

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>直接的レニン阻害剤 アリスキレンフマル酸塩錠</p> <p>ラジレス錠 150mg Rasilez[®] Tablets 150mg</p>

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）
一般名	和名：アリスキレンフマル酸塩（JAN） 洋名：Aliskiren Fumarate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2009年10月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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 〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1 TEL 0120-889-009 FAX 03-6683-7851 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.orphanpacific.com/medical/

本IFは2025年9月改訂の電子添文（第4版）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	37
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	37
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	41
1. 販売名	3	8. 副作用	45
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	48
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	49
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	50
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	50
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	54
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	54
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	54
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	54
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	54
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	54
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	54
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 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	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	55
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	55
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	55
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	55
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	55
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	56
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	56
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	57
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	58
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	58
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	58
VI. 薬効薬理に関する項目	22	XIII. 備考	61
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたつての参考情報	61
2. 薬理作用	22	2. その他の関連資料	61
VII. 薬物動態に関する項目	28		
1. 血中濃度の推移	28		
2. 薬物速度論的パラメータ	30		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31		
4. 吸収	31		
5. 分布	31		
6. 代謝	33		
7. 排泄	34		
8. トランスポーターに関する情報	34		
9. 透析等による除去率	34		
10. 特定の背景を有する患者	34		
11. その他	36		

略語表

略語	略語英語	略語日本語
AI	angiotensinI	アンジオテンシン I
AngII	angiotensinII	アンジオテンシン II
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
Ali	Aliskiren	アリスキレン
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AMPA	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	アルファ-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ARB	angiotensinII receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AT ₁	angiotensin II type 1	アンジオテンシン II 受容体サブタイプ 1
AUC	area under the curve of (plasma, serum) concentration-time	(血漿中、血清中) 濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	area under the curve of (plasma, serum) concentration-time from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの (血漿中、血清中) 濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity after administration	投与後 0~無限大までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t after administration	投与後 0~t 時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (tau)	投与間隔 (tau) における血漿中濃度曲線下面積
AUC _{tau^{ss}}	steady state area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (tau)	定常状態時の投与間隔 (tau) における血漿中濃度曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
C _{24h}	plasma concentration at 24 hours after administration	投与後 24 時間の血漿中濃度
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatin kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	maximum (plasma, serum) drug concentration	最高 (血漿中、血清中) 薬物濃度
COX-2	cyclooxygenase-2	シクロオキシゲナーゼ 2
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
dTGR	double transgenic rat	ダブルトランスジェニックラット
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
FACS	fluorescein activated cell sorter	蛍光細胞分析分離装置
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIV-1	human immunodeficiency virus-1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HR	Heart Rate	心拍数
IC ₅₀	concentration required to inhibit enzyme activity by 50%	酵素活性の 50% 阻害濃度
JNC	Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure	米国 (高血圧) 合同委員会
MADBP	mean ambulatory diastolic blood pressure	平均拡張期血圧

略語	略語英語	略語日本語
MAP	mean arterial blood pressure	平均動脈圧
MASBP	mean ambulatory systolic blood pressure	平均収縮期血圧
MDR1	multidrug-resistant 1	多剤耐性タンパク質 1
msDBP	mean sitting diastolic blood pressure	平均坐位拡張期血圧
msSBP	mean sitting systolic blood pressure	平均坐位収縮期血圧
ND	not detected	検出されず
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性消炎鎮痛剤
Pgp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
RAA 系	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
SD	standard deviation	標準偏差
SHR	spontaneously hypertensive rat	自然発症高血圧ラット
T/P 比	trough-to-peak ratios	トラフ/ピーク比
T _{1/2}	half-life time	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug	最高薬物濃度到達時間
γ-GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase/gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ

I. 概要に関する項目

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ナムアミド化合物で、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（angiotensin II 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（Ang II）の産生は阻害せず、またARBはAng II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Ang II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いだ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ヵ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。8年間の再審査を実施した後再審査申請を行い、2019年9月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得た。

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。

2. 製品の治療学的特性

- (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（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）。
- (2) 24時間にわたる降圧効果を示す（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項、② ii）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増加21例（2.4%）、 γ -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性浮腫、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（「VIII. 8. 副作用」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は主成分の苦味を緩和するためにフィルムコーティングされた製剤である（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2021年11月15日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラジレス[®]錠 150mg

(2) 洋名

Rasilez[®] 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)

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)

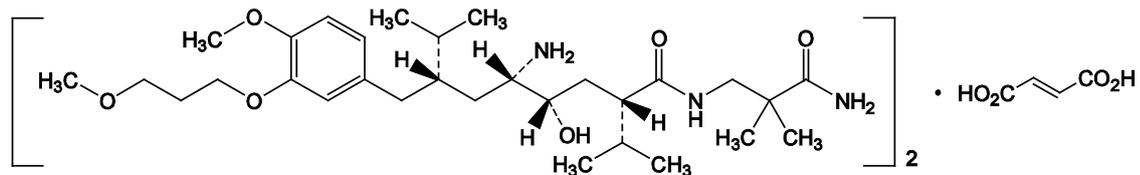
Aliskiren Fumarate (JAN)

aliskiren (r-INN)

(3) ステム

レニン阻害薬: -kiren

3. 構造式又は示性式



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: 1,219.59

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Bis[(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-*N*-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-(1-methylethyl)-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide]monofumarate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SPP100、SPP100A、CGP60536B

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

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

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°C)

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°C)。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：95～104°C

(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/pH7.4 リン酸塩緩衝液 22°C)

(7) その他の主な示性値

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

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°C/60%RH	アルミラミネート袋	6 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	アルミラミネート袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	50°C/75%RH	無包装 アルミラミネート袋	1 ヶ月	無包装： 全ての保存条件で類縁物質が増加 (規格外)。 アルミラミネート袋： 60°C/<30%RH、60°C/75%RH の条件 で類縁物質が増加 (規格外)。
	60°C/<30%RH			
	60°C/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、 ≥200W・h/m ²	水分の増加及び旋光度の試料溶液 に懸濁を認めた (規格外)。

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、水分、含量など

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

色・剤形	うすい赤色のフィルムコーティング錠		
形状			
大きさ (mm)	直径：11.2		
厚さ (mm)	4.1		
質量 (mg)	357		

(3) 識別コード

	ラジレス錠 150mg
識別コード	NVR IL
記載場所	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	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）
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 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 ^{※)}	36 ヶ月	規格内
中間的条件	30°C/75%RH	PTP ^{※)}	12 ヶ月	規格内
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120 万 lux・h、 ≥200W・h/m ²	光に対して安定 (規格内)

測定項目：外観、類縁物質、溶出性、水分、含量など

※) PTP：ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム／アルミニウム箔

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

(PTP) 140 錠 (14 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[9.1.1-9.1.3 参照]

(解説)

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用法

アリスキレン 75~300mg 投与時の平均消失半減期は 32.5~37.0 時間と長く、アリスキレン 1 日 1 回投与による降圧効果は、1 日 1 回投与として承認されている標準的な降圧薬と比べて同等であることが検証されたことから、アリスキレン「1 日 1 回投与」の有効性が確認された。また、アリスキレンの 24 時間自由行動下血圧測定の結果から、アリスキレンは 1 日 1 回投与により 24 時間以上にわたって安定した優れた血圧コントロールを持続し、トラフ/ピーク比は「降圧薬の臨床評価に関する原則について（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）」に例示されている 0.5 以上であった。アリスキレン 1 日 1 回の 52 週間長期投与でも、長期にわたって安定した降圧効果が確認されたため、「1 日 1 回投与」とした。

2) 用量

軽症から中等症の本態性高血圧患者に対する用量

有効性については、国内用量設定試験（1201 試験）の結果から、アリスキレンは 75~300mg の用量範囲で、プラセボに比べて優れた降圧効果を示し、投与 8 週評価時のプラセボ群に対する msDBP の変化量の投与群間差（アリスキレン群-プラセボ群）の最小二乗平均値は、アリスキレン 75mg、150mg、300mg でそれぞれ-3.96mmHg、-4.49mmHg、-7.46mmHg であり、いずれもプラセボ群に比べて有意に大きかった。血圧コントロール率（msSBP が 140mmHg 未満かつ msDBP が 90mmHg 未満）は、アリスキレン 75mg、150mg、300mg でそれぞれ 23.48%、28.57%、41.59%であった。血圧の推移パターンは、アリスキレン 150mg 群と 300mg 群では類似し、治療期間を通して安定した推移が認められたが、75mg 群は治療期間を通してプラセボ群より低値で推移したものの、やや不安定な推移であった。国内で実施した検証試験（1301 試験）の結果より、アリスキレン 150mg の降圧効果は、プラセボに比べて優れておりアリスキレン 150mg は高血圧治療薬として有効であることが確認された。安全性に関しては、アリスキレン 300mg 投与時の「下痢」以外の有害事象は、アリスキレンの用量増加に伴う発現率の増加はみられなかった。

上記の国内臨床試験成績、及び外国で実施したプラセボを対照とした比較対照試験の結果より、アリスキレンは 150mg 以上で臨床的に有用な降圧効果を安定して発揮し、その効果は 300mg で最大化すると考えられ、日本人高血圧患者に対しては、アリスキレンの通常用量を 150mg とし、十分な降圧効果が得られない場合は 300mg に増量すること

が適切である。

重症高血圧患者に対する用量

重症高血圧患者を対象とした臨床試験（1304 試験）において、アリスキレン 150mg、300mg は重症高血圧患者に対しても軽症から中等症の本態性高血圧患者と同様に十分な降圧効果が認められ、安全性にも問題はないことが確認された。このことから、重症高血圧患者に対する用量の調節は必要なく、軽症から中等症の高血圧患者と同じ用量での投与を可能とした。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[16.2 参照]

(解説)

本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時の AUC と C_{max} 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）は種々の要因（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	対象	概要	評価資料/ 参考資料
国内 I	1101 ¹⁾	健康成人 (36 例)	薬物動態、安全性、単回経口投与	◎
国内 III	1102 ²⁾	健康成人 (34 例)	食事の影響、安全性、反復経口投与	◎
国内 III	1104 ³⁾	本態性高血圧患者 (33 例)	薬物動態、薬力学的効果、安全性、反復経口投与	◎
国内 II	1201 ⁴⁾	本態性血圧患者 (455 例)	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	◎
国内 II	1202 ⁵⁾	本態性高血圧患者 (345 例)	長期投与、52 週間反復経口投与	◎
国内 III	1301 ⁶⁾	本態性高血圧患者 (761 例)	プラセボ・実薬対照二重盲検比較、8 週間反復経口投与	◎
国内 III	1303 ⁷⁾	腎機能障害を伴う高血圧患者 (40 例)	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	◎
国内 III	1304 ⁸⁾	重症高血圧患者 (39 例)	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	◎

相	試験番号	対象	概要	評価資料/参考資料
海外 II	2201 ⁹⁾	本態性高血圧患者 (652 例)	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	○
海外 II	2202 ¹⁰⁾	健康成人 38 例 (日本人、外国人) (日本人 19 例)	薬物動態 (日本人と白人の比較)、単回・反復経口投与	◎
海外 I	2209 ¹¹⁾	腎機能障害患者 (17 例)	腎機能障害患者における安全性、薬物動態、反復経口投与	◎
海外 III	2210 ¹²⁾	慢性肝機能障害患者 (16 例)	肝機能障害患者における安全性、薬物動態、単回経口投与	◎
海外 III	2217 ¹³⁾	高齢者及び非高齢者 (57 例)	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	◎
海外 I	2223 ¹⁴⁾	健康成人 (4 例)	薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄)、単回経口投与	○
海外 III	2308 ¹⁵⁾	本態性高血圧患者 (672 例)	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	◎
海外 III	2324	高齢者、収縮期高血圧患者 355 例 (日本人、外国人) (日本人 44 例)	高齢高血圧患者における有効性・安全性、8 週間反復経口投与	◎
海外 I	2343 ¹⁶⁾	健康成人 (58 例)	生物学的同等性	◎

◎：評価資料 ○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 (1101 試験)¹⁾

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)²⁾

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。比較的好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)³⁾

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) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 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)¹⁰⁾ 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。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

i) 外国での用量設定試験 (2201 試験)⁹⁾

- ・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)

ii) 国内での用量設定試験 (1201 試験)⁴⁾

- 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]

ア 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)

イ 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ず、また血圧の回復も緩徐であった。

ウ 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、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。

なお、有害事象発現頻度は 150mg 投与群では 51.8% (58/112)、300mg 投与群では 54.9% (62/113) であった。比較的好くみられた有害事象 (発現率が 2.0%以上) は、150mg 投与群では鼻咽頭炎 17.9% (20/112)、頭痛 2.7% (3/112)、300mg 投与群では鼻咽頭炎 17.7% (20/113)、頭痛 5.3% (6/113)、下痢 3.5% (4/113) であった。

治療期に報告された、死亡を除くその他の重篤な有害事象は、「脳梗塞」(プラセボ群)、「急性心筋梗塞」(アリスキレン 75mg 群) が各 1 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できなかった。

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) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

②比較試験

i) 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)⁶⁾

- ・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。
- ・副作用の発現率はプラセボ群 17.9% (28/156)、アリスキレン群 22.2% (67/302) であり、アリスキレン群に比較的好くみられた副作用は潜血陽性 (3.0%)、ALT 増加 (2.0%)、血中トリグリセリド増加 (2.0%)、鼻咽頭炎 (1.0%) などであった。

ii) 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)¹⁵⁾

- ・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 ($p<0.0001$ 、Dunnnett 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)

なお、有害事象発現頻度は150mg投与群では40.1% (69/172)、300mg投与群では46.7% (79/169)であった。比較的よくみられた有害事象(発現率が2.0%以上)は、150mg投与群では頭痛7.0% (12/172)、鼻咽頭炎2.9% (5/172)、上気道感染2.3% (4/172)、300mg投与群では頭痛7.7% (13/169)、浮動性めまい5.3% (9/169)、鼻咽頭炎3.6% (6/169)、上気道感染2.4% (4/169)であった。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験

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)⁵⁾

- ・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(Week0)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。本剤単独療法、利尿剤も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。

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、比較的好くみられた副作用は ALT 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。

治療期に報告された重篤な有害事象の内訳は、血圧上昇、脳幹梗塞、帯状疱疹、尿管結石、悪性新生物及び直腸癌、急性心筋梗塞、関節脱臼、椎間板突出、直腸癌であった。ただし、悪性新生物及び直腸癌を発現した被験者について、悪性新生物の発現時期は不明である。脳幹梗塞、悪性新生物、急性心筋梗塞以外の事象はすべて治療薬との因果関係を否定された。

	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

なお、有害事象発現頻度は本剤単独投与群では 72.7% (250/344)、カルシウム拮抗剤併用群では 72.3% (86/119)、利尿薬併用群では 69.2% (63/91) であった。

比較的好くみられた有害事象 (発現率が 2.0%以上) は、本剤単独投与群では、鼻咽頭炎 34.3% (118/344)、背部痛 3.5% (12/344)、季節性アレルギー 3.2% (11/344)、咽喉頭炎 2.3% (8/344)。カルシウム拮抗剤併用群では、鼻咽頭炎 33.6% (40/119)、背部痛 2.5% (3/119)。利尿薬併用群では鼻咽頭炎 25.3% (23/91)、咽喉頭炎 4.4% (4/91)、背部痛 3.3% (3/91)、季節性アレルギー 3.3% (3/91) であった。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害を伴う高血圧患者 (1303 試験)⁷⁾

- 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±9.7mmHg (平均値±標準偏差) 及び -13.9±16.6mmHg 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。なお、有害事象発現頻度は、52.5% (21/40) であった。主な有害事象 (発現率が 3.0%以上) は鼻咽頭炎、背部痛、浮動性めまい (各 5.0% (2/40)) であった。
- 治療期には、2 例に重篤な有害事象が報告され、その内訳は脳梗塞が 1 例、尿閉が 1 例であった。脳梗塞は治験薬との因果関係を否定できず、治験薬の投与は中止された。

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) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 重症高血圧患者 (1304 試験)⁸⁾

- ・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 $-12.9 \pm 10.43\text{mmHg}$ (平均値 \pm 標準偏差) 及び $-20.6 \pm 11.97\text{mmHg}$ 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。
- なお、有害事象発現頻度は 66.7% (26/39) であった。最もよくみられた有害事象は、鼻咽頭炎 12.8% (5/39) で、次いで血中尿酸増加、頭痛、尿中蛋白陽性 (各 7.7% (3/39)) であった。

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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査

① 特定使用成績調査の概要

長期使用に係る特定使用成績調査	
目的	高血圧症患者に対する使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討し、以下の事項を把握すること。 ・ 未知の副作用 ・ 副作用の発現状況 ・ 有効性の評価 ・ 安全性、有効性に影響を与えられ得る要因 ・ 重点調査事項
重点調査事項	腎機能障害を合併する患者における安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	高血圧症患者
実施期間	平成 21 年 10 月～平成 29 年 7 月
目標症例数	安全性解析対象として 3,000 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	648 施設
収集症例数	3,396 例
安全性解析対象症例数	3,066 例
有効性解析対象症例数	2,988 例

② 副作用発現状況

安全性解析対象 3,066 例のうち、160 例に 213 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 4 件以上）は下表のとおりであった。副作用発現割合は 5.2%（160/3,066 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 25.9%（225/869 例）に比べて高くなかった。

特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
代謝および栄養障害	33 (1.1)
高カリウム血症	22 (0.7)
高尿酸血症	8 (0.3)
神経系障害	15 (0.5)
浮動性めまい	6 (0.2)
頭痛	4 (0.1)
血管障害	11 (0.4)
低血圧	10 (0.3)
胃腸障害	13 (0.4)
下痢	5 (0.2)
腎および尿路障害	8 (0.3)
腎機能障害	7 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (0.4)
末梢性浮腫	4 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
臨床検査	64 (2.1)
血圧低下	28 (0.9)
血中クレアチニン増加	14 (0.5)
血中尿酸増加	11 (0.4)
血中尿素増加	10 (0.3)
血中カリウム増加	7 (0.2)
ヘマトクリット減少	4 (0.1)
ヘモグロビン減少	4 (0.1)

MedDRA/J version 20.0

発現時期別の副作用発現割合はそれぞれ、本剤投与開始から4週以内が1.0% (31/3,066例)、4週超8週以内が1.1% (34/3,066例)、8週超12週以内が0.6% (18/2,955例)、12週超26週以内が1.4% (40/2,833例)、26週超52週以内が1.7% (43/2,575例)、52週超が0.2% (5/2,240例)であった。12週超の本剤投与時に発現割合が顕著に上昇した副作用はなかった。

③重点調査事項

本剤は直接的レニン阻害薬であり、腎機能に影響する可能性が考えられたため、「腎機能障害のある患者」を慎重投与とし、関連して注意喚起を行っていることから、本調査では、「腎機能障害を合併する患者における安全性」を重点調査事項に設定した。

安全性解析対象症例のうち、腎機能障害を有する症例での血清尿酸、血清クレアチニン、尿素窒素及び血清カリウムについて検討した。腎機能障害を有する333例において認められた、血清尿酸に関連する副作用は血中尿酸増加1例(発現割合は0.3% (1/333例))、血清クレアチニンに関連する副作用は血中クレアチニン増加1例(発現割合は0.3% (1/333例))、尿素窒素に関連する副作用は血中尿素増加2例(発現割合は0.6% (2/333例))、血清カリウムに関連する副作用は高カリウム血症2例(発現割合は0.6% (2/333例))であり、新たな注意喚起は必要ないと考ええる。

また、腎機能障害を有する333例のうち、本剤投与開始日及び最終評価時の血清尿酸、血清クレアチニン、尿素窒素及び血清カリウムの測定結果がある症例はそれぞれ219例、236例、227例、及び218例であり、いずれの測定値についても、本剤投与開始日及び最終評価時の平均値は同程度であった。

④副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は162例210件、予測できない重篤な副作用は151例227件、予測できない非重篤な副作用は252例354件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用は血圧上昇に関連する副作用(血圧上昇、高血圧、収縮期血圧上昇)40例40件(重篤30件、非重篤10件)、糖尿病に関連する副作用(糖尿病、コントロール不良の糖尿病、血中ブドウ糖増加、高血糖)22例22件(重篤11件、非重篤11件)、食欲減退11例11件(重篤1件、非重篤10件)及び倦怠感11例11件(非重篤11件)であった。いずれの副作用についても本剤との明確な因果関係が疑われる報告は少なかった。

⑤有効性

有効性解析対象2,988例の本剤投与開始日の収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ157.9±19.8mmHg(平均値±標準偏差、以下同様)及び86.8±14.1mmHgであり、本剤投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移及び本剤投与開始日からの変化量は下表のとおりであった。投与開始2週間には、収縮期血圧、拡張期血圧ともに低下が認められた。承認時までの臨床試験(長期投与試験)における、344例のベースラインからの本剤投与開始52週後の評価時点での平均坐位収縮期血圧及び平均坐位拡張期血圧の変化量は、それぞれ-11.9±14.9mmHg及び-7.5±9.9mmHgであり、本調査での結果に特に問題はなかった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

評価時期	2週後	4週後	12週後	24週後	52週後
例数	2,107	2,223	2,109	2,032	1,860
収縮期血圧 (mmHg)	145.8±18.2	143.2±17.6	139.9±17.0	136.7±16.8	136.3±16.2
変化量 (mmHg)	-14.1±18.5	-15.2±19.4	-18.2±19.9	-20.8±20.2	-21.2±20.1
例数	2,105	2,222	2,107	2,031	1,856
拡張期血圧 (mmHg)	81.0±12.5	79.8±12.0	77.8±11.8	76.8±11.4	76.2±11.3
変化量 (mmHg)	-6.5±11.6	-6.7±11.9	-8.6±12.5	-9.7±12.8	-10.1±12.8

血圧及び変化量は平均値±標準偏差

有効性解析対象症例で本剤投与開始の収縮期血圧が 140mmHg 以上の症例 2,589 例のうち、最終評価時の平均坐位拡張期血圧が 90mmHg 未満に低下又は本剤投与開始日から 10mmHg 以上低下し、かつ、平均坐位収縮期血圧が 140mmHg 未満に低下又は本剤投与開始日から 20mmHg 以上低下した症例（レスポナー）の割合は、69.2%（1,792/2,589 例）であった。承認時までの臨床試験のうち、第Ⅲ相検証試験の本剤投与 8 週後の評価時及び長期投与試験の本剤投与 52 週後の評価時における、平均坐位拡張期血圧が 90mmHg 未満、又は平均坐位拡張期血圧のベースラインからの下降量が 10mmHg 以上となった被験者の割合はそれぞれ 52.6%（159/302 例）及び 75.0%（258/344 例）であり、レスポナーの定義や評価時点に違いはあるものの、本調査での結果は、承認時までの臨床試験成績と比べて劣るものではなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

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
一般名：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
一般名：エナラプリルマレイン酸塩など

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

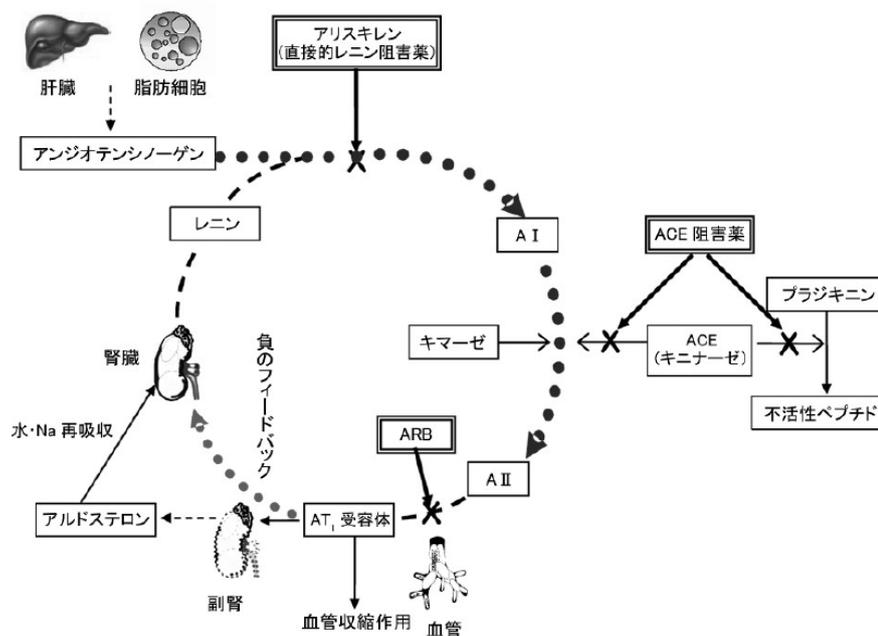
(1) 作用部位・作用機序

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（A I）を生成する。この A I 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（A II）に変換される。A II 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（AT₁）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 A I を A II に変換する酵素の ACE を阻害することで、また、ARB は A II の AT₁ 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 A II の産生は阻害せず、また、ARB も A II の AT₁ 受容体への作用は遮断するが、A II 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。

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 A I への変換を遮断し、PRA、A I 及び A II 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 A I 濃度	↓	↑	↑
血漿中 A II 濃度	↓	↓	↑

↑: 増加 ↓: 減少

[Azizi, M. et al. : J.Hypertens. 2006 ; 24 (2) : 243-256]¹⁷⁾ 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¹⁸⁾

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（IC₅₀ 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、IC₅₀ 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（IC₅₀ 値）

酵素	IC ₅₀ (nM)	ヒト及び動物種	IC ₅₀ (nM)
レニン	0.6	ヒト	0.6
カテプシン D	5,000	マーモセット	2
カテプシン E	>10,000	マウス ¹⁹⁾	4.5
ペプシン	>10,000	イヌ	7
HIV-1 ペプチダーゼ	>10,000	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²⁰⁾

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、さらに利尿薬のプロセミドを実験開始 2 日前から飲水投与（6mg/kg/日）し、被験薬投与 20 時間前にも筋肉内投与（9mg/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。

重度低ナトリウムマーモセットにアリスキレンを単回経口投与（0.3、1、3、10mg/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、0.3mg/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 10mg/kg 投与群では、24 時間 PRA を完全に阻害した。

重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

用量 (mg/kg)	血漿パラメータ	時間				n
		1.5h	3h	6h	24h	
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

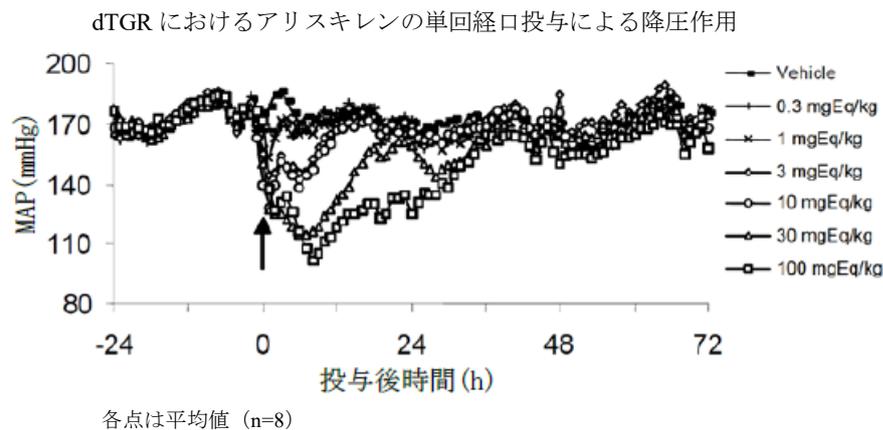
① ダブルトランスジェニックラット (dTGR) における降圧作用²¹⁾

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。

i) 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、100mgEq/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。

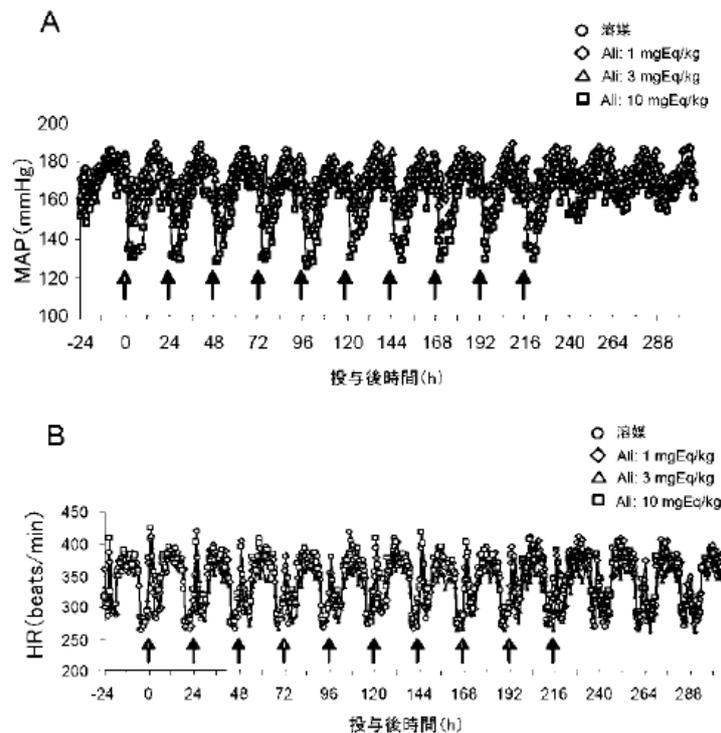
アリスキレンの最大血圧降下 (ピーク応答) は、0.3、1、3、10、30 及び 100mgEq/kg 群において、それぞれ、 -13 ± 6 、 -19 ± 4 、 $-28 \pm 7^*$ 、 $-45 \pm 5^*$ 、 $-60 \pm 6^*$ 及び $-74 \pm 6^*$ mmHg であった (* : $p < 0.05$ vs 溶媒群、ANOVA、Dunnett's post-hoc test)。アリスキレン 100mgEq/kg 投与群の降圧効果は、24 時間以上持続した。



ii) 反復経口投与

アリスキレン 1、3 及び 10mgEq/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

i) 単回経口投与²⁰⁾

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 10mg/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。

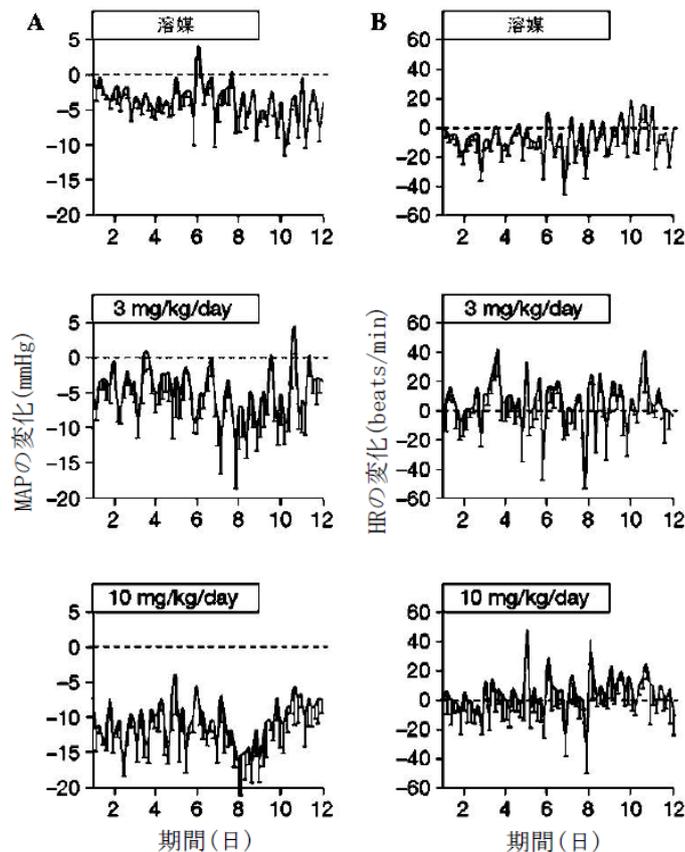
アリスキレン投与により、MAPは用量依存的に低下し、最大のMAP低下が3mg/kg投与群で認められ (30±3mmHg、p<0.001 vs 溶媒対照群)、20mmHg を超える低下が約 6 時間持続した。10mg/kg 投与群では、最大の MAP 低下は3mg/kg 投与群と同程度であったが、20mmHg を超える MAP の低下は 16 時間持続した。

ii) 反復経口投与¹⁸⁾

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 10mg/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 3mg/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 10mg/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 3mg/kg（中段 n=4）又は 10mg/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²⁰⁾

SHR に浸透圧ミニポンプを用いてアリスキレン 10、30、100mg/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 100mg/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²⁰⁾

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 30mg/kg/日及びバルサルタン又はベナゼプリル 1mg/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) 薬力学的効果³⁾

軽症から中等症本態性高血圧患者に本剤 150 又は 300mg を経口投与（食後）したとき、血漿レニン活性（PRA）は低下した。

(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. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、① ii) 国内での用量設定試験（1201 試験）参照）
- 作用持続時間：24 時間以上
（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項、② ii) 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）参照）

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

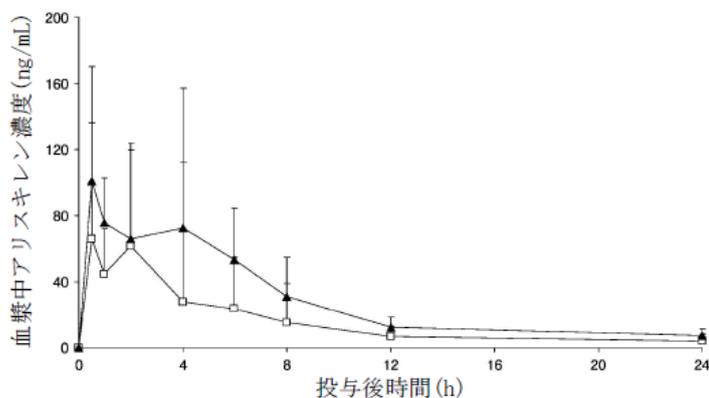
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験 (1101 試験)¹⁾

日本人健康成人男子に本剤 150mg (6 例) 及び 300mg (6 例) を単回経口投与 (空腹時) 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_{max} 及び AUC_{0-24h} 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)

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (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_{max} : 中央値 (範囲)

C_{max} , AUC_{0-24h} , $T_{1/2}$: 平均値±標準偏差, n=6

2) 反復投与試験 (2202 試験)¹⁰⁾

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 C_{max} 及び AUC_{0-72h} 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)

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-72} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (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

T_{max} : 中央値 (範囲)、NC: 算出せず

C_{max} , AUC_{0-72} , $T_{1/2}$: 平均値±標準偏差、各群 n=19

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (1102 試験)²⁾

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。

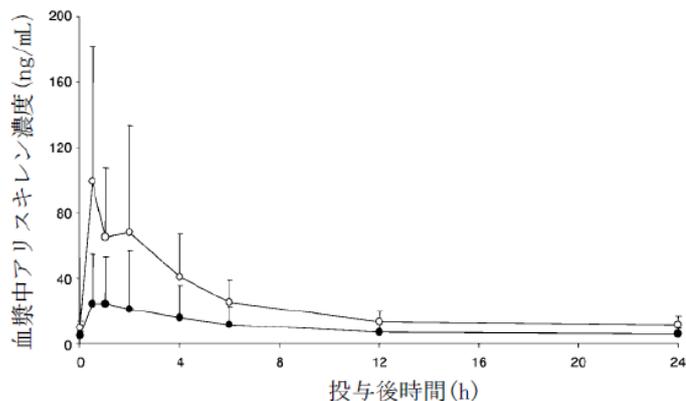
本剤の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時が食後に比べて高く、本剤を食後投与したときの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、初回 (単回) 投与でそれぞれ 69% 及び 84%、反復投与でそれぞれ 55% 及び 75% 減少した。また、 T_{max} は空腹時に比べ食後で延長する傾向がみられた。本剤の薬物動態は食事の影響が認められたものの、初回 (単回) 投与時に比べ反復投与によりその影響は小さくなると考えられた。

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_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (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_{max} , AUC_{0-t} : 平均値±標準偏差、 T_{max} : 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

① 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。

② 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²²⁾、シクロスポリン²³⁾、ベラパミル²⁴⁾、アトルバスタチン²⁵⁾、及びケトコナゾール²⁵⁾ (経口剤は国内未発売) 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_{max} 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. 7. 相互作用」の項を参照。

i) イトラコナゾール

健康成人にイトラコナゾール 100mg と本剤 150mg を併用投与（空腹時）したとき、アリスキレンの C_{max} は約 5.8 倍、AUC は約 6.5 倍に増加した²²⁾（外国人データ）。

ii) シクロスポリン

健康成人にシクロスポリン 200 又は 600mg と本剤 75mg^{注)} を併用投与（空腹時）したとき、アリスキレンの C_{max} は約 2.5 倍、AUC は約 5 倍に増加した²³⁾（外国人データ）。

iii) ベラパミル

健康成人にベラパミル 240mg と本剤 300mg を併用投与（空腹時）したとき、アリスキレンの C_{max} 及び AUC 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 は約 10~25%減少した²⁴⁾（外国人データ）。

iv) アトルバスタチン

健康成人にアトルバスタチン 80mg と本剤 300mg を併用投与（空腹時）したとき、アリスキレンの C_{max} 及び AUC は約 1.5 倍に増加したが、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²⁵⁾（外国人データ）。

v) ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

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_{max} 及び AUC は約 1.8 倍に増加した²⁵⁾（外国人データ）。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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¹¹⁾

(5) 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]²⁶⁾

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 絶対バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）

約 2～3%

[$2.6 \pm 0.8\%$ 、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]²⁶⁾。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

(2) 個体内変動及び個体間変動¹⁶⁾

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_{0-t} 34%、 C_{max} 53%であり、また個体間変動の CV%は AUC_{0-t} 54%、 C_{max} 76%であった。

(3) 腸肝循環

<参考>

[動物データ（ラット）]²⁷⁾

ラットにおける腸肝循環試験で、 $[^{14}C]$ -標識アリスキレン 10mg/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。レシビエントラットでは、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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>

[動物データ（ラット）]²⁸⁾

$[^{14}C]$ -標識アリスキレン 100mg/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

<参考>

[動物データ（ウサギ）]²⁹⁾

妊娠 17 日のウサギに 200mg/kg の $[^{14}C]$ -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 _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (μmol·h/L)	C _{24h} (nmol/g)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (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

<参考>

[動物データ (ラット)]³⁰⁾

授乳ラットに 100mg/kg の [¹⁴C]-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

<参考>

[動物データ (ラット)]²⁸⁾

ラットに 100mg/kg の [¹⁴C]-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。

[¹⁴C]-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 (μgEq/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

(6) 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]

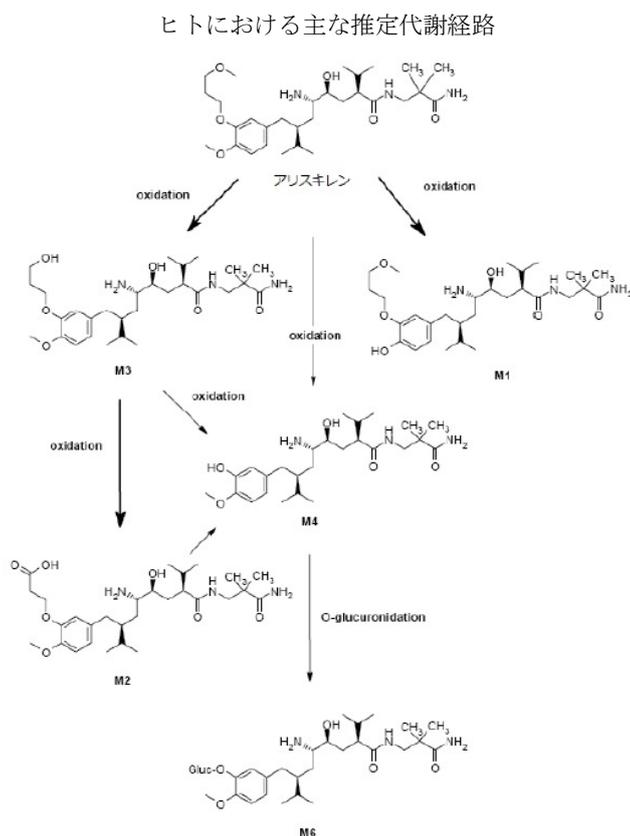
血漿蛋白結合率に、濃度依存性は認められなかった³¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)^{32, 33)}

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。



外国人健康成人 4 名に¹⁴C-標識アリスキレンフマル酸塩 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¹⁴⁾。

[¹⁴C]-標識アリスキレンフマル酸塩 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（CYP等）の分子種、寄与率

（外国人データ）^{14, 32)}

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。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

（外国人データ）^{14, 32)}

健康成人 4 名に、¹⁴C-標識アリスキレンフマル酸塩 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。血漿中には主として未変化体が存在した。

8. トランスポーターに関する情報

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。主として MDR1 が胆汁排出に関与していることが認められた³⁴⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

本剤は血液透析では少量しか除去されない³⁵⁾。

（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項、(1)腎機能障害患者参照）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

(2209 試験)¹¹⁾ (外国人データ)

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_{max} 及び AUC_{0-t} 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_{max} 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。（「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項 参照）

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

C_{max}, AUC_{0-tau}: 平均値±標準偏差、T_{max}: 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; 50~80mL/min、中等症; 30~49mL/min、重症; <30mL/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

(2262 試験)³⁵⁾ (外国人データ)

血液透析を受けている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_{max}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 _{max} (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

(2) 肝機能障害患者（2210 試験）¹²⁾ (外国人データ)

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

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

C_{max}, AUC, T_{1/2}: 平均値±標準偏差、T_{max}: 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

(3) 高齢者（2217 試験）¹³⁾ (外国人データ)

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_{0-inf}及びC_{max}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_{0-inf} 1.57、p=0.008、C_{max} 1.28、p=0.233〕が、非高齢者と比べて有効性及び安全性に差はみられなかった。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。（「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照）

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

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (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

C_{max}, AUC_{0-inf}, T_{1/2} : 平均値±標準偏差, T_{max} : 中央値 (範囲)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 イトラコナゾール、シクロスポリンを投与中の患者 [10.1、16.7.1、16.7.2 参照]

2.4 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） [10.1 参照]

2.5 サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物を投与中の糖尿病患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1 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。

2.2 「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

2.3 「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

2.4 「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

2.5 「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。[16.2 参照]

（解説）

8.1 記載どおり（降圧剤共通の記載事項）

8.2 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. 4. 吸収」の項、(1) 絶対バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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、重度な減塩療法中の患者）

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。[5.参照]

9.1.2 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

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。[5.参照]

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。[5.、11.1.3 参照]

(解説)

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。[16.6.1 参照]

(解説)

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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている^{36)、37)}。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5 参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。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。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
 - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

(解説)

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）等については、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌であるが、国内において妊娠が把握されず、ACE阻害薬、ARB等の服用が継続され、胎児への影響が疑われる症例が継続的に複数例報告されたため、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（レニン-アンジオテンシン系阻害薬作用を有する医薬品共通）により改訂された。

(5) 妊婦

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。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。[2.2、9.4.1 参照]

(解説)

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. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)

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. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

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。

(解説)

記載どおり

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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脳梗塞等が起こるおそれがあるため好ましくないとされている。

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。[16.6.3 参照]

(解説)

降圧薬に共通の注意事項として記載した。

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 C_{max} 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. 10. 特定の背景を有する患者」の項、(3) 高齢者（2217 試験）（外国人データ）参照）

7. 相互作用

アリスキレンはP糖蛋白（Pgp）の基質である。

(1) 併用禁忌とその理由

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
イトラコナゾール（イトリゾール） [2.3、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある ²²⁾ 。	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） [2.3、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある ²³⁾ 。	
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 カプトプリル（カプトリル） エナラプリル（レニベース） 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） キナプリル塩酸塩（コナン） シラザプリル水和物（シラザプリル） 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） ベナゼプリル塩酸塩（チバセン） 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）等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 バルサルタン（ディオバン） アジルサルタン（アジルバ） オルメサルタン（オルメテック） イルベサルタン（アバプロ、イルベタン） カンデサルタン（プロブレス） テルミサルタン（ミカルディス） ロサルタン（ニューロタン）等 (糖尿病患者に使用する場合。ただし、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。) [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報告されている。	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。
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（エンレスト） (糖尿病患者に使用する場合) [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。	

(解説)

イトラコナゾール、シクロスポリン

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。

(外国人データ)²²⁾

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_{max}は約5.8倍、AUC_{0-inf}は約6.5倍に増加し、T_{1/2}は有意な変化はなかったが、T_{max}は遅延した。

(外国人データ)²³⁾

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_{max} は約 2.5 倍、AUC_{0-inf} は約 5 倍に増加し、T_{1/2} 及び T_{max} は遅延した。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「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。」である。

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 (糖尿病患者に使用する場合。ただし、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。)

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)^{38)、39)} 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. 7. (2) 併用注意とその理由」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⁴⁰⁾ (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⁴⁰⁾ :

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

	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
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⁴⁰⁾

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

(2) 併用注意とその理由

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
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 _{max} が49%、AUCが28%低下した ⁴¹⁾ 。	機序は不明である。
P _{gp} 阻害作用を有する薬剤 ベラパミル ²⁴⁾ [16.7.3参照] アトルバスタチン ²⁵⁾ [16.7.4参照] バルベナジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤のP _{gp} 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。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテレン等 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 カプトプリル エナラプリル アラセプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 バルサルタン アジルサルタン オルメサルタン等	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。 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。 eGFRが60mL/min/1.73m ² 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。	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。	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。
アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物	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。eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物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。	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 トルバプタン	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

(外国人データ)⁴¹⁾

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 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。

(外国人データ)²⁴⁾

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 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。

(外国人データ)²⁵⁾

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. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項、9.1.3 高カリウム血症の患者、「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項、「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項、レニン-アンジオテンシン系阻害剤 参照）

- ・レニン-アンジオテンシン系阻害剤

記載どおり（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項、9.1.1 体液量又は塩分が明らかに減少している患者、9.1.3 高カリウム血症の患者、「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項 参照）なお、eGFR が 60mL/min/1.73m² 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。

- ・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. 6. (2) 腎機能障害患者」の項、「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項、レニン-アンジオテンシン系阻害剤 参照）

- ・バソプレシン受容体拮抗剤

記載どおり（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項、9.1.3 高カリウム血症の患者、「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項、「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項、レニン-アンジオテンシン系阻害剤 参照）

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管性浮腫（頻度不明）^{注)}

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。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管血管性浮腫があらわれることがある。

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）^{注)}

アナフィラキシー（喘鳴、血管性浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.3 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。[9.1.3 参照]

11.1.4 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。

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)

- 11.1.1 血管性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。
- 11.1.2 アナフィラキシーの特徴的徴候として気道、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。
- 11.1.3 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。
- 11.1.4 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害		貧血	
代謝及び栄養障害	血中トリグリセリド増加、 血中尿酸増加		低ナトリウム血症
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 増加、 γ -GTP 増加		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加、尿 中血陽性、尿中蛋白陽性		BUN 増加
その他	CK 増加	血中カリウム増加、末梢性浮腫	

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)

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。

◆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（%）
全ての自他覚的副作用	139（16.0）
感染症および寄生虫症	4（0.5）
鼻咽頭炎	3（0.3）
膀胱炎	1（0.1）
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）	2（0.2）
悪性新生物	1（0.1）
腎新生物	1（0.1）
血液およびリンパ系障害	10（1.2）
好酸球増加症	2（0.2）
白血球増加症	2（0.2）
血小板減少症	2（0.2）
好塩基球増加症	1（0.1）
リンパ球増加症	1（0.1）
リンパ球減少症	1（0.1）
好中球減少症	1（0.1）
貧血	1（0.1）
代謝および栄養障害	27（3.1）
高尿酸血症	11（1.3）
高脂血症	6（0.7）
高カリウム血症	4（0.5）
痛風	2（0.2）
糖尿病	2（0.2）
耐糖能障害	1（0.1）
高トリグリセリド血症	1（0.1）
食欲不振	1（0.1）
精神障害	1（0.1）
不眠症	1（0.1）
神経系障害	28（3.2）
頭痛	11（1.3）
浮動性めまい	4（0.5）
傾眠	3（0.3）
感覚鈍麻	2（0.2）
脳幹梗塞	1（0.1）
脳梗塞	1（0.1）
頸腕症候群	1（0.1）
注意力障害	1（0.1）
頭部不快感	1（0.1）
失神	1（0.1）

自他覚的副作用の発現例数（発現率）	n（%）
味覚異常	1（0.1）
鎮静	1（0.1）
血管迷走神経性失神	1（0.1）
眼障害	1（0.1）
結膜炎	1（0.1）
眼乾燥	1（0.1）
耳および迷路障害	4（0.5）
回転性めまい	3（0.3）
耳鳴	1（0.1）
心臓障害	9（1.0）
急性心筋梗塞	2（0.2）
不整脈	1（0.1）
心房細動	1（0.1）
心房粗動	1（0.1）
右脚ブロック	1（0.1）
上室性期外収縮	1（0.1）
心障害	1（0.1）
動悸	1（0.1）
心室性期外収縮	1（0.1）
血管障害	7（0.8）
ほてり	2（0.2）
高血圧	2（0.2）
起立性低血圧	2（0.2）
低血圧	1（0.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6（0.7）
咳嗽	5（0.6）
鼻出血	1（0.1）
呼吸窮迫	1（0.1）
胃腸障害	25（2.9）
下痢	9（1.0）
便秘	4（0.5）
腹部膨満	2（0.2）
胃炎	2（0.2）
嘔吐	2（0.2）
上腹部痛	1（0.1）
硬便	1（0.1）
悪心	1（0.1）
逆流性食道炎	1（0.1）
胃不快感	1（0.1）

自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)
肝胆道系障害	17 (2.0)
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)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.6)
発疹	2 (0.2)
薬疹	1 (0.1)
湿疹	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.3)
筋力低下	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)
腎および尿路障害	13 (1.5)
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)
全身障害および投与局所様態	6 (0.7)
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 (%)
全ての臨床検査値異常	113 (13.0)
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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

データは少ないが、主に本剤の降圧作用による低血圧が考えられる。

13.2 処置

本剤は血液透析では少量しか除去されない。

(解説)

記載どおり（「VII. 9. 透析等による除去率」の項、「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項、(1) 腎機能障害患者参照）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 PTP シートから取り出して調剤しないこと。

14.1.2 本剤を分割、粉砕しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。

(解説)

14.1 本剤は吸湿性が高いため PTP から取り出して調剤したり、分割、粉砕して投与することが出来ないことから設定した。

14.2.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 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 μ M) は、アドレナリン作動性 α_1 、 α_2 又は β 受容体；セロトニン作動性 5-HT₂ 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-HT₁ 及び 5-HT₃ 受容体；ヒスタミン作動性 H₁ 受容体、オピエート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 A₁ 受容体；NMDA 受容体グリシン結合部位；及び NMDA 受容体 [³H]-MK-801 チャン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、10mg/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 (0.3~3mg/kg) を単回静脈内投与したとき、Cl⁻、Na⁺及び K⁺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 μ 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 μ M) は、これらのパラメータに影響しなかった。hERG チャン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 μ 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 チャン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 3mg/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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

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 1000mg/kg を経口投与した後、別の雌 1 例に 2000mg/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。2000mg/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 2000mg/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 50mg/kg を各 4 日間、100mg/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、100mg/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 100mg/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*) (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
(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、200mg/kg/日群の雄 3 例、雌 4 例、並びに 600mg/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、200mg/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、600mg/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、200mg/kg/日群の雄及び 600mg/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、休薬期間終了後も 600mg/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の変化が認められた。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 60mg/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、250mg/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。50mg/kg/日以上群で流涎が、150mg/kg/日以上群でパドリング及び拳尾が認められた。

150mg/kg/日以上群の雌及び 250mg/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、250mg/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 50mg/kg/日以上群の雄及び 250mg/kg/日群の雌で、投与 25 週の検査では 150mg/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、150mg/kg/日以上群で肺の細気管支肺胞上皮の過形成が、250mg/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 50mg/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 50mg/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、50mg/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。20mg/kg/日以上の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、20mg/kg/日以上の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。骨髓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、20mg/kg/日以上の群で BUN の増加が、50mg/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。50mg/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、5mg/kg/日群の雌、並びに 20mg/kg/日以上の群の雌雄で、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 5mg/kg/日、雌では 5mg/kg/日未満と考えられた。

39 週間反復投与毒性試験では、5mg/kg/日群で雌雄各 1 例、20mg/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、5mg/kg/日以上の群で 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、20mg/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、20mg/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 2mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

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 829mg/kg/日以上の群で下部消化管の炎症性及び増殖性変化がみられ、1658mg/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。

(5) 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)

	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
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 (ニュージー ランドホワイト)	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。

(6) 局所刺激性試験

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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラジレス®錠 150mg

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アリスキレンフマル酸塩

該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 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

7. 国際誕生年月日

2007年3月5日（アメリカ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラジレス®錠 150mg	2009年7月7日	22100AMX01824000	2009年9月4日	2009年10月1日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2018年1月29日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2019年9月11日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2009年7月7日～2017年7月6日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラジレス [®] 錠 150mg (140錠)	2149047F1028	2149047F1028	1193251020201	621932501

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

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（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.2）
＜承認時評価資料＞ [RASU00002]
- 2) 社内資料：日本人健康成人男子における食事の影響（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.1）＜承認時評価資料＞
[RASU00003]
- 3) 社内資料：高血圧患者における薬物動態及び薬力学（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.3）＜承認時評価資料＞
[RASU00007]
- 4) Kushiro T, et al. : Hypertens Res. 2006 ; 29 : 997-1005. (PMID:17378372) [RASJ00010]
- 5) Kushiro T, et al. : Hypertens Res. 2009 ; 32 : 169-175. (PMID:19262478) [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（2009年7月7日承認、
CTD2.7.6.4）＜承認時評価資料＞ [RASU00008]
- 7) Ito S, et al. : Hypertens Res. 2010 ; 33 : 62-66. (PMID:19927154) [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（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.4）＜承認時評価資料＞
[RASU00010]
- 9) Gradman A H, et al. : Circulation 2005 ; 111 : 1012-1018. (PMID:15723979) [RASM00003]
- 10) Vaidyanathan S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2006 ; 62 : 690-698. (PMID:17118124) [RASM00051]
- 11) Vaidyanathan S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2007 ; 46 : 661-675. (PMID:17655373) [RASM00110]
- 12) Vaidyanathan S, et al. : J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 : 192-200. (PMID:17244770) [RASM00058]
- 13) Vaidyanathan S, et al. : J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 : 453-460. (PMID:17389554) [RASM00077]
- 14) Waldmeier F, et al. : Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 1418-1428. (PMID:17510248) [RASM00105]
- 15) Oh B H, et al. : J Am Coll Cardiol. 2007 ; 49 : 1157-1163. (PMID:17367658) [RASM00076]
- 16) 社内資料：生物学的同等性（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.1）＜承認時評価資料＞ [RASU00005]
- 17) Azizi M, et al. : J Hypertens. 2006 ; 24 : 243-256. (PMID:16508564) [RASS00028]
- 18) Wood J M, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 2003 ; 308 : 698-705. (PMID:12927775) [RASM00014]
- 19) 社内資料：レニンに対する阻害作用（2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2.1.2） [RASU00011]
- 20) Wood J M, et al. : J Hypertens. 2005 ; 23 : 417-426. (PMID:15662231) [RASM00002]
- 21) 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
（2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2.2.1） [RASU00012]
- 22) Tapaninen T, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 359-367. (PMID:20400651) [RASU00064]
- 23) Rebello S J, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 1549-1560. (PMID:21406600) [RASU00111]
- 24) Rebello S, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 218-228. (PMID:20413453) [RASU00063]
- 25) Vaidyanathan S, et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48 : 1323-1338. (PMID:18784280) [RASU00239]
- 26) 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（2009年7月7日承認、CTD2.7.6.1）
＜参考資料＞ [RASU00004]
- 27) 社内資料：腸肝循環（2009年7月7日承認、CTD2.6.4.6） [RASU00014]
- 28) 社内資料：組織移行性（単回投与）（2009年7月7日承認、CTD2.6.4.4） [RASU00015]
- 29) 社内資料：血液－胎盤関門通過性（2009年7月7日承認、CTD2.6.4.4） [RASU00016]
- 30) 社内資料：乳汁中への移行性（2009年7月7日承認、CTD2.6.4.6） [RASU00017]
- 31) 社内資料：In vitro における血球移行及び蛋白結合（2009年7月7日承認、CTD2.6.4.4） [RASU00006]
- 32) Vaidyanathan S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2008 ; 47 : 515-531. (PMID:18611061) [RASU00209]
- 33) 社内資料：ヒトにおけるアリスキレンの推定主代謝経路（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.3） [RASU00022]
- 34) 社内資料：トランスポータを介した薬物間相互作用の検討（2009年7月7日承認、CTD2.6.4.7） [RASU00023]
- 35) Khadzhyrov D, et al. : Clin Pharmacokinet. 2012 ; 51 : 661-669. (PMID:23018529) [RASU00135]

- 36) 阿部真也ほか：周産期医学. 2017 ; 47 : 1353-1355
- 37) 齊藤大祐ほか：鹿児島産科婦人科学会雑誌. 2021 ; 29 : 49-54
- 38) Parving H H, et al. : J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 ; 13 : 387-393. (PMID:22333485) [RASF00134]
- 39) Parving H, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2009 ; 24 : 1663-1671. (PMID:19145003) [RASM00303]
- 40) Parving H, et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 : 2204-2213. (PMID:23121378) [RASF00138]
- 41) Vaidyanathan S, et al. : Cardiovasc Ther. 2008 ; 26 : 238-246. (PMID:19035874) [RASM00252]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

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 カ国以上において、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 ^{*)}	承認年月	剤形	含量	効能・効果
米国	Tekturna	2007 年 3 月	錠	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

^{*)} 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 ^{**}
剤型・含量	・フィルムコーティング錠：1 錠あたりアリスキレン 150mg 又は 300mg ^{**} 含有する。
効能・効果	Tekturna は、成人および体重 50kg 以上で 6 歳以上の小児患者の高血圧の治療に適応されるレニン阻害剤 (RI) である。血圧を下げることにより、致命的および非致命的な心血管イベント、主に脳卒中や心筋梗塞のリスクが軽減される。
用法・用量	・開始用量 (成人および小児患者 ^{注)}) : 食事に関して一定のパターンで 1 日 1 回 150mg。血圧がコントロールされない場合は、1 日 300mg まで増量する。 ・投与された用量での効果の大部分は 2 週間であらわれる。

^{**} : 本邦未承認剤型

2020 年 6 月現在

注) : 本剤は日本において小児用量を取得していません。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：

高血圧症

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。

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)、米国の添付文書

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。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。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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.

*：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。

出典	記載内容
米国添付文書（2020年6月）	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Tekturna can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death [see Clinical Considerations]. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. When pregnancy is detected, discontinue Tekturna as soon as possible.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major malformations and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4%, and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage).</p> <p>Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.</p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Use of drugs that act on the renin-angiotensin system in the second and third trimesters of pregnancy can result in the following: reduced fetal renal function leading to anuria and renal failure, oligohydramnios, fetal lung hypoplasia and skeletal deformations, including skull hypoplasia, hypotension, and death. In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus.</p>

出典	記載内容
	<p>In patients taking Tekturna during pregnancy, perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. Fetal testing may be appropriate, based on the week of gestation. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe infants with histories of in utero exposure to Tekturna for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria or hypotension occur in neonates with a history of in utero exposure to aliskiren, support blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and substituting for disordered renal function.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In developmental toxicity studies, pregnant rats and rabbits received oral aliskiren hemifumarate during organogenesis at doses up to 20 and 7 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on body surface area (mg/m²), respectively, in rats and rabbits. (Actual animal doses were up to 600 mg/kg/day in rats and up to 100 mg/kg/day in rabbits.) No teratogenicity was observed; however, fetal birth weight was decreased in rabbits at doses 3.2 times the MRHD based on body surface area (mg/m²). Aliskiren was present in placentas, amniotic fluid and fetuses of pregnant rabbits.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of aliskiren in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including hypotension, hyperkalemia and renal impairment in nursing infants, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with Tekturna.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等」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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国添付文書（2020年6月）	<p>Pediatric Use</p> <p>Tekturna is contraindicated in patients less than 2 years of age.</p> <p>Tekturna is indicated for treatment of hypertension in pediatric patients 6 years of age and older weighing 50 kg or more. The safety and effectiveness of aliskiren have been established in pediatric patients 6 years of age and older weighing 20 kg or more, but Tekturna is not approved in patients 6 years of age and older weighing 20 kg to less than 50 kg because of the lack of an appropriate dosage form. Use of Tekturna in pediatric patients 6 years and older is supported by evidence from a pharmacokinetic trial and two randomized, double-blind clinical trials in pediatric patients with hypertension 6 years to 17 years of age weighing 20 kg or more.</p> <p>The safety and effectiveness of Tekturna have not been established in pediatric patients younger than 6 years of age and patients less than 20 kg. Avoid use in patients 2 years to less than 6 years and patients weighing less than 20 kg due to the limited information about aliskiren metabolism and exposures in this age group. No data are available in pediatric patients weighing less than 20 kg or in pediatric patients with a glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m².</p>

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

