

# 当院でのサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠の処方状況における後方視的検討

薬剤部 宮川 貴誌, 表 忍, 橋元 誠

サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠(以下、本剤)は、心不全の予後改善に有効な治療薬である一方、症候性低血圧などの有害事象も報告されており<sup>1)</sup>、適正な使用が求められている。われわれは当院入院患者で本剤が導入された症例において、電子カルテを用いて使用動向を調査した結果、特に本剤の導入時の用量、angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE 阻害薬)など他剤から本剤への切り替え期間において薬剤師の監査の重要性が示唆された。

keywords：医薬品適正使用、心不全治療薬、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物

## 1. 背景

サクビトリルバルサルタンは、1分子中にangiotensin II receptor blocker (ARB)のバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるサクビトリルを1：1で結合含有させた化合物で、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI)とよばれる新しいタイプの薬剤である<sup>2)</sup>。サクビトリルは吸収後3～4時間で活性体に変換され、ネプリライシン阻害作用を發揮し、主として内因性ナトリウム利尿ペプチドの分解を阻害する<sup>2)</sup>。

本剤は本邦の2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療(日本循環器学会)においてβ遮断薬、mineralcorticoid receptor antagonist (MRA)、sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2 阻害薬)とともにheart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)における基本薬と位置づけられている(図1)一方、angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE 阻害薬)やARBと比較して症候性低血圧や軽度の血管浮腫の有害事象発生率は高かったと報告されていることから<sup>2, 3)</sup>、適正な使用が求められており、当院での使用状況を調査した。

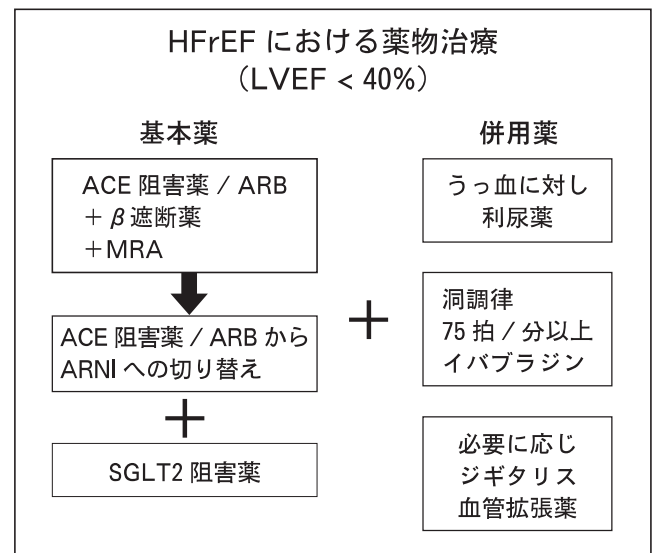


図1. HFrEF における薬物治療

「2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療<sup>2)</sup>」の図2心不全治療アルゴリズム(P.13)を参考にし作成。

## 2. 方法

2020年6月から、本剤における高血圧症の適応追加前の2021年9月までの期間における当院入院患者での本剤導入例で、導入時の心不全治療に関する併用薬、本剤の開始用量、ACE阻害薬/ARBから本剤への切り替え期間、本剤の増量の有無および増量までの期間、本剤導入後2週間以内の中止の有無および中止理由について電子カルテを用いてレトロスペクティブに調査した。

3. 結 果

対象症例は男性 10 例，女性 14 例の計 24 例であった。平均年齢は 78.79 歳，中央値は 79 歳であった。本剤導入時の心不全治療に関する併用薬はβ遮断薬，MRA の組み合わせがもっとも多く 12 例(50%)，ついでβ遮断薬単剤が 5 例(21%)となっており，全例でβ遮断薬，MRA のいずれか，もしくはその両方が投与されていた(図 2)。

本剤の開始用量は 50mg/日，200mg/日がそれぞれ 1 例，100mg/日が 22 例(92%)で，そのうち 2 例は薬剤師の介入で 200mg/日から 100mg/日に処方変更された症例であった(図 3)。

ARB から本剤への切り替え期間は 17 例すべてで 24 時間であった。ACE 阻害薬から本剤への切り替え期間は 36 時間が 1 例，48 時間が 6 例であったが，そのうち 3 例は薬剤師の疑義照会により 24 時間から 48 時間へと処方変更された症例であった(図 4)。

また，24 例中 9 例が入院中に本剤の増量が行われた(図 5)。増量が行われた 9 例のうち，8 例は初回投与後 14 日未満で増量の指示があり，そのうち 2 例は薬剤師の疑義照会により初回投与後 14 日以降での増量に変更された(表 1)。

本剤導入後 2 週間以内での中止は 5 例(21%)であり，4 例は血圧低下，残る 1 例は腎機能低下が中止理由であった。中止症例の本剤平均投与期間は 5.2 日であった。

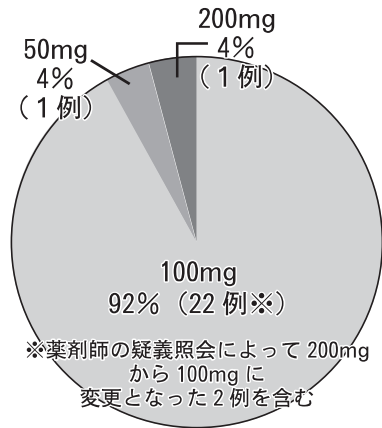


図 3. 本剤導入時の開始用量

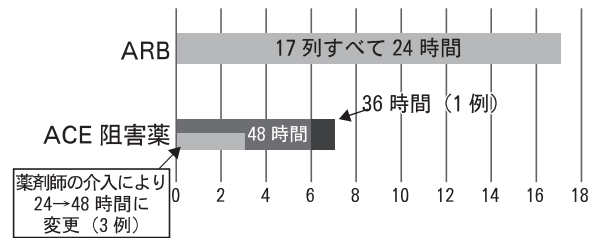


図 4. ACE 阻害薬 /ARB から本剤への切り替え期間

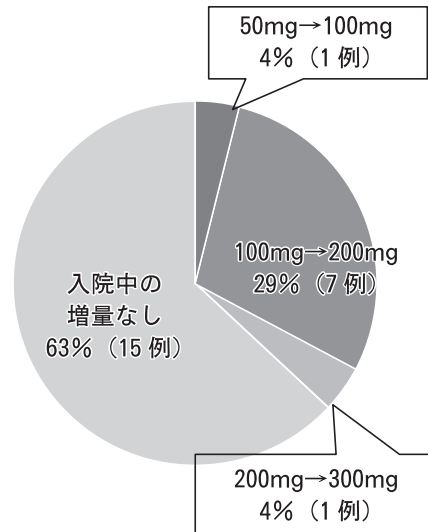


図 5. 入院下での本剤の増量患者割合

表 1. 本剤の初回投与から増量までの期間

増量までの期間	例数	問い合わせ有無
2 日	2 例	
3 日	2 例	有り 2 例とも変更なし
5 日	1 例	有り 変更なし
7 日	1 例	
14 日	2 例	有り 2 例とも 7 日→14 日へ変更後
18 日	1 例	

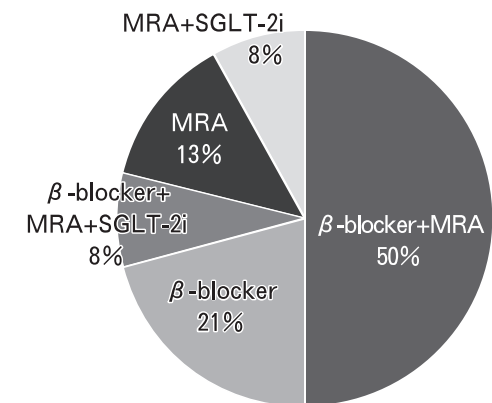


図 2. 本剤導入時の心不全治療に関する併用薬

#### 4. 考 察

本剤開始時には既に数種類の降圧薬( $\beta$ 遮断薬などの心不全標準治療薬)が投与されており、症候性低血圧や血管浮腫などの有害事象を減少させるためには本剤の開始用量や切り替え期間を適正に監査することが重要である。

本剤の添付文書では、100mg/日で開始することが明記されているが<sup>1)</sup>、200mg/日で初回オーダーされた2症例に対して、薬剤師が速やかに疑義照会を行い、いずれも投与開始前に100mg/日に変更されたことがわかった。また、本剤投与前にACE阻害薬が投与されている場合は、少なくとも本剤投与開始36時間前に中止することが定められているが<sup>1)</sup>、ACE阻害薬からの切り替え症例7例のうち、実に3例でACE阻害薬からの切り替え期間が24時間となっており、いずれも薬剤師による速やかな疑義照会により48時間に変更されていたことがわかった。このことから、本剤の適正使用において、特に導入時の薬剤師の監査、適正使用への介入の重要性が示唆された。

一方で本剤を添付文書の記載とは異なる投与方法で使用された症例も認められた。まず、本剤を200mg/日で開始された症例を1例認めた。次に増量に関して、添付文書において2～4週間の間隔で段階的に増量することと明記されているが<sup>1)</sup>、初回投与後14日未満での増量も散見された。これらは、高用量での開始や、短期間での増量が、入院下において医療者の監視があり、比較的血圧などの管理が容易であるため可能であったということが要因と推察される。また、2019年のESC clinical practice updateでは、入院中の初回心不全と非代償性心不全においてはARNIをACE阻害薬/ARBからの切り替えではなく、はじめから投与することを考

慮してもよいとしていることから<sup>4)</sup>、実臨床での使用感覚と本邦での添付文書の記載には乖離があることも理解する必要があると考える。

最後に、本剤投与開始後、血圧低下が原因で中止された症例が多く、中止症例の本剤平均投与期間は5.2日であったことから、特に開始後5日以内の血圧のモニタリングが重要であることが示唆された。

#### 文 献

- 1) ノバルティス ファーマ. ノバルティス ファーマの医療関係者向けサイト「DR's Net」(エンレスト錠 50mg/100mg/200mg) 添付文書\_2023年5月改訂. [引用 2023-07-10].  
[https://www.drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/enr/pi/pi\\_enr\\_202305.pdf](https://www.drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/enr/pi/pi_enr_202305.pdf)
- 2) 日本循環器学会. 2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療. [引用 2023-07-10].  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021\\_Tsutsui.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf)
- 3) Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, et al.: Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study. *J Cardiol* 70(3): 225-231, 2017.
- 4) Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al.: Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *EEur J Heart Fail* 21(10): 1169-1186, 2019.