



< 令和4年度 第2回 医療安全管理研修 > 2月27日(月)~3月8日(水)

< 薬剤情報 >

新タイプの慢性心不全・高血圧治療薬「エンレスト錠」について

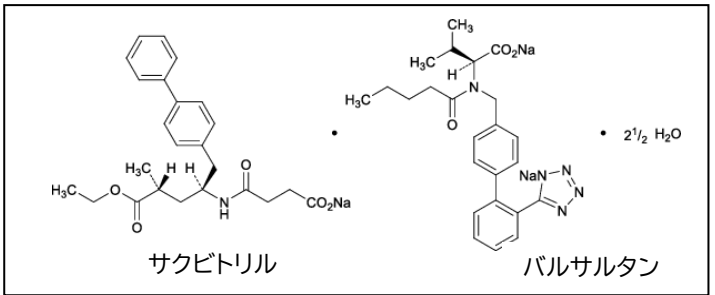
エンレスト錠は、1剤でネプリライシン（NEP）阻害作用とアンジオテンシンⅡタイプ1（AT1）受容体拮抗作用の2つの薬理作用を発揮する、ARNI（アーニィ；アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬）と呼ばれる新しいタイプの治療薬です。一般名はサクビトリルバルサルタンナトリウム（構造式：図1）で、これはバルサルタンの配合剤ではなく、サクビトリル（NEP阻害薬）とバルサルタン（ARB）を1：1のモル比で構成されている単一化合物です。本剤は、2020年6月に「慢性心不全」、2021年9月に「高血圧症」として製造販売承認を得ており、当社においても昨年11月段階で、42薬局中22薬局で使用されていますので、その薬理作用、使用上の注意事項等について情報提供したいと思います。

【薬理作用（図2）】サクビトリルバルサルタンは投与されると速やかにサクビトリル及びバルサルタンに解離し、それぞれNEP及びAT1受容体を阻害します。NEPはナトリウム利尿ペプチドを分解する酵素として知られていますが、サクビトリルの代謝物であるsacubitrilatがNEPを阻害することにより、生理活性を有するナトリウム利尿ペプチドの循環血中濃度が上昇し、ナトリウム排泄作用、利尿作用、抗肥大作用、抗線維化作用、及び血管拡張作用などの多面的な作用を示します。また、バルサルタンはAT1受容体を阻害し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）による、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します。

【適応症と用法・用量】心不全の場合は1回50mgを開始用量として1日2回服用に対して、降圧剤として使用する場合は1回200mgを1日1回であり、適応症によって服用量と1日の服用回数が異なることを注意すべきです。1日の服用回数が異なる理由は、心不全で1日2回投与にすることで、1日1回と比べて、定常状態での最高と最低の血中濃度幅が小さくなるため、低血圧に関連する有害事象の発現リスクが軽減できることが期待されることを考慮して設定されたとのことです。

【使用上の注意】

- ACE阻害薬から本剤に切り替える場合は、血管浮腫が起る恐れがあるため、少なくとも本剤投与開始36時間前にACE阻害薬を中止すること。逆に、本剤からACE阻害薬に切り替える場合は、本剤の最終投与から36時間後までは投与しないこと。
 - 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。（動物実験で、妊娠後の着床後死亡率が高い結果が出ている）
 - 妊娠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。（動物実験結果から催奇形性が認められていることと、バルサルタンを投与された妊婦において、母体及び胎児への影響が報告されている）
- ※妊娠中の高血圧治療薬として、アムロジピン、ニフェジピンが使用できるようになりました。



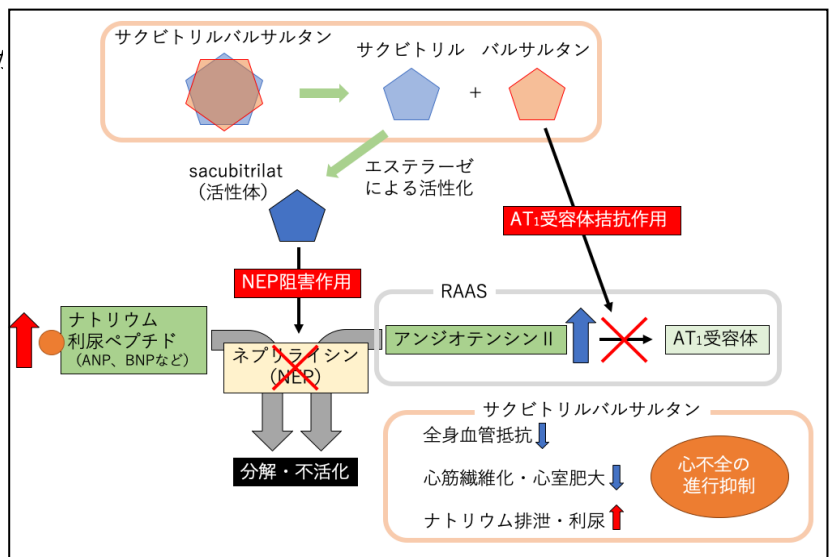
（図1）サクビトリルバルサルタンナトリウムの構造式

適応疾患	用法・用量
慢性心不全	通常、成人には1回50mgを開始用量として1日2回経口投与 認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。 1回投与量は50mg、100mg又は200mgとし、いずれの投与量でも1日2回経口投与
高血圧症	通常、成人には1回200mgを1日1回経口投与 年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は1回400mg1日1回

【腎機能低下患者への投与】サクビトリルとバルサルタンの薬物動態的な違いとして、腎代謝の寄与率が特徴的です。

エンレストのインタビューフォームによると、バルサルタンの尿中排泄率は投与量の約11%であったのに対し、サクビトリラートは約55%弱と大きく異なっていたとのデータが示されています。また、実際に重度の腎機能低下患者と健康成人の薬物動態を比較した試験において、5日間反復投与した際、サクビトリラートは薬物血中濃度時間曲線下面積（AUC）が2.7倍に増加したのに対し、バルサルタンは1.27倍でありました。例えば、eGFRが40mL/分/1.73m²程の中等度の腎機能障害があると考えられる場合には、エンレストの服用により、副作用として主にサクビトリラートの血中濃度上昇に伴う血圧低下や利尿効果による脱水などが起こる可能性があるため、患者には血圧低下に伴う立ちくらみやふらつきリスクを説明する必要があります。

一方、軽度または中程度の肝機能障害患者においてはいずれの成分もAUCが増加するが、その程度は同程度となっていました。



（図2）サクビトリルバルサルタンの薬理作用