

2021年9月27日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

## ノバルティス ファーマ、高血圧症に対する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<sup>®</sup>錠」の効能追加の承認を取得

ノバルティス ファーマ株式会社（代表取締役社長：レオ・リー、以下「ノバルティス ファーマ」）は、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<sup>®</sup>錠 100 mg・200 mg」（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、2020年6月に承認された「慢性心不全」に対する効能に加えて、「高血圧症」の効能追加の承認を取得しましたので、お知らせします。アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）の高血圧症に対する承認取得は国内初です。

「エンレスト」は、新しいクラスである 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）を同時に阻害する新規作用機序を有する薬剤です。

「エンレスト」は、日本人の軽症又は中等症の本態性高血圧症患者さんを対象とした国内第Ⅲ相試験である A1306 試験において、「エンレスト」を1日1回200 mg 投与した時、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）であるオルメサルタンに対して有意な降圧効果を示しました<sup>1</sup>。また、「エンレスト」は、オルメサルタンを上回る24時間持続的な降圧効果を示しました。「エンレスト」の安全性および忍容性については、臨床試験を通じて、既存の ARB と同等であることが示されています<sup>2</sup>。

今回の承認について、ノバルティス ファーマの代表取締役社長であるレオ・リーは、次のように述べています。「高血圧症は、脳卒中や心疾患などの予後不良イベントを引き起こす最大のリスク因子であり、健康寿命の延伸と、医療及び介護に係わる負担の軽減に向けてさらなる高血圧対策が広く求められています<sup>3,4</sup>。いまだ血圧コントロールが不十分な患者さんが多くいる中、『エンレスト』という新規作用機序を有する新たな治療選択肢を提供できることを嬉しく思っています。私たちは循環器疾患領域に注力しており、今後も高血圧症患者さんやご家族の、より充実した健やかな毎日に貢献していきたいと考えています。」

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株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：井上 眞）が実施して参ります。

### 「エンレスト」について

「エンレスト」は、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）を同時に阻害する新規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<sup>1</sup>。「エンレスト」は、2015年7月に米国で、収縮不全を伴う心不全（NYHA クラス II~IV）患者の治療を適応として承認されて以降、世界 115 カ国以上で承認されています。国内においても「慢性心不全」を効能及び効果として 2020 年 6 月に承認されました。また、「エンレスト」は、2021 年 2 月にロシアで、同年 6 月に中国において、高血圧症での承認を取得しています。

### 国内第Ⅲ相 A1306試験について

本試験は、日本人の軽症又は中等症の高血圧患者を対象に、「エンレスト」の有効性及び安全性をオルメサルタン 20 mg と比較評価することを目的としています。対象患者を 3 つの群に振り分け、「エンレスト」200 mg、400 mg（200 mg から開始して第 1 週に 400 mg に増量）、またはオルメサルタン 20 mg をそれぞれ 1 日 1 回 8 週間投与しました。本試験では、最終評価時の平均坐位収縮期血圧（msSBP）のベースラインからの変化量に対し、最初に「エンレスト」200 mg 群のオルメサルタン 20 mg に対する非劣性検定を実施し、非劣性が確立された場合に優越性検定を実施しました。最終評価時の msSBP のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、「エンレスト」200 mg 群、400 mg 群でそれぞれ -18.21 mmHg、-20.18 mmHg、オルメサルタン 20 mg 群で -13.20 mmHg でした。非劣性検定での「エンレスト」200 mg 群とオルメサルタン 20 mg 群との比較では、投与群間差（「エンレスト」200 mg 群 - オルメサルタン 20 mg 群）の最小二乗平均（95% CI（信頼区間）：Confidence Interval）は -5.01（-6.949, -3.061）mmHg であり、95% CI の上限が事前に設定した非劣性限界（2 mmHg）を超えなかったことから、「エンレスト」200 mg 群のオルメサルタン 20 mg 群に対する非劣性が確立されました（ $p < 0.001$ ）。また、「エンレスト」200 mg 群の変化量はオルメサルタン 20 mg 群に比べて有意に大きく（ $p < 0.001$ ）、「エンレスト」200 mg 群のオルメサルタン 20 mg 群に対する優越性が検証されました。「エンレスト」400 mg 群とオルメサルタン 20 mg 群との比較では、ベースラインからの変化量の投与群間差（「エンレスト」400 mg 群 - オルメサルタン 20 mg 群）は -6.97 mmHg であり、「エンレスト」400 mg 群の変化量はオルメサルタン 20 mg 群に比べて大きいことが示されました。また、「エンレスト」は、オルメサルタンと比較して、24 時間にわたり確実な降圧効果を示すことが確認されました。安全性および忍容性については、臨床試験を通じて「エンレスト」では、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は低く、発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、高血圧患者に対する「エンレスト」投与は忍容であったことが示されています<sup>2</sup>。

## 高血圧症について

高血圧症とは、血圧値が正常より高い状態が慢性的に継続している病態であり、高齢者における有病率は高く、今後の高齢化に伴って患者数が増加すると予測されています<sup>4,5</sup>。高血圧状態が続くことにより、脳心血管疾患や慢性腎臓病等の罹患及び死亡リスクが高まることが知られているため、血圧を適切なレベルにコントロールすることが重要です。高血圧症の治療には生活習慣の修正を含む非薬物治療と薬物治療がありますが、多くの場合、降圧目標を達成するために降圧薬による薬物治療が必要となります。日本では作用機序の異なる複数の降圧薬が使用可能であるものの、降圧薬服用者のうち血圧 140/90 mmHg 未満の患者の割合は 50% 未満にとどまっています<sup>4</sup>。また、降圧薬服用者のうち、高血圧治療ガイドライン (JSH2019) で改訂された降圧目標 130/80 mmHg 未満を達成した患者さんは、年齢を問わずわずか 2 割ほどにとどまっているとの報告もあります<sup>6</sup>。その背景には、SBP の血圧コントロールが困難であるという問題が指摘されており、SBP の適切なコントロールを主軸とした積極的な治療戦略が必要と考えられています。また、近年、24 時間自由行動下で測定された血圧値が脳心血管疾患発症の予後予測能が高いとされている一方、既存の降圧薬は、臨床現場では 24 時間にわたって十分な降圧効果を持続させることは難しいと指摘されています<sup>4</sup>。

## ノバルティス ファーマ株式会社について

ノバルティス ファーマ株式会社は、スイス・バーゼル市に本拠を置く医薬品のグローバルリーディングカンパニー、ノバルティスの日本法人です。ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。ノバルティスは世界で約 11 万人の社員を擁しており、8 億人以上の患者さんに製品が届けられています。ノバルティスに関する詳細はホームページをご覧ください。

<https://www.novartis.co.jp>

以上

## 参考文献

1. エンレスト錠 100mg・200mg 開発資料
2. Novartis, data on file. Japanese Ph 3 study
3. 杉田 翔 他 理学療法科学 31 (5) : 689-695, 2016
4. 高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH2019)
5. 厚生労働省 2016 年国民・栄養調査
6. Asayama K, Kinoshita Y, Watanabe S, et al. J Hypertens; 37 (3) : 652-653, 2019

<参考資料>

「エンレスト®錠」の製品概要

**製品名：**

「エンレスト®錠50 mg」（Entresto® Tablets）

「エンレスト®錠100 mg」

「エンレスト®錠200 mg」

**一般名：**

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物

**効能又は効果\*（下線部は今回追加承認された効能又は効果）：**

<エンレスト錠 50 mg・100 mg・200 mg>

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。

<エンレスト錠 100 mg・200 mg>

高血圧症

**用法及び用量\*（下線部は今回追加承認された効能又は効果）：**

<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。

<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。

**承認取得日：**

2021年9月27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使用上の注意並びに用法及び用量に関連する使用上の注意は、添付文書をご覧ください。