

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 年に準拠して作成

### 直接的レニン阻害剤

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

**ラジレス錠 150mg**  
**Rasilez® Tablets 150mg**  
アリスキレンフマル酸塩錠

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 錠中アリスキレンフマル酸塩 165.75mg（アリスキレンとして 150mg）を含有
一般名	和名：アリスキレンフマル酸塩 洋名：Aliskiren Fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月7日 薬価基準収載年月日：2009年9月4日 発売年月日：2009年10月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：株式会社オーファンパシフィック
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社オーファンパシフィック DIセンター TEL：0120-889-009 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・年末年始を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.orphanpacific.com/">https://www.orphanpacific.com/</a>

本 IF は 2018 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# I F 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

## 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [ I F の作成 ]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [ I F の発行 ]

- ①「I F 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してよいこととした。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	IV-12 混入する可能性のある夾雑物	5
I-1 開発の経緯	1	IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報	5
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	IV-14 その他	5
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	6
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	6
(1) 和名	2	V-2 用法及び用量	6
(2) 洋名	2	V-3 臨床成績	6
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	6
II-2 一般名	2	(2) 臨床効果	7
(1) 和名 (命名法)	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	7
(2) 洋名 (命名法)	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	8
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	8
II-3 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
II-4 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	10
II-5 化学名 (命名法)	2	3) 安全性試験	11
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4) 患者・病態別試験	11
II-7 CAS登録番号	2	(6) 治療的使用	12
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	12
III-1 物理化学的性質	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	12
(1) 外観・性状	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(2) 溶解性	3	VI-1 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	13
(3) 吸湿性	3	VI-2 薬理作用	13
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(1) 作用部位・作用機序	13
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(6) 分配係数	3	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(7) その他の主な示性値	3	VII. 薬物動態に関する項目	18
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	18
III-3 有効成分の確認試験法	3	(1) 治療上有効な血中濃度	18
III-4 有効成分の定量法	3	(2) 最高血中濃度到達時間	18
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
IV-1 剤形	4	(4) 中毒域	21
(1) 剤形の区別、規格及び性状	4	(5) 食事・併用薬の影響	22
(2) 製剤の物性	4	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	22
(3) 識別コード	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	22
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域など	4	(1) コンパートメントモデル	23
IV-2 製剤の組成	4	(2) 吸収速度定数	23
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4	(3) バイオアベイラビリティ	23
(2) 添加物	4	(4) 消失速度定数	23
(3) その他	4	(5) クリアランス	23
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(6) 分布容積	23
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	4	(7) 血漿蛋白結合率	23
IV-5 調製法及び溶解後の安全性	5	VII-3 吸収	23
IV-6 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	5	VII-4 分布	23
IV-7 溶出性	5	(1) 血液-脳関門通過性	23
IV-8 生物学的試験法	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	24
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	5		
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	5		
IV-11 力価	5		

(3)乳汁への移行性	24	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	42
(4)髄液への移行性	24	X-1 規制区分	42
(5)その他の組織への移行性	24	X-2 有効期間又は使用期限	42
VII-5 代謝	25	X-3 貯法・保存条件	42
(1)代謝部位及び代謝経路	25	X-4 薬剤取扱い上の注意点	42
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	25	(1)薬局での取り扱いについて	42
(3)初回通過効果の有無及びその割合	26	(2)薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき 必須事項等)	42
(4)代謝物の活性の有無及び比率	26	X-5 承認条件等	42
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	26	X-6 包装	42
VII-6 排泄	26	X-7 容器の材質	42
(1)排泄部位及び経路	26	X-8 同一成分・同効薬	42
(2)排泄率	26	X-9 国際誕生年月日	42
(3)排泄速度	26	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	42
VII-7 透析等による除去率	26	X-11 薬価基準収載年月日	42
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	27	X-12 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	42
VIII-1 警告内容とその理由	27	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	42
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27	X-14 再審査期間	42
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とそ の理由	28	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とそ の理由	28	X-16 各種コード	42
VIII-5 慎重投与内容とその理由	29	X-17 保険給付上の注意	42
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29	<b>XI. 文献</b>	43
VIII-7 相互作用	30	XI-1 引用文献	43
(1)併用禁忌とその理由	30	XI-2 その他の参考文献	43
(2)併用注意とその理由	31	<b>XII. 参考資料</b>	44
VIII-8 副作用	33	XII-1 主な外国での発売状況	44
(1)副作用の概要	33	XII-2 海外における臨床支援情報	45
(2)重大な副作用と初期症状	33	<b>XIII. 備考</b>	46
(3)その他の副作用	34	XIII-1 その他の関連資料	46
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異 常一覧	35		
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有 無等背景別の副作用発現頻度	36		
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	36		
VIII-9 高齢者への投与	37		
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37		
VIII-11 小児等への投与	37		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
VIII-13 過量投与	37		
VIII-14 適用上の注意	37		
VIII-15 その他の注意	37		
VIII-16 その他	37		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	38		
IX-1 薬理試験	38		
(1)薬効薬理試験	38		
(2)副次的薬理試験	38		
(3)安全性薬理試験	38		
(4)その他の薬理試験	38		
IX-2 毒性試験	38		
(1)単回投与毒性試験	38		
(2)反復投与毒性試験	39		
(3)生殖発生毒性試験	40		
(4)その他の特殊毒性	41		

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

ラジレスの有効成分であるアリスキレンは、1994年にチバガイギー社（現ノバルティスファーマ社）で合成されたオクタンアミド化合物で、血圧調節と体液・電解質の恒常性維持に重要な働きを示すレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system：RAA系）の起点に位置する酵素のレニンを直接的に阻害する新規の作用機序を有する経口降圧薬である。

RAA系に作用する薬剤としては、すでにアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme：ACE）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensinⅡ receptor blocker：ARB）があり、いずれも第一選択薬として国内外で汎用され、近年の大規模臨床試験ではそれらの臓器保護効果が証明されている。しかし、ACE阻害薬はキマーゼや非ACE経路由来のアンジオテンシンⅡ（AngⅡ）の産生は阻害せず、またARBはAngⅡのアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ1（AT1）への作用は遮断するがAngⅡは増加させる。このため、ACE阻害薬、ARBはRAA系を十分には抑制できず、腎臓からのレニン分泌を抑制するネガティブフィードバックが減弱するため、代償的に血漿中レニン濃度及び血漿レニン活性（plasma renin activity：PRA）が上昇する。

レニン阻害薬は、RAA系の起点に位置する酵素のレニンを阻害し、すべてのアンジオテンシンペプチドの合成を抑制し、RAA系全体を抑制することが期待され開発されたが、バイオアベイラビリティや降圧効果、及びその持続性に多くの問題があった。アリスキレンは、経口投与が可能で降圧効果の優れたレニン阻害薬を見出すことを目的とした研究から、ヒトレニンに対する阻害活性の強い化合物として見出された。

ラジレス（一般名：アリスキレンフマル酸塩）は、高血圧患者を対象とした国内外の臨床試験において、24時間にわたり安定した血圧コントロールを示し、他の降圧剤との併用でさらなる降圧効果が得られ、また長期にわたり安定した降圧効果が維持されるなど、その有効性と安全性が確認された。

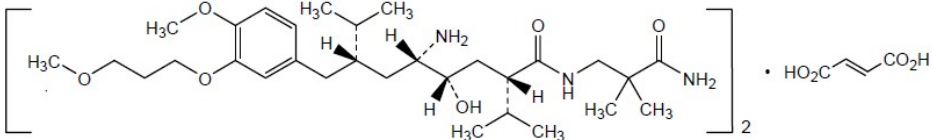
ラジレスは、2007年3月に米国ではじめて承認されて以来、同年8月に欧州で承認されるなど、70カ国以上で承認されている（2016年7月現在）。日本においては、高血圧症を適応症として2009年7月に承認された。

2018年1月に株式会社オーファンパシフィックは日本におけるラジレスの製造販売承認を承継した。

## I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. RAA系の起点に位置する酵素のレニンを直接的に阻害する経口降圧薬である（13頁参照）。
2. 24時間にわたる安定した良好な降圧効果を示す（10頁参照）。
3. 国内で実施された高血圧患者に対する臨床試験において、副作用が報告されたのは869例中225例（25.9%）であり、そのうち自他覚的副作用は139例（16.0%）、臨床検査値異常は113例（13.0%）であった。主な自他覚的副作用は頭痛11例（1.3%）、高尿酸血症11例（1.3%）、下痢9例（1.0%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）増加21例（2.4%）、 $\gamma$ -GTP増加14例（1.6%）、血中トリグリセリド増加12例（1.4%）等であった（承認時までの集計）  
重大な副作用として血管浮腫、アナフィラキシー、高カリウム血症及び腎機能障害が認められている（33-36頁参照）。

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1)和名	ラジレス <sup>®</sup> 錠150mg
(2)洋名	Rasilez <sup>®</sup> Tablets150mg
(3)名称の由来	レニン-アンジオテンシン系(RAS)を抑制する (less)。(ラテン語から由来)
II-2. 一般名	
(1)和名(命名法)	アリスキレンフマル酸塩 (JAN)
(2)洋名(命名法)	Aliskiren Fumarate (JAN) aliskiren (r-INN)
(3)ステム	レニン阻害薬: -kiren
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式: $2C_{30}H_{53}N_3O_6 \cdot C_4H_4O_4$ 分子量: 1219.59
II-5. 化学名(命名法)	Bis[(2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>S</i> )-5-amino- <i>N</i> -(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-(1-methylethyl)-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide] monofumarate
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号: SPP100、SPP100A、CGP60536B
II-7. CAS登録番号	173334-58-2 (aliskiren fumarate) 173334-57-1 (aliskiren)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

アリスキレンフマル酸塩の各種溶媒に対する溶解性（23-24℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性 (日局の表現)
水	>350	溶けやすい
メタノール	>20	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	>20	やや溶けにくい
アセトニトリル	<1	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

非常に高い吸湿性があり、相対湿度約 60%までは固体であるが、相対湿度 66%を超えると急速に吸湿する（25℃）。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：95～104℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.19

(6) 分配係数

10.3（1-オクタノール/pH 7.4 リン酸塩緩衝液 22℃）

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_{365}^{20}$ ：-37.0～-41.5（1%エタノール溶液）

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

アリスキレンフマル酸塩の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミラミネート袋	60ヵ月	30ヵ月まで安定
加速試験	40℃/75%RH	アルミラミネート袋	6ヵ月	6ヵ月間安定
苛酷試験	40℃/75%RH	無包装 アルミラミネート袋	1ヵ月	熱及び湿度に対して不安定*
	50℃/<30%RH			
	50℃/75%RH			
	60℃/<30%RH			
	60℃/75%RH			
光安定性試験	キセノンランプ	無包装 対照試料 (アルミニウム遮光)	120万 lux・h、 ≥200 W・h/m <sup>2</sup>	水分の増加及び 旋光度の試料溶液に懸濁を認め た

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、水分、含量など

\*無包装：全ての保存条件で類縁物質が増加、湿度 75%で潮解。アルミラミネート袋：60℃の条件で類縁物質が増加。

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法又は ATR 法）
- 2) 粉末 X 線解析測定法

#### Ⅲ-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 剤形の区別：錠剤（フィルムコート錠）

2) 規格及び性状

ラジレス錠 150 mg	成分・含量	1 錠中アリスキレンフマル酸塩 165.75mg（アリスキレンとして 150mg）		
	性状	うすい赤色のフィルムコーティング錠		
	外形			
	大きさ（約）	直径：11.2mm 厚さ：4.1mm 質量：0.357g		

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

NVR IL

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 等

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中アリスキレンフマル酸塩 165.75mg（アリスキレンとして 150mg）を含有する。

#### (2) 添加物

ポビドン、クロスポビドン、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄、酸化鉄

#### (3) その他

該当資料なし

### IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

ラジレス錠 150mg の各種条件下での安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP+シリカゲル (3g)/アルミビロー包装	36ヵ月	36ヵ月まで安定
加速試験	40°C/75%RH	PTP+シリカゲル (3g)/アルミビロー包装	6ヵ月	6ヵ月まで安定
苛酷試験	50°C	PTP+シリカゲル (3g)/アルミビロー包装	3ヵ月	熱に対して不安定（類縁物質の増加を認めた）
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120万 lux・h, ≥ 200W・h/m <sup>2</sup>	光に対して安定

測定項目：外観、類縁物質、溶出性、水分、含量など

参考情報：ラジレス錠150mgのPTP包装での安定性<sup>39)</sup>

1. 試験検体：ラジレス錠150mg
2. 保存形態：PTP包装
3. 保存条件：30°C/75%RH で6ヵ月間（遮光）
4. 試験項目：
  - (1) 外観
  - (2) 類縁物質
  - (3) 水分
  - (4) 溶出性（30分後の溶出率）
  - (5) 含量

5. 試験結果

各保存条件での試験結果は下表のとおりであった。

本剤をアルミピローから取り出した後のPTP包装品は、室温で6ヵ月間安定である。

**【30°C/75%RH】**

試験項目	試験開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	-	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（%）	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
水分（%）	2.9	3.3	4.4	4.7
溶出性（%）平均	98	101	98	101
含量（%）	100.6	100.4	100.4	100.1

【社内資料：ラジレス錠150mgのPTP包装での安定性RASU00019】<sup>39)</sup>

IV-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

IV-7. 溶出性

日局溶出試験法（回転バスケット法）  
 試験液：0.01mol/L 塩酸試液500mL  
 回転数：100 回転/分

IV-8. 生物学的試験法

該当しない

IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

IV-10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-11. 力価

該当しない

IV-12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある分解物は、アリスキレンにフマル酸が反応した立体異性体である。

IV-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

IV-14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

高血圧症

V-2. 用法及び用量

通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。  
なお、効果不十分な場合は、300mgまで増量することができる。

### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与に際しては患者ごとの背景を十分に考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断すること。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照）
- (2) 本剤服用時期は患者ごとに食後又は食前（空腹時）のいずれかに規定し、原則として毎日同じ条件で服用するよう指導すること。なお、本剤は、食前（空腹時）投与で食後投与に比べ血中濃度が高くなること等を踏まえ、食後投与での開始を考慮すること。本剤服用時期を変更する場合には症状の変化に特に注意すること。（【薬物動態】の項参照）

### [解説]

- (1) 本剤の血中濃度変動の要因として、年齢、体重、一部の併用薬などが確認されている。本剤の投与にあたっては、これらの患者背景、高血圧症の程度、合併症等を考慮し、適用の可否を判断する。
- (2) 本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時のAUCとCmaxは食後よりも高くなるが、国内臨床試験では食事の規定は有効性及び安全性に大きな影響を与えないことが示唆されている。本剤の服薬に際しては、毎日同じ服薬パターンを遵守することで曝露量の大きな変動を避けることが望ましく、服薬のタイミング（食前/食後）は上記(1)の種々の要因を勘案して患者ごとに規定し、可能な限り同じ条件で服用するよう指導する。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内外で実施した臨床試験のうち、インタビューフォームに引用した試験を下表に示す。

試験番号	対象	概要
1101 (国内) <sup>1)</sup>	健康成人	薬物動態、安全性、単回経口投与
1102 (国内) <sup>2)</sup>	健康成人	食事の影響、安全性、反復経口投与
1104 (国内) <sup>3)</sup>	本態性高血圧患者	薬物動態、薬力学的効果、安全性、反復経口投与
1201 (国内) <sup>4)</sup>	本態性血圧患者	用量設定、プラセボ対照二重盲検比較、8週間反復経口投与、1週間休薬
1202 (国内) <sup>5)</sup>	本態性高血圧患者	長期投与、52週間反復経口投与
1301 (国内) <sup>6)</sup>	本態性高血圧患者	プラセボ・実薬対照二重盲検比較、8週間反復経口投与
1303 (国内) <sup>7)</sup>	腎機能障害を伴う高血圧患者	腎機能障害を伴う高血圧患者における有効性・安全性・薬物動態、8週間反復経口投与
1304 (国内) <sup>8)</sup>	重症高血圧患者	重症高血圧患者における有効性・安全性、8週間反復経口投与
2201 (海外) <sup>9)</sup>	本態性高血圧患者	用量設定、プラセボ・実薬対照二重盲検比較、8週間反復経口投与
2202 (海外) <sup>10)</sup>	健康成人 (日本人、外国人)	薬物動態(日本人と白人の比較)、単回・反復経口投与
2209 (海外) <sup>11)</sup>	腎機能障害患者	腎機能障害患者における安全性、薬物動態、反復経口投与
2210 (海外) <sup>12)</sup>	慢性肝機能障害患者	肝機能障害患者における安全性、薬物動態、単回経口投与
2217 (海外) <sup>13)</sup>	高齢者及び非高齢者	高齢者及び非高齢者における安全性・薬物動態、単回経口投与
2223 (海外) <sup>14)</sup>	健康成人	薬物動態(吸収・分布・代謝・排泄)、単回経口投与
2262 (海外) <sup>15)</sup>	血液透析を受けている末期腎不全患者	薬物動態、単回経口投与
2308 (海外) <sup>16)</sup>	本態性高血圧患者	プラセボ対照二重盲検比較、8週間反復経口投与、2週間休薬

(2) 臨床効果

1) 病態別血圧変化量

国内で実施された臨床試験成績における臨床効果の概要は次のとおりである。軽症から中等症本態性高血圧患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤の有効性が確認された。なお、軽症から中等症本態性高血圧患者を対象とした用量設定試験で、最大降圧効果の80～90%は投与開始2週間後に得られ、投与開始4～6週間で最大降圧効果に達した。

本剤のベースラインに対するトラフ時平均坐位血圧の変化（最終投与時）

疾患名	投与期間	食前 食後	投与量 (1日1回)	症例数	トラフ時平均坐位血圧の 変化量 <sup>注)</sup> (単位: mmHg)	
					収縮期	拡張期
軽症から中等症の本態性高血圧(用量設定試験) <sup>4)</sup>	8週間	食前	300mg/日	113	-14.09(1.18)	-10.72(0.75)
			150mg/日	112	-8.72(1.18)	-7.75(0.76)
			プラセボ	115	-2.85(1.17)	-3.26(0.75)
軽症から中等症の本態性高血圧(検証試験) <sup>6)</sup>	8週間	不問	150mg/日 プラセボ	302 156	-10.4(0.72) -2.0(0.99)	-8.9(0.49) -3.0(0.69)
腎機能障害を伴う高血圧 <sup>7)</sup> #1	8週間	不問	75-300mg/日	40	-13.9±16.6	-11.6±9.7
重症高血圧 <sup>8)</sup> #2	8週間	不問	150-300mg/日	39	-20.6±11.97	-12.9±10.43

注) 用量設定試験 (1201 試験)、検証試験 (1301 試験) : ベースライン値を共変量として共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値 (標準誤差)、その他の試験 (#1 : 1303 試験、#2 : 1304 試験) : 平均値±標準偏差

2) 長期投与試験 (1202試験)<sup>5)</sup>

軽症から中等症本態性高血圧患者に、本剤を1日1回52週間経口投与（食前）した際、本剤単独療法、利尿剤若しくはカルシウム拮抗剤又はその両方の併用療法のいずれにおいても150～300mgで耐薬性を認めることなく、安定した降圧効果が得られた。

3) 血圧日内変動（降圧効果の持続性） (2308試験)<sup>16)</sup>

軽症から中等症本態性高血圧患者を対象に本剤を8週間投与し（食前/食後不問）、自由行動下血圧測定（ABPM）による24時間血圧日内変動を検討した結果、本剤は1日1回投与において、24時間の安定した降圧効果を示すことが確認された。本剤150～300mgのトラフ/ピーク比（T/P比）は0.64～0.98であった（外国人データ）。

4) 休薬期における血圧推移 (1201試験)<sup>4)</sup>

軽症から中等症本態性高血圧患者を対象に本剤を8週間投与後1週間休薬し、血圧推移を検討した結果、休薬期における急激な血圧の上昇は認められず、また血圧の回復も緩徐であった。1週間休薬後の血圧が、投与開始前の血圧値より低値であった被験者の割合は、本剤150mgで77.1%、300mgで82.9%であった。

(3) 臨床薬理試験

: 忍容性試験

1) 単回投与試験 (1101試験)<sup>1)</sup>

日本人健康成人36例を対象に、本剤 75、150、300、600mgを空腹時に単回経口投与し、薬物動態、安全性（有害事象、臨床検査、尿検査、心電図、バイタルサイン、身体的検査）及び薬力学的効果を検討した。有害事象は 36 例中 5 例（13.9%）に計 7 件（150mg群 6例中 2例3件、300mg 群 6例中 1例1件、600mg 群 6例中 2例3件）報告され、その内訳はいずれも軽度の体位性めまい、血圧低下であり、その発現率、重篤性、発現・消失時期、持続時間、及び重症度に明らかな用量依存性はみられなかった。また、これらの有害事象はすべて特に処置を要することなく消失した。健康成人男子に本剤 75～600mgを単回経口投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

## 2. 反復投与試験

### 1) 健康成人 (1102 試験) <sup>2)</sup>

日本人健康成人 34 例を対象に、本剤 150mg を朝食開始後 30 分又は朝食前 30 分に 1 日 1 回、7 日間反復経口投与し、バイオアベイラビリティに対する食事の影響、安全性（有害事象、臨床検査、尿検査、心電図、バイタルサイン、身体的検査）及び忍容性を検討した。有害事象は 34 例中 25 例（73.5%）に計 59 件報告され、食後投与では 41.2%（14/34 例）、空腹時投与では 60.6%（20/33 例）であった。比較的よくみられた有害事象は体位性めまいが最も多く、次いで鼻咽頭炎、起立性低血圧、浮動性めまい、倦怠感、及び下痢の順であった。これらの有害事象は中等度 3 件（体位性めまい 2 例 2 件、起立性低血圧 1 例 1 件）を除きいずれも軽度であり、処置を要したのは鼻咽頭炎の 1 例のみであった。また、臨床検査で 1 例にアラニン・アミノランスフェラーゼ増加がみられた。

日本人健康成人に本剤 150mg を反復経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

### 2) 高血圧患者 (1104 試験) <sup>3)</sup>

日本人本態性高血圧症患者 33 例を対象に、本剤 150 及び 300mg を 1 日 1 回 28 日間、朝食 30 分後に反復経口投与し、薬物動態、安全性（有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン、身体的検査、便潜血検査）及び薬力学的効果（血漿レニン活性：PRA）を検討した。平均 PRA は、何れの投与群においても投与後から徐々に低下し、ベースラインより低値を示した。有害事象は 33 例中 12 例（36.4%）に計 23 件報告され、150mg 群で 17 例中 5 例 13 件、300mg 群で 16 例中 7 例 10 件であった。中等度と報告された有害事象は 4 件で、筋骨格硬直、鼻咽頭炎が 300mg 群でそれぞれ 1 例 1 件に、損傷、上気道の炎症が 150mg 群でそれぞれ 1 例 1 件にみられたが、その他はいずれも軽度であり、本剤を中止した被験者はいなかった。臨床的に問題とされた有害事象は、300mg 投与群で貧血 1 件、150mg 投与群で血小板減少症 1 件であった。

日本人本態性高血圧患者に本剤 150mg 及び 300mg を朝食 30 分後に反復経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認用法・用量は、通常 150mg を 1 日 1 回経口投与、効果不十分な場合は 300mg まで増量できる、である。

## (4) 探索的試験：用量反応 探索試験

該当資料なし

### <参考>

外国で実施された用量設定試験の結果から、本剤 75~300mg において用量依存的な降圧効果の増加が認められ、安全性については各用量間で内容に大きな違いがなく、また、日本人と外国人の健康成人を対象とした比較試験（2202 試験）<sup>10)</sup>において、日本人と外国人の薬物動態と薬力学的効果は類似していたことから日本人の有効用量は外国試験成績と同様に 75~300mg の間に存在すると考えられた。

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応 試験

#### 1. 外国での用量設定試験（2201 試験）<sup>9)</sup>

- ・目的：高血圧患者に対するアリスキレンの有効性、安全性及び忍容性をプラセボ、イルベサルタンと比較検討し、アリスキレンの降圧効果の用量反応性を検討する。
- ・試験デザイン：無作為化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、多施設共同並行群間比較
- ・対象：軽症から中等症の本態性高血圧患者 652 例
- ・主な登録基準：観察期の平均坐位拡張期血圧(msDBP)が 95mmHg 以上かつ 110mmHg 未満
- ・主な除外基準：重症高血圧、二次性高血圧、血糖コントロール不良の糖尿病、心疾患の既往、本剤の薬物動態に大きな影響を与えるような患者状態、重篤な疾患・症状を有する患者
- ・試験方法：観察期の 2~4 週間は 1 日 1 回朝、食事の規定なしにプラセボを投与。その後アリスキレン 150mg、300mg、600mg 及びプラセボ又はイルベサルタン 150mg を無作為に割り付け、1 日 1 回朝、8 週間投与。投与終了後 4 日間（休薬期）観察。
- ・主要評価項目：msDBP のベースラインからの変化量
- ・結果：本剤の msDBP のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べて有意に大きく（150mg 群 p=0.004、300mg 群及び 600mg 群 p<0.0001、Dunnett 法に基づき調整した最小の p 値）、600mg 群の変化量は 300mg 群と同程度であった。msSBP の変化量に対する結果も msDBP の結果と同様であった。有害事象の発現率は何れの投与群もプラセボと同程度であり、用量依存性は認められなかった。

トラフ時平均坐位血圧のベースラインからの変化量 (mmHg) 及び有害事象発現率

	プラセボ (n=130)	アリスキレン			イルベサルタン
		150mg (n=127)	300mg (n=130)	600mg (n=129)	150mg (n=133)
ベースラインからの msDBP 変化量*	-6.34 (0.75)	-9.28 (0.76)	-11.77 (0.75)	-11.50 (0.75)	-8.88 (0.74)
ベースラインからの msSBP 変化量*	-5.29 (1.23)	-11.36 (1.25)	-15.76 (1.23)	-15.73 (1.23)	-12.50 (1.21)
有害事象発現率	32.1%(42/131)	26.8%(34/127)	36.2%(47/130)	33.1%(43/130)	36.6%(49/134)

\* ベースライン値を共変量とし共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値(標準誤差)

## 2 国内での用量設定試験 (1201試験) <sup>4)</sup>

- ・目的: 高血圧患者に対するアリスキレンの有効性、安全性、用量反応関係をプラセボと比較検討する。
- ・試験デザイン: 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較
- ・対象: 軽症から中等症の本態性高血圧患者 455例
- ・主な登録基準: 観察期の平均坐位拡張期血圧 (msDBP) が95mmHg以上かつ110mmHg未満
- ・主な除外基準: 重症高血圧、二次性高血圧、悪性高血圧、コントロール不良の糖尿病、重篤な疾患・症状を有する患者
- ・試験方法: 観察期の4週間は1日1回朝食30分前にプラセボを投与。その後アリスキレン75mg、150mg、300mg又はプラセボを無作為に割り付け、1日1回朝食30分前、8週間投与。投与終了後1週間(休薬期)観察。
- ・主要評価項目: msDBP のベースラインからの変化量

[結果]

- 1) msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量はアリスキレンのすべての投与群でプラセボ群よりも有意に大きく (msDBP ; 75mg 群 p=0.0002、150mg 群及び 300mg 群 p<0.0001、msSBP ; 75mg 群 p=0.0006、150mg 群 p=0.0009、300mg 群 p<0.0001、vs プラセボ群 Dunnett 逐次棄却検定)、アリスキレンの msDBP 及び msSBP に対する降圧効果はプラセボ群に比べて優れることが示された。降圧効果は投与 2 週時点で最大効果の80~90%に達し、投与 4~6 週に最大効果に達した。

トラフ時平均坐位血圧のベースラインからの変化量 (mmHg) 及び副作用発現率

	プラセボ (n=115)	アリスキレン		
		75mg (n=115)	150mg (n=112)	300mg (n=113)
ベースラインからの msDBP 変化量*	-3.26 (0.75)	-7.22 (0.75)	-7.75 (0.76)	-10.72 (0.75)
ベースラインからの msSBP 変化量*	-2.85 (1.17)	-8.57 (1.17)	-8.72 (1.18)	-14.09 (1.18)
副作用発現率	18.3%(21/115)	11.3%(13/115)	17.0%(19/112)	15.9%(18/113)

\* ベースライン値を共変量とし共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値(標準誤差)

- 2) 血圧リバウンドの影響として 1 週間休薬後の msDBP がベースライン値未満であった被験者の割合を検討した結果、プラセボ群 59.6% (62/104)、アリスキレン 75mg 群 70.0% (77/110)、150mg 群 77.1% (84/109)及び 300mg 群 82.9% (92/111) であり、アリスキレン群では 7 割以上の被験者で休薬後もベースラインよりも低い血圧を維持しており、休薬により急激な血圧上昇は認められなかった。
  - 3) 副作用発現率はプラセボ群 18.3%、アリスキレン 75mg 群 11.3%、150mg 群 17.0% 及び 300mg 群 15.9%であり、プラセボ群を含め本剤の各投与群間で同様であり、本剤の用量に依存した発現率の増加は認められなかった。
- 以上の結果から、本剤 75~300mg は忍容でかつプラセボに対して優れた臨床効果が確認された。

注) 本剤の承認用法・用量は、通常 150mg を 1 日 1 回経口投与、効果不十分な場合は 300mg まで増量できる、である。

## 2) 比較試験

1. 日本人本態性高血圧患者を対象とした二重盲検比較試験（1301 試験）<sup>6)</sup>
  - ・目的：高血圧患者に対するアリスキレンの有効性、安全性、薬物動態についてプラセボ及び実薬と比較検討する。
  - ・試験デザイン：無作為化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、多施設共同並行群間比較
  - ・対象：軽症から中等症の本態性高血圧患者 761 例
  - ・主な登録基準：観察期の平均坐位拡張期血圧 (msDBP) が 95mmHg 以上かつ 110mmHg 未満
  - ・主な除外基準：重症高血圧、二次性高血圧、薬剤吸収が困難、重篤な疾患・症状を有する患者
  - ・試験方法：観察期の 4 週間は 1 日 1 回朝、食事の規定なしにプラセボを投与。その後アリスキレン 150mg、プラセボ又は実薬を無作為に割り付け、1 日 1 回朝、食事の規定なしで 8 週間投与。
  - ・主要評価項目：msDBP のベースラインからの変化量

[結果]

  - ・アリスキレン群 (n=302) の投与 8 週評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量〔最小二乗平均 (標準誤差) 〕は、プラセボ群 (n=156) に比べ有意に優れていた [msDBP ; プラセボ群 -3.0 (0.69)mmHg、アリスキレン群 -8.9 (0.49)mmHg、msSBP ; プラセボ群 -2.0 (0.99)mmHg、アリスキレン群 -10.4 (0.72)mmHg、 $p < 0.0001$ 、ANCOVA]。また、本剤と実薬群 (n=303) との msDBP の変化量の比較より、本剤の実薬に対する非劣性が検証された。
  - ・本剤の副作用の発現率及びその内容はプラセボ群と同様であり [プラセボ群 17.9% (28/156)、アリスキレン群 22.2% (67/302)]、比較的よくみられた副作用は潜血陽性、ALT (GPT) 増加、血中トリグリセリド増加、鼻咽頭炎などであった。
2. 外国人本態性高血圧患者を対象とした二重盲検比較試験（2308 試験）<sup>16)</sup>
  - ・目的：高血圧患者に対するアリスキレンの有効性についてプラセボと比較検討する。
  - ・試験デザイン：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較
  - ・対象：軽症から中等症の本態性高血圧患者 672 例
  - ・主な登録基準：観察期の平均坐位拡張期血圧 (msDBP) が 95mmHg 以上かつ 110mmHg 未満
  - ・主な除外基準：重症高血圧、二次性高血圧、コントロール不良の糖尿病、本剤の薬物動態に大きな影響を与えるような患者状態、重篤な疾患・症状を有する患者
  - ・試験方法：観察期の 2~4 週間は 1 日 1 回朝、食事の規定なしにプラセボを投与。その後アリスキレン 150mg、300mg、600mg 又はプラセボを無作為に割り付け、1 日 1 回朝、食事の規定なしで 8 週間投与。投与終了後 2 週間 (休薬期) 観察。
  - ・主要評価項目：msDBP のベースラインからの変化量

[結果]

  - ・アリスキレンの投与 8 週評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群に比べ有意に優れていた ( $p < 0.0001$ 、Dunnett 法に基づき調整した最小の p 値)。
  - ・アリスキレン各投与群の治療終了後休薬期の血圧値はプラセボ群に比べて低値を示し、休薬期 2 週目の msDBP 及び msSBP は、ベースラインよりそれぞれ 6.8~8.7mmHg、7.1~10.0mmHg 低値を示した。
  - ・アリスキレン各投与群の 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) での平均拡張期血圧 (MADBP) 及び収縮期血圧 (MASBP) のベースラインからの変化量は、いずれもプラセボ群に比べて有意に大きく [投与群間差 (アリスキレン群-プラセボ群) の最小二乗平均 (標準誤差) : MADBP ; 150mg 群 -8.16 (0.92)、300mg 群 -7.56 (0.90)、600mg 群 -9.04 (0.91)、MASBP ; 150mg 群 -11.39 (1.31)、300mg 群 -10.52 (1.29)、600mg 群 -11.67 (1.29)、 $p < 0.0001$ 、ANCOVA]、本剤は 1 日 1 回投与で 24 時間安定した降圧効果を示すことが確認された。本剤 150mg、300mg 及び 600mg 群の MADBP の T/P 比はそれぞれ 0.64、0.98 及び 0.86 であった。

トラフ時平均坐位血圧のベースラインからの変化量 (mmHg) 及び副作用発現率

	プラセボ (n=163)	アリスキレン		
		150mg (n=167)	300mg (n=166)	600mg (n=166)
ベースラインからの msDBP 変化量*	-4.9 (0.64)	-10.3 (0.63)	-11.1 (0.64)	-12.5 (0.64)
ベースラインからの msSBP 変化量*	-3.8 (1.02)	-13.0 (1.01)	-14.7 (1.02)	-15.8 (1.02)
副作用発現率	7.3% (12/165)	2.3% (4/172)	9.5% (16/169)	12.0% (20/166)

\* ベースライン値を共変量とし共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値 (標準誤差)

注) 本剤の承認用法・用量は、通常 150mg を 1 日 1 回経口投与、効果不十分な場合は 300mg まで増量できる、である。

### 3) 安全性試験

1. 日本人本態性高血圧患者を対象とした長期投与試験 (1202 試験)<sup>5, 17)</sup>
  - ・目的：高血圧患者に対するアリスキレンの長期投与時の安全性、忍容性、及び有効性について検討する。
  - ・試験デザイン：非盲検、多施設共同、並行群間比較
  - ・対象：用量設定試験 (1201 試験) を終了した軽症から中等症の本態性高血圧症患者 345 例
  - ・主な登録基準：1201 試験で安全性に問題がなくアリスキレンによる治療が継続可能であると治験責任又は分担医師が判断した患者
  - ・主な除外基準：重症高血圧、二次性高血圧、サイアザイド系利尿薬・スルホンアミド誘導体・ジヒドロピリジン系化合物に過敏症既往、重篤な疾患・症状を有する患者
  - ・試験方法：8 週間の用量調節期と 44 週間の用量固定/併用治療期の 2 期 (計 52 週) で構成し、用量調節期はアリスキレン 75mg を 1 日 1 回朝食 30 分前にて投与開始。msDBP が 90mmHg を超えた場合は投与後 6 週まで 150mg、300mg に段階的に増量。投与後 8 週からの用量固定/併用治療期は、投与後 6 週でのアリスキレンの用量を維持し、msDBP が 90mmHg を超える場合はサイアザイド系利尿薬、Ca 拮抗薬又はその両方との併用及びこれら併用薬の増量を可とする。
  - ・主要評価項目：msDBP のベースラインからの変化量

#### [結果]

- ・本剤の 1201 試験及び 1202 試験の試験開始時 (Week 0) をベースラインとしたときの msDBP 及び msSBP の変化量は下表のとおりであった。
- 全投与被験者の平均値は、msDBP が投与後 12 週以降に 90mmHg 未満に、また msSBP が投与後 16 週以降に 140mmHg 未満にそれぞれ低下し、投与後 28 週及び投与後 52 週の msDBP はそれぞれ 85.5mmHg 及び 86.2mmHg であった。

トラフ時平均坐位血圧のベースラインからの変化量 (mmHg)

ベースライン	1201 試験 Week8	1202 試験 Week52
ベースラインからの msDBP 変化量	-12.8 ± 8.25	-7.5 ± 9.85
ベースラインからの msSBP 変化量	-17.6 ± 14.42	-11.9 ± 14.92

平均値 ± 標準偏差、n=344

- ・副作用は全投与被験者 344 例中 87 例 (25.3%) にみられ、比較的よくみられた副作用は ALT (GPT) 増加であった。副作用発現時の治療法別 (本剤単独、Ca 拮抗薬併用、利尿薬併用) では発現率に大きな違いはなかった。全投与被験者における副作用の内容及び発現時治療別の頻度は総じて一様であったことから本剤単独、Ca 拮抗薬・利尿薬との併用での長期投与はいずれも安全かつ忍容であると考えられた。

	全被験者	発現時治療法		
		Ali 単独	Ali/Ca 拮抗薬	Ali/利尿薬
副作用発現率	25.3% (87/344)	16.6% (57/344)	19.3% (23/119)	17.6% (16/91)

Ali: アリスキレン

注) 本剤の承認用法・用量は、通常 150mg を 1 日 1 回経口投与、効果不十分な場合は 300mg まで増量できる、である

### 4) 患者・病態別試験

1. 腎機能障害を伴う高血圧患者 (1303 試験)<sup>7)</sup>
  - ・目的：腎機能障害を伴う高血圧患者に対するアリスキレンの安全性、有効性、薬物動態を検討する。
  - ・試験デザイン：非対照、非盲検、多施設共同
  - ・対象：腎機能障害を伴う高血圧患者 40 例
  - ・主な登録基準：血清クレアチニン：1.3mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満 (男性)、1.2mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満 (女性)、観察期の平均坐位拡張期血圧 (msDBP) が 95mmHg 以上かつ 110mmHg 未満
  - ・主な除外基準：重症高血圧、腎実質性高血圧症以外の二次性高血圧、アリスキレンの治療歴、薬剤吸収が困難、重篤な疾患・症状を有する患者
  - ・試験方法：観察期の 4 週間は 1 日 1 回朝、食事の規定なしにプラセボを投与。試験開始前から服薬している利尿薬 (カリウム保持性利尿薬を除く) は用法・用量が一定である場合は併用可とした。その後アリスキレン 75mg を 1 日 1 回朝、食事の規定なしで投与を開始し、msSBP が 140mmHg 未満又は msDBP が 90mmHg 未満あるいはその両方に達せず、安全性に問題ない場合に 150mg、300mg へ段階的に漸増し 8 週間投与。



[結果]

- ・アリスキレンの最終用量は 75mg が 9 例、150mg が 4 例、300mg が 27 例であった。
  - ・8 週評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量は、それぞれ $-11.6 \pm 9.7$ mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差) 及び $-13.9 \pm 16.6$ mmHg であった。
  - ・副作用は 40 例中 6 例(15.0%)にみられたが、いずれも国内外で実施された臨床試験でみられたものと同様であり、腎機能障害を伴う高血圧患者で特異的に発現したものはなかった。臨床検査では腎機能への影響はほとんどみられなかったが、他のレニンアンジオテンシン系薬剤と同様に血清カリウム値の一時的な上昇がみられた。
- 以上及び本患者での薬物動態の結果から、腎機能障害を伴う高血圧患者に対する本剤 1 日 1 回 75~300mg の投与は安全性に特に問題なく、降圧効果を示すことが示唆された。

注) 本剤の承認用法・用量は、通常 150mg を 1 日 1 回経口投与、効果不十分な場合は 300mg まで増量できる、である。

2. 重症高血圧患者 (1304 試験)<sup>8)</sup>

- ・目的：重症高血圧患者に対するアリスキレンの安全性及び有効性を検討する。
- ・試験デザイン：非対照、非盲検、多施設共同
- ・対象：重症高血圧患者 39 例
- ・主な登録基準：観察期の平均坐位拡張期血圧 (msDBP) が 110mmHg 以上または平均坐位収縮期血圧 (msSBP) が 180mmHg 以上
- ・主な除外基準：高血圧性クレーゼ又は高血圧のために緊急な治療を要する患者、アリスキレンの治療歴、薬剤吸収が困難、重篤な疾患・症状を有する患者
- ・試験方法：観察期の 2 週間は 1 日 1 回朝、食事の規定なしにプラセボを投与 (基礎治療薬として、ARB、ACE 阻害薬を除く降圧薬は併用可とする)。その後アリスキレン 150mg を 1 日 1 回朝、食事の規定なしで投与を開始し、投与 2 週目以降、治験責任医師等が安全性・降圧効果を考慮し、必要に応じて 300mg へ増量し 8 週間投与。

[結果]

- ・最終用量は 150mg が 6 例、300mg が 33 例であった。
- ・8 週評価時の msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量はそれぞれ $-12.9 \pm 10.43$ mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差) 及び $-20.6 \pm 11.97$ mmHg であった。
- ・副作用発現率は 43.6% (17/39) であり、比較的好くみられたものは尿中蛋白陽性及び頭痛 (各 7.7%) が最も多く、次いで血中クレアチニン増加及び血中尿酸増加 (各 5.1%) の順であった。本試験でみられた安全性所見は、いずれも国内外で実施された臨床試験でみられたものと同様であり、重症高血圧患者で特異的に発現したものはなかった。

以上の結果から、重症高血圧患者に対する本剤 1 日 1 回 150~300mg の投与は安全性に特に問題なく忍容であり、降圧効果を期待できることが示唆された。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

特定使用成績調査実施

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ・アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタンなど)
- ・アンジオテンシン変換酵素阻害薬(エナラプリルマレイン酸塩など)

VI-2. 薬理作用

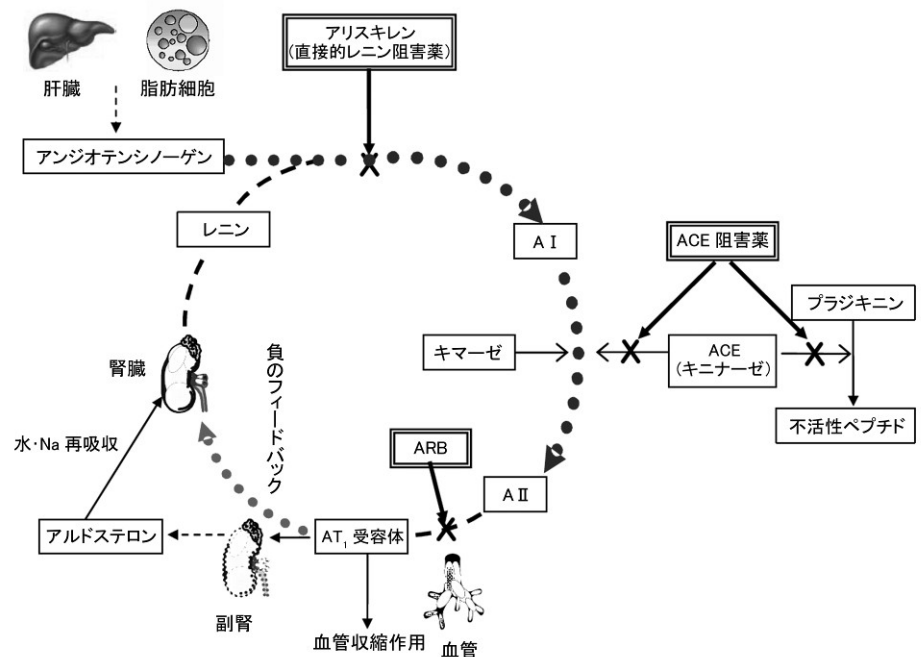
(1) 作用部位・作用機序

レニン - アンジオテンシン - アルドステロン系 (RAA 系) の基点に位置する酵素のレニンは、腎臓の傍糸球体細胞から血中に分泌され、肝臓で作られたアンジオテンシノーゲンに作用してアンジオテンシンⅠ (AⅠ) を生成する。この AⅠ は、肺循環中や血管床においてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) により活性型のアンジオテンシンⅡ (AⅡ) に変換される。AⅡ は血管壁、近位尿細管、副腎皮質などのアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ 1 (AT<sub>1</sub>) を介して昇圧因子として作用し、血圧調節、水電解質の調節に重要な役割を果たしている。

ACE 阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) は、いずれも RAA 系に作用する薬剤であり、ACE 阻害薬は AⅠ を AⅡ に変換する酵素の ACE を阻害することで、また、ARB は AⅡ の AT<sub>1</sub> 受容体への作用を選択的に阻害することで血圧を低下させる。しかし、ACE 阻害薬は、キマーゼや他の非 ACE 経路由来による AⅡ の産生は阻害せず、また、ARB も AⅡ の AT<sub>1</sub> 受容体への作用は遮断するが、AⅡ を増加させるため、ACE 阻害薬及び ARB では RAA 系を十分に抑制できない。このため、ACE 阻害薬や ARB は、腎臓からのレニン分泌を抑制するネガティブフィードバックが减弱するため、代償的に血漿中レニン濃度及び血漿レニン活性 (Plasma Renin Activity、PRA) が上昇する。

アリスキレンは、直接的レニン阻害薬であり、RAA 系の起点となるレニンを強力かつ選択的に阻害することにより、アンジオテンシノーゲンから AⅠ への変換を遮断し、PRA、AⅠ 及び AⅡ の濃度を低下させ、持続的な降圧効果を発揮する。

アリスキレンの作用機序



直接的レニン阻害薬、ACE 阻害薬及び ARB の投与により予測される主な RAA 系構成バイオマーカーの変動

	直接的レニン阻害剤	ACE 阻害薬	ARB
血漿中レニン濃度	↑	↑	↑
PRA	↓	↑	↑
血漿中 AⅠ 濃度	↓	↑	↑
血漿中 AⅡ 濃度	↓	↓	↑

↑: 増加 ↓: 減少

[Azizi, et al. 2006]<sup>18)</sup> より一部改変

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. レニン阻害作用

1) ヒトレニン選択的阻害作用<sup>19)</sup>

ヒト及び各種動物のレニン、ヒトアスパラギン酸プロテイナーゼ及び HIV-1 プロテイナーゼの酵素活性に対するアリスキレンの阻害作用を検討した。アリスキレンはヒトレニン（ヒト遺伝子組み換えレニン及び血漿中内因性レニン活性）を強力に阻害し

(IC<sub>50</sub> 値：0.6nM)、その阻害作用はヒトレニン選択的であり、ラットなど動物種のレニンに対する阻害作用は弱かった。また、他のプロテイナーゼであるカテプシン D、カテプシン E、ペプシン、及び HIV-1 プロテイナーゼに対する阻害作用は、IC<sub>50</sub> 値として 5,000nM 以上であった。

アリスキレンのプロテイナーゼ阻害作用及び各動物種のレニン阻害作用(IC<sub>50</sub> 値)

酵素	IC <sub>50</sub> (nM)
レニン	0.6
カテプシン D	5,000
カテプシン E	>10,000
ペプシン	>10,000
HIV-1ペプチダーゼ	>10,000

ヒト及び動物種	IC <sub>50</sub> (nM)
ヒト	0.6
マーモセット	2
マウス <sup>20)</sup>	4.5
イヌ	7
ウサギ	11
モルモット	63
ラット	80
ブタ	150
ネコ	8,500

2) マーモセットにおける PRA(血漿レニン活性)阻害作用<sup>21)</sup>

マーモセットに実験 1 週間前から実験期間終了まで低ナトリウム食を与えた軽度低ナトリウム処置マーモセットと、さらに利尿薬のフロセミドを実験開始 2 日前から飲水投与 (6 mg/kg/日) し、被験薬投与 20 時間前にも筋肉内投与 (9 mg/kg) した重度低ナトリウム処置マーモセットを用い、アリスキレンの PRA 阻害作用を検討した。

軽度低ナトリウム処置マーモセットにアリスキレンを単回経口投与 (0.3、1、3、10 mg/kg) したときの、血漿中アリスキレン濃度と PRA 阻害率は下表のとおりであった

(PRA 阻害率は、各個体における薬物投与前の PRA を基準値とした)。

経口投与後、血漿中アリスキレン濃度は用量依存的に上昇し、0.3 mg/kg 投与群では、1.5 時間及び 3 時間後に PRA は完全に阻害され、投与 6 時間後の PRA 阻害率は 87%であったが、24 時間後にその効果は消失した。アリスキレン 3 及び 10 mg/kg 投与群では、24 時間 PRA を完全に阻害した。

軽度低ナトリウム処置マーモセットにおけるアリスキレン単回経口投与によるアリスキレンの血漿中濃度と血漿 PRA 阻害率

用量 (mg/kg)	血漿パラメータ	時間				n
		1.5h	3h	6h	24h	
0.3	Ali (µmol/L)	0.12±0.07	0.11±0.07	0.04±0.02	0.003±0.003	4
	PRA 阻害率(%)	100±1	99±1	87±12	-23±62	3
1	Ali (µmol/L)	0.66±0.3	0.44±0.04	0.35±0.36	0.028±0.023	4
	PRA 阻害率(%)	100±0	100±0	100±1	78±19	4
3	Ali (µmol/L)	1.42±1.29	0.90±0.93	0.24±0.17	0.06±0.04	4
	PRA 阻害率(%)	100±0	100±0	100±0	100±0	4
10	Ali (µmol/L)	5.48±2.22	3.13±2.34	1.73±0.92	0.33±0.21	4
	PRA 阻害率(%)	100±0	100±0	100±0	100±0	4

Ali:アリスキレン 平均値±標準偏差

2. 降圧作用

1) ダブルトランスジェニックラット (dTGR) における降圧作用<sup>22)</sup>

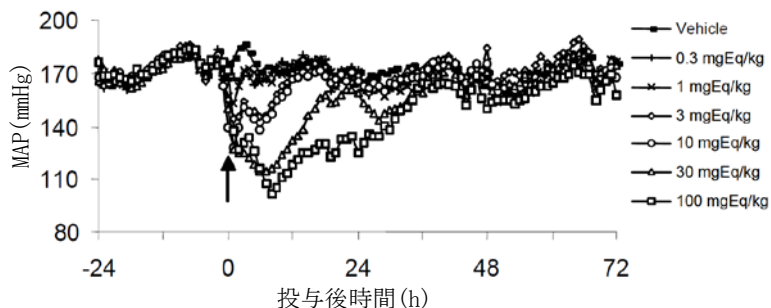
アリスキレンの降圧作用を、ヒトレニン及びヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックラット (dTGR) で検討した。

①単回経口投与

無麻酔・無拘束下の dTGR に、アリスキレン 0.3、1、3、10、30、100 mgEq/kg、又は 0.9%生理食塩液を単回経口投与したときの平均動脈圧 (MAP) 変化を、テレメトリー法により測定した。アリスキレンの降圧効果は投与後速やかに発現し、その作用はほぼ用量依存的であった。

アリスキレンの最大血圧降下(ピーク応答)は、0.3、1、3、10、30及び 100 mgEq/kg 群において、それぞれ、-13±6、-19±4、-28±7\*、-45±5\*、-60±6\*及び-74±6\* mmHgであった (\*: p<0.05vs 溶媒群、ANOVA、Dunnett's post-hoc test)。アリスキレン 100 mgEq/kg投与群の降圧効果は、24 時間以上持続した。

dTGR におけるアリスキレンの単回経口投与による降圧作用

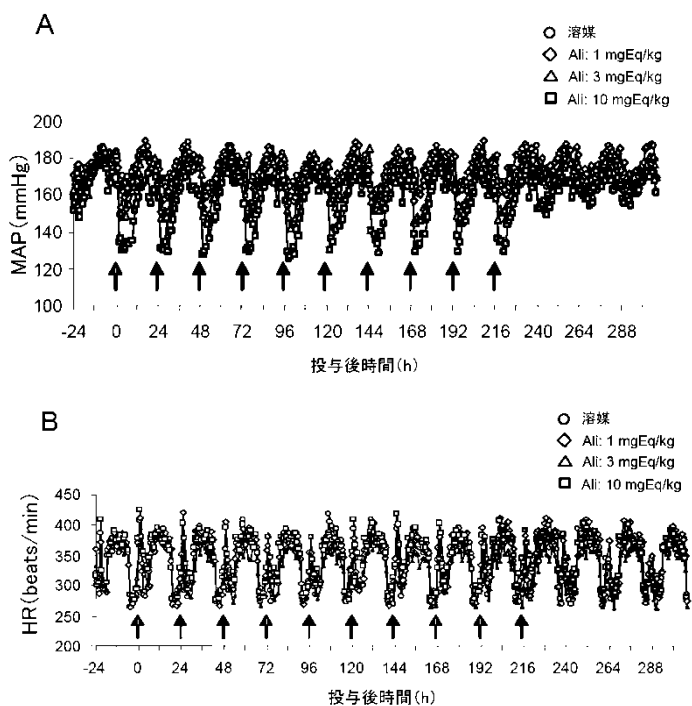


各点は平均値 (n=8)

②反復経口投与

アリスキレン 1、3 及び 10 mgEq/kg/日を dTGR に 10 日間連続経口投与しときの平均動脈圧 (MAP) と心拍数 (Heart Rate : HR) への影響をテレメトリー法により検討した。アリスキレンは、用量依存的な降圧効果を示し、10 日間を通じて降圧作用の減弱又は増強はなく、安定した降圧効果を発揮した。心拍数は、投与期間中、ほぼ溶媒と同様であった。

dTGR にアリスキレンを反復経口投与した時の平均動脈圧と心拍数の変化



各点は平均値 (n=5)

2) マーモセットにおける降圧作用

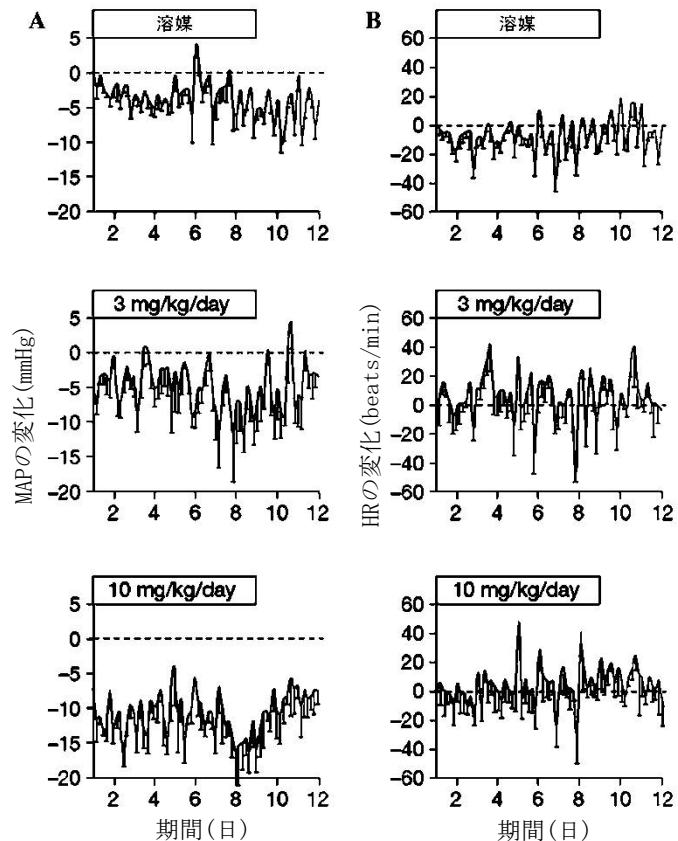
① 単回経口投与 <sup>21)</sup>

重度低ナトリウム処置マーモセットに、アリスキレン 0.3、1、3 又は 10 mg/kg を単回経口投与し、無麻酔・無拘束下のテレメトリー法で平均動脈圧 (MAP) と心拍数 (HR) を測定した。アリスキレン投与により、MAP は用量依存的に低下し、最大の MAP 低下が 3 mg/kg 投与群で認められ ( $30 \pm 3 \text{ mmHg}$ ,  $p < 0.001$  vs 溶媒対照群)、20mmHg を超える低下が約 6 時間持続した。10 mg/kg 投与群では、最大の MAP 低下は 3 mg/kg 投与群と同程度であったが、20mmHg を超える MAP の低下は 16 時間持続した。

② 反復経口投与<sup>19)</sup>

軽度低ナトリウム処置マーモセットに、アリスキレン 3 又は 10 mg/kg を 1 日 1 回、8 日間反復経口投与し、無麻酔・無拘束下にて降圧効果を検討した。アリスキレン 3 mg/kg は、初回投与直後から平均動脈圧 (MAP) を 10mmHg 程度低下させ、その後も作用は持続した。アリスキレン 10 mg/kg の初回投与において、MAP は約 13mmHg 低下し、投与を反復すると、変動はあるものの MAP の低下が認められた。アリスキレン投与中止後、MAP は緩徐に上昇する傾向を示した。心拍数 (HR) はいずれの群においても有意な変化を認めなかった。アリスキレンの降圧効果は、反復投与で維持され、投与を中止しても MAP の反跳現象を誘発しなかった。

軽度低ナトリウム処置マーモセットにおける  
アリスキレン反復経口投与による降圧作用



軽度低ナトリウム処置マーモセットに溶媒 (上段 n=8)、アリスキレン 3 mg/kg (中段 n=4) 又は 10 mg/kg (下段 n=10) を 1 日 1 回 8 日間経口投与したときの MAP (A) と HR (B) の変化量。MAP と HR の変化量は各動物の薬物投与前値との差。平均±標準誤差

3) 自然発症高血圧ラット (SHR) における降圧作用<sup>21)</sup>

SHRに浸透圧ミニポンプを用いてアリスキレン10、30、100 mg/kg/日を2週間連続皮下投与し、無麻酔・無拘束下のテレメトリー法で平均動脈圧 (MAP) と心拍数 (HR) を測定した。

投与1週目で用量依存的なMAPの低下がみられた。アリスキレン30又は100 mg/kg投与群においては降圧効果の持続がみられ (p<0.001、ANOVA-Bonferroni test)、投与中止後のMAPの上昇は緩徐であった。

SHRでの降圧作用をdTGR及びマーモセットの実験成績と比較すると、SHRではアリスキレンの反応性は低かった。これは、ラットレニンに対するアリスキレンの阻害作用の低さによるものと考えられた。

4) 他のレニン-アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬との併用効果<sup>21)</sup>

アリスキレンを他の RAS 抑制薬と併用したときの平均動脈圧 (MAP) と心拍数 (HR) への影響を検討するため、SHR に浸透圧ミニポンプを用いて、アリスキレン 30 mg/kg/日及びバルサルタン又はベナゼプリル 1 mg/kg/日を14日間、単独又は併用皮下投与し、無麻酔・無拘束下のテレメトリー法で MAP と HR を測定した。

アリスキレンとバルサルタンの併用は、それぞれの単独投与を上回る高度な降圧効果がみられた。併用投与群の MAP の低下は5日目で最大に達し、投与期間中その効果が持続した。HR は併用投与群で増加が観察されたが、これは併用投与群の血圧低下の程度が著しく、また急速に降圧効果が発現したことにより誘発された反射性頻脈の可能性が考えられた。アリスキレンとベナゼプリルの併用においても高度な降圧効果と HR の増加がみられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

- 作用発現時間：最大降圧効果の80～90%は投与開始後2週間後に得られた (V-3. 臨床成績(2)臨床効果 1) の項参照)
- 作用持続時間：24時間以上 (V-3. 臨床成績(2)臨床効果 3) の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

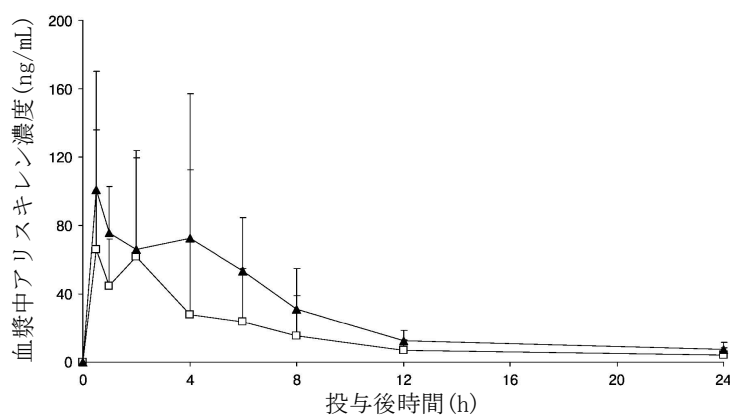
VII-1. (3) の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験 (1101 試験) <sup>1)</sup>

日本人健康成人男子12例に、本剤150mg又は300mgを空腹時に単回経口投与したときの平均血漿中アリスキレン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤は速やかに吸収され、投与後1.5時間(中央値)で最高濃度に到達した。また、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は300mg投与まで投与量の増加にほぼ比例して増大し、平均消失半減期は33.5~37.0時間であった。

健康成人男子にアリスキレンを単回経口投与したときの平均血漿中アリスキレン濃度推移 (空腹時)



アリスキレン 150mg(□)、300mg(▲) 平均値±標準偏差 (各群 n=6)

健康成人男子にアリスキレンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (空腹時)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
150mg	83.7 ± 71.4	1.5 (0.5-6)	388 ± 236	37.0 ± 7.2
300mg	150 ± 67	1.5 (0.5-6)	696 ± 369	33.5 ± 5.1

T<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)

C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24h</sub>, T<sub>1/2</sub>: 平均値 ± 標準偏差、n=6

2) 反復投与試験 (2202 試験) <sup>10)</sup>

健康成人男子38例 (日本人 19例、白人 19例) にアリスキレン300mgを空腹時に単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与したときの平均血漿中アリスキレン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中アリスキレン濃度は投与後5~7日で定常状態に達し、反復経口投与時のCmax及びAUC<sub>0-72h</sub>は単回投与時の約2倍であった。

健康成人男子 (日本人及び白人) にアリスキレン 300mg を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (空腹時)

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
単回投与	日本人	215 ± 122	2.0 (0.5-4.0)	1387 ± 615	29.7 ± 10.2
	白人	186 ± 91	2.0 (0.5-6.0)	1124 ± 339	32.0 ± 6.6
反復投与 (7日間)	日本人	403 ± 193	4.0 (1.0-6.0)	2519 ± 1179	NC
	白人	321 ± 189	2.0 (0.5-8.0)	2135 ± 791	NC

Tmax: 中央値 (範囲)、NC: 算出せず

Cmax, AUC<sub>0-72</sub>, T<sub>1/2</sub>: 平均値±標準偏差、各群 n=19

3) 高齢者における薬物動態試験 [海外データ (2217 試験)] <sup>13)</sup>

外国人高齢者 (65歳以上) 29例及び非高齢者 (18~45 歳) 28例を対象に、アリスキレン 300mg を空腹時に単回経口投与したときの平均血漿中アリスキレン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。高齢者では非高齢者と比較して、AUC<sub>0-inf</sub> 及び Cmax はそれぞれ 57%及び 28%高い値を示した [幾何平均の比 (高齢者/非高齢者); AUC<sub>0-inf</sub>1.57、p=0.008、Cmax1.28、p=0.233]。高齢者群では 65歳以上 74歳以下と75歳以上において、本剤の薬物動態に差はみられなかった。

高齢者及び非高齢者にアリスキレン 300mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
非高齢者(n=28)	374.5 ± 290.8	2.0(0.5-4.0)	1649 ± 1004	60.6 ± 15.9
高齢者(65-74 歳, n=16)	451.8 ± 407.4	2.0(0.3-4.1)	2583 ± 1780	69.6 ± 12.5
高齢者(≥75 歳, n=13)	604.1 ± 605.4	1.5(0.5-6.0)	2814 ± 2047	69.7 ± 11.4

Cmax, AUC<sub>0-inf</sub>, T<sub>1/2</sub>: 平均値±標準偏差, Tmax: 中央値 (範囲)



4) 肝機能障害患者 [海外データ (2210 試験)]<sup>12)</sup>

外国人慢性肝機能障害患者 16 例及び健康成人 16 例を対象に、アリスキレン 300mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。肝機能障害患者の重症度、並びに健康成人の薬物動態パラメータは各被験者群間ではほぼ同様であり、またそれらの幾何平均値の比もいずれも有意な差はなく、本剤を単回経口投与したときの薬物動態は、肝機能障害による影響を受けないと考えられた。

肝機能障害患者及び健康成人にアリスキレン 300mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
肝障害患者 (軽症) <sup>#1</sup>	267.0 ± 111.3	0.5 (0.5-4.0)	1547 ± 1237	52.2 ± 11.5
健康成人 <sup>#1</sup>	258.2 ± 133.8	0.5 (0.5-1.0)	1415 ± 619	46.6 ± 11.4
肝障害患者 (中等症) <sup>#1</sup>	291.6 ± 252.0	0.8 (0.5-3.0)	1675 ± 1025	64.9 ± 12.0
健康成人 <sup>#1</sup>	190.4 ± 97.4	1.0 (0.5-4.0)	1274 ± 324	48.4 ± 10.1
肝障害患者 (重症) <sup>#2</sup>	222.8 ± 121.2	0.5 (0.5-3.0)	1646 ± 447	86.1 ± 18.5
健康成人 <sup>#2</sup>	220.7 ± 174.2	3.0 (1.0-4.0)	1425 ± 611	57.9 ± 2.7

Cmax, AUC, T<sub>1/2</sub>: 平均値±標準偏差、Tmax: 中央値 (範囲)。#1: n=6、#2: n=4

注) 肝障害患者は Child-Pugh スコアで軽症、中等症、重症に分類。各分類に対して健康成人を性別、人種、年齢及び体重でマッチング

5) 腎機能障害患者

[海外データ (2209 試験)]<sup>11)</sup>

外国人腎機能障害患者及び健康成人各 17 例にアリスキレン 300mg を空腹時に単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。単回経口投与における腎機能障害患者の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、健康成人と比較して高い値を示したが、中等症腎障害患者で他の同障害患者の約 4 倍高い値を示した被験者 1 例を除外した場合、腎機能障害の重症度と薬物動態パラメータは関連しないと考えられた。

反復経口投与 7 日後の薬物動態パラメータは下表に示すとおりであり、腎機能障害患者及び健康成人ともに個体間変動が大きかったが、腎機能障害の重症度による差はほとんどないと考えられた。

腎機能障害患者の C<sub>max</sub> 及び AUC は、単回投与及び定常状態において健康成人の約 0.8 ~ 2.3 倍であり、曝露量と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった。

腎機能障害患者及び健康成人にアリスキレン 300mg を空腹時に反復経口投与したときの投与 7 日目 (定常状態) における薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-tau</sub> (ng·h/mL)
腎障害患者(軽症) <sup>#1</sup>	545.7 ± 430.2	1.0 (0.5-4.0)	2799 ± 2460
健康成人 <sup>#1</sup>	204.2 ± 93.9	2.5 (0.5-4.0)	1110 ± 477
腎障害患者(中等症) <sup>#2</sup>	350.4 ± 281.0	0.5 (0.5-4.1)	2450 ± 1742
健康成人 <sup>#2</sup>	197.6 ± 46.9	1.0 (0.5-4.0)	1166 ± 167
腎障害患者(重症) <sup>#1</sup>	200.1 ± 137.9	1.5 (1.0-4.0)	1690 ± 1016
健康成人 <sup>#2</sup>	342.6 ± 381.3	1.0 (0.5-4.0)	1576 ± 1262

C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-tau</sub>: 平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)。#1:n=6、#2:n=5

注) クレアチニンクリアランスによる腎機能障害の分類: 軽症; 50~80 mL/min、中等症; 30~49 mL/min、重症; < 30 mL/min。各分類に対して健康成人を性別、人種、年齢及び体重でマッチング

[海外データ (2262 試験)]<sup>15)</sup>

血液透析を受けている外国人末期腎不全患者及び健康成人各 6 例にアリスキレン 300mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。透析クリアランスは、経口クリアランスの 1~2%と低い値であり、血液透析では少量しか除去されないことが示された。

血液透析を受けている末期腎不全患者の薬物動態パラメータは下表に示すとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC は、健康成人のそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.6 倍であった。

血液透析を受けている末期腎不全患者にアリスキレン 300mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	幾何平均値±SD	健康成人に対する平均値の比
C <sub>max</sub> (ng/mL)	279 ± 203	1.17
AUC(ng·h/mL)	2031 ± 737	1.61

アリスキレン投与 48 時間後に血液透析 (4 時間) を実施

6) 個体内変動及び個体間変動<sup>23)</sup>

外国人健康成人男子 54 例にアリスキレン 150mg を空腹時に単回経口投与したときの個体内変動の変動係数 (CV%) は、AUC<sub>0-t</sub> 34%、C<sub>max</sub> 53%であり、また個体間変動の CV% は AUC<sub>0-t</sub> 54%、C<sub>max</sub> 76%であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1. 食事の影響 (1102 試験)<sup>2)</sup>

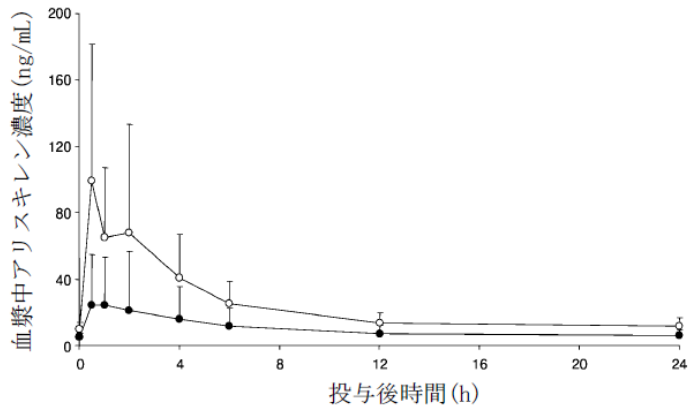
日本人健康成人男子 34 例を対象に、アリスキレン 150mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した。本剤の AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> は、空腹時が食後に比べて高く、本剤を食後投与したときの AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub> は、初回 (単回) 投与でそれぞれ 69% 及び 84%、反復投与でそれぞれ 55% 及び 75% 減少した。また、T<sub>max</sub> は空腹時に比べ食後で延長する傾向がみられた。本剤の薬物動態は食事の影響が認められたものの、初回 (単回) 投与時に比べ反復投与によりその影響は小さくなると考えられた。

アリスキレン 150mg を空腹時及び食後に経口投与したときの薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)
空腹時 (n=33)	1 日目	83.5 ± 51.2	0.4 (0.4~2.0)	218 ± 153
	7 日目	122 ± 86.1	0.4 (0.4~4.0)	1100 ± 469
食後 (n=34)	1 日目	19.3 ± 34.9	2.0 (0.5~6.0)	70.2 ± 59.7
	7 日目	37.0 ± 46.6	1.0 (0.5~6.0)	509 ± 316

C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>: 平均値 ± 標準偏差、T<sub>max</sub>: 中央値 (最小~最大)

健康成人男子にアリスキレン 150mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの平均血漿中薬物濃度推移 (空腹時及び食後)



○: 空腹時投与 (n=33)、●: 食後投与 (n=34)、平均値 ± 標準偏差

2. 併用薬の影響

外国人健康成人を対象にその他の降圧薬及び一般的な合併症のために本剤と併用される可能性のある循環器用薬、糖尿病治療薬、及び代謝酵素又はトランスポーターに影響を及ぼす薬剤を用いて薬物相互作用試験を実施した。その結果、バルサルタン、アムロジピン、ヒドロクロチアジド、一硝酸イソソルビド、ラミプリル、イルベサルタン、ピオグリタゾン、フェノフィブラート、ワルファリン、アセノクマロール、アロプリノール、アテノロール、ロバスタチン、ジゴキシン、メトホルミン、セレコキシブ、シメチジンについては、本剤の単独投与時の薬物動態と比較して大きな違いはないと考えられた。

薬剤排泄のトランスポーターである P 糖蛋白質 (Pgp) の阻害作用を有するイトラコナゾール<sup>35)</sup>、シクロスポリン<sup>32)</sup>、アトルバスタチン<sup>24)</sup>、ベラパミル<sup>34)</sup> 及びケトコナゾール<sup>24)</sup>

(経口剤は本邦未発売) については、本剤と併用経口投与したとき、本剤の AUC 及び C<sub>max</sub> の増加が認められた。併用により影響を及ぼす薬剤については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」の項を参照。なお、健康成人にケトコナゾール 200mg と本剤 300mg を併用投与 (空腹時) したとき、アリスキレンの C<sub>max</sub> 及び AUC は約 1.8 倍に増加した<sup>24)</sup> (外国人データ)。

(6) 母集団 (ポピュレーション)  
解析により判明した薬物  
体内動態変動要因

該当資料なし

Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1)コンパートメントモデル 該当資料なし
- (2)吸収速度定数 該当資料なし
- (3)バイオアベイラビリティ  
絶対バイオアベイラビリティ：約 2～3%  
〔2.6±0.8%、外国人健康成人 9 例を対象に、空腹時にアリスキレン 20mg を単回静脈内投与又は 75mg (カプセル剤) を単回経口投与し、未変化体の AUC より算出〕<sup>25)</sup>。
- (4)消失速度定数 該当資料なし
- (5)クリアランス 該当資料なし  
<参考>  
腎クリアランス：1,280±500mL/時間<sup>11)</sup>
- (6)分布容積 該当資料なし  
<参考>  
単回経口投与時の消失相の分布容積  
4.6±2.1 L/kg 〔外国人健康成人、75mg (カプセル剤) 単回経口投与、n=9〕<sup>25)</sup>
- (7) 血漿蛋白結合率 49～53%〔ヒト血漿蛋白、アリスキレン濃度 10～500ng/mL、in vitro 限外ろ過法〕  
血漿蛋白結合率に、濃度依存性は認められなかった<sup>26)</sup>。

### VII-3. 吸収

- 1) 吸収部位：該当資料なし
- 2) 吸収率：該当資料なし  
(VII-2. (3)バイオアベイラビリティの項参照)
- 3) 腸肝循環：該当資料なし  
<参考>  
〔動物データ (ラット)〕<sup>27)</sup>  
ラットにおける腸肝循環試験で、<sup>14</sup>C-標識アリスキレン 10 mg/kg をドナーラットに静脈内投与したとき、83%の放射能が 24 時間以内に回収された(胆汁、糞及び尿中にそれぞれ 70%、4.6%及び 6.2%)。胆汁及び尿中のアリスキレン未変化体は、それぞれ投与量の 45%及び 5%を占めた。レシピエントラットでは、48 時間以内に排泄された放射能は胆汁に 2.2%、尿に 0.6%であったことから、腸肝循環は微量であることが示され、胆汁中のアリスキレンは投与量の 1.3%であった。

### VII-4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし  
<参考>  
〔動物データ (ラット)〕<sup>28)</sup>  
<sup>14</sup>C-標識アリスキレン 100 mg/kg を単回経口投与したとき、脳内への移行はほとんど認められなかった。
- (2) 血液-胎盤関門通過性 該当資料なし  
<参考>  
〔動物データ (ウサギ)〕<sup>29)</sup>  
妊娠 17 日のウサギに 200 mg/kg の<sup>14</sup>C-標識アリスキレンを単回経口投与したとき、投与後 24 時間の胎児中に放射能が認められ、胎児は試験期間を通じてアリスキレンないしはその代謝物に曝露されていることが示された。

妊娠ウサギの胎児でのアリスキレン及びその代謝物に対する曝露量

測定対象	母動物に対する曝露量 (血漿)			胎児に対する曝露量		
	C <sub>max</sub> (μmol/L)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (μmol·h/L)	C <sub>24h</sub> (nmol/g)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (nmol·h/g)
総放射能	14.0	1	52	0.67	24	n.d.
アリスキレン	6.59	0.5	14	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.：測定せず

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

[動物データ (ラット)]<sup>30)</sup>

授乳ラットに 100 mg/kg の<sup>[14C]</sup>-標識アリスキレンを経口投与したとき、投与後 72 時間までの乳汁中の放射能は投与量の約 0.08%であった。経口投与された総放射能の 6.7% が全身に吸収されると仮定すると、全身に吸収された放射能の約 1.1%が乳汁を介して消失すると推定された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

[動物データ (ラット)]<sup>28)</sup>

ラットに 100 mg/kg の<sup>[14C]</sup>-標識アリスキレンを単回経口投与したときの組織内濃度は下表のとおりであった(アリスキレン未検出及び、定量限界未満の臓器を除く)。単回経口投与後では、高濃度の放射能が主に消化管内に認められたが、これは主として未吸収の放射性標識アリスキレン由来の物質を反映していたと考えられた。

<sup>[14C]</sup>標識アリスキレン 100mg/kg 単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度

組織/臓器	放射能濃度(µEq/g)		
	2 時間	1 日	7 日
血漿	0.32	ND	ND
肝臓	6.83	BLQ	BLQ
副腎	7.51	BLQ	BLQ
前立腺	2.64	BLQ	BLQ
精囊	5.72	BLQ	BLQ
胃粘膜	52.0	BLQ	BLQ
小腸粘膜	173.0	BLQ	BLQ
盲腸粘膜	277.2	3.98	BLQ
大腸粘膜	13.3	3.28	BLQ

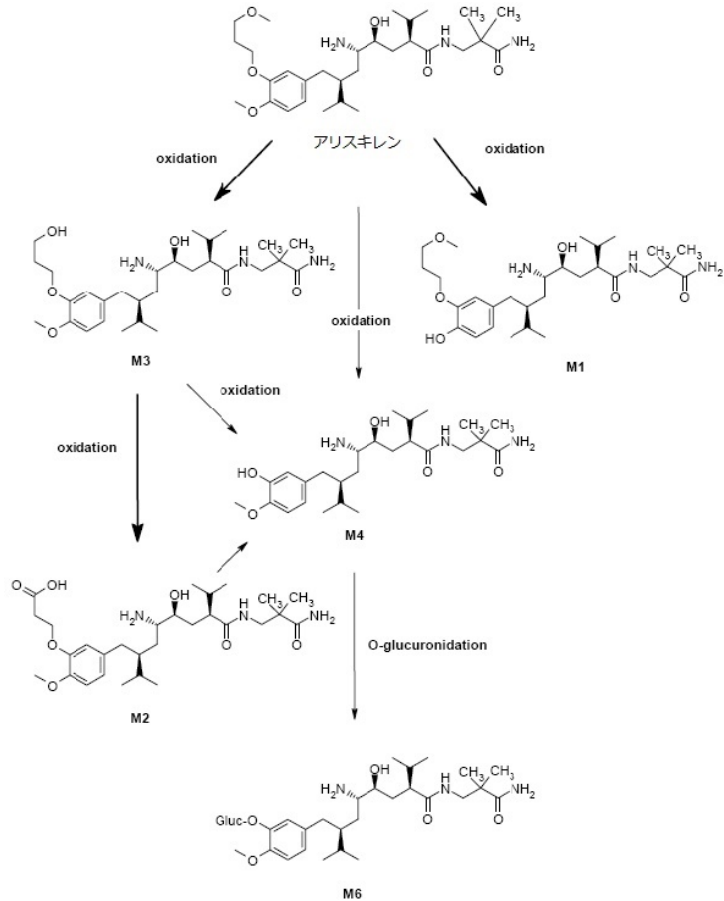
ND: 放射能は検出できず、BLQ: 定量限界未満

(1) 代謝部位及び代謝経路

[海外データ]<sup>31), 40)</sup>

ヒトにおける主な推定代謝経路を下図に示す。アリスキレンを経口投与したときの代謝の程度は非常に小さく、血漿及び排泄物中の主要構成成分はアリスキレン未変化体で、代謝されるのは少量であると考えられる。代謝試験で認められた主要代謝経路はO-脱メチル化、O-脱アルキル化ないしはアルコール酸化などフェノール部分及び側鎖の酸化であり、アリスキレンの主な代謝酵素は CYP3A4 である。

ヒトにおける主な推定代謝経路



外国人健康成人 4 名に<sup>14</sup>C-標識アリスキレン 300mg を空腹時単回経口投与後の尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の組成は下表のとおりであった<sup>14)</sup>。

[<sup>14</sup>C]-標識アリスキレン 300mg を単回経口投与したときの尿中及び糞中代謝物の投与量に対する割合

未変化体/代謝物	投与量に対する割合 (%)		
	尿	糞	合計
M1	-	0.1	0.1 ± 0.1
M2	<0.1	0.5	0.6 ± 0.5
M3	<0.1	0.6	0.6 ± 0.4
M4	<0.1	-	<0.1
M6	<0.1	-	<0.1
未変化体	0.4	77.5	79.8 ± 3.0

- : 該当データなし。データは平均値又は平均値±標準偏差、n=4

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

In vitro 及び in vivo 代謝試験で認められた主要代謝経路は O-脱アルキル化及び側鎖の酸化であり、主として CYP3A4 によって触媒された。(海外データ)<sup>14), 31)</sup>

(3)初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4)代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	該当しない
VII-6. 排泄	
(1)排泄部位及び経路	外国人健康成人 4 名に、 <sup>[14C]</sup> -標識アリスキレン 300mg を空腹時単回経口投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率は、尿中で投与放射エネルギーの約 0.6% (未変化体は投与量の約 0.4%)、糞中で約 91% (未変化体は投与量の約 77.5%)、合計約 92%であった。糞中の放射エネルギーのほとんどは未吸収の未変化体であり、糞中に排泄された代謝物は投与量の約 1.4%であった <sup>14)</sup> 。
(2)排泄率	VII-6. (1)排泄部位及び経路の項参照
(3)排泄速度	該当資料なし
VII-7. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <p>本剤は血液透析では少量しか除去されない。<sup>15)</sup></p> <p>(VII-1. 血中濃度の推移・測定法(3)5)腎機能障害患者の項参照)</p>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

なし

VIII-2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む)

### 【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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. イトラコナゾール、シクロスポリンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
4. アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与中の糖尿病患者（ただし、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔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報告されている。〕（「2. 重要な基本的注意」(1)、(3)及び(5)、「3. 相互作用」の項参照）

### [解説]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられるため、投与禁忌である。
2. VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照
3. VIII-7. 相互作用(1)併用禁忌の項参照
4. 心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者を対象に実施した国際共同試験 ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints)<sup>36, 37)</sup>の第二次中間解析で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を含む十分な標準治療に本剤を上乗せ投与した場合、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が高まる可能性が示唆されたため、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与中の糖尿病患者への本剤の投与は禁忌である。ただし、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の糖尿病患者を除く。（VIII-6. 重要な基本的注意(1)、(3)及び(5)、VIII-7. 相互作用(2)併用注意の項参照）

### <参考>

#### ALTITUDE 試験の試験デザイン及び第二次中間解析結果

ALTITUDE 試験は、心血管及び腎イベントの発症リスクの高い、腎障害又は腎機能低下を伴った2型糖尿病患者を対象とし、アリスキレンをACE阻害剤又はARBを含む十分な標準治療へ上乗せ投与した際の心血管及び腎イベント発症のリスク低下を検討する、約4年間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験であり、8,606人以上の患者が登録された。本試験の有効性主要評価項目は、心血管又は腎イベント（エンドポイント）発現までの時間であり、心血管イベントとして心血管系死亡、心停止からの蘇生、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全による予定外の入院の5事象、腎イベントとして末期腎不全への進行又は腎死、血清クレアチニン値のベースラインからの2倍化の2事象を評価対象とした。ほとんどの患者の血圧は、組み入れ時に適切にコントロールされていた。

2011年12月、本試験の独立データモニタリング委員会（DMC）は、本試験の対象となったハイリスク患者において、アリスキレンによる治療がベネフィットをもたらす可能性が低く、また、プラセボと比較し有害事象発現頻度が高かったとの第二次中間解析結果に基づき、本試験の中止を勧告した。アリスキレンをACE阻害剤又はARBによる十分な標準治療に上乗せ投与した場合、非致死性脳卒中、腎合併症、高カリウム血症及び低血圧のリスクが高まる可能性が示唆された。

本臨床試験の第二次中間解析結果を以下に示す<sup>38)</sup>（表1. 事前に定義された主要及び副次的複合エンドポイントと各エンドポイント事象別の結果、表2. ALTITUDE試験でリスク上昇が認められた有害事象の発現率）。主要複合エンドポイントのハザード比（HR）は1.08〔95%信頼区間（CI）：0.98-1.20、p値<0.12〕で、プラセボ群でやや良好であった。



表 1. 事前に定義された主要及び副次的複合エンドポイントと各エンドポイント事象別の結果<sup>38)</sup>: time-to-event 解析、ランダム化された被験者対象

	アリスキレン群 (N=4, 274)	プラセボ群 (N=4, 287)	ハザード比	95%CI	p 値
主要複合エンドポイント	783 (18.3%)	732 (17.1%)	1.08	0.98-1.20	0.12
副次的複合エンドポイント-心血管	590 (13.8%)	539 (12.6%)	1.11	0.99-1.25	0.09
副次的複合エンドポイント-腎	257 (6.0%)	251 (5.9%)	1.03	0.87-1.23	0.74
各エンドポイント事象別					
心血管系死亡	246 (5.8%)	215 (5.0%)	1.16	0.96-1.39	0.12
心停止からの蘇生	19 (0.4%)	8 (0.2%)	2.40	1.05-5.48	0.04
非致死性または致死性心筋梗塞	147 (3.4%)	142 (3.3%)	1.04	0.83-1.31	0.72
非致死性または致死性脳卒中	147 (3.4%)	122 (2.8%)	1.22	0.96-1.55	0.11
心不全による予定外の入院	205 (4.8%)	219 (5.1%)	0.95	0.78-1.14	0.56
末期腎不全への進行又は腎死	121 (2.8%)	113 (2.6%)	1.08	0.84-1.40	0.56
血清クレアチニン値のベースラインからの 2倍化	210 (4.9%)	217 (5.1%)	0.97	0.80-1.17	0.75
全ての原因による死亡	376 (8.8%)	358 (8.4%)	1.06	0.92-1.23	0.42

表 2. ALTITUDE 試験でリスク上昇が認められた有害事象の発現率<sup>38)</sup>

有害事象	アリスキレン群 (N=4, 272)		プラセボ群 (N=4, 285)	
	全ての有害事象 (%)	投薬中止の原因となったイベント (%)	全ての有害事象 (%)	投薬中止の原因となったイベント (%)
高カリウム血症	39.1	4.8	29.0	2.6
低血圧	12.1	0.7	8.3	0.3
下痢	9.8	0.3	7.3	0.2
低血糖	9.2	<0.1	8.0	0.1

VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 両側性もしくは片側性の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（「2. 重要な基本的注意」(2)の項参照）
- (2) 高カリウム血症の患者（「2. 重要な基本的注意」(4)及び(5)の項参照）
- (3) 腎機能障害のある患者（「2. 重要な基本的注意」(3)の項参照）
- (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

[解説]

- (1) このような患者では、アンジオテンシンⅡによって糸球体濾過圧が維持されているため、レニン-アンジオテンシン系(RAS)を抑制する薬剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し糸球体濾過圧が低下する。また腎動脈狭窄のある患者では糸球体濾過圧が低下しても腎動脈が狭窄しているため腎血流量が増加せず、さらに腎機能を悪化させるおそれがある。（VIII-6. 重要な基本的注意(2)の項参照）
- (2) 本剤はアルドステロン分泌を抑制し、血清カリウム値を上昇させる可能性が考えられるため、高カリウム血症の患者では、病態を増悪させるおそれがある。また、血清カリウム値を上昇させる薬剤との併用や、腎機能障害等の血清カリウム値が高くなりやすい患者では血清カリウム値に注意する。（VIII-6. 重要な基本的注意(4)、(5)の項参照）
- (3) VIII-6. 重要な基本的注意(3)の項参照
- (4) VIII-9. 高齢者への投与の項参照

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 体液量又は塩分が明らかに減少している患者（例えば、血液透析中の患者、高用量の利尿剤の投与を受けている患者、嚴重な減塩療法中の患者）、レニン-アンジオテンシン系阻害剤を併用している患者においては、症候性の低血圧を起こすおそれがある。症候性低血圧が生じた場合には適切な処置を行うこと。
- (2) 両側性若しくは片側性の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においては、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ため、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。
- (3) 腎機能障害のある患者においては、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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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ンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤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。（VIII-5. 慎重投与(3)の項参照）
- (4) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、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。
- (5) レニン-アンジオテンシン系阻害剤併用時、腎機能障害患者、糖尿病患者、高齢者等では血清カリウム値が高くなりやすく、高カリウム血症が発現又は増悪するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- (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ため、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。
- (7) 本剤はバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）が低く個体間及び個体内変動が大きいため、種々の要因により臨床用量で推定される血中濃度を上回る可能性がある。（「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）

[解説]

- (1) 体液量又は塩分が明らかに減少している患者では体液量の減少によりレニン-アンジオテンシン系(RAS)が亢進しているため、本剤の投与により症候性の低血圧が生じるおそれがある。また、レニンアンジオテンシン系阻害剤を併用している患者においても、同様に症候性の低血圧を起こすおそれがある。
- (2) 記載どおり (VIII-5. 慎重投与(1)の項参照)
- (3) RAS阻害剤は、輸出細動脈拡張等による糸球体濾過圧の低下から一時的に腎機能検査値異常がみられることがあるため、腎機能障害患者では血清カリウム値、血清クレアチニン値に注意する。なお、eGFR が60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者で、本剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を併用した場合、高カリウム血症、低血圧等の有害事象の発現率が高くなる可能性がある。(VIII-5. 慎重投与(3)の項参照)
- (4) (5)記載どおり (VIII-5. 慎重投与(2)の項参照)
- (6)記載どおり (降圧剤共通の記載事項)
- (7)本剤の薬物動態特性から、服用時期、併用薬、その他の患者背景等の種々の要因により、臨床用量で推定される血中濃度を上回る可能性が考えられる。(VII-2. (3)バイオアベイラビリティの項参照)

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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
イトラコナゾール (イトリゾール等)	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用投与(空腹時)により本剤の C <sub>max</sub> が約 5.8 倍、AUC が約 6.5 倍に上昇した。	本剤の P 糖蛋白 (Pgp) を介した排出がこれらの薬剤により抑制されると考えられる。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル等)	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用投与(空腹時)により本剤の C <sub>max</sub> が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	

[解説]

本剤は薬剤排泄のトランスポーターである P 糖蛋白 (Pgp) により腸管内に排出される。イトラコナゾール及びシクロスポリンは非常に強力な Pgp 阻害作用を有することから、本剤の排出が阻害されると考えられる。

[海外データ]<sup>35)</sup>

外国人健康成人 11 例を対象に、イトラコナゾール 100mg 及び本剤 150mg を空腹時に併用投与したとき、本剤単独投与と比較して本剤の C<sub>max</sub> は約 5.8 倍、AUC<sub>0-inf</sub> は約 6.5 倍に増加し、T<sub>1/2</sub> は有意な変化はなかったが、T<sub>max</sub> は遅延した。

[海外データ]<sup>32)</sup>

外国人健康成人 14 例を対象に、本剤 75mg 及びシクロスポリン 200mg 又は 600mg を空腹時に併用経口投与したとき、本剤単独投与と比較して本剤の C<sub>max</sub> は約 2.5 倍、AUC<sub>0-inf</sub> は約 4.3~5 倍に増加し、T<sub>1/2</sub> 及び T<sub>max</sub> は遅延した。

## (2) 併用注意とその理由

## 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
フロセミド	フロセミドの効果が減弱されるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。併用投与（空腹時）によりフロセミドの C <sub>max</sub> が 49%、AUC が 28% 低下した。	機序は不明である。
ベラパミル	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用投与（空腹時）により本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ約 2 倍に上昇した。	本剤の P <sub>gp</sub> を介した排出がこれらの薬剤により抑制されると考えられる。
アトルバスタチン	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用投与（空腹時）により本剤の C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ約 1.5 倍に上昇した。	
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリアムテレン等 カリウム補給製剤 塩化カリウム等 抗アルドステロン剤 エプレレノン等	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので血清カリウム値に注意すること。	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する可能性がある。 危険因子：腎機能障害、糖尿病
レニン-アンジオテンシン系阻害剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので血清カリウム値に注意すること。	本剤を含むレニン-アンジオテンシン系に作用する薬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する可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがあるので腎機能に注意すること。	本剤を含むレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤により、糸球体濾過圧が低下し、腎機能を悪化させる可能性がある。
	低血圧を起こすおそれがあるので血圧に注意すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	NSAIDs ・ COX-2 選択的阻害剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、本剤の降圧作用が減弱することがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	NSAIDs ・ COX-2 選択的阻害剤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
バソプレシン受容体拮抗剤 トルパプタン	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので血清カリウム値に注意すること。	バソプレシン受容体拮抗剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇する可能性がある。

[解説]

・フロセミド

[海外データ]<sup>33)</sup>

外国人健康成人 22 例を対象に、本剤 300mg 及びフロセミド 20mg を空腹時に併用経口投与したとき、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tau}$  は本剤単独投与時と比較してそれぞれ 20% 及び 7%減少した。また、フロセミドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tau}$  はフロセミド単独投与時と比較して、それぞれ 49%及び 28%減少した。

・ベラパミル

ベラパミルは  $P_{gp}$  阻害作用を有することから、本剤の排出が阻害されると考えられる。

[海外データ]<sup>34)</sup>

健康成人 18 例を対象に、本剤 300mg とベラパミル 240mg を空腹時に併用経口投与したとき、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は約 2 倍に増加した。一方、ベラパミル及びその代謝物の  $AUC_{tau}^{ss}$  は約 10~25%減少した。

・アトルバスタチン

アトルバスタチンは  $P_{gp}$  阻害作用を有することから、本剤の排出が阻害されると考えられる。

[海外データ]<sup>24)</sup>

外国人健康成人 21 例を対象に、本剤 300mg とアトルバスタチン 80mg を空腹時に併用経口投与したとき、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 50%及び 47%増加したが、アトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態に大きな変化はみられなかった。

・カリウム保持性利尿剤、カリウム補給製剤、抗アルドステロン剤

記載どおり (VIII-5. 慎重投与 (2)、VIII-6. 重要な基本的注意 (3) (4) (5) の項参照)

・レニン-アンジオテンシン系阻害剤

記載どおり (VIII-5. 慎重投与 (2)、VIII-6. 重要な基本的注意 (1) (3) (4) (5) の項参照)

・非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) ・COX-2 選択的阻害剤

本剤を含むレニン-アンジオテンシン系阻害剤の降圧作用は、一部プロスタグランジンの増加によると考えられる。NSAIDs ・COX-2 選択的阻害剤は腎プロスタグランジンの合成を阻害するため、レニン-アンジオテンシン系阻害剤の降圧作用が減弱するおそれがある。

腎機能を悪化させるおそれについては記載どおり (VIII-5. 慎重投与 (3)、VIII-6. 重要な基本的注意 (3) (5) の項参照)

・バソプレシン受容体拮抗剤

記載どおり (VIII-5. 慎重投与 (2)、VIII-6. 重要な基本的注意 (3) (4) (5) の項参照)

## VIII-8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内で実施された高血圧患者に対する臨床試験において、副作用が報告されたのは869例中225例(25.9%)であり、そのうち自他覚的副作用は139例(16.0%)、臨床検査値異常は113例(13.0%)であった。主な自他覚的副作用は頭痛11例(1.3%)、高尿酸血症11例(1.3%)、下痢9例(1.0%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT(GPT)増加21例(2.4%)、 $\gamma$ -GTP増加14例(1.6%)、血中トリグリセリド増加12例(1.4%)等であった。(承認時までの集計)

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 血管浮腫(頻度不明)<sup>注)</sup>：呼吸困難、嚥下困難及び顔面、口唇、咽頭、舌、四肢の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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。
  - 2) アナフィラキシー(頻度不明)<sup>注)</sup>：アナフィラキシー(喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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。
  - 3) 高カリウム血症(1%未満)：重篤な高カリウム血症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し、直ちに適切な処置を行うこと。
  - 4) 腎機能障害(1%未満)：重篤な腎機能障害があらわれることがあり、慢性腎不全が増悪した例も報告されているので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 注) 承認時までの国内臨床試験で認められなかった副作用

#### [解説]

- 1) 血管浮腫は発作性に皮膚及び皮下組織、ときに粘膜に起こる局所性の浮腫性腫脹であり、多くは眼瞼、口唇、陰部に生じやすいが、舌や喉頭などに生じた場合には気道閉塞による呼吸困難を生じることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、必要に応じて気道確保、副腎皮質ステロイド剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。
- 2) アナフィラキシーの特徴的症狀として気道、または呼吸、または循環の異常があり、通常は皮膚と粘膜変化を伴うものとされている。じん麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状が、同時または引き続いて複数臓器に現れる。症状があらわれた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行う。
- 3) 一般に高カリウム血症は血清カリウム値が5.0mEq/L以上の状態をいい、神経・筋症状(脱力感、筋麻痺、知覚異常)、心症状(不整脈、心房細動、心停止)、心電図変化などを発現する。心停止に至る不整脈は重要であり、初期症状としての動悸、胸部不快感、胸痛の発現に注意する必要がある。
- 4) レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害剤は、全身血圧の低下及び腎の糸球体輸出細動脈の拡張によって糸球体濾過圧を低下させることがあるため、腎障害患者では腎機能が悪化するおそれがある。

## (3) その他の副作用

	頻度不明	1%以上	1%未満
血液及びリンパ系障害	—	—	貧血
代謝及び栄養障害	低ナトリウム血症	血中トリグリセリド増加、 血中尿酸増加	—
神経系障害	—	頭痛	めまい
血管障害	—	—	低血圧
胃腸障害	—	下痢	嘔吐、悪心
肝胆道系障害	—	肝機能異常、ALT (GPT) 増加、 γ-GTP 増加	—
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、 紅斑	—	発疹
腎及び尿路障害	BUN 増加	血中クレアチニン増加、 尿中血陽性、尿中蛋白陽性	—
その他	—	CK (CPK) 増加	血中カリウム増加、 末梢性浮腫

## [解説]

高血圧患者を対象とした臨床試験（1104、1201、1202、1301、1303、1304 及び 2324\*試験）における集計で、1%以上の頻度で認められた副作用及び本剤の CCDS（企業中核データシート）に記載されている副作用を記載した。

\*2324 試験（国際共同治験）の日本人被験者を集計対象とした。

(4) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧

ラジレス錠の国内臨床試験における副作用一覧（国内 1104、1201、1202、1301、1303、1304 試験及び 2324 試験の日本人被験者における集計での副作用発現頻度）

安全性評価例数	869
副作用発現例数	225
副作用発現率	25.9%

自他覚的副作用の発現例数(発現率)	n(%)	自他覚的副作用の発現例数(発現率)	n(%)
全ての自他覚的副作用	<b>139(16.0)</b>	味覚異常	1(0.1)
感染症および寄生虫症	<b>4(0.5)</b>	鎮静	1(0.1)
鼻咽頭炎	3(0.3)	血管迷走神経性失神	1(0.1)
膀胱炎	1(0.1)	眼障害	<b>1(0.1)</b>
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	<b>2(0.2)</b>	結膜炎	1(0.1)
悪性新生物	1(0.1)	眼乾燥	1(0.1)
腎新生物	1(0.1)	耳および迷路障害	<b>4(0.5)</b>
血液およびリンパ系障害	<b>10(1.2)</b>	回転性めまい	3(0.3)
好酸球増加症	2(0.2)	耳鳴	1(0.1)
白血球増加症	2(0.2)	心臓障害	<b>9(1.0)</b>
血小板減少症	2(0.2)	急性心筋梗塞	2(0.2)
好塩基球増加症	1(0.1)	不整脈	1(0.1)
リンパ球増加症	1(0.1)	心房細動	1(0.1)
リンパ球減少症	1(0.1)	心房粗動	1(0.1)
好中球減少症	1(0.1)	右脚ブロック	1(0.1)
貧血	1(0.1)	上室性期外収縮	1(0.1)
代謝および栄養障害	<b>27(3.1)</b>	心障害	1(0.1)
高尿酸血症	11(1.3)	動悸	1(0.1)
高脂血症	6(0.7)	心室性期外収縮	1(0.1)
高カリウム血症	4(0.5)	血管障害	<b>7(0.8)</b>
痛風	2(0.2)	ほてり	2(0.2)
糖尿病	2(0.2)	高血圧	2(0.2)
耐糖能障害	1(0.1)	起立性低血圧	2(0.2)
高トリグリセリド血症	1(0.1)	低血圧	1(0.1)
食欲不振	1(0.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	<b>6(0.7)</b>
精神障害	<b>1(0.1)</b>	咳嗽	5(0.6)
不眠症	1(0.1)	鼻出血	1(0.1)
神経系障害	<b>28(3.2)</b>	呼吸窮迫	1(0.1)
頭痛	11(1.3)	胃腸障害	<b>25(2.9)</b>
浮動性めまい	4(0.5)	下痢	9(1.0)
傾眠	3(0.3)	便秘	4(0.5)
感覚鈍麻	2(0.2)	腹部膨満	2(0.2)
脳幹梗塞	1(0.1)	胃炎	2(0.2)
脳梗塞	1(0.1)	嘔吐	2(0.2)
頸腕症候群	1(0.1)	上腹部痛	1(0.1)
注意力障害	1(0.1)	硬便	1(0.1)
頭部不快感	1(0.1)	悪心	1(0.1)
失神	1(0.1)	逆流性食道炎	1(0.1)
		胃不快感	1(0.1)



自他覚的副作用の発現例数(発現率)	n(%)
口内炎	1(0.1)
歯痛	1(0.1)
口腔内不快感	1(0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>17(2.0)</b>
肝機能異常	8(0.9)
脂肪肝	3(0.3)
肝細胞障害	3(0.3)
アルコール性肝疾患	1(0.1)
高ビリルビン血症	1(0.1)
胆嚢ポリープ	1(0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>5(0.6)</b>
発疹	2(0.2)
薬疹	1(0.1)
湿疹	1(0.1)
蕁麻疹	1(0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>3(0.3)</b>
筋力低下	1(0.1)
筋痙縮	1(0.1)
筋骨格痛	1(0.1)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>13(1.5)</b>
蛋白尿	6(0.7)
血尿	4(0.5)
頻尿	2(0.2)
残尿	1(0.1)
腎硬化症	1(0.1)
腎機能障害	1(0.1)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>6(0.7)</b>
疲労	2(0.2)
胸部不快感	1(0.1)
異常感	1(0.1)
浮腫	1(0.1)
倦怠感	1(0.1)

臨床検査値異常の発現例数(発現率)	n(%)
<b>全ての臨床検査値異常</b>	<b>113(13.0)</b>
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21(2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14(1.6)
血中トリグリセリド増加	12(1.4)
血中クレアチニン増加	10(1.2)
潜血陽性	9(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(1.0)
血中尿酸増加	9(1.0)
尿中血陽性	6(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(0.7)
血中ビリルビン増加	6(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(0.6)
低比重リポ蛋白増加	5(0.6)
白血球数増加	5(0.6)
尿中蛋白陽性	5(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	4(0.5)
赤血球数減少	3(0.3)
血中コレステロール増加	3(0.3)
血中カリウム増加	3(0.3)
グリコヘモグロビン増加	3(0.3)
血圧上昇	2(0.2)
ヘマトクリット減少	2(0.2)
ヘモグロビン減少	2(0.2)
好酸球数増加	2(0.2)
好中球数減少	2(0.2)
尿中ケトン体陽性	2(0.2)
体重増加	2(0.2)
好塩基球数増加	1(0.1)
心電図異常	1(0.1)
眼圧上昇	1(0.1)
リンパ球数減少	1(0.1)
リンパ球数増加	1(0.1)
血小板数増加	1(0.1)
血中カリウム減少	1(0.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-2. 禁忌 1 の項参照

VIII-9. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では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）ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。  
 (2) 高齢者の薬物動態試験で、本剤の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。（【薬物動態】の項参照）

[解説]

- (1) 降圧薬に共通の注意事項として記載。  
 (2) 外国人健康成人を対象にした本剤の薬物動態の比較では、非高齢者に比べ高齢者において Cmax 及び AUC が約 1.3～1.6 倍に増加する傾向が認められたが、高齢者と非高齢者における本剤の有効性及び安全性に差はみられなかった。（VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 3)の項参照）

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、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。〔妊婦への投与に関する情報は得られていない。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕  
 (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行するとの報告がある。〕

[解説]

- (1) JNC VII(米国合同委員会第7次勧告)では妊娠中に使用される降圧薬に関する記載の中で、妊娠中の慢性高血圧女性に対してアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)を使用した場合、胎児毒性及び死亡が報告されており、妊娠中にACE阻害剤及びARBを使用してはならないとしている。本剤はACE阻害薬、ARBと同じくレニン-アンジオテンシン系(RAS)を阻害する薬剤であり、また本剤のラット及びウサギを用いた胎盤通過性試験において、本剤及びその代謝物の胎盤移行がみられているため、妊婦には投与禁忌である。（VII-4. 分布(2)血液-胎盤関門通過性の項参照）  
 (2) 本剤のヒト母乳中への移行は不明であるが、ラットで乳汁へ移行することが報告されている（VII-4. 分布(3)乳汁への移行の項参照）。

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

記載どおり

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

徴候・症状：過量投与に関するデータは少ないが、過量投与時にみられる主な症状は本剤の降圧作用による低血圧であると考えられる。  
 処置：症候性低血圧が生じた場合には、適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析では少量しか除去されない。<sup>15)</sup>

記載どおり（VII-1. 血中濃度の推移・測定法(3)5)腎機能障害患者の項、VII-7. 透析等による除去率の項参照）

VIII-14. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

記載どおり

VIII-15. その他の注意

該当しない

VIII-16. その他

特になし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1. 神経伝達物質受容体との相互作用 (*in vitro*)

標識リガンドを用いた神経伝達物質受容体(16種)に対するアリスキレンとの相互作用を検討した。

アリスキレン(10 $\mu$ M)は、アドレナリン作動性 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 又は $\beta$ 受容体；セロトニン作動性5-HT<sub>2</sub>受容体；アセチルコリンムスカリン作動性M受容体；又はグルタミン酸作動性AMPA、カイニン酸、NMDA受容体に影響しなかった。また、5-HT<sub>1</sub>及び5-HT<sub>3</sub>受容体；ヒスタミン作動性H<sub>1</sub>受容体、オピオイドミュータイプ受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びアデノシンA<sub>1</sub>受容体；NMDA受容体グリシン結合部位；及びNMDA受容体<sup>[3H]</sup>-MK-801チャネル結合部位に対し、軽微な阻害作用がみられた。以上の結果より、本剤の治療的用量領域では、それら受容体と相互作用をしないと判断された。

##### 2. 中枢神経系に及ぼす影響

マウス及びラットを用い、アリスキレンの中枢神経系に及ぼす影響について検討した。アリスキレン0.3～3、6、10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、マウスの全般的行動、エタノール誘発睡眠時間、受動回避、ラットの協調運動、水平及び垂直自発運動又は体温などに有意な影響はみられなかった。

##### 3. 腎臓及び呼吸器系に及ぼす影響

ラットにアリスキレン(0.3～3 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、Cl<sup>-</sup>、Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>の排泄、尿量、呼吸数、換気容量及び毎分換気量に対して有意な影響はみられなかった。

##### 4. 循環器系に及ぼす影響

アリスキレン(1～10 $\mu$ M)は、単離モルモット心房の収縮速度及び収縮力に対して影響を及ぼさなかった。単離ウサギ心臓を用い、刺激速度をさまざまに変化させながら、活動電位持続時間、三角形分割、逆頻度依存性、不安定性、催不整脈作用、冠血流量及び心室間伝導のパラメータを検討した。アリスキレン(1～100 $\mu$ M)は、これらのパラメータに影響しなかった。hERGチャネルを発現させた哺乳動物細胞に対するアリスキレン(10、100及び1000 $\mu$ M)の作用は、低勾配の用量反応曲線を示したが、最低濃度で作用はみられず、最高濃度でも50%阻害に至らなかった。アリスキレンの治療的用量領域では、アリスキレンの心房及びhERGチャネルに対する直接的な作用はほとんどないと考えられた。麻酔ラットにアリスキレン0.3、1及び3 mg/kgを静脈内投与したところ、収縮期及び拡張期血圧が用量依存的に一過性に低下し(20分以内に回復)、心拍数の軽微な低下も誘発された。心電図に対する有意な影響はみられなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### Ⅸ-2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

##### 1. ラット(SD系雌4例、5%マンニトール溶液に溶解、強制経口単回投与)

雌1例にアリスキレンの1000 mg/kgを経口投与した後、別の雌1例に2000 mg/kgを投与した。いずれの投与量においても良好な忍容性が認められた。2000 mg/kgを投与量の上限とし、さらに別の雌2例に投与した。投与後の一般状態及び体重、並びに投与14日後の剖検において異常は認められなかった。アリスキレンの単回経口投与によるラットにおける概略の致死量は2000 mg/kg超と考えられた。

##### 2. マーモセット(雌雄各2例、精製水に溶解、強制経口投与)

非げっ歯類における急性毒性については、投与量漸増試験の結果を用いて評価した。アリスキレンの20及び50 mg/kgを各4日間、100 mg/kgを7日間、投与量を漸増し強制経口投与した結果、死亡はみられなかった。一般状態の変化としては、100 mg/kg投与において嘔吐、軟便または下痢が散見された以外に変化はみられず、良好な忍容性が認められた。以上のことから、単回経口投与によるマーモセットにおける概略の致死量は100 mg/kg超と考えられた。

## (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路 (媒体)	投与期間	投与量 <sup>*)</sup> (mg/kg/日)	動物数	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット (SD系)	強制経口 (蒸留水)	13週間	0, 60, 200, 600	各群 雌雄各 10例	60
ラット (Wistar系)	強制経口 (精製水)	26週間	0, 50, 150, 250	各群 雌雄各 20例	50
マーモセット	強制経口 (脱イオン水)	13週間	0, 5, 20, 50	各群 雌雄各 3例	雄: 5 雌: <5
	強制経口 (蒸留水)	39週間	0, 2, 5, 20	各群 雌雄各 5例	2

\*) 0 は媒体投与

### 1. ラット

13週間反復投与毒性試験では、200 mg/kg/日群の雄3例、雌4例、並びに600 mg/kg/日群の雄2例、雌8例に死亡若しくは一般状態不良による殺処分例が認められた。死亡・殺処分例における一般状態の変化として、200 mg/kg/日以上群でラ音及び流涎が認められた。体重、摂餌量、眼科学的検査、聴覚検査、血液生化学的検査及び尿検査において、本薬投与に関連した異常は認められなかった。血液学的検査では、600 mg/kg/日群の雌で赤血球数及びヘモグロビンの軽度の低下がみられたが、休薬による回復傾向が認められた。

生存例の器官重量及び剖検において、本薬投与に関連した変化はみられなかった。病理組織学的検査では、200 mg/kg/日群の雄及び600 mg/kg/日群の雌雄で軽微から軽度の盲腸粘膜の肥大若しくは過形成がみられ、休薬期間終了後にも600 mg/kg/日群の雄で軽微な盲腸粘膜の肥大若しくは過形成が認められた。死亡・殺処分例の剖検及び病理組織学的検査において、気管及び肺に投与液の誤嚥を示唆する炎症性的変化が認められた。心臓、肝臓及び腎臓にうっ血がみられたことから、その他の死因として心不全が考えられた。

以上のことから、本試験における無毒性量は60 mg/kg/日と考えられた。

26週間反復投与毒性試験では、本薬投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態の変化として、250 mg/kg/日群で円背位及び呼吸雑音が観察されたが、いずれも本薬の刺激性から予想された変化であり、症状が認められた個体については回復するまで投与を休止した。50 mg/kg/日以上群で流涎が、150 mg/kg/日以上群でパドリング及び挙尾が認められた。

150 mg/kg/日以上群の雌及び250 mg/kg/日群の雄で、投与13週以降に体重増加の抑制がみられた。摂餌量及び眼科学的検査で異常は認められなかった。血液学的検査では、250 mg/kg/日群の雄で白血球数及びリンパ球数の増加がみられた。免疫毒性の評価として実施したT細胞、B細胞及びNK細胞マーカーのfluorescein activated cell sorter (FACS) 分析では、リンパ球フェノタイプの変化はみられなかった。血液生化学的検査では本薬投与に関連した変化はみられなかった。投与12週の尿検査では50 mg/kg/日以上群の雄及び250 mg/kg/日群の雌で、投与25週の検査では150 mg/kg/日以上群の雌で尿量の増加及び尿比重の低下がみられた。器官重量及び剖検において、異常は認められなかった。病理組織学的検査では、150 mg/kg/日以上群で肺の細気管支肺胞上皮の過形成が、250 mg/kg/日群で気管分岐部の急性炎症、上皮過形成及び肉芽形成などがみられた。

以上のことから、本試験における無毒性量は50 mg/kg/日と考えられた。

## 2. マーモセット

13 週間反復投与毒性試験では、20 及び 50 mg/kg/日群の雌各 1 例を一般状態の不良のため殺処分した。一般状態の変化として、50 mg/kg/日群で流涎、嘔吐及び下痢の発生頻度の増加が認められた。20 mg/kg/日以上群の雌で体重の軽度の減少がみられたが、休薬による回復性が確認された。摂餌量、眼科学的検査、心電図検査及び血圧検査に異常はみられなかった。血液学的検査では、20 mg/kg/日以上群で赤血球パラメータの低下、網状赤血球数の増加が散見された。骨髄検査において異常はみられなかった。血液生化学的検査では、20 mg/kg/日以上群で BUN の増加が、50 mg/kg/日群でクレアチニンの増加がみられ、マグネシウムの増加が雄 1 例に認められた。尿検査において本薬投与の影響はみられなかった。50 mg/kg/日群でみられた臨床検査値の変動は、いずれも 4 週間の休薬により回復性が確認された。

器官重量及び剖検において、本薬投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査では、5 mg/kg/日群の雌、並びに 20 mg/kg/日以上群の雌雄で、腎臓の皮質細動脈の肥大がみられた。この変化は、休薬期間終了時にも観察された。殺処分例では、腎臓の皮質尿細管の拡張及び変性若しくは再生性変化が認められた。以上のことから、本試験における無毒性量は雄では 5 mg/kg/日、雌では 5 mg/kg/日未満と考えられた。

39 週間反復投与毒性試験では、5 mg/kg/日群で雌雄各 1 例、20 mg/kg/日群で雄 1 例の死亡例若しくは一般状態不良による殺処分例が認められたが、急性肺炎、腹膜炎、胸膜炎、並びに盲腸若しくは直腸の潰瘍などがその原因であり本薬投与との関連性はないものと考えられた。一般状態、体重、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査及び尿検査において、本薬投与に関連した変化はみられなかった。血液生化学的検査では、5 mg/kg/日以上群で BUN 及びクレアチニンの増加が散見された。これらの変化は、少数例における顕著な変化を反映したものと考えられ、休薬期間終了時にはみられなかった。

器官重量の変化として、20 mg/kg/日群の雄で肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。剖検で異常は認められなかった。生存例の病理組織学的検査では、20 mg/kg/日群の雄 2 例、雌 1 例で腎臓の傍糸球体装置に軽微から軽度の過形成が、雌雄各 1 例で腎臓の間質に軽度から中等度の炎症がみられた。いずれの変化についても休薬による回復性が認められた。

以上のことから、本試験における無毒性量は 2 mg/kg/日と考えられた。

## (3) 生殖発生毒性試験

	動物種	投与経路 (媒体)	投与期間	投与量*) (mg/kg/日)	動物数	無毒性量(mg/kg/日)	
						親	胎児
初期胚発生 (受胎能及び着床まで)	ラット (SD 系)	強制経口 (滅菌水)	交配前 2 週間、交配期間中、[雄]剖検前日まで、[雌]妊娠 6 日まで	0, 50, 150, 250	各群雌雄各 24 例	250	250 (初期胚の発生)
胚・胎児発生	ラット (SD 系)	強制経口 (注射用水)	妊娠 6 日～17 日	0, 60, 300, 600	各群雌 21～25 例	600	600
	ウサギ (ニューン・ランド・初仔)	強制経口 (滅菌水)	妊娠 7 日～28 日	0, 50, 100, 200	各群雌 22～24 例	100	100
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット (SD 系)	強制経口 (滅菌水)	妊娠 6 日から分娩後 21 日まで	0, 50, 150, 250	各群 23～24 例	250	250

\*) 0 は媒体投与

アリスキレンの生殖発生毒性試験の結果、ラットの受胎能、初期胚発生、次世代の発生・発達及び生殖能への影響はみられず、ラット及びウサギにおいて、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1. 遺伝毒性

復帰突然変異試験（ネズミチフス菌、大腸菌）、遺伝子突然変異試験（チャイニーズハムスターV79 細胞）、染色体異常試験（チャイニーズハムスター卵巣細胞）、小核試験（ラット）、コメットアッセイ（ラット）において遺伝毒性は認められなかった。

##### 2. がん原性

トランスジェニックマウス（26 週間）を用いたがん原性試験では 1658mg/kg/日（高用量群）まで、ラット（104 週間）を用いたがん原性試験では雄 829mg/kg/日、雌 1658mg/kg/日までの群において、がん原性を示唆する結果は認められなかった。なお、ラットの 829 mg/kg/日以上群で下部消化管の炎症性及び増殖性変化がみられ、1658 mg/kg/日群の雄で結腸腺腫及び盲腸腺癌が各 1 例に認められたが、これらは本薬の刺激性に関連した変化と考えられた。

##### 3. 局所刺激性

麻酔ラットを用いた気管内投与による局所刺激性試験において、20mg/mL のアリスキレン溶液の気管内投与により、投与 6 時間後に喉頭、気管及び気管支に急性炎症、潰瘍及び気管支肺炎が認められた。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)								
X-2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。） 使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。								
X-3. 貯法・保存条件	室温保存（X-4. 薬剤取扱い上の注意点の項参照）								
X-4. 薬剤取扱い上の注意点 (1)薬局での取り扱いについて  (2)薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	1) 本剤は吸湿性が高いため、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。 2) PTP シートから取り出して調剤しないこと（服用時に PTP から取り出すよう指示すること）。 3) 本剤を分割、粉砕しないこと。  X-4. (1)の項参照 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り								
X-5. 承認条件等	該当しない								
X-6. 包装	ラジレス錠150mg：100錠（PTP）、140錠（PTP）								
X-7. 容器の材質	PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 内袋：アルミラミネート								
X-8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：バルサルタン、ロサルタンカリウムなど								
X-9. 国際誕生年月日	2007年3月5日（アメリカ）								
X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2009年7月7日 承認番号：22100AMX01824000								
X-11. 薬価基準収載年月日	2009年9月4日								
X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない								
X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない								
X-14. 再審査期間	8年（2009年7月7日～2017年7月6日）								
X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない								
X-16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th>レセプト電算 処理コード</th> <th>HOT 番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラジレス錠 150mg</td> <td>2149047F1028</td> <td>621932501</td> <td>100錠 1193251020101 140錠 1193251020201</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT 番号	ラジレス錠 150mg	2149047F1028	621932501	100錠 1193251020101 140錠 1193251020201
販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT 番号						
ラジレス錠 150mg	2149047F1028	621932501	100錠 1193251020101 140錠 1193251020201						
X-17. 保険給付上の注意	該当しない								

## X I . 文 献

### X I -1. 引用文献

- |  | 社内文献 No.    |
|--|-------------|
| 1) 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験  | [RASU00002] |
| 2) 社内資料：日本人健康成人男子における食事の影響   | [RASU00003] |
| 3) 社内資料：高血圧患者における薬物動態及び薬力学   | [RASU00007] |
| 4) Kushiro, T. et al. : Hypertens. Res. 29(12), 997-1005, 2006                         | [RASJ00010] |
| 5) Kushiro, T. et al. : Hypertens. Res. 32(3), 169-175, 2009                           | [RASJ00013] |
| 6) 社内資料：二重盲検法による軽症から中等症の高血圧患者に対する有効性及び安全性  | [RASU00008] |
| 7) Ito, S. et al. : Hypertens. Res. 33(1), 62-66, 2010                                 | [RASJ00026] |
| 8) 社内資料：重症高血圧患者に対する安全性及び有効性  | [RASU00010] |
| 9) Gradman A.H. et al. : Circulation 111(8), 1012-1018, 2005                           | [RASM00003] |
| 10) Vaidyanathan, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 62(6), 690-698, 2006             | [RASM00051] |
| 11) Vaidyanathan, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 46(8), 661-675, 2007                | [RASM00110] |
| 12) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(2), 192-200, 2007                 | [RASM00058] |
| 13) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(4), 453-460, 2007                 | [RASM00077] |
| 14) Waldmeier, F. et al. : Drug Metab. Dispos. 35(8), 1418-1428, 2007                  | [RASM00105] |
| 15) Khadzhynov, D. et al. : Clin Pharmacokinet. 51(10), 661-669, 2012                  | [RASJ00135] |
| 16) Oh, B.-H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 49(11), 1157-1163, 2007                   | [RASM00076] |
| 17) 社内資料：軽症から中等症の高血圧患者に対する長期投与試験   | [RASU00013] |
| 18) Azizi, M. et al. : J. Hypertens. 24(2), 243-256, 2006                              | [RASS00028] |
| 19) Wood, J.M. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 308(4), 698-705, 2003           | [RASM00014] |
| 20) 社内資料：レニンに対する阻害作用   | [RASU00011] |
| 21) Wood, J.M. et al. : J. Hypertens. 23(2), 417-426, 2005                             | [RASM00002] |
| 22) 社内資料：ダブルトランスジェニックラットにおける降圧作用   | [RASU00012] |
| 23) 社内資料：生物学的同等性   | [RASU00005] |
| 24) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(11), 1323-1338, 2008              | [RASM00239] |
| 25) 社内資料：外国人健康成人男子における絶対バイオアベイラビリティ  | [RASU00004] |
| 26) 社内資料：In vitro における血球移行及び蛋白結合   | [RASU00006] |
| 27) 社内資料：腸肝循環  | [RASU00014] |
| 28) 社内資料：組織移行性（単回投与）   | [RASU00015] |
| 29) 社内資料：血液-胎盤関門通過性  | [RASU00016] |
| 30) 社内資料：乳汁中への移行性  | [RASU00017] |
| 31) Vaidyanathan, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 47(8), 515-531, 2008                | [RASM00209] |
| 32) Rebello, S.J. et al. : Clin. Pharmacol. 51(11), 1549-1560, 2011                    | [RASJ00111] |
| 33) Vaidyanathan, S. et al. : Cardiovasc. Ther. 26(4), 238-246, 2008                   | [RASM00252] |
| 34) Rebello, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 51(2), 218-228, 2011                      | [RASJ00063] |
| 35) Tapaninen, T. et al. : J. Clin. Pharmacol. 51(3), 359-367, 2011                    | [RASJ00064] |
| 36) Parving, H.H. et al. : J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 13(3), 387-393, 2012 | [RASJ00134] |
| 37) Parving, H. et al. :<br>Nephrol. Dial. Transplant. 24(5), 1663-1671, 2009          | [RASM00303] |
| 38) Parving, H. et al. : N Engl J Med. 367(23), 2204-13, 2012                          | [RASJ00138] |
| 39) 社内資料：ラジレス錠150mgのPTP包装での安定性   | [RASU00019] |
| 40) 社内資料：ヒトにおけるアリスキレンの推定主代謝経路  |             |

### X I -2. その他の参考文献

該当しない



## X II . 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

アリスキレンは下記主要国を初めとして、世界 50 ヶ国以上において、Tekturna、Rasilez 等の販売名で販売されている（2018年1月現在）。

#### 主要国における承認状況

国名	販売名 <sup>*)</sup>	承認年月	剤形	含量	効能・効果
米国	Tekturna	2007 年 3 月	ペレット錠	3.125mg 150mg、300mg	高血圧の治療
英国	Rasilez	2007 年 8 月	錠	150mg、300mg	本態性高血圧の治療

<sup>\*)</sup> Noden Pharma DAC, Inc（2016年7月にノバルティスファーマから権利取得）

#### 米国添付文書の効能・効果、用法・用量

販売名	Tekturna (Aliskiren) 錠 150mg Tekturna (Aliskiren) 錠 300mg** Tekturna (Aliskiren) 経口ペレット** (3.125mg/pellet)
剤型・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フィルムコーティング錠</li> <li>1 錠あたりアリスキレン 150mg 又は 300mg** 含有する。</li> <li>・経口ペレット**</li> <li>1ペレットあたりアリスキレン3.125mgを含有し、カプセル封入として供給される。(37.5mg/Cap)</li> </ul>
効能・効果	高血圧の治療
用法・用量	<p>・成人高血圧：本剤の通常の推奨開始用量は 150mg の 1 日 1 回投与である。血圧が適切にコントロールされない患者では、1 日量を 300mg に増量してもよい。300mg を超える用量に増量しても、降圧効果は増大せず、下痢の発現率が増加した。各用量の降圧効果の大部分（85%～90%）は 2週間以内に得られる。</p> <p>患者は、本剤の服用と食事との時間について一定のパターンを確立する必要がある。高脂肪食の摂取後に服用すると、吸収率が大きく低下する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・小児高血圧<sup>注)</sup>（6歳から17歳）：本剤は2歳未満の小児への投与は禁忌である。本剤は2歳から6歳未満、または体重20kg未満の小児には使用すべきではない。</li> <li>6歳から17歳の推奨用量は以下の通りである。</li> <li>・体重20kg未満：本剤は推奨されない。</li> <li>・体重20kg～50kg未満：1日1回75mgから開始し、最大用量は150mg。</li> <li>・50kg以上：成人用量と同じ。</li> </ul> <p>**：本邦未承認剤型 注)：本剤は日本において小児用量を取得していません。</p>

2017年11月現在

ⅩⅡ-2. 海外における臨床支援  
情報

1) 妊婦に関する海外情報 (FDA分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA分類とは異なる。

使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、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。〔妊婦への投与に関する情報は得られていない。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行するとの報告がある。〕

	分類
FDA: Pregnancy Category	D (2014年3月)

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category \*

D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from

investigational or postmarketing experience or studies in humans, but the potential benefits from use of the drug in pregnant women may be acceptable in certain conditions despite the possible risks to the fetus. The drug should be used during pregnancy only in life-threatening situations or severe disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective. When the drug is administered during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving the drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus.

2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

使用上の注意「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年11月)	<p>Pediatric Use: Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients younger than 6 years. The antihypertensive effects of Tekturma have been evaluated in two randomized, double-blind clinical studies in pediatric patients 6 to 17 years of age. The pharmacokinetics of Tekturma have been evaluated in pediatric patients 6 to 17 years of age. In this age group, the adverse event profile is expected to be similar to that in adults.</p> <p>Preclinical studies indicate a potential for substantial increase in exposure to aliskiren in pediatric patients. Because of the findings in these studies, Tekturma is contraindicated in children less than 2 years of age and should not be used in children 2 to less than 6 years of age.</p>

\*:FDAは5段階の危険度分類を廃止していますが参考情報として掲載しています。

## XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の関連資料

特になし

製造販売 **株式会社 オープンパシフィック**  
東京都港区芝浦1-1-1

[資料請求先] DIセンター/東京都港区芝浦1-1-1  
TEL 0120-889-009  
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日・年末年始を除く)

2018年1月改訂  
RAS1301op(A)