

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

電子添文改訂のお知らせ

2024年2月

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 rilバルサルタンナトリウム水和物錠

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

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

提携
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

このたび、標記製品の効能又は効果、並びに用法及び用量の一部変更承認に伴い、電子化された添付文書（電子添文）の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

◇4. 効能又は効果、6. 用法及び用量（全文）

改訂後（2024年2月改訂）	改訂前																				
<p>4. 効能又は効果 〈エンレスト錠50mg・100mg・200mg〉 成人 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。</p> <p>小児 慢性心不全</p> <p>〈エンレスト錠100mg・200mg〉 高血圧症</p>	<p>4. 効能又は効果 〈エンレスト錠50mg・100mg・200mg〉</p> <p>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。</p> <p>←追記</p> <p>〈エンレスト錠100mg・200mg〉 高血圧症</p>																				
<p>6. 用法及び用量 〈慢性心不全〉 通常、成人にはサクビト rilバルサルタンとして1回50mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に1回200mgまで増量する。1回投与量は50mg、100mg又は200mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。</p> <p>通常、1歳以上の小児には、サクビト rilバルサルタンとして下表のとおり体重に応じた開始用量を1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に目標用量まで増量する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。</p> <p>小児における用量表（1回投与量）</p> <table><thead><tr><th>体重</th><th>開始用量</th><th>第1漸増用量</th><th>第2漸増用量</th><th>目標用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>40kg未満</td><td>0.8mg/kg</td><td>1.6mg/kg</td><td>2.3mg/kg</td><td>3.1mg/kg</td></tr><tr><td>40kg以上 50kg未満</td><td>0.8mg/kg</td><td>50mg</td><td>100mg</td><td>150mg</td></tr><tr><td>50kg以上</td><td>50mg</td><td>100mg</td><td>150mg</td><td>200mg</td></tr></tbody></table>	体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量	40kg未満	0.8mg/kg	1.6mg/kg	2.3mg/kg	3.1mg/kg	40kg以上 50kg未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg	50kg以上	50mg	100mg	150mg	200mg	<p>6. 用法及び用量 〈慢性心不全〉 通常、成人にはサクビト rilバルサルタンとして1回50mgを開始用量として1日2回経口投与する。忍容性が認められる場合は、2～4週間の間隔で段階的に1回200mgまで増量する。1回投与量は50mg、100mg又は200mgとし、いずれの投与量においても1日2回経口投与する。なお、忍容性に応じて適宜減量する。</p> <p>←追記</p>
体重	開始用量	第1漸増用量	第2漸増用量	目標用量																	
40kg未満	0.8mg/kg	1.6mg/kg	2.3mg/kg	3.1mg/kg																	
40kg以上 50kg未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg																	
50kg以上	50mg	100mg	150mg	200mg																	
<p>〈高血圧症〉 通常、成人にはサクビト rilバルサルタンとして1回200mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回400mgを1日1回とする。</p>	<p>〈高血圧症〉 通常、成人にはサクビト rilバルサルタンとして1回200mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回400mgを1日1回とする。</p>																				

[下線部()改訂、()削除]

◇改訂理由

1歳以上の小児における「慢性心不全」の効能・効果及び用法・用量の追加に伴い改訂しました。

◇その他の改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後（2024年2月改訂）	改訂前																		
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）[10.1 参照]</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.4 アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者 ←追記 [10.1 参照]</p>																		
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈成人の慢性心不全〉</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>〈小児の慢性心不全〉</p> <p>5.3 本剤投与開始前にアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与されている場合はそれらの薬剤から切り替え、投与されていない場合は患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与すること。[2.2、8.1、17.1.3 参照]</p> <p>5.4 小児の慢性心不全の治療に十分な知識及び経験を有し、「臨床成績」の項の内容及び臨床試験に組み入れられた患者の背景（基礎疾患や心不全の病態、前治療、収縮期血圧等）を十分に理解した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。[17.1.3 参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈慢性心不全〉</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>←追記</p>																		
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈慢性心不全〉</p> <p>7.2 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。[7.1、8.2、17.1.2、17.1.3 参照]</p> <p style="text-align: center;">成人の臨床試験で用いられた増量時※の基準</p> <table border="1"> <tr> <td>血圧</td> <td>症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上</td> </tr> <tr> <td>血清カリウム値</td> <td>5.4mEq/L以下</td> </tr> <tr> <td>腎機能</td> <td>eGFR 30mL/min/1.73m²以上かつeGFRの低下率が35%以下</td> </tr> </table> <p>※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。</p> <p style="text-align: center;">小児の臨床試験で用いられた増量時※の基準</p> <table border="1"> <tr> <td>血圧</td> <td>収縮期血圧が以下の値超 ・1歳以上10歳未満：70mmHg+2×年齢 ・10歳以上：90mmHg</td> </tr> <tr> <td>血清カリウム値</td> <td>5.4mEq/L以下</td> </tr> <tr> <td>腎機能</td> <td>eGFRが以下の値以上かつeGFRの低下率が35%未満 ・12ヵ月以上19ヵ月未満：31mL/min/1.73m² ・19ヵ月以上18歳未満：38mL/min/1.73m²</td> </tr> </table> <p>※目標用量に到達するまでの各段階の増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。</p> <p>7.3 小児のうち、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が投与されている患者では、これらの用量や忍容性、及び患者の状態を踏まえ、医師が適切と判断した場合には、第1漸増用量から投与を開始することもできる。[7.1、8.2 参照]</p>	血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上	血清カリウム値	5.4mEq/L以下	腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m ² 以上かつeGFRの低下率が35%以下	血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・1歳以上10歳未満：70mmHg+2×年齢 ・10歳以上：90mmHg	血清カリウム値	5.4mEq/L以下	腎機能	eGFRが以下の値以上かつeGFRの低下率が35%未満 ・12ヵ月以上19ヵ月未満：31mL/min/1.73m ² ・19ヵ月以上18歳未満：38mL/min/1.73m ²	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈慢性心不全〉</p> <p>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]</p> <p style="text-align: center;">臨床試験で用いられた増量時※の基準</p> <table border="1"> <tr> <td>血圧</td> <td>症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上</td> </tr> <tr> <td>血清カリウム値</td> <td>5.4mEq/L以下</td> </tr> <tr> <td>腎機能</td> <td>eGFR 30mL/min/1.73m²以上かつeGFRの低下率が35%以下</td> </tr> </table> <p>※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。</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p>	血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上	血清カリウム値	5.4mEq/L以下	腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m ² 以上かつeGFRの低下率が35%以下
血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上																		
血清カリウム値	5.4mEq/L以下																		
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m ² 以上かつeGFRの低下率が35%以下																		
血圧	収縮期血圧が以下の値超 ・1歳以上10歳未満：70mmHg+2×年齢 ・10歳以上：90mmHg																		
血清カリウム値	5.4mEq/L以下																		
腎機能	eGFRが以下の値以上かつeGFRの低下率が35%未満 ・12ヵ月以上19ヵ月未満：31mL/min/1.73m ² ・19ヵ月以上18歳未満：38mL/min/1.73m ²																		
血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が95mmHg以上																		
血清カリウム値	5.4mEq/L以下																		
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m ² 以上かつeGFRの低下率が35%以下																		

[下線部()改訂、()削除]

改訂後（2024年2月改訂）	改訂前												
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠する可能性のある女性</p> <p>妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{1,2)}。</p> <p>本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]</p> <p>(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。</p> <p>(2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。 ・本剤投与中及び最終投与後1週間は避妊する必要があること及び適切な避妊法。 ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。 ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。 <p>9.7 小児等 〈慢性心不全〉</p> <p>9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3 参照]</p> <p>〈高血圧症〉</p> <p>9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠する可能性のある女性</p> <p>妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{1,2)}。</p> <p>本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]</p> <p>(1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。</p> <p>(2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。 ・本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うこと。 ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。 ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。 <p>9.7 小児等</p> <p>←追記</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>												
<p>10. 相互作用</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="129 1335 782 1632"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アリスキレンフマル酸塩 (ラジレス) (糖尿病患者に投与する場合。ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く。) [2.4 参照]</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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) (糖尿病患者に投与する場合。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。) [2.4 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。	<p>10. 相互作用</p> <p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="813 1335 1466 1632"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>←追記</p> <p>[2.4 参照]</p>	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) (糖尿病患者に投与する場合)	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。
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) (糖尿病患者に投与する場合。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。) [2.4 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。											
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) (糖尿病患者に投与する場合)	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。											

[下線部()改訂、()削除]

改訂後 (2024年2月改訂)	改訂前																																																								
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.2 腎機能障害 (2.4%)、腎不全 (0.6%) [9.2.1-9.2.5、9.8.1 参照]</p> <p>11.1.4 高カリウム血症 (3.9%) 高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.8.1 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="129 483 782 678"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.3%以上</th> <th>0.3%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>—</td> <td>下痢、悪心、腹痛^{注)}、便秘^{注)}、嘔吐^{注)}</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>疲労</td> <td>無力症、けん怠感^{注)}、口渇^{注)}、胸痛^{注)}</td> <td>浮腫^{注)}、発熱^{注)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。</p>		0.3%以上	0.3%未満	頻度不明	胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 ^{注)} 、便秘 ^{注)} 、嘔吐 ^{注)}	—	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	無力症、けん怠感 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、胸痛 ^{注)}	浮腫 ^{注)} 、発熱 ^{注)}	<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="813 483 1466 651"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.3%以上</th> <th>0.3%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>—</td> <td>下痢、悪心、腹痛^{注)}、便秘^{注)}</td> <td>嘔吐^{注)}</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td>—</td> <td>疲労、無力症、けん怠感^{注)}、口渇^{注)}</td> <td>浮腫^{注)}、胸痛^{注)}、発熱^{注)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。</p>		0.3%以上	0.3%未満	頻度不明	胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 ^{注)} 、便秘 ^{注)}	嘔吐 ^{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)}																																
	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明																																																						
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 ^{注)} 、便秘 ^{注)} 、嘔吐 ^{注)}	—																																																						
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	無力症、けん怠感 ^{注)} 、口渇 ^{注)} 、胸痛 ^{注)}	浮腫 ^{注)} 、発熱 ^{注)}																																																						
	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明																																																						
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 ^{注)} 、便秘 ^{注)}	嘔吐 ^{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)}																																																						
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>サクビトリルの幼若ラットを用いた毒性試験において、骨量及び骨長の減少、並びに体重増加抑制が認められた。これらの所見に関して、小児の臨床用量での安全域は確保されていない。</p>	<p>←追記</p>																																																								
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回投与</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 小児慢性心不全患者にサクビトリルバルサルタン (0.8mg/kg又は3.1mg/kg) を単回経口投与したとき、sacubitrilatとバルサルタンのCmax及びAUCは投与量に応じて増加し、年齢区分による曝露量の大きな差は認められなかった⁶⁾ (外国人のデータ)。</p> <p>小児慢性心不全患者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</p> <table border="1" data-bbox="129 1339 782 1877"> <thead> <tr> <th rowspan="2">年齢区分</th> <th rowspan="2">薬物動態パラメータ</th> <th colspan="2">0.8mg/kg</th> <th colspan="2">3.1mg/kg</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>sacubitrilat</th> <th>バルサルタン</th> <th>n</th> <th>sacubitrilat</th> <th>バルサルタン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">6歳以上18歳未満</td> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>7</td> <td>1,951±839</td> <td>1,271±1,011</td> <td>7</td> <td>6,707±1,887</td> <td>4,035±1,678</td> </tr> <tr> <td>Tmax* (h)</td> <td>7</td> <td>4.0 (2.0~8.0)</td> <td>1.0 (0.9~4.0)</td> <td>7</td> <td>2.0 (2.0~4.0)</td> <td>2.0 (2.0~4.0)</td> </tr> <tr> <td>AUCinf (ng・h/mL)</td> <td>7</td> <td>48,264±22,939</td> <td>13,540±12,962</td> <td>7</td> <td>150,440±49,515</td> <td>40,733±21,003</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1歳以上6歳未満</td> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>8</td> <td>1,359±711</td> <td>1,112±583</td> <td>6</td> <td>5,453±1,032</td> <td>4,935±1,268</td> </tr> <tr> <td>Tmax* (h)</td> <td>8</td> <td>2.3 (2.0~4.3)</td> <td>1.5 (0.9~4.3)</td> <td>6</td> <td>2.3 (2.0~10.0)</td> <td>2.0 (1.1~2.4)</td> </tr> <tr> <td>AUCinf (ng・h/mL)</td> <td>8</td> <td>31,042±17,259</td> <td>11,036±7,031</td> <td>6</td> <td>127,625±35,634</td> <td>48,561±21,163</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均±標準偏差、※：中央値 (範囲)</p>	年齢区分	薬物動態パラメータ	0.8mg/kg		3.1mg/kg		n	sacubitrilat	バルサルタン	n	sacubitrilat	バルサルタン	6歳以上18歳未満	Cmax (ng/mL)	7	1,951±839	1,271±1,011	7	6,707±1,887	4,035±1,678	Tmax* (h)	7	4.0 (2.0~8.0)	1.0 (0.9~4.0)	7	2.0 (2.0~4.0)	2.0 (2.0~4.0)	AUCinf (ng・h/mL)	7	48,264±22,939	13,540±12,962	7	150,440±49,515	40,733±21,003	1歳以上6歳未満	Cmax (ng/mL)	8	1,359±711	1,112±583	6	5,453±1,032	4,935±1,268	Tmax* (h)	8	2.3 (2.0~4.3)	1.5 (0.9~4.3)	6	2.3 (2.0~10.0)	2.0 (1.1~2.4)	AUCinf (ng・h/mL)	8	31,042±17,259	11,036±7,031	6	127,625±35,634	48,561±21,163	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回投与</p> <p>(略)</p> <p>←追記</p>
年齢区分			薬物動態パラメータ	0.8mg/kg		3.1mg/kg																																																			
	n	sacubitrilat		バルサルタン	n	sacubitrilat	バルサルタン																																																		
6歳以上18歳未満	Cmax (ng/mL)	7	1,951±839	1,271±1,011	7	6,707±1,887	4,035±1,678																																																		
	Tmax* (h)	7	4.0 (2.0~8.0)	1.0 (0.9~4.0)	7	2.0 (2.0~4.0)	2.0 (2.0~4.0)																																																		
	AUCinf (ng・h/mL)	7	48,264±22,939	13,540±12,962	7	150,440±49,515	40,733±21,003																																																		
1歳以上6歳未満	Cmax (ng/mL)	8	1,359±711	1,112±583	6	5,453±1,032	4,935±1,268																																																		
	Tmax* (h)	8	2.3 (2.0~4.3)	1.5 (0.9~4.3)	6	2.3 (2.0~10.0)	2.0 (1.1~2.4)																																																		
	AUCinf (ng・h/mL)	8	31,042±17,259	11,036±7,031	6	127,625±35,634	48,561±21,163																																																		

[下線部 () 改訂、() 削除]

改訂後（2024年2月改訂）

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〉

17.1.3 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（PANORAMA-HF試験、
二重盲検期）（小児）

左室収縮機能障害による小児慢性心不全患者^{注7)}（生後1ヵ月～18歳未満）377例（日本人12例を含む）を対象に、本剤又はエナラプリルを漸増投与し、臨床イベント、症状、機能状態及びQOLに基づく複合評価項目（Global rank endpoint^{注8)}）を用いてエナラプリルに対する本剤の相対的な有効性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（本剤群187例、エナラプリル群188例）。組み入れられた被験者の主な基礎疾患は、特発性心筋症（本剤群34.22%、エナラプリル群32.98%、以下同順）、家族性心筋症（15.51%、15.96%）、先天性心疾患（11.23%、15.43%）、心筋炎（10.70%、14.89%）であった。また、前治療として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が投与されていた患者割合は本剤群92.0%、エナラプリル群93.1%、投与されていなかった患者割合は本剤群8.0%、エナラプリル群6.9%であった。本剤（0.8～3.1mg/kg、又は50～200mg）又はエナラプリル（0.05～0.2mg/kg、又は2.5～10mg）を1日2回^{注9)}、忍容性に応じて約2週間間隔で目標用量（用量範囲の最大用量）まで漸増し、52週間投与した。目標用量又は漸増用量に対して忍容でない場合は減量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。

主要評価項目であるGlobal rank endpointについて、層別Wilcoxon順位和検定の結果が有意、かつMann-Whitney確率の点推定値が0.5より大きい（Mann-Whitneyオッズ点推定値が1より小さい）場合、エナラプリルに対する本剤の優越性が示されたと判断することとした。Global rank endpointの解析結果は、下表のとおりであり、本剤群のエナラプリル群に対する優越性は検証されなかった。

Global rank endpointの解析結果

MWP (95%信頼区間)	MWO (95%信頼区間)	p値* (両側)
0.52 (0.47, 0.58)	0.907 (0.72, 1.14)	0.424

MWP：Mann-Whitney probability（マン・ホイットニー確率推定値）は、本剤による治療を受けた場合の方が対照薬による治療を受けた場合より良い（Global rank endpointで定義した臨床的重症度が低い）状態となる確率の推定値。本試験ではランダム化時の年齢グループ（6歳以上18歳未満、2歳以上6歳未満、生後1ヵ月以上2歳未満）及びNYHA/Ross機能分類（クラスⅠ/Ⅱ、クラスⅢ/Ⅳ）を層別因子とした各層のMWPの加重和として定義した。

MWO：Mann-Whitney odds= (1-MWP) / MWP

*：ランダム化時の年齢グループ及びNYHA/Ross機能分類を層別因子とした層別Wilcoxon順位和検定（有意水準5%（両側））。

改訂前

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〉

←追記

[下線部()改訂、()削除]

改訂後 (2024年2月改訂)

改訂前

Global rank endpointを構成するカテゴリー別の被験者数内訳

	本剤群 (187例)	エナラプリル群 (188例)
	n (該当割合%)	
カテゴリー 1	19 (10.16)	30 (15.96)
カテゴリー 2	18 (9.63)	9 (4.79)
カテゴリー 3	20 (10.70)	15 (7.98)
カテゴリー 4	45 (24.06)	57 (30.32)
カテゴリー 5	85 (45.45)	77 (40.96)

二重盲検投与期に試験を途中で中止した被験者は、最後に生存が確認された日をイベント発現日としてカテゴリー1に分類される。ただし、緊急安全対策に伴う技術的な問題によりカテゴリー1のイベントがなく試験を中止した被験者は、カテゴリー1には分類されず、投与終了時における被験者の状態に基づき分類される。カテゴリー1及び2に分類されなかった被験者の投与52週後のNYHA/Ross機能分類、PGIS及びPedsQLの欠測値はLast observation carried forward (LOCF) 法により補完する。

探索的評価項目であるNT-proBNPのベースラインからの調整済み変化比の推移は下表のとおりであった。

NT-proBNPのベースラインからの変化

時点	本剤群 (187例)		エナラプリル群 (188例)	
	例数	対ベースライン比* (95%信頼区間)	例数	対ベースライン比* (95%信頼区間)
4週	81	0.599 (0.528, 0.679)	76	0.820 (0.721, 0.934)
12週	159	0.503 (0.442, 0.571)	155	0.551 (0.484, 0.628)
52週	144	0.349 (0.288, 0.423)	133	0.384 (0.315, 0.469)

*: 対ベースライン比は、NT-proBNP (対数変換値) の変化量を応答変数とし、ランダム化時点の年齢グループ、NYHA/Ross機能分類、地域、投与群、測定時点及び投与群と測定時点の交互作用を固定効果、ベースラインのNT-proBNP (対数変換値) 及び測定時点とベースラインのNT-proBNP (対数変換値) の交互作用を共変数とした反復測定混合効果モデル (MMRM) で推定した。

試験期間中の副作用発現頻度は、本剤群で26.74% (50/187例)、エナラプリル群で28.19% (53/188例) であった。主な副作用は低血圧 (本剤群8.02%、エナラプリル群7.45%、以下同順)、浮動性めまい (4.81%、2.13%)、頭痛 (2.14%、1.60%)、腎機能障害 (2.14%、0.53%) であった¹⁵⁾。[5.3、5.4、7.1、7.2、9.7.1 参照]

注7) NYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ (6歳～18歳未満) 又はRoss分類がⅡ～Ⅳ (6歳未満) の患者で体心室が左室の二心室の患者。LVEFが40%以下、又は左室内径短縮率が20%以下 (試験開始後、それぞれ45%、22.5%に変更) が組入れ可能とされ、①単心室又は体心室が右室の患者、②拘束型又は肥大型心筋症を有する患者、③未手術の閉塞性弁又は重度の逆流性弁 (大動脈弁、肺動脈弁又は三尖弁) 疾患、若しくは重大な左室流出路閉塞又は大動脈弓閉塞を有する患者、④症候性低血圧を有する、又は収縮期血圧が年齢別に算出した収縮期血圧の下位5%分位点¹⁶⁾ 未満、⑤血清カリウム値が5.3mmol/L (mEq/L) を超える患者は除外された。

[下線部 () 改訂、() 削除]

改訂後（2024年2月改訂）	改訂前
<p>注8) 臨床イベント（死亡、心臓移植待機リスト（UNOS）への登録、循環又は呼吸の機械的補助の必要性）、心不全の悪化、NYHA/Ross機能分類、重症度に関する患者の全般的印象（PGIS）、及び健康関連QOL指標（PedsQL）の身体機能ドメインに基づき、臨床的な重症度の高い順に患者を5つの階層的なカテゴリーに順位付けし、評価する複合評価項目。各カテゴリーの内容は以下のとおり。</p> <p>カテゴリー1：死亡、UNOSのステータス1Aに登録又はそれに相当、試験終了時に生命維持のために補助人工心臓（VAD）/体外式膜型人工肺（ECMO）/機械的換気/大動脈内バルーンポンプが必要</p> <p>カテゴリー2：心不全の悪化（心不全の治療強化*が必要な心不全悪化の症状及び徴候）。カテゴリー2はさらに重症度の高い順に、ICUへの入院が必要なもの、ICU以外への入院が必要なもの、入院を必要としないものに細分化、順位付けされる。</p> <p>*心不全の悪化に対する治療には利尿薬、血管拡張薬、昇圧薬、強心薬の静脈内投与、機器的補助又は循環補助の施術（限外濾過、血液透析、VAD、ECMO、大動脈内バルーンポンプ、機械的換気等）が含まれる。経口薬の場合は、利尿薬の新規投与又は維持量の50%以上の増量が2週間以上継続する場合に該当する。</p> <p>カテゴリー3～5：順にNYHA/Ross機能分類又はPGISの悪化、NYHA/Ross機能分類及びPGISの変化なし、NYHA/Ross機能分類又はPGISの改善（いずれも悪化なし）。変化の程度が同じ場合は、さらにPedsQLの身体機能ドメインを用いて同一カテゴリー内での順位付けを行う。いずれも最終評価時点におけるベースラインとの比較。</p> <p>注9) エナラプリルの小児への用法及び用量は国内で承認されていない。</p>	
<p>23. 主要文献</p> <p>1)～5) (略)</p> <p>6) 社内資料：小児の薬物動態（2024年2月9日承認、CTD2.7.2.2.1）[20230143]</p> <p>7)～14) (略)</p> <p>15) 社内資料：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（2024年2月9日承認、CTD2.7.6.4.1.1）[20230144]</p> <p>16) Kleinman ME, et al. : Circulation 2010 ; 122 (18 Suppl 3) : S876-908 [20230148]</p> <p>17)～25) (略)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1)～5) (略)</p> <p>←追記</p> <p>6)～13) (略)</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>14)～22) (略)</p>

[下線部()改訂、()削除]

◇改訂理由及び解説

「2. 禁忌」の項

2.4項：本剤は投与後に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、バルサルタンの電子添文の記載に合わせて追記しました。

「5. 効能又は効果に関連する注意」の項

5.3項：左室収縮機能障害による小児慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（B2319試験、以下PANORAMA-HF試験）において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下ACE阻害薬）及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下ARB）の前治療のない患者が組み入れられ、ACE阻害薬又はARBの前治療の有無により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかったこと、PANORAMA-HF試験で示された小児慢性心不全患者における本剤の安全性は、成人慢性心不全と概ね同様であったことから、小児ではACE阻害薬又はARBを投与されていない患者を投与対象に含め、患者の状態を観察し、慎重に投与するよう注意喚起しました。

5.4項：適応患者を適切に選択することから記載しました。

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

7.2項：小児における増量可否の判断の目安として、PANORAMA-HF試験で用いた増量時の基準を記載しました。

7.3項：小児では疾患の状態が変動しやすく、また治療薬の変更時には一時的な効果の減弱による状態悪化も懸念されます。PANORAMA-HF試験ではACE阻害薬又はARBが投与されていた患者は1.6mg/kgを1日2回で投与開始した（ACE阻害薬又はARBで治療されていない、あるいは低用量で治

療中の患者では0.8mg/kgから開始)ことから、これらの薬剤の用量や忍容性、及び患者の状態を踏まえ、第1漸増用量から投与を開始できることとしました。

「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

9.4.1項：「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号、令和5年2月16日）」に基づき、避妊期間を明記しました。

9.7.1項：PANORAMA-HF試験では生後1ヵ月～18歳未満の患者を対象としており、低出生体重児及び新生児は組み入れていないことを明記しました。

「10. 相互作用」の項

10.1項：本剤は投与後に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、バルサルタンの電子添文の記載に合わせて追記しました。

「11. 副作用」の項

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の発現頻度は、成人慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（PARALLEL-HF試験）、成人慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PARADIGM-HF試験）、小児慢性心不全患者を対象としたPANORAMA-HF試験及び高血圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A1306試験）を併合集計した頻度に変更しました。

「15. その他の注意」の項

15.2項：サクビトリルの幼若ラットを用いた毒性試験の結果を記載しました。

「16. 薬物動態」の項

16.1.1 (2) 項：PANORAMA-HF試験で、小児慢性心不全患者にサクビトリルバルサルタン（0.8mg/kg又は3.1mg/kg）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを記載しました。

「17. 臨床成績」の項

17.1.3項：PANORAMA-HF試験の有効性及び安全性の結果を記載しました。

「23. 主要文献」の項

小児慢性心不全の効能・効果及び用法・用量の追加に伴い、社内資料及び文献を追記しました。

改訂電子添文も併せてご参照下さい。

最新の電子添文情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にてご確認ください。

また、以下のGS1バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ」より最新の電子添文をご確認いただけます。



(01)14987443384443

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No. 324（2024年3月）に掲載される予定です。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

提携

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

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

電話 0120-189-840

ENR00001ZA0003
OPC24-007