

○エンレスト錠 [内]

【重要度】★ 【一般製剤名】サクビトリル バルサルタン ナトリウム水和物 Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate 【分類】慢性心不全・高血圧治療薬 [アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 ARNI]

【単位】△50mg・○100mg・△200mg錠 [100mg 錠あたりサクビトリル 48.6mg+バルサルタン 51.4mg 相当]

【常用量】

■慢性心不全

ACE-I または ARB から切り替えて適用し

●開始量 1回 50mg, 1日 2回

●忍容性があれば、2~4 週間の間隔で段階的に 1回 200mg まで増量 (50→100→200mg)

●適宜減量

■高血圧症 (100mg, 200mg 錠のみ) : 原則として第一選択薬としない

1回 200mg を 1日 1回経口投与 [増減], 最大 1回 400mg を 1日 1回

ただし, バルサルタンの開始量を考慮して 1回 100mg からの開始も考慮

【用法】 1日 2回

【透析患者への投与方法】透析患者は臨床試験から除外されておりデータが少なく, 低用量から開始 (1)

ACE-I/ARB よりも心不全入院が増加するかもしれない (Hsiao FC, et al: Front Cardiovasc Med 2022 PMID: 35360037)

バルサルタン 80mg から 50mg 1日 2回に切り替えて (Daimon S, et al: Ther Apher Dial 2022 PMID: 34327839)

【その他の報告】HD 例を対象とした単一施設の平均 4 か月間の検討では HF_rEF 患者の心機能を改善 [ただし増量が困難] (Lee S, et al: ESC Heart Fail 2020 PMID: 32153122)

治療抵抗性高血圧例に 100~200mg/日適用で平均降圧約 20mmHg, NT-proBNP 低下し, 倦怠感も改善 (Wang B, et al: J Clin Hypertens (Greenwich) 2022 PMID: 35099841)

血圧が低かったが導入後に心不全症状や NT-proBNP が改善した HD 症例 (Heyse A, et al: ESC Heart Fail 2019 PMID: 31668014)

サクビトリラートの AUC 3.3 倍 (Ayalasomayajula S, et al: Clin Pharmacokinetics 2017 PMID: 28417439)

CHD 合併 HD 患者に 1/4 量から導入して効果的であった症例 (Feng Y, et al: Medicine (Baltimore) 2022 PMID: 35475805)

100mg×2日の忍容性は高く, HF_rEF, HF_mrEF 患者の心機能を改善 (Feng Z, et al: Blood Purif 2022 PMID: 34753147)

透析患者では ACE-I/ARB に比べ心不全入院リスク上昇と関連 (Hsiao FC, et al: Front Cardiovasc Med 2022 PMID: 35360037)

【PD】50~100mg で NYHA 2-4 の HF_pEF で NT-proBNP 低下 (Fu S, et al: Front Med (Lausanne) 2021 PMID: 34235161)

100mg×2日, 7 日間投与で腸胃限外過量上昇する例がある (Zhang F, et al: Front Med (Lausanne) 2022 PMID: 35721096)

サクビトリラートの PD クリアランス寄与率はわずかで, 常用量適用可 (He Y, et al: Nephrol Dial Transplant 2023 PMID: 36787894)

【保存期 CKD 患者への投与方法】いずれの適応でも ARB と同様の注意にて慎重に適用 (5)

PARADIGM-HF 試験では eGFR 30 未満は除外 (McMurray JJ, et al: N Engl J Med 2014 PMID: 25176015)

eGFR 30 未満でのデータがないが禁忌ではない (1) 腎機能低下によりサクビトリルの活性代謝物濃度が上昇 (1)

CCr 30~50 ではサクビトリラートの AUC が約 2 倍 (1)

CCr 30 未満でサクビトリラートの半減期が約 2 倍に延長し, AUC 2.7 倍 (Ayalasomayajula SP, et al: Eur J Clin Pharmacol 2016 PMID: 27230850)

高度腎障害でサクビトリラートの AUC 2.9 倍 (Ayalasomayajula S, et al: Clin Pharmacokinetics 2017 PMID: 28417439)

ACE 阻害薬使用例では中止からの時間を通常より長くとる必要があるかもしれない (5)

腎機能低下例では増量が困難になりやすいかもしれない (Mapelli M, et al: J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2020 PMID: 32740412)

漸増して CKDG3/4 で腎機能障害の進行なし (Ito S, et al: Hypertens Res 2015 PMID: 25693859)

SBP100 未満, eGFR 30 未満は開始 3 ヶ月間での副作用発現に関するリスク因子であった (Matsumoto S, et al: J Cardiol 2023 PMID: 38000538)

eGFR 30 未満では 24/26mg を 1日 2回投与で開始を検討 (Gori M, et al: Card Fail Rev 2021 PMID: 33889425)

CKD 患者への適用で, ACE-I/ARB に比べ腎保護や心不全入院の減少効果が期待できるが, 血圧低下には注意が必要 [メタ解析] (Zhou W, et al: Int Urol Nephrol 2024 PMID: 37195574)

【特徴】ネプリライシン阻害作用と AngII 受容体拮抗作用による心負荷の軽減作用を有する。尿量が増加するデータはない。ACE-I とは併用禁忌 (切り替え時は 36hr あける)。AngII の分解を阻害するので ARB でブロックできない経路の活性化が発現するかもしれない。

【主な副作用・毒性】血管浮腫, 腎不全, 低血圧, 高 K 血症, ショック, 失神, 血球減少, 低血糖, 間質性肺炎, 皮膚障害, 横紋筋融解症, めまい, 消化器症状など

【安全性に関する情報】 導入期にはAKI や血圧低下に注意 (Peppin KL, et al: J Community Hosp Intern Med Perspect 2020 PMID: 32128057)

ネプリライシンはアミロイドβの分解を担い、脳内での阻害剤としての濃度も十分であるため、潜在的にアミロイド増加の懸念があるが、変化は観察されなかった (Langenickel TH, et al: Br J Clin Pharmacol 2016 PMID: 26663387, Schoenfeld HA, et al: Toxicol Appl Pharmacol 2017 PMID: 28315356) SGLT2 阻害薬との同時開始は避けた方がよいかもしれない (Herbst A, et al: J Geriatr Cardiol 2020 PMID: 33343652)

ARB と同様に AKI への対策が必要 (Quiroga B, et al: Nefrologia 2019 PMID: 31027894)

一過性の腎機能低下が約3割で発生するが、アウトカムには影響しないので継続可 (Masarone D, et al: Curr Med Res Opin 2021 PMID: 33210952)

DM 患者で低血糖が出現することがある (1)

有害事象報告解析では認知症の増加シグナルは検出されていない (Chen C, et al: CNS Neurosci Ther 2023 PMID: 36971193)

RAS 阻害薬と比べて腎イベント発生に差はない (Tan NY, et al: Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2021 PMID: 33997628)

【吸収】 食事により吸収が低下 (Akahori M, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017 PMID: 27324506, Ayalasonmayajula S, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 2016 PMID: 27719743)

【F】 サクビト rilil 60%以上, バルサルタン 23% (1)

【tmax】 バルサルタン 1.6~4.9hr, サクビト rilil 0.5~1.1hr, サクビト rilil ラート 1.8~3.5hr (Gu J, et al: J Clin Pharmacol 2010 PMID: 19934029) サクビト rilil ラートとして 2~3hr (Ayalasonmayajula S, et al: Clin Pharmacokinet 2017 PMID: 28417439)

【代謝】 エステラーゼで代謝され活性体のサクビト rilil ラートを生成 (1) バルサルタンは CYP2C9 で代謝 (1)

【排泄】 尿中未変化体排泄率 サクビト rilil ラートとして約 55%, バルサルタンとして 11% (1) 尿中回収率 52~68%で主にサクビト rilil ラートとして回収 (Flarakos J, et al: Xenobiotica 2016 PMID: 26931777) サクビト rilil ラートとして尿中に 54%回収 (Akahori M, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017 PMID: 27324506)

【t1/2】サクビト rilil ラートとして~12hr (Flarakos J, et al: Xenobiotica 2016 PMID: 26931777) サクビト rilil ラート 9hr (Han Y, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017 PMID: 26961539)

【蛋白結合率】

【Vd】

【MW】 957.99

【透析性】 サクビト rilil, サクビト rilil ラートを含めて除去されない (Feng Z, et al: Blood Purif 2022 PMID: 34753147)

【O/W 係数】

【薬物動態】 加齢によりサクビト rilil ラートの AUC は増大するが、用量調節が必要なほどではない (Gan L, et al: J Clin Pharmacol 2016 PMID: 26073563) 常用量で線形動態 (Flarakos J, et al: Xenobiotica 2016 PMID: 26931777)

【相互作用】 ACE-I 阻害薬と併用禁忌 (1)

トランスポーターに関する評価 (Hanna I, et al: Xenobiotica 2018 PMID: 28281384) シルデナフィル併用で降圧作用が増強する可能性 (Hsiao HL, et al: Clin Pharmacol Ther 2018 PMID: 28599060)

Sacubitrilat 及びバルサルタンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質、サクビト rilil 及び sacubitrilat は OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害 (1)

【肝障害患者への投与方法】 活性体の AUC が 1.9 倍になるため要注意 (Kulmatycki KM, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 2017 PMID: 28737127)

【小児 CKD 患者における報告】

【妊婦・授乳婦への投薬】

【DM 患者での血糖コントロール】

DM 患者の血糖コントロールを改善する可能性 [インスリン導入も少ない可能性] (Seferovic JP, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 2017 PMID: 28330649) ネプリライシンは GLP-1 も基質にする? (Nogue H, et al: Eur J Heart Fail 2019 PMID: 30520545)

【主な臨床報告】

HFrEF (EF40%以下) の CV 死をエナラプリルに比べて 20%減 (N Engl J Med 2014 PMID: 25176015)

HFrEF では ARB よりも優先して適用を考慮 (Riaz M, et al: Pharmacotherapy 2021 PMID: 34170559)

アジア人では少量から導入で良いかもしれない (Hu J, et al: J Cardiovasc Pharmacol 2020 PMID: 33030857)

HFpEF 患者では効果認めず (N Engl J Med 2019 PMID: 31475794)

HFpEF 例でも腎保護作用があるかもしれない (Mc Causland FR, et al: Circulation 2020 PMID: 32845715)

バルサルタン単独よりも降圧効果が強く、NT-proBNP 低下作用が強い (Voors AA, et al: Expert Opin Investig Drugs 2013 PMID: 23663006)

DM のある HFrEF において SGLT2 阻害薬併用は安全に適用でき、心不全入院を減らす (Hsiao FC, et al: Int J Cardiol 2021 PMID: 33587940)

腎保護については RAS 阻害薬と同等 (Tan NY, et al: Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2021 PMID: 33997628)

ダバグリフロジン併用でも心複合エンドポイント改善効果は失われない (Solomon SD, et al: JACC Heart Fail 2020 PMID: 32653447)

HFrEF における RAS 阻害薬のよりよい代替かもしれない (Nielsen EE, et al: Open Heart 2020 PMID: 33257469)

エナラプリルより UACR を増加させたが、eGFR 低下速度を低下させた [RCT] (Damman K, et al: JACC Heart Fail 2018 PMID: 29655829)

日本人 HFrEF ではエナラプリルに比べ CV 死+心不全入院アウトカムに差を認めないが、NT-proBNP が早期に低下、治療の中止は少ないが、低血圧イベントが多い [PARALLEL-HF] (Tsutsui H, et al: Circ J 2021 PMID: 33731544)

増量への忍容性は右室機能が予測因子 (Visco V, et al: ESC Heart Fail 2022 PMID: 35702942)

CKD G3b の HFrEF への適用で利尿が得られ心不全症状の改善を得た症例 (Imamura T, et al: Intern Med 2021 PMID: 34470986)

貧血の改善に関与する可能性 (Robles NR, et al: Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2021 PMID: 32370725)

RAS-I 単独に比べ、急性腎イベントは抑制、eGFR 低下度は抑制するが、慢性腎イベントには効果を認めず (Barbosa CV, et al: Nephrol Dial Transplant 2022 PMID: 35022763)

HF_rEF でエナラプリルに比べ腎機能低下抑制作用を示す (Packer M, et al: Lancet Diabetes Endocrinol 2018 PMID: 29661699)

HF_pEF で DM の有無にかかわらず、バルサルタンよりも腎機能低下抑制作用を示す (Peikert A, et al: Eur J Heart Fail 2022 PMID: 35119183)

ナトリウム利尿ペプチドのうち BNP よりも ANP の上昇を介して作用している (Nogue H, et al: Eur J Heart Fail 2019 PMID: 30520545)

HF_rEF 例への ARNI は ACE-I/ARB よりも予後良好 (Lee WC, et al: Cardiovasc Drugs Ther 2023 PMID: 36609948)

心腎症候群の改善効果も期待できそう (Cheng S, et al: Front Med (Lausanne) 2022 PMID: 35360715)

高齢者や HF_pEF 患者で腎保護が望めるかもしれない (Spannella F, et al: ESC Heart Fail 2020 PMID: 32960491)

腎保護作用はイルベサルタンと同等で血圧低下作用が強いかもしれない (Haynes R, et al: Circulation 2018 PMID: 30002098)

エナラプリルよりも eGFR 低下速度を軽減 (JACC Heart Fail 2018 PMID: 29655829)

AMI 後の CV イベントが ACE-I/ARB 比でリスク低下 (She J, et al: ESC Heart Fail 2021 PMID: 34664407)

尿細管間質の線維化を抑制する [マウス] (Zhang XJ, et al: Diabetol Metab Syndr 2024 PMID: 38341600)

【備考】50mg 錠の半割は推奨していない (物理化学的には可能)。100mg の半割は可能 (1)

慢性心不全・高血圧ともに開始する際には、レセプト摘要欄に、「投与が必要と判断した理由」を記載する。

【更新日】20240413

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。