

2024年3月26日

報道関係各位

【医療関連事業】

小児専用剤形「エンレスト®粒状錠小児用」が承認を取得

大塚製薬株式会社(本社:東京都、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®粒状錠小児用 12.5mg、31.25mg」(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「エンレスト粒状錠」)の承認を取得したことを、お知らせします。

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}。

今回の承認に先立ち、本年2月9日に「エンレスト®錠 50mg、100mg、200mg(以下「エンレスト錠」)」が国内で初めて小児慢性心不全の効能・効果と用法・用量で承認を取得しましたが、下表のように、体重当たりの用量での投与が必要な場合、薬剤師が「エンレスト錠」を粉砕懸濁し用量調整をおこなうケースもあります。今回、粒状錠小児用においては12.5mgと31.25mgの2つの用量が承認され、この2種の用量を組み合わせることにより様々な体重に対応が可能となることから、調剤の簡便化に貢献できます。また、小児でも飲みやすい小さな粒状の錠剤がカプセル型容器に入った製剤のためカプセル型容器から取り出して服用する必要がありますが、錠剤を食べものに混ぜて服用することが可能です*。

小児における用量表

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

(エンレスト錠添付文書より)

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ます。本剤の承認により、成人のみならず小児の慢性心不全の治療にも貢献してまいります。

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。本試験には「エンレスト錠」、「エンレスト粒状錠」の両方が使用されています。

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 カ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 カ国以上で承認されており、欧州では「エンレスト粒状錠」も承認されています。

国内においては、「エンレスト錠」で「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、小児における「慢性心不全」の効能又は効果、用法及び用量が 2024 年 2 月に承認されています。

* 一般的な錠剤のように、カプセル型容器から取り出し水で服用することも可能です。

**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。

*** 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 つの階層的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}。

<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, 青埴裕之, 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[®]粒状錠小児用」の製品概要

製品名:

「エンレスト[®]粒状錠小児用 12.5mg」(Entresto[®] Granules)

「エンレスト[®]粒状錠小児用 31.25mg」

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：
慢性心不全

用法及び用量**：

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。

小児における用量表(1 回投与量)

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	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg
40kg 以上 50kg 未満	0.8mg/kg	50mg	100mg	150mg
50kg 以上	50mg	100mg	150mg	200mg

添付文書より

用法及び用量に関連する注意**

粒状錠小児用を用いて投与する場合は、以下の点に注意すること。

- 最低用量は 12.5mg として、用法及び用量で規定した投与量に最も近い用量となるよう、粒状錠小児用 12.5mg と 31.25mg を組み合わせて投与すること。
- カプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、容器内の粒状錠のみを全量投与すること。

承認取得日：

2024 年 3 月 26 日

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。