

**エンレスト錠 50 mg / 100 mg / 200 mg,
エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg / 31.25 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

ノバルティスファーマ株式会社

**エンレスト錠 50 mg / 100 mg / 200 mg,
エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg / 31.25 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	①エンレスト錠 50 mg ②エンレスト錠100 mg ③エンレスト錠200 mg ④エンレスト粒状錠小児用12.5 mg ⑤エンレスト粒状錠小児用31.25 mg	有効成分	サクビトリルバルサルタン ナトリウム水和物
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	薬効分類	872149, 87219
提出年月日		令和6年8月6日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
低血圧	間質性肺炎	脱水
腎機能障害／腎不全	低血糖	骨成長の異常 (小児)
高カリウム血症	横紋筋融解症	カプセル型容器の誤投与 (粒状錠小児用)
血管浮腫	中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑	【重要な不足情報】
肝炎	天疱瘡／類天疱瘡	なし
ショック／失神／意識消失	胚・胎児毒性	
無顆粒球症／白血球減少／血小板減少		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査[CLCZ696A1402 (高血圧症)]
市販直後調査 (慢性心不全 [小児])
特定使用成績調査[CLCZ696F1401 (慢性心不全 [小児])]
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供 (慢性心不全 [小児])
医療従事者向け資材 (エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために) の作成・配布 (慢性心不全)
患者向け資材 (エンレスト®錠 はじめてガイド [成人用]) の作成・配布 (慢性心不全)
患者向け資材 (エンレスト®錠 粒状錠小児用 はじめてガイド [小児用]) の作成・配布 (慢性心不全)
医療従事者向け資材 (エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために) の作成・配布 (高血圧症)

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②③2020年6月29日 ④⑤2024年3月26日	薬効分類	872149, 87219
再審査期間	1. 慢性心不全 成人：10年 小児：2024年2月9日 ～2030年6月28日（残余期間） 2. 高血圧症 2021年9月27日～ 2030年6月28日（残余期間）	承認番号	①30200AMX00504000 ②30200AMX00502000 ③30200AMX00503000 ④30600AMX00113000 ⑤30600AMX00114000
国際誕生日	2015年7月7日		
販売名	①エンレスト錠 50 mg ②エンレスト錠 100 mg ③エンレスト錠 200 mg ④エンレスト粒状錠小児用 12.5 mg ⑤エンレスト粒状錠小児用 31.25 mg		
有効成分	サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物		
含量及び剤形	①1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 56.551 mg（サクビトリルバルサルタンとして 50 mg） ②1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 113.103 mg（サクビトリルバルサルタンとして 100 mg） ③1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 226.206 mg（サクビトリルバルサルタンとして 200 mg） ④カプセル型容器 1個中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 14.136 mg（サクビトリルバルサルタンとして 12.5 mg）		

	<p>⑤カプセル型容器 1 個中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 35.340 mg (サクビトリルバルサルタンとして 31.25 mg)</p> <p>剤形：錠剤</p>																				
用法及び用量	<p>1. 慢性心不全</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">小児における用量表 (1 回投与量)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>開始用量</th> <th>第 1 漸増用量</th> <th>第 2 漸増用量</th> <th>目標用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 kg 未満</td> <td>0.8 mg/kg</td> <td>1.6 mg/kg</td> <td>2.3 mg/kg</td> <td>3.1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>40 kg 以上 50 kg 未満</td> <td>0.8 mg/kg</td> <td>50 mg</td> <td>100 mg</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>50 kg 以上</td> <td>50 mg</td> <td>100 mg</td> <td>150 mg</td> <td>200 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 高血圧症</p> <p>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。</p>	体重	開始用量	第 1 漸増用量	第 2 漸増用量	目標用量	40 kg 未満	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg	40 kg 以上 50 kg 未満	0.8 mg/kg	50 mg	100 mg	150 mg	50 kg 以上	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
体重	開始用量	第 1 漸増用量	第 2 漸増用量	目標用量																	
40 kg 未満	0.8 mg/kg	1.6 mg/kg	2.3 mg/kg	3.1 mg/kg																	
40 kg 以上 50 kg 未満	0.8 mg/kg	50 mg	100 mg	150 mg																	
50 kg 以上	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg																	
効能又は効果	<p>1. 慢性心不全</p> <p>成人</p> <p>慢性心不全</p> <p>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。</p> <p>小児</p> <p>慢性心不全</p> <p>2. 高血圧症</p>																				
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。																				
備考																					

変更の履歴

前回提出日：令和6年6月4日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査[CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）]の実施計画書を改訂（添付資料，軽微な変更）。

変更理由：

1. 調査開始時期及び担当者変更のため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血圧	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）の抑制及びネプリライシン（中性エンドペプチダーゼ 24.11, NEP）の阻害による降圧作用を有する。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした海外臨床試験（B2314, PARADIGM-HF 試験）での低血圧関連事象^{*1}の発現頻度は、本剤投与群で 24.43%（1027/4203 例）、エナラプリル群で 18.59%（786/4229 例）、重篤例の発現頻度は、それぞれ 2.78%（117/4203 例）、3.48%（147/4229 例）、投与中止例の発現頻度は、それぞれ 0.86%（36/4203 例）、0.69%（29/4229 例）であった。成人慢性心不全患者を対象にした国内臨床試験（B1301, PARALLEL-HF 試験）での低血圧関連事象の発現頻度は、本剤投与群で 37.84%（42/111 例）、エナラプリル群で 18.75%（21/112 例）、重篤例の発現頻度は、それぞれ 1.80%（2/111 例）、0.89%（1/112 例）、投与中止例の発現頻度は、それぞれ 1.80%（2/111 例）、1.79%（2/112 例）であった。</p> <p>左室収縮機能障害（LVSD）による慢性心不全を有する小児患者（生後 1 ヶ月～18 歳未満）を対象に実施した国際共同第 II/III 相試験（B2319 試験, PANORAMA-HF 試験）での低血圧関連事象^{*2}の発現頻度は、本剤投与群で 22.99%（43/187 例）、エナラプリル群で 21.28%（40/188 例）、重篤例の発現頻度は、それぞれ 2.67%（5/187 例）、1.06%（2/188 例）、投与中止例の発現頻度は、それぞれ 0.53%（1/187 例）、0%（0/188 例）であった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験（A2219 試験, A2201 試験, A2223 試験, A1306 試験, A2316 試験, A2319 試験, A2315 試験, A2318 試験）の安全性データをそれぞれ併合した結果、低血圧関連事象^{*1}の発現頻度は、プラセボ群で 2.48%（8/323 例）、本剤単独投与群で 1.78%（56/3142 例）、オルメサルタン群で 1.63%（22/1352 例）、バルサルタン群で 0.79%（5/636 例）であり、いずれも重篤例の発現はなかった。投与中止例の発現頻度は、それぞれ 0.62%（2/323 例）、0.16%（5/3142 例）、0.22%（3/1352 例）、0%（0/636 例）であった。</p> <p>以上より、過度の低血圧が発現した場合、失神発作、一過性脳虚血発作等の重大な症状を引き起こす可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動

	<ul style="list-style-type: none"> 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査[CLCZ696A1402（高血圧症）] 特定使用成績調査[CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）] <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤の低血圧に関連する事象の発現状況，発現時期及びリスク因子等を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として，電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全） 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症） 患者向け資材（エンレスト[®]錠 はじめてガイド〔成人用〕）の作成・配布 患者向け資材（エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での低血圧の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。また，資材を用いて医療従事者及び患者に対し当該リスクに関する情報等を提供し，適正使用に関する理解を促し，安全性の確保を図るため。</p>
<p>腎機能障害／腎不全</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は，RAASの抑制作用により腎の自動調節能が変化し，腎機能の低下を引き起こす可能性がある。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での腎不全を含む腎機能障害関連事象^{*3}の発現頻度は，本剤投与群で 16.23%（682/4203 例），エナラプリル群で 17.64%（746/4229 例），重篤例の発現頻度は，それぞれ 3.85%（162/4203 例），4.45%（188/4229 例），投与中止例の発現頻度は，それぞれ 0.69%（29/4203 例），1.32%（56/4229 例）であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験での発現頻度は，本剤投与群で 25.23%（28/111 例），エナラプリル群で 26.79%（30/112 例），重篤例の発現頻度は，それぞれ 2.70%（3/111 例），1.79%（2/112 例），投与中止例の発現頻度は，それぞれ 0.90%（1/111 例），0%（0/112 例）であった。</p>

<p>小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での腎機能障害関連事象^{*3}の発現頻度は、本剤投与群で 14.44% (27/187 例) , エナラプリル群で 14.89% (28/188 例) であった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、腎機能障害関連事象^{*3}の発現頻度は、プラセボ群で 0.31% (1/323 例) , 本剤単独投与群で 0.48% (15/3142 例) , オルメサルタン群で 1.18% (16/1352 例) , バルサルタン群で 0.16% (1/636 例) であり、いずれも重篤例の発現はなかった。投与中止例の発現頻度は、それぞれ 0% (0/323 例) , 0.03% (1/3142 例) , 0.07% (1/1352 例) , 0% (0/636 例) であった。</p> <p>以上より、臨床試験での本剤投与群の腎機能障害／腎不全関連事象の発現頻度は慢性心不全患者におけるエナラプリル群、高血圧症患者におけるオルメサルタン群より低かったものの、重症化すると、生命予後に影響を与えることがあるため、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査[CLCZ696A1402 (高血圧症)] ● 特定使用成績調査[CLCZ696F1401 (慢性心不全 [小児])] <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤の腎機能障害／腎不全に関連する事象の発現状況、発現時期及びリスク因子等を検討するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材 (エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために) の作成・配布 (慢性心不全) ● 医療従事者向け資材 (エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために) の作成・配布 (高血圧症) ● 患者向け資材 (エンレスト[®]錠 はじめてガイド [成人用]) の作成・配布 ● 患者向け資材 (エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド [小児用]) の作成・配布 <p>【選択理由】</p>

	<p>臨床試験及び製造販売後での腎機能障害／腎不全の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、資材を用いて医療従事者及び患者に対し当該リスクに関する情報等を提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>高カリウム血症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に、腎機能が低下した患者においては、RAASの抑制によりアルドステロンの分泌が低下すると、尿中へのカリウム排泄が低下するため、血中のカリウムが増加することが知られている。また、血清カリウムに対するNEP阻害薬の影響は明らかとなっていない。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にしたPARADIGM-HF試験での高カリウム血症関連事象^{*4}の発現頻度は、本剤投与群で11.90% (500/4203例)、エナラプリル群で14.31% (605/4229例)、重篤例の発現頻度は、それぞれ0.40% (17/4203例)、0.99% (42/4229例)、投与中止例の発現頻度は、それぞれ0.26% (11/4203例)、0.35% (15/4229例)であった。成人慢性心不全患者を対象にしたPARALLEL-HF試験での高カリウム血症関連事象の発現頻度は、本剤投与群で12.61% (14/111例)、エナラプリル群で15.18% (17/112例)、重篤例の発現頻度は、それぞれ0.90% (1/111例)、0% (0/112例)、投与中止例の発現頻度は、いずれの群においても0%であった。</p> <p>小児慢性心不全患者を対象にしたPANORAMA-HF試験での高カリウム血症関連事象^{*4}の発現頻度は、本剤投与群で4.81% (9/187例)、エナラプリル群で5.32% (10/188例)、重篤例の発現頻度は、それぞれ0% (0/187例)、1.06% (2/188例)、投与中止例の発現頻度は、それぞれ0% (0/187例)、0.53% (1/188例)であった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、高カリウム血症関連事象^{*4}の発現頻度は、プラセボ群で0% (0/323例)、本剤単独投与群で0.51% (16/3142例)、オルメサルタン群で0.59% (8/1352例)、バルサルタン群で0.31% (2/636例)であり、いずれも重篤例の発現はなかった。投与中止例の発現頻度は、それぞれ0% (0/323例)、0.10% (3/3142例)、0.15% (2/1352例)、0% (0/636例)であった。</p> <p>以上より、臨床試験での本剤投与群の高カリウム血症関連事象の発現頻度は慢性心不全患者におけるエナラプリル群、高血圧症患者におけるオルメサルタン群より低かったものの、重症化すると生命予後に影響を与えることがあり、また他のRAAS抑制作用を有する薬剤でも重要な副作用として知られていることより、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査[CLCZ696A1402（高血圧症）] • 特定使用成績調査[CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）] <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での本剤の高カリウム血症に関連する事象の発現状況、発現時期及びリスク因子等を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全） • 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症） • 患者向け資材（エンレスト[®]錠 はじめてガイド〔成人用〕）の作成・配布 • 患者向け資材（エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での高カリウム血症の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、資材を用いて医療従事者及び患者に対し当該リスクに関する情報等を提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>血管浮腫</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の 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不明である。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での血管浮腫関連事象^{*5}の発現頻度は、本剤投与群で 0.45%（19/4203 例），エナラプリル群で 0.24%（10/4229 例）であった。多くの事象は、無処置あるいは薬物治療のみを要する比較的軽度なものであり、気道閉塞を伴うような重篤な血管浮腫はなかった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験では、いずれの群においても血管浮腫関連事象の発現はなかった。小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での血管浮腫関連事象^{*6}の発現頻</p>

	<p>度は、本剤投与群で0% (0/187例) , エナラプリル群で0.53% (1/188例) であり、エナラプリル群の1例は重篤で、投与中止に至った。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、血管浮腫関連事象*5の発現頻度は、プラセボ群で0% (0/323例) , 本剤単独投与群で0.03% (1/3142例) , オルメサルタン群で0.15% (2/1352例) , バルサルタン群で0.16% (1/636例) であり、いずれも重篤例の発現はなかった。投与中止例の発現頻度は、それぞれ0% (0/323例) , 0.03% (1/3142例) , 0.07% (1/1352例) , 0.16% (1/636例) であった。</p> <p>以上より、臨床試験での血管浮腫の発現頻度は低いものの、重症化すると、呼吸困難等を引き起こし、生命を脅かす可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による血管浮腫の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全） ● 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症） ● 患者向け資材（エンレスト[®]錠 はじめてガイド〔成人用〕）の作成・配布 ● 患者向け資材（エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での血管浮腫の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、資材を用いて医療従事者及び患者に対し当該リスクに関する情報等を提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>肝炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

本剤の有効成分の1つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。

1. 慢性心不全患者での発現状況

成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での肝炎を含む肝毒性関連事象*7 の発現頻度は、本剤投与群で 3.40% (143/4203 例、肝炎に関する事象：肝炎 3 例、急性肝炎 1 例)、エナラプリル群で 4.45% (188/4229 例、肝炎に関する事象：肝炎及び虚血性肝炎が各 3 例、急性肝炎、慢性肝炎、中毒性肝炎、非アルコール性脂肪肝が各 1 例)であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験では、本剤投与群で 16.22% (18/111 例)、エナラプリル群で 18.75% (21/112 例)で、いずれの投与群においても肝炎は発現しなかった。

小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での肝毒性関連事象*7 の発現頻度は、本剤投与群で 8.02% (15/187 例)、エナラプリル群で 5.32% (10/188 例)で、いずれの投与群においても肝炎は発現しなかった。重篤例の発現頻度は、それぞれ 0.53% (1/187 例)、0% (0/188 例)、投与中止例の発現頻度は、それぞれ 1.60% (3/187 例)、0% (0/188 例)であった。

2. 高血圧症患者での発現状況

高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、肝毒性関連事象*7 の発現頻度は、プラセボ群で 0.62% (2/323 例)、本剤単独投与群で 1.72% (54/3142 例)、オルメサルタン群で 2.74% (37/1352 例、肝炎に関する事象：肝炎 2 例)、バルサルタン群で 0.31% (2/636 例、肝炎に関する事象：肝炎 1 例)であった。重篤例の発現頻度は、それぞれ 0% (0/323 例)、0.13% (4/3142 例)、0.22% (3/1352 例)、0% (0/636 例)、投与中止例の発現頻度は、それぞれ 0% (0/323 例)、0.06% (2/3142 例)、0.15% (2/1352 例)、0% (0/636 例)であった。

以上より、本剤の投与により肝炎が発現する可能性を否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤による肝炎の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。

【選択理由】

肝炎に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

ショック／失神／意識消失

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の有効成分の1つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。

1. 慢性心不全患者での発現状況

成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験でのショック／失神／意識消失^{*8}の発現頻度は、本剤投与群で 2.71% (114/4203 例)，エナラプリル群で 3.52% (149/4229 例)であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験での発現頻度は、本剤投与群で 1.80% (2/111 例)，エナラプリル群で 1.79% (2/112 例)であった。

小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験でのショック／失神／意識消失^{*8}の発現頻度は、本剤投与群で 2.14% (4/187 例)，エナラプリル群で 3.72% (7/188 例)であった。

2. 高血圧症患者での発現状況

高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、ショック／失神／意識消失^{*8}の発現頻度は、プラセボ群で 0.31% (1/323 例)，本剤単独投与群で 0.06% (2/3142 例)，オルメサルタン群で 0.22% (3/1352 例)，バルサルタン群で 0% (0/636 例)であった。

以上より、本剤の投与によりショック／失神／意識消失が発現する可能性を否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤によるショック／失神／意識消失の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。

【選択理由】

ショック／失神／意識消失に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

無顆粒球症／白血球減少／血小板減少

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の有効成分の1つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。

1. 慢性心不全患者での発現状況

	<p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での無顆粒球症／白血球減少／血小板減少*9の発現頻度は、本剤投与群で 0.93% (39/4203 例) , エナラプリル群で 0.95% (40/4229 例) であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験での発現頻度は、本剤投与群で 0% (0/111 例) , エナラプリル群で 0.89% (1/112 例) であった。小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での無顆粒球症／白血球減少／血小板減少*10の発現頻度は、本剤投与群で 0% (0/187 例) , エナラプリル群で 0.53% (1/188 例) であった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、無顆粒球症／白血球減少／血小板減少*9の発現頻度は、プラセボ群で 0% (0/323 例) , 本剤単独投与群で 0.13% (4/3142 例) , オルメサルタン群で 0.07% (1/1352 例) , バルサルタン群で 0% (0/636 例) であった。</p> <p>以上より、本剤の投与により無顆粒球症／白血球減少／血小板減少が発現する可能性を否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による無顆粒球症／白血球減少／血小板減少の発現状況は臨床試験において一定の情報が見られているため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>無顆粒球症／白血球減少／血小板減少に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分の 1 つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での間質性肺炎*11の発現頻度は、本剤投与群で 0.02% (1/4203 例) , エナラプリル群で 0.07% (3/4229 例) であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験での発現頻度は、本剤投与群で 1.80% (2/111 例) , エナラプリル群で 1.79% (2/112 例) であった。</p>

	<p>小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験で間質性肺炎^{*11}は、本剤投与群、エナラプリル群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験で間質性肺炎^{*11}は、プラセボ群、本剤単独投与群、オルメサルタン群、バルサルタン群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>以上より、本剤の投与により間質性肺炎が発現する可能性を否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による間質性肺炎の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分の1つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での低血糖^{*12}の発現頻度は、本剤投与群で 1.36% (57/4203 例)、エナラプリル群で 1.06% (45/4229 例)であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験での発現頻度は、本剤投与群で 1.80% (2/111 例)、エナラプリル群で 4.46% (5/112 例)であった。</p> <p>小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での低血糖^{*12}の発現頻度は、本剤投与群で 0.53% (1/187 例)、エナラプリル群で 1.06% (2/188 例)であった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、低血糖^{*12}の発現頻度は、プラセボ群で 0% (0/323 例)、本剤単独投与群で 0.13% (4/3142 例)、オルメサルタン群で 0.30% (4/1352 例)、バルサルタン群で 0% (0/636 例)であった。</p> <p>以上より、本剤の投与により低血糖が発現する可能性を否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による低血糖の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>低血糖に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分の1つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での横紋筋融解症^{*13}の発現頻度は、本剤投与群で 0.10% (4/4203 例)，エナラプリル群で 0.07% (3/4229 例) であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験では、本剤投与群とエナラプリル群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での横紋筋融解症^{*13}の発現頻度は、本剤投与群で 0% (0/187 例)，エナラプリル群で 0.53% (1/188 例) であった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、横紋筋融解症^{*13}の発現頻度は、プラセボ群で 0% (0/323 例)，本剤単独投与群で 0.03% (1/3142 例)，オルメサルタン群で 0% (0/1352 例)，バルサルタン群で 0% (0/636 例) であった。</p> <p>以上より、本剤の投与により横紋筋融解症が発現する可能性を否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による横紋筋融解症の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分の1つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑^{*14}の発現頻度は、本剤投与群で 0.05% (2/4203 例)，エナラプリル群で 0.02% (1/4229 例) であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験では、本剤投与群とエナラプリル群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験で中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑^{*14}は、本剤投与群，エナラプリル群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験で中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑^{*14}は、プラセボ群，本剤単独投与群，オルメサルタン群，バルサルタン群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>以上より、本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑が発現する可能性を否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による中毒性表皮壊死融解症／皮膚粘膜眼症候群／多形紅斑の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
天疱瘡／類天疱瘡	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の有効成分の1つであるバルサルタンの重大な副作用の項に記載がある。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況 成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での天疱瘡／類天疱瘡*15 の発現頻度は、本剤投与群で 0.05% (2/4203 例)，エナラプリル群で 0.07% (3/4229 例)であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験では、本剤投与群とエナラプリル群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験で天疱瘡／類天疱瘡*15 は、本剤投与群，エナラプリル群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況 高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験で天疱瘡／類天疱瘡*15 は、プラセボ群，本剤単独投与群，オルメサルタン群，バルサルタン群のいずれでも発現しなかった。</p> <p>以上より，本剤の投与により天疱瘡／類天疱瘡が発現する可能性を否定できないため，重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 本剤による天疱瘡／類天疱瘡の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】 天疱瘡／類天疱瘡に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>胚・胎児毒性</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，ウサギで催奇形性（水頭症），ラット及びウサギで胚・胎児死亡（着床後死亡率の高値）を含む胚・胎児毒性が認められた。また，本剤の構成成分であるサクビトリル及びバルサルタン単体の生殖発生毒性試験では，いずれにおいてもウサギで胚・胎児死亡を含む胚・胎児毒性が認められた。本剤の臨床試験では妊婦を対象としていないため十分な情報は得られていないものの，本剤を投与した場合に胚・胎児毒性が発現する可能性を否定できない。</p>

	<p>レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）抑制作用を有する薬剤では妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされているものの、妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた症例が国内の製造販売後に報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であるものの、本剤が妊婦等に投与された事例を集積し、検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胚・胎児毒性に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>脱水</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の NEP 阻害作用により、ナトリウム利尿ペプチドの分解阻害によるナトリウム利尿作用が発現する可能性がある。</p> <p>1. 慢性心不全患者での発現状況</p> <p>成人慢性心不全患者を対象にした PARADIGM-HF 試験での脱水関連事象^{*16} の発現頻度は、本剤投与群で 1.83%（77/4203 例）、エナラプリル群で 1.89%（80/4229 例）であった。成人慢性心不全患者を対象にした PARALLEL-HF 試験での脱水関連事象の発現頻度は、本剤投与群で 16.22%（18/111 例）、エナラプリル群で 7.14%（8/112 例）であった。小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での脱水関連事象^{*16} の発現頻度は、本剤投与群で 2.14%（4/187 例）、エナラプリル群で 2.13%（4/188 例）であった。</p> <p>2. 高血圧症患者での発現状況</p> <p>高血圧症患者を対象にした短期比較対照試験の安全性データをそれぞれ併合した結果、脱水関連事象^{*16}の発現頻度は、プラセボ群で 0.31%（1/323 例）、本剤単独投与群で 0.13%（4/3142 例）、オルメサルタン群で 0%（0/1352 例）、バルサルタン群で 0.79%（5/636 例）であり、いずれも重篤例の発現はなかった。</p>

	<p>以上より、本剤の NEP 阻害作用により、脱水が発現する可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査[CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）] <p>【選択理由】</p> <p>慢性心不全患者において使用実態下での本剤の脱水に関連する事象の発現割合、発現時期及びリスク因子等を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全） ● 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症） ● 患者向け資材（エンレスト[®]錠 はじめてガイド〔成人用〕）の作成・配布 ● 患者向け資材（エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での脱水の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、資材を用いて医療従事者及び患者に対し当該リスクに関する情報等を提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>骨成長の異常（小児）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>サクビトリルの幼若ラットを用いた毒性試験では、体重増加の抑制、骨量及び骨長の減少が認められた。認められた変化は一過性であり、骨に最も顕著な影響がみられたのは生後 21 日（ヒト乳幼児相当）であった。</p> <p>小児慢性心不全患者を対象にした PANORAMA-HF 試験での骨成長／骨密度の変化に関連する事象^{*17}の発現頻度は、本剤投与群で 1.07%（2/187 例），エナラプリル群で 1.06%（2/188 例）であった。発現被験者数を治験薬の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率は、それぞれ 1.080，1.116 であり、本剤投与群とエナラプリル群間で同程度であ</p>

	<p>った。また、身長及び身長 Z スコアのベースラインから 52 週時までの平均変化量は、本剤投与群とエナラプリル群間で同程度であった。</p> <p>本剤を 52 週投与した PANORAMA-HF 試験の結果からは、本剤投与による骨成長への影響は明らかではないが、小児患者に本剤を長期投与した際の骨成長への影響が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により小児心不全患者における骨成長の異常に関する事象の発現状況等について情報を収集し、定期的な評価を行うため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文を用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>非臨床試験に基づく情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p>カプセル型容器の誤投与（粒状錠小児用）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>粒状錠小児用の使用にあたっては、カプセル型容器を開けて、中の粒を服用する必要があるが、誤ってカプセル型容器のまま服用される可能性が否定できないため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査[CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）] <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下で粒状錠小児用を使用した患者におけるカプセル型容器の誤投与が報告された患者の割合を算出するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文を用いて注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全）

	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材（エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し粒状錠小児用の服用方法等の情報を提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
重要な不足情報	
なし	

*1：MedDRA の基本語（意識変容状態，血圧異常，外来血圧異常，外来血圧低下，血圧低下，拡張期血圧異常，拡張期血圧低下，血圧変動，血圧測定不能，コントロール不良の血圧，起立血圧異常，起立血圧低下，収縮期血圧異常，収縮期血圧低下，吸気時収縮期血圧低下，CT 低血圧コンプレックス，意識変動，意識レベルの低下，拡張期低血圧，浮動性めまい，労作性めまい，体位性めまい，低血圧，不安定血圧，意識消失，平均動脈圧低下，新生児低血圧，起立性低血圧，失神寸前の状態，処置による低血圧，シェロング試験，失神，傾斜試験陽性）

*2：MedDRA の基本語（意識変容状態，血圧異常，外来血圧異常，外来血圧低下，血圧低下，拡張期血圧異常，拡張期血圧低下，血圧変動，血圧測定不能，コントロール不良の血圧，起立血圧異常，起立血圧低下，収縮期血圧異常，収縮期血圧低下，吸気時収縮期血圧低下，CT 低血圧コンプレックス，意識変動，意識レベルの低下，透析低血圧，拡張期低血圧，浮動性めまい，労作性めまい，体位性めまい，低血圧，低血圧クリーゼ，不安定血圧，意識消失，平均動脈圧低下，新生児低血圧，起立性低血圧，処置後低血圧，失神寸前の状態，処置による低血圧，シェロング試験，失神，傾斜試験陽性）

*3：MedDRA の急性腎不全（SMQ 広域）

*4：MedDRA の基本語（血中カリウム異常，血中カリウム増加，高カリウム血症）

*5：MedDRA の基本語及び治験担当医師が血管浮腫が疑われると判断した事象（アレルギー性浮腫，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，血管浮腫，耳介腫脹，気管支浮腫，口周囲浮腫，気管内挿管，喉頭蓋浮腫，眼球浮腫，眼部腫脹，歯肉浮腫，歯肉腫脹，眼瞼浮腫，顔面浮腫，性器腫脹，遺伝性血管浮腫，喉頭障害による呼吸困難，喉頭浮腫，喉頭痙攣，喉頭気管浮腫，輪部腫脹，口唇浮腫，口唇腫脹，眼充血，性器浮腫，グライヒ症候群，喉頭閉塞，口腔浮腫，末梢性浮腫，眼窩浮腫，口腔咽頭腫脹，陰茎浮腫，陰茎腫脹，眼窩周囲浮腫，咽頭浮腫，可逆性気道閉塞，強膜浮腫，陰囊浮腫，陰囊腫脹，皮膚浮腫，口腔咽頭痙攣，口蓋浮腫，小腸血管浮腫（下層語），上気道性喘鳴，顔面腫脹，舌腫脹，咽喉絞扼感，舌浮腫，気管閉塞，気管浮腫，腔浮腫，内臓浮腫，外陰浮腫，外陰腫脹，消化管浮腫，上気道閉塞）

*6：MedDRA の血管浮腫（SMQ 狭域），基本語（アレルギー性浮腫，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，血管浮腫，耳介腫脹，気管支浮腫，口周囲浮腫，気管内挿管，喉頭蓋浮腫，眼球浮腫，眼部腫脹，眼瞼浮腫，顔面浮腫，消化管浮腫，性器腫脹，歯肉浮腫，歯肉腫脹，グライヒ症候群，遺伝性血管浮腫，腸管血管浮腫，喉頭障害による呼吸困難，喉頭閉塞，喉頭痙攣，喉頭気管浮腫，輪部腫脹，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔腫脹，眼充血，性器浮腫，口腔浮腫，末梢性浮腫，眼窩浮腫，眼窩腫脹，口腔咽頭痙攣，口蓋浮腫，陰茎浮腫，陰茎腫脹，眼窩周囲浮腫，咽頭浮腫，可逆性気道閉塞，強膜浮腫，陰囊浮腫，陰囊腫脹，皮膚浮腫，上気道性喘鳴，顔面腫脹，舌腫脹，咽喉絞扼感，舌浮腫，気管閉塞，気管浮腫，上気道閉塞，腔浮腫，内臓浮腫，外陰浮腫，外陰腫脹）及び血管浮腫判定委員会が血管浮腫であると判断した事象

*7：MedDRA の薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）

*8：MedDRA の基本語（ショック，意識変容状態，意識変動，意識レベルの低下，意識消失，失神寸前の状態，失神）

*9：MedDRA の基本語（後天性無巨核球性血小板減少症，無顆粒球症，無巨核球性血小板減少症，先天性血小板減少症，血管腫・血小板減少症候群，ヘパリン起因性血小板減少症，ヘパリン起因性血小板減少試験陽性，免疫性血小板減少性紫斑病，白血球減少症，非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症，放射線性白血球減少症，重症熱性血小板減少症候群，自然発生型ヘパリン起因性血小板減少症候群，血小板減少症，橈骨欠損血小板減少症候群）

*10：MedDRA の基本語（後天性無巨核球性血小板減少症，無顆粒球症，無巨核球性血小板減少症，先天性血小板減少症，血管腫・血小板減少症候群，ヘパリン起因性血小板減少症，ヘパリン起因性血小板減少試験陽性，免

疫性血小板減少症，白血球減少症，非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症，放射線性白血球減少症，重症熱性血小板減少症候群，自然発生型ヘパリン起因性血小板減少症候群，血小板減少症，橈骨欠損血小板減少症候群)

*11 : MedDRA の基本語 (特発性間質性肺炎，間質性肺疾患)

*12 : MedDRA の基本語 (高インスリン血症性低血糖症，低血糖，無自覚性低血糖，食後低血糖，偽性低血糖)

*13 : MedDRA の基本語 (横紋筋融解症)

*14 : MedDRA の基本語 (多形紅斑，スティーヴンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症)

*15 : MedDRA の基本語 (良性家族性天疱瘡，眼類天疱瘡，腫瘍随伴性天疱瘡，類天疱瘡，天疱瘡)

*16 : MedDRA の脱水 (SMQ 狭域)，及び基本語 (口内乾燥，口渇)

*17 : MedDRA の骨粗鬆症／骨減少症 (SMQ 広域)，及び高位グループ語 (骨折)

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査[CLCZ696A1402（高血圧症）]	
<p>【安全性検討事項】 低血圧，腎機能障害／腎不全，高カリウム血症</p> <p>【目的】 高血圧症患者を対象に，エンレスト錠を使用実態下で投与した時の投与後 52 週までの安全性と有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査実施期間（予定）：2 年（登録期間：1 年，観察期間：1 年（52 週）） 調査症例数：1,000 例（安全性解析対象症例数） 観察期間：1 年（52 週） 実施方法：Electronic Data Capture システムを用いた「中央登録方式」</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 目標症例数の根拠 エンレストのオープンラベル長期投与試験の A2219E1 試験（52 週間投与，N=341），及び二重盲検試験の A2216 試験（52 週間投与，N=229）のエンレスト投与群でみられた低血圧関連事象（有害事象）の発現割合はそれぞれ 10.9%，7.4% であり，分散逆数重み付け方によりメタアナリシスをした結果は 9.2%（標準誤差（SE）：1.2%）であった。実臨床下では多少低めになる場合を鑑み，SE 1.2% より，$9.2\% - 1.2\% = 8\%$ を低血圧関連事象の 1 年間での発現割合と仮定した。低血圧関連事象（発現割合 8%）の発現に対するリスク要因を定量化することを目的とした場合，年齢（<75，≥75），Baseline 血圧（I 度，II/III 度，その他（I～III 度以外）），腎機能（正常／軽度低下，中等度低下，重度低下），糖尿病合併の有無，降圧薬処方歴の有無，本剤投与開始時用量の 8 要因*を用いた多重ロジスティック回帰分析を実施するために必要な症例数は 10EPV（events per variable）の考えを基にすると 10×8（要因）$\div 0.08 = 1,000$ 例となる。 <p>(* 複数カテゴリを有する要因は，カテゴリ数 -1 を要因とする)</p> <p>1,000 例の集積を行った場合，腎機能障害／腎不全関連事象及び高カリウム血症関連事象については，臨床試験結果を参考に発現割合を 2% と仮定すると，95% 信頼区間は 1.2 - 3.1%（信頼区間幅:1.8%）で全体の発現割合が推定可能である。さらに，高リスク集団と低リスク集団の症例数の比を 1:9 と極端に仮定した場合におい</p>	

	<p>ても、高リスク集団の発現割合が低リスク集団の4倍、有意水準0.05（両側）とした Fisher's exact 検定で検出力80%を有し、一定の精度でリスク要因の検討が可能となる。</p> <p>以上より調査の対象者の数を1,000例（安全性解析対象症例数）と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 観察期間の設定根拠 エンレスト錠は慢性疾患である高血圧症に使用される薬剤であり、長期に使用されることが予想されることから観察期間を1年間とする。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時：安全性情報について定期的に包括的な検討を行うため。 ● 最終報告作成時：調査対象症例の最終のデータ固定が終了した段階で、得られた結果について最終的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤投与により得られた結果を踏まえて、新たな知見が得られた場合は、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ● 本剤投与により得られた結果を踏まえて、更なる検討が必要と判断される場合は、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
市販直後調査（慢性心不全〔小児〕）	
	<p>実施期間：小児慢性心不全の用法・用量、効能・効果の承認から6ヵ月間（粒状錠小児用は発売から6ヵ月間）</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p>
特定使用成績調査[CLCZ696F1401（慢性心不全〔小児〕）]	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>低血圧、腎機能障害／腎不全、高カリウム血症、脱水、カプセル型容器の誤投与（粒状錠小児用）</p> <p>【目的】</p> <p>本剤（錠剤又は粒状錠小児用）が投与された小児慢性心不全患者を対象として、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性について検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査実施期間（予定）：3年（登録期間：2年、観察期間：1年）</p> <p>調査症例数：30例（安全性解析対象症例数）</p> <p>観察期間：1年（52週）</p> <p>実施方法：Electronic Data Capture システムを用いた「中央登録方式」</p> <p>【実施計画の根拠】</p>

製造販売後の使用実態下で、本剤（錠剤又は粒状錠小児用）が投与された小児慢性心不全患者での安全性を検討するため、特定使用成績調査を実施する。

- 目標症例数の根拠

承認時の臨床試験である PANORAMA-HF 試験での LCZ696 群の各関連事象の発現割合は、「低血圧に関連する有害事象」22.99%、「高カリウム血症に関連する有害事象」4.81%、「腎機能障害／腎障害に関連する有害事象」6.42%、「脱水に関連する有害事象」2.14%であった。「低血圧に関連する有害事象」の発現割合が最も高かったことから、市販後の発現割合を臨床試験時の 22.99%と仮定すると、少なくとも 30 名の安全性情報が収集できれば、85%以上の確率で「低血圧に関連する有害事象」を 5 名以上検出可能である。また、推定精度、つまり 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法に基づく）は約 10～42%となり、一定の推定精度を確保できると考える。

また、症例数 30 名で本調査を実施した場合、本調査での「低血圧に関連する有害事象」の真の発現割合が PANORAMA-HF 試験での発現割合（22.99%）に比べて、2.5 倍のときに二項分布を用いて少なくとも検出力 80%で検出可能である。以上より調査の対象者の数を 30 例（安全性解析対象症例数）と設定した。

- 観察期間の設定根拠

本調査の安全性検討事項である低血圧、高カリウム血症、腎機能障害／腎不全及び脱水に関連する事象の発現割合は、PANORAMA-HF 試験において長期投与に伴って高まる傾向は認められなかった。そのことから、52 週の観察期間での安全性の評価が妥当と考え、観察期間を 1 年（52 週）とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性情報について定期的に包括的な検討を行うため。
- 最終報告作成時：調査対象症例の最終のデータ固定が終了した段階で、得られた結果について最終的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 本剤投与により得られた結果を踏まえて、新たな知見が得られた場合は、リスク最小化策の変更要否を検討する。
- 本剤投与により得られた結果を踏まえて、更なる検討が必要と判断される場合は、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（慢性心不全〔小児〕）	
	実施期間：小児慢性心不全の用法・用量，効能・効果の承認から6ヵ月間（粒状錠小児用は発売から6ヵ月間） 評価，報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全）	
	<p>【安全性検討事項】 低血圧，腎機能障害／腎不全，高カリウム血症，血管浮腫，脱水，カプセル型容器の誤投与（粒状錠小児用）</p> <p>【目的】 医療従事者に対し本剤の有効性及び安全性に関する包括的な情報，当該リスクに関する情報，及び左室駆出率が保たれた成人心不全患者を対象とした国際共同第III相試験（PARAGON-HF試験）等の臨床試験の結果を提供し，適正使用に関する理解を促し，安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者が医療従事者に提供し，説明する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には，資材の改訂，追加の資材作成，提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（エンレスト [®] 錠 はじめてガイド〔成人用〕）の作成・配布（慢性心不全）	
	<p>【安全性検討事項】 低血圧，腎機能障害／腎不全，高カリウム血症，血管浮腫，脱水</p> <p>【目的】 患者に対し当該リスクに関する情報を提供し，適正使用に関する理解を促し，安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者が医療従事者に提供し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p>

	<p>安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、また電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、追加の資材作成、提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>患者向け資材（エンレスト[®]錠 粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布（慢性心不全）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 低血圧、腎機能障害／腎不全、高カリウム血症、血管浮腫、脱水、カプセル型容器の誤投与（粒状錠小児用）</p> <p>【目的】 患者に対し当該リスクに関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者が医療従事者に提供し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、また電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、追加の資材作成、提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 低血圧、腎機能障害／腎不全、高カリウム血症、血管浮腫、脱水</p> <p>【目的】 医療従事者に対し本剤の有効性及び安全性に関する包括的な情報、当該リスクに関する情報、及び高血圧症患者を対象とした短期比較対照試験の安全性データを併合した結果を提供し、適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者が医療従事者に提供し、説明する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、また電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、追加の資材作成、提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p>

	報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
--	---------------------

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験等より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（慢性心不全）	該当せず	発売から6ヵ月後	終了	作成済 （2021年4月提出）
市販直後調査（高血圧症）	該当せず	承認から6ヵ月後	終了	作成済 （2022年5月提出）
市販直後調査（慢性心不全〔小児〕）	該当せず	小児慢性心不全の用法・用量，効能・効果の承認から6ヵ月後（粒状錠小児用は発売から6ヵ月後）	実施中 （粒状錠小児用は発売後より実施中）	調査終了から2ヵ月以内に報告予定
特定使用成績調査 [CLCZ696B1401（慢性心不全）]	600例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	終了	作成済 （2024年4月提出）
特定使用成績調査 [CLCZ696A1402（高血圧症）]	1000例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	調査終了後
特定使用成績調査（慢性心不全[CLCZ696F1401〔小児〕]）	30例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	2024年11月より実施予定	調査終了後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (慢性心不全)	実施期間：発売から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から 2ヵ月以内に報告の予定	終了
市販直後調査による情報提供 (高血圧症)	実施期間：承認から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から 2ヵ月以内に報告の予定	終了
市販直後調査による情報提供 (慢性心不全〔小児〕)	実施期間：小児慢性心不全の用法・用量、効能・効果の承認から6ヵ月後（粒状錠小児用は発売から6ヵ月後） 評価の予定時期：調査終了から 2ヵ月以内に報告の予定	実施中 (粒状錠小児用は発売後より実施中)
医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（慢性心不全）	安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中
患者向け資材（エンレスト [®] 錠はじめてガイド〔成人用〕）の作成・配布（慢性心不全）	安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中
患者向け資材（エンレスト [®] 錠粒状錠小児用 はじめてガイド〔小児用〕）の作成・配布（慢性心不全）	安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中
医療従事者向け資材（エンレスト適正使用ガイド エンレストを適正にご使用いただくために）の作成・配布（高血圧症）	安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中