

(新聞発表用)

1	販 売 名	ラジレス錠 150mg
2	一 般 名	アリスキレンフマル酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 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) 含有
5	用 法 ・ 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。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	添付文書(案)は別紙として添付 取扱区分: 新有効成分含有医薬品 本剤は, 高血圧症を効能効果とする直接的レニン阻害剤である。

日本標準商品分類番号	872149
------------	--------

貯法:

室温保存

(【取扱い上の注意】の項参照)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

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

ること

直接的レニン阻害剤

処方せん医薬品

(注意 - 医師等の処方せん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

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2007年 3月



【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. シクロスポリンを投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

品名	ラジレス錠150mg		
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)		
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、二酸化鉄、酸化鉄		
性状	うすい赤色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NVR IL		
大きさ (約)	直径: 11.2mm 厚さ: 4.1mm 質量: 0.357g		

【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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の空腹時投与は、食後投与に比べてCmax及びAUCがそれぞれ約3.9倍及び約2.2倍高くなるため、本剤服用時期を患者ごとに空腹時又は食後のいずれかに規定し、可能な限り毎日同じ条件で服用すること。(「2. 重要な基本的注意」(3)の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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 [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本剤を投与したデータはない。これらの

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ので、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。]

- (2) 高カリウム血症の患者 [高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、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。また、レニン-アンジオテンシン系阻害薬併用時、腎機能障害及び糖尿病の患者、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するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。]
- (3) 腎機能障害のある患者 [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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。]
- (4) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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、高用量の利尿薬の投与を受けている患者、嚴重な減塩療法中の患者) では、本剤の投与によって、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) 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。
- (3) 本剤の空腹時投与は、食後投与に比べてCmax及びAUCがそれぞれ約3.9倍及び約2.2倍高くなるため、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)
- (4) 本剤はバイオアベイラビリティが低く個体間変動が大きいので、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。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。(【薬物動態】の項参照)

3. 相互作用

(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
シクロスポリン (サンディミュン、ネオール等)	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Cmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のPgpを介した排出がシクロスポリンにより抑制されると考えられる。

(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Cmaxが49%、AUCが28%低下した。 ²⁾	機序は不明である。
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Cmax及びAUCがそれぞれ約1.5倍に上昇した。 ³⁾	本剤のPgpを介した排出がアトルバスタチンにより抑制されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	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

4. 副作用

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%)、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%)、血中尿酸増加20例(2.3%)等であった。

(1) 重大な副作用

血管浮腫(頻度不明^{注)})：顔面、口唇、咽頭、舌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。

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

(2) その他の副作用

	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	血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加	—
神経系障害	頭痛	—
胃腸障害	下痢	—
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	—	発疹
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	—
その他	CK(CPK)増加	血中カリウム増加

5. 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〕

6. 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受容体拮抗薬並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、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薬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薬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。〕

7. 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)。

8. 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。

9. 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、更には穿孔を起こ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)

服用時：本剤の薬物動態は食事の影響を受けるため、毎日同じ条件で服用するよう注意を与えること。〔【薬物動態】の項参照〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人男子に本剤150及び300mgを単回経口投与(空腹時)したとき、アリスキレンは速やかに吸収され、血漿中薬物濃度は投与後1.5時間(中央値)で最高濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは300mg投与まで投与量の増加にほぼ比例して増大し、平均消失半減期は約33.5～37.0時間であった。⁴⁾
- (2) 健康成人男子に本剤300mgを1日1回7日間反復経口投与(空腹時)したとき、投与5～7日後に定常状

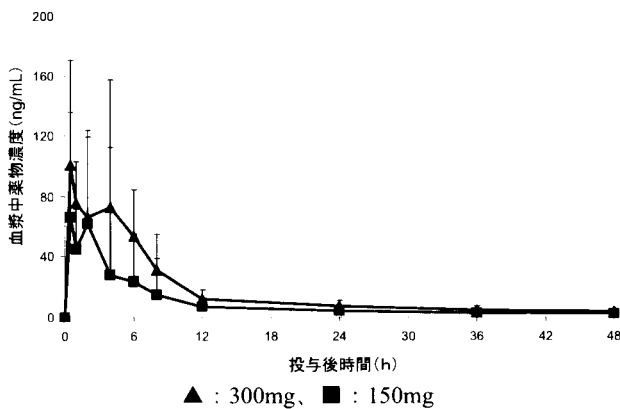
態に達し、単回投与と比べ約2倍の累積が認められた。⁵⁾

- (3) 健康成人男子に本剤150mgを食後に反復経口投与したときのCmax及びAUCは、空腹時投与に比べ、それぞれ75%及び55%低下した。また、食後投与ではTmaxは延長した。⁶⁾
- (4) 本剤の絶対バイオアベイラビリティは約2~3%であった。健康成人(空腹時)の個体内変動の変動係数(CV%)はCmaxで53%、AUCで34%であり、個体間変動のCV%はCmaxで76%、AUCで54%であった。^{7,8)} (外国人のデータ)

健康成人男子に本剤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	Cmax (ng/mL)	Tmax (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

n = 6、平均±標準偏差、* : 中央値(範囲)



健康成人男子に本剤を単回経口投与したときの平均血漿中薬物濃度推移(空腹時)(平均値+標準偏差、n=6)

2. 分布⁹⁾

ヒトにおける本剤の血漿蛋白結合率は約50%であった。*in vitro*試験では10~500ng/mLの濃度で、濃度依存性は認められなかった。

3. 代謝・排泄^{10,11)}

健康成人にアリスキレンの¹⁴C標識体300mgを単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中には主として未変化体が存在し、投与後168時間までに、投与量の約0.6%が尿中に、約91%が糞中に排泄された。アリスキレンを経口投与したとき、ほとんど体内で代謝を受けないが、代謝には主にCYP3A4が関与した。

(外国人のデータ)

4. 薬物間相互作用(Pgp阻害作用を有する薬剤との薬物間相互作用)

(1) シクロスポリン¹⁾

健康成人にシクロスポリン200mg又は600mgと本剤75mgを併用投与(空腹時)したとき、アリスキレンのCmaxは約2.5倍、AUCは約5倍増加した。

(外国人のデータ)

(2) アトルバスタチン³⁾

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Cmax及びAUCは約1.5倍増加したが、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。

(外国人のデータ)

(3) ケトコナゾール(経口剤は国内未発売)³⁾

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Cmax及びAUCは約1.8倍増加した。

(外国人のデータ)

5. 患者背景の影響

(1) 腎機能障害患者での試験¹²⁾

腎機能障害患者(軽症~重症)に本剤300mgを経口投与(空腹時)したとき、アリスキレンの暴露量(Cmax及びAUC)は、単回投与及び定常状態において、健康被験者の約0.8~2.3倍であり、暴露量と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった。

(外国人のデータ)

(2) 肝機能障害患者での試験¹³⁾

肝機能障害患者(軽症~重症)に本剤300mgを経口投与(空腹時)したとき、軽症、中等症及び重症肝機能障害患者との間に薬物動態パラメータの差は認められなかった。また、健康被験者と比較して薬物動態パラメータに差は認められなかった。

(外国人のデータ)

(3) 高齢者での試験¹⁴⁾

65歳以上の外国人高齢者に本剤300mgを単回経口投与(空腹時)したとき、アリスキレンの暴露量(Cmax及びAUC)は、外国人非高齢者(18~45歳)の約1.3~1.6倍であった。消失半減期には年齢による差はみられなかった。高齢者において暴露量が増加する傾向が認められたものの、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。

(外国人のデータ)

6. 薬力学的効果¹⁵⁾

軽症から中等症の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。

【臨床成績】

(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	食前投与	投与量 (1日1回)	症例数	トラフ時平均坐位血圧の変化 ²³⁾ (単位: mmHg)	
					収縮期	拡張期
軽症から中等症の本剤治療 ⁶⁾	8週間	食前	300mg/日	113	14.09(1.18)	10.72(0.75)
本剤治療 ⁶⁾			150mg/日	112	8.72(1.18)	7.75(0.76)
(用量依存的)			プラセボ	115	2.85(1.17)	3.26(0.75)
軽症から中等症の本剤治療 ⁷⁾	8週間	不問	150mg/日	302	10.4(0.72)	8.9(0.49)
本剤治療 ⁷⁾			プラセボ	156	2.0(0.99)	3.0(0.69)
軽症から中等症の本剤治療 ⁸⁾	8週間	不問	75~300mg/日	40	13.9±16.57	11.6±9.73
重症 ⁹⁾						
重症 ¹⁰⁾	8週間	不問	150~300mg/日	39	20.6±11.97	12.9±10.43

注) 用量設定試験、検証試験: 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)、その他の試験: 平均値±標準偏差

(2) 長期投与試験²⁰⁾

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、利尿薬若しくはカルシウム拮抗薬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)²¹⁾

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。

(外国人のデータ)

(4) 休業期における血圧推移¹⁶⁾

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週間休業し、血圧推移を検討した結果、休業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週間休業後の血圧が、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。

【薬効薬理】

アリスキレンは、直接的レニン阻害薬であり、レニン-アンジオテンシン系(RAS)サイクル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アンジオテンシンIへの変換を遮断し、PRA、アンジオテンシンI及びアンジオテンシンIIの濃度を低下させ、持続的な降圧効果を発揮する。

1. ヒトレニン選択的阻害作用^{22, 23)}

アリスキレンは、ヒト遺伝子組換えレニンを強力に阻害したが(IC₅₀値; 0.6nM)、ヒトアスパラギン酸プロテイナーゼ及びHIV-1プロテイナーゼに対する阻害作用は、IC₅₀値として5,000nM以上であった。ヒト以外の動物種のレニンに対する阻害作用(IC₅₀値)は、マーモセット(2nM)とマウス(4.5nM)において比較的強力であった。

2. 降圧作用

(1) 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)における降圧作用²⁴⁾

アリスキレンの降圧効果は速やかに発揮され、かつ用量依存的であった。また、10日間連続して反復経口投与したときの降圧作用は、減弱又は増強等の変動なしに安定して発揮された。

(2) 重度低ナトリウム処置マーモセットにおける降圧作用²⁵⁾

アリスキレンの降圧効果は速やかに発揮され、かつ用量依存的であった。血漿中レニン活性は、アリスキレン投与後ほぼ完全に阻害され、その持続時間は用量に依存して延長した。

(3) 自然発症高血圧ラット(SHR)における降圧作用²⁵⁾

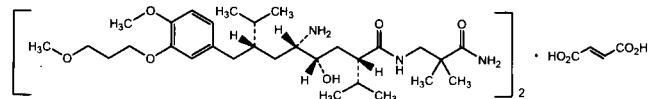
アリスキレンを2週間連続皮下投与したとき、用量依存的な降圧作用が認められた。

(4) 併用効果²⁵⁾

SHRにアリスキレンとともにバルサルタン、もしくはベナゼプリルを併用投与したとき、降圧作用の増強が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: アリスキレンフマル酸塩 (Aliskiren Fumarate)

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

分子式: 2C₃₀H₅₃N₃O₆ · C₄H₄O₄

分子量: 1219.59

性状: 白色~微黄白色の粉末である。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。

【取扱い上の注意】

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。

【包装】

ラジレス錠150mg 100錠 (PTP) 140錠 (PTP)
500錠 (PTP) 700錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料: 外国人健康成人におけるシクロスポリンとの薬物間相互作用
- 2) Vaidyanathan, S. et al. : Cardiovasc. Ther. 26(4), 238, 2008
- 3) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(11), 1323, 2008
- 4) 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
- 5) Vaidyanathan, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 62(6), 690, 2006
- 6) 社内資料: 日本人健康成人男子における食事の影響
- 7) 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
- 8) 社内資料: 生物学的同等性

- 9) 社内資料: *In vitro*における血球移行及び蛋白結合
- 10) Waldmeier, F. et al.: *Drug. Metab. Dispos.* 35(8), 1418, 2007
- 11) Vaidyanathan, S. et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 47(8), 515, 2008
- 12) Vaidyanathan, S. et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 46(8), 661, 2007
- 13) Vaidyanathan, S. et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 47(2), 192, 2007
- 14) Vaidyanathan, S. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 47(4), 453, 2007
- 15) 社内資料: 高血圧患者における薬物動態及び薬力学
- 16) Kushiro, T. et al.: *Hypertens. Res.* 29(12), 997, 2006
- 17) 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
- 18) 社内資料: 腎機能障害を伴う日本人高血圧患者に対する安全性、有効性及び薬物動態
- 19) 社内資料: 重症高血圧患者に対する安全性及び有効性
- 20) Kushiro, T. et al. : *Hypertens. Res.* 32(3), 169, 2009
- 21) Oh, B. H. et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.* 49(11), 1157, 2007
- 22) Wood, J. M. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308(4), 698, 2003
- 23) 社内資料: レニンに対する阻害作用
- 24) 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
- 25) Wood, J. M. et al.: *J. Hypertens.* 23(2), 417, 2005

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30