剤の性状

販売名	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
性状	淡黄色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の片面割線入りのフィルムコート錠	白色の片面割線入りのフィルムコート錠	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 132	NV 133	NV 134	NV 135
大きさ（約）	直径：7.1mm 厚さ：2.6mm 質量：0.10g	直径：7.1mm 厚さ：2.8mm 質量：0.10g	直径：8.6mm 厚さ：3.7mm 質量：0.21g	長径：14.6mm 短径：5.8mm 厚さ：5.7mm 質量：0.41g

4．効能又は効果
高血圧症

6．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。

7．用法及び用量に関連する注意
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。

8．重要な基本的注意
8.1 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。［11.1.2参照］
8.2 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低血圧を起こす可能性がある。
8.3 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 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。
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、血清カリウム値に注意すること。
9.1.3 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。
9.1.4 厳重な減塩療法中の患者
低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。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。［11.1.5参照］

®登録商標

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害（血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上）のある患者

投与量を減らすなど慎重に投与すること。腎機能障害を悪化させるおそれがある[1)]。［9.7.3参照］

9.2.2 血液透析中の患者

低用量から投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。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。［11.1.5参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

投与量を減らすなど慎重に投与すること。本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。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。［16.5参照］

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)]。［2.2参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 糸球体濾過量（GFR）が30mL/min/1.73m^{2}未満もしくは透析を受けている小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.3 腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多い。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。［9.2.1、10.2参照］

9.8 高齢者

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

9.8.2 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。［16.6.1参照］

10. 相互作用

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
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス （糖尿病患者に使用する場合。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。） ［2.3参照］	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報告されている。	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。

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
アリスキレンフマル酸塩 ［9.7.3参照］	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。	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 ［9.7.3参照］	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。	
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］	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。低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤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。 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。
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 ［9.7.3参照］	血清カリウム値が上昇することがある。	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 ［9.7.3参照］		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 ［9.7.3参照］		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。
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 ［9.7.3参照］		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、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。	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
ビキサロマー	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。	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	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	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。

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（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。

11.1.2 肝炎（頻度不明）

［8.1参照］

11.1.3 腎不全（0.1%未満）

11.1.4 高カリウム血症（0.1%未満）

11.1.5 ショック（頻度不明）、**失神**（頻度不明）、**意識消失**（0.1%未満）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［9.1.4、9.2.2、10.2参照］

11.1.6 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）

11.1.7 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。

11.1.8 低血糖（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（0.1%未満）

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）、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）

11.1.11 天疱瘡、類天疱瘡（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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	蕁麻疹、紅斑	光線過敏症
精神神経系	めまい、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、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、ALT、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	けん怠感、浮腫、CK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	筋肉痛、関節痛、発熱

注）発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

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、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。

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

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

16.1.2 反復投与

健康成人男子にバルサルタン160mg（80mg×2）を1日1回7日間反復経口投与したとき、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[6]。

16.4 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[7]、*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[8]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

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[7]（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）

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]。［9.3.1参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

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[9]（外国人のデータ）。［9.8.2参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相）

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。

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[12]。

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[13]。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

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、利尿降圧薬併用療法及び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[14]。

	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)

副作用発現頻度は、単独療法で20.0%（14/70例）、利尿降圧薬併用療法で18.2%（4/22例）及びCa拮抗薬併用療法で25.0%（3/12例）であった。主な副作用は、単独療法で動悸及びLDH上昇がいずれも4.3%（3/70例）、利尿降圧薬併用療法で頭重感、鼻水、咳、AST上昇、ALT上昇及び尿酸上昇がいずれも4.5%（1/22例）、Ca拮抗薬併用療法で咳、夜間頻尿、ALT上昇、BUN上昇、血清クレアチニン上昇及び尿酸上昇がいずれも8.3%（1/12例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.1.1 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。

18.1.2 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]。

18.1.3 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]。

18.1.4 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]。

18.1.5 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。

18.2 降圧作用

18.2.1 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。

18.2.2 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。

18.2.3 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。

18.3 血行動態並びに心臓に及ぼす作用

18.3.1 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。

18.3.2 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。

18.4 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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

$C_{24}H_{29}N_5O_3$

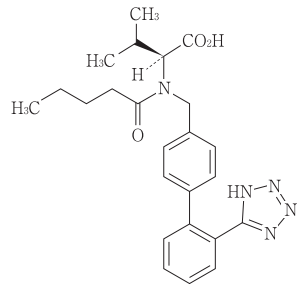
分子量

435.52

性状

白色の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



22. 包装

〈ディオバン錠20mg〉

140錠［14錠（PTP）×10］

〈ディオバン錠40mg〉

140錠［14錠（PTP）×10］
700錠［14錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

〈ディオバン錠80mg〉

140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ］

〈ディオバン錠160mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
300錠［10錠（PTP）×30］

23. 主要文献

1）Sheps, S.G. et al.：Arch.Intern.Med. 1997;157（21）:2413-2446 [20003680]
2）Briggs,G.G.et al.：Ann.Pharmacother. 2001;35（7-8）:859-861 [20022566]
3）Cooper,W.O.et al.：N.Engl.J.Med. 2006;354（23）:2443-2451 [20180405]
4）丁　宗鉄ほか：臨床医薬. 1998;14（10）:1703-1725 [19992288]
5）社内資料：国内小児薬物動態試験（K1101試験） [20123542]
6）丁　宗鉄ほか：臨床医薬. 1998;14（10）:1727-1743 [19992287]
7）Waldmeier,F.et al.：Xenobiotica.1997;27（1）:59-71 [19992107]
8）Nakashima,A.et al.：Xenobiotica.2005;35（6）:589-602 [20055471]
9）Sioufi,A.et al.：Biopharm.Drug Dispos. 1998;19（4）:237-244 [19992792]
10）吉永　馨ほか：臨床医薬.1998;14（10）:1923-1949 [19992278]

11）吉永　馨ほか：臨床医薬．1998;14（10）:1901-1921
［19992279］
12）市川秀一ほか：臨床医薬．1998;14（10）:1859-1878
［19992281］
13）梶山梧朗ほか：臨床医薬．1998;14（10）:1879-1900
［19992280］
14）吉永　馨ほか：臨床医薬．2000;16（2）:207-244
［20001148］
15）De,Gasparo,M.et al.：Regul.Pept．1995;59（3）:
303-311　［19992057］
16）Criscione,L.et al.：Br.J.Pharmacol．1993;110（2）:
761-771　［19992033］

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

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

（27）

**2018年7月改訂（第12版）
*2017年8月改訂

持続性AT1レセプターブロッカー

処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号　872149

アジルバ®錠10mg
アジルバ®錠20mg
アジルバ®錠40mg
「タケダ」

AZILVA® Tablets 10mg., 20mg. & 40mg.

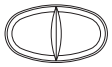
アジルサルタン錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
10mg	22600AMX00521	2014年5月	2014年6月
20mg	22400AMX00038	2012年4月	2012年5月
40mg	22400AMX00039	2012年4月	2012年5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】

		アジルバ錠10mg	アジルバ錠20mg	アジルバ錠40mg
1錠中の有効成分		アジルサルタン10mg	アジルサルタン20mg	アジルサルタン40mg
剤形		フィルムコーティング錠	両面割線入りのフィルムコーティング錠	
錠剤の色		微黄赤色	微赤色	黄色
製剤表示		アジルバ10	アジルバ20	アジルバ40
形状	上面			
	下面			
	側面			
長径(mm)		8.2	9.1	9.1
短径(mm)		4.7	5.1	5.1
厚さ(mm)		約3.1	約3.3	約3.3

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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、ヒプロメロース、酸化チタン(以上全製剤に含有)、結晶セルロース(錠20mg，40mgにのみ含有)、黄色三二酸化鉄(錠10mg，40mgにのみ含有)、三二酸化鉄(錠10mg，20mgにのみ含有)

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の降圧効果を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、20mgより低用量からの開始も考慮すること。(**【臨床成績】**の項参照)

【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[腎機能を悪化させるおそれがある。eGFR 15mL/min/1.73m²未満の患者での使用経験は少ないので、このような患者に対しては、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など慎重に投与すること。]
(4)肝機能障害のある患者[外国において、中等度の肝機能障害患者でアジルサルタンの血中濃度(AUC)は、健康成人と比較して64%上昇することが報告されている。高度な肝機能障害患者での使用経験はない。](**【薬物動態】**の項参照)
(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)薬剤過敏症の既往歴のある患者
(7)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。
(4)本剤の投与により、急激な血圧の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
ア．血液透析中の患者
イ．厳重な減塩療法中の患者
ウ．利尿降圧剤投与中の患者
(5)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。
(6)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)。

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

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
アルドステロン拮抗剤・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、エプレレノン等 **カリウム補給剤** 塩化カリウム等	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
利尿降圧剤 フロセミド、トリクロルメチアジド等	利尿降圧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注意すること。	利尿降圧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	リチウム中毒が起こるおそれがあるので、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。
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。
	腎機能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

承認時までの国内の臨床試験では、930例中の97例(10.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

(1)**重大な副作用**(いずれも頻度不明)

以下の副作用があらわれることがあるので注意すること。

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、厳重な減塩療法中あるいは利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

3) **急性腎不全**：急性腎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**：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能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。

6) **横紋筋融解症**：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、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(2)**その他の副作用**

	0.1～5%未満	頻度不明
1) **過敏症**[注2)]		**発疹、湿疹、瘙痒**
2) **循環器**	めまい	
3) **精神神経系**	頭痛	
4) **代謝異常**	血中カリウム上昇、血中尿酸上昇	
5) **消化器**	下痢	
6) **肝臓**	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇	
7) **腎臓**	BUN、クレアチニンの上昇	
8) **その他**	血中CK(CPK)上昇	

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

(1)高齢者では患者の状態を観察しながら低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

(2)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。[妊娠中期及び末期にアンジオテンシン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。]

⑵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、0.3mg/kg/日以上の群で出生児に腎盂拡張が認められ、10mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められている。］

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

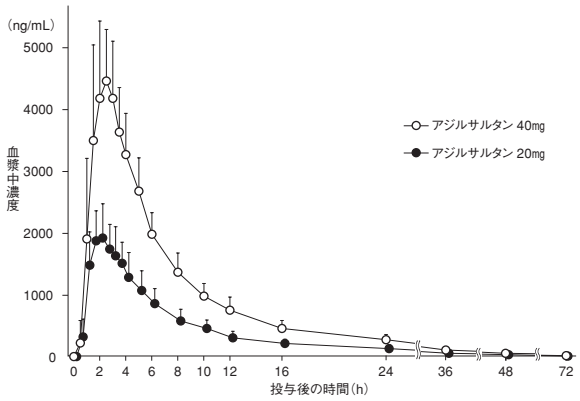
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

【薬物動態】

1. 血中濃度

⑴**単回投与** [1)]

健康成人にアジルサルタン20mg（9例）及び40mg（9例）を単回投与した時、未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである。



投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
20mg	2,020.1±496.1	1.8±0.6	15,475.8±4,413.8	13.2±1.4
40mg	4,707.8±1,048.3	2.4±0.5	33,892.0±8,109.3	12.8±1.3

（平均値±標準偏差）

⑵**反復投与** [2)]

健康成人にアジルサルタン20mg（12例）及び40mg（12例）を1日1回7日間投与した時、血漿中濃度は投与4日後までに定常状態に達し、それぞれ蓄積性はなかった。

⑶**食事の影響** [3)]

健康成人（12例）にアジルサルタン40mgを食後投与した時、未変化体のC_{max}、AUCは絶食下投与した時と比較して、それぞれ3.0%、8.4%減少した。

2. 蛋白結合率 [4)]

［^{14}C］アジルサルタンを0.3、3、30 μg/mL濃度でヒト血漿に添加した時、いずれも蛋白結合率は99.5%であった（*in vitro*）。

3. 代謝 [5)]

⑴アジルサルタンは脱炭酸により代謝物M-Ⅰに、また、CYP2C9により代謝物M-Ⅱに代謝される。なお、M-Ⅰ及びM-ⅡのAT$_1$受容体の阻害作用は未変化体の約1/1,000であった（*in vitro*）。

⑵アジルサルタンはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4を阻害せず、CYP3Aを誘導しなかった（*in vitro*）。

4. 尿中排泄 [2)]

健康成人にアジルサルタン20mg（12例）及び40mg（12例）を1日1回7日間反復投与した時、投与168時間までの未変化体の累積尿中排泄率はそれぞれ15.1%、14.6%であった。

5. 腎障害時の動態 [6, 7)]

腎障害の程度が異なる高血圧症患者（eGFR※が15～30未満の重度腎機能障害者4例、30～60未満の中等度腎機能障害者10例、60以上の正常～軽度腎機能障害者8例）にアジルサルタン20mgを1日1回7日間反復投与した時、正常～軽度腎機能障害者と比較して中等度腎機能障害者のC_{max}、AUCはそれぞれ17.3%、16.7%増加し、重度腎機能障害者のC_{max}、AUCはそれぞれ8.9%、39.3%増加した。

また、腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験（**【臨床成績】** 3.の項参照）において、中等度腎機能障害者と比較して重度腎機能障害者のトラフ時血漿中薬物濃度は35.1～61.3%増加し、重篤な腎機能障害者（eGFR※が15未満）のトラフ時血漿中薬物濃度は51.0～91.9%増加した。

※男性のeGFR（mL/min/1.73m^2）$= 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$

女性のeGFR（mL/min/1.73m^2）$= 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$

6. 肝機能障害時の動態（外国人データ） [8)]

軽度～中等度肝機能障害者（Child-Pugh※スコアが5～6の軽度肝機能障害者8例、7～9の中等度肝機能障害者8例、計16例）及び健康成人（16例）にアジルサルタン メドキソミル※※として40mgを5日間反復投与した時、健康成人と比較して軽度肝機能障害者のC_{max}は7.7%減少、AUCは27.9%増加、中等度肝機能障害者のC_{max}、AUCはそれぞれ17.9%、64.4%増加した（「慎重投与」の項参照）。

※：ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

※※：アジルサルタンのプロドラッグ体（国内未承認）

7. 加齢の影響（外国人データ） [9)]

健康な高齢者（65歳以上85歳以下、24例）及び非高齢者（18歳以上45歳以下、24例）にアジルサルタン40mgを1日1回5日間反復投与した時、高齢者のC_{max}、AUC（8日目）は、非高齢者と比較してそれぞれ15.6%、9.0%減少した。

8. 薬物間相互作用（外国人データ） [10)]

健康成人（18例）にフルコナゾール（CYP2C9阻害剤）200mgを1日1回7日間反復投与及びアジルサルタン40mgを単回併用投与（フルコナゾール投与7日目）した時、アジルサルタンのC_{max}、AUCは、単独投与時と比較してそれぞれ14.1%、42.1%増加した。

【臨床成績】

1. 本態性高血圧症

⑴**二重盲検比較試験（用量設定試験）** [11)]

Ⅰ度又はⅡ度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタンを1日1回12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。

トラフ時座位血圧変化量※はいずれの投与群においてもプラセボ投与群に比べ有意な差が認められた（$p<0.0001$、対比検定）。

投与群	n	トラフ時座位血圧（mmHg）#			
		拡張期		収縮期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
プラセボ	82	100.8±4.21	-4.1±9.12 a)	160.0±7.66	-8.2±14.63 a)
アジルサルタン 10mg	83	100.2±4.07	-10.8±7.76 a)	158.5±6.96	-17.6±14.20 a)
アジルサルタン 20mg	85	101.5±4.72	-12.5±9.60	159.2±6.71	-20.5±13.71
アジルサルタン 40mg	82	100.4±4.14	-14.3±9.92	159.2±7.04	-22.2±16.83
ｶﾝﾃﾞｻﾙﾀﾝ ｼﾚｷｾﾁﾙ 8～12mg※※	82	101.0±4.40	-10.9±10.13 b)	159.6±7.68	-18.3±15.88 b)

※：LOCF法（Last observation carried forward法）

※※：参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。
（1日1回8mgを4週間及び12mgを8週間、計12週間投与）

#：平均値±標準偏差　a）n=80、b）n=81

⑵**二重盲検比較試験（検証試験）**[12]

Ⅰ度又はⅡ度本態性高血圧症患者を対象にアジルサルタン投与群に１日１回20mg（８週間）及び40mg（８週間）の計16週間投与、並びにカンデサルタン シレキセチル投与群に８mg及び12mgを同一用法にて投与した二重盲検比較試験の結果は以下のとおりである。

トラフ時座位血圧変化量（LOCF法）は、アジルサルタン投与群（n=311）において対照群のカンデサルタン シレキセチル投与群（n=309）に比べ有意な差が認められた。

なお、トラフ時座位血圧の投与前値（拡張期/収縮期：平均値±標準偏差）は、アジルサルタン投与群（n=313）は100.3±4.26/160.0±7.70、カンデサルタン シレキセチル投与群（n=309）は100.4±4.11/159.6±7.27であった。

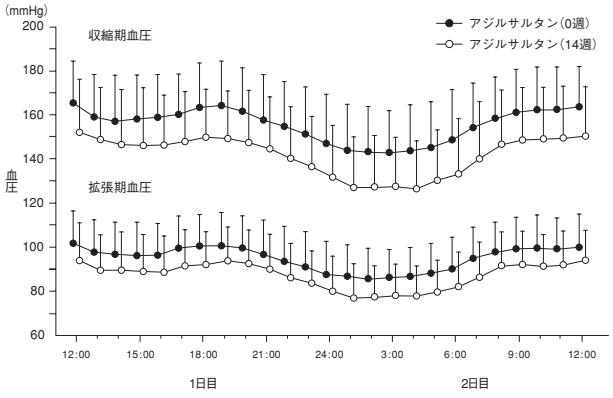
投与群	トラフ時座位血圧（mmHg）			
	拡張期		収縮期	
	変化量#	群間差##	変化量#	群間差##
投与８週時点				
アジルサルタン 20mg	-11.0 ±8.87	-2.0 [-3.21,-0.69] p=0.0024	-19.9 ±14.30	-2.6 [-4.62,-0.60] p=0.0109
カンデサルタン シレキセチル 8mg	-9.0 ±7.43		-17.3 ±11.75	
投与16週時点（最終評価時）				
アジルサルタン 20～40mg	-12.4 ±9.87	-2.6 [-4.08,-1.22] p=0.0003	-21.8 ±15.30	-4.4 [-6.53,-2.20] p<0.0001
カンデサルタン シレキセチル 8～12mg	-9.8 ±8.50		-17.5 ±12.69	

＃：平均値±標準偏差

＃＃：投与前の血漿中レニン活性区分及び投与群を独立変数とした二元配置分散分析（各投与群の調整済み平均値の投与群間差の点推定値、［　］は両側95%信頼区間）

⑶**血圧日内変動**[12]

上記⑵の二重盲検比較試験（検証試験）における自由行動下血圧測定（ABPM）の結果、アジルサルタン投与群の投与０週及び14週時点の24時間血圧推移は以下のとおりであった。



⑷**長期投与試験（非盲検試験）**[13]

Ⅰ度又はⅡ度本態性高血圧症患者（362例）を対象にアジルサルタン10～40mg（10mgより開始）を１日１回52週間単独投与、利尿降圧剤又はカルシウム拮抗剤と併用投与した時、いずれも安定した降圧効果が得られた。

2. Ⅲ度高血圧症（非盲検試験）[14]

Ⅲ度高血圧症患者（25例）を対象にアジルサルタン20～40mg（20mgより開始）を１日１回８週間投与した時、安定した降圧効果が得られた。

3. 腎障害を伴う高血圧症（非盲検試験）[15]

腎障害を伴う高血圧症患者（41例）を対象にアジルサルタン10～40mg（10mgより開始）を１日１回10週間投与した時、安定した降圧効果が得られた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アジルサルタンはアンジオテンシンⅡタイプ１（AT_1）受容体に結合してアンジオテンシンⅡと拮抗し、主に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り降圧作用を示す。

2. AT_1受容体に対する阻害作用[5]

ヒトAT$_1$受容体の活性を濃度依存的に阻害し（IC_{50}値：0.62～2.6nmol/L）、AT$_1$受容体からの解離は極めて緩やかであった（*in vitro*）。

3. レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響[2]

健康成人（12例）にアジルサルタン20mgを１日１回７日間投与した時、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅠ濃度及びアンジオテンシンⅡ濃度の増加が認められた。

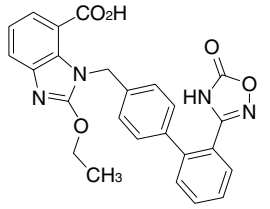
4. 降圧作用[16]

⑴高血圧自然発症ラット（SHR）に単回投与した時、24時間後まで降圧作用は持続した。

⑵腎性高血圧（2K-1C）イヌに単回投与した時、24時間後まで降圧作用は持続した。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：アジルサルタン（Azilsartan）〔JAN〕

化学名：2-Ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylic acid

分子式：$C_{25}H_{20}N_4O_5$

分子量：456.45

融　点：190℃

性　状：アジルサルタンは白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、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。

**【包装】

錠10mg：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

錠20mg：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）

錠40mg：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）

【主要文献】

1）アジルサルタンの薬物動態試験成績①（社内資料）

2）アジルサルタンの薬物動態試験成績②（社内資料）

3）アジルサルタンの薬物動態試験成績③（社内資料）

4）アジルサルタンの蛋白結合に関する検討（社内資料）

5）アジルサルタンの代謝に関する検討（社内資料）

6）腎障害患者における薬物動態試験成績（社内資料）

7）アジルサルタンの臨床試験成績①（社内資料）

8）肝機能障害者における薬物動態試験成績（社内資料）

9）アジルサルタンの薬物動態試験成績④（社内資料）

10）フルコナゾールとの薬物相互作用試験成績（社内資料）

11）アジルサルタンの臨床試験成績②（社内資料）

12）アジルサルタンの臨床試験成績③（社内資料）

13）アジルサルタンの臨床試験成績④（社内資料）

14）アジルサルタンの臨床試験成績⑤（社内資料）

15）アジルサルタンの臨床試験成績⑥（社内資料）

16）アジルサルタンの降圧作用に関する検討（社内資料）

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K　　D5

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

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

2020年X月改訂（第X版）

日本標準商品分類番号
872149、87219

貯法：室温保存
有効期間：3年

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

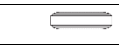
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬（アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物）を投与中の患者、あるいは投与中止から 36 時間以内の患者［5.1、8.1、10.1 参照］
2.3 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管浮腫、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［9.3.1 参照］
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

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

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
識別コード	NVR LZ	L	NVR L11
外形			
			
			
大きさ（約）	長径：13.1mm 短径：5.2mm 厚さ：3.6mm 質量：0.208g	長径：13.1mm 短径：5.2mm 厚さ：3.7mm 質量：0.208g	長径：15.1mm 短径：6.0mm 厚さ：5.4mm 質量：0.412g

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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈慢性心不全〉
5.1 本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。［2.2、8.1、17.1.1、17.1.2参照］
5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.1、17.1.2参照］
〈高血圧症〉
5.3 過度な血圧低下のおそれ等があり、原則として本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

6. 用法及び用量
〈慢性心不全〉
通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回50mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に1回200mgまで増量する。1回投与量は50mg、100mg又は200mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。
〈高血圧症〉
通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして1回200mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回400mgを1日1回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈慢性心不全〉

7.1 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。
- 腎機能障害（eGFR 90mL/min/1.73m²未満）のある患者［7.2、9.2.1、9.2.2 参照］
- 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者［7.2、9.3.2 参照］
- 血圧が低い患者［7.2、8.2、9.1.4、11.1.3、17.1.1、17.1.2 参照］

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

臨床試験で用いられた増量時※の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95mmHg 以上
血清カリウム値	5.4mEq/L 以下
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m²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。

〈高血圧症〉

7.3 本剤はサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、本邦のバルサルタンの承認用法及び用量での降圧効果、本剤の降圧効果を理解した上で、患者の状態、他の降圧薬による治療状況等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、既存治療の有無によらず1回 100mg を 1 日 1 回からの開始も考慮すること。［17.1.3 参照］

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

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

〈慢性心不全〉

9.1.4 血圧が低い患者

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

〈高血圧症〉

9.1.5 厳重な減塩療法中の患者

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

9.2 腎機能障害患者

〈慢性心不全〉

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

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

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

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

〈高血圧症〉

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

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

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

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

9.2.5 血液透析中の患者

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

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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

〈慢性心不全〉

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者

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

〈高血圧症〉

9.3.3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラットの授乳期経口投与）で、乳汁中にsacubitrilat及びバルサルタンの移行が認められた。本剤の投与期間中の授乳により、新生児又は乳児に影響を及ぼすおそれがある。また、バルサルタンの動物実験（ラットの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

〈慢性心不全〉

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

〈高血圧症〉

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル（セタプリル） イミダプリル塩酸塩（タナトリル） エナラプリルマレイン酸塩（レニベース） カプトプリル（カプトリル） キナプリル塩酸塩（コナン） シラザプリル水和物（インヒベース） テモカプリル塩酸塩（エースコール） デラプリル塩酸塩（アデカット） トランドラプリル（オドリック） 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。 なお、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
アトルバスタチン ［16.7.1 参照］	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5 阻害剤 シルデナフィル等	高血圧症患者において、本剤とシルデナフィルとの併用により、本剤単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告がある。本剤の投与を受けている患者においてシルデナフィル又は他の PDE5 阻害剤の投与を開始する際には注意すること。	PDE5 阻害剤は本剤の投与により増加する cGMP の分解を阻害する。
カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン スピロノラクトン エプレレノン 等 カリウム補給製剤 塩化カリウム ［9.1.2 参照］	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

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。 高血圧症患者においては、低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン 等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、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。	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（2.4%）、腎不全（0.7%）
［9.2.1-9.2.5、9.8.1参照］

11.1.3 低血圧（8.8%）
［7.1、8.2、9.1.4、9.8.1参照］

11.1.4 高カリウム血症（4.0%）
高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。［9.1.2、9.8.1参照］

11.1.5 ショック（0.1%未満）、失神（0.2%）、意識消失（0.1%未満）
冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。［9.1.5、9.2.5、10.2参照］

11.1.6 無顆粒球症注）（頻度不明）、白血球減少注）（0.1%未満）、血小板減少注）（頻度不明）

11.1.7 間質性肺炎注）（0.1%未満）
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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

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

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

11.1.11 天疱瘡注）、類天疱瘡注）（いずれも頻度不明）
水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎注）（頻度不明）
［8.3参照］

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）、CK上昇注）	ビリルビン値の上昇注）、LDH上昇注）、血清コレステロール上昇注）、血清総蛋白減少注）、ALP上昇注）

注）バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

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。

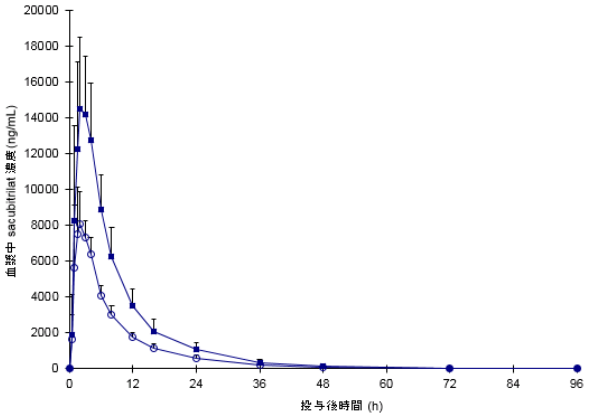
16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
サクビトリルバルサルタンを経口投与したとき、速やかに溶解し、サクビトリル（体内でエステラーゼにより加水分解され活性代謝物sacubitrilatに変換される）及びバルサルタンに解離する。健康成人男子にサクビトリルバルサルタン（200mg又は400mg）注1)を空腹時に単回経口投与したとき、sacubitrilatとバルサルタンのCmax及びAUCは投与量に応じて増加し、Tmax及びT1/2は投与量に依存しなかった1)。

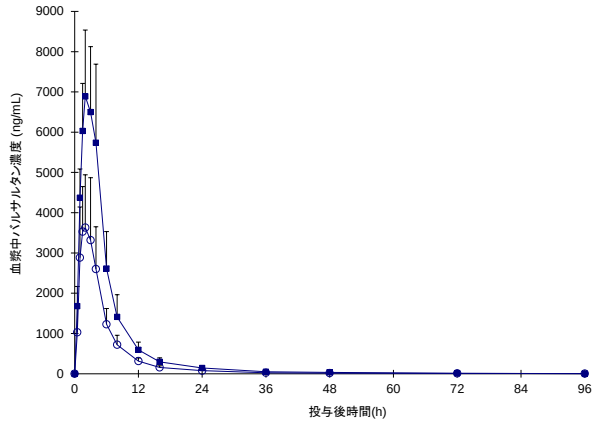
健康成人男子にサクビトリルバルサルタンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	200 mg		400 mg	
成分	sacubi-trilat	バルサルタン	sacubi-trilat	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

薬物動態パラメータ	200 mg	400 mg

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

(1)健康成人にサクビトリルバルサルタン 400mg を 1 日 1 回 5 日間連続経口投与したときサクビトリルは投与後 4～5 日、sacubitrilat 及びバルサルタンは投与後 3～5 日で定常状態に達した[2]。

(2)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[3]（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[3]（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[3] *(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[3]（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[4]。

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[3]（外国人のデータ）。［9.2.1-9.2.4 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[3]（外国人のデータ）。［9.3.2、9.3.3 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[3]（外国人のデータ）。［9.8.1、9.8.2 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[5]（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[1,6,7)]。

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

注1）慢性心不全における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

〈慢性心不全〉

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α= 0.001）に基づく。

二重盲検治療期の副作用発現頻度は、本剤群で21.65%（910/4203例）、エナラプリル群で23.08%（976/4229例）であった。主な副作用は低血圧（本剤群10.23%、エナラプリル群6.93%、以下同順）、高カリウム血症（4.59%、5.60%）、腎機能障害（2.78%、4.23%）であった[8)]。［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カ月、エナラプリル群31.2カ月であった。

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[9)]。［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/1.73m2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。

〈高血圧症〉

17.1.3 国内第 III 相試験

軽症又は中等症の日本人本態性高血圧症患者1161例（新たに高血圧症と診断された患者3例、高血圧症の既往を有する患者1158例[注4)]）を対象に、本剤200mg、400mg、又はオルメサルタン20mgを投与し、降圧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。ランダム化後、二重盲検治療期では本剤200mg1日1回、本剤400mg1日1回（本剤200mg1日1回を1週間投与後に400mgに増量）又はオルメサルタン20mg1日1回を8週間投与した。

主要評価項目とした投与8週時（LOCF*）の平均坐位収縮期血圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均値（標準誤

差））は、本剤200mg群で-18.21(0.702)mmHg、オルメサルタン20mg群で-13.20(0.700)mmHgであった。本剤200mg群とオルメサルタン20mg群の群間差（最小二乗平均値（標準誤差））は-5.01(0.991)mmHgであり、本剤200mg群でのオルメサルタン20mgに対する優越性が検証された。

＊ LOCF ： Last observation carried forward

投与8週時の平均坐位血圧のベースラインからの変化量

投与群 (n=例数)	平均坐位血圧（mmHg）					
	収縮期			拡張期		
	投与前値	変化量	オルメサルタン20mgに対する群間差※	投与前値	変化量	オルメサルタン20mgに対する群間差※
本剤 200 mg (n=387)	157.7 ±6.89	-18.21 ±0.702	-5.01±0.991 (-6.949, -3.061) p<0.001#	94.3± 9.38	-7.76± 0.404	-1.85±0.571 (-2.976, -0.734)
本剤 400 mg (n=385)	158.4 ±7.29	-20.18 ±0.704	-6.97±0.993 (-8.922, -5.025)	94.8± 9.76	-8.79± 0.406	-2.89±0.572 (-4.008, -1.762)
オルメサルタン 20 mg (n=389)	157.6 ±6.77	-13.20 ±0.700	-	93.8± 9.65	-5.91± 0.404	-

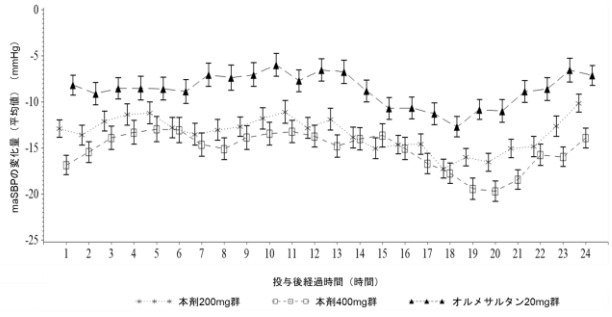
投与前値：平均値±標準偏差

変化量、オルメサルタン 20mg に対する群間差：ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した最小二乗平均値（LSMean）±標準誤差

※ () 内は両側 95%信頼区間

#有意水準0.05に基づく仮説検定の結果。

本剤200mg群での投与8週時（LOCF）の24時間自由行動下測定による平均収縮期血圧（maSBP）のベースラインからの変化量（平均値）は、24時間にわたるすべての時点で、オルメサルタン20mg群に比べて大きかった。本剤400mg群の変化量は、ほとんどの時点で本剤200mg群に比べて大きかった。



投与8週時のmaSBPの変化量（平均値）の24時間推移
（平均値±標準誤差）

治療期の副作用発現頻度は、本剤200mg群で4.7%（18/387例）、本剤400mg群で4.4%(17/385例)、及びオルメサルタン20mg群で4.4%(17/389例)であった。主な副作用は、回転性めまい（本剤200mg群0.5%、本剤400mg群0%、オルメサルタン20mg群0%、以下同順）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.3%、0.3%、0.5%）、血圧上昇（0%、0%、0.5%）、高カリウム血症（0.5%、 0.3%、 0%）、体位性めまい（0%、0.3%、0.5%）、浮動性めまい（0.5%、 0%、0%）、そう痒症（0%、 0.5%、 0%）であった[10]。［7.3参照］

注4) 新たに高血圧症と診断された患者：観察期開始時及び治療期開始時の平均坐位収縮期血圧がいずれも150mmHg以上180mmHg未満の患者

高血圧症の既往を有する患者：スクリーニングの少なくとも4週間前から降圧薬の投与を受けておらず、観察期開始時及び治療期開始時の平均坐位収縮期血圧がいずれも150mmHg以上180mmHg未満の患者。またはスクリーニング前4週間以内に降圧薬を使用しており、治療期開始時直前の来院時の平均坐位収縮期血圧が140mmHg以上180mmHg未満、かつ治療期開始時の平均坐位収縮期血圧が150mmHg以上180mmHg未満の患者

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、レニンーアンジオテンシンーアルドステロン系（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[11]。

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[12]。

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[13]。

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[14]。

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[15]。

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[15]。

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[16]。

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[17]。

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[18]。

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）

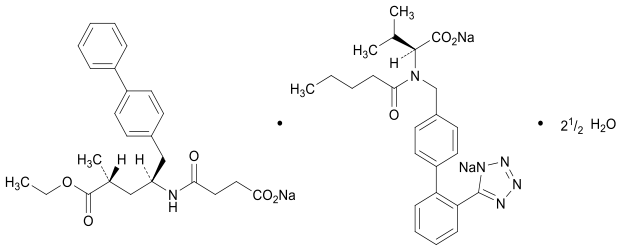
化学名：Monosodium 4-{[(2*S*,4*R*)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino}-4-oxobutanoate – disodium (2*S*)-3-methyl-2- (*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-1-id-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}pentanamido)butanoate (1/1) hemipentahydrate

分子式：$C_{24}H_{28}NNaO_5 \cdot C_{24}H_{27}N_5Na_2O_3 \cdot 2^1/_2\ H_2O$

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］

500錠［10錠（PTP）×50］

23. 主要文献

1) Akahori M, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017; 42 (3) : 407-416 ［20200233］

2) 社内資料：メトホルミンとの薬物間相互作用（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.2）［20210076］

3) Ayalasomayajula S, et al.: Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (12) : 1461-1478 ［20200234］

4) 社内資料：健康成人の尿中濃度（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.4）［20200235］

5) Ayalasomayajula S, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2017; 42 (2) :309-318 ［20200236］

6) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VAL489A1102試験）［20130476］

7) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（VNP489A2106試験）［20200252］

8) 社内資料：海外第III相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.2）［20200237］

9) 社内資料：国内第III相試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.4.1.1）［20200238］

10) 社内資料：国内第III相試験（XXXX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.4.1.4）［20210047］

11) 社内資料：ラット血漿中ANP濃度に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.3.3）［20200239］

12) 社内資料：低ナトリウム食飼育イヌの血漿中cGMP及びアルドステロンに対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.6.2）［20200240］

13) 社内資料：ラットのANP誘発尿中ナトリウム排泄に対する作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.4.2）［20200241］

14) Ksander GM, et al.: J. Med. Chem. 1995; 38 (10) : 1689-1700, ［20200242］

15) von Lueder TG, et al.: Circ. Heart Fail. 2013; 6 (3) : 594-605 ［20200243］

16) 社内資料：ダブルトランスジェニックラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7）［20200244］

17) 社内資料：高血圧自然発症ラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7）［20200245］

18) 社内資料：Dahl食塩感受性ラットにおける降圧作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.5.7）［20200246］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

大塚製薬株式会社　医薬情報センター

〒108-8242　東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

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

(XX)

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 5
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 5
2.2　用法及び用量の案の設定根拠 6
2.2.1　用法 6
2.2.2　用量 7
2.3　用法及び用量に関連する注意の案の設定根拠 11
2.4　まとめ 12

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

〈エンレスト錠 50mg・100mg・200mg〉
慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
〈エンレスト錠 100mg・200mg〉
高血圧症

（下線部：追記）

1.2 効能又は効果の案の設定根拠

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（開発コード：LCZ696，以下，本剤）はアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）に分類される薬剤である。本剤はネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11；NEP）及びレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）を同時に阻害する。本剤は，投与後速やかに溶解し，サクビトリル及びアンジオテンシン II タイプ 1（AT_1）受容体拮抗作用を有するバルサルタン（VAL）に解離する。プロドラッグであるサクビトリルはエステラーゼにより加水分解され，強力かつ特異的な NEP 阻害作用を有する sacubitrilat に変換される。Sacubitrilat の NEP 阻害作用によりナトリウム利尿ペプチド（NP）の分解が抑制され，NP 系が増強される。

日本人の高血圧患者に対する本剤の有効性及び安全性は，ICH E12 及び「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」に準拠して実施した国内外の臨床試験成績に基づき評価した。

国内検証試験である A1306 試験は，日本人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に，既存の降圧薬（オルメサルタン）に対する本剤の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験である。主要評価項目である最終評価時（Week 8）の平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量では，本剤 200 mg 群のオルメサルタン 20 mg 群に対する優越性が検証された（2.5-4.3.3.1 項）。高血圧患者における本剤の安全性は，高血圧患者を対象とした国内試験 3 試験，日本を含む国際共同試験 5 試験，外国試験 2 試験，合計 10 試験を中心に評価した。また，短期プラセボ対照試験として 3 試験（A2219 試験，A2201 試験，A2223 試験），短期比較対照試験として A1306 試験を含む 8 試験（A2219 試験，A2201 試験，A2223 試験，A1306 試験，A2316 試験，A2319 試験，A2315 試験，A2318 試験）の安全性データをそれぞれ併合し，評価した。その結果，本剤投与時の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は低く，発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高血圧患者に対する本剤投与は忍容であった（2.5-5.11 項）。また，A1306 試験の安全性の結果は，短期比較対照試験の結果と大きな違いはなく，日本人で特有に認められる安全性上の問題は認められなかった（2.5-5.7.1.1 項）。

本剤の長期投与時（52 週間）の有効性は，日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした非盲検試験（A2219E1 試験）で検討した。A2219E1 試験では，全集団及び日本人集団において，本剤の単独投与又は他の降圧薬との併用投与により，長期にわたる安定した降圧効果がみられた（2.5-4.6.1 項）。本剤の長期投与時（52 週間）の安全性は，A2219E1 試験及び日本人を含む高齢で脈圧の高い高血圧患者を対象とした A2216 試験で検討した。いずれの試験においても，本剤長期投与時に発現率が高かった有害事象は短期投与時と大きな違いはなく，投与期間の延長により，高度の有害事象を含め，有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。（2.5-5.4.1.3 項）。

また，特別な患者集団（高齢者の高血圧患者，高齢で脈圧の高い高血圧患者，腎機能障害を伴う高血圧患者，及び重症高血圧患者）に対する本剤の有効性及び安全性は，それぞれ A2316 試験，A2216 試験，A1304 試験，及び A1305 試験で検討した。

A2316 試験は，日本人を含むアジア人の高齢者（65 歳以上）の高血圧患者を対象とした，オルメサルタン対照の二重盲検比較試験である。主要評価項目である Week 10 評価時（本剤 200 mg とオルメサルタン 20 mg の比較）の msSBP のベースラインからの変化量は，オルメサルタン群に比べて本剤群で有意に大きかった（2.5-4.7.3.1 項）。本試験で報告された有害事象は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，高齢者の高血圧患者に対しても本剤は忍容であることが確認された（2.5-5.7.1.2 項）。

A2216 試験は，日本人を含む高齢で脈圧の高い高血圧患者を対象とした，オルメサルタン対照の二重盲検比較試験である。主要評価項目である Week 12 評価時の平均中心大動脈収縮期血圧（CASP）のベースラインからの変化量は，オルメサルタン群に比べて本剤群で有意に大きかった。また，Week 12 評価時の msSBP 及び平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量に対する群間比較の結果，本剤群はオルメサルタン群に比べて msSBP 及び msDBP が低下した。高齢で脈圧の高い高血圧患者に本剤を投与した場合に，msSBP 及び msDBP の良好な降圧効果が確認されると同時に，中心血圧についても降圧効果が認められた（2.5-4.4.2.2 項）。安全性では，上述のとおり，高齢で脈圧の高い高血圧患者に対しても本剤は忍容であることが確認された。

A1304 試験は，中等度又は高度の腎機能障害［推算糸球体濾過量（eGFR）が 15 mL/min/1.73 m^2 以上，60 mL/min/1.73 m^2 未満］を伴う日本人の高血圧患者を対象とした，非盲検試験である。主要評価項目は本剤の安全性及び忍容性であった。A1304 試験の被験者数は少なく，解釈には留意が必要であるものの，本試験で報告された有害事象及びその発現率は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，腎機能障害を伴う高血圧患者に対しても本剤は忍容であることが確認された（2.5-5.7.1.2 項）。有効性では，最終評価時（Week 8）の msSBP 及び msDBP はベースラインから低下し，腎機能障害を伴う高血圧患者に対する良好な降圧効果が確認された（2.5-4.4.2.3 項）。

A1305 試験は，重症の日本人の高血圧患者を対象とした非盲検試験である。主要評価項目は本剤の安全性及び忍容性であった。A1305 試験の被験者数は少なく，解釈には留意が必要であるものの，本試験で報告された有害事象及びその発現率は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と概ね同様であり，重症の高血圧患者に対しても本剤は忍容であることが確認された（2.5-5.7.1.2 項）。有効性では，最終評価時（Week 8）の msSBP 及び msDBP はベースラインから低下し，重症高血圧患者に対する良好な降圧効果が確認された（2.5-4.4.2.4 項）。

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

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

〈慢性心不全〉

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

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

〈高血圧症〉

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

（下線部：追記）

1.4 効能又は効果に関連する注意の案の設定根拠

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

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

〈慢性心不全〉

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200mg まで増量する。

1 回投与量は 50mg、100mg 又は 200mg とし、いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。

〈高血圧症〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性心不全〉

7.1～7.2（略）

~~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。~~

〈高血圧症〉

7.3 本剤はサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、本邦のバルサルタンの承認用法及び用量での降圧効果、本剤の降圧効果を理解した上で、患者の状態、他の降圧薬による治療状況等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、既存治療の有無によらず 1 回 100mg を 1 日 1 回からの開始も考慮すること。［17.1.3 参照］

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

（下線部：追記，取り消し線：削除）

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

日本人の高血圧患者に対する用法及び用量は，日本人を含むアジア人の高血圧患者を対象とした用量設定試験（A2219 試験）及び長期投与試験（A2219E1 試験），並びに日本人を対象とした検証試験（A1306 試験）の結果を中心に検討した。

2.2.1 用法

外国で実施した用量設定試験（A2201 試験）及び日本人を含むアジア人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした用量設定試験（A2219 試験）において，トラフ時と血圧が最大下降を示すピーク時の降圧度の比である T / P 比を検討した結果，本剤 100 mg，200 mg，400 mg 群の maSBP 及び maDBP での T/P 比は，いずれもプラセボ群と比較して大きく，「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日，医薬審発第 0128001 号）」で T / P 比の規定値として提案されている 0.5 を上回った（2.5-4.7.2 項）。

上記の成績を踏まえ，国内検証試験（A1306 試験）では本剤の用法を 1 日 1 回とし試験を実施した。本剤 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回投与したときの msSBP 及び msDBP での降圧効果は，1 日 1 回投与したオルメサルタン 20 mg に比べて大きかった（2.7.3-3.2.1.2, 3.2.2.2 項）。

A2219 試験及び A1306 試験では，一部の被験者を対象に自由行動下血圧測定（ABPM）を用いて本剤の 24 時間効果の持続性を検討した。その結果，A2219 試験では本剤 100 mg 群，200 mg 群，及び 400 mg 群の最終評価時（Week 8）の 24 時間 maSBP 及び maDBP は，いずれもベースラインから低下し，24 時間にわたってプラセボ群よりも低値で推移し，安定した降圧効果がみられた（2.7.3-3.2.3.1.1 項）。また，A1306 試験では，本剤 200 mg 群及び 400 mg 群での 24 時間 maSBP 及び maDBP の変化量は，24 時間にわたるすべての時点でオルメサルタン 20 mg 群と比較して大きく，24 時間にわたり安定した降圧効果を示した（2.7.3-3.2.3.2 項）。

以上より，本剤は 1 日 1 回投与で 24 時間安定した降圧効果を得られたことから，本剤の用法は「1 日 1 回」が適切であると判断した。

2.2.2 用量

2.2.2.1 開始用量及び通常用量

A2219 試験では，本剤投与群（本剤 100 mg，200 mg 及び 400 mg 群）での最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量は，プラセボ群に比べて大きく，本剤のプラセボに対する優れた降圧効果が確認された。本剤の用量間での降圧効果は，msDBP の変化量では本剤 400 mg 群で最大であり，msSBP の変化量では本剤の用量増加に伴い降圧効果が増加した。一部被験者を対象に実施した ABPM では，本剤投与群での最終評価時の 24 時間 maSBP 及び maDBP のベースラインからの変化量は，いずれもプラセボ群と比較して大きく，24 時間効果の持続性という観点においても，本剤はプラセボに優る降圧効果を示した。本剤の用量間での ABPM の降圧効果については，本剤 200 mg 群での 24 時間 maSBP の変化量は，本剤 100 mg 群と比較して大きく，24 時間 maDBP の変化量についても同様の傾向がみられた。本剤投与群での msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP のレスポンダー率も，本剤の用量の増加に従い上昇した。また，本剤投与群での忍容性は良好であり，本剤 100 mg，200 mg，400 mg の範囲で用量増加に伴う有害事象発現率の増加も認められなかった。A2219 試験を完了した被験者を対象に継続して実施された A2219E1 試験では，340 名が本剤 200 mg で治療を開始した。うち，100 mg へ減量を要した被験者は 12 名（うち日本人 4 名）であり，全体の約 4%であった（2.5-4.7.1.1 項）。本剤の長期投与により有害事象の発現率が増加する傾向はなく，忍容性が確認された。

上記の成績を踏まえ，日本人の高血圧患者を対象に実施した A1306 試験では，msSBP のベースラインからの変化量を指標に，本剤 200 mg 群のオルメサルタン 20 mg 群に対する非劣性検定を実施し，非劣性が確立された場合に優越性検定を実施して優越性を検証した。その結果，本剤 200 mg のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性が確立され，さらに優越性が検証された。なお，A1306 試験の本剤 400 mg 群においても，本剤の開始用量は 200 mg としていた。A1306 試験の安全性の結果は，短期比較対照試験の結果と大きな違いはなく，日本人で特有に認められる安全性上の問題は認められなかった。

以上より，本剤 200 mg で投与を開始することで，随時血圧のみならず 24 時間を通じて確実な降圧効果を得られ，忍容性も確認されたことから，本剤の開始用量及び通常用量を 200 mg に設定した。

2.2.2.2 最高用量

国内外の臨床試験の結果，本剤 400 mg を投与することで，本剤 200 mg と比較してさらなる降圧効果が認められた。

A2219 試験では，最終評価時の msSBP 及び msDBP に加え，msSBP / msDBP の血圧コントロール率，msSBP レスポンダー率を指標とした本剤の降圧効果は，本剤 200 mg 群と比較して本剤 400 mg 群で大きかった（2.7.3-4.1.2 項）。

A1306 試験での最終評価時の msSBP 及び msDBP では，本剤 200 mg 群と比較して本剤 400 mg 群でさらなる低下がみられた。また，最終評価時のベースラインからの 24 時間 maSBP 及び maDBP（変化量）も，本剤 200 mg 群に比べて本剤 400 mg 群で大きかった。本剤 400 mg 群の maSBP 及び maDBP の変化量（平均値）は，ほとんどの時点で，本剤 200 mg 群に比べて大きかった。msSBP / msDBP の血圧コントロール率及び msSBP レスポンダー率についても，本剤 400 mg 群でいずれも高く，用量の増加に伴い良好な血圧コントロールが認められた。さらに，日本の高血圧治療ガイドライン（JSH 2019）の年齢別の降圧目標に基づく事後解析の結果，msSBP / msDBP の血圧コントロール率は本剤 200 mg 群ではオルメサルタン 20 mg 群と同程度であったが，本剤 400 mg 群ではオルメサルタン 20 mg 群に比べて高かった（2.5-4.3.3.1 項）。

また，本剤 200 mg で投与開始後，目標血圧値（msSBP が 140 mmHg 未満及び msDBP が 90 mmHg 未満）を達成できなかった場合に本剤 400 mg へ増量することが可能であった A2219E1 試験では，本剤 400 mg へ増量した被験者は全体の 59.0%（201/341 名）を占めており，これらの患者においては，本剤 200 mg から 400 mg へ増量する必要があることが示された。その結果，全集団での msSBP 及び msDBP（平均値）は，Week 2 以降にそれぞれ 140 mmHg 未満，90 mmHg 未満に低下し，その後 12 ヵ月を通していずれも降圧効果は持続した（2.7.3-5.1.1 項）。

さらに，本剤 100 mg，200 mg，及び 400 mg の忍容性は良好であり，本剤の用量に依存した有害事象発現率の増加は認められなかった。

以上より，本剤 400 mg を投与することで，より強力かつ持続的な降圧効果を示すことが確認された。本剤 400 mg の忍容性は良好であり，本剤 200 mg で効果が不十分な場合に増量するための最高用量として本剤 400 mg を設定した。

2.2.2.3 特別な患者集団

高齢者の高血圧患者，腎機能障害を伴う高血圧患者，及び重症高血圧患者に対する本剤の用量は，A2316 試験，A1304 試験，及び A1305 試験，並びに A1306 試験の部分集団解析の結果に基づき検討した。

- 高齢者の高血圧患者

日本人を含むアジア人の高齢者（65歳以上）の高血圧患者を対象としたA2316試験では，主要評価項目であるWeek 10評価時（本剤200 mgとオルメサルタン20 mgの比較）のmsSBPの変化量は，オルメサルタン群と比較して本剤群で有意に大きかった。またWeek 14評価時（本剤200 mg又は400 mgとオルメサルタン20 mg又は40 mgの比較）のmsSBPの変化量もオルメサルタン群に比べて本剤群で大きかった。Week 10評価時及びWeek 14評価時のmsDBPの変化量についても同様に，オルメサルタン群に対する本剤群の優れた降圧効果が示された。一方，Week 4評価時（本剤100 mgとオルメサルタン10 mgの比較）では，本剤群とオルメサルタン群間でのmsSBP及びmsDBPの変化量の投与群間に大きな差はみられなかった。このことから，高齢者で確実な降圧効果を示すためには，本剤200 mg以上の投与が必要であることが示唆された（2.7.3-3.3.1.1項）。さらに，本剤100 mgから200 mgへ強制増量後，目標血圧値に達せず，Week 10で400 mgに増量した被験者の割合は，約35%（105/296名）であり，さらなる血圧コントロールを要するために400 mgへ増量する被験者がみられた。本剤400 mgまで増量した被験者でのmsSBPのベースラインからの変化量（平均値）は，Week 4評価時とWeek 10評価時で大きく異ならなかったものの，Week 14評価時ではさらなる降圧効果が示された。なお，msDBPのベースラインからの変化量（平均値）も，Week 10評価時に比べて，Week 14評価時で大きかった。以上より，高齢者の高血圧患者においても，効果が不十分な場合には，400 mgまで増量する必要性があると考えられる（2.5-4.7.3.1項）。

さらに，本剤200 mgで投与を開始したA1306試験では，65歳以上の高齢者が全体の約30%（382/1161名）含まれた。この部分集団解析の結果からも，A2316試験と同様に，高齢者の高血圧患者に対する本剤200 mg及び400 mgでの優れた降圧効果が確認された。なお，安全性では，A2316試験の結果から，65歳以上の高齢者の高血圧患者で報告された有害事象は，A1306試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であった。短期比較対照試験及び長期投与試験での年齢別の部分集団の結果，本剤単独投与群の有害事象の発現率は65歳以上で65歳未満と比較してやや高かったが，同様の傾向がプラセボ群でも認められており，特に懸念すべき安全性の問題はみられなかった。本剤100 mg，200 mg及び400 mgの1日1回投与は，65歳以上の高齢者の高血圧患者に対しても忍容であることが確認された（2.5-5.7.1.2項）。

以上より，高齢者の高血圧患者に対しては，65歳未満の高血圧患者と同じ用法・用量による治療が可能と考える。すなわち，高齢者の高血圧患者に本剤200 mgから投与を開始することで最適な降圧効果が得られ，また効果不十分な患者に対しては400 mgへ増量することでさらなる降圧効果が期待できると考える。しかしながら，一般に過度の降圧は好ましくないとされていることから，高齢者に対して本剤を投与する際は，患者の状態に応じて低用量から投与を開始する等慎重に投与することが必要である（1.8.3-3.8項）。

- 腎機能障害を伴う高血圧患者

本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討した結果，腎機能障害患者のsacubitrilat の曝露量は健康被験者と比較して高く，また，中等度又は高度の腎機能障害［eGFR（mL/min/1.73 m^2）が

15 以上，60 未満］を伴う日本人高血圧患者を対象とした A1304 試験では，腎機能（eGFR）の低下に伴いトラフ時の血漿中 sacubitrilat 濃度が上昇する傾向が認められた。中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした A1304 試験の被験者数は少なく解釈には留意が必要であるものの，当該試験で報告された有害事象及びその発現率は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，本剤 100 mg，200 mg 及び 400 mg の 1 日 1 回投与は，中等度又は高度の腎機能障害を伴う高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。また，短期プラセボ対照試験の腎機能障害区分の部分集団の結果から，いずれの腎機能障害区分でも，本剤の用量増加に伴う有害事象発現率の増加はなかった。

A1304 試験において，本剤 100 mg～400 mg を投与したときの降圧効果は良好であった。より確実な降圧効果を得るために，ほとんどの被験者（81.3%，26/32 名）が本剤 100 mg から 200 mg への増量を必要とし，約半数の被験者（56.3%，18/32 名）が本剤 200 mg から 400 mg への増量を要した。さらに，A1306 試験で実施した eGFR 別の部分集団解析の結果，最終評価時の msSBP 及び msDBP のベースラインからの変化量（平均値）は，eGFR 別（30 以上 60 未満，60 以上）にかかわらず，本剤 200 mg 群及び 400 mg 群ともにオルメサルタン 20 mg 群に比べて大きかった（2.5-4.7.3.2 項）。

以上より，軽度から高度の腎機能障害を伴う高血圧患者に対して，腎機能が正常な高血圧患者と同じ用法・用量による治療が可能であると考えた。しかしながら，重度の腎機能障害［eGFR（mL/min/1.73 m^2）が 30 未満］を有する高血圧患者への投与経験は少なく，本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。そのため，重度の腎機能障害患者に対しては，本剤投与の可否を慎重に判断し，投与する場合には低用量からの開始を考慮し，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が必要であると考える（1.8.3-3.2 項）。

- 重症高血圧患者

日本人の重症高血圧患者を対象とした A1305 試験の被験者数は少なく，解釈には留意が必要であるものの，報告された有害事象及びその発現率は，A1306 試験等，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であり，本剤 200 mg 及び 400 mg の 1 日 1 回投与は，重症高血圧患者に対しても忍容であることが確認された。また，本試験では，ほとんどの被験者（91.4%，32/35 名）が本剤 200 mg から 400 mg に増量し，32 名中 21 名がさらに他の降圧薬を追加投与した。全被験者での最終評価時の msSBP 及び msDBP はベースラインから低下し，重症高血圧患者に対する良好な降圧効果が確認された（2.5-4.4.2.4 項）。

以上より，重症高血圧患者に対しても，軽症又は中等症の高血圧患者と同じ用法・用量による治療が可能であると考える。

2.3 用法及び用量に関連する注意の案の設定根拠

7.3 本剤はサクビトリル及びバルサルタンに解離して作用する薬剤であるため、本邦のバルサルタンの承認用法及び用量での降圧効果、本剤の降圧効果を理解した上で、患者の状態、他の降圧薬による治療状況等を考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するとともに、既存治療の有無によらず 1 回 100mg を 1 日 1 回からの開始も考慮すること。［17.1.3 参照］

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

なお，ヒト BE 試験である B1101 試験の結果が得られ，本剤 50 mg 錠と 100 mg 錠の生物学的同等性が確認された。そのため，50 mg 錠と 100 mg 錠又は 200 mg 錠の互換使用に関する記載を削除した。

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

本剤の推奨される用法及び用量は，慢性心不全患者と高血圧患者で異なる。そこで，臨床現場での混乱を避けるため，慢性心不全を合併する高血圧患者に対する本剤の用法及び用量に関連する注意喚起の要否を検討した。

慢性心不全患者を対象とした試験では，持続的な NEP 阻害作用をより確実に得るために，及び投与後の低血圧の発現リスクを最小化するために本剤の用法を 1 日 2 回投与とした。また，本剤 400 mg 投与により，外国の心不全治療ガイドラインで推奨されている，バルサルタンと同程度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，目標用量を 200 mg 1 日 2 回とし，忍容性が認められればこの用量まで増量することとした。慢性心不全患者においては，本用法及び用量にて本剤の有効性を示す試験成績が得られている。一方，高血圧患者を対象とした試験では，1 日 1 回の用法で試験を実施した結果，24 時間安定した降圧効果が得られている。また，用量は通常用量を 200 mg と設定しており，年齢や症状により適宜増減が可能とした。そのため，慢性心不全を合併する高血圧患者において，本剤を慢性心不全の治療に用いる場合には，慢性心不全に対する本剤の有効性が最大限得られるように，慢性心不全の用法及び用量が優先されるべきと考える。

一方，現行の添付文書において，慢性心不全患者に本剤を投与する際には 1 回 50 mg から開始すること，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）からの切替えを行うことが規定されている。しかしながら，本剤で治療中の高血圧患者が慢性心不全を合併した場合，忍容性が認められているにもかかわらず 50 mg に減量する，あるいは本剤投与からいったん ACE 阻害薬又は ARB に切り替えた後，さらに本剤投与に戻す等，一

律の対応とすることは逆に患者に不利益をもたらす可能性がある。そのため，慢性心不全の発症に先んじて高血圧症の治療目的で本剤を使用している場合等は，患者の状態を鑑み，医師の判断により適切に用法及び用量を選択することが重要と考えた。

以上より，慢性心不全を合併する高血圧患者では，原則として慢性心不全の用法及び用量が推奨されるが，患者の状態に応じて適切に用法及び用量を選択するよう注意喚起することが適切と考えた。なお，上記の慢性心不全を合併する高血圧患者には，本剤で治療中の高血圧患者が慢性心不全を合併した場合，本剤を用いて治療中の慢性心不全患者が高血圧症を合併した場合，あるいは両疾患が同時に診断された場合が含まれる。

2.4 まとめ

以上より，本剤の用法及び用量の案を「通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 1 回 400mg を 1 日 1 回とする。」と設定した。本剤の開始用量及び通常用量を 200 mg とし，十分な降圧効果が得られない場合は最大 1 日投与量として 400 mg に増量することが適切と判断した。また，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，本剤の投与に際しては患者の年齢や症状により適宜増減するという使用法が妥当と判断した。

なお，一般的な用法及び用量に関連する注意に加え，高齢者や重度の腎機能障害のある患者等に対しては，改めて低用量からの開始を考慮する等，添付文書（案）の特定の背景を有する患者に関する注意の項で注意を喚起することとした（1.8.3-3 項）。

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 5
3.2　「9.2 腎機能障害患者」欄 6
3.2.1　「9.2 腎機能障害患者」 6
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 9
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 14
5.1 「11. 副作用」欄 14
5.1.1 「11. 副作用」 14
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 16
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 17
8 「14. 適用上の注意」欄 17
8.1 「14. 適用上の注意」 17
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［9.3.1 参照］
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（赤枠）

1.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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、9.1.4、9.8.1、11.1.3 参照］
8.3 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］
8.4 脱水があらわれるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、投与中止や補液等の適切な処置を行うこと。
8.5 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。

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

2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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」

〈効能共通〉

9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者

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

9.1.2 高カリウム血症の患者

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

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

9.1.3 脳血管障害のある患者

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

〈慢性心不全〉

9.1.4 血圧が低い患者

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

〈高血圧症〉

9.1.5 厳重な減塩療法中の患者

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

3.1.2 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の設定根拠

9.1.1，9.1.2，9.1.3 現行添付文書の変更を要する追加情報はなく，高血圧患者でも慢性心不全患者と共通する注意喚起を設定した。

9.1.4 慢性心不全患者に対する注意喚起であり，現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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

3.2 「9.2 腎機能障害患者」欄

3.2.1 「9.2 腎機能障害患者」

〈慢性心不全〉

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

〈高血圧症〉

9.2.3 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

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

9.2.4 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^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清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。低用量から開始することを考慮すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［11.1.2、16.6.1 参照］

9.2.5 血液透析中の患者

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

3.2.2 「9.2 腎機能障害患者」の設定根拠

9.2.1，9.2.2 慢性心不全患者に対する注意喚起については，現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

9.2.3 軽度（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（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以上 50mL/min 未満）の腎機能障害患者では，健康被験者と比べてサクビトリルの活性代謝物（sacubitrilat）の AUC が約 2.1～2.2 倍に増加しており，これらの患者では本剤の曝露量が増加するおそれがあることから，慢性心不全患者に対する注意喚起を踏まえて設定した。

9.2.4 中等度又は高度の腎機能障害［推算糸球体濾過量（eGFR）が 15mL/min/1.73m^2 以上，60mL/min/1.73m^2 未満］を伴う日本人の高血圧患者を対象とした臨床試験（A1304 試験）で報告された有害事象及びその発現率は，軽症又は中等症の高血圧患者を対象とした試験と同様であったが，高度（eGFR15mL/min/1.73m^2 以上 30mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害患者は 7 名と少なかった。一方，重度（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）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 倍に増加している。A1304 試験では本剤の開始用量を 100mg 1 日 1 回投与としたことも踏まえ，重度の腎機能障害を伴う高血圧患者では，本剤の投与可否を慎重に判断するとともに，1 回 200mg よりも低用量からの開始も考慮し，本剤投与中は患者の状態を十分に観察する旨注意喚起した。

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

3.3 「9.3 肝機能障害患者」欄

3.3.1 「9.3 肝機能障害患者」

〈効能共通〉

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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

〈慢性心不全〉

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者

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

〈高血圧症〉

9.3.3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者

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

3.3.2 「9.3 肝機能障害患者」の設定根拠

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者は，慢性心不全患者を対象とした臨床試験と同様に，高血圧患者を対象とした臨床試験でも除外されており，推奨される用法及び用量が不明である。本剤の曝露量についても，中等度の肝機能障害のある患者より増加する可能性があることから，高血圧患者でも慢性心不全患者と共通する注意喚起を設定した。

9.3.2 慢性心不全患者に対する注意喚起については，現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

9.3.3 中等度の肝機能障害（Child-Pugh B）のある患者では健康被験者と比べてサクビトリル，sacubitrilat，及びバルサルタンの AUC が，それぞれ約 3.4 倍，約 1.9 倍，及び約 2.1 倍に増加した。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 1 回 200mg よりも低用量からの開始も考慮し，本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある旨注意喚起した。

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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

3.8 「9.8 高齢者」欄

3.8.1 「9.8 高齢者」

〈慢性心不全〉

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

〈高血圧症〉

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

3.8.2 「9.8 高齢者」の設定根拠

9.8.1慢性心不全患者に対する注意喚起については，現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

9.8.2一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設定した。

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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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。

（赤枠）

4.2.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」の設定根拠

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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。	
アトルバスタチン ［16.7.1 参照］	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5 阻害剤 シルデナフィル等	高血圧症患者において、本剤とシルデナフィルとの併用により、本剤単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告がある。本剤の投与を受けている患者においてシルデナフィル又は他の PDE5 阻害剤の投与を開始する際には注意すること。	PDE5 阻害剤は本剤の投与により増加する cGMP の分解を阻害する。
カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン スピロノラクトン エプレレノン 等 カリウム補給製剤 塩化カリウム ［9.1.2 参照］	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

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。 高血圧症患者においては、低用量から本剤の投与を開始し、増量する場合は徐々に行うこと。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。 重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン 等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、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。	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

利尿降圧剤投与中の高血圧患者では，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のクラスエフェクトとして急激な血圧低下をきたすリスクが否定できないことを踏まえ，バルサルタン添付文書と同様の注意喚起を設定した。また，非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の腎プロスタグランジン合成阻害作用により，本剤の降圧作用が減弱する可能性があることから，バルサルタン添付文書と同様の注意喚起を設定した。

その他については，現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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（2.4%）、腎不全（0.7%）

［9.2.1-9.2.5、9.8.1 参照］

11.1.3 低血圧（8.8%）

［7.1、8.2、9.1.4、9.8.1 参照］

11.1.4 高カリウム血症（4.0%）

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

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

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

11.1.6 無顆粒球症注)（頻度不明）、白血球減少注)（0.1%未満）、血小板減少注)（頻度不明）

11.1.7 間質性肺炎注)（0.1%未満）

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

11.1.8 低血糖注)（頻度不明）

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

11.1.9 横紋筋融解症注)（頻度不明）

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

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

11.1.11 天疱瘡注)、類天疱瘡注)（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.12 肝炎注)（頻度不明）

［8.3 参照］

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

5.2.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。発現頻度は，慢性心不全患者を対象とした国内第 III 相試験（以下，PARALLEL-HF 試験），慢性心不全患者を対象とした海外第 III 相試験（以下，PARADIGM-HF 試験）及び高血圧患者を対象とした国内第 III 相試験（以下，A1306 試験）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)

	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明
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)、CK 上昇注)	ビリルビン値の上昇注)、LDH 上昇注)、血清コレステロール上昇注)、血清総蛋白減少注)、ALP 上昇注)

注)バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

5.3.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。発現頻度は，PARALLEL-HF 試験，PARADIGM-HF 試験及び A1306 試験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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

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

現行添付文書の変更を要する追加情報はないため，現行添付文書に基づき設定した。

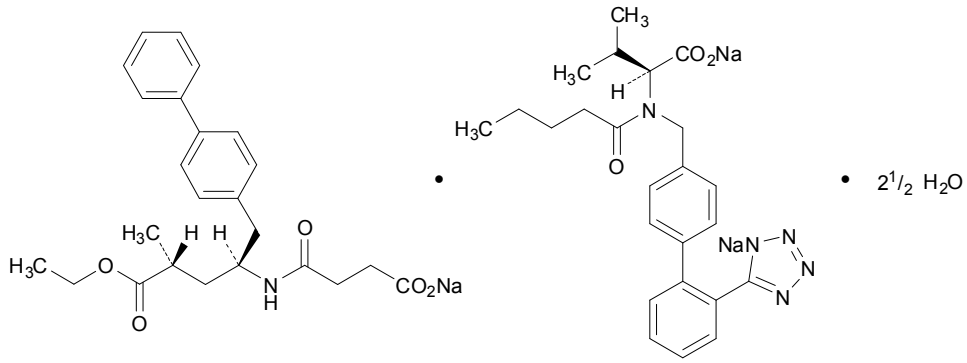
NOVARTIS

1.9 一般的名称に係る文書

今回の承認申請で追加すべき資料はないため，該当資料なし

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>Monosodium 4-{[(2S,4R)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy-4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino}-4-oxobutanoate — disodium (2S)-3-methyl-2-(N-{[2'-(1H-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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>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 50 mg（1 錠中サクビトリルバルサルタンとして 50 mg 含有）
エンレスト錠 100 mg（1 錠中サクビトリルバルサルタンとして 100 mg 含有）
エンレスト錠 200 mg（1 錠中サクビトリルバルサルタンとして 200 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
<table>
<tr><th>概略の致死量(mg/kg)</th><th>静脈内</th><th>経口</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>－</td><td>>600 mg/kg [a]</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>－</td><td>>600 mg/kg [b]</td></tr>
</table>
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
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>10, 30, 100</td><td>30</td><td>100 mg/kg/日：体重・摂餌量↓; 心臓重量↓, 腺胃: 炎症</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>経口</td><td>10, 30, 100</td><td>30</td><td>≥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</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<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>

<追加・変更>下線部

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	〈エンレスト錠 50mg・100mg・200mg〉 慢性心不全 ただし，慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。 〈エンレスト錠 100mg・200mg〉 高血圧症
用法・用量	〈慢性心不全〉 通常，成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50mg を開始用量として 1 日 2 回経口投与する。忍容性が認められる場合は，2～4 週間の間隔で段階的に 1 回 200mg まで増量する。1 回投与量は 50mg，100mg 又は 200mg とし，いずれの投与量においても 1 日 2 回経口投与する。なお，忍容性に応じて適宜減量する。 〈高血圧症〉 通常，成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，最大投与量は 1 回 400mg を 1 日 1 回とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	〈慢性心不全〉 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 〈高血圧症〉 国内第 III 相試験における治療期の副作用 副作用発現率 本剤 200 mg 群 18/387 例＝4.7% 本剤 400 mg 群 17/385 例＝4.4% 副作用の種類　例数（%） 回転性めまい　本剤 200 mg 群 2 例（0.5%），本剤 400 mg 群 0 例（0%） 血中クレアチンホスホキナーゼ増加　本剤 200 mg 群 1 例（0.3%），本剤 400 mg 群 1 例（0.3%） 高カリウム血症　本剤 200 mg 群 2 例（0.5%），本剤 400 mg 群 1 例（0.3%） 体位性めまい　本剤 200 mg 群 0 例（0%），本剤 400 mg 群 1 例（0.3%） 浮動性めまい　本剤 200 mg 群 2 例（0.5%），本剤 400 mg 群 0 例（0%） そう痒症　本剤 200 mg 群 0 例（0%），本剤 400 mg 群 2 例（0.5%）
会社	

1.12 添付資料一覧

目　次

目　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 3
3　第 5 部 3

1 第 3 部

該当資料なし

2 第 4 部

該当資料なし

3 第 5 部

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	国内	評価	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5-1	Studies CLCZ696A1304, CLCZ696A1306	Analysis of pharmacokinetic trough levels from studies CLCZ696A1304 and CLCZ696A1306 Modeling Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	参考	なし
5.3.3.5-2	Studies CLCZ696A2102, CLCZ696B2225	Dose response analysis for two mechanistic biomarkers after multiple ascending doses of LCZ696 Modeling Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	参考	なし
	Studies CLCZ696A2102, CLCZ696B2225 – Amendment 1	Dose response analysis for two mechanistic biomarkers after multiple ascending doses of LCZ696 – Amendment 1 Modeling Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	—	海外	参考	なし
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
—	—	該当資料なし	—	—	—	—	—

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	LCZ696A2219	LCZ696A2219_A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to placebo after 8 weeks treatment in patients with essential hypertension	2010 年 8 月 30 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2011 年 4 月 21 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，中国，台湾，韓国，タイ，計 34 施設	国際共同	評価	あり
	Amendment 1 to LCZ696A2219	Amendment 1 to CLCZ696A2219 Clinical Study Report	2013 年 11 月 6 日（Release date）	―	国際共同	評価	あり
	Amendment 2 to LCZ696A2219	Amendment 2 to CLCZ696A2219 Clinical Study Report	2014 年 11 月 10 日（Release date）	―	国際共同	評価	あり
	Addendum 1 to LCZ696A2219	Addendum 1 to Clinical Study Report CLCZ696A2219 (Additional Japan-specific statistical outputs)	2013 年 11 月 7 日（Release date）	―	国際共同	評価	―
5.3.5.1-2	LCZ696A2201	LCZ696A2201_A multicenter, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group, dose range study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 comparatively to valsartan, and to evaluate AHU377 to placebo after 8 week treatment in patients with essential hypertension	2007 年 9 月 24 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2008 年 7 月 7 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	アルゼンチン，カナダ，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ連邦共和国，ハンガリー，イタリア，ラトビア共和国，リトアニア共和国，オランダ，ポーランド，ロシア，スロバキア共和国，スペイン，スウェーデン，台湾，米国，計 180 施設	海外	評価	あり

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
	Amendment 1 to LCZ696A2201	Amendment 1 to CLCZ696A2201 Clinical Study Report	2013 年 7 月 17 日（Release date）	－	海外	評価	あり
5.3.5.1-3	LCZ696A2223	LCZ696A2223_A multi-center, randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel group study to evaluate the dose response of AHU377 in combination with valsartan 320 mg after 8 week treatment in patients with mild-to-moderate systolic hypertension	2011 年 1 月 13 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2011 年 12 月 3 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	アルゼンチン，カナダ，ハンガリー，インド，韓国，ルーマニア，スロバキア共和国，スペイン，米国，計 93 施設	海外	評価	あり
	Amendment 1 to LCZ696A2223	Amendment 1 to CLCZ696A2223 Clinical Study Report	2013 年 7 月 25 日（Release date）	－	海外	評価	あり
5.3.5.1-4	LCZ696A1306	LCZ696A1306_A multi-center, randomized, double-blind, active-controlled, 8-week study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Japanese patients with essential hypertension	2012 年 6 月 20 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2013 年 4 月 24 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，計 61 施設	国内	評価	あり
	Amendment 1 to LCZ696A1306	Amendment 1 to LCZ696A1306 Clinical Study Report	2014 年 11 月 4 日（Release date）	－	国内	評価	あり
5.3.5.1-5	LCZ696A2316	LCZ696A2316_A 14 week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in elderly patients with essential hypertension	2012 年 8 月 14 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2013 年 7 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	中国，香港，日本，韓国，台湾，フィリピン，タイ，計 82 施設	国際共同	評価	あり
	Amendment 1 to LCZ696A2316	Amendment 1 to LCZ696A2316 Clinical Study Report	2013 年 10 月 21 日（Release date）	－	国際共同	評価	あり
	Amendment 2 to LCZ696A2316	Amendment 2 to LCZ696A2316 Clinical Study Report	2014 年 10 月 30 日（Release date）	－	国際共同	評価	あり
	A2316 Errata	Errata list	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-6	LCZ696A2319	LCZ696A2319_A randomized, 8-week, double-blind, parallel-group, activecontrolled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of LCZ696 200 mg + amlodipine 5 mg in comparison with amlodipine 5 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to amlodipine 5 mg monotherapy treatment	2012 年 8 月 27 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2013 年 5 月 25 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	中国，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，台湾，計 29 施設	国際共同	評価	あり
	Amendment 1 to LCZ696A2319	Amendment 1 to LCZ696A2319 Clinical Study Report	2014 年 11 月 20 日（Release date）	－	国際共同	評価	あり
	Note to file to LCZ696A2319	Note to file to LCZ696A2319	2014 年 7 月 23 日（Release date）	－	国際共同	評価	－
5.3.5.1-7	LCZ696A2216	LCZ696A2216_A randomized, double-blind, active-controlled, multicenter, 52-week study to evaluate the safety and efficacy of an LCZ696 regimen on arterial stiffness through assessment of central blood pressure in elderly patients with essential hypertension	2012 年 12 月 5 日（最初の被験者の登録日）～ 2015 年 4 月 8 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	アルゼンチン，コロンビア，フランス，ドイツ，ギリシャ，イタリア，日本，韓国，ロシア，スペイン，台湾，米国，計 48 施設	国際共同	評価	あり
	A2216 Errata	Errata list	－	－	－	－	－
5.3.5.1-8	LCZ696A2318	LCZ696A2318_A randomized, 8-week, double-blind, parallel-group, activecontrolled, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 200 mg in comparison with olmesartan 20 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to olmesartan 20 mg treatment	2013 年 9 月 9 日（最初の被験者の登録日）～ 2014 年 8 月 14 日（最後の被験者の検査・観察終了日） 開発計画に基づく早期中止日：2014 年 8 月 14 日	アルゼンチン，グアテマラ，フィリピン，ロシア，スペイン，米国，計 53 施設	海外	参考	あり
	A2318 Errata	Errata list	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-9	LCZ696A2315	LCZ696A2315_A multi-center, randomized, double-blind, active-controlled, 8-week study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in patients with essential hypertension	2013 年 4 月 16 日（最初の被験者の登録日）～ 2014 年 8 月 13 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	中国，台湾，韓国，フィリピン，タイ，香港，シンガポール，計 54 施設	海外	参考	あり
	Amendment 1 to LCZ696A2315	Amendment 1 to CLCZ696A2315 Clinical Study Report	2015 年 4 月 8 日（Release date）	－	海外	参考	あり
5.3.5.1-10	LCZ696A2224	LCZ696A2224_A randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, 52-week study to evaluate the effects of LCZ696 compared to olmesartan on regional aortic stiffness in subjects with essential hypertension	2013 年 10 月 2 日（最初の被験者の登録日）～ 2015 年 6 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	ドイツ，英国，スイス，計 4 施設	海外	参考	あり
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	LCZ696A2219E1	LCZ696A2219E1_An open-label, long-term extension study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of 12 months of LCZ696 treatment in patients with essential hypertension	2010 年 11 月 25 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2012 年 4 月 16 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，中国，台湾，韓国，タイ，計 33 施設	国際共同	評価	あり
	Amendment 1 to LCZ696A2219E1	Amendment 1 to CLCZ696A2219E1 Clinical Study Report	2013 年 10 月 21 日（Release date）	－	国際共同	評価	あり
	Amendment 2 to LCZ696A2219E1	Amendment 2 to LCZ696A2219E1 Clinical Study Report	2014 年 11 月 5 日（Release date）	－	国際共同	評価	あり
5.3.5.2-2	LCZ696A1304	LCZ696A1304_A multi-center, open label study for evaluation of the safety, tolerability and efficacy of 8-week treatment with LCZ696 in Japanese hypertensive patients with renal dysfunction	2012 年 5 月 21 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2013 年 3 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，計 13 施設	国内	評価	あり
	Amendment 1 to LCZ696A1304	Amendment 1 to LCZ696A1304 Clinical Study Report	2014 年 11 月 20 日（Release date）	－	国内	評価	あり
5.3.5.2-3	LCZ696A1305	LCZ696A1305_A multi-center, open-label study for evaluation of the safety, tolerability and efficacy of 8-week treatment with LCZ696 in Japanese patients with severe hypertension	2012 年 7 月 13 日（最初の被験者の最初の来院日）～ 2013 年 2 月 5 日（最後の被験者の検査・観察終了日）	日本，計 9 施設	国内	評価	あり

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	－	－	国内	参考	－
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	－	－	国内	参考	あり
5.3.5.3-3	SCE Appendix 2	SCE Appendix 2 - Japan (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	－	－	国内	参考	－
5.3.5.3-4	SCS Appendix C	SCS Appendix C - Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	－	－	国内	参考	あり
5.3.5.3-5	SCS Appendix 2	SCS Appendix 2 - Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	－	－	国内	参考	あり
5.3.5.3-6	SCS Appendix 3	SCS Appendix 3 (Select patient narrative of abnormal liver function tests)	－	－	国内	参考	－
5.3.5.3-7	－	「慢性心不全」承認申請資料（承認日：令和 02 年 06 月 29 日）	－	－	国内	参考	あり
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PSUR (01-Aug-2018 to 31-Jul-2019)	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) Period covered by this report: 01 Aug 2018 - 31 Jul 2019	Period covered: 2018 年 8 月 1 日～ 2019 年 7 月 31 日	－	海外	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	症例一覧表	症例一覧表	－	－	国内	評価	－
5.3.7-2	副作用一覧表	副作用一覧表					－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	重篤な有害事象一覧表					－
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表	臨床検査値の異常変動一覧表					－

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献　（評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Asayama K, Kinoshita Y, Watanabe S, et al. (2019) Impact of diastolic blood pressure threshold for the young population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS). J Hypertens; 37(3):652-3.	海外
5.4-2	de Bold AJ (2011) Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts. Can J Physiol Pharmacol; 89(8):527-31.	海外
5.4-3	Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. (1997) Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation; 96(1):308-15.	海外
5.4-4	Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, et al. (2011) Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. FEBS J; 278(11):1830-41.	海外
5.4-5	Kuhn M (2009) Function and dysfunction of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors: lessons from genetic mouse models and implications for human diseases. Handb Exp Pharmacol; (191):47-69.	海外
5.4-6	Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. (2006) Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med; 145(4):247-54.	海外
5.4-7	Lin RY and Shah SN (2008) Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol; 101(2):185-92.	海外
5.4-8	Mancia G and Grassi G (2002) Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. J Hypertens; 20(8):1461-4.	海外
5.4-9	Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. (2009) Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis; 53(6):982-92.	海外
5.4-10	Morikawa T and Yoshida M (1995) A useful testing strategy in phase III trials: combined test of superiority and test of equivalence. J Biopharm Stat; 5(3):297-306.	海外
5.4-11	Nichols WW and Epstein BJ (2009) Actions of selected cardiovascular hormones on arterial stiffness and wave reflections. Curr Pharm Des; 15(3):304-20.	海外
5.4-12	Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. (2019) Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. Heart; 105(2):98-105.	海外
5.4-13	Perazella MA (2000) Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med; 109(4):307-14.	海外
5.4-14	Porzionato A, Macchi V, Rucinski M, et al. (2010) Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Int Rev Cell Mol Biol; 280:1-39.	海外
5.4-15	Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. (2009) Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol; (191):341-66.	海外
5.4-16	Püchler K, Laeis P, Stumpe KO (2001) Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. J Hypertens Suppl; 19(1):S41-8.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-17	Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. (2019) Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med; 381(17):1609-20.	海外
5.4-18	Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. (2012) Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. Arch Intern Med; 172(20):1582-9.	海外
5.4-19	Williams B, Lindholm LH, Sever P (2008) Systolic pressure is all that matters. Lancet; 371(9631):2219-21.	海外
5.4-20	厚生労働省 (2017) 平成 28 年 国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省健康局健康課栄養指導室.	国内