

原 著

日常診療下での慢性心不全患者および高血圧症患者に対する サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の 安全性プロファイル：市販直後調査より

荒 木 庸 徳¹・三 谷 博 信¹
江 口 駿 介¹・鎗 水 大 介¹
秋 田 真 琴²・森 啓 真³
中 村 有美子³・田 崎 純 子³
真 鍋 寛⁴・家 串 和 真¹

要 旨

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）は、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬である。日常診療下におけるエンレスト錠の副作用などの情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施する目的で、慢性心不全（2020年8月26日～2021年2月25日）および高血圧症（2021年9月27日～2022年3月26日）のそれぞれの適応症に対して6カ月間の市販直後調査を実施した。慢性心不全に対する調査でのノバルティス ファーマ株式会社および大塚製薬株式会社における本剤処方例数に関する社内データによる推定投与患者数は24898例であり、高血圧症に対する調査でのIQVIA/MDV社の診療データベースに基づく推定投与患者数は165000例であった。各調査における副作用の報告件数はそれぞれ850件および455件であり、重篤な副作用はそれぞれ345件および84件であった。医薬品リスク管理計画（RMP）に記載されている安全性検討事項のうち、最も報告件数が多かったのは両適応症ともに低血圧関連副作用（各調

1：ノバルティス ファーマ株式会社 メディカル・アフケアーズ本部 循環器・腎・代謝メディカルフランチャイズ部

2：同 グローバル医薬品開発本部 ペイシェントセーフティ メディカルセーフティ

3：大塚製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ部 循環器腎グループ 4：同 ファーマコヴィジランス部

責任著者連絡先：ノバルティス ファーマ株式会社 メディカル・アフケアーズ本部

循環器・腎・代謝メディカルフランチャイズ部 荒木庸徳

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1丁目23番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー

Tel : 03-6899-8000（代表） E-mail : tsunenori.araki@novartis.com

査それぞれ268件および93件)であり、次いで腎機能障害/腎不全関連副作用(それぞれ45件および19件)であった。その他のRMPの安全性検討事項に関連する副作用の報告件数は、高カリウム血症に関連する副作用がそれぞれ35件および9件、血管浮腫に関連する副作用がそれぞれ5件および4件、脱水に関連する副作用がそれぞれ25件および4件であった。低血圧および腎機能障害/腎不全に関連する副作用の発現時期は投与開始後1カ月以内が多かった。本調査で示された結果からは、新たな安全対策が必要となるような安全性上の懸念は認められなかった。

はじめに

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:以下、本剤)は、ネプリライシン(NEP)阻害作用を持つサクビトリルと、アンジオテンシンⅡタイプ1(AT₁)受容体拮抗作用を持つバルサルタンを1:1のモル比で含有する単一の複合体であり、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)に分類される世界初の薬剤である。本剤は投与後、体内でサクビトリルおよびバルサルタンに解離し、それぞれNEP阻害作用およびAT₁受容体拮抗作用を発揮することで、血管拡張作用、利尿作用、ナトリウム排泄作用、交感神経抑制作用、心肥大抑制作用、抗線維化作用などの多面的な作用を発揮する¹⁾²⁾。本邦では、2020年6月に「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)」を効能および効果として承認され、2021年9月に「高血圧症」の効能追加が承認された。海外では、慢性心不全治療薬として米国およびEUを含む100カ国以上で販売されており、高血圧症治療薬としては2022年9月現在、本邦を含めロシア、中国、シンガポールの4カ国でのみ販売されている。

本剤の慢性心不全に対する有効性の根拠となった臨床試験として、左室駆出率(LVEF)≤35%の慢性心不全患者を対象に、本剤とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬エナラプリルを比較した海外第Ⅲ相試験

PARADIGM-HF³⁾、および国内第Ⅲ相試験PARALLEL-HF⁴⁾がある。PARADIGM-HF試験³⁾において、本剤群はエナラプリル群に比べて複合一次エンドポイント(心血管死または心不全による初回入院)を20%抑制し、全死亡も有意に抑制した。また、日本人を対象に実施されたPARALLEL-HF試験⁴⁾では、エナラプリル群と比較し、本剤群において複合一次エンドポイント(心血管死または心不全による初回入院)に有意差は認めなかったものの、副次評価項目であるN末端プロ脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)の有意な低下が認められた。これらの試験結果を踏まえ、「2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療」(以下、ガイドライン)⁵⁾では、ACE阻害薬〔またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)〕、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)がすでに投与されているLVEFの低下した心不全(HFrEF)において、症状を有する(または効果が不十分である)場合に、ACE阻害薬(またはARB)から本剤への切り替えが推奨クラスⅠ、エビデンスレベルAで記載されている。

一方、本剤は、LVEFの保たれた心不全(HFpEF)に対しても有用である可能性が示されている。LVEF≥45%の慢性心不全患者を対象とした日本人患者を含む海外第Ⅲ相試験PARAGON-HF試験⁶⁾では、ARBであるバルサルタンと比較し、複合一次エンドポイント(心不全入院および心血管死)に関して統

計学的有意差はわずかに認めなかった ($p=0.06$) もの、事前に規定されたサブグループ解析において、一般にHFpEFが多いとされている女性、あるいはLVEF $\leq 57\%$ の患者で一次エンドポイントの有意な低下を認めた。その後のPARADIGM-HF試験とPARAGON-HF試験の併合解析⁷⁾においても、LVEFが正常値より低い (mid-range, 境界型または軽度低下の) 心不全において本剤が効果的であることが示されており、これを踏まえてガイドライン⁵⁾では、利尿薬が投与されているNYHA心機能分類Ⅱ度以上のLVEFが軽度低下した心不全 (HFmrEF) において、ACE阻害薬 (またはARB) から本剤への切り替えを考慮することが推奨クラスⅡa, エビデンスレベルBで記載されている。また、HFpEFに対しても本剤の投与を考慮してよいとしている (推奨クラスⅡb, エビデンスレベルB)。

高血圧症に対する本剤の有効性および安全性を検証した臨床試験としては、軽症または中等症の日本人本態性高血圧患者に本剤またはARBオルメサルタンを8週間投与した国内第Ⅲ相試験A1306試験⁸⁾⁹⁾がある。同試験では、主要評価項目である8週後の平均坐位収縮期血圧のベースラインからの変化量に関して、本剤200mg群のオルメサルタン20mg群に対する優越性が示され、24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) においてもオルメサルタンを上回る24時間持続的な降圧効果が認められた⁸⁾⁹⁾。高血圧症患者に対する本剤の安全性および忍容性は既存のARBと同様であった。

本剤の安全性に関しては、その作用機序から特に、低血圧、腎機能障害、高カリウム血症、血管浮腫、脱水の発現が懸念される。日本人のHFrEF患者を対象としたPARALLEL-HF試験⁴⁾の本剤群における有害事象の発現頻度は、低血圧24.3%、腎機能障害17.1%、脱水15.3%、高カリウム血症11.7%、血管浮腫1.9% (血管浮腫判定委員会が認定された血管浮腫は0件) であり、低血圧および脱水の発現頻度

は同試験のエナラプリル群 (低血圧8.9%、脱水7.1%) よりも高かった。また、PARALLEL-HF試験⁴⁾での低血圧の発現頻度は、海外第Ⅲ相試験PARADIGM-HF試験³⁾における低血圧の発現頻度 (16.7%) と比較して高い傾向にあった。一方、A1306試験を含む国内外の高血圧症患者を対象とした短期比較対照試験8試験の併合解析における本剤単独投与群の有害事象発現頻度は、低血圧関連事象1.8%、腎機能障害関連事象0.5%、高カリウム血症関連事象0.5%、血管浮腫関連事象0.0%、脱水関連事象0.1%であり¹⁰⁾、いずれの事象も対照群に比べて発現頻度が高い傾向は認められなかった。これらの臨床試験成績、ならびにこれらの有害事象が発現し重症化した場合のリスクなどを踏まえて、本剤の医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan, 以下RMP)¹¹⁾では、安全性検討事項として、重要な特定されたりリスクに「低血圧」「腎機能障害/腎不全」「高カリウム血症」「血管浮腫」、ならびに本剤の有効成分であるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある「肝炎」「ショック/失神/意識消失」「無顆粒球症/白血球減少/血小板減少」「間質性肺炎」「低血糖」「横紋筋融解症」「中毒性表皮壊死融解症/皮膚粘膜眼症候群/多形紅斑」「天疱瘡/類天疱瘡」を設定しており、重要な潜在的リスクに「脱水」を設定している。

「市販直後調査」は、新医薬品の販売開始後 (効能・効果の追加時などは承認後) 6カ月間、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起などを行い、適正使用に関する理解を促すとともに、副作用などの情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用などの被害を最小限にすることを主な目的として製造販売業者が実施するものであり、2001年10月の運用開始以来、医薬品の販売開始早期の安全対策において重要な役割を担っている。本剤についても慢性心不全および高血圧症のそれぞれの適応症に対して6カ月間の市販直

後調査（以下、本調査）が実施され、副作用収集状況の最終報告がそれぞれ2021年3月および2022年4月になされた（別表1および2）。本稿では、日常診療下における慢性心不全患者および高血圧症患者に対する本剤の安全性に関する成績として、本調査における副作用発現状況を報告する。また、RMPに記載されている安全性検討事項の中でも特に注目すべき副作用である低血圧、腎機能障害/腎不全、高カリウム血症、血管浮腫、脱水に焦点を当てて報告する。

I 調査方法

本調査は、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第135号）」に則り、慢性心不全および高血圧症のそれぞれの適応症に対して6カ月 にわたり実施した。本剤の用法および用量は、慢性心不全では「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」、高血圧症では「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」である¹²⁾。調査実施期間は、慢性心不全については販売開始日である2020年8月26日から2021年2月25日まで、高血圧症については効能または効果の製造販売承認事項一部変更承認日である2021年9月27日から2022年3月26日までとした。推定投与患者数は、慢性心不全の調査ではノバルティス ファーマ株式会社および大塚製薬株式会社における本剤処方例数

に関する社内データ（発売後から2021年2月末の集計）から算出し、高血圧症の調査ではIQVIA/MDV（メディカル・データ・ビジョン）社の診療データベースに基づき算出した。

慢性心不全に対する調査では、本剤の納入予定または納入が確認された医療機関の処方医および薬剤師に対し、ノバルティス ファーマ株式会社および大塚製薬株式会社の医薬情報担当者（以下、MR）が本調査への協力依頼および安全管理情報の提供・収集などを行った。納入前に協力依頼を実施後、納入後2カ月間は概ね2週間に1回の頻度で、その後は概ね1カ月に1回の頻度で実施した。高血圧症に対する調査では、効能追加後の市販直後調査であることから、承認時点ですでに本剤が納入されている医療機関、および承認後新たに納入予定または納入が確認された医療機関のうち、追加効能に対して本剤が処方される医療機関の処方医または薬剤師に対し、MRが本調査への協力依頼および安全管理情報の提供・収集などを行った。承認時点ですでに本剤が納入されている医療機関には承認後2週間以内、それ以外の医療機関には納入前に実施後、承認後2カ月間は概ね2週間に1回、その後は概ね1カ月に1回の頻度で実施した。

本調査では、調査期間中に医療機関から自発的に報告された、本剤との因果関係が否定できない有害事象（因果関係が不明な事象も含む）を副作用として収集した。副作用を発現した患者における本剤の投与量、副作用発現時期、副作用の重篤度および転帰などの情報も併せて収集した。副作用名はMedDRA（ICH国際医薬用語集）Ver. 23.1（慢性心不全）およびVer. 24.1（高血圧症）の基本語に読み替えて集計した。1症例で複数の副作用を発現している場合、それぞれの副作用としてカウントした。重篤な副作用は、①死亡の発生のうち、本剤の副作用によると疑われるもの、②障害、③死亡または障害につながるおそれのある症例、④治療のために病院または診療所

表1 調査概要

	慢性心不全	高血圧症*
調査対象医療機関数	7895施設	20978施設
推定投与患者数	24898例	165000例
調査実施期間	2020年8月26日～2021年2月25日	2021年9月27日～2022年3月26日

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

への入院または入院期間の延長が必要とされる症例（③に掲げる事項を除く）、⑤①から④までに掲げる症例に準じて重篤である症例、⑥後世代における先天性の疾病または異常、に該当すると医師または企業が判断した事象、とした。

Ⅱ 結 果

1. 副作用発現状況

慢性心不全に対する調査では、調査対象医療機関は7895施設であり、推定投与患者数は24898例であった。高血圧症に対する調査では、調査対象医療機関は20978施設であり、IQVIA/MDV社の診療データベースに基づく推定投与患者数は165000例であった（表1）。なお、高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれている。

慢性心不全に対する調査では、調査実施期間中に850件の副作用が報告され、このうち重篤な副作用は345件であった（表2、別表1）。高血圧症に対する調査では、調査実施期間中に455件の副作用が報告され、このうち重篤な副作用は84件であった〔表3、別表2-(1)、2-(2)〕。両適応症ともに、最も多かったRMPの安全性検討事項に関連する副作用は低血圧関連副作用であり、次いで腎機能障害/腎不全関連副作用であった〔表2、3、別表2-(2)〕。

低血圧関連副作用は、慢性心不全に対する

調査では268件報告され、うち重篤な副作用は75件であった（表2）。高血圧症に対する調査では93件報告され、うち重篤な副作用は3件であった〔表3、別表2-(2)〕。

腎機能障害/腎不全関連副作用は、慢性心不全に対する調査では45件報告され、うち重篤な副作用は45件であった（表2）。高血圧症に対する調査では19件報告され、うち重篤な副作用は19件であった〔表3、別表2-(2)〕。

高カリウム血症に関連する副作用は、慢性心不全に対する調査では35件報告され、うち重篤な副作用は19件であった（表2）。高血圧症に対する調査では9件報告され、うち重篤な副作用は5件であった〔表3、別表2-(2)〕。

血管浮腫に関連する副作用は、慢性心不全に対する調査では5件報告され、うち重篤な副作用は5件であった（表2）。高血圧症に対する調査では4件報告され、うち重篤な副作用は4件であった〔表3、別表2-(2)〕。

脱水に関連する副作用は、慢性心不全に対する調査では25件報告され、うち重篤な副作用は2件であった（表2）。高血圧症に対する調査では4件報告され、うち重篤な副作用は0件であった〔表3、別表2-(2)〕。

上記以外の重要な特定されたリスク/重要な潜在的リスクとして、慢性心不全に対する調査では、肝炎10件、ショック/失神/意識消失11件、間質性肺炎2件、低血糖1件が報告された（表2）。また、高血圧症に対する調査では、肝炎6件、ショック/失神/意識消失6

表2 市販後調査における副作用発現状況（慢性心不全）

副作用		発現件数 (件)	重篤 (件)
副作用全体		850	345
重要な 特定された リスク	低血圧	268	75
	低血圧	157	45
	血圧低下	65	25
	浮動性めまい	31	0
	収縮期血圧低下	7	3
	起立性低血圧	4	2
	体位性めまい	2	0
	コントロール不良の血圧	1	0
	血圧変動	1	0
	腎機能障害/腎不全	45	45
	腎機能障害	39	39
	腎不全	3	3
	急性腎障害	2	2
	腎前性腎不全	1	1
	高カリウム血症	35	19
	血中カリウム増加	18	3
	高カリウム血症	17	16
	血管浮腫	5	5
	肝炎	10	1
	肝機能異常	7	1
	肝障害	1	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0
	ショック/失神/意識消失	11	11
	失神	4	4
	意識消失	3	3
	意識レベルの低下	2	2
	ショック	1	1
	意識変容状態	1	1

(表つづく)

(表のつづき)

	副作用	発現件数 (件)	重篤 (件)
	無顆粒球症/白血球減少/血小板減少	0	0
	間質性肺炎	2	2
	間質性肺疾患	2	2
	低血糖	1	0
	低血糖	1	0
	横紋筋融解症	0	0
	中毒性表皮壊死融解症/皮膚粘膜眼症候群/多形紅斑	0	0
	天疱瘡/類天疱瘡	0	0
重要な 潜在的 リスク	脱水	25	2
	脱水	24	2
	口渇	1	0

件、無顆粒球症/白血球減少/血小板減少1件、低血糖1件、横紋筋融解症1件、天疱瘡/類天疱瘡1件が報告された〔表3、別表2-(2)〕。

2. 低血圧関連副作用の詳細

慢性心不全に対する調査では、低血圧関連副作用268件のうち、87件が投与開始後30日以内に発現していた（発現日不明162件）（表4）。転帰は、回復101件、軽快25件、未回復9件、死亡2件、不明131件であった（表5）。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 55件、100mg 139件、200mg 30件、300mg 0件、400mg 5件、不明または該当なし39件であった（表6）。

高血圧症に対する調査では、低血圧関連副作用93件のうち、19件が投与開始後30日以内に発現していた（発現日不明71件）〔表4、別表2-(4)〕。転帰は、回復34件、軽快9件、未回復2件、死亡0件、不明48件であった〔表5、別表2-(5)〕。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 2件、100mg 19件、200mg 49件、300mg 1件、400mg 3件、不明または該当なし19件であった〔表6、別表2-(3)〕。

3. 腎機能障害/腎不全関連副作用の詳細

慢性心不全に対する調査では、腎機能障害/腎不全関連副作用45件のうち、17件が投与開始30日以内に発現していた（発現日不明23件）（表4）。転帰は、回復13件、軽快7件、未回復5件、死亡2件、不明18件であった（表5）。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 10件、100mg 23件、200mg 6件、300mg 0件、400mg 0件、不明または該当なし6件であった（表6）。

高血圧症に対する調査では、腎機能障害/腎不全関連副作用19件のうち、3件が投与開始30日以内に発現していた（発現日不明14件）〔表4、別表2-(4)〕。転帰は、回復3件、軽快3件、未回復3件、死亡1件、不明9件であった〔表5、別表2-(5)〕。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 0件、100mg 4件、200mg 7件、300mg 0件、400mg 4件、不明または該当なし4件であった〔表6、別表2-(3)〕。

4. 高カリウム血症関連副作用の詳細

慢性心不全に対する調査では、高カリウム

表3 市販後調査における副作用発現状況（高血圧症*）

副作用		発現件数 (件)	重篤 (件)
副作用全体		455	84
重要な 特定された リスク	低血圧	93	3
	浮動性めまい	41	0
	血圧低下	34	3
	低血圧	9	0
	体位性めまい	4	0
	起立性低血圧	2	0
	収縮期血圧低下	1	0
	不安定血圧	1	0
	血圧変動	1	0
	腎機能障害/腎不全	19	19
	腎機能障害	16	16
	腎不全	3	3
	高カリウム血症	9	5
	血中カリウム増加	5	1
	高カリウム血症	4	4
	血管浮腫	4	4
	血管浮腫	4	4
	肝炎	6	1
	肝障害	2	1
	薬物性肝障害	1	0
	肝機能異常	1	0
	肝機能検査異常	1	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0
	ショック/失神/意識消失	6	6
	失神	4	4
	意識消失	2	2
	無顆粒球症/白血球減少/血小板減少	1	1
	無顆粒球症	1	1
	間質性肺炎	0	0
	低血糖	1	0
	低血糖	1	0

（表つづく）

(表のつづき)

副作用		発現件数 (件)	重篤 (件)
	横紋筋融解症	1	1
	横紋筋融解症	1	1
	中毒性表皮壊死融解症/皮膚粘膜眼症候群/多形紅斑	0	0
	天疱瘡/類天疱瘡	1	1
	類天疱瘡	1	1
重要な 潜在的 リスク	脱水	4	0
	脱水	2	0
	口渇	1	0
	口内乾燥	1	0

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

表4 市販直後調査における副作用発現時期

リスク（慢性心不全/高血圧症）		慢性心不全					高血圧症*				
		7日 以内	8～ 15日	16～ 30日	31日 以降	不明	7日 以内	8～ 15日	16～ 30日	31日 以降	不明
重要な 特定された リスク	低血圧（268/93）	54	18	15	19	162	7	5	7	3	71
	腎機能障害/腎不全（45/19）	8	6	3	5	23	1	2	—	2	14
	高カリウム血症（35/9）	4	3	—	5	23	—	—	2	3	4
	血管浮腫（5/4）	—	—	—	2	3	1	—	1	—	2
	肝炎（10/6）	—	—	—	—	10	—	—	1	3	2
	ショック/失神/意識消失 （11/6）	4	—	2	—	5	2	1	—	1	2
	無顆粒球症/白血球減少/ 血小板減少（0/1）	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	間質性肺炎（2/0）	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—
	低血糖（1/1）	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—
	横紋筋融解症（0/1）	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
	中毒性表皮壊死融解症/ 皮膚粘膜眼症候群/ 多形紅斑（0/0）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	天疱瘡/類天疱瘡（0/1）	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
重要な 潜在的 リスク	脱水（25/4）	4	1	—	3	17	—	1	—	—	3

(件)

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

表5 市販直後調査における副作用の転帰

リスク（慢性心不全/高血圧症）		慢性心不全					高血圧症*				
		回復	軽快	未回復	死亡	不明	回復	軽快	未回復	死亡	不明
重要な 特定された リスク	低血圧（268/93）	101	25	9	2	131	34	9	2	—	48
	腎機能障害/腎不全（45/19）	13	7	5	2	18	3	3	3	1	9
	高カリウム血症（35/9）	10	7	1	—	17	1	1	—	—	7
	血管浮腫（5/4）	3	1	1	—	—	2	1	—	—	1
	肝炎（10/6）	1	3	1	—	5	1	2	1	—	2
	ショック/失神/意識消失（11/6）	7	—	—	1	3	6	—	—	—	—
	無顆粒球症/白血球減少/ 血小板減少（0/1）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	間質性肺炎（2/0）	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—
	低血糖（1/1）	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
	横紋筋融解症（0/1）	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	中毒性表皮壊死融解症/ 皮膚粘膜眼症候群/ 多形紅斑（0/0）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	天疱瘡/類天疱瘡（0/1）	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
重要な 潜在的 リスク	脱水（25/4）	6	1	16	—	2	1	—	—	—	3

（件）

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

血症関連副作用35件の転帰は、回復10件、軽快7件、未回復1件、死亡0件、不明17件であった（表5）。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 4件、100mg 18件、200mg 2件、300mg 0件、400mg 4件、不明または該当なし7件であった（表6）。

高血圧症に対する調査では、高カリウム血症関連副作用9件の転帰は、回復1件、軽快1件、未回復0件、死亡0件、不明7件であった〔表5、別表2-(5)〕。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 2件、100mg 1件、200mg 4件、300mg 0件、400mg 1件、不明または該当なし1件であった〔表6、別表2-(3)〕。

5. 血管浮腫関連副作用の詳細

慢性心不全に対する調査では、血管浮腫関連副作用5件の転帰は、回復3件、軽快1件、未回復1件、死亡0件、不明0件であった（表5）。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 2件、100mg 2件、200mg 0件、300mg 0件、400mg 0件、不明または該当なし1件であった（表6）。

高血圧症に対する調査では、血管浮腫関連副作用4件の転帰は、回復2件、軽快1件、未回復0件、死亡0件、不明1件であった〔表5、別表2-(5)〕。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 0件、100mg 0件、200mg 3件、300mg 0件、400mg 1件、不明または

表6 市販直後調査における副作用発現時の1日あたりの投与量

リスク (慢性心不全/高血圧症)		慢性心不全						高血圧症*					
		50mg	100mg	200mg	300mg	400mg	不明 または 該当なし	50mg	100mg	200mg	300mg	400mg	不明 または 該当なし*
重要な 特定された リスク	低血圧 (268/93)	55	139	30	－	5	39	2	19	49	1	3	19
	腎機能障害/腎不全 (45/19)	10	23	6	－	－	6	－	4	7	－	4	4
	高カリウム血症 (35/9)	4	18	2	－	4	7	2	1	4	－	1	1
	血管浮腫 (5/4)	2	2	－	－	－	1	－	－	3	－	1	－
	肝炎 (10/6)	－	6	2	－	1	1	－	3	2	－	－	1
	ショック/失神/意識消失 (11/6)	2	5	2	－	－	2	－	2	4	－	－	－
	無顆粒球症/白血球減少/ 血小板減少 (0/1)	－	－	－	－	－	－	－	－	1	－	－	－
	間質性肺炎 (2/0)	－	2	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	低血糖 (1/1)	－	－	1	－	－	－	－	－	1	－	－	－
	横紋筋融解症 (0/1)	－	－	－	－	－	－	－	1	－	－	－	－
重要な 潜在的 リスク	中毒性表皮壊死融解症/ 皮膚粘膜眼症候群/ 多形紅斑 (0/0)	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	天疱瘡/類天疱瘡 (0/1)	－	－	－	－	－	－	－	1	－	－	－	－
	脱水 (25/4)	2	12	3	－	2	6	－	1	2	－	－	1

(件)

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

※：投与中止後の発現

該当なし0件であった〔表6, 別表2-(3)〕。

6. 脱水関連副作用の詳細

慢性心不全に対する調査では、脱水関連副作用25件の転帰は、回復6件、軽快1件、未回復16件、死亡0件、不明2件であった(表5)。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 2件、100mg 12件、200mg 3件、300mg 0件、400mg 2件、不明または該当なし6件であった(表6)。

高血圧症に対する調査では、脱水関連副作用4件の転帰は、回復1件、軽快0件、未回復0件、死亡0件、不明3件であった〔表5, 別表2-(5)〕。副作用発現時の本剤の投与量別の発現件数は、50mg 0件、100mg 1件、200mg 2件、300mg 0件、400mg 0件、不明または該当なし1件であった〔表6, 別表2-(3)〕。

Ⅲ 考 察

本調査では、日常診療下での慢性心不全患者および高血圧症患者における本剤の副作用などの情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施するために、それぞれの適応症について販売開始後6カ月間の副作用発現状況を収集した。本調査結果は、本邦において初めて公表される本剤の使用実態下の安全性データとなる。6カ月間の調査実施期間において、慢性心不全に対する調査では850件、高血圧症に対する調査では455件の副作用が報告され、このうち重篤な副作用はそれぞれ345件および84件であった。両適応症ともに、RMPに記載されている安全性検討事項のうち、最も報告件数が多かったのは低血圧に関連する副作用であり、次いで腎機能障害/腎不全に関連する副作用であった。

本剤は、RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System) の抑制およびNEP阻害による降圧作用を有することから、副作用として低血圧が発現する可能性がある。本調査では、慢性心不全および高血圧症に対する

調査において、それぞれ268件および93件の低血圧関連副作用が報告された。本調査において、低血圧を発現した患者の転帰は、大部分が回復または軽快であったが、慢性心不全に対する調査では死亡例が2例報告された。本剤投与時の低血圧関連有害事象の発現頻度については、慢性心不全を対象とした国内第Ⅲ相試験PARALLEL-HF試験において37.8%、海外第Ⅲ相試験PARADIGM-HF試験において24.4%、国内外の高血圧症患者を対象とした短期比較対照試験8試験の併合解析における本剤単独投与群で1.8%と報告されている¹³⁾。本調査では、本剤の正確な投与患者数が不明であり、発現頻度を算出できないため、これらの臨床試験との比較はできない。低血圧の発現時期については、慢性心不全を対象とした国内外の第Ⅲ相試験では、治療開始後1カ月間および増量時に多く発現する傾向が認められている¹⁴⁾。本調査においても低血圧の発現時期としては投与開始後1カ月以内が多かったことから、この期間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が求められる。また、高血圧症の臨床試験においては、投与30日以内に有害事象が多く発現しているという報告はないが、投与初期においては低血圧などの有害事象の発現の可能性を否定できないため、投与にあたっては、慢性心不全患者と同様、十分に注意が必要である。特に、臨床試験では、高齢者や腎機能低下例、MRAを含む利尿薬と本剤の併用例で低血圧関連有害事象が多く発現しており¹⁴⁾、注意を要する。

本剤は、RAAS抑制作用を有することから、腎の自動調節能を変化させ、腎機能の低下を引き起こす可能性がある。本調査における腎機能障害/腎不全関連副作用の報告件数は、慢性心不全および高血圧症に対する調査において、それぞれ45件および19件であった。本剤投与時の腎機能障害に関連する有害事象の発現頻度は、PARALLEL-HF試験において25.2%、PARADIGM-HF試験において16.2%、

高血圧症を対象とした短期比較対照試験8試験の併合解析の本剤単独投与群において0.5%と報告されている¹³⁾。慢性心不全を対象とした臨床試験では、腎機能障害/腎不全関連副作用は投与開始後1カ月間に多く発現する傾向が認められているが¹⁴⁾、この傾向は本調査においても同様であった。この時期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が重要であり、特に高齢者や腎機能低下例、MRAを含む利尿薬と本剤の併用例では注意が必要である。

本剤投与時には、本剤の有するNEP阻害作用により、ブラジキニンの分解が阻害され、血管浮腫が発現する可能性がある。一方、本剤のRAAS抑制作用の血管浮腫発現への関与については明らかにされていない。本調査での血管浮腫に関連する副作用の報告件数は、慢性心不全および高血圧症に対する調査においてそれぞれ5件および4件であった。

本調査における高カリウム血症に関連する副作用の報告件数は、慢性心不全および高血圧症に対する調査において、それぞれ35件および9件であった。また、脱水に関連する副作用の報告件数は、慢性心不全および高血圧症に対する調査において、それぞれ25件および4件であった。

上記以外の重要な特定されたりスク/重要な潜在的リスクについては、慢性心不全を対象とした調査において肝炎10件、ショック/失神/意識消失11件、間質性肺炎2件、低血糖1件が報告され、高血圧症を対象とした調査において肝炎6件、ショック/失神/意識消失6件、無顆粒球症/白血球減少/血小板減少1件、低血糖1件、横紋筋融解症1件、天疱瘡/類天疱瘡1件が報告されたが、いずれも頻度は低かった。

以上のように、本調査で示された結果からは、RMPに記載されている重要な特定されたりスクおよび重要な潜在的リスクについて著しい発現傾向の変化は認められず、新たな安

全対策が必要となる安全性上の懸念は認められなかった。本調査において報告件数の多かった低血圧関連副作用および腎機能障害/腎不全関連副作用については、すでに添付文書や医療従事者向け資材、患者向け資材に重要な情報を記載して注意喚起を行っているが、今後も引き続き注意喚起を継続していく必要があると考えられた。

本報告の限界として、本調査は、医療機関からの自発的な報告をもとにした副作用発現状況の集計であり、安全性対策のために活用する前提であることから、副作用を発現した個々の症例について本剤の使用範囲や切り替えの背景などの詳細な情報を入手できなかったことが挙げられる。また本調査は、本剤が投与された全例を対象とした調査ではないため副作用の正確な発現頻度は不明であることや、本剤との因果関係が不明な事象も含まれる可能性があることに留意が必要である。なお、本調査報告はあくまで調査終了時点の結果であり、その後の情報の更新により本論文公表時にはデータが変更する可能性がある。

結 論

日常診療下での慢性心不全患者および高血圧症患者における本剤の副作用などの情報を迅速に収集し、必要な安全対策を検討することを目的として、それぞれの適応症について6カ月間の市販直後調査を実施した。その結果、慢性心不全、高血圧症のいずれの適応症においても、RMPに記載された安全性検討事項である低血圧、腎機能障害/腎不全、高カリウム血症、血管浮腫、脱水などの副作用が報告されたものの、新たな安全対策が必要となる安全性上の懸念は認められなかった。本剤の国内での使用経験は限られていることから、今後も引き続き安全性情報を収集し、継続的評価を行うことで、本剤の適正使用を推進していきたい。

＜謝辞＞

原稿を書き終えるにあたり、本調査にご協力いただき、データをご提供いただきました医療機関ならびに関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。本論文の作成にあたり、執筆の支援をいただいたEMC株式会社 夏目和明氏、佐々木裕美氏に御礼申し上げます。

利益相反

本調査は、ノバルティス ファーマ株式会社および大塚製薬株式会社が実施した。本論文の作成は、ノバルティス ファーマ株式会社および大塚製薬株式会社の資金提供の元、EMC株式会社が支援した。

荒木庸徳、三谷博信、江口駿介、鎌水大介、家串和真、秋田真琴はノバルティス ファーマ株式会社社員であり、森 啓真、中村有美子、田崎純子、真鍋寛は大塚製薬株式会社社員である。

引用文献

- 1) Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696 : a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012 ; **9** : e131-139.
- 2) Volpe M, Carovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure : from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond).* 2016 ; **130** : 57-77.
- 3) McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 ; **371** : 993-1004.
- 4) Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction—Results from the PARALLEL-HF study. *Circ J.* 2021 ; **85** : 584-594.
- 5) 日本循環器学会、日本心不全学会、日本胸部外科学会ほか；合同研究班参加学会・研究班編。

日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療。

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf (2022年9月閲覧)

- 6) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 ; **381** : 1609-1620.
- 7) Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation.* 2020 ; **141** : 352-361.
- 8) Rakugi H, Kario K, Yamaguchi M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension : a randomized, double-blind, multicenter study. *Hypertens Res.* 2022 ; **45** : 824-833.
- 9) ノバルティス ファーマ株式会社 社内資料：国内第Ⅲ相試験（A1306試験）（2021年9月27日承認，CTD2.7.6.4.1.4）
- 10) ノバルティス ファーマ株式会社 社内資料：エンレスト®錠100mg，200mg 臨床的安全性（高血圧症，CTD2.7.4.2.1.5）
- 11) ノバルティス ファーマ株式会社. エンレスト®錠50mg/100mg/200mgに係る医薬品リスク管理計画書.
- 12) ノバルティス ファーマ株式会社. エンレスト®錠50mg/100mg/200mg 添付文書，2021年9月改訂（第4版）.
- 13) ノバルティス ファーマ株式会社 社内資料：エンレスト®錠 臨床的安全性（慢性心不全，CTD2.7.4.2.1.5.1）
- 14) ノバルティス ファーマ株式会社. エンレスト®錠を適正にご使用いただくために 慢性心不全. 2021年11月作成.
https://www.drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/enr/te/te_enr_202111.pdf (2022年9月閲覧)

**Safety Profile of Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate in Chronic Heart Failure Patients and Hypertensive Patients in Routine Clinical Practice :
Based on Early Post-marketing Phase Vigilance**

Tsunenori Araki¹, Hironobu Mitani¹, Shunsuke Eguchi¹, Daisuke Yarimizu¹,
Makoto Akita², Hiromasa Mori³, Yumiko Nakamura³, Junko Tasaki³,
Kan Manabe⁴ and Kazuma Iekushi¹

1 : *Cardio-Renal-Metabolism Franchise Dept., Medical Division, Novartis Pharma K.K.*

2 : *Medical Safety, Patient Safety, Global Drug Development, Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan*

3 : *Cardiology/Nephrology Group, Medical Affairs, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

4 : *Pharmacovigilance Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

Corresponding author : Tsunenori Araki

Cardio-Renal-Metabolism Franchise Dept., Medical Division, Novartis Pharma K.K.

1-23-1 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-6333, Japan

Tel : + 81-3-6899-8000 E-mail : tsunenori.araki@novartis.com

Abstract

Sacubitril valsartan sodium hydrate tablets (Entresto[®] tablets : sacubitril valsartan) is an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. Following its approval in Japan, early post-marketing phase vigilance (EPPV) was commenced to promote proper use of new drugs, detect adverse drug reactions (ADRs) and take safety measures. In accordance with the Risk Management Plan (RMP), 6-month EPPV was conducted at all medical institutions to which the drug was delivered. Safety information was collected and tabulated for the indications chronic heart failure (CHF) (August 26, 2020-February 25, 2021) and hypertension (September 27, 2021-March 26, 2022). Safety was evaluated in terms of ADRs and five safety specifications listed in the RMP (hypotension, renal dysfunction/renal failure, hyperkalemia, angioedema, and dehydration). An estimated 24898 and 165000 patients received sacubitril valsartan for CHF and hypertension, respectively. Overall, 850 ADRs (345 serious) and 455 ADRs (84 serious) were reported for CHF and hypertension, respectively. The most common RMP-related ADRs in patients with CHF and hypertension were related to hypotension (268 and 93, respectively) and renal dysfunction/renal failure (45 and 19, respectively). The majority of hypotension- and renal dysfunction/renal failure-related ADRs occurred within 1 month after starting treatment. ADRs related to hyperkalemia, angioedema, and dehydration were also reported in patients with CHF (35, 5, and 25, respectively) and hypertension (9, 4, and 4, respectively). No new serious safety specifications were reported. In conclusion, no new significant safety findings requiring further safety measures for using sacubitril valsartan in patients with CHF or hypertension were identified.

(次ページより別表1～2を掲載)

別表1 エンレスト錠 市販直後調査における副作用収集状況（慢性心不全）

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
一般・全身障害および投与部位の状態	30	30	35	38	64	68
乾燥症				1		1
低体温		1				1
体調不良				3		3
倦怠感				6		6
全身健康状態悪化				1		1
口渇				1		1
末梢性浮腫				6		6
末梢腫脹				1		1
死亡		18				18
浮腫		2		6		8
無力症				1		1
状態悪化		3				3
異常感				4		4
疲労				1		1
発熱		1		2		3
突然死		3				3
胸痛		1				1
脂肪組織減少				1		1
薬物相互作用		1				1
顔面浮腫				4		4
代謝および栄養障害	23	24	36	36	57	60
コントロール不良の糖尿病		1				1
マラスムス		2				2
低カリウム血症		2				2
低ナトリウム血症				4		4
低血糖				1		1
栄養補給障害				2		2
脱水		2		22		24
食欲減退		1		3		4
食物拒否				1		1
高カリウム血症		16		1		17
高尿酸血症				2		2

（表つづく）

(表のつづき)

器官別大分類	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
副作用名 ^(注1)	例	件	例	件	例	件
傷害、中毒および処置合併症	7	8	7	7	13	15
大腿骨骨折		1				1
未承認の適応に対する製品使用				1		1
熱中症				1		1
硬膜下血腫		1				1
禁忌製品使用				1		1
転倒		2		4		6
骨折		4				4
先天性、家族性および遺伝性障害	2	2			2	2
左室流出路閉塞		1				1
心房中隔欠損症		1				1
内分泌障害	2	2			2	2
甲状腺機能低下症		2				2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	17	17	18	32	35
労作性呼吸困難				1		1
呼吸停止		1				1
呼吸困難		3		2		5
呼吸抑制		1				1
呼吸障害		1				1
咳嗽				8		8
咽頭浮腫				1		1
喀痰増加				1		1
慢性閉塞性肺疾患		1				1
痰貯留		1				1
窒息		2				2
肺水腫		1				1
胸水		1		3		4
血胸		1				1
誤嚥性肺炎		2				2
間質性肺疾患		2				2
鼻出血				1		1
鼻部不快感				1		1

(表つづく)

〔別表1 エンレスト錠 市販直後調査における副作用収集状況（慢性心不全）のつづき〕

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
心臓障害	42	52	7	7	47	59
うっ血性心不全		1				1
ストレス心筋症				1		1
上室性期外収縮				1		1
不整脈		1				1
僧帽弁閉鎖不全症		2				2
動悸		1		2		3
完全房室ブロック		1				1
徐脈		1				1
心サルコイドーシス		1				1
心不全		7				7
心停止		2				2
心室性頻脈		4				4
心房細動		10				10
心拡大				1		1
心筋梗塞		4				4
心肺停止		3				3
心血管障害		1				1
心障害		1				1
急性心不全		6				6
急性心筋梗塞		2				2
慢性心不全		1				1
狭心症		2				2
虚血性心筋症		1				1
頻脈				2		2
感染症および寄生虫症	13	18	3	3	16	21
サルモネラ症		1				1
ブドウ球菌感染		1				1
医療機器関連感染		1				1
尿路感染		1		1		2
感染		1				1
敗血症		2				2
敗血症性ショック		1				1
気管支炎				1		1

(表つづく)

(表のつづき)

器官別大分類	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
副作用名 ^(注1)	例	件	例	件	例	件
(感染症および寄生虫症のつづき)						
肺炎		4				4
腎盂腎炎		2				2
菌血症		1				1
虫垂炎		1				1
蜂巣炎		2				2
COVID-19				1		1
皮膚および皮下組織障害	7	7	33	36	38	43
そう痒症				11		11
冷汗				1		1
多汗症				2		2
水疱				1		1
湿疹				2		2
発疹				9		9
皮膚びらん				1		1
紅斑				2		2
脂漏性皮膚炎				1		1
脱毛症				3		3
蕁麻疹		2		2		4
薬疹				1		1
血管浮腫		5				5
眼障害	1	1	5	6	6	7
後天性色覚異常				1		1
眼そう痒症				1		1
眼窩周囲浮腫				1		1
眼部腫脹				1		1
網膜出血		1				1
視力障害				2		2
神経系障害	14	16	43	44	56	60
パーキンソニズム		1		1		2
体位性めまい				2		2
傾眠				3		3
味覚消失				1		1
失神		4				4

(表つづく)

〔別表1 エンレスト錠 市販直後調査における副作用収集状況（慢性心不全）のつづき〕

器官別大分類 副作用名^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
(神経系障害のつづき)						
意識レベルの低下		2			2	
意識変容状態		1			1	
意識消失		3			3	
感覚鈍麻				2	2	
振戦				1	1	
浮動性めまい				31	31	
脳梗塞		3			3	
脳血管発作		1			1	
記憶障害				1	1	
認知症		1			1	
頭痛				2	2	
筋骨格系および結合組織障害	2	2	7	7	8	9
リウマチ性障害				1	1	
四肢不快感		1		1	2	
筋力低下				2	2	
筋拘縮		1			1	
筋骨格硬直				1	1	
背部痛				2	2	
精神障害	2	2	5	5	7	7
ストレス				1	1	
不安				1	1	
中期不眠症				1	1	
悪夢				1	1	
抑うつ症状				1	1	
精神障害		1			1	
譫妄		1			1	
肝胆道系障害	1	1	7	7	8	8
肝機能異常		1		6	7	
肝障害				1	1	
胃腸障害	7	8	28	32	34	40
イレウス		1			1	
メレナ		1			1	
上部消化管出血		1			1	

(表つづく)

(表のつづき)

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
(胃腸障害のつづき)						
下痢		1		3		4
便秘				1		1
口唇腫脹				1		1
口腔内不快感				1		1
嘔吐		1		3		4
嚥下障害		1		4		5
悪心				10		10
排便困難				1		1
歯肉腫脹				1		1
胃腸出血		1				1
腸管拡張症				1		1
腸間膜動脈閉塞				1		1
腸間膜血栓症		1				1
腹痛				2		2
腹部膨満				1		1
軟便				2		2
腎および尿路障害	50	50	12	12	62	62
乏尿				1		1
夜間頻尿				4		4
尿閉		2				2
急性腎障害		2				2
慢性腎臓病		2				2
排尿困難				1		1
腎不全		3				3
腎前性腎不全		1				1
腎動脈狭窄症		1				1
腎機能障害		39				39
尿蛋白				1		1
頻尿				5		5
臨床検査	45	49	109	122	150	171
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1		1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1		1
ヘマトクリット増加				1		1

(表つづく)

〔別表1 エンレスト錠 市販直後調査における副作用収集状況（慢性心不全）のつづき〕

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
(臨床検査のつづき)						
ヘモグロビン減少			1		1	
体重増加		2	4		6	
体重減少			3		3	
収縮期血圧上昇	1				1	
収縮期血圧低下	3		4		7	
好酸球数増加			1		1	
尿量増加			2		2	
尿量減少			2		2	
白血球数減少		2	1		3	
糸球体濾過率減少			2		2	
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加			8		8	
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント減少			1		1	
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加			4		4	
脳性ナトリウム利尿ペプチド減少			1		1	
血中カリウム増加	3		15		18	
血中カリウム減少	2				2	
血中クレアチニン増加	3		15		18	
血中ナトリウム増加	1				1	
血中ナトリウム減少	1				1	
血中ブドウ糖減少			3		3	
血中尿素増加			6		6	
血圧上昇	4		2		6	
血圧低下	25		40		65	
血小板数減少	1		1		2	
血液検査異常			2		2	
酸素飽和度低下	1				1	
駆出率減少			1		1	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1			1	1
骨髓異形成症候群		1				1
血液およびリンパ系障害	4	4	2	2	6	6
腎性貧血		1				1
貧血		3		2		5

(表つづく)

(表のつづき)

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
血管障害	50	51	123	123	173	174
ほてり				1		1
コントロール不良の血圧				1		1
ショック		1				1
不安定血圧				1		1
低血圧		45		112		157
内出血		1				1
出血		1				1
末梢冷感				1		1
血圧変動				1		1
血行不全				1		1
起立性低血圧		2		2		4
高血圧		1		3		4
発現数	263	345	411	505	611	850

調査対象医療機関数：7895施設
調査実施期間：2020年8月26日～2021年2月25日

注1)：副作用名は、MedDRA（ICH国際医薬用語集）Ver. 23.1の基本語（PT）で記載。

注2)：例数については、重篤例と非重篤例が重複している場合がある。

別表2-(1) エンレスト錠 市販直後調査における副作用収集状況（高血圧症*）

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	35	44	36	45
不快感				2		2
体調不良				6		6
倦怠感				5		5
口渴				1		1
末梢性浮腫				3		3
歩行障害				2		2
死亡		1				1
浮腫				9		9
無力症				2		2
異常感				5		5
異物感				1		1
発熱				1		1
胸部不快感				1		1
酩酊感				1		1
顔面浮腫				5		5
代謝および栄養障害	6	6	10	10	15	16
コントロール不良の糖尿病		1				1
代謝性アシドーシス				1		1
低カリウム血症		1				1
低ナトリウム血症				1		1
低血糖				1		1
水分過負荷				1		1
脱水				2		2
食欲減退				3		3
高カリウム血症		4				4
高リン血症				1		1
傷害、中毒および処置合併症			1	1	1	1
転倒				1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	18	22	21	25
口腔咽頭痛				1		1
呼吸困難				3		3
呼吸障害		1		1		2
咳嗽				13		13

（表つづく）

(表のつづき)

器官別大分類	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
副作用名 ^(注1)	例	件	例	件	例	件
(呼吸器、胸郭および縦隔障害のつづき)						
湿性咳嗽			1		1	
発声障害			1		1	
縦隔障害			1		1	
肺高血圧症		1			1	
胸水		1	1		2	
心臓障害	13	13	9	9	21	22
うっ血性心不全		2				2
上室性頻脈			1		1	
低心拍出量症候群		2			2	
動悸			3		3	
大動脈弁狭窄			1		1	
徐脈		1			1	
心不全		3			3	
心室性期外収縮			1		1	
心室性頻脈		1			1	
心房細動		1			1	
心拡大			1		1	
心筋梗塞		1			1	
慢性心不全		1			1	
期外収縮			1		1	
狭心症		1			1	
頻脈			1		1	
感染症および寄生虫症	1	1	4	4	5	5
コロナウイルス感染		1				1
上咽頭炎			1		1	
尿路感染			2		2	
感染			1		1	
生殖系および乳房障害			1	1	1	1
女性化乳房			1		1	
皮膚および皮下組織障害	6	6	29	34	35	40
そう痒症			16		16	
水疱			1		1	
湿疹			1		1	

(表つづく)

〔別表2-(1) エンレスト錠 市販直後調査における副作用収集状況（高血圧症*）のつづき〕

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
(皮膚および皮下組織障害のつづき)						
発疹		1		5		6
皮膚乾燥				1		1
紅斑				4		4
蕁麻疹				3		3
薬疹				3		3
血管浮腫		4				4
類天疱瘡		1				1
眼障害	1	1	2	2	3	3
ドライアイ				1		1
眼瞼腫脹				1		1
網膜症		1				1
神経系障害	8	10	54	58	61	68
会話障害				1		1
体位性めまい				4		4
傾眠				1		1
失神		4				4
意識消失		2				2
感覚鈍麻				1		1
浮動性めまい				41		41
神経痛				1		1
脳梗塞		3				3
認知症		1				1
認知障害				1		1
錯感覚				1		1
頭痛				7		7
筋骨格系および結合組織障害	3	3	5	5	8	8
横紋筋融解症		1				1
筋力低下				1		1
筋肉内血腫		1				1
筋肉痛				1		1
背部痛		1		1		2
関節痛				2		2

(表つづく)

(表のつづき)

器官別大分類	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
副作用名 ^(注1)	例	件	例	件	例	件
精神障害			3	3	3	3
ねごと				1		1
不安				1		1
不眠症				1		1
耳および迷路障害			5	5	5	5
回転性めまい				2		2
耳鳴				3		3
肝胆道系障害	2	2	2	2	4	4
肝機能異常				1		1
肝障害		1		1		2
薬物性肝障害		1				1
胃腸障害	1	1	49	52	50	53
下痢		1		10		11
便秘				3		3
口内乾燥				1		1
口内炎				2		2
口唇浮腫				1		1
口唇腫脹				1		1
嘔吐				2		2
嚥下障害				5		5
悪心				21		21
歯肉出血				1		1
消化不良				2		2
胃炎				1		1
胃腸障害				1		1
腹痛				1		1
腎および尿路障害	23	24	28	30	50	54
ネフローゼ症候群		1				1
多尿				5		5
夜間頻尿				8		8
慢性腎臓病		2				2
排尿困難				1		1
着色尿				2		2
糖尿病性腎症				1		1

(表つづく)

〔別表2-(1) エンレスト錠 市販直後調査における副作用収集状況（高血圧症*）のつづき〕

器官別大分類 副作用名 ^(注1)	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
	例	件	例	件	例	件
(腎および尿路障害のつづき)						
腎不全		3				3
腎動脈狭窄症		1				1
腎機能障害		16				16
腎虚血		1				1
尿蛋白				1		1
頻尿				12		12
臨床検査	11	11	65	68	74	79
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1		1
アミラーゼ増加				1		1
体重増加				3		3
体重減少				2		2
収縮期血圧低下				1		1
尿中蛋白陽性				2		2
尿量増加				4		4
尿量減少				1		1
心房性ナトリウム利尿ペプチド増加				1		1
心拍数増加				2		2
心拍数減少				1		1
残留製品存在				1		1
糸球体濾過率減少		1				1
肝機能検査値上昇				1		1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加				2		2
血中カリウム増加		1		4		5
血中カリウム減少				1		1
血中クレアチニン増加				3		3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1				1
血中グルカゴン増加				1		1
血中コレステロール増加				1		1
血中ブドウ糖増加				1		1
血圧上昇		4		3		7
血圧低下		3		31		34
酸素飽和度低下		1				1

(表つづく)

(表のつづき)

器官別大分類	重篤		非重篤		総数 ^(注2)	
副作用名 ^(注1)	例	件	例	件	例	件
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1			1	1
肉腫		1				1
血液およびリンパ系障害	1	1	2	2	3	3
無顆粒球症		1				1
貧血				1		1
赤血球増加症				1		1
血管障害			19	19	19	19
ほてり				2		2
不安定血圧				1		1
低血圧				9		9
動脈硬化症				1		1
末梢冷感				1		1
血圧変動				1		1
血管拡張				1		1
起立性低血圧				2		2
高血圧				1		1
発現数	72	84	292	371	341	455

調査対象医療機関数：20978施設
調査実施期間：2021年9月27日～2022年3月26日

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

注1）：副作用名は、MedDRA（ICH国際医薬用語集）Ver. 24.1の基本語（PT）で記載。

注2）：例数については、重篤例と非重篤例が重複している場合がある。

別表2-(2) エンレスト錠 市販直後調査（高血圧症*）のまとめ

副作用	重篤（件）	非重篤（件）	総数（件）
副作用全体（341例）	84	371	455
重要な特定されたリスク			
低血圧	3	90	93
浮動性めまい	0	41	41
血圧低下	3	31	34
低血圧	0	9	9
体位性めまい	0	4	4
起立性低血圧	0	2	2
収縮期血圧低下	0	1	1
不安定血圧	0	1	1
血圧変動	0	1	1
腎機能障害/腎不全	19	0	19
腎機能障害	16	0	16
腎不全	3	0	3
高カリウム血症	5	4	9
血中カリウム増加	1	4	5
高カリウム血症	4	0	4
血管浮腫	4	0	4
血管浮腫	4	0	4
肝炎	1	5	6
肝障害	1	1	2
薬物性肝障害	0	1	1
肝機能異常	0	1	1
肝機能検査値異常	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
ショック/失神/意識消失	6	0	6
失神	4	0	4
意識消失	2	0	2
無顆粒球症/白血球減少/血小板減少	1	0	1
無顆粒球症	1	0	1
横紋筋融解症	1	0	1
横紋筋融解症	1	0	1
低血糖	0	1	1
低血糖	0	1	1

（表つづく）

(表のつづき)

副作用	重篤 (件)	非重篤 (件)	総数 (件)
天疱瘡/類天疱瘡	1	0	1
類天疱瘡	1	0	1
重要な潜在的リスク			
脱水	0	4	4
脱水	0	2	2
口渇	0	1	1
口内乾燥	0	1	1

調査対象医療機関数：20978施設

調査実施期間：2021年9月27日～2022年3月26日

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

別表2-(3) エンレスト錠 市販直後調査（高血圧症*）のまとめ：副作用発現時のエンレスト投与量

リスク	50mg	100mg	200mg	300mg	400mg	不明 または 該当なし*
低血圧 (93)	2	19	49	1	3	19
腎機能障害/腎不全 (19)	—	4	7	—	4	4
高カリウム血症 (9)	2	1	4	—	1	1
血管浮腫 (4)	—	—	3	—	1	—
肝炎 (6)	—	3	2	—	—	1
ショック/失神/意識消失 (6)	—	2	4	—	—	—
無顆粒球症/白血球減少/血小板減少 (1)	—	—	1	—	—	—
横紋筋融解症 (1)	—	1	—	—	—	—
低血糖 (1)	—	—	1	—	—	—
天疱瘡/類天疱瘡 (1)	—	1	—	—	—	—
脱水 (4)	—	1	2	—	—	1

(件)

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

※：投与中止後の発現

別表2-(4) エンレスト錠 市販直後調査（高血圧症*）のまとめ：投与開始から副作用発現までの期間

リスク	7日以内	8～15日	16～30日	31日以降	不明
低血圧（93）	7	5	7	3	71
腎機能障害/腎不全（19）	1	2	—	2	14
高カリウム血症（9）	—	—	2	3	4
血管浮腫（4）	1	—	1	—	2
肝炎（6）	—	—	1	3	2
ショック/失神/意識消失（6）	2	1	—	1	2
無顆粒球症/白血球減少/血小板減少（1）	—	1	—	—	—
横紋筋融解症（1）	—	—	1	—	—
低血糖（1）	1	—	—	—	—
天疱瘡/類天疱瘡（1）	—	—	1	—	—
脱水（4）	—	1	—	—	3

（件）

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

別表2-(5) エンレスト錠 市販直後調査（高血圧症*）のまとめ：転帰

リスク	回復	軽快	未回復	死亡	不明
低血圧（93）	34	9	2	—	48
腎機能障害/腎不全（19）	3	3	3	1	9
高カリウム血症（9）	1	1	—	—	7
血管浮腫（4）	2	1	—	—	1
肝炎（6）	1	2	1	—	2
ショック/失神/意識消失（6）	6	—	—	—	—
無顆粒球症/白血球減少/血小板減少（1）	—	—	—	—	1
横紋筋融解症（1）	—	1	—	—	—
低血糖（1）	1	—	—	—	—
天疱瘡/類天疱瘡（1）	—	—	1	—	—
脱水（4）	1	—	—	—	3

（件）

*：高血圧症の集計には、慢性心不全と高血圧症のいずれの適応症に対して本剤が投与されたのか不明な症例も含まれる。

（受理日：2022年10月12日）