

2024年2月9日

報道関係各位

【医療関連事業】承認のお知らせ

**アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)
「エンレスト®錠」の小児慢性心不全に対する適応追加の承認を取得**

大塚製薬株式会社(本社:東京都千代田区、代表取締役社長:井上 眞、以下「大塚製薬」)は、ノバルティス ファーマ株式会社(本社:東京都港区、代表取締役社長:レオ・リー、以下「ノバルティス ファーマ」)が、本日、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)「エンレスト®錠 50mg・100mg・200mg」(一般名:サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、以下「エンレスト」)について、新たに小児における慢性心不全の効能・効果及び用法・用量の追加承認を取得しましたので、お知らせします。なお、小児慢性心不全に対する効能・効果、及び用法・用量の承認は、本剤が国内初となります。

小児慢性心不全は、生まれつきの心疾患や心筋症が原因になることが多く、息苦しさなどの症状が出るだけでなく、病状が進むと心肥大や心拡大などが進行し不整脈や突然死を引き起こすこともあるため、早期に診断して適切な治療を行うことが大切です^{1,2,3}。しかしながら、国内では急性増悪期に対する治療薬を除き小児慢性心不全に対して承認された薬剤がないため、成人心不全患者でのエビデンス等に基づき成人用の薬剤を用いて用量調節をしながら治療がおこなわれているのが現状です。また、小児慢性心不全に対する薬剤の臨床評価に用いることができる確立されたエンドポイントはなく、患者数も少ないこと等から、成人慢性心不全において従来用いられている死亡や心不全の悪化(心不全による入院等)をエンドポイントとしたイベント試験の実施が困難であることを背景に、小児慢性心不全治療におけるエビデンスが乏しいという課題もあります。そのため、小児慢性心不全に対してのベネフィットが実証され、かつエビデンスに基づき適切な用法および用量が設定された薬剤が求められています。

本剤の小児慢性心不全の適応追加承認取得に向けて、国際共同臨床試験PANORAMA-HF試験を実施するにあたり、小児慢性心不全の専門家や当局等との協議を基に新たに設定したGlobal rank endpoint* を主要評価項目とし、収集したデータを最大限に活用し有効性を評価しました。日本においても本試験の結果を基に、小児の慢性心不全に対する臨床的意義のある有効性が示唆されたと判断され、今回の承認に至りました。

なお、日本国内における医療従事者への「エンレスト」の情報提供活動については、共同プロモーション契約に基づき、ノバルティス ファーマと大塚製薬が実施してまいります。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相B2319試験(PANORAMA-HF試験)について

本試験は、左室収縮機能障害による心不全を有する小児患者(生後1ヵ月~18歳未満)を対象に、「エンレスト」の薬物動態(PK)及び薬力学(PD)を検討し、さらにアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害

薬エナラプリル**を対照薬として本剤の有効性及び安全性を検討したランダム化比較試験です。

主要評価項目であるGlobal rank endpoint*について、投与群間に有意な差は認められなかった(層別 Wilcoxon 順位和検定)ものの、「エンレスト」群の方がエナラプリル群**よりも数値的に良好でした [Mann-Whitney 確率推定値(95% CI):0.5244(0.4665, 0.5817)]。Global rank endpointの被験者の内訳でカテゴリー1(死亡など、最も臨床的重症度の高いカテゴリー)に分類された被験者の割合は、「エンレスト」群で10.16%、エナラプリル群**で15.96%でした。カテゴリー2(心不全の悪化、心不全による入院を含む)に分類された被験者の割合は、「エンレスト」群で9.63%、エナラプリル群**で4.79%でした。

副作用の発現割合は「エンレスト」群(26.74%)とエナラプリル群**(28.19%)で同程度で、発現割合が最も高かったのはいずれの群でも低血圧(8.02%, 7.45%)でした。また、「エンレスト」群で8名(4.28%)、エナラプリル群**で12名(6.38%)の死亡が報告されました。エンドポイント判定委員会による独立判定に基づく主な死因は、2名を除き全例が心血管死に分類される事象でした。

なお、本試験には日本人被験者12名が「エンレスト」群(6名)又はエナラプリル群**(6名)にランダム化され、全例が治験薬投与を受けました。

小児慢性心不全とは

小児慢性心不全は、心臓機能障害により静脈圧上昇と心拍出量低下をきたし、身体各組織の酸素需要に見合う血流が保持できない状態で、運動能の低下、不整脈頻発、生存率低下をきたす症候群です^{4,5}。小児慢性心不全は生まれつきの心疾患や心筋症が原因になることが多く、これらの病気から、心臓や関連臓器に二次的な障害が引き起こされます。その障害が不可逆的になることで生存に不可欠な臓器への血流が保持できなくなり、病状が進むと心肥大や心拡大などが進行し、不整脈や突然死を惹き起こします。また、小児慢性心不全は予後不良疾患であるため、生命を維持するために人工的な心補助装置や心臓移植が必要となることもあり、頻回に入退院を繰り返すなど患者さんとそのご家族にとって身体的、精神的、経済的負担の大きい疾患です。乳児期では多呼吸、哺乳不良、体重増加不良など、また幼児期以降では活気の低下、疲れやすい、むくみ等の症状がみられます^{1,2,3}。

「エンレスト」について

「エンレスト」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、ネプリライシン(NEP)とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)を同時に阻害する作用機序を有する薬剤です。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)を阻害することにより、アンジオテンシンIIによって引き起こされる血管収縮、体液貯留、交感神経活性が抑制され、降圧効果を示します。また、ネプリライシン(NEP)を阻害することで、生理活性を有するナトリウム利尿ペプチド(NP)の作用が増大し、血管拡張、利尿、尿中ナトリウム排泄、交感神経系抑制、心肥大抑制及び線維化抑制等の多面的な作用を示します。NEPとRAASの同時阻害では、NEP阻害に伴うRAAS活性化がもう一方のRAAS阻害作用により抑制されるため、NEP阻害によるベネフィットを最大限引き出すことができると期待されています⁶。「エンレスト」は、2015年7月に最初に米国で承認されて以来、慢性心不全治療薬として世界120か国以上で承認されています。また、ロシア、中国等では高血圧症での承認も取得しています。慢性心不全の小児適応は、2024年2月現在、米国および欧州を含む世界40か国以上で承認されています。

国内においては「慢性心不全」を効能又は効果として2020年6月に、「高血圧症」を効能又は効果として2021年9月に承認されています。

* Global rank endpoint: 死亡、心イベント、症状、機能状態、QOLという、イベント発現と臨床所見の評価を組み合わせ、「最も悪い状態からより軽い状態の被験者」に並べて5つの階層のカテゴリーに順位付けをおこないます (Category 1 または2に該当するイベントは、外部の独立したエンドポイント判定委員会により、統一の基準を用いて該当するか否かを判断)。イベント発現と臨床所見の評価を組み合わせることにより、臨床的に重要な複数の評価項目を同時に評価できるだけでなく、投与群間での違いをより明確に評価できる指標となっています^{7,8}。

** エナラプリルの小児慢性心不全への適応は本邦未承認です。

<参考文献>

1. 西山光則『小児期心不全の診断と初期治療』小児科臨床2012; 65(7):1621-6.
2. Sharma M, Nair M, Jatana SK, et al. "Congestive Heart Failure in Infants and Children." Med J Armed Forces India; 59(3): 2003, 228-33.
3. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, et al. "New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland." Circulation; 2008, 117(1):79-84.
4. 村上智明, 青境裕之, 石川司朗, 他『日本小児循環器学会小児心不全薬物治療ガイドライン(平成27年改訂版)』。日本小児循環器学会雑誌; 2015, 31(S2):1-36.
5. Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al. "Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association." Circulation; 133(8):2016, 770-801.
6. エンレスト錠 開発資料
7. Felker GM and Maisel "A global rank end point for clinical trials in acute heart failure." CircHeart Fail; 2010, 3(5):643-6.
8. Robert S et al, "Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study)" Am Heart J; 2017, Nov:193:23-34.

<参考資料>

「エンレスト®錠」の製品概要

製品名:

「エンレスト®錠50mg」(Entresto® Tablets)、「エンレスト®錠100mg」、「エンレスト®錠200mg」

一般名:

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物
(Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate)

効能又は効果*(下線部は今回追加):

<エンレスト錠50 mg・100 mg・200 mg>

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。

小児

慢性心不全

<エンレスト錠100 mg・200 mg>

高血圧症

用法及び用量*(下線部は今回追加):

<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50 mg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200 mgまで増量する。1回投与量は50 mg、100 mg又は200 mg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。

通常、1歳以上の小児には、サクビトリル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。

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

<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200 mg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400 mgを1日1回とする。

製造販売: ノバルティス ファーマ株式会社

*「効能又は効果に関連する注意」、ならびに「用法及び用量に関連する注意」の詳細については、電子化された添付文書(電子添文)をご覧ください。