

# 心不全の臨床症候群を考える

## —心不全の併存症—

- ・心不全における併存症の有病率と心不全の病態に及ぼす影響
- ・併存症における心不全の発症リスクと病態や経過・予後に及ぼす影響
- ・併存症を有する心不全に対する診断アプローチ
- ・心不全の併存症に対する治療アプローチと地域連携のあり方

### Moderator and Discussants

#### 司会

**赤阪 隆史** 先生

和歌山県立医科大学循環器内科 教授

#### 発言者 (50音順)

**竹内 素志** 先生

医療法人社団 竹内内科・循環器科 院長

**増山 理** 先生

JCHO 星ヶ丘医療センター 院長

**山本 一博** 先生

鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野 教授

開催日：2020年2月2日(日) 開催場所：ホテル日航大阪

## 心不全における併存症の有病率と心不全の病態に及ぼす影響

**赤坂** 本日の座談会では、心不全の併存症について討議したいと思います。心不全では併存症を呈する頻度が少なくなく、特に高齢の心不全患者では併存症が生命予後を脅かす要因と考えられています。まず、増山先生から心不全の併存症についてご解説いただけますか。

**増山** 『急性・慢性心不全診療ガイドライン』では心不全の原因疾患として、①心筋梗塞や心筋症などのように心筋の異常により引き起こされる心不全、②弁膜症や高血圧などのように血行動態の異常により引き起こされる心不全、③心房細動などのように不整脈により惹起される心不全に分類されていますが、内分泌疾患や代謝性疾患、炎症性疾患、あるいは栄養障害や薬剤・化学物質といった外的因子による心筋障害から発症する心不全など、心不全の根本原因が心臓以外に存在する場合もあり、心不全の原因疾患はきわめて多岐にわたる点に特徴があります\*<sup>1</sup>。これら心不全の原因疾患は、併存症として心不全の経過・予後に多大な影響を及ぼすとされ、特に高血圧、糖尿病、心房細動は併存頻度が高く、心機能や血行動態に著しい悪影響を及ぼすため注意が必要です。

**赤坂** 実地医家のお立場から、竹内先生は心不全の併存症についてどのような印象をおもちでしょうか。

**竹内** 心不全では高齢になればなるほどさまざまな併

存症を呈することが多くなりますが、当然のことながら併存症の状態が悪化すると心不全の病態に大きな影響が及びますし、状態像が悪くなれば併存症に対する治療にしても心不全に対する治療にしても打つ手は限られてくるなど難渋することが多くなりますので、いつも治療に頭を悩ませています。昨年日本心臓病学会学術集会で、「心房細動・心筋梗塞・高血圧・糖尿病・COPD・胃癌といった多くの併存疾患を有し、肺炎・消化管出血による入院を繰り返した高齢心不全症例」を報告したのですが、やはり併存疾患の治療に難渋し、残念ながら重症の心不全に至ってしまった症例でした。心不全の治療管理において、病態に多大な悪影響を及ぼす併存症をいかにマネジメントするかは非常に重要と考えています。

**赤坂** ここでは併存頻度の高い高血圧、糖尿病、心房細動について議論を深めたいと思います。山本先生からこれら3つの併存症の疫学についてご解説いただけますか。

**山本** 少し古い研究になりますが、心不全入院患者を対象とした前向き観察研究であるJCARE-CARDのデータからLVEFの低下した心不全(HFrEF)とLVEFの保たれた心不全(HFpEF)に分けて高血圧、糖尿病、心房細動の既往の割合をみると、高血圧の既往はHFrEFが50.4%、HFpEFが68.3%、糖尿



赤坂 隆史 先生

病の既往はHFrEFが33.3%、HFpEFが29.4%、心房細動の既往はHFrEFが24.5%、HFpEFが38.3%となっています\*<sup>2</sup>。これらの結果をみると、高血圧の頻度はHFrEFでは半数の患者に認められ、一方のHFpEFは高齢であることを反映して7割近くに達すること、糖尿病ではHFrEFとHFpEFで頻度の違いはなく約3割の患者にみられること、そして心房細動の頻度はHFrEFでは4分の1の患者に認められ、一方のHFpEFでは4割近くの患者にみられることがわかります。

**赤坂** 心房細動の頻度についてはもっと高いとする疫学研究も報告されていますね。

**山本** おっしゃるとおりです。最近の研究報告をみると、特にHFpEFにおける心房細動の頻度は高いことがさまざまに示されています。たとえば、われわれの施設にて実施した研究ではHFpEFにおいて心房細動は約

5割の頻度で認められているものもありますし<sup>\*3</sup>、海外における心不全患者を対象としたレジストリ研究においてもHFpEFにおける心房細動の頻度は54.6%と報告されています<sup>\*4</sup>。また、わが国で実施されたHFpEFの実態に関する多施設共同調査研究のJASPER研究ではHFpEFにおける心房細動の頻度は61.5%と報告されています<sup>\*5</sup>。HFrEF, HFpEF, お

よびLVEFが軽度低下した心不全(HFmrEF)における心房細動のリスクを検討したスウェーデンのレジストリ研究によれば、心房細動の頻度はHFpEFが65%、HFmrEFが60%、HFrEFが53%であり、「60～69歳」「70～79歳」「80～89歳」「90歳以上」の各年代層においてHFpEF > HFmrEF > HFrEFの順に心房細動の頻度が高い傾向が認められています<sup>\*6</sup>。

また、一般住民を対象に8年の期間における心不全発症リスク因子を分析した別のFramingham Heart Studyによれば、心房細動による心不全発症のハザード比は1.89 (95% CI: 1.42-2.51) と有意に高く、心房細動が心不全発症の独立したリスク因子であることが示されています<sup>\*10</sup>。ただ、心不全の病型別にみると、心房細動によるHFpEF発症のハザード比は2.47 (95% CI: 1.57-3.89) と独立したリスク因子であることが示された一方で、HFrEF発症のハザード比は有意ではなく、独立したリスク因子としては認められないという結果に終わっています。

## 併存症における心不全の発症リスクと 態や経過・予後に及ぼす影響

**赤阪** 次に、高血圧、糖尿病、心房細動による心不全の発症リスクについて山本先生よりご解説いただけますか。

**山本** 高血圧による心不全の発症リスクに関しては、たとえば、黒人または白人のコホート集団約2万7,000人を対象に中央値5年の追跡期間にて高血圧、糖尿病、高脂血症などによる心不全の発症リスクについて調べた研究によれば、高血圧および糖尿病が心不全のリスク要因として高く、なかでも高血圧が最も高いことが報告されており<sup>\*7</sup>、そのリスクの大きさが示唆されています。一方で、別のコホート集団約1万5,000人を対象に平均18年の追跡期間にて高血圧や糖尿病などのリスク要因と心不全発症との関連を調べた研究では、高血圧より糖尿病のほうが発症リスクの

高いことが報告されています<sup>\*8</sup>。心不全発症に対する高血圧と糖尿病のリスクの違いは観察期間の違いによる可能性も考えられますが、いずれにしても両病態による心不全発症に及ぼす影響の大きさがうかがえる結果ではないかと思えます。

**赤阪** 心房細動による心不全の発症リスクについてはいかがでしょうか。

**山本** 心房細動による心不全の発症リスクに関しては、心血管疾患とリスク因子についての大規模疫学研究であるFramingham Heart Studyにおいて示されており、心房細動の発現パターンと脳卒中または心不全の心血管イベントの発生を検討した研究では10年間の長期スパンにおいて脳卒中よりも心不全が引き起こされるリスクの高いことが示唆されています<sup>\*9</sup>。

**赤阪** 3つの併存症が心不全の病態・経過に及ぼす影響について考えたいと思いますが、まず高血圧についてはいかがでしょうか。

**山本** 高血圧が心不全の病態・経過に及ぼす影響について、心不全患者を対象に血圧上昇の影響を検討したコホート研究によれば、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧が高くなると脳卒中、大出血、死亡のリスクが増加することが示されています<sup>\*11</sup>。ただし、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧のそれぞれと死亡リスクとの関係はいずれもU字曲線を描いており、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧が低くなると死亡リスクが上昇する現象については、低いことが病態に影響を及ぼすのか、あるいは病態が悪いから低いのかという因果関係は判然としませんが、いずれにしても高い血圧・脈圧は心不全の病態・経過に悪影響を及ぼすことは間違い



竹内 素志 先生

ないだろうと思います。

**赤坂** 糖尿病が心不全の病態・経過に及ぼす影響についてはいかがでしょうか。

**山本** 糖尿病については、白人コホートとアジア人コホートのデータを用いて心不全患者における糖尿病併存の予後への影響を検討した興味深い研究が報告されています<sup>\*12</sup>。それによれば、アジア人心不全患者における糖尿病の有病率は白人心不全患者に比べて著しく高く、いずれのBMI群でもアジア人患者は白人患者よりも糖尿病の有病率が高いなど、糖尿病による影響を受けやすいことが示されています。

**赤坂** アジア人は耐糖能の関係から白人よりも糖尿病のリスクが高いと以前から指摘されていますので、特に注意が必要といえますね。一方の心房細動による心不全の病態・経過に及ぼす影響はどのようなのですか。

**山本** 心房細動に関しては、心不全患者を対象に心

房細動の有無による予後への影響を検討した海外のレジストリ研究によれば、心不全の病型別にみた心房細動による死亡リスクのハザード比はHFpEFが1.11 (95 % CI: 1.02-1.21), HFmrEF が 1.22 (95 % CI: 1.12-1.33), HFrEFが1.17(95% CI: 1.11-1.23)といずれも高いことが報告されています<sup>\*6</sup>。

**竹内** 心房細動による心不全の病態・経過に及ぼす影響に関しては、心房細動患者の予後規定因子を明らかにする目的で、当院における心房細動患者の心不全発症に着目し年齢別に検討したので、その概要をご紹介します<sup>\*13</sup>。対象は2008年1月から2018年4月に当院を受診した連続310例のうち、先天性心疾患4例、心臓手術の既往15例、永久ペースメーカー留置術後12例、カテーテルアブレーション術後43例の合計74例を除外した連続236例（平均

年齢73.8歳、男性58%）の心房細動患者を対象とし、初診時の臨床的背景、CHADS2スコア、H2ARDDスコア、血液生化学検査結果 (NT-proBNP)、心臓超音波検査結果 (左房径) を年齢別 (75歳未満群と75歳以上群) に平均観察期間70カ月にて心房細動患者の予後について検討しました。結果は、75歳以上の高齢心房細動患者の心不全入院率は75歳未満群の入院率に比べて有意に高頻度であり、75歳以上の高齢心房細動患者の心不全発症後の死亡率は75歳未満群に比し有意に高率でした。また、多変量解析の結果から、心不全既往、慢性腎臓病、器質的心疾患が心不全入院の独立したリスク因子であることが見出されました。これらの結果から、日常診療では高齢心房細動患者に対する長期的な心不全リスク管理がいっそう重要と考えられます。

## 併存症を有する心不全に対する診断アプローチ

**赤坂** 心不全の併存症に対しては、かかりつけ医の先生方に心不全の発症リスクを見逃さずに介入への道筋をつけていただくことが重要になってきます。かかりつけ医の先生方ではどのような点に留意することが大切でしょうか。

**増山** 心不全の病期ステージの進展においては、器質的心疾患のないリスクステージであるステージA、そして

器質的心疾患のあるリスクステージであるステージBを経て、心不全が発症すると心不全ステージであるステージCに移行し、そして急性増悪を繰り返すごとに病態が難治化していくと最終的にステージDの治療抵抗性心不全ステージに至ります (図)<sup>\*1</sup>。かかりつけ医の先生方に注意していただきたいのは、高血圧、糖尿病、動脈硬化性疾患などの生活習慣病があるだ

けでステージAの器質的心疾患のないリスクステージにあるという点です。これら生活習慣病を有する患者に対しては、心不全発症のリスクがあることを念頭におきながらリスク因子となる生活習慣病のコントロールを徹底するとともに、ステージBに至らないように器質的心疾患への進展予防に努めることが肝要と考えます。

**赤阪** 早期発見・早期介入が重要となる心不全の場合には、発症リスクを常に念頭においておくこともとても大切です。

**増山** もう一つ、かかりつけ医の先生方に留意していただきたいのは、従来は心不全といえばLVEFの低下したHFrEFを意味していましたが、いまはLVEFが保たれたHFpEFが注目され、高齢化を背景にHFpEF患者が急増しているという点です。HFpEFの予後はHFrEFと同等またはそれに準ずるくらい悪いと考えられていますので、注意が必要です。循環器専門医の先生方にはHFpEFの概念は広く知られていますが、非専門の先生方にはまだ浸透しているとはいえない状況ですので、よりいっそうの啓発が必要と考えています。

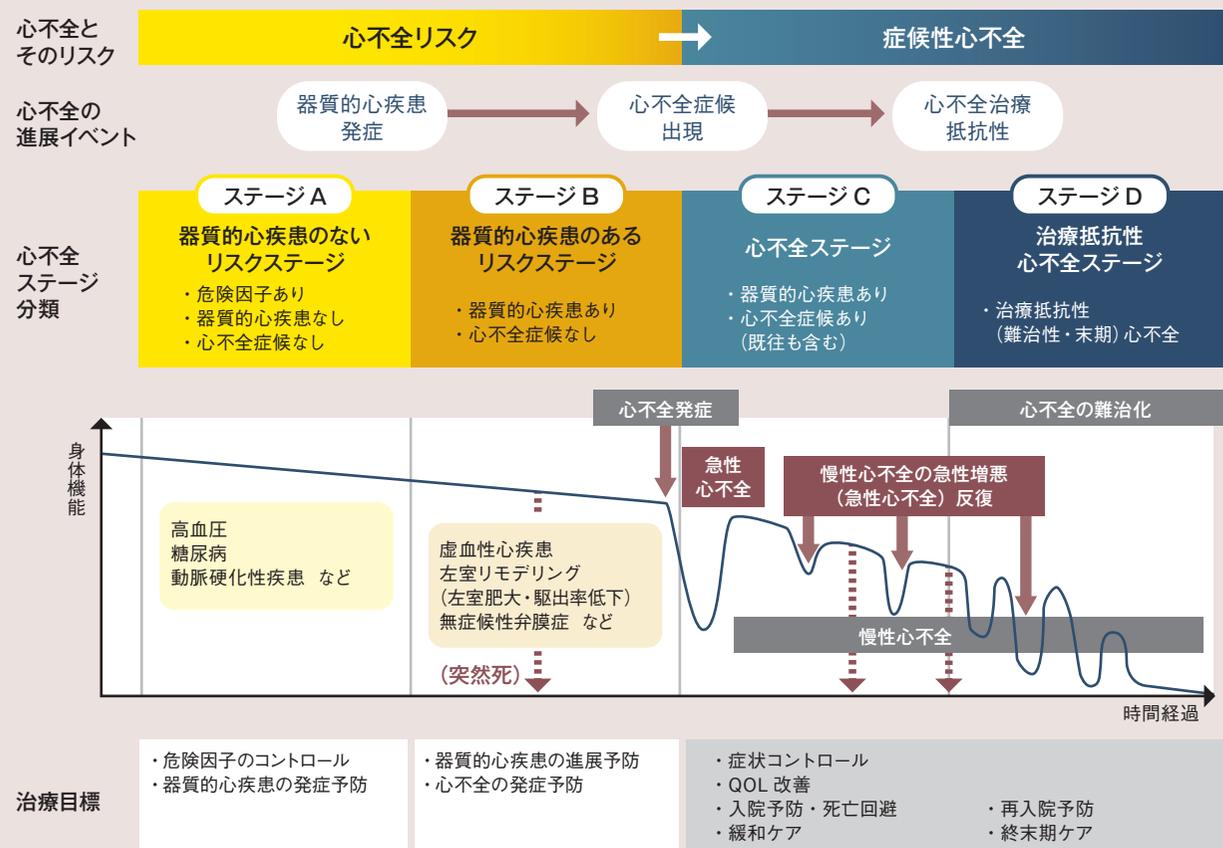
**赤阪** 具体的に心不全の診断はどのように進められますか。

**増山** 『急性・慢性心不全診療ガイドライン』に示される「慢性心不全の診断フローチャート」に従えば、症状や身体所見、あるいは既往・患者背景などで心

不全が疑われる場合には、心不全のバイオマーカーとして確立しているBNPまたはNT-proBNPを測定し、 $BNP \geq 100 \text{ pg/mL}$  または  $NT\text{-proBNP} \geq 400 \text{ pg/mL}$

のカットオフ値を超えていれば、心エコー図検査を施行するという流れになります\*1。同フローチャートにおいて、心不全を疑わせる患者の既往・背景として、

図 心不全とそのリスクの進展ステージ



厚生労働省. 第4回心血管疾患に係るワーキンググループ資料2. 2017年5月19日  
 日本循環器学会/日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). p12, 2018年3月  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf) (2020年5月閲覧)

高血圧，糖尿病，冠動脈疾患の既往が挙げられていますので，これらの併存症を有する患者に対してはBNPまたはNT-proBNPの測定を積極的に行いたいところです。また，心不全の自覚症状・身体所見としては，うっ血による自覚症状と身体所見として左心不

全系の呼吸困難や息切れ，右心不全系のむくみがみられ，低心拍出量による自覚症状と身体所見として意識障害や記憶力低下，四肢冷感や乏尿といった前方障害がみられるので，これらの自覚症状や身体所見を見逃さないことが大切です。

## 心不全の併存症に対する治療アプローチと地域連携のあり方

**赤阪** 心不全の併存症に対する治療について考えてみたいと思います。高血圧，糖尿病，心房細動のそれぞれの治療が心不全の発症をどの程度抑制しうるかについて，山本先生よりご解説いただけますか。

**山本** 血圧のコントロールによる心不全の発症抑制効果については，降圧目標として収縮期血圧を120mm未満とするintensive治療の重要性を示した大規模臨床試験のSPRINT研究においてintensive治療群で心不全の発症リスクが有意に低下したことが報告されています<sup>\*14</sup>，それ以外にも同様の研究結果がいくつか報告されています。また，心房細動治療による心不全の発症抑制については，アブレーション治療を行った心房細動患者を対象とした大規模コホート研究において心不全による入院リスクを42.6%も有意に減少させる効果が示されています<sup>\*15</sup>。一方で，血糖のコントロールによる心不全の発症抑制に関しては，それほど単純ではないと考えられます。たとえば，肥

満の2型糖尿病患者を対象にカロリー摂取量の減少と身体活動の増加で体重減量を促すintensiveなライフスタイル介入による心血管イベントの予防効果を検討した研究では，残念ながら心不全発症予防効果は見出されない結果に終わっています<sup>\*16</sup>。

**赤阪** 心不全の併存症に対する治療をどのように進めるかについて増山先生にご解説いただければと思います。

**増山** 『急性・慢性心不全診療ガイドライン』では心不全の併存症に対する治療について，それぞれ治療の推奨とエビデンスレベルが示されていますので，基本的にそれに則った治療が行われます<sup>\*1</sup>。心不全に併存する高血圧の治療に関して，推奨クラスIに位置づけられているのは，HFrEFではACE阻害薬，ARB，β遮断薬，MRA，利尿薬となっていますが，HFpEFでは治療に関する十分なエビデンスが得られていないため「適切な血圧管理」と「基礎疾患の探



増山 理 先生

索と治療」のみの記載にとどまっています<sup>\*1</sup>。心不全に併存する糖尿病の治療に関しても今のところ確固たるエビデンスがないため，「食事や運動など一般的な生活習慣の改善も含めた包括的なアプローチ」のみが推奨クラスIに位置づけられています<sup>\*1</sup>。一方，心不全に併存する心房細動の治療に関しては，推奨クラスIに位置づけられているのは「緊急的な電氣的除細動」と「経口抗凝固療法（禁忌を除く）」となっています<sup>\*1</sup>。

**赤阪** HFrEFに対しては新しい治療薬としてアンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬（ARNI）が期待されますが，HFpEFに対しては現段階では有効な治療手段は見出されていないため大きな課題といえます。たとえば，HFpEFに関しても症例を選べばARNIも期待できるでしょうか。

**増山** HFpEFの病態はかなりheterogeneousである

と考えられますので、その点は今後の検証をまつ必要があるかと思えます。ARNIに関しては、すでにアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が処方されている心不全患者は多くリプレースしやすい薬剤といえますので、使用の検討が望まれます。

**山本** 心不全の病期ステージの進展を踏まえると、発症して心不全ステージに至るとおそらく病態的にはかなり進展してしまい治療による改善効果も得られにくくなると考えられますので、発症前段階からの積極的な予防的介入をいかに展開していくべきかについて検討すべき時機にきているのかもしれませんがね。

**赤阪** 最後に、循環器専門医とかかりつけ医などの非専門医との連携について考えたいと思います。特に、かかりつけ医などの非専門医はどのような場合に循環器専門医にコンサルトないし紹介すべきかの判断が求められますが、この点について竹内先生から解説いただけますか。

**竹内** かかりつけ医から循環器専門医への紹介に際しては、「肺うっ血」と「低心拍出量による組織低還流状態」の有無により心不全の病態を4つのプロファイルに分類するNohria-Stevenson分類に基づいて考えるのが有用ではないかと考えています。Nohria-Stevenson分類では、「肺うっ血」や「体液貯留」のある状態を「wet」、ない状態を「dry」、また「組織低還流」のある状態を「cold」、ない状態を「warm」と表現しており、かかりつけ医における問診と理学的所

見から心不全の病態評価や治療方針を決定することができます\*1。まず、「うっ血や低還流所見なし（dry and warm）」のプロファイルではかかりつけ医による経過観察が可能と考えます。「うっ血所見はあるが低還流所見なし（wet-warm）」のプロファイルでは利尿薬増量が推奨されますが、症状の改善が得られた場合でもこの機会に循環器専門外来への紹介が望ましく、症状改善が得られない場合には循環器専門病院への紹介入院となります。「低還流所見を認めるがうっ血所見はない（dry-cold）」のプロファイルでは利尿薬また血管拡張薬減量が推奨されますが、症状の改善が得られた場合でも循環器専門外来を必ず紹介し、症状改善が得られない場合には循環器専門病院への入院適応となります。「うっ血および低還流所見を認める（wet-cold）」のプロファイルでは強心薬の追加投与が必要な状態であり、循環器専門病院への搬送となります。また、循環器専門医以外の医師が救急外来での初期対応導入を迅速に行えるように作られた、初期収縮期血圧と病態をベースにした分類であるClinical Scenario（CS）がありますが、CSで対応した急性患者も循環器専門病院への救急搬送となります（表）。

**赤阪** 近年は、地域全体で心不全患者を包括的にサポートすることを目指して地域連携パスを構築・運用する試みが広がりつつあります。先生方が属する地域ではどのような取り組みが展開されていますか。



山本 一博 先生

**山本** 鳥取では米子市や境港市などの西部圏域において心不全患者への対応のための地域連携パスを2019年春に構築して運用していますが、同地域連携パスでは医療機関だけではなく、介護施設にも参加いただいて医療から介護までの一貫した連携パスの仕組みを導入しています。心不全患者に対する日々の症状管理や急性増悪をきたした場合の対応を連携パス参加者間で共有し、地域システム全体として早期発見・早期介入を促すことを目指して、現在、試行錯誤で運用を進めているところです。

**竹内** 神戸では、急性期病院、療養型病院、診療所から在宅訪問医療に至るまで地域の医療機関が一体となって心不全に対する地域包括ケアを目指す神戸心不全ネットワークが2018年に立ち上げられ、運用されています。神戸心不全ネットワークの参加施設で共通して使用する独自の心不全手帳を作成し、それを

表 「かかりつけ医」から「循環器専門医」への心不全患者の紹介

Nohria-Stevenson 分類	Profile I : dry and warm	経過観察可能
	Profile II : wet - warm	「うっ血所見」を判断し、 ■利尿薬増量による症状改善が得られた場合でも、 ➡この機会に循環器専門外来紹介 ■利尿薬増量による症状改善が得られない場合 ➡循環器専門病院紹介入院
	Profile III : dry - cold	「低心拍量状態」と判断し、 ■投与中の利尿薬また血管拡張薬を減量して 症状改善傾向が得られた場合でも、 ➡循環器専門外来を必ず紹介 ■症状改善が得られない場合 ➡循環器専門病院入院の適応
	Profile IV : wet - cold	強心薬の追加投与が必要な状態であり、 ➡循環器専門病院へ搬送
Clinical Scenario (CS) に対応した急性患者		➡循環器専門病院へ救急搬送

ご提供：医療法人社団 竹内内科・循環器科 院長 竹内素志先生

ベースとしながら地域全体としての病診連携・病病連携のスキームを模索しています。

**増山** 大阪においても急性期／回復期病院、診療所、訪問看護ステーション、介護事業所などが連携する大阪心不全地域医療連携の会が2017年に組織され、地域連携パスが運用されています。同地域連携パス

では、標準化された患者教育ツールとしての『ハートノート』と、心不全の自覚症状を客観的な点数（心不全ポイント）に置き換えて急性増悪リスクを見える化する「心不全ポイント自己管理用紙」という2つのツールを軸とした連携が図られています。

**赤阪** 本日は心不全の併存症について討議いただき

ました。心不全に対しては予防介入が最も有効なアプローチと考えられますので、地域連携パスのような地域全体のシステムとして早期発見・早期介入が重要で、特に心不全患者に日常的に接する介護職・介護施設を含めた地域連携が望まれるところです。今後、高齢化がいっそう進むにつれて心不全患者が爆発的に広がる“心不全パンデミック”が懸念されているなか、脳卒中や心不全といった循環器病に対する予防などを含む総合的な診療の推進を目的とした「脳卒中・循環器病対策基本法」が成立し、2019年12月より施行されています。同法に基づいて、循環器病対策推進基本計画が国および各都道府県において策定・推進されていくものと思われませんが、全国各地で取り組みが進みつつある心不全の地域連携システムがよりいっそう推進されていくことが期待されます。本日はありがとうございました。

## References

- \*1 日本循環器学会/日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). p12, p14, p16, p56, p64, p66, p81, 2018年3月.
- \*2 Tsuchihashi-Makaya M, et al. Circ J 73: 1893-1900, 2009.
- \*3 Kinugasa Y, et al. Circ J 77: 705-711, 2013.
- \*4 Alehagen U, et al. Circ Heart Fail 8: 862-870, 2015.
- \*5 Nagai T, et al. Circ J 82: 1534-1545, 2018.
- \*6 Sartipy U, et al. JACC Heart Fail 5: 565-574, 2017.
- \*7 Kubicki DM, et al. JACC Heart Fail 8: 122-130, 2020.
- \*8 Avery CL, et al. J Am Coll Cardiol 60: 1640-1646, 2012.
- \*9 Lubitz SA, et al. J Am Heart Assoc 2: e000126, 2013.
- \*10 Ho JE, et al. Circ Heart Fail 6: 279-286, 2013.
- \*11 Lip GY, et al. Clin Res Cardiol 104: 1088-1096, 2015.
- \*12 Bank IEM, et al. JACC Heart Fail 5: 14-24, 2017.
- \*13 Takeuchi M. Circ J. 2019 03; 83: PJ090.
- \*14 SPRINT Research Group. N Engl J Med 373: 2103-2116.
- \*15 Guo J, et al. JACC Clin Electrophysiol 5: 330-339, 2019.
- \*16 Look AHEAD Research Group. N Engl J Med 369: 145-154, 2013.

# Drug Information

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)  
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠

# エンレスト錠

50mg  
100mg  
200mg

## Entresto® Tablets

処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	8 7 2 1 9		
	50mg	100mg	200mg
貯 法	室温保存		
有効期間	3年		
承認番号	30200AMX00504000	30200AMX00502000	30200AMX00503000
承認年月	2020年6月		
薬価収載	2020年8月		
販売開始	2020年8月		
国際誕生	2015年7月		
効能追加	—		

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

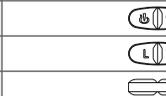
- 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ペナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、リシノプリル水和物) を投与中の患者、あるいは投与中止から 36 時間以内の患者 [5.1、8.1、10.1 参照]
- 3 血管浮腫の既往歴のある患者 (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬による血管浮腫、遺伝性血管性浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等) [11.1.1 参照]
- 2.4 アリスキレンマル酸塩を投与中の糖尿病患者 [10.1 参照]
- 2.5 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [9.3.2 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
有効成分	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 56.551mg (サクビトリルバルサルタンとして 50mg; サクビトリル 24.3mg 及びバルサルタン 25.7mg に相当)	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 113.103mg (サクビトリルバルサルタンとして 100mg; サクビトリル 48.6mg 及びバルサルタン 51.4mg に相当)	1錠中サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 226.206mg (サクビトリルバルサルタンとして 200mg; サクビトリル 97.2mg 及びバルサルタン 102.8mg に相当)
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄

#### 3.2 製剤の性状

販売名	エンレスト錠 50mg	エンレスト錠 100mg	エンレスト錠 200mg
性状	青紫色の楕円形のフィルムコーティング錠	微黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	うすい赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
識別コード	NVR LZ	⌌ L	NVR L11
外形			
大きさ (約)	長径: 13.1mm 短径: 5.2mm 厚さ: 3.6mm 質量: 0.208g	長径: 13.1mm 短径: 5.2mm 厚さ: 3.7mm 質量: 0.208g	長径: 15.1mm 短径: 6.0mm 厚さ: 5.4mm 質量: 0.412g

### 4. 効能又は効果

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。

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、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 受容体拮抗薬から切り替えて投与すること。[2.2、8.1、17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景 (前治療、左室駆出率、収縮期血圧等) を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはサクビトリルバルサルタンとして 1 回 50mg 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 200mg まで増量する。1 回投与量は 50mg、100mg 又は 200mg 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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 次の患者では、患者の状態を注意深く観察し、増量の可否を慎重に判断すること。
  - ・腎機能障害 (eGFR 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) のある患者 [7.2、9.2.1、9.2.2 参照]
  - ・中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者 [7.2、9.3.1 参照]
  - ・血圧が低い患者 [7.2、8.2、9.1.2、11.1.3、17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.2 本剤の増量は、臨床試験で用いられた血圧、血清カリウム値及び腎機能に関する以下の基準も目安に検討すること。[7.1、8.2、17.1.2 参照]

臨床試験で用いられた増量時\*の基準

血圧	症候性低血圧がみられず、収縮期血圧が 95mmHg 以上
血清カリウム値	5.4mEq/L 以下
腎機能	eGFR 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上かつ eGFR の低下率が 35% 以下

\* 1 回 50mg から 1 回 100mg への増量時の基準であり、臨床試験ではいずれの項目も満たす患者が増量可能とされた。

7.3 50mg 錠と 100mg 錠又は 200mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、100mg 以上の用量を投与する際には 50mg 錠を使用しないこと。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 血管浮腫があらわれるおそれがあるため、本剤投与前にアンジオテンシン変換酵素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。また、本剤投与終了後にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与する場合は、本剤の最終投与から 36 時間後までは投与しないこと。[2.2、5.1、10.1 参照]
- 8.2 症候性低血圧があらわれるおそれがあるため、特に投与開始時及び増量時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。[7.1、7.2、9.1.2、9.8、11.1.3 参照]
- 8.3 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告があるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]
- 8.4 脱水があらわれるおそれがあるため、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、投与中止や補液等の適切な処置を行うこと。
- 8.5 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による低血圧を起こす可能性がある。
- 8.6 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。
  - 9.1.2 血圧が低い患者  
定期的に血圧を測定し、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。[7.1、8.2、11.1.3 参照]
  - 9.1.3 高カリウム血症の患者  
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。高カリウム血症のリスク因子のある患者 (腎機能障害、糖尿病、低アルドステロン症の患者又はカリウム含量が高い食事を摂取している患者等) では、血清カリウム値をモニタリングすること。[10.2、11.1.4 参照]
  - 9.1.4 脳血管障害のある患者  
本剤の降圧作用により、脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
  - 9.2.1 軽度又は中等度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) のある患者  
血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1、11.1.2、16.6.1 参照]
  - 9.2.2 重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) のある患者  
本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験では除外されている。[7.1、11.1.2、16.6.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者  
本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1、16.6.2 参照]
  - 9.3.2 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者  
投与しないこと。重度の肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験では除外されている。[2.5 参照]
- 9.4 生殖能を有する者  
妊婦可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。本剤を投与した動物実験 (ラット、ウサギ) において、サクビトリルの活性代謝物 (sacubitrilat) 及びバルサルタンの曝露量が、臨床用量投与時の曝露量の 0.06 倍及び 0.72 倍 (ラット) 並びに 0.03 倍及び 2.04 倍 (ウサギ) に相当する用量から、胚・胎児致死 (着床後死亡率の高値) 及び催奇形性 (水頭症) が認められたとの報告がある。また、バルサルタンの投与を受けた妊婦において、母体及び胎児への影響 (自然流産、羊水過少、新生児腎機能障害等) が報告されている。[2.6、9.4 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験 (ラットの授乳期経口投与) で、乳汁中に sacubitrilat 及びバルサルタンの移行が認められた。本剤の投与期間中の授乳により、新生児又は乳児に影響を及ぼすおそれがある。また、バルサルタンの動物実験 (ラットの産産期及び授乳期経口投与) において、600mg/kg/日 で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており、200mg/kg/日 以上で外表分化の遅延が認められている。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

血圧、血清カリウム値及び腎機能等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に投与開始時及び増量時は患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。臨床試験において、高齢者では、低血圧、高カリウム血症、腎機能障害の発現が増加することが報告されている。[8.2、11.1.2-11.1.4、16.6.3 参照]

### 10. 相互作用

Sacubitrilat 及びバルサルタンは OATPIB1 及び OATPIB3 の基質である。なお、サクビトリル及び sacubitrilat は OATPIB1 及び OATPIB3 を阻害する。

#### 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 アラセプリル(セタプリル)・イミダプリル塩酸塩(タナトリル)・エナラプリルマレイン酸塩(ニベース)・カプトプリル(カプトリル)・キナプリル塩酸塩(コナン)・シラザプリル水和物(インヒベース)・テモカプリル塩酸塩(エースコール)・デラプリル塩酸塩(アデカット)・トランドラプリル(オドリック)・ペナゼプリル塩酸塩(チパセン)・ペリンドプリルエルブミン(コバシル)・リシノプリル水和物(ゼストリル、ロンゲス) [2.2、8.1 参照]	血管浮腫があらわれるおそれがある。これらの薬剤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。また、本剤投与終了後にこれらの薬剤を投与する場合は、本剤の最終投与から 36 時間後までは投与しないこと。	併用により相対的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスケレンファル酸塩 (ラジレス) (糖尿病患者に投与する場合) [2.4参照]	非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加がバルサルタンで報告されている。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用すべきでない。	併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスケレンファル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。なお、eGFRが60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスケレンファル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
アトルバスタテン [16.7.1参照]	併用によりアトルバスタテンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は、OATP1B1及びOATP1B3を介する薬剤の肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。
PDE5阻害剤 シルデナフィル等	高血圧患者において、本剤とシルデナフィルとの併用により、本剤単独投与よりも血圧低下が認められたとの報告がある。本剤の投与を受けている患者においてシルデナフィル又は他のPDE5阻害剤の投与を開始する際には注意すること。	PDE5阻害剤は本剤の投与により増加するcGMPの分解を阻害する。
カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン スピロラクトン エプレノン等 カリウム補給剤 塩化カリウム [9.1.3参照]	血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがある。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強される可能性がある。 危険因子：腎機能障害
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	血清カリウム値が上昇することがある。	バルサルタンによる血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者
トリメトプリム含有製剤 スルファメトキサゾール・トリメトプリム		血清カリウム値の上昇が増強されるおそれがある。
シクロスポリン		高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿降圧剤 フロセミド トリクロルメチアジド等 [11.1.5参照]	急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがある。また、利尿作用が増強されるおそれがある。	利尿降圧剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤との併用によりレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害作用が増強される可能性がある。重度のナトリウムないし体液量の減少した患者では、まれに症候性の低血圧が生じることがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs） インドメタシン等	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDsの腎プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者、体液量が減少している患者（利尿薬使用患者を含む）、腎機能障害患者
リチウム	リチウム中毒を起こすことがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤で報告されている。利尿薬を使用する場合には、リチウム毒性のリスクがさらに増加するおそれがある。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
シクロスポリン クラリスロマイシン エリスロマイシン	Sacubitrilat又はバルサルタンの曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。	OATP1B1又はOATP1B3を阻害することにより、sacubitrilat及びバルサルタンの血中濃度を上昇させる可能性がある。
ピキサロマー	バルサルタンの血中濃度が約30～40%に低下したとの報告がある。本剤の作用が減弱するおそれがある。	リ酸結合性ポリマーにより、同時に服用した場合、バルサルタンの吸収を遅延あるいは減少させる可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 血管浮腫（0.2%）

舌、声門、喉頭の腫脹等を症状として、気道閉塞につながる血管浮腫があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。血管浮腫が消失しても再投与しないこと。[2.3参照]

#### 11.1.2 腎機能障害（2.9%）、腎不全（0.8%）[9.2.1、9.2.2、9.8参照]

#### 11.1.3 低血圧（10.4%）[7.1、8.2、9.1.2、9.8参照]

#### 11.1.4 高カリウム血症（4.7%）

高カリウム血症が発現した場合には、カリウム摂取量の減量など適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.8参照]

#### 11.1.5 ショック（0.1%未満）、失神（0.2%）、意識消失（0.1%未満）

冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。[10.2参照]

#### 11.1.6 無顆粒球症<sup>注</sup>、白血球減少<sup>注</sup>、血小板減少<sup>注</sup>（いずれも頻度不明）

#### 11.1.7 間質性肺炎<sup>注</sup>（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.8 低血糖<sup>注</sup>（頻度不明）

脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病治療中の患者であらわれやすい。

#### 11.1.9 横紋筋融解症<sup>注</sup>（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.10 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）<sup>注</sup>、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）<sup>注</sup>、多形紅斑<sup>注</sup>（いずれも頻度不明）

#### 11.1.11 天疱瘡<sup>注</sup>、類天疱瘡<sup>注</sup>（いずれも頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談すること。

#### 11.1.12 肝炎<sup>注</sup>（頻度不明）[8.3参照]

#### 11.2 その他の副作用

	0.3%以上	0.3%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	—	咽頭炎 <sup>注</sup>
血液およびリンパ系障害	—	貧血 <sup>注</sup>	好酸球增多 <sup>注</sup>
代謝および栄養障害	—	低カリウム血症、食欲減退 <sup>注</sup> 、低ナトリウム血症 <sup>注</sup>	—
神経系障害	浮動性めまい	体位性めまい、回転性めまい、頭痛、不眠 <sup>注</sup> 、味覚異常 <sup>注</sup> 、眠気 <sup>注</sup> 、しびれ <sup>注</sup>	—
耳および迷路障害	—	—	耳鳴 <sup>注</sup>
心臓障害	—	動悸 <sup>注</sup> 、心房細動 <sup>注</sup>	頻脈 <sup>注</sup>
血管障害	起立性低血圧	—	ほてり <sup>注</sup>
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	—	—
胃腸障害	—	下痢、悪心、腹痛 <sup>注</sup> 、便秘 <sup>注</sup>	嘔吐 <sup>注</sup>
皮膚および皮下組織障害	—	蕁麻疹 <sup>注</sup>	紅斑 <sup>注</sup> 、光線過敏症 <sup>注</sup>
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛 <sup>注</sup> 、腰部疼痛 <sup>注</sup>	筋肉痛 <sup>注</sup>
一般・全身障害および投与部位の状態	—	疲労、無力症、けん怠感 <sup>注</sup>	口渴 <sup>注</sup> 、浮腫 <sup>注</sup> 、胸痛 <sup>注</sup> 、発熱 <sup>注</sup>
免疫系障害	—	過敏症（発疹、そう痒症、アナフィラキシー反応を含む）	—
臨床検査	—	AST上昇 <sup>注</sup> 、ALT上昇 <sup>注</sup> 、血中尿酸値上昇 <sup>注</sup> 、BUN上昇 <sup>注</sup> 、血清クレアチニン上昇 <sup>注</sup> 、血清カリウム値上昇 <sup>注</sup> 、血糖値上昇 <sup>注</sup>	ビリルビン値の上昇 <sup>注</sup> 、LDH上昇 <sup>注</sup> 、CK上昇 <sup>注</sup> 、血清コレステロール上昇 <sup>注</sup> 、血清総蛋白減少 <sup>注</sup> 、ALP上昇 <sup>注</sup>

注）バルサルタンの使用上の注意を踏まえて設定した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の薬力学的作用により本剤投与後にネプリライシンの基質であるBNPの上昇がみられることから、本剤投与後にBNPを測定する際は値の解釈に注意すること。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

本剤の過量投与により、著しい血圧低下が生じ、意識レベルの低下、循環虚脱に至るおそれがある。

### 13.2 処置

著しい低血圧の場合には、患者を仰臥位にし、速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行うこと。

なお、sacubitrilat及びバルサルタンは血漿蛋白との結合率が高く、血液透析によって除去できない。[16.3参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 21. 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。

## 22. 包装

〈エンレスト錠 50mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10]	〈エンレスト錠 100mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10] 500錠 [瓶、バラ]	〈エンレスト錠 200mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10]
--	--	---

## \* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2021年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

\*2020年8月改訂（第2版）

●詳細につきましては製品の添付文書をご覧ください。

●添付文書の改訂にご留意下さい。

製造販売

（文献請求先及び問い合わせ先）

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト

TEL:0120-003-293

販売情報提供活動にご意見

TEL:0120-907-026

受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く）

提携

**大塚製薬株式会社**  
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先

**大塚製薬株式会社 医薬情報センター**  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー

ENR00004DK0001

2020年9月作成

ZZ000000 (00000)JT