

ラジレス錠 150mg

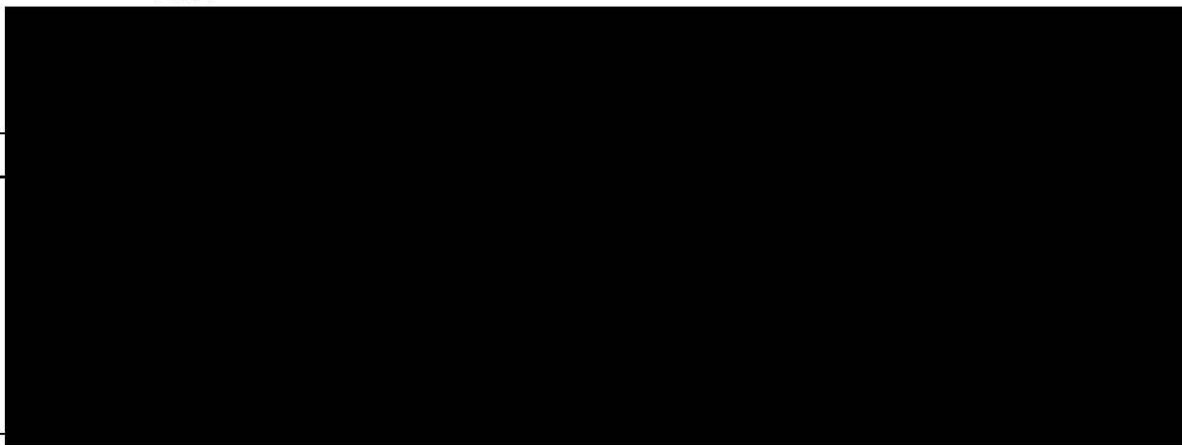
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
ノバルティス ファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用する
ことはできません。

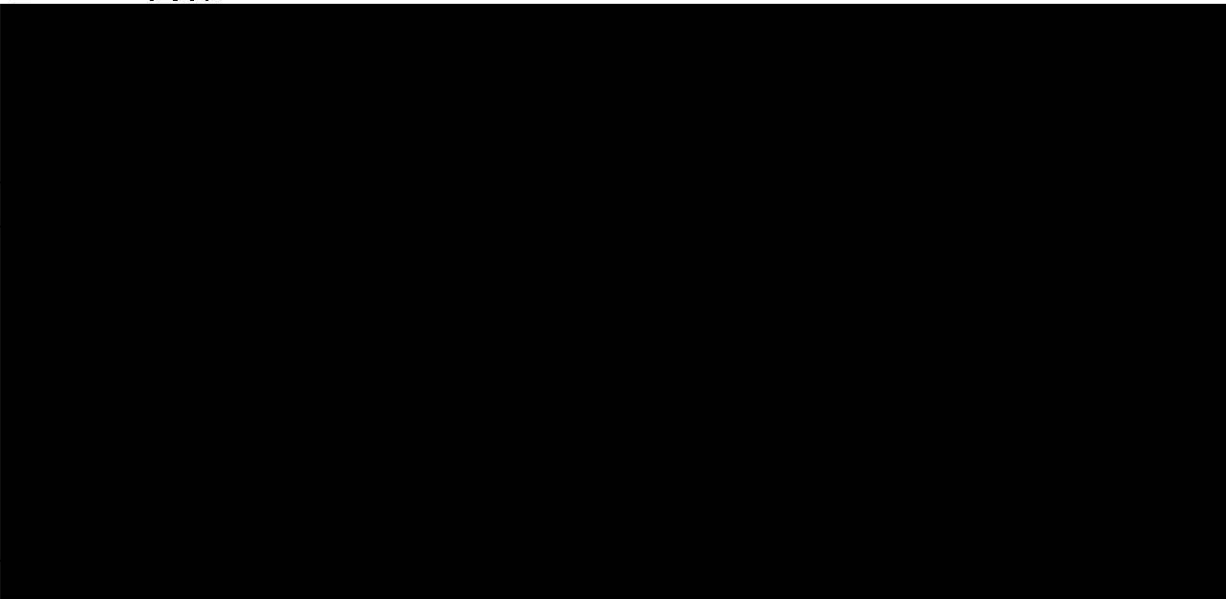
ノバルティス ファーマ株式会社

1.4 特許状況

1 特許



2 商標



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
表一覧	2
図一覧	2
1 起原又は発見の経緯	3
2 高血圧症について	6
2.1 定義，診断基準及び患者数	6
2.2 高血圧に対する治療の現状と問題点	7
2.3 本剤の治療上の位置付け	8
3 開発の経緯	8
3.1 品質に関する試験	8
3.1.1 製造方法，構造決定及び物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法	8
3.1.2 安定性試験	9
3.2 非臨床に関する試験	9
3.3 外国における臨床試験	12
3.4 国内における臨床試験	13
4 特徴及び有用性	21
4.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	21
4.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	21
5 まとめ	23
6 参考文献	23

表一覧

Table 1-1	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 RAS 構成バイオマーカーの変動	5
-----------	--	---

図一覧

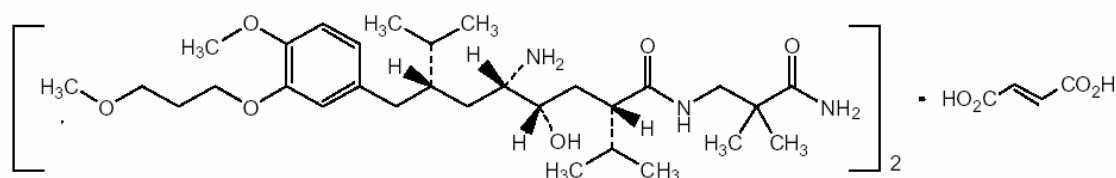
Figure 1-1	アリスキレンの構造式	3
Figure 1-2	レニン - アンジオテンシン系 (RAS) と各降圧薬の作用部位	4
Figure 3-1	開発の経緯図	19

1 起原又は発見の経緯

ラジレス錠はアリスキレンフマル酸塩（アリスキレン）を有効成分とする経口降圧薬であり、レニン-アンジオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）サイクル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。今回、国内及び外国で実施した臨床試験により、高血圧患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、高血圧治療薬としてアリスキレン（ラジレス錠 150 mg）の新規承認申請を行う。

本剤の有効成分であるアリスキレンは、1994 年に Ciba-Geigy 社（現ノバルティス ファーマ社）が合成したオクタンアミド化合物（Figure 1-1）の経口投与可能なレニン阻害薬である。

Figure 1-1 アリスキレンの構造式



血圧を直接規定するのは血管抵抗と心拍出量であり、血圧に直接関与する臓器は血管、心臓、腎臓である。これら臓器は、交感神経を中心とした自律神経系調節、RAS に代表される血管作動物質を中心とした体液性調節、腎臓における水・ナトリウムバランス調節によって相互作用を繰り返しながらフィードバック・ループを形成し血圧を調整している。

現在、高血圧治療薬として、カルシウム拮抗薬（Ca 拮抗薬）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme, ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker, ARB）、利尿薬、 β 遮断薬、及び α 遮断薬が主として用いられている。これら既存の薬剤の作用機序は、Ca 拮抗薬は血管平滑筋の細胞外から細胞内へ入る Ca^{2+} を抑制して血管拡張をもたらす、ACE 阻害薬はアンジオテンシン II（angiotensin II, Ang II）の産生を抑える、ARB は Ang II の作用を受容体レベルで抑える、利尿薬は腎臓からナトリウム・水排泄を促進させる、交感神経抑制薬は交感神経系を中枢あるいは末梢で抑制する、血管拡張薬は末梢血管に直接作用して血管を拡張させる、などである。

RAS は、血圧調節と体液・電解質のホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしているシステムである。肝臓や脂肪細胞で作られたアンジオテンシノーゲンは、腎臓より分泌されるレニンにより切断され、アンジオテンシン I（angiotensin I, Ang I）となる。Ang I は不活性であるが、ACE により活性化された Ang II に変換される。Ang II は血管に存在するアンジオテンシン II タイプ 1 受容体（angiotensin II type 1 receptor, AT_1 受容体）を活性化することにより、血管収縮、副腎皮質の刺激によるアルドステロンの生成・分泌と水・ナトリウムの再吸収促進、末梢ノルアドレナリン放出の増大、血管平滑筋細胞の増殖、腎血流量の低下などの作用を示す。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

また、近年、心臓・血管・脳・腎などでも独立した組織 RAS が確認され、心血管系においては細胞の肥大・増殖の促進などリモデリングに関与することも知られており、Ang II は、それらの組織 RAS においても作用し、炎症及び線維症などを促進させ心血管リモデリングや臓器障害をもたらす。

既存の ACE 阻害薬や ARB は、いずれも RAS に作用する薬剤であり、ACE 阻害薬は Ang I を Ang II に変換する酵素の ACE を阻害することで、また ARB は Ang 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 Ang II の産生は阻害せず、また、ARB の場合も Ang II の AT₁ 受容体への作用は遮断するが、Ang II は増加させるため、ACE 阻害薬及び ARB では RAS を完全には抑制できない。さらに、ACE 阻害薬や ARB は、腎臓からのレニンの分泌を抑制する負のフィードバックの作用が減弱し、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。一方、RAS サイクルの起点に位置する酵素のレニンを阻害するレニン阻害薬は、Ang I 以降の Ang II などのすべてのアンジオテンシンペプチドの生成を抑制し、RAS サイクル全体を抑制することが期待できる（Figure 1-2, Table 1-1）。

Figure 1-2 レニン - アンジオテンシン系（RAS）と各降圧薬の作用部位

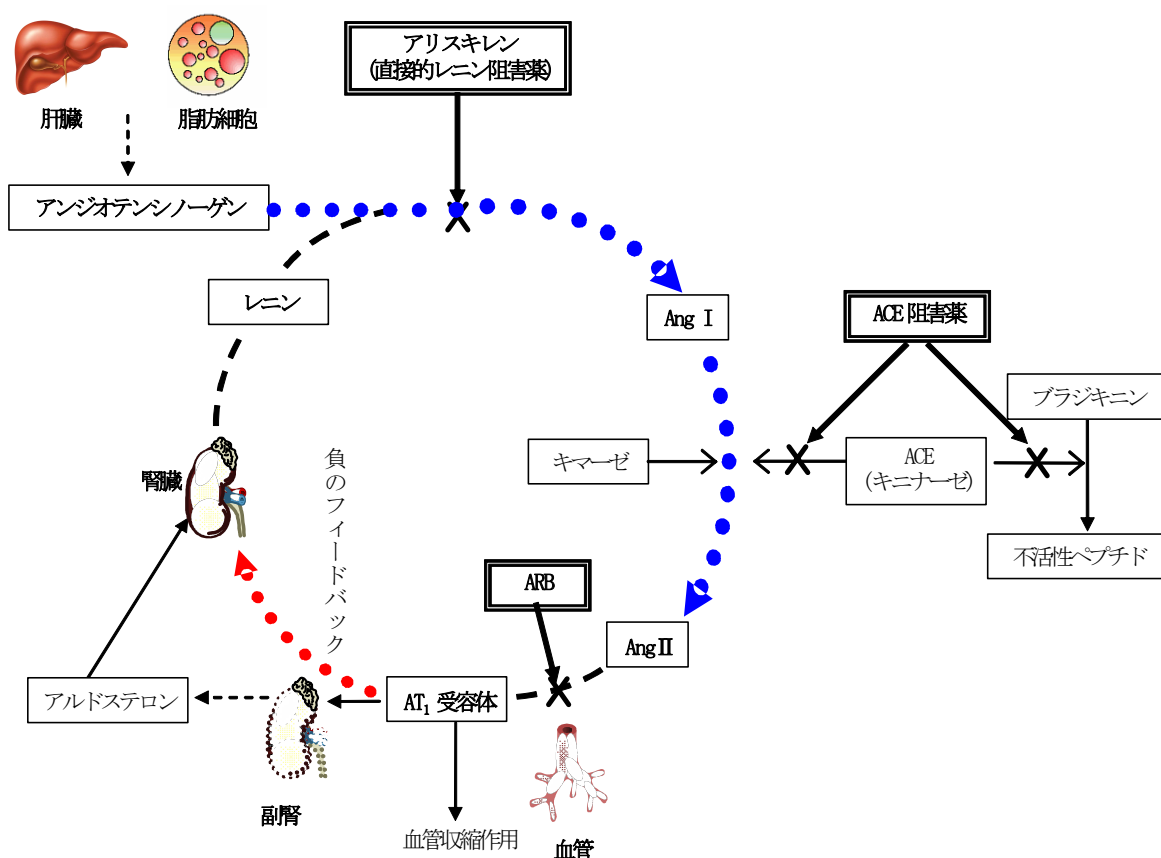


Table 1-1 直接的レニン阻害薬、ACE 阻害薬及び ARB の投与により予測される主な RAS 構成バイオマーカーの変動

	直接的レニン阻害薬	ACE 阻害薬	ARB
血漿中レニン濃度	↑	↑	↑
PRA	↓	↑	↑
血漿中 Ang I 濃度	↓	↑	↑
血漿中 Ang II 濃度	↓	↓	↑

↑：増加， ↓：減少

(Azizi, et al 2006)より改変

レニン阻害薬は、ACE 阻害薬や ARB が開発される以前から開発が試みられていた薬剤である。1980 年頃より、レニン阻害活性を有する基質類似ペプチドが血圧を低下させることが報告され、1980 年後半には分子量が小さく、強力なレニン阻害活性を有する経口投与が可能な非ペプチド性の化合物が合成された。しかし、それらのいずれも、バイオアベイラビリティが低い、血圧低下作用が弱い、効果の持続時間が短い、合成コストが高いなど多くの問題点があり、開発は成功しなかった (Frampton, et al 2007, 浦田 2007, 日和田 2007)。

Ciba-Geigy 社は、経口投与可能かつ降圧効果の優れたレニン阻害薬を見い出すべく研究を進めた。Rahuel らは X 線構造解析によって、ヒト遺伝子組換えレニン活性中心部への化合物の結合状態を詳細に検討し、レニン阻害作用を有する多数のオクタンアミド化合物を合成した (Rahuel, et al 2000)。その中から、ヒトレニンに特異的な活性中心部のサブポケットに入り込む構造を持つアリスキレンが見い出された。アリスキレンは、ヒト遺伝子組換えレニンに対する酵素活性阻害作用が非常に強力であり、一方、同じプロテイナーゼに属する他の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極めて軽微であった。このようなアリスキレンの酵素特異性の高さは、レニン以外の酵素が活性中心部にサブポケットを有していないことによると考えられている (Wood 2003)。

その後、非臨床試験として薬理、薬物動態、及び毒性試験を実施した。薬理試験では、各種の高血圧モデル動物で、経口投与による迅速かつ持続的な降圧効果が確認され、薬物動態試験では長い半減期が確認された。これらは、前述の経口投与時の血圧低下作用が弱く効果の持続時間が短いという、アリスキレンが見い出される以前に開発が試みられたレニン阻害薬の問題点を克服するものであった。また、毒性試験では良好な忍容性が確認された。

上記に加え、薬理試験において、ARB や ACE 阻害薬との明らかな併用効果、重度の実験的高血圧に伴う腎臓及び心臓の障害に対する保護効果が確認されたことから、従来の降圧薬とは異なる新規の薬剤としてアリスキレンを開発することとした。

2 高血圧症について

高血圧症とは、血圧値が慢性的に正常範囲を超えている病態のことで、原因を特定できない本態性高血圧症と、特定の疾患を原因として二次的に発症する二次性高血圧症とに分類される。本態性高血圧症の成因は不明であるが、遺伝的素因の関与に加え、食塩過剰摂取、肥満、運動不足、精神的ストレスなどの環境因子が関与すると考えられている。高血圧患者の 90%以上は本態性高血圧症である。

高血圧症は自覚症状が無いことが多いが、高血圧状態が長期に持続すると、心臓の働きに負荷をかけ、標的となる身体中の血管や臓器が致死的な障害を受け、最終的に死亡に至る。コホート研究（[健康日本 21 企画検討会](#)，[健康日本 21 計画策定検討会 2000](#)，[Asia Pacific Cohort Studies Collaboration 2003](#)）やメタアナリシス（[Prospective Studies Collaboration 2002](#)）の結果から、高血圧は、脳卒中、心筋梗塞などの心血管病の発症率及び死亡率との関連が強いことが分かっており、心血管病発症の重要な危険因子のひとつとされている。

2.1 定義、診断基準及び患者数

日本では日本高血圧学会より高血圧における標準的な診断基準や診療方針を定めた「高血圧治療ガイドライン 2004（JSH2004）」（[日本高血圧学会 2004](#)）が発行され、収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上を高血圧と定義し、降圧薬治療の対象としている。目標血圧値は若年・中年者で 130/85 mmHg 未満、高齢者で 140/90 mmHg 未満、糖尿病や腎障害合併患者で 130/80 mmHg 未満としており、厳格な血圧コントロールを求めている。世界保健機関/国際高血圧学会ガイドライン 2003（WHO/ISH2003）（[World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group 2003](#)），米国合同高血圧委員会第 7 次報告（JNC7）（[Chobanian, et al. 2003](#)）や欧州高血圧学会/欧州心臓病学会高血圧ガイドライン 2007（ESH-ESC2007）（[The Task Force for the Management of Arterial Hypertension 2007](#)）でもほぼ同じ目標血圧値が設定されている。

日本国内の高血圧の総患者数（継続的な治療を受けていると推測される患者数）は 780 万 9000 人に上り、性別でみると、男性 312 万 6000 人、女性 469 万 1000 人と、女性が男性の 1.5 倍以上となっている（[平成 17 年患者調査](#)）。しかし、この数値は実際に治療を受けている患者数であり、未治療の患者数と併せると推定 3 千数百万人に及ぶといわれている。また、年代別では、高血圧有病者が 50%を超えるのは、男性で 50 代（59.5%），女性では 60 代（57.6%）であるが、70 歳以上になると、男性では 71.7%が、女性では 73.5%が高血圧であるとされている（[平成 17 年国民健康・栄養調査結果の概要](#)）。平成 17 年患者調査での 3 年前の調査との比較では、総患者数が 11.8%増加していることが示されているように、今後、高齢化が進むに伴いさらに高血圧患者が増加することが予測される。

2.2 高血圧に対する治療の現状と問題点

高血圧治療の目的は、高血圧状態を是正することにより標的臓器障害の発症予防と生命予後の改善を図ることである。

高血圧の発症、進展には、遺伝的素因と環境因子が複雑にからみ合っているため、環境因子の多くを占めている生活習慣の修正（食塩制限、適正体重の維持、運動、禁煙など）が重要である。しかし、生活習慣の修正のみによって目標血圧レベルに到達できる患者は少なく、大部分の患者には薬物療法が必要となる。

JSH2004 では、年齢、個々の患者の血圧レベル、心血管病に対する危険因子の有無、臓器障害の有無、及び心血管病の有無、並びに各薬剤の薬理効果と予測できる副作用を考慮し、個々の患者に適した降圧薬を選択し、厳格な血圧コントロールを行うよう求めている。

現在、日本における高血圧に対する薬物療法として、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬が主として用いられている。しかしながら、国内で実施した大迫研究では、降圧薬で治療中の高血圧患者の約半数が外来時血圧並びに家庭血圧のいずれも血圧コントロールが不十分であったことが報告されており（Hozawa, et al 2002），家庭血圧を用いて降圧薬治療状況を調査した J-HOME 研究でも同様の結果が報告されている（Ohkubo, et al 2004）。また、J-HOME 研究では降圧薬 1 剤のみで治療されていた高血圧患者は約 49%，2 剤併用が約 35%，3 剤以上の併用が約 16%であったと報告しており、臨床の場では、複数の降圧薬を併用してもなお目標血圧値以下に血圧がコントロールされていない患者が多いのが現状である。

近年、早朝から午前中の時間帯での心筋梗塞や脳卒中などの心血管病が他の時間帯よりも高頻度で発現していることが報告され、早朝血圧の急激な上昇（morning surge）が心血管病発症の原因のひとつであると考えられている（Cohen, et al 1997, Elliott 1998, Weber 2002, Kario, et al 2003）。近年開発されたほとんどの降圧薬の用法は 1 日 1 回投与であるが、血圧日内変動からみて早朝血圧の急激な上昇に対する抑制効果が明らかでないものもあり、24 時間を通して確実に安定した降圧作用を示す降圧薬が望まれている。また、適切な血圧コントロールがなされない要因のひとつとして、飲み忘れや自らの判断で減量あるいは未服薬とする服薬遵守の不良があげられる。これらの服薬遵守不良の患者では、1 日 1 回の用法の降圧薬の場合、次の服薬まで 48 時間以上も無投薬の状態になることも想定される。降圧効果が長時間持続しない降圧薬の場合は、服薬遵守不良により次の服薬まで長時間高血圧状態に曝されることになるため、心血管病のリスクを高める可能性があり非常に危険である。このため、飲み忘れや治療中断となっても、降圧作用が長時間持続し、血圧値の戻りが緩徐で血圧の急激な上昇が無いといった特徴を有する降圧薬は有用性が高いと考える。

既存の降圧薬の安全性に関しては、Ca 拮抗薬では動悸や下肢の浮腫、ACE 阻害薬では咳嗽や血管浮腫、 α 遮断薬では起立性低血圧、利尿薬では尿酸上昇や低カリウム血症など、各薬剤の薬理作用に起因すると考えられる特有の副作用が認められ、治療継続が困難であったり、薬効を最

大化するための増量ができない場合がある。これも血圧コントロールを不良にする一因となっている。このため、副作用が少なく、長期にわたって良好な忍容性を示す降圧薬が望まれている。

これまで述べたように、臨床の現場では有効性、安全性の双方の問題から、降圧目標を達成することは容易ではないのが実状であり、高齢化の進む中、高血圧によりもたらされる脳血管障害、心血管障害、腎障害は、本邦のみならず全世界的にも医療経済上の大きな問題となっている(Seeley, et al 2007)。

2.3 本剤の治療上の位置付け

高血圧治療薬としての本剤の位置付けは、高血圧患者に対する第一次薬の降圧薬と考えられる。

アリスキレンは RAS サイクルの起点に位置する酵素のレニンを直接的に阻害するという新規の作用機序を有する薬剤であり、その薬理学的及び薬物動態学的特徴から、1 日 1 回投与で速やかにかつ 24 時間以上にわたる持続的な降圧効果が期待できる。また、酵素特異性が高いためレニン以外の基質の分解を抑制することによる有害な作用が生じにくいことが期待できる。

RAS に作用する薬剤としては、既に ACE 阻害薬や ARB があり、いずれも適応範囲の広い第一次薬として国内外で汎用され、また、近年の大規模臨床試験よりそれらの臓器保護効果が証明されてきている。アリスキレンは、既存の RAS に作用する薬剤とは異なり、RAS サイクルの起点に位置する酵素のレニンを直接的に阻害することで、Ang I と Ang II の生成が阻害され、ACE 経路及び非 ACE 経路によるすべてのアンジオテンシンペプチドの生成が抑制される。そのため、ACE 阻害薬や ARB と同等若しくはそれら以上の降圧効果や臓器保護効果が期待でき、さらには既存の降圧薬と作用機序が異なるため、ACE 阻害薬、ARB、及びその他のクラスの降圧薬とアリスキレンとの併用効果が期待できる。

これらのことから、本剤は有効性、安全性の両面から、高血圧治療の第一次薬として有用な薬剤と考えられ、さらには、従来の降圧薬による治療では血圧コントロール不十分な患者に対して、既存薬への追加あるいは併用が容易な薬剤であり、高血圧治療の選択の幅を広げることができる薬剤と考えられる。

3 開発の経緯

アリスキレンは 1994 年に Ciba-Geigy 社で創製され、1994 年に Speedel 社（スイス）に導出され初期の開発が進められた。その後、2000 年よりノバルティス ファーマ社が開発を引き継いだ。開発の経緯図を Figure 3-1 に示した。

3.1 品質に関する試験

3.1.1 製造方法、構造決定及び物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法

原薬に関する試験は、当初、Ciba-Geigy 社及び Speedel 社で行われ、2000 年以降はノバルティス ファーマ社で継続された。原薬の化学構造の確認、物理化学的性質の解明が実施された。規

格及び試験方法については、ICH で合意された各種ガイドラインに準拠して試験が実施され、その成績に基づき設定された外国における規格及び試験方法を国内の記載要領に従って整備した。

製剤に関する試験は、当初 Speedel 社で行われたが、その後ノバルティス ファーマ社で行われた。経口投与可能な製剤の開発を目的として、錠剤としての開発が行われ、ノバルティス ファーマ社では 75 mg, 150 mg, 及び 300 mg の 3 製剤を開発したが、本邦では 150 mg 錠を申請することとした。規格及び試験方法については、ICH で合意された各種ガイドラインに準拠して試験が実施され、その成績に基づき設定された外国における規格及び試験方法を国内の記載要領に従って整備した。

3.1.2 安定性試験

原薬及び製剤の安定性試験は、すべて ICH ガイドラインに従って外国で実施された。原薬は長期保存試験及び加速試験の成績から、室温保存時のリテスト期間を 30 ヶ月とした。また、製剤については、長期保存試験及び加速試験の成績から有効期間は室温保存で 36 ヶ月とした。

3.2 非臨床に関する試験

薬理試験は、Ciba-Geigy 社、Speedel 社、及びノバルティス ファーマ社で 19 年より 20 年にかけて、効力を裏付ける薬理試験、安全性薬理試験が実施された。

アリスキレンは、他の動物種に比し、ヒト遺伝子組換えレニンに対し最も強力な阻害作用を示した (IC_{50} (nM) : ヒト 0.6, マーモセット 2, ラット 80, イヌ 7)。また、同じプロテイナーゼに属する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極めて軽微であり (IC_{50} (nM) : レニン 0.6, カテプシン D 5000, カテプシン E >10000, ペプシン >10000, HIV-1 プロテイナーゼ >10000), レニン阻害作用は強力かつ特異的であると考えられた。

重度低ナトリウム処置マーモセットモデルにおいて、アリスキレン 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1.5 及び 3 時間後に PRA は完全に阻害され、アリスキレンの投与量を増加したとき、PRA の阻害はさらに延長された。

腎血管性高血圧モデル (2K1C) マウス及び体液貯留性高血圧モデル (1K1C) マウスにおいても PRA 阻害作用が示された。また、dTGR (ヒトレニン及びヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を過剰発現させたダブルトランスジェニックラット) にアリスキレン 3 mg/kg/日を持続皮下投与したとき、血清 Ang I 生成量とともに腎組織中の Ang I 及び Ang II 含量も低下した。

dTGR, 重度及び軽度低ナトリウム処置マーモセット, SHR (高血圧自然発症ラット), 2K1C 及び 1K1C 高血圧マウス, 及びマウスレニン遺伝子 (mRen-2) を導入したトランスジェニックラット (糖尿病性高血圧 mRen-2 ラット) のいずれの病態モデルにおいても、アリスキレンは降圧効果を示した。dTGR を用いた試験において、アリスキレンの経口投与による降圧効果の出現は迅速であり (投与後 15 分以内), また、用量依存的な平均動脈圧の減少と作用持続時間の延長

がみられ、最高用量（100 mgEq/kg）ではベースラインまでの回復に 48 時間を要した。アリスキレンと他の RAS を抑制する薬剤との併用効果については、SHR を用いて皮下投与で検討され、アリスキレン 30 mg/kg/日とバルサルタン 1 mg/kg/日若しくはアリスキレン 30 mg/kg/日とベナザプリル 1 mg/kg/日を併用投与したときの降圧効果は、それぞれの単独投与時と比べ、明らかな併用効果がみられた。

5.5 週齢の dTGR にアリスキレン 3 mg/kg/日を 2 週間皮下投与し、その後 3 週間休薬した計 5 週間の血圧及びアルブミン尿の変化を検討した結果、アリスキレン投与群の血圧上昇とアルブミン尿排泄は、2 週間の投与期間中完全に阻止された。アリスキレンの投与を中止すると、10.5 週齢における血圧は無処置 dTGR 群の 7.5 週齢と同程度のレベルまで上昇したが、アルブミン尿排泄は無処置 dTGR 群の 64%の上昇にとどまった。実験終了後の血漿アリスキレン濃度は定量限界未満であったが、腎アリスキレン濃度は、ヒトレニンに対する IC₅₀ 値を上回るレベルであった。アリスキレンは、dTGR において、降圧効果のみならず、アルブミン尿抑制、血清クレアチニン正常化、左心室肥厚及び拡張期心機能障害の抑制などの臓器保護効果を示し、また、糖尿病性高血圧 mRen-2 ラットにおいてもアルブミン尿排泄の抑制がみられた。アリスキレンの腎内分布を正常血圧ラットを用いて検討したところ、単回静脈内投与したとき、アリスキレンは糸球体、腎細動脈などに局在することが示された。

安全性薬理試験では、中枢神経系、腎臓及び呼吸器系、及び心循環器系に対する有意な影響はみられなかった。

薬物動態試験は、Ciba-Geigy 社、Speedel 社、及びノバルティス ファーマ社で 19[]年より 20[]年にかけて実施された。アリスキレンの吸収、分布、代謝及び排泄は、マウス、ラット、ウサギ、マーモセット、及びヒトにおいて検討された。アリスキレンの経口投与後の吸収は速やかで、変動は大きかった。また、絶対バイオアベイラビリティはいずれの種でも 3%以下であった。アリスキレンの静脈内投与の半減期は、ラットでは約 23 時間、マーモセットでは約 29 時間であった。アリスキレンの生体内変化は、ヒトを含めて検討されたすべての種で類似しており、最も多くみられる構成成分は未変化体であった。アリスキレンは主として糞中に排泄され、胆汁排泄が高いことが示された。また、妊娠ウサギにおいてアリスキレン若しくはその代謝物の胎児への曝露及び胎盤への移行が、授乳中ラットにおいて乳汁への排泄が認められた。

薬物間相互作用については、臨床用量におけるアリスキレン濃度においては、CYP450 酵素の活性は阻害されないと考えられ、また、アリスキレンと併用薬のたん白結合を介した薬物間相互作用の可能性は少ないと考えられた。一方、アリスキレンのトランスポーターを介した薬物間相互作用を種々の臨床試験で評価した結果、MDR1（多剤耐性たん白質 1）の基質及び阻害剤であるシクロスポリンとの間に強い薬物間相互作用が認められた。

毒性試験は、Ciba-Geigy 社及び Speedel 社、及びノバルティス ファーマ社で 19[]年から 20[]年にかけて、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験が実施された。

毒性試験では、投与部位における局所刺激性が認められ、ラットを用いた強制経口投与試験では、投与液の誤嚥が原因と考えられる呼吸障害、気管の炎症性変化、並びに死亡/殺処分例がみられ、アリスキレンの刺激性に起因した変化であることが示唆された。コモンマーモセットを用いた反復投与毒性試験の高投与量群では、消化管に対する毒性徴候として嘔吐及び下痢がみられたが、300 mg を投与したヒトにおける曝露量の最大約 46 倍の投与量においても消化管の組織学的変化は認められなかった。

アリスキレンをげっ歯類に混餌投与した場合の忍容性は概ね良好であったが、がん原性試験では 829 mg/kg/日以上群で下部消化管における炎症性及び増殖性変化が認められた。ラット及びヒトの摘出結腸粘膜・粘膜下組織標本を用いた *in vitro* 試験の結果、高濃度（粘膜側：10 mM・漿膜側：1 mM）のアリスキレンの適用により、ラットの粘膜細胞に対する非特異的な細胞毒性が認められたが、ヒト結腸標本では反応はみられなかったことから、この下部消化管の変化は、ラットに特異的な細胞障害性に起因した変化であることが推察された。また、ラットを用いた 1, 4 及び 13 週間反復投与機序検討試験の結果から、下部消化管でみられた変化は3日間の混餌投与により発現する可逆的な変化であり、アリスキレンの局所刺激性により誘導される炎症反応、並びに細胞増殖及び成長因子の誘導で示される上皮反応からなる粘膜上皮の毒性変化と考えられた。

標準的組合せによる遺伝毒性試験及びコメットアッセイの結果、いずれの試験においてもアリスキレンの遺伝毒性を示唆する反応は認められなかった。

ラットを用いたがん原性試験の無毒性量（276 mg/kg/日）における糞中薬物濃度、並びに空腸、回腸、盲腸及び結腸粘膜中薬物濃度を、ヒトに 300 mg を投与したときのデータと比較した結果、ラットの糞中薬物濃度はヒトの糞中薬物濃度の 7~11 倍、ラットの消化管組織中薬物濃度はヒトの消化管組織中薬物濃度の 6 倍であった。

摘出結腸標本を用いた *in vitro* 試験においてラット結腸組織はヒト結腸組織に比較してアリスキレンの局所刺激性に対する感受性が高いことが示唆され、真の安全域はさらに広いものと推察されること、マーモセットにおいては消化管の組織学的変化が認められていないことを考慮すると、アリスキレンの治療的使用におけるヒトでの発がんリスクは低いものと考えられた。なお、アリスキレン投与による消化管に対するリスクについては、国内外で実施予定の長期投与臨床試験により、さらに情報を収集していく予定である。

コモンマーモセットを用いた 39 週間反復投与毒性試験における 20 mg/kg/日群の全身曝露量は、予定最高臨床用量の 300 mg を投与したヒトの曝露量の約 8 倍であり、20 mg/kg/日群で認められた BUN 及びクレアチニンの増加、並びに腎臓の傍糸球体装置の過形成は、アリスキレンの薬理作用に関連した変化と考えられた。ヒトにおける最小有効量（75 mg）及び予定最高臨床用量（300 mg）、並びにコモンマーモセットにおける最小有効量（0.7 mg/kg）から、予定最高臨床用量に相当するコモンマーモセットにおける投与量は約 3 mg/kg/日と推定され、コモンマーモセットを用いた反復投与毒性試験の 5 mg/kg/日群では、BUN 及びクレアチンの軽度の増加がみられた。

が、腎臓の組織学的変化は認められなかったことから、予定最高臨床用量までの安全性が示唆された。実際、臨床試験では 300 mg の投与により重篤な有害事象は認められず、本薬投与により低血圧に陥る正常コモンマーズセットで認められた腎臓の変化が、高血圧症の治療のために本薬を服用するヒトにおいて発現する可能性は低いものと考えられた。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、アリスキレン投与に起因した胚・胎児毒性及び催奇形性、並びに次世代の発生・発達及び生殖能への影響は認められなかった。

3.3 外国における臨床試験

アリスキレンの臨床試験は、1991年から Speedel 社が健康被験者及び患者を対象とする初期の臨床試験として、第 I 相試験を 11 試験、第 II 相試験を 7 試験、計 18 試験を探索的に実施した。Speedel 社が実施した初期臨床試験において 1 日 1 回投与の降圧薬としての有効性が示唆されたことから、2001年にノバルティス ファーマ社が臨床試験を引き継ぎ、第 I 相、第 II 相、及び第 III 相試験を実施した。

用量設定試験として、本態性高血圧患者を対象としたアリスキレン 1 日 1 回 37.5～300 mg 若しくは 150～600 mg 投与の比較対照試験 2 試験（0028 試験、2201 試験）の結果、最低用量の 37.5 mg では明確な降圧効果は認められず、75～300 mg において用量に相関した降圧効果の増強が認められた。最高用量の 600 mg では 300 mg に比し降圧効果の増強は明らかでなかった。また、アリスキレン 300 mg の降圧効果は ARB のロサルタンの承認最高用量 100 mg に匹敵し、イルベサルタン 150 mg に比べ有意に優れていた。安全性については、アリスキレンの各用量間で有害事象発現率と内容に大きな違いはなかったが、600 mg で下痢が高頻度に発現した。用法については、自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring, ABPM）を用いた 0028 試験、トラフ/ピーク比（T/P 比）を検討した 2201 試験の結果に基づいて、1 日 1 回投与で安定した降圧効果を示すことを確認した。

その後、本態性高血圧患者を対象に、9 試験〔プラセボ対照試験 4 試験（1201 試験、2308 試験、2203 試験、2204 試験）、実薬対照試験 5 試験（2303 試験、2305 試験、2307 試験、2309 試験、2324 試験）〕を実施し、アリスキレン 1 日 1 回 150～600 mg の降圧効果はプラセボと比べて有意に高く、アリスキレン 150～600 mg において、対照とした他の降圧薬と同程度の降圧効果を示すことを確認した。安全性については、アリスキレン 75～300 mg の有害事象のプロファイルはプラセボと類似していたが、600 mg では下痢の発現率が 300 mg 以下の用量に比べて明らかに上昇した。

また、本態性高血圧患者を対象に、アリスキレンを 1 日 1 回 150～600 mg 投与し、ABPM を用いた 24 時間血圧日内変動への影響を検討した（2308 試験）。その結果、各用量とも投与後 24 時間を通して安定した降圧効果を認め、各用量の T/P 比はすべて 0.6 を上回ったことから、アリスキレンの用法は 1 日 1 回投与が妥当であることを確認した。

その他の試験として、Ca 拮抗薬アムロジピン無効例に対する併用効果（2305 試験）、糖尿病合併例における ACE 阻害薬ラミプリルとの非劣性検証（2307 試験）、サイアザイド系利尿薬ヒドロクロチアジド（HCTZ）無効の肥満合併例におけるイルベサルタン及びアムロジピンとの比較（2309 試験）、重症高血圧患者（2303 試験）及び高齢者の本態性高血圧患者（2324 試験）におけるリシノプリルとの比較検討を行い、アリスキレン 150 mg、300 mg の有効性と安全性を確認した。

また、4 つの長期投与試験（2302 試験、2302E 試験、2306 試験、2323 試験）を実施し、アリスキレン 150 mg、300 mg 投与は、長期にわたって安定した降圧効果を維持し、安全性も問題がないことを確認した。

以上の臨床試験成績をもって、アリスキレンの用法及び用量を「アリスキレンを 1 日 1 回 150 mg 投与し、効果不十分の場合には、1 日 1 回 300 mg まで増量できる」と設定し、欧州では中央審査方式により 2007 年 8 月に、米国では 2007 年 3 月に承認を取得した。2009 年 3 月現在で、米国を含め世界 76 カ国で承認されている。

3.4 国内における臨床試験

国内における本剤の臨床開発は「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）」に準拠して行った。

国内の臨床開発は、外国での用量設定試験が終了した 20 年より開始した。国内の開発に先立ち、外国試験の利用可能性を検討するため、イギリスにて日本人及び白人健康被験者を対象に、アリスキレン 300 mg を単回及び反復投与し、人種間で薬物動態を比較した（2202 試験）。その結果、アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果は日本人と白人で類似していることを確認した。

国内での臨床試験として、20 年 月より単回経口投与試験（1101 試験）、2004 年 8 月より用量設定試験（1201 試験）、及び 1201 試験の完了例を対象とした長期投与試験（1202 試験）を 2004 年 11 月より実施した。また、国際共同試験として 2005 年 4 月より高齢者の本態性高血圧患者を対象とした試験（2324 試験）を実施した。用量設定試験終了後、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と 相談（ 相談記録 20 ）を実施し、 の妥当性、及び の妥当性について確認を行った。治験相談における総合機構からの助言を基に臨床薬理試験として、20 年 月より食事の影響試験（1102 試験）を実施した。国内第 III 相試験として、2006 年 6 月より実薬対照比較検討試験（1301 試験）を、20 年 月より腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした試験（1303 試験）及び重症高血圧患者を対象とした試験（1304 試験）を実施した。また、2007 年 1 月より軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした臨床薬理試験（1104 試験）を実施し、アリスキレンを食後投与したときの薬物動態と薬力学的効果及び降圧効果との関係を検討した。これらの試験の実施により、国内では 869 名の高血圧患者にアリスキレンが投与された。

なお、非臨床試験において、ラットを用いたがん原性試験の高用量群で、アリスキレンの局所刺激性に関連した変化として、下部消化管における炎症性及び増殖性変化が報告された。また、1202 試験において、有害事象として 2 名に直腸癌が報告（いずれも直腸癌の発現と治験薬との因果関係は否定）され、この 2 名のうち 1 名では、「悪性新生物（医師記載名：PROGRESSED MALIGNANT NEOPLASMA）」も報告（発現時期が不明であり、癌の進行と治験薬との関連性は不明）された。これらの結果を受けた総合機構との協議により、1301 試験では治験開始前と終了時に便潜血検査を実施し、消化管症状とアリスキレンとの関連性について検討を行った。

1. 第 I 相試験／単回投与試験 [1101 試験]

健康男性被験者を対象に単回投与試験（1101 試験；アリスキレン 75, 150, 300, 600 mg 又はプラセボを単回投与する単盲検、無作為化、用量漸増試験；空腹時投与；被験者数：36 名）を実施し、75～600 mg を単回投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であることが確認された。また、75～300 mg の用量範囲においては、血漿中濃度はほぼ用量に比例して増加し、用量の増加に伴った PRA の低下が認められた。

2. 第 II 相試験／用量設定試験 [1201 試験]

外国で先行して実施された用量設定試験の結果より、75～300 mg において用量依存的な降圧効果の増強が認められ、安全性については各用量間で有害事象発現率と内容に大きな違いはなかったこと、また、日本人と白人の健康被験者を対象とした比較試験（2202 試験）において、日本人と白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 75～300 mg の間に存在すると仮定し、軽症から中等症の日本人本態性高血圧患者における至適用量を検討するため、国内用量設定試験（1201 試験；アリスキレン 75, 150, 300 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与する二重盲検、無作為化、並行群間比較試験；空腹時投与；被験者数：455 名）を実施した。その結果、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、300 mg 群の投与 8 週評価時のトラフ平均坐位拡張期血圧（msDBP）のベースラインからの変化量は、それぞれ -7.22 mmHg, -7.75 mmHg, -10.72 mmHg であり、アリスキレンの用量の増加に伴い変化量も増加し、用量反応性が認められた。アリスキレン 75～300 mg の変化量はいずれもプラセボ群（-3.26 mmHg）に比べて有意に大きく、アリスキレン 75 mg 群、150 mg 群、300 mg 群の msDBP に対する降圧効果はプラセボ群に比べて優れていることが示された。トラフ平均坐位収縮期血圧（msSBP）の変化量は、msDBP と同様にすべてのアリスキレン投与群でプラセボ群に比べ有意に大きかった。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。血圧の推移パターンは、アリスキレン 150 mg 群と 300 mg 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、75 mg 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。

また、8 週間投与後に 1 週間休薬したときの msDBP 及び msSBP の変化量の変動を検討した結果、アリスキレン群の msDBP はいずれの投与群でも休薬前と比べて上昇したが、その程度は小さく、プラセボ群及び各用量のベースライン（投与開始時）より低い血圧を維持しており、休薬による急激な血圧上昇は認められなかった。

安全性については、アリスキレン群の有害事象の発現率はプラセボ群と同様であり、アリスキレンの用量に依存した発現率の増加も認められなかった（プラセボ群 50.4%、アリスキレン 75 mg 群 53.0%、150 mg 群 51.8%、300 mg 群 54.9%）。いずれの投与群も「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、プラセボ群と比べてアリスキレン群で発現率が 2%以上高かった事象は、「鼻咽頭炎」、「血中尿酸増加」、及び「下痢」であった。

3. [REDACTED] 相談（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）（[REDACTED]相談記録
20[REDACTED]）

[REDACTED]の妥当性について、総合
機構と治験相談を行い、以下の助言を得た。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

以上の助言に基づき、第 III 相試験とともに、食事の影響試験、高血圧患者を対象とした臨床薬理試験を計画・実施した。

4. 臨床薬理試験／食事の影響試験 [1102 試験]

第 III 相試験に先行して、20[REDACTED]年[REDACTED]月より健康被験者を対象に食事の影響試験（1102 試験；アリスキレン 150 mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復投与する非盲検、無作為化、クロスオーバー試験；空腹時及び食後投与；被験者数：34 名）を実施した。アリスキレンを食後投与すると、アリスキレンの吸収率と吸収速度の両方が低下することが示唆され、アリスキレンの薬物動態は食事の影響を受けるものと考えられた。薬力学的効果（PRA の低下）についても食事の時期の影響を受けるものの、単回投与と比べて、反復投与によりその影響は小さくなることが確認された。

5. 臨床薬理試験／高血圧患者を対象とした試験 [1104 試験]

2007 年 1 月より軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした臨床薬理試験（1104 試験；アリスキレン 150 若しくは 300 mg を 1 日 1 回 4 週間反復投与する二重盲検，無作為化，並行群間比較試験；食後投与；被験者数：33 名）を実施した。本試験において，アリスキレンを反復経口投与したときの薬物動態，薬力学的効果，及び降圧効果について検討した結果，アリスキレンの投与により，PRA 及び血漿中 Ang I 濃度はベースラインより低い値を示し，血漿中 Ang II 濃度及び血漿中アルドステロン濃度はベースラインと比べ減少する傾向を示した。一方，アリスキレン投与により血漿中レニン濃度はベースラインより増加した。降圧効果については，個体間変動及び個体内変動が大きかったものの，アリスキレンを食後投与したとき，血圧が低下することが確認された。

6. 第 III 相試験／実薬対照比較検討試験 [1301 試験]

2006 年 6 月より軽症から中等症の本態性高血圧患者において，安全性や忍容性の点でアリスキレンとの類似性が高いことが予想され，かつ，臨床経験が豊富であり日本人における有効性・安全性も確立されているロサルタンを中心用量との実薬対照比較検討試験（1301 試験；アリスキレン 150 mg，ロサルタン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与する二重盲検，無作為化，並行群間比較試験；食事の規定なし；被験者数：761 名）を実施した。降圧効果（msDBP のベースラインからの変化量/ msSBP のベースラインからの変化量）は，プラセボ群 -3.0 mmHg / -2.0 mmHg，アリスキレン 150 mg 群 -8.9 mmHg / -10.4 mmHg，ロサルタン 50 mg 群 -8.7 mmHg / -10.6 mmHg であった。アリスキレン 150 mg 群の変化量はプラセボ群に比べて有意に大きく，アリスキレン 150 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また，ロサルタン 50 mg 群との比較では，アリスキレン 150 mg 群のロサルタンに対する非劣性が検証された。アリスキレン 150 mg 群及びロサルタン 50 mg 群の msDBP に対する降圧効果は投与 2 週より明らかとなり，投与 4～6 週にかけて更に緩やかな降圧効果がみられた。以後は両投与群ともに，投与 8 週まではほぼ一定に推移した。

安全性については，アリスキレン 150 mg 群の有害事象発現率は，プラセボ群よりわずかに高く，ロサルタン 50 mg 群と同程度（プラセボ群 42.3%，アリスキレン 150 mg 群 50.3%，ロサルタン 50 mg 群 46.5%）であった。発現した有害事象中，アリスキレン 150 mg 群での「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く，プラセボ群及びロサルタン 50 mg 群の両方と比べてアリスキレン 150 mg 群で発現率が 2%以上高かった事象は「鼻咽頭炎」のみであった。

7. 第 III 相試験／腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした試験 [1303 試験]

2006 年 4 月より腎機能障害（血清クレアチニン：男性 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満，女性：1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満）を伴う高血圧患者 40 名を対象として，アリスキレン 75，150，及び 300 mg（任意漸増）を用いた 1 日 1 回 8 週間投与のオープンラベル試験を実施した。

本試験においてトラフ時の血漿中アリスキレン濃度について検討した結果、健康被験者と同様に、アリスキレン 75～300 mg の用量範囲で、トラフ時の血漿中アリスキレン濃度はほぼ用量に比例して増加した。また、腎機能の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられた。

降圧効果（msDBP のベースラインからの変化量/ msSBP のベースラインからの変化量）は、 $-11.6 \text{ mmHg} / -13.9 \text{ mmHg}$ であり、正常な腎機能の本態性高血圧患者を対象とした 1201 試験及び 1301 試験と同程度の降圧効果を示した。また、腎機能の低下に伴いトラフ時血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられたが、安全性に大きな問題はなく、忍容であることが確認された。本試験における有害事象の発現率は 52.5%で、比較的良好にみられた有害事象は、「鼻咽頭炎」、「背部痛」、及び「浮動性めまい」であった。

8. 第 III 相試験／重症高血圧患者を対象とした試験 [1304 試験]

2006 年 4 月より重症高血圧患者（msSBP 180 mmHg 以上又は msDBP 110 mmHg 以上）39 名を対象として、アリスキレン 150 及び 300 mg（任意漸増）を用いた 1 日 1 回 8 週間投与のオープンラベル試験を実施した。降圧効果（msDBP のベースラインからの変化量/ msSBP のベースラインからの変化量）は、 $-12.9 \text{ mmHg} / -20.6 \text{ mmHg}$ であり、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た。本試験における有害事象の発現率は 66.7%であり、最もよくみられた事象は「鼻咽頭炎」で、高度の有害事象はみられず、安全性に問題はないことが確認された。

9. 第 III 相試験／高齢者高血圧患者を対象とした試験（国際共同治験）[2324 試験]

2005 年 4 月より 65 歳以上の本態性高血圧患者（msSBP 145 mmHg 以上、180 mmHg 未満）355 名（うち、日本人 44 名）を対象として、アリスキレン 75, 150, 300 mg, 及びリシノプリル 10 mg を用いた 1 日 1 回 8 週間投与の二重盲検、無作為化、並行群間試験を実施した。降圧効果（msSBP のベースラインからの変化量）は、アリスキレン 75 mg 群 -13.03 mmHg , 150 mg 群 -13.48 mmHg , 300 mg 群 -14.54 mmHg , リシノプリル群 -14.93 mmHg であり、アリスキレンの用量の増加に伴い増加した。また、本試験の対象患者のうち、170 名（うち、日本人 18 名）の収縮期高血圧患者（msSBP 140 mmHg 以上、かつ msDBP 90 mmHg 未満）についても、全被験者と同様の降圧効果がみられた。本試験におけるアリスキレンの安全性はリシノプリルと同様であり、アリスキレンの用量増加に伴って有害事象の発現率が増加することはなかった（アリスキレン 75 mg 群 29.7%, 150 mg 群 40.5%, 300 mg 群 24.5%, 及びリシノプリル群 30.2%）。全体では「浮動性めまい」及び「頭痛」の発現率が最も高かった。

10. 長期投与試験 [1202 試験]

用量設定試験（1201 試験）を終了した本態性高血圧患者 345 名を対象に、アリスキレン 75～300 mg を任意漸増後、サイアザイド系利尿薬、Ca 拮抗薬又はその両方の追加投与を可能とし、1 日 1 回 52 週間投与の長期投与試験を 2004 年 11 月より実施した。1201 試験の投与開始時をベースラインとしたとき、投与 52 週評価時の降圧効果（msDBP のベースラインからの変化量/msSBP のベースラインからの変化量）は、 $-12.8 \text{ mmHg} / -17.6 \text{ mmHg}$ であった。また、msDBP の全被験者の平均値は投与 12 週以降に 90 mmHg 未満となり、msSBP は投与 16 週以降に 140 mmHg 未満に低下し、投与 24～52 週までほぼ一定に推移したことから、長期にわたり血圧コントロールが良好であることが示された。本試験における全被験者での有害事象発現率は 85.2%であった。発現した有害事象中、「鼻咽頭炎」の発現率が最も高く、次いで「血中トリグリセリド増加」，「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」，及び「背部痛」の順であった。報告された有害事象の内容は、1201 試験及び 1301 試験と同様であり、長期投与時のみに頻発する事象はなかった。また、有害事象発現率は投与期間の延長に伴って高くなることはなかった。

Figure 3-1 開発の経緯図

試験項目		年
品質	物理的・化学的性質	外国、物理的・化学的性質に関する試験
	規格及び試験方法	外国、原薬：規格試験方法 外国、製剤：規格試験方法
	安定性	外国、原薬：安定性試験 外国、製剤：安定性試験
	単回	リスラット/経口
毒性	反復	イギリス マウス/経口 2週間
		アメリカ マウス/経口 4週間
		イギリス マウス/経口 13週間
		イギリス スイス ラット/経口 2週間
		リスラット/経口 2週間 90日間
		リスラット/経口 13週間
		イギリス ラット/経口 26週間
		イギリス ラット/iv 1週間
		イギリス マネー/経口
		イギリス マネー/経口 2週間
		イギリス マネー/経口 13週間
		ドイツ マネー/経口 39週間
	遺伝毒性	イギリス <i>Salmonella</i> in vitro: 遺伝子突然変異試験
		<i>Salmonella</i> in vitro: 染色体異常試験
		イギリス <i>Salmonella</i> in vitro: 染色体異常試験
		<i>Salmonella</i> in vivo: 小核試験
	がん原性	リスラット/コホート研究
		アメリカ ラット/経口 104週間
	生殖発生毒性	リスラット/経口 26週間
		イギリス ラット/経口: 受胎前・初期胚発生
		アメリカ ラット/経口: 胚・胎児発生
		アメリカ ウサギ/経口: 胚・胎児発生
		イギリス ウサギ/経口: 胚・胎児発生
		イギリス ラット/経口: 出生前及び出生後の発生ならびに母体の被胎
	局所刺激性	リス口/血液
		イギリス ラット/気管内
		リスラット/皮下
		イギリス ウサギ/経皮
	その他の試験	リスウサギ/iv, av
		リス免疫毒性試験 アメリカ <i>Salmonella</i> 毒性発現の機序に関する試験 リスイギリス/不純物の毒性試験
薬理	効力を裏付ける試験	アメリカ <i>Salmonella</i> 効力を裏付ける試験
	安全性薬理試験	アメリカ <i>Salmonella</i> 安全性薬理試験
吸収・分布・代謝・排泄（動物）	吸収	リス経口/吸収に関する試験
	分布	イギリス <i>Salmonella</i> /分布に関する試験
	代謝	<i>Salmonella</i> /代謝に関する試験
	排泄	<i>Salmonella</i> /排泄に関する試験
	薬物動態学的薬物相互作用	<i>Salmonella</i> /薬物相互作用に関する試験
	その他の薬物動態試験	<i>Salmonella</i> /その他の薬物動態試験
臨床薬理	バイオアベイラビリティ試験	国内/1102試験
	比較B試験及び生物学的同等性（BE）試験	外国/2343試験
	健康被験者におけるPK及び初期忍容試験	国内/1101試験
	内因性要因を検討したPK試験	外国/2217試験
		外国/2210試験
		外国/2209試験
	患者におけるPD試験及びPK/PD試験	外国/2202試験
臨床	比較対照試験	国内/1201試験
		国内/1301試験
		国際共同/2324試験
		外国/2308試験
	非対照試験	国内/1202試験
		国内/1303試験
	治療相談	国内/1304試験
		相談

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目		年
品質	物理的・化学的性質	外国、物理的・化学的性質に関する試験
	規格及び試験方法	外国、原薬：規格試験方法 外国、製剤：規格試験方法
	安定性	外国、原薬：安定性試験 外国、製剤：安定性試験
毒性	単回	リス、ラット/経口
	反復	イギリス、マウス/経口 2週間
		アメリカ、マウス/経口 4週間
		イギリス、マウス/経口 13週間
		イギリス、リス、ラット/経口 2週間
		リス、ラット/経口 2週間 90日間
		リス、ラット/経口 13週間
		イギリス、ラット/経口 26週間
		イギリス、ラット/i.v. 1週間
		イギリス、マウス/経口
		イギリス、マウス/経口 2週間
		イギリス、マウス/経口 13週間
		ドイツ、マウス/経口 39週間
	遺伝毒性	イギリス、 <i>Salmonella</i> in vitro: 遺伝子突然変異試験
		<i>Salmonella</i> in vitro: 染色体異常試験
		イギリス、 <i>Salmonella</i> in vitro: 染色体異常試験
		<i>Salmonella</i> in vivo: 小核試験
	がん原性	リス、ラット/経口 104週間
		リス、マウス/経口 26週間
	生殖発生毒性	イギリス、ラット/経口: 受胎前・初期胚発生
		アメリカ、ラット/経口: 胚・胎児発生
		アメリカ、ウサギ/経口: 胚・胎児発生
		イギリス、ウサギ/経口: 胚・胎児発生
		イギリス、ラット/経口: 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能
	局所刺激性	リス、ヒト/血液
		イギリス、ラット/気管内
		リス、ラット/皮下
		イギリス、ウサギ/経皮
		リス、ウサギ/i.v. av
その他の試験	リス、免疫毒性試験	
	アメリカ、リス/毒性発現の順序に関する試験	
	リス、イギリス/不純物の毒性試験	
薬理	効力を裏付ける試験	アメリカ、リス/効力を裏付ける試験
吸収・分布・代謝・排泄（動物）	安全性薬理試験	アメリカ、リス/安全性薬理試験
	吸収	リス/他/吸収に関する試験
	分布	イギリス、リス/分布に関する試験
	代謝	リス/代謝に関する試験
	排泄	リス/排泄に関する試験
	薬物動態学的薬物相互作用	リス/薬物相互作用に関する試験
	その他の薬物動態試験	リス/その他の薬物動態試験
臨床薬理	バイオアベイラビリティ試験	国内/1102試験
	比較BIA試験及び生物学的同等性（BE）試験	外国/2343試験
	健康被験者におけるPK及び初期忍容試験	国内/1101試験
	内因性要因を検討したPK試験	外国/2217試験
		外国/2210試験
		外国/2209試験
		外国/2202試験
	患者におけるPD試験及びPK/PD試験	国内/1104試験
臨床	比較対照試験	国内/1201試験
		国内/1301試験
		国際共同/2324試験 外国/2306試験
	非対照試験	国内/1202試験
		国内/1303試験 国内/1304試験
治験相談		相談

4 特徴及び有用性

4.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

1. レニン阻害作用

アリスキレンは、他の動物種に比し、ヒト遺伝子組換えレニンに対し最も強力な阻害作用を示した。また、同じプロテイナーゼに属する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極めて軽微であり、レニン阻害作用は強力かつ選択的と考えられた。

2. 病態モデル動物における RAS 阻害作用

重度低ナトリウム処置マーモセットモデルにおいて、アリスキレンの単回経口投与により PRA は完全に阻害され、投与量の増加により、PRA の阻害はさらに延長された。2K1C 及び 1K1C 高血圧マウスにおいてもアリスキレンの PRA 阻害作用が示された。また、dTGR にアリスキレンを持続的に皮下投与したとき、血清 Ang I 生成量とともに腎組織中の Ang I 及び Ang II 含量も低下した。

3. 病態モデル動物における降圧効果

アリスキレンは、dTGR、重度及び軽度低ナトリウム処置マーモセット、SHR、2K1C 及び 1K1C 高血圧マウス、及び糖尿病性高血圧 mRen-2 ラットのいずれの病態モデルにおいても降圧効果を示した。dTGR を用いた試験においては、アリスキレンの経口投与による降圧効果の出現は迅速であり、用量依存的な平均動脈圧の減少と作用持続時間の延長がみられた。アリスキレンと他の RAS を抑制する薬剤との併用効果については、SHR を用いて皮下投与で検討され、アリスキレンとバルサルタンを併用投与したときの降圧効果は、それぞれの単独投与時と比べ、明らかな併用効果がみられた。

4. 病態モデル動物における臓器保護効果

アリスキレンは、dTGR において、アルブミン尿抑制、血清クレアチニン正常化、左心室肥厚及び拡張期心機能障害の抑制などの臓器保護効果を示した。また、糖尿病性高血圧 mRen-2 ラットにおいてもアルブミン尿排泄の抑制がみられた。

5. 腎内アリスキレン濃度と分布

アリスキレンの腎内分布を正常血圧ラットを用いて検討したところ、糸球体、腎細動脈などに局在することが示された。アリスキレンを dTGR に 2 週間皮下投与後、3 週間休薬した時の腎アリスキレン濃度は、ヒトレニンに対する IC₅₀ 値を上回るレベルであった。

4.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

1. 新規作用機序を有する降圧薬

アリスキレンは、RAS サイクル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経口降圧薬である。同じ RAS に作用する ACE 阻害薬及び ARB とは異なり、Ang I 以降の Ang II など

のすべてのアンジオテンシンペプチドの生成を抑制し、RAS サイクル全体を抑制することが期待できる。

2. 安定した優れた降圧効果

アリスキレンのプラセボに対する msDBP 及び msSBP のベースラインからの変化量の投与群間差（アリスキレン群-プラセボ群）は、150 mg でそれぞれ-4.49~-5.91 mmHg 及び-5.87~-8.38 mmHg, 300 mg でそれぞれ-7.46 mmHg 及び-11.2 mmHg であり、アリスキレンの降圧作用は確実で、降圧の程度は臨床的に意義あるものであった。アリスキレン 150 mg の降圧効果は、代表的 ARB の臨床中心用量であるロサルタン 50 mg と同等であることが確認された。アリスキレンは、投与開始 2 週間で最大降圧効果の 80~90%が得られ、4~6 週間後に最大効果に達した。また、1 年間の長期投与において、アリスキレンの降圧効果の減弱は認められず、安定した降圧効果が維持された。

3. 24 時間にわたる安定した降圧効果

ABPM による 24 時間血圧日内変動の評価より、アリスキレンは 1 日 1 回投与で 24 時間にわたり血圧コントロールが良好で、「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 以上の優れた T/P 比（150 mg で 0.69, 300 mg で 0.98）を有する薬剤であることが示された。また、アリスキレンの降圧作用は休薬後も長時間にわたって持続し、休薬 1 週間後の血圧も依然としてベースライン値を下回っており、血圧の戻りは非常に緩徐であった。

4. プラセボと同様の安全性プロファイル

アリスキレンの有害事象の発現内容及び発現率は、承認申請用量内においてプラセボと同様であり、良好な忍容性を示した。また、他のクラスの降圧薬で特徴的に認められる薬理作用に関連すると考えられる特徴的な有害事象（Ca 拮抗薬でみられる動悸や下肢の浮腫、ACE 阻害薬でみられる咳嗽や血管浮腫など）は、アリスキレンではほとんどみられなかった。

5. 他のクラスの降圧薬との併用効果

アリスキレンを他のクラスの降圧薬（ARB, ACE 阻害薬, 利尿薬, Ca 拮抗薬, β 遮断薬）と併用すると、各降圧薬の単独投与よりさらに高い降圧効果を示した。

6. 臓器保護効果への期待（探索的臨床試験）

2 型糖尿病を有する高血圧患者に対し、アリスキレンは腎保護作用のサロゲートマーカである尿中アルブミン/クレアチニン比及び尿中アルブミン排泄率を低下させた。また、高血圧を既往又は合併している症状の安定した心不全患者に対して、アリスキレンは心保護作用のサロゲートマーカである脳性ナトリウム利尿ペプチドを低下させた。

5 まとめ

国内外で実施された臨床試験においてアリスキレンの高血圧患者に対する有効性及び安全性が確認された。本剤は有効性、安全性の両面から、高血圧治療の第一次薬として有用な薬剤と考えられ、さらには、従来の降圧薬による治療では血圧コントロール不十分な患者に対して、既存薬への追加あるいは併用が容易な薬剤であり、高血圧治療の選択の幅を広げることができる薬剤と考えられる。また、既存の降圧薬と作用機序が異なるため、他の降圧薬とアリスキレンとの併用は、降圧効果だけでなく臓器保護においても併用効果を示す可能性がある。

臨床試験の成績を踏まえて、高血圧患者に対するアリスキレンの通常用量を 150 mg とし、十分な降圧効果が得られない場合は 300 mg に増量することが適切と判断した。申請製剤は、通常用量としての 150 mg 錠を申請することとした。

以上のことより、下記の内容で承認申請を行うこととした。

【申請品目】

ラジレス錠 150 mg : アリスキレンとして 1 錠中 150 mg 含有

【効能又は効果（案）】 高血圧症

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

6 参考文献

[Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2003)] Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens; 21:707-16.

[Azizi M, Webb R, Nussberger J, et al (2006)] Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going?. J Hypertens; 24:243-56.

[Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al (2003)] The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA; 289:2560-72.

[Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, et al (1997)] Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am J Cardiol; 79:1512-6.

[Elliott WJ (1998)] Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis. Stroke; 29:992-6.

[Frampton JE, Curran MP (2007)] Aliskiren: A review of its use in the management of hypertension. Drugs; 67:1767-92.

[Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al (2002)] Blood pressure control assessed by home, ambulatory and conventional blood pressure measurements in the Japanese general population: the Ohasama study. Hypertens Res; 25:57-63.

[Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al (2003)] Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. Circulation; 107:1401-6.

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

[Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, et al (2004)] Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First report of the Japan home versus office blood pressure measurement evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res*; 27:755-63.

[Prospective Studies Collaboration (2002)] Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*; 360:1903-13.

[Rahuel J, Rasetti V, Maibaum J, et al (2000)] Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. *Chemistry & Biology*; 7:493-504.

[Seeley E, Kanavos P (2007)] The impact of high blood pressure demographics on healthcare systems. *High blood pressure and health policy*:37-49.

[The Task Force for the Management of Arterial Hypertension (2007)] 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*; 25:1105-87.

[Weber MA (2002)] The 24-hour blood pressure pattern: Does it have implications for morbidity and mortality?. *Am J Cardiol*; 89 (suppl):27A-33A.

[Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al (2003)] Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*; 308:698-705. [CTD 4.2.1.1-12]

[World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003)] 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*; 21:1983-92.

相談記録 (20) 薬機審長発第 号: 平成 年 月 日.

[浦田秀則 (2007)] レニン阻害薬. *総合臨牀*; 56:2695-8.

[健康日本 21 企画検討会, 健康日本 21 計画策定検討会 (2000)] 21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21) について報告書.

厚生労働省大臣官房統計情報部 (2007) 平成 17 年患者調査.

厚生労働省生活習慣対策室 (2007) 平成 17 年国民健康・栄養調査結果の概要.

[日本高血圧学会 (2004)] 高血圧治療ガイドライン 2004:1-63.

[日和田邦男 (2007)] レニン阻害薬の基礎と臨床. *血圧*; 14:402-7.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表一覧	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	3

表一覧

Table 1-1	主要国での承認状況	3
Table 2-1	CCDS の概略	4
Table 2-2	アメリカの添付文書の概略	8
Table 2-3	EU 共通の添付文書の概略	13

1 外国における使用状況等

2009 年 3 月現在、本剤はアメリカ、イギリスなど世界 76 カ国で承認されている。主要国での承認状況を、Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型	承認用量	効能・効果
アメリカ	Tekturna	2007 年 3 月 5 日	フィルムコート錠	150, 300 mg	高血圧の治療
イギリス	Rasilez	2007 年 8 月 22 日	フィルムコート錠	150, 300 mg	本態性高血圧の治療

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティス ファーマ社の企業中核データシート（Company Core Data Sheet / Basic Prescribing Information, 20 年 月改訂）の概略を Table 2-1 に、アメリカの添付文書（2007 年 12 月改訂）の概略を Table 2-2 に、EU 共通の添付文書の概略（2008 年 8 月改訂）を Table 2-3 に示す。

Table 2-1 CCDS の概略

販売名	RASILEZ 150 mg フィルムコート錠, RASILEZ 300 mg フィルムコート錠
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
使用上の注意	

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	RASILEZ 150 mg フィルムコート錠, RASILEZ 300 mg フィルムコート錠
使用上の注意 (つづき)	

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	RASILEZ 150 mg フィルムコート錠, RASILEZ 300 mg フィルムコート錠	
使用上の注意 (つづき)		

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	RASILEZ 150 mg フィルムコート錠, RASILEZ 300 mg フィルムコート錠
使用上の注意 (つづき)	
改訂年月日	20 年 月

Table 2-2 アメリカの添付文書の概略

販売名	Tekturna (aliskiren) 錠 150 mg, Tekturna (aliskiren) 錠 300 mg
剤型・含量	フィルムコート錠 1 錠あたりアリスキレン 150 mg 又は 300 mg 含有する。
効能・効果	高血圧の治療
用法・用量	本剤の通常の推奨開始用量は 150 mg 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 300 mg に増量してもよい。300 mg 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。 本剤を他の降圧薬と併用投与してもよい。これまでに実施された投与のほとんどは利尿薬及びアンジオテンシン受容体遮断薬（バルサルタン）の併用下で行われたものであり、これらの薬物を最高推奨用量で併用投与した場合にはいずれかの薬物を単独投与した場合よりも大きな効果が得られる。アリスキレンをアンジオテンシン変換酵素阻害薬又は β 遮断薬と併用した場合に相加的な効果が得られるかどうかは不明である。 高齢患者、軽度～重度の腎機能障害を有する患者及び軽度～重度の肝機能障害を有する患者で開始用量を調節する必要はない。重度の腎機能障害を有する患者への本剤の投与については、臨床経験が少ないため、注意が必要である。 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。
使用上の注意	警告 妊婦への投与： レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物を妊娠中に使用すると、発育中の胎児に有害な影響を及ぼし、死に至る可能性もある。妊娠が判明した場合には、本剤の投与をできる限り速やかに中止すること。「警告：胎児／新生児の罹病及び死亡」を参照。 胎児／新生児の罹病及び死亡 レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物を妊婦に使用すると、胎児及び新生児の罹病及び死亡を引き起こす可能性がある。アンジオテンシン変換酵素阻害薬を服用した患者の症例が世界中の文献に数十件報告されている。妊娠が判明した場合には、本剤の投与をできる限り速やかに中止すること。 レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物を妊娠第 2 及び第 3 トリメスターに使用すると、低血圧、新生児の頭蓋骨形成不全、無尿、可逆性又は不可逆性の腎不全及び死亡を含む胎児及び新生児への有害な影響が生じることが示されている。胎児の腎機能低下によると思われる羊水過少症も報告されており、こうした状況下では羊水過少症に伴って胎児の四肢拘縮、頭蓋顔面の変形及び肺の発達不全が認められている。未熟児、子宮内発育遅延及び動脈管開存症も報告されているが、これらの発生が薬物暴露によるものかどうかは明らかでない。 さらに、第 1 トリメスター中の ACE 阻害薬（レニン-アンジオテンシン系に作用する薬物クラス）の使用は先天性欠損の潜在的なリスクに関連していることが後向きデータにより示されている。レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬物を妊娠の可能性のある女性に処方する場合は、これらの薬物による妊娠中の潜在的なリスクについて説明する必要がある。 まれではあるが（おそらく妊娠 1000 件中 1 件未満）、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬物の代替薬が見つからない場合がある。このようなまれな症例においては、胎児に対する潜在的な危険性を母親に伝えるとともに、超音波検査を継続的に行って羊膜内の環境を評価する必要がある。 羊水過少症が観察された場合は、本剤の投与によって母体の救命が見込まれる場合を除き、本剤の使用を中止すること。妊娠週数に応じて、子宮収縮負荷試験（CST）、ノンストレス試験（NST）又はバイオフィジカルプロファイリング（biophysical profiling : BPP）を実施するのが適切であると考えられる。しかし、患者及び医師は、胎児に不可逆性の有害な影響が生じるまで羊水過少症が現れない場合があることに留意する必要がある。

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Tekturna (aliskiren) 錠 150 mg, Tekturna (aliskiren) 錠 300 mg
使用上の注意 (つづき)	レニン阻害薬の子宮内暴露の既往がある乳児については、低血圧、乏尿及び高カリウム血症の有無を注意深く観察する必要がある。乏尿が生じた場合には、血圧及び腎灌流の維持に注意を向けること。低血圧の回復又は損傷した腎機能の置換のために交換輸血又は透析が必要になる場合がある。 妊婦に対する本剤の臨床使用経験はない。アリスキレンフマル酸塩の生殖毒性試験では、妊娠ラットに最高 600 mg/kg/日 (mg/m² ベースでヒト最高推奨用量 [MRHD] である 300 mg/日の 20 倍)、妊娠ウサギに最高 100 mg/kg/日 (mg/m² ベースで MRHD の 7 倍) のアリスキレンを経口投与しても、催奇形性は認められなかった。50 mg/kg/日 (mg/m² ベースで MRHD の 3.2 倍) を投与したウサギでは、胎児の出生時体重に有害な影響が認められた。妊娠ウサギの胎盤、羊水及び胎児中にアリスキレンが検出された。 頭頸部の血管浮腫 顔面、四肢、口唇、舌、声門及び喉頭の血管浮腫がアリスキレン投与患者に報告されている。投与中には、こうした影響が時期を問わず生じる可能性がある。ACE 阻害薬による血管浮腫の発現率は非黒人患者よりも黒人患者の方が高いことが示されているが、アリスキレンによる血管浮腫の発現率も黒人患者の方が高いかどうかは不明である。血管浮腫が生じた場合には、本剤の投与を速やかに中止し、徴候及び症状が完全かつ持続的に回復するまで適切な治療及びモニタリングを行うこと。初期に舌腫脹のみがみられ、呼吸窮迫がみられない場合であっても、抗ヒスタミン薬及びコルチコステロイドの投与では呼吸器系への影響を予防するのに十分ではないことがあるため、長期の観察が必要になる場合があることが ACE 阻害薬の使用経験から示されている。極めてまれであるが、ACE 阻害薬の投与によって喉頭浮腫又は舌浮腫を伴う血管浮腫を発現した患者に死亡が報告されている。舌、声門又は喉頭への影響がみられる患者は、そうでない患者よりも気道閉塞を発現する可能性が高く、気道手術の既往がある患者ではこの傾向が特に著明である。舌、声門又は喉頭に影響がみられる場合は、皮下用エピネフリン溶液 1 : 1000 (0.3 mL ~ 0.5 mL) などの適切な治療及び気道確保に必要な措置を速やかに講じること (「副作用」参照)。 低血圧 合併症がない高血圧患者に本剤を単独投与した場合に、過度の血圧低下がまれに認められている (0.1%)。他の降圧薬との併用療法中にも低血圧が低頻度に認められている (1%未満)。体液量又は塩分が減少している患者 (例：高用量の利尿薬の投与を受けている患者) など、レニン-アンジオテンシン系が活性化されている患者では、本剤の投与開始後に症候性低血圧が生じる可能性がある。本剤の投与を開始する前にこうした状態を補正するか、緊密な医学的監視の下で投与を開始する必要がある。 過度の血圧低下が生じた場合は、患者を仰臥位にし、必要に応じて生理食塩水の静脈内注射を行う。一過性の低血圧反応は本剤の投与継続の禁忌にはあたらず、通常は血圧が安定すれば問題なく投与を継続することができる。 使用上の注意 全体的注意 腎機能障害 中等度を超える腎機能障害 (クレアチニン 1.7 mg/dL [女性] 及び 2.0 mg/dL [男性] 又は推定 GFR < 30 mL/分)、透析の既往歴、ネフローゼ症候群又は腎血管性高血圧を有する患者は、高血圧症を対象とした本剤の臨床試験から除外した。これらの患者における本剤の安全性情報は少なく、レニン-アンジオテンシン系に作用する他の薬物は血清クレアチニン及び血中尿素窒素を増加させる可能性があるため、これらの患者には注意が必要である。 高カリウム血症 本剤を単独投与した場合の 5.5 meq/L を超える血清カリウム増加の発現率は低かったが (0.9% vs. プラセボ 0.6%)、糖尿病集団に ACE 阻害薬と併用投与した場合には血清カリウム増加がこれよりも高頻度に生じた (5.5%)。糖尿病集団では、電解質及び腎機能を定期的にモニタリングする必要がある。カリウム保持性利尿剤、カリウム補給製剤、カリウムを含有する電解質剤、

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Tekturna (aliskiren) 錠 150 mg, Tekturna (aliskiren) 錠 300 mg
使用上の注意 (つづき)	カリウム値を増加させる他の医薬品との本剤の併用は、血清カリウム濃度を増加させる可能性がある。併用投与が必要な場合には、注意すべきである。 腎動脈狭窄症 片側性若しくは両側性腎動脈狭窄がある患者、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。 患者への情報 妊娠 妊娠可能な年齢の女性患者に対して、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬物への暴露の影響を説明すること。妊娠を計画している女性患者については、他の治療上の選択肢を検討する。妊娠した場合には医師に速やかに報告するよう患者を指導する。 血管浮腫 本剤の投与中には、血管浮腫（喉頭浮腫を含む）が時期を問わず生じる可能性がある。患者にこの点を伝えるとともに、血管浮腫を示唆する徴候又は症状（顔面、四肢、眼、口唇、舌の腫脹、嚥下困難又は呼吸困難）が生じた場合には直ちに報告し、処方医に相談するまで薬剤をそれ以上服用しないよう指示する。 薬物相互作用 患者は、アリスキレンと併用した薬剤を全て報告する必要がある。 フロセミド アリスキレンをフロセミドと併用投与すると、フロセミドの血中濃度が有意に低下した。フロセミドを使用している患者で、アリスキレンの投与開始後に効果が減弱することが報告された。 シクロスポリン アリスキレンをシクロスポリンと併用投与すると、アリスキレンの血中濃度が有意に増加した。アリスキレンとシクロスポリンの併用はすすめられない。 がん原性／遺伝毒性／生殖機能障害 アリスキレンヘミフマル酸塩を用いたラットの2年試験及びトランスジェニック（rasH2）マウスの6ヵ月試験で最高1500 mg/kg/日のアリスキレンを経口投与し、がん原性を評価した。アリスキレンの投与に伴う統計学的に有意な腫瘍発生率の増加は認められなかったが、両動物種とも750 mg/kg/日以上用量で下部消化管で粘膜上皮過形成（びらん及び潰瘍の有無は問わない）が認められたほか、検討したラット系統ではまれな腫瘍である、結腸腺腫がラット1匹に、又、盲腸腺癌が別のラット1匹に認められた。全身暴露量（AUC_{0-24hr}）で比較すると、1500 mg/kg/日用量はラットではヒト最高推奨用量（アリスキレン300 mg/日）の約4倍、マウスではヒト最高推奨用量の約1.5倍に相当する。ラットの盲腸及び結腸における粘膜過形成は、4週及び13週の試験で高用量と同じく250 mg/kg/日（試験で用いた最低用量）の用量を経口投与した場合においても観察された。 ネズミチフス菌及び大腸菌を用いたAmes復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いたin vitro染色体異常試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いたin vitro遺伝子突然変異試験及びin vivoマウス骨髄小核試験においては、アリスキレンヘミフマル酸塩に遺伝毒性は認められなかった。 最高250 mg/kg/日（mg/m²ベースでヒト最高推奨用量である本剤300 mg/60 kgの8倍に相当）のアリスキレンを投与しても、雌雄のラットの受胎能に影響はみられなかった。 妊娠 妊娠カテゴリーC（第1トリメスター）及びD（第2及び第3トリメスター）（「警告、胎児／新生児の罹病及び死亡」参照） 授乳婦 アリスキレンがヒト乳汁中に排出されるかどうかは不明である。アリスキレンは授乳ラットの乳汁中に排出された。乳児に有害な影響を及ぼす可能性があるため、授乳婦に対する本剤の重要性を考慮した上で、授乳を中止するか、本剤の投与を中止するかのいずれかを選択すること。

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Tekturna (aliskiren) 錠 150 mg, Tekturna (aliskiren) 錠 300 mg
使用上の注意 (つづき)	小児への投与 小児患者におけるアリスキレンの安全性及び有効性は確立されていない。 高齢者への投与 臨床試験でアリスキレンを投与した全患者のうち、1,275 例（19%）が 65 歳以上、231 例（3.4%）が 75 歳以上であった。これらの患者における血圧の反応及び有害な影響は、若年患者と概ね同様であった。 副作用 投与期間が 6 ヶ月を超える 1,740 例以上及び投与期間が 1 年を超える 1,250 例以上を含む 6,460 例以上の患者で本剤の安全性が評価されている。プラセボ対照試験では、コントロールされていない高血圧を含む臨床有害事象による治療中止が本剤投与患者の 2.2%、プラセボ投与患者の 3.5%に生じた。 臨床試験でアリスキレンを投与した患者に呼吸器症状を伴う血管浮腫の症例が 2 件報告された。このほか、血管浮腫が疑われる症例として呼吸器症状を伴わない眼窩周囲浮腫の症例が 2 件報告され、2 件とも投与中止に至った。完了した試験におけるこれらの血管浮腫症例の発現率は、0.06%であった。 さらに、アリスキレンの使用に伴って顔面、手又は全身の浮腫を発現した症例が 26 件報告されており、このうち 4 件が投与中止に至った。 しかし、プラセボ対照試験における顔面、手又は全身の浮腫の発現率はアリスキレン群が 0.4% に対し、プラセボ群は 0.5%であった。アリスキレン群及びヒドロクロチアジド群を含む長期実薬対照試験における顔面、手又は全身浮腫の発現率は両群とも 0.4%であった。 アリスキレンは、消化管（GI）の有害事象を用量依存的に引き起こす。下痢の発現率は 300 mg を投与した患者が 2.3%であったのに対し、プラセボ投与患者は 1.2%であった。女性及び高齢者（65 歳以上）では、150 mg/日用量から下痢の発現率が明らかに増加し、これらのサブグループにおける 150 mg 投与時の発現率は男性又は若年患者の 300 mg 用量での発現率と同様であった（すべての発現率は約 2.0%～2.3%）。他の消化管症状には、腹痛、消化不良及び胃食道逆流があったが、腹痛及び消化不良の発現率がプラセボに比べて顕著に増加したのは 600 mg/日用量のみであった。下痢及び他の消化管症状は一般に軽度で、投与中止に至ったのはまれであった。 プラセボ対照試験では、アリスキレンの投与に伴って咳嗽がわずかに増加した（アリスキレン群 1.1% vs. プラセボ群 0.6%）。ACE 阻害薬（ラミプリル、リシノプリル）群を含む実薬対照試験では、アリスキレン群の咳嗽の発現率は、ACE 阻害薬群の約 1/3～1/2 であった。 プラセボ群よりもアリスキレン群の方が発現率が高かった他の有害事象には、発疹（1% vs. 0.3%）、尿酸増加（0.4% vs. 0.1%）、痛風（0.2% vs. 0.1%）及び腎結石（0.2% vs. 0%）があった。 臨床試験でアリスキレンを投与した 2 例に意識消失を伴う強直性間代性痙攣発作が 1 件ずつ報告された。このうち 1 例は痙攣発作の素因を有しており、痙攣発作後の脳波（EEG）及び脳画像診断の結果は陰性であった（もう 1 例では EEG 及び画像診断の結果は報告されず）。アリスキレンの投与が中止され、再投与は行われなかった。 プラセボ対照試験で以下の有害事象がアリスキレン投与患者の 1%超に発現したが、プラセボ投与患者にも同等以上の発現率で生じた：頭痛、鼻咽頭炎、浮動性めまい、疲労、上気道感染、背部痛及び咳嗽。 臨床検査所見 対照臨床試験では、標準的な臨床検査項目に本剤の投与に伴う臨床的に関連性のある変化がまれに認められた。高血圧患者を対象とする反復投与試験では、総コレステロール、HDL、空腹時トリグリセリド、空腹時ブドウ糖及び尿酸に本剤による臨床的に重要な影響は認められなかった。

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Tekturna (aliskiren) 錠 150 mg, Tekturna (aliskiren) 錠 300 mg
使用上の注意 (つづき)	<u>血中尿素窒素, クレアチニン</u> 本態性高血圧患者では、本剤単独投与群の 7%未満及びプラセボ群の 6%に血中尿素窒素 (BUN) 又は血清クレアチニンの軽微な増加が観察された。 <u>ヘモグロビン及びヘマトクリット</u> ヘモグロビン及びヘマトクリットのわずかな減少 (全アリスキレン単独投与群でそれぞれ平均約 0.08 g/dL 及び 0.16%減少) が観察された。これらの減少は用量依存的であり、600 mg/日用量では 0.24 g/dL 及び 0.79%の減少が認められた。こうした影響は、レニン-アンジオテンシン系に作用する他の薬剤 (アンジオテンシン阻害薬及びアンジオテンシン受容体遮断薬など) でも認められており、AT1 受容体を介してエリスロポエチンの産生を刺激するアンジオテンシン II の減少により仲介されるものと考えられる。これらの減少に伴って、アリスキレンによる貧血の発現率がプラセボに比べてわずかに増加することが観察された (アリスキレン群 0.1%, アリスキレン 600 mg/日群 0.3% vs. プラセボ群 0%)。貧血により治療を中止した患者はいなかった。 <u>血清カリウム</u> 本剤を単独投与した本態性高血圧患者では、5.5 meq/L を超える血清カリウム増加の発現率は低かった (0.9% vs. プラセボ 0.6%)。しかし、糖尿病集団にアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) と併用投与した場合には血清カリウム増加が高頻度に生じたため (5.5%), この集団では電解質及び腎機能を定期的にモニタリングする必要がある。 <u>血清尿酸</u> アリスキレンを単独投与した場合には、血清尿酸の中央値がわずかに増加し (約 6 μ mol/L), ヒドロクロチアジドの単独投与時には大幅な増加が認められた (約 30 μ mol/L 増加)。アリスキレンとヒドロクロチアジドを併用した場合の影響は相加的であると考えられる (約 40 μ mol/L 増加)。尿酸の増加は、尿酸に関連する有害事象をわずかに増加させると思われる。: 尿酸増加 (0.4% vs. 0.1%), 痛風 (0.2% vs. 0.1%), 及び腎結石 (0.2% vs. 0%)。 <u>クレアチンキナーゼ</u> 300%を超えるクレアチンキナーゼの増加がアリスキレン単独投与患者の約 1%及びプラセボ投与患者の 0.5%に報告された。臨床試験では、5 件のクレアチンキナーゼ増加がアリスキレンの使用に伴う有害事象として報告された。このうち 3 件は投与中止へと至り、1 件は無症候性横紋筋融解、もう 1 件は筋炎と診断された。腎機能障害を伴う症例はなかった。 <u>過量投与</u> ヒトへの過量投与に関連するデータは限られている。過量投与に伴って生じる可能性が最も高い症状は低血圧である。症候性低血圧が生じた場合には支持療法を開始する必要がある。
改訂年月日	2007 年 12 月

Table 2-3 EU 共通の添付文書の概略

販売名	Rasilez 150 mg フィルムコート錠, Rasilez 300 mg フィルムコート錠
剤型・含量	フィルムコート錠 うすい赤色で、両凸面、円形の錠剤で、片面に「IL」、反対面に「NVR」と刻印されている。 1 錠あたりアリスキレン 150 mg 含まれる。 うすいくすんだ赤色で、両凸面、楕円形の錠剤で、片面に「IU」、反対面に「NVR」と刻印されている。 1 錠あたりアリスキレン 300 mg 含まれる。
効能・効果	本態性高血圧症の治療
用法・用量	本剤の推奨用量は 150 mg 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 300 mg に増量してもよい。 150 mg の 1 日 1 回投与による治療開始後 2 週間以内に降圧効果の大部分（85%～90%）が得られる。 本剤は、単独療法又は他の降圧薬との併用療法として使用する。 本剤は、1 日 1 回、軽い食事の後に服用する。服用は毎日同じ時刻に行うのが望ましい。グレープフルーツジュースは、本剤と一緒に摂取すべきではない。 <u>腎機能障害</u> 軽度～重度の腎機能障害を有する患者で開始用量を調節する必要はない。 <u>肝機能障害</u> 軽度～重度の肝機能障害を有する患者で開始用量を調節する必要はない。 <u>高齢患者（65 歳超）</u> 高齢患者で開始用量を調節する必要はない。 <u>小児患者（18 歳未満）</u> 安全性及び有効性に関するデータが不足しているため、18 歳未満の小児及び青年期患者への本剤の投与はすすめられない。
使用上の注意	禁忌 本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症を有する患者 第 2 及び第 3 トリメスターの妊婦 シクロスポリン、非常に強力な P-gp 阻害剤、及び強力な P-gp 阻害剤（キニジン、ベラパミル）との本剤の併用は禁忌である。 警告及び使用上の注意 レニン-アンジオテンシン系（RAS）を阻害する他の医薬品、あるいは腎機能低下又は糖尿病を有する他の医薬品の投与を受けている患者では、アリスキレン療法中の高カリウム血症のリスクが増大する。 重篤なうっ血性心不全（NYHA（ニューヨーク心臓学会）クラス III-IV）を有する患者への本剤の使用は慎重に行う必要がある。 重度かつ持続性の下痢が生じた場合には本剤の投与を中止すること。 <u>ナトリウム又は体液量が減少している患者</u> 体液量又は塩分が著明に減少している患者（利尿薬の高用量投与を受けている患者など）では、本剤の投与開始後に症候性低血圧が生じる可能性がある。本剤の投与を開始する前にこうした状態を補正するか、緊密な医学的監視の下で投与を開始する必要がある。

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Rasilez 150 mg フィルムコート錠, Rasilez 300 mg フィルムコート錠
使用上の注意 (つづき)	<u>腎機能障害</u> 臨床試験では、重度の腎機能障害（血清クレアチニン $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ 又は 1.70 mg/dL [女性] 及び $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ 又は 2.00 mg/dL [男性]），又は推定糸球体濾過率 [GFR] $< 30 \text{ mL/分}$），透析の既往歴，ネフローゼ症候群又は腎血管性高血圧を有する高血圧患者における本剤の検討は実施されていない。重度の腎機能障害を有する高血圧患者については，本剤の安全性情報が不足しているため注意が必要である。 <u>腎動脈狭窄症</u> 片側若しくは両側腎動脈狭窄がある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者への本剤の使用に関するデータは得られていない。 <u>中等度の P-gp 阻害剤</u> 本剤 300 mg とケトコナゾール 200 mg を併用したとき，アリスキレンの AUC が 76%増加したが，ケトコナゾールのような P-gp 阻害剤は，血漿中濃度よりも組織中濃度を増加させると考えられる。そのため，ケトコナゾールのような中等度の P-gp 阻害剤と本剤を併用する場合は，注意が必要である。 <u>他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用</u> 高血圧又は糖尿病の治療に高頻度に使用される医薬品との臨床的に重要な相互作用は知られていない。 臨床薬物動態試験でアセノクマロール，アテノロール，セレコキシブ，ピオグリタゾン，アロプリノール，モノ硝酸イソソルビド，ラミプリル及びヒドロクロロチアジドとの併用を検討したが，相互作用は検出されなかった。 アリスキレンをバルサルタン（28%減少），メトホルミン（28%減少），アムロジピン（29%増加）又はシメチジン（19%増加）のいずれかと併用した場合には，本剤の C_{max} 又は AUC に 20%～30%の変化が生じた。アトルバスタチンと併用した場合には，本剤の定常状態の AUC 及び C_{max} が 50%増加した。本剤を併用しても，アトルバスタチン，バルサルタン，メトホルミン及びアムロジピンの薬物動態に有意な影響は認められなかった。このため，アリスキレン又はこれらの併用薬の用量を調節する必要はない。 本剤は，ジゴキシンのバイオアベイラビリティをわずかに低下させると考えられる。 イルベサルタンは本剤の AUC 及び C_{max} を低下させることが予備データから示唆される。 動物実験では，P-gp が本剤のバイオアベイラビリティを左右する重要な要因であることが示されている。このため，P-gp の誘導薬（セイヨウオトギリソウ，リファンピシン）は本剤のバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。 <u>CYP450 との相互作用</u> アリスキレンは CYP450 アイソザイム（CYP1A2，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A）を阻害しない。アリスキレンは CYP3A4 の誘導作用も示さない。したがって，アリスキレンは阻害や誘導作用を示す基質やこれら酵素により代謝される基質の曝露の影響は受けないと考えられる。アリスキレンはチトクローム P450 酵素による代謝をほとんど受けないため，CYP450 アイソザイムによる阻害や誘導による相互作用は受けないと考えられる。しかしながら，CYP3A4 阻害剤は P-gp にも影響を与えることがある。P-gp も阻害する CYP3A4 阻害剤と併用した際はアリスキレンの曝露を増加させることが考えられる。 <u>P-糖蛋白質との相互作用</u> MDR1/Mdr1a/1b(P-gp)は非臨床試験において，アリスキレンの腸管吸収や胆汁排泄に主に関わっていることがわかった。P-gp の誘導剤（セイヨウオトギリソウ，リファンピシン）は，本剤のバ

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Rasilez 150 mg フィルムコート錠, Rasilez 300 mg フィルムコート錠
	組織への多様な基質の取り込みを制御しており、P-gp の阻害剤は組織／血漿中濃度比を増加させることが知られている。したがって、P-gp 阻害剤は血漿中濃度よりも組織中濃度を増加させる可能性が示唆される。P-gp を介した薬物間相互作用が発現する可能性は、トランスポータの阻害の程度に依存する。 <u>P-gp の基質もしくは弱い阻害剤</u> アテノロール、ジゴキシン、アムロジピン、シメチジンとの相互作用は見られない。アトルバスタチン（80 mg）と併用したとき、定常状態でのアリスキレン（300 mg）の AUC と C_{max} は 50% 増加する。 <u>中等度の P-gp 阻害剤</u> アリスキレン（300 mg）とケトコナゾール（200 mg）を併用すると、アリスキレンの血漿中濃度（AUC と C_{max}）は、80%増加する。非臨床試験では、本剤とケトコナゾールを併用投与すると本剤の消化管吸収が増加し、胆汁排泄が減少することが示されている。ケトコナゾールと併用したときのアリスキレンの血漿中濃度の変動は、対照臨床試験で忍容性が確認された用量（アリスキレン 600 mg、もしくは最高臨床推奨用量の 2 倍）の範囲内であると考えられる。ケトコナゾールのような P-gp 阻害剤は、血漿中濃度よりも組織中濃度を増加させると考えられる。そのため、ケトコナゾールや他の中等度の P-gp 阻害剤（イトコナゾール、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、アミオダロン）と本剤を併用する場合は、注意が必要である。 <u>強力な P-gp 阻害剤</u> 健康被験者にシクロスポリン（200 mg 及び 600 mg）とアリスキレン 75 mg を単回投与した薬物間相互作用試験において、シクロスポリンはアリスキレンの C_{max} を約 2.5 倍、AUC を約 5 倍増加させることが示された。高用量のアリスキレンとの併用により曝露量はさらに増加すると考えられる。したがって、アリスキレンと P-gp の強力な阻害剤との併用は、禁忌である。 <u>フロセミド</u> 本剤をフロセミドと併用投与すると、フロセミドの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 28%及び 49%減少した。このため、臨床現場における体液過剰時の利用率低下を防ぐために、フロセミドの投与開始時及び用量調節時にその効果をモニタリングすることが推奨される。 <u>カリウム及びカリウム保持性利尿薬</u> レニン-アンジオテンシン系に影響を及ぼす他の薬物の使用経験から、カリウム保持性利尿薬、カリウム補助製剤、カリウムを含有する電解質用剤又は血清カリウム値を上昇させる可能性があるその他の薬物（例：ヘパリン）と併用すると血清カリウム値が上昇する可能性があるため、これらの薬物の併用が必要と考えられる場合には慎重に行うこと。 <u>グレープフルーツジュース</u> データが限られていることから、グレープフルーツジュースとアリスキレンの相互作用の可能性を除外することはできない。本剤と一緒に、グレープフルーツジュースを摂取すべきではない。 <u>ワルファリン</u> ワルファリンの薬物動態に対する本剤の影響は評価されていない。 <u>食事摂取</u> 高脂肪食は本剤の吸収を大幅に低下させることが示されている。

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Rasilez 150 mg フィルムコート錠, Rasilez 300 mg フィルムコート錠								
使用上の注意 (つづき)	妊婦及び授乳婦への投与 <u>妊娠</u> 妊婦へのアリスキレンの投与に関するデータは得られていない。本剤は、ラット及びウサギに催奇形性を示さなかった。RAS に直接作用する他の薬物で重篤な胎児奇形及び新生児死亡が認められている。RAS に直接作用するあらゆる薬物と同様に、妊娠の第 1 トリメスター中又は妊娠を計画している女性に本剤を投与するべきではなく、第 2 及び第 3 トリメスター中の投与は禁忌である。RAS に作用する薬物を妊娠の可能性がある女性に処方する場合は、これらの薬物による妊娠中のリスクについて説明する必要がある。治療中に妊娠が判明した場合には、本剤の投与を適宜中止すること。 <u>授乳婦</u> アリスキレンがヒト乳汁中に排出されるかどうかは不明である。本剤は授乳ラットの乳汁中に排出された。このため、授乳婦への本剤の使用はすすめられない。 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響に関する試験は実施されていない。しかし、自動車の運転又は機械操作を行う際には、降圧薬を服用すると時に浮動性めまいや疲労が生じることを心に留めておかなければならない。本剤は自動車の運転及び機械操作能力にほとんど影響を及ぼさない。 好ましくない効果 投与期間が 6 ヶ月を超える 2300 例以上及び投与期間が 1 年を超える 1200 例以上を含む 7800 例超の患者で本剤の安全性が評価されている。副作用の発現率に性別、年齢、肥満指数、人種及び民族との関連は認められなかった。本剤を 300 mg までの用量で投与した場合の副作用の総発現率はプラセボと同様であった。副作用は一般に軽度かつ一過性であり、投与中止を要したのはごくまれであった。最も高頻度に報告された副作用は下痢であった。 咳嗽の発現率は、プラセボ投与患者（0.6%）と本剤投与患者（0.9%）で同様であった。 「きわめて高頻度」（$\geq 1/10$）, 「高頻度」（$\geq 1/100$, $< 1/10$）, 「低頻度」（$\geq 1/1,000$, $< 1/100$）, 「まれ」（$\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$）, 及び「きわめてまれ」（$< 1/10,000$, 散発症例を含む）からなる発現頻度分類を用いて、副作用を発現頻度が高いものから順に表 1 に示す。発現頻度の各分類内では、副作用を重篤度の高いものから順に示す。 表 1 <table border="1" data-bbox="403 1361 1409 1518"> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td></tr> <tr> <td>高頻度：</td><td>下痢</td></tr> <tr> <td colspan="2">皮膚および皮下組織障害</td></tr> <tr> <td>低頻度：</td><td>発疹</td></tr> </table> 本剤の投与中に血管浮腫の発現が認められている。対照臨床試験では、本剤の投与中に血管浮腫はまれにしか発現せず、発現率はプラセボ又はヒドロクロチアジドの投与時と同様であった。患者は、アレルギー反応を示唆する徴候（特に呼吸困難、嚥下困難、顔面、四肢、眼、口唇又は舌の腫脹）が生じた場合に投与を中止し、医師に連絡する必要がある。 <u>臨床検査所見</u> 対照臨床試験では、標準的な臨床検査項目に本剤の投与に伴う臨床的に重要な変化が低頻度に認められた。高血圧患者を対象とする臨床試験では、総コレステロール、高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）、空腹時トリグリセリド、空腹時ブドウ糖及び尿酸に本剤による臨床的に重要な影響は認められなかった。	胃腸障害		高頻度：	下痢	皮膚および皮下組織障害		低頻度：	発疹
胃腸障害									
高頻度：	下痢								
皮膚および皮下組織障害									
低頻度：	発疹								

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

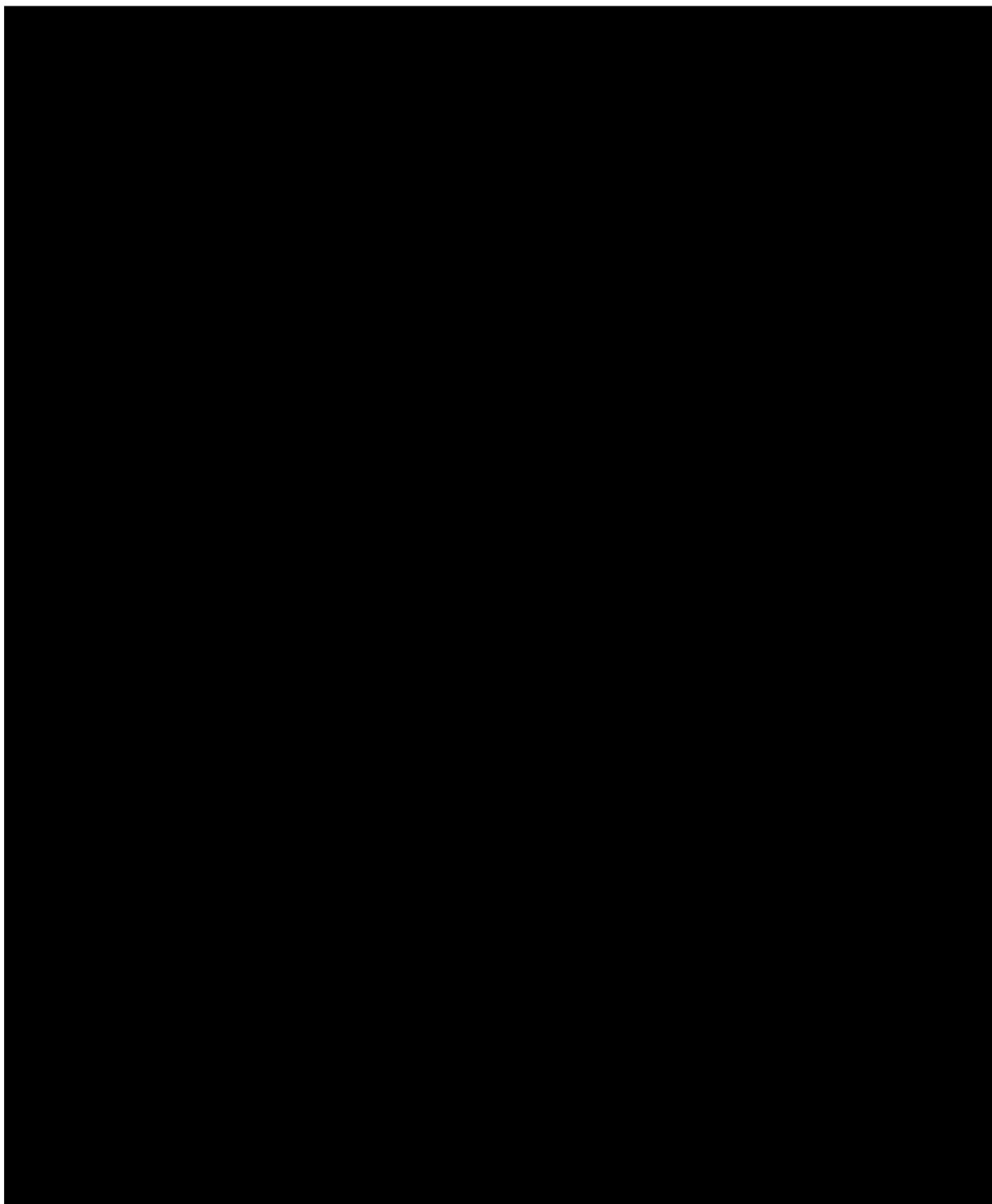
販売名	Rasilez 150 mg フィルムコート錠, Rasilez 300 mg フィルムコート錠
使用上の注意 (つづき)	ヘモグロビン及びヘマトクリット：ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度減少（平均約 0.05 mmol/L 及び 0.16%減少）が観察された。貧血により治療を中止した患者はいなかった。こうした影響は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン受容体遮断薬のようなレニン-アンジオテンシン系に作用する他の薬物でも認められている。 血清カリウム：本剤を単独投与した本態性高血圧患者における血清カリウムの増加は軽微であり、発現率も低かった（0.9% vs. プラセボ 0.6%）。しかし、糖尿病集団に本剤をアンジオテンシン変換酵素阻害薬と併用投与した 1 試験で血清カリウム増加がこれよりも高頻度に認められた（5.5%）。このため、RAS に作用するあらゆる薬物と同じく、糖尿病、腎疾患又は心不全を有する患者に本剤を投与する場合には電解質及び腎機能を定期的にモニタリングする必要がある。 過量投与 ヒトへの過量投与に関連するデータはわずかしか得られていない。過量投与に伴って生じる可能性が最も高い症状は、アリスキレンの降圧作用による低血圧であり、症候性低血圧が生じた場合には支持療法を開始する必要がある。
作成年月日	2008 年 8 月

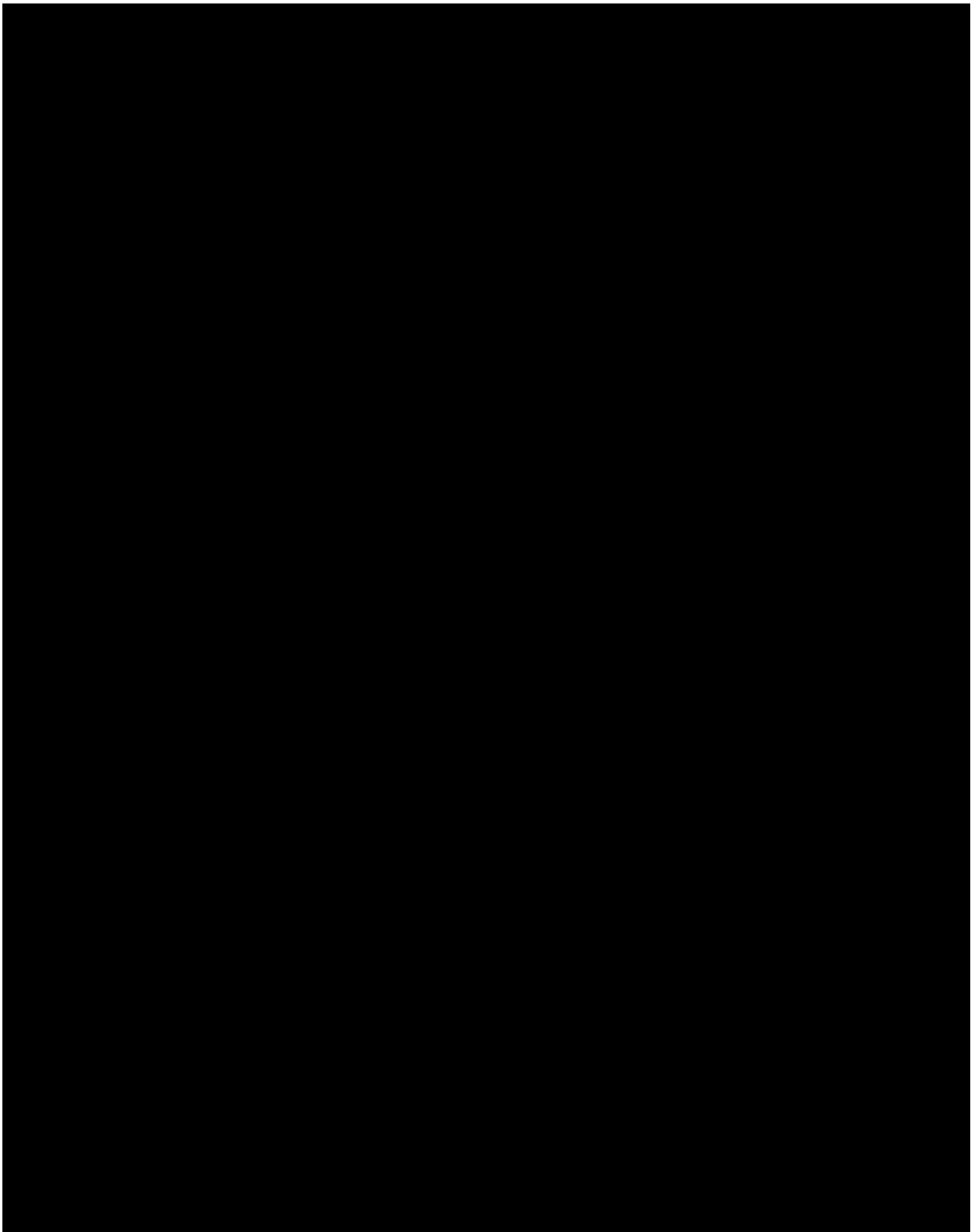
企業中核データシート
(CCDS/ Basic Prescribing Information)

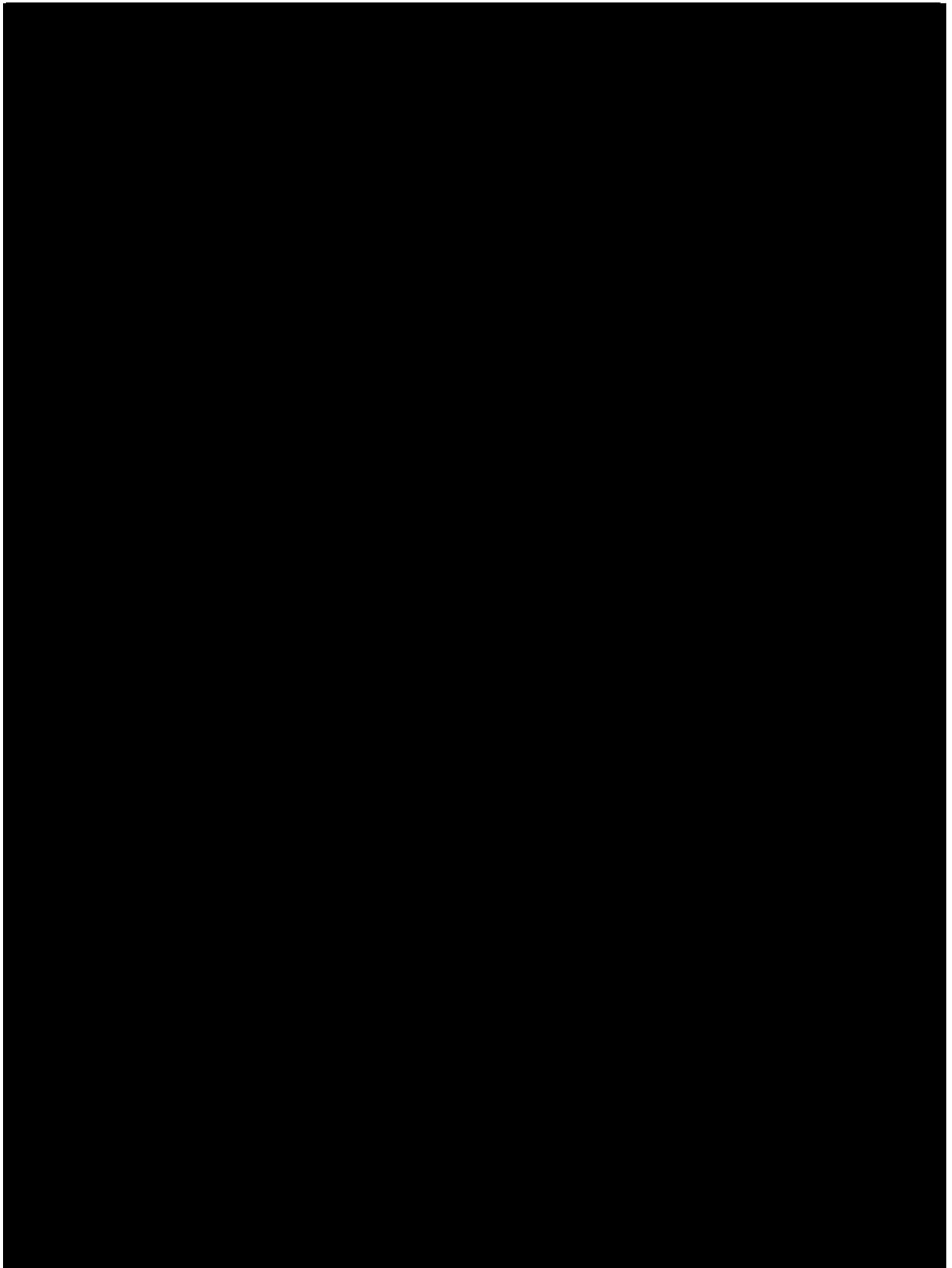
1 Name of the medicinal product

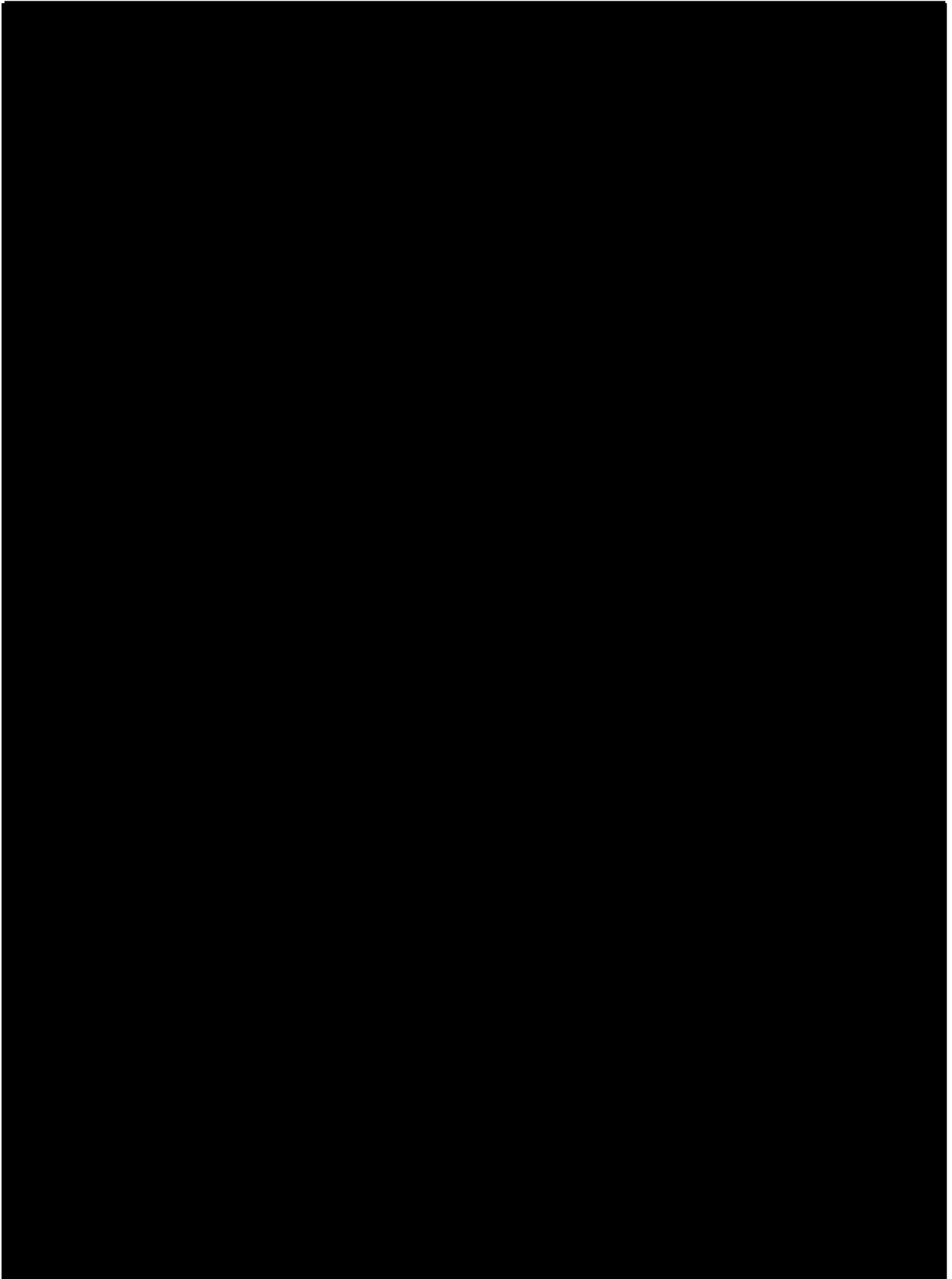
RASILEZ[®] 150 mg film-coated tablets.

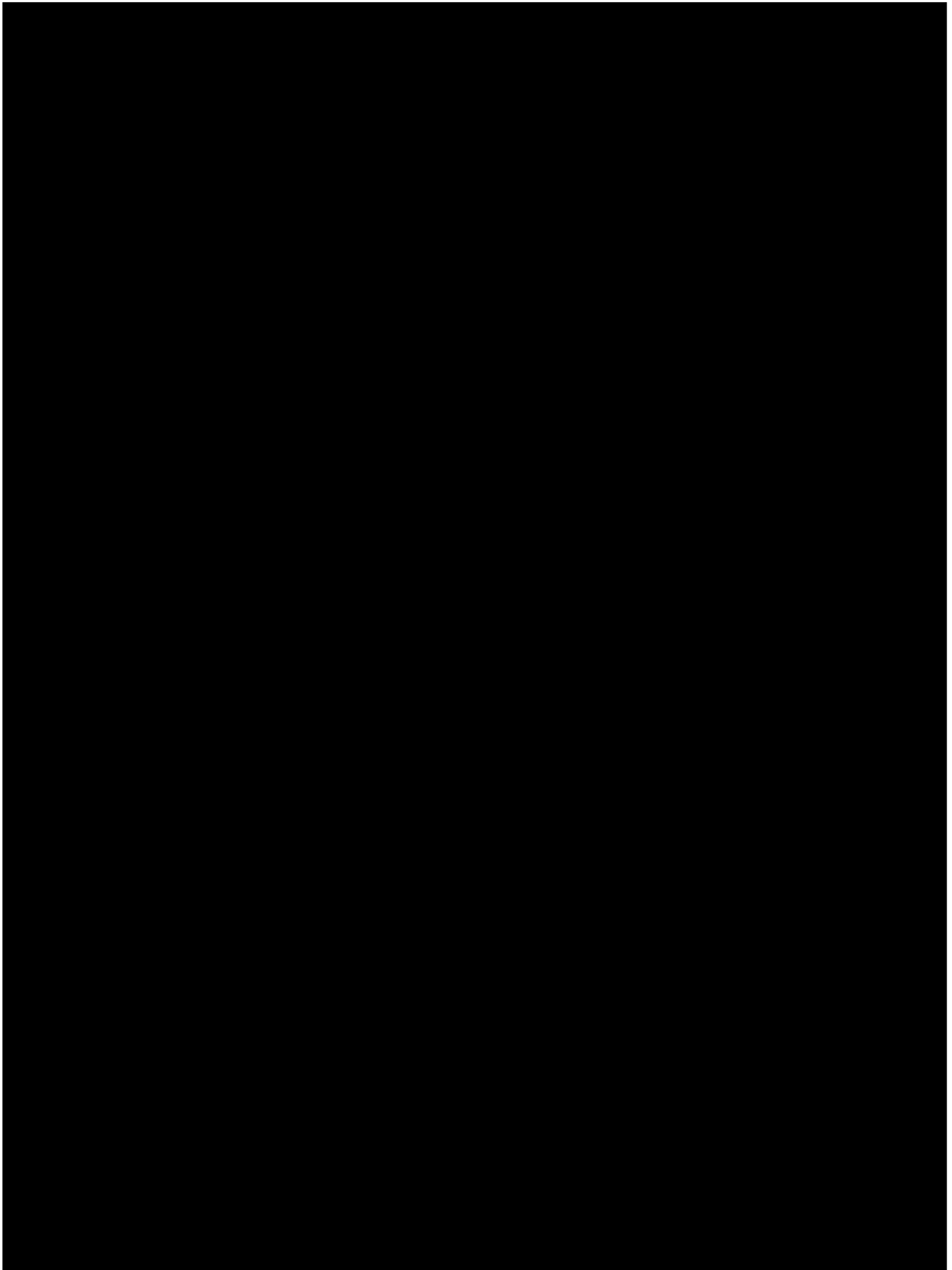
RASILEZ[®] 300 mg film-coated tablets.

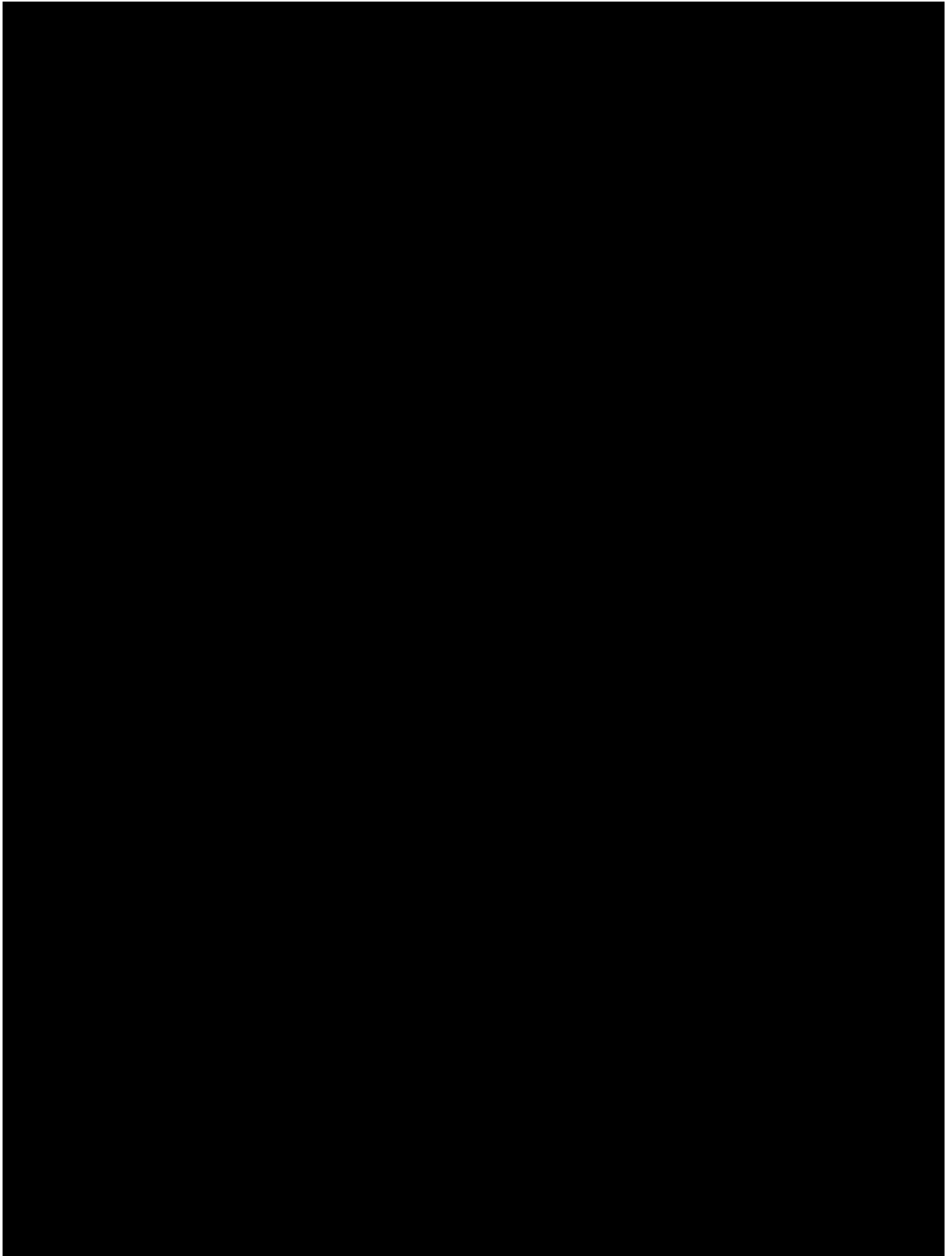


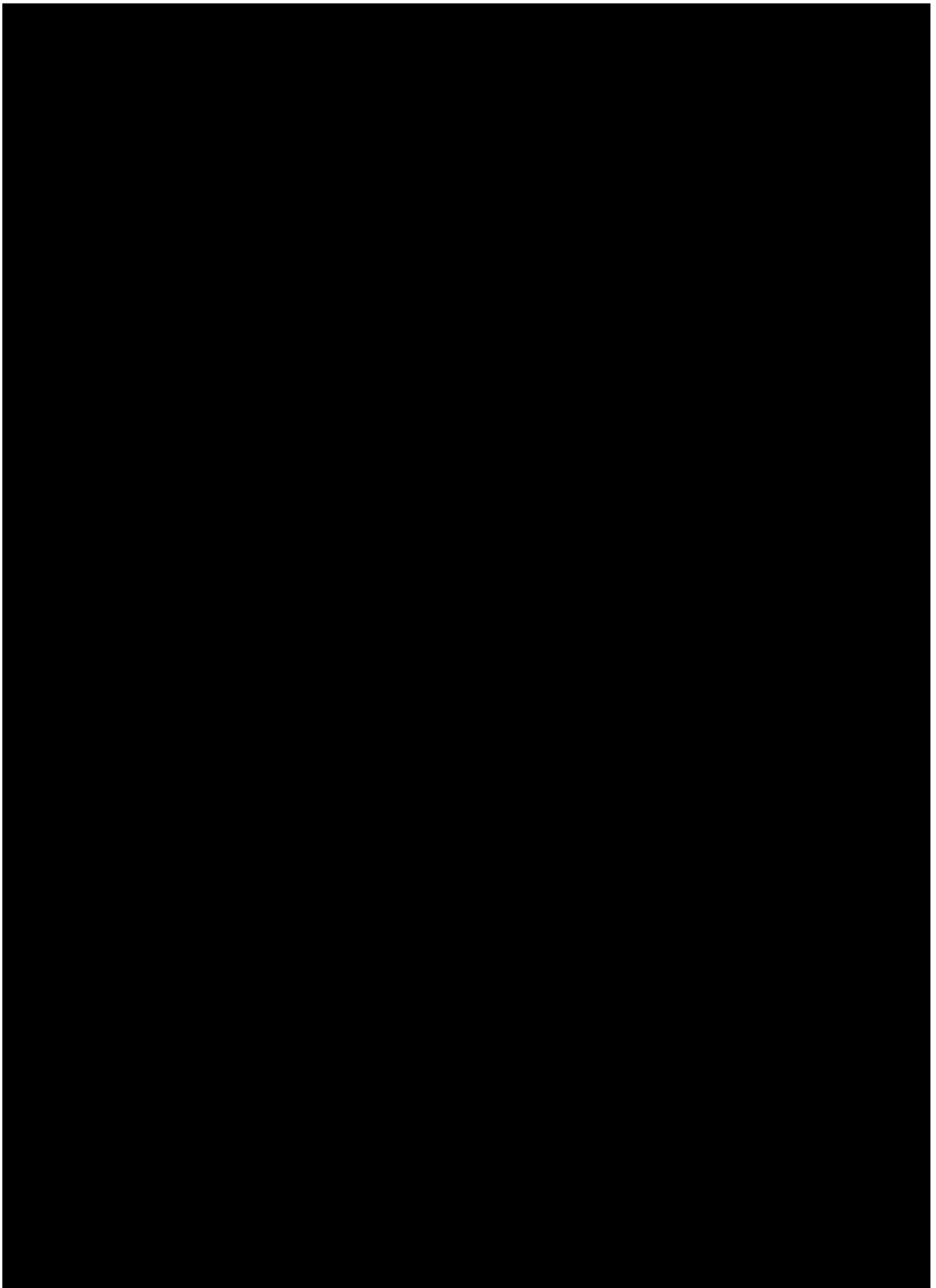


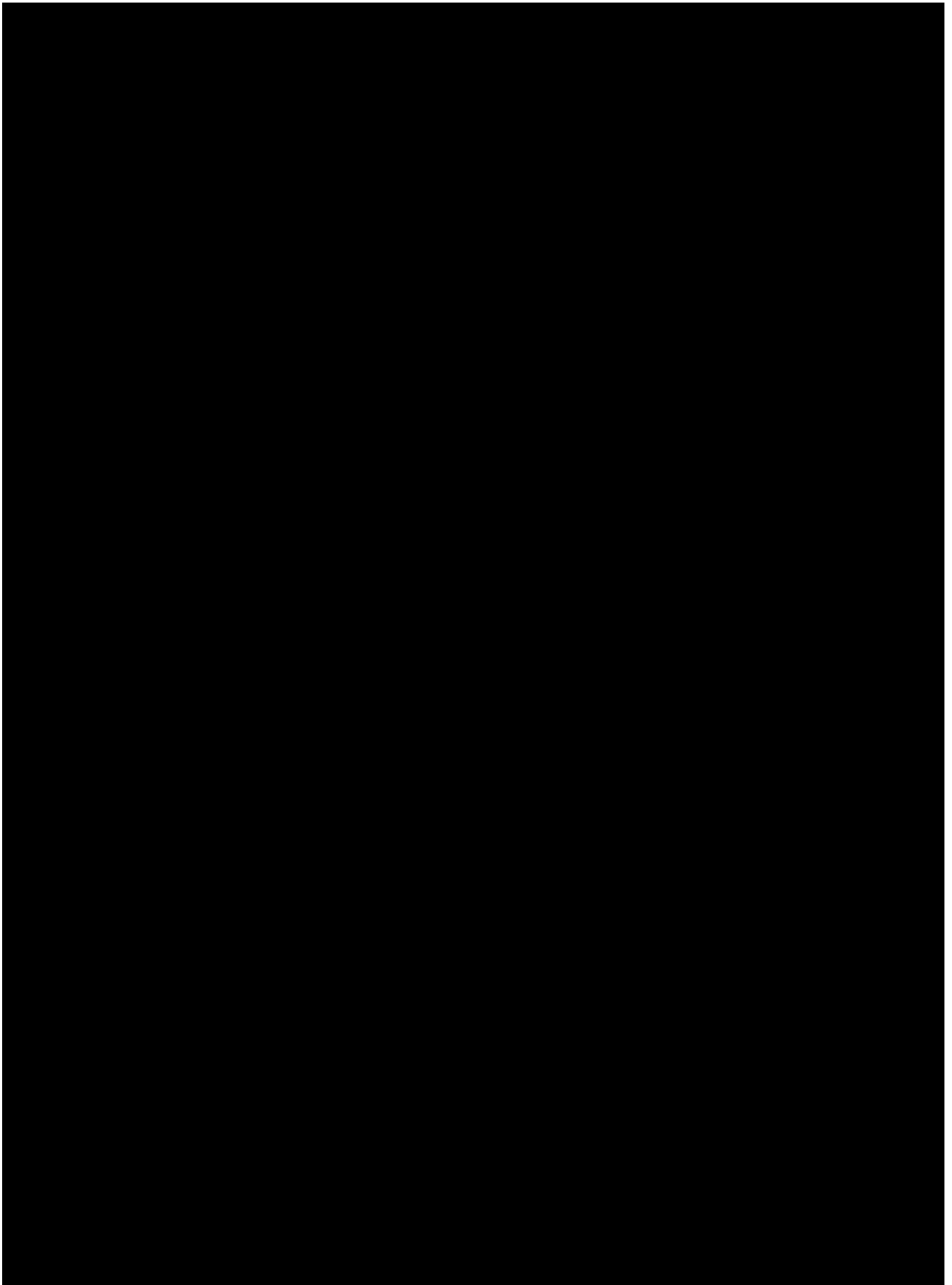


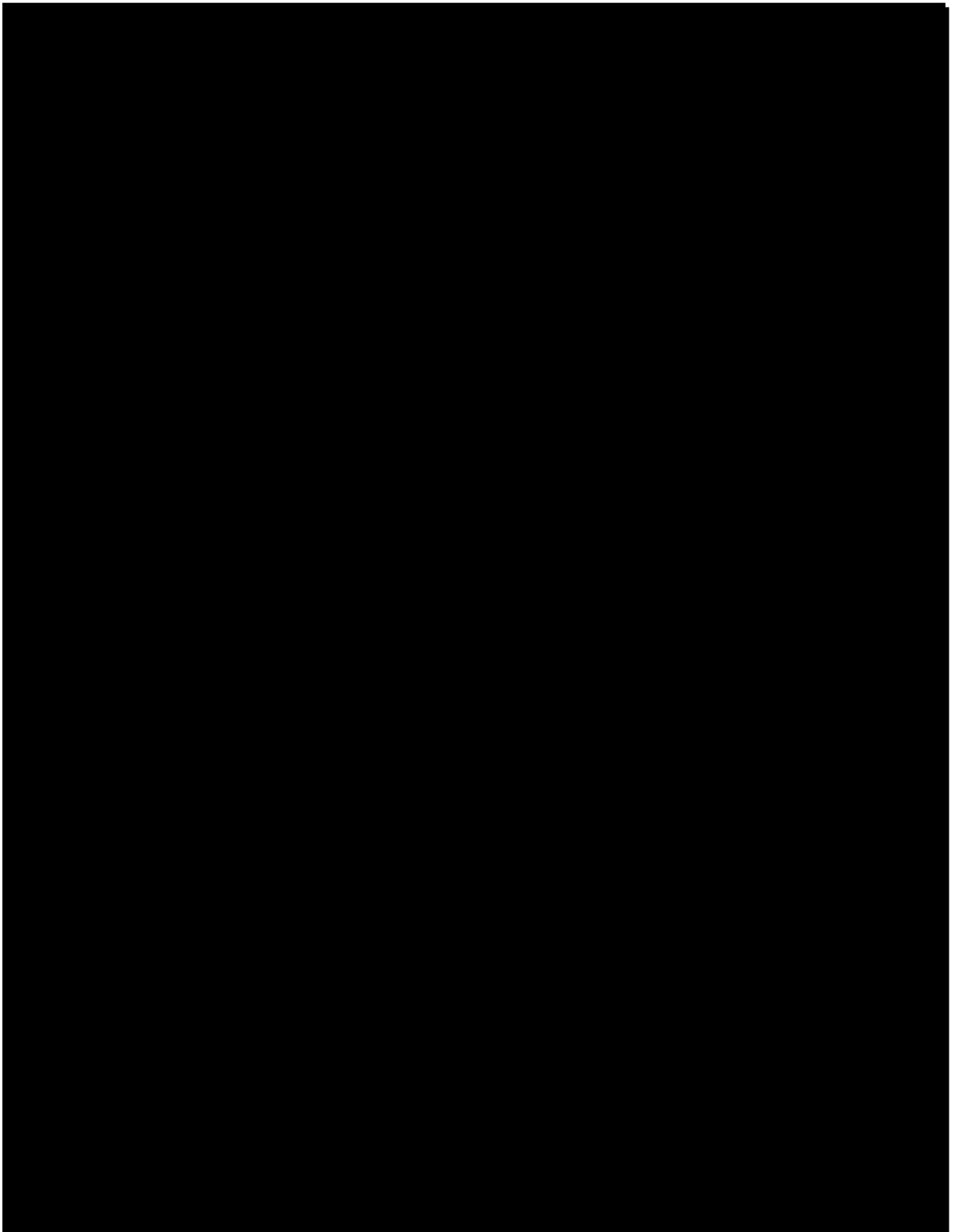


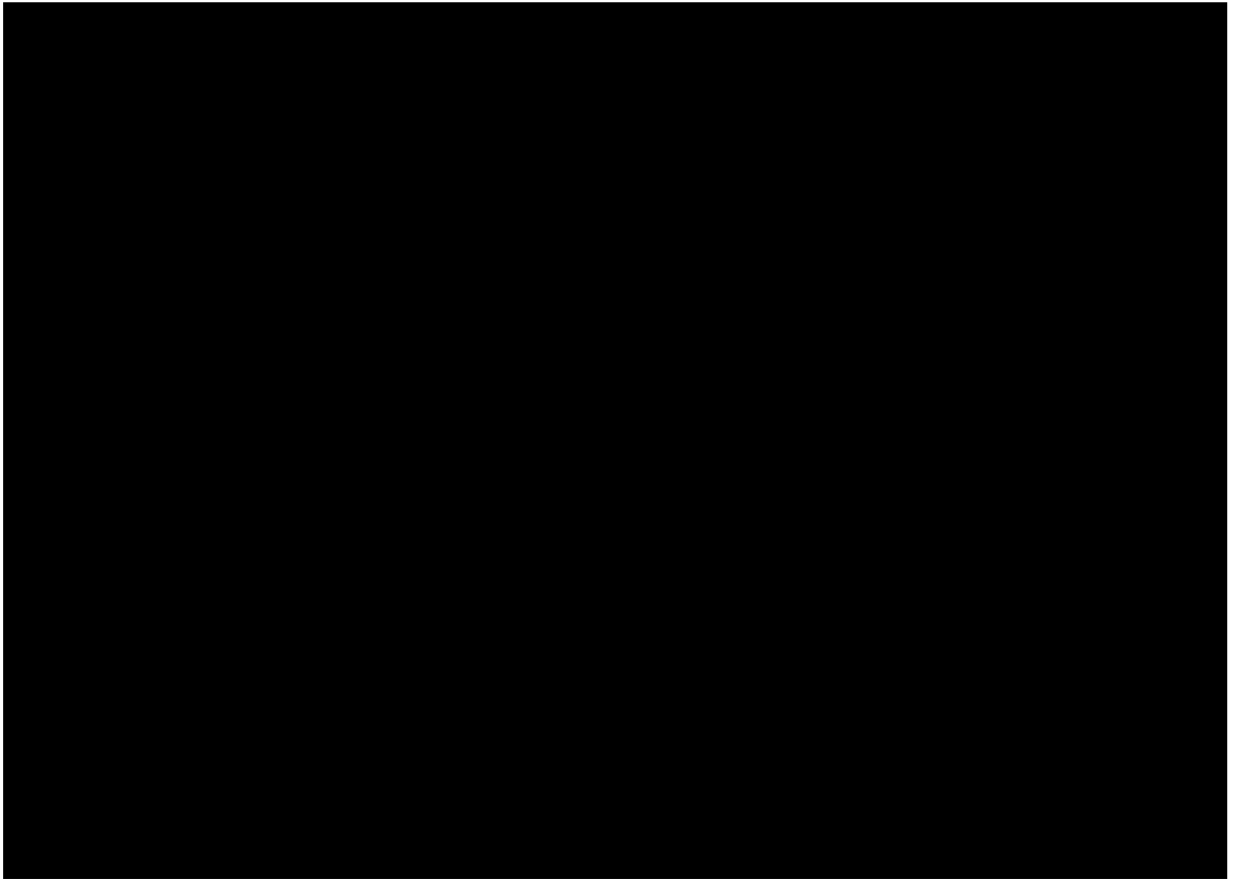


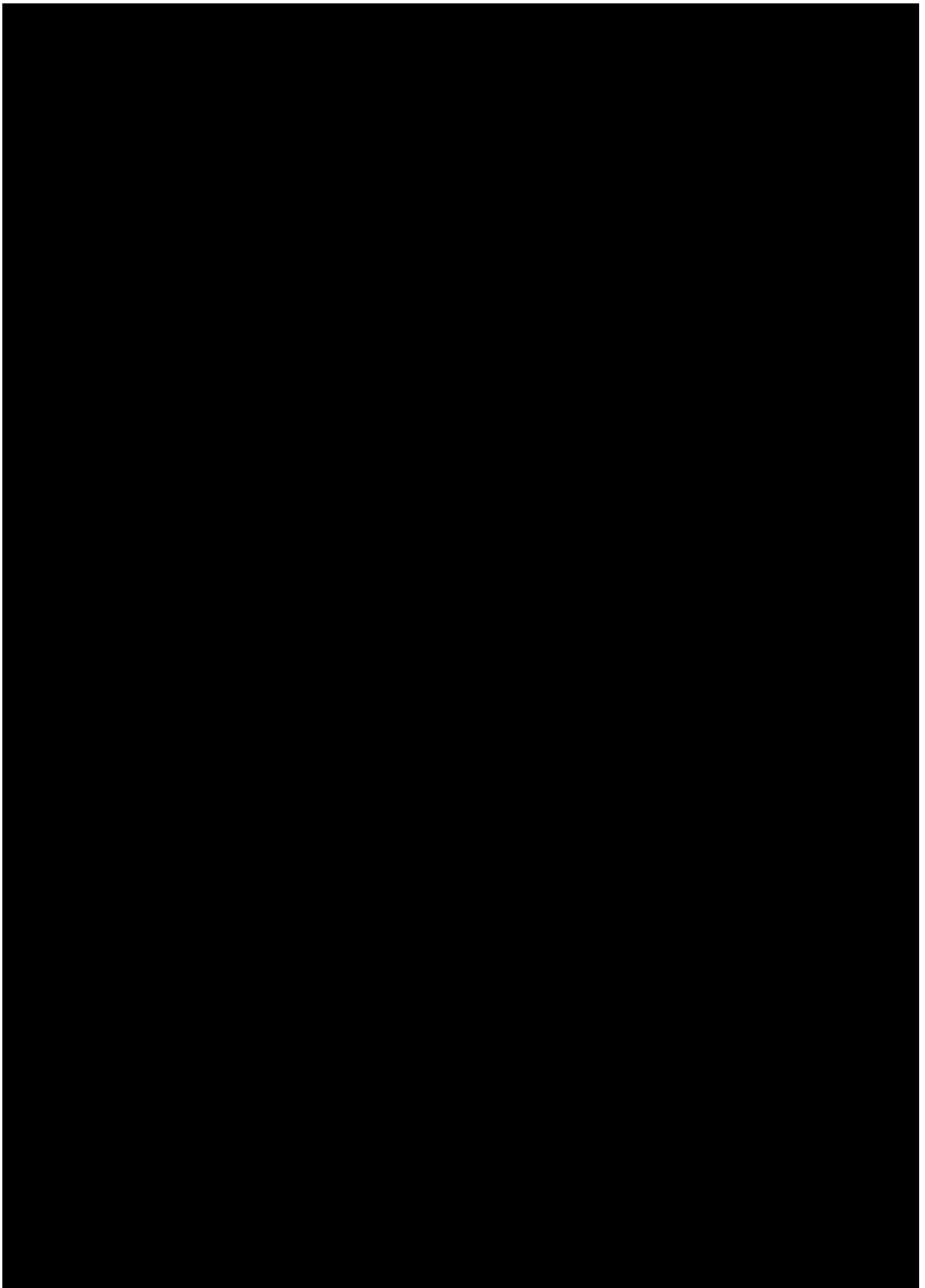


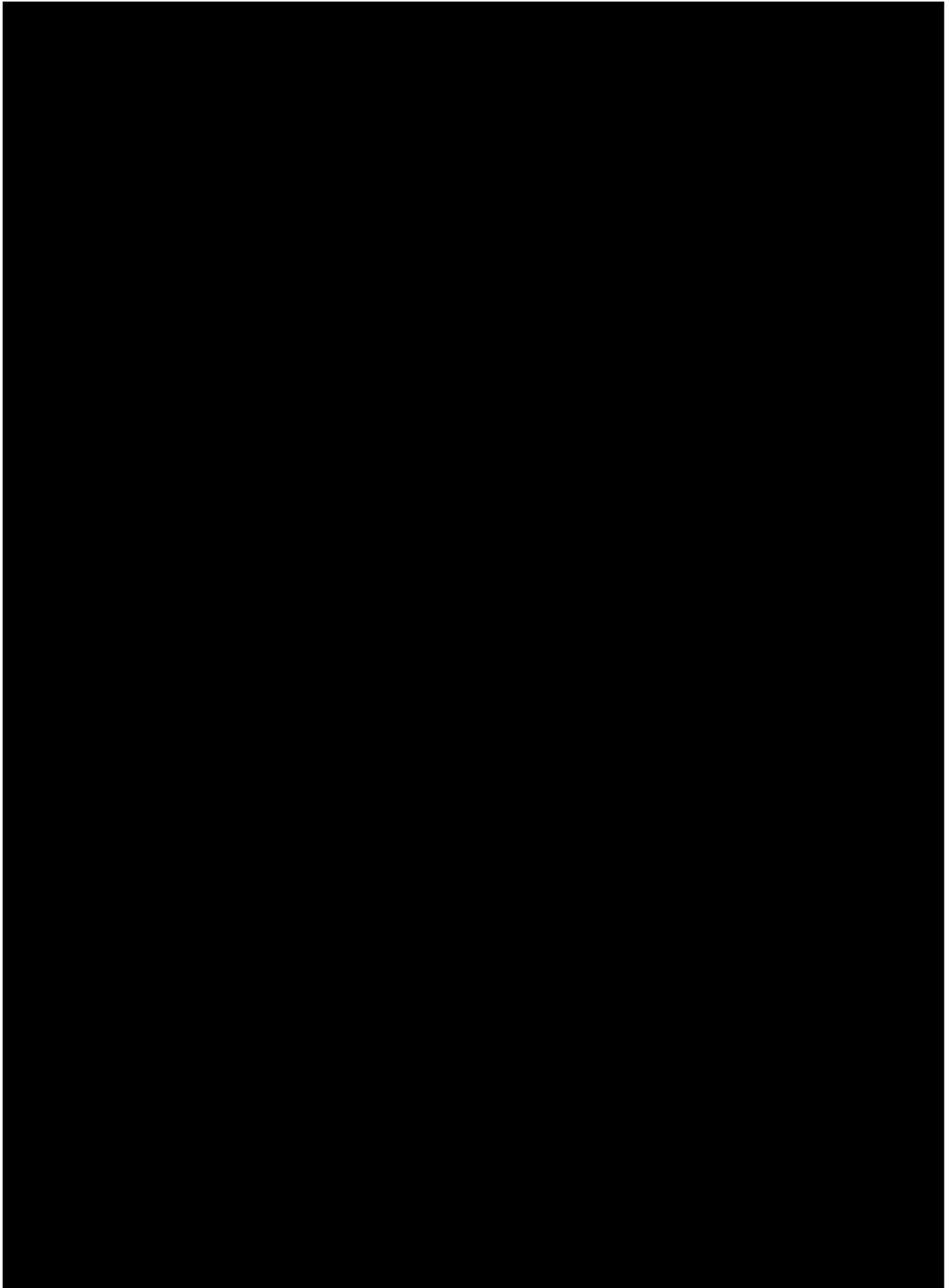


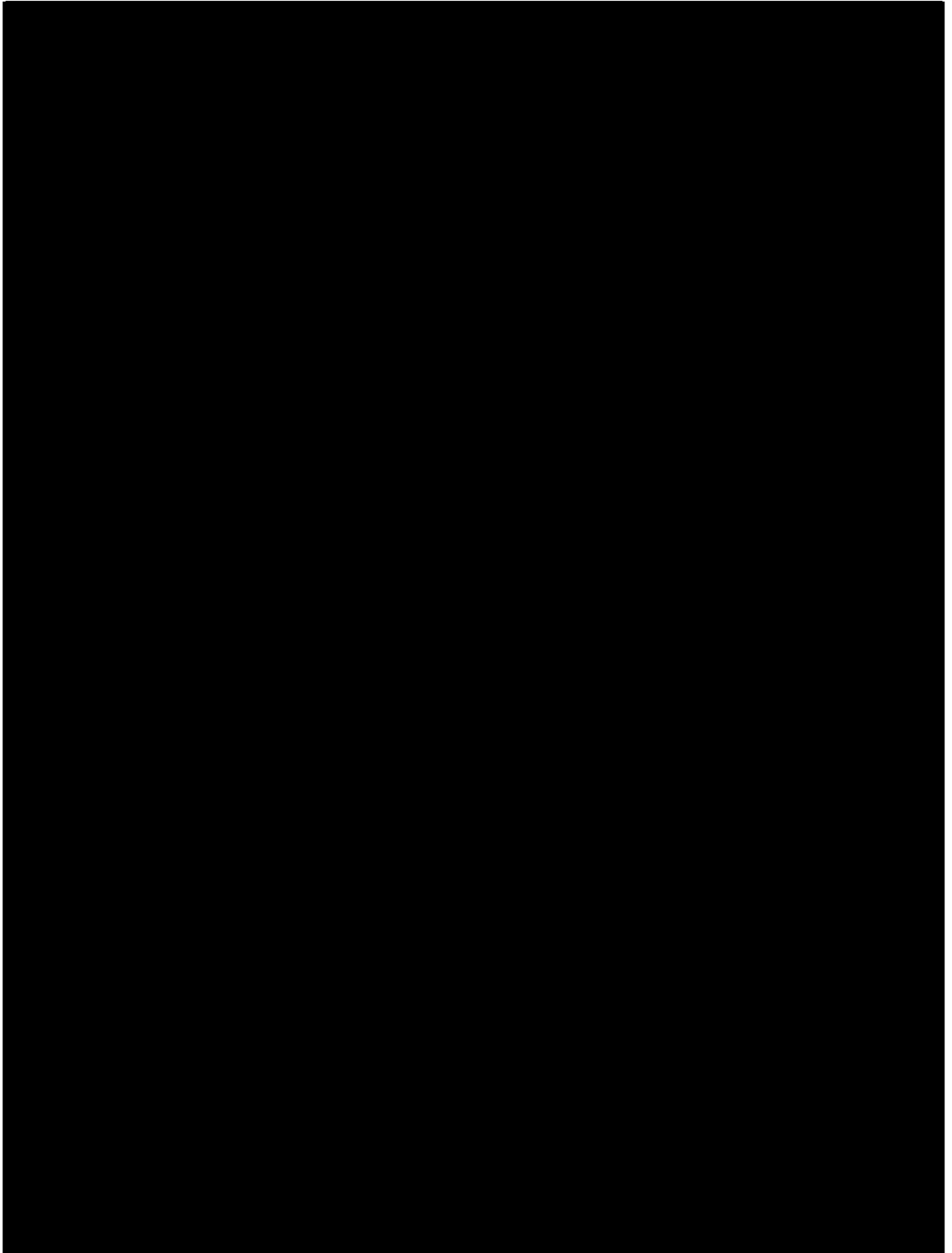


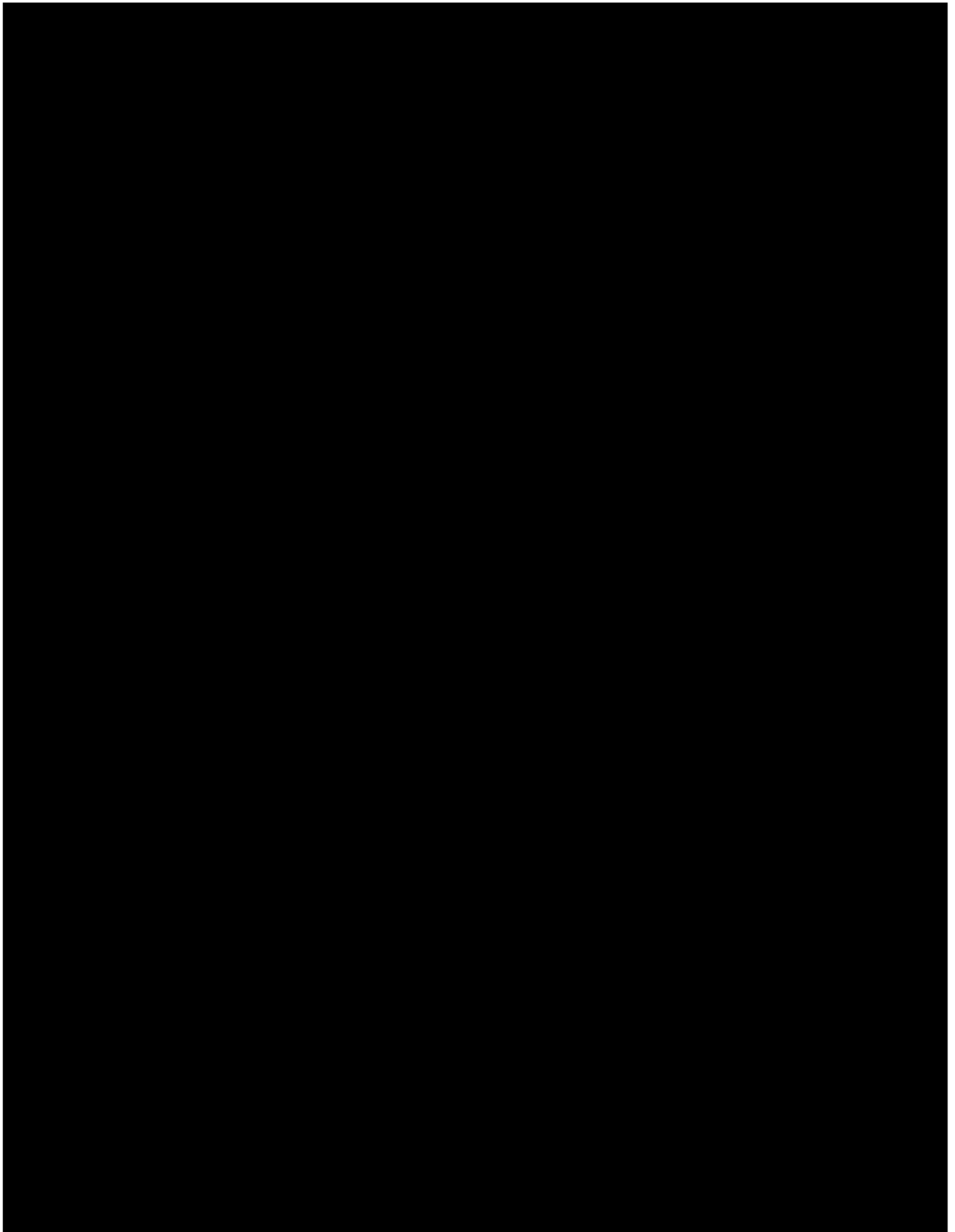


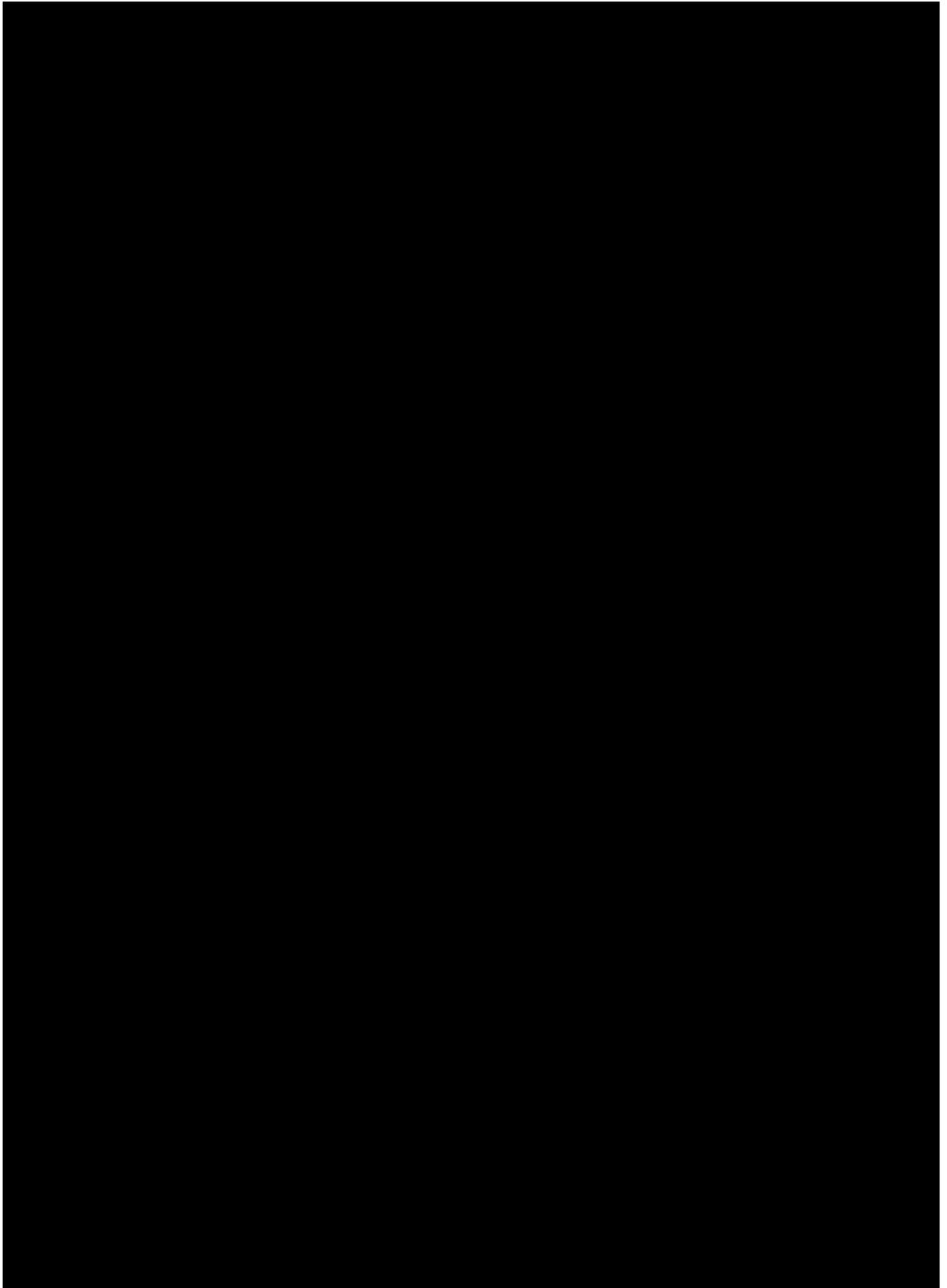


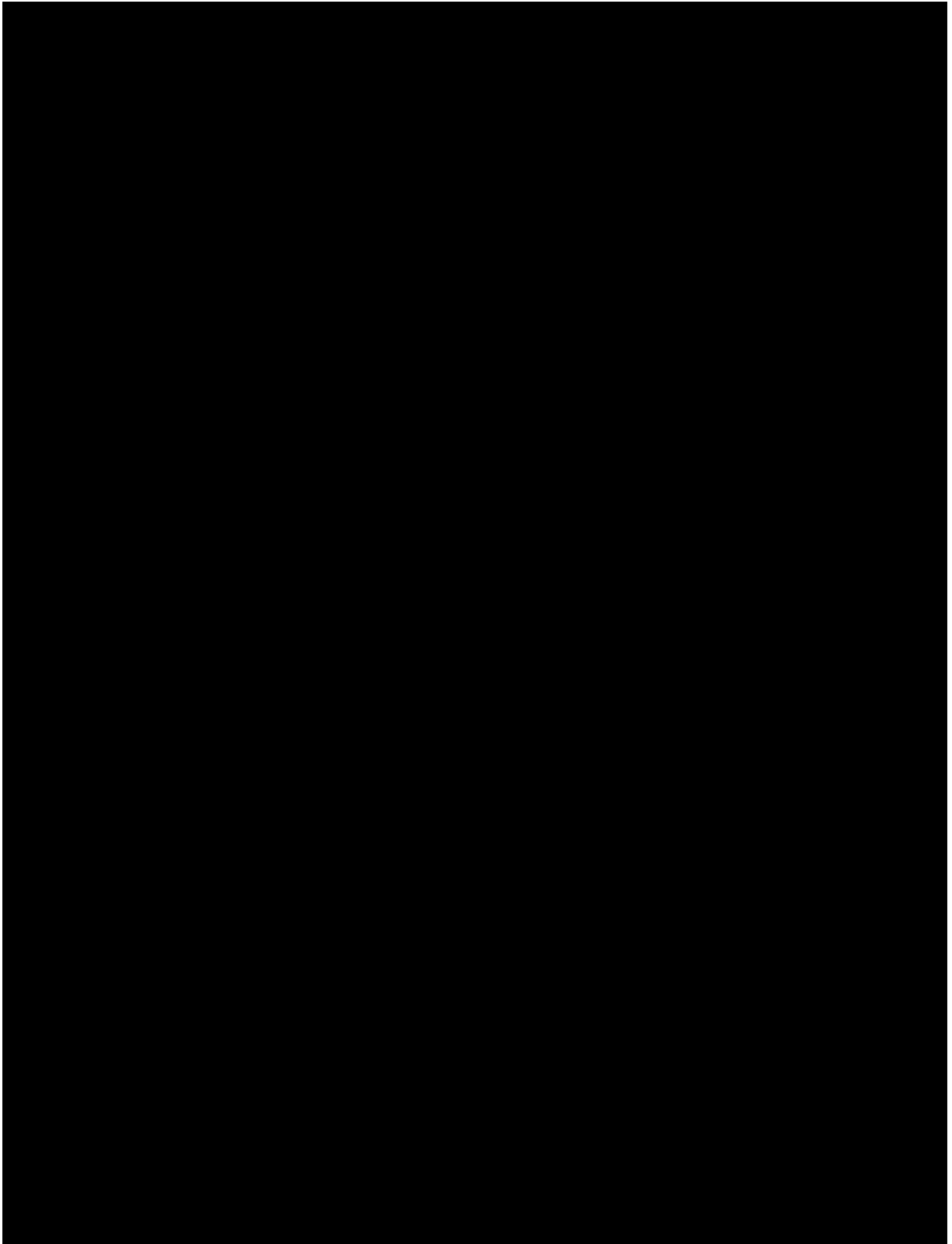


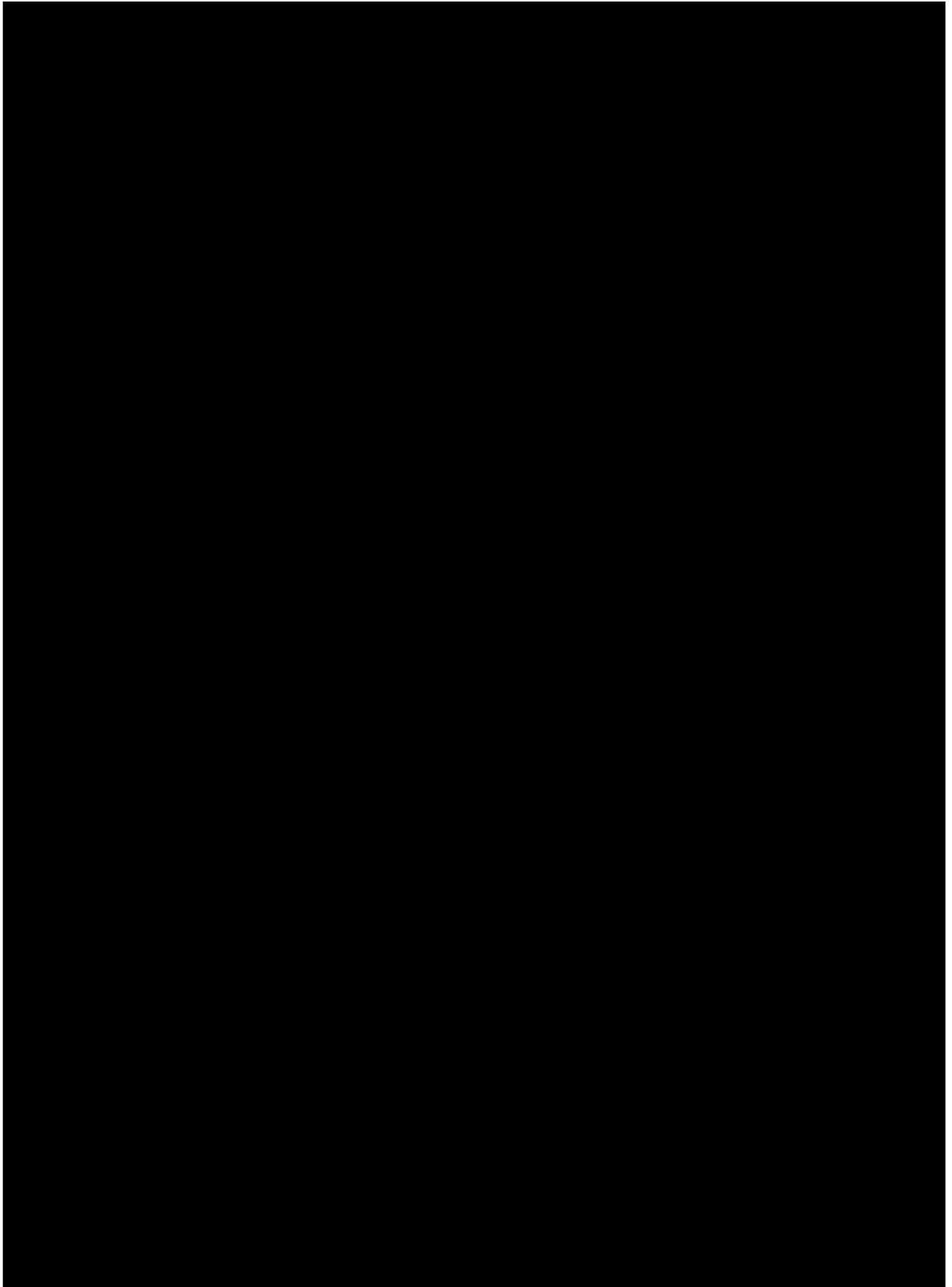


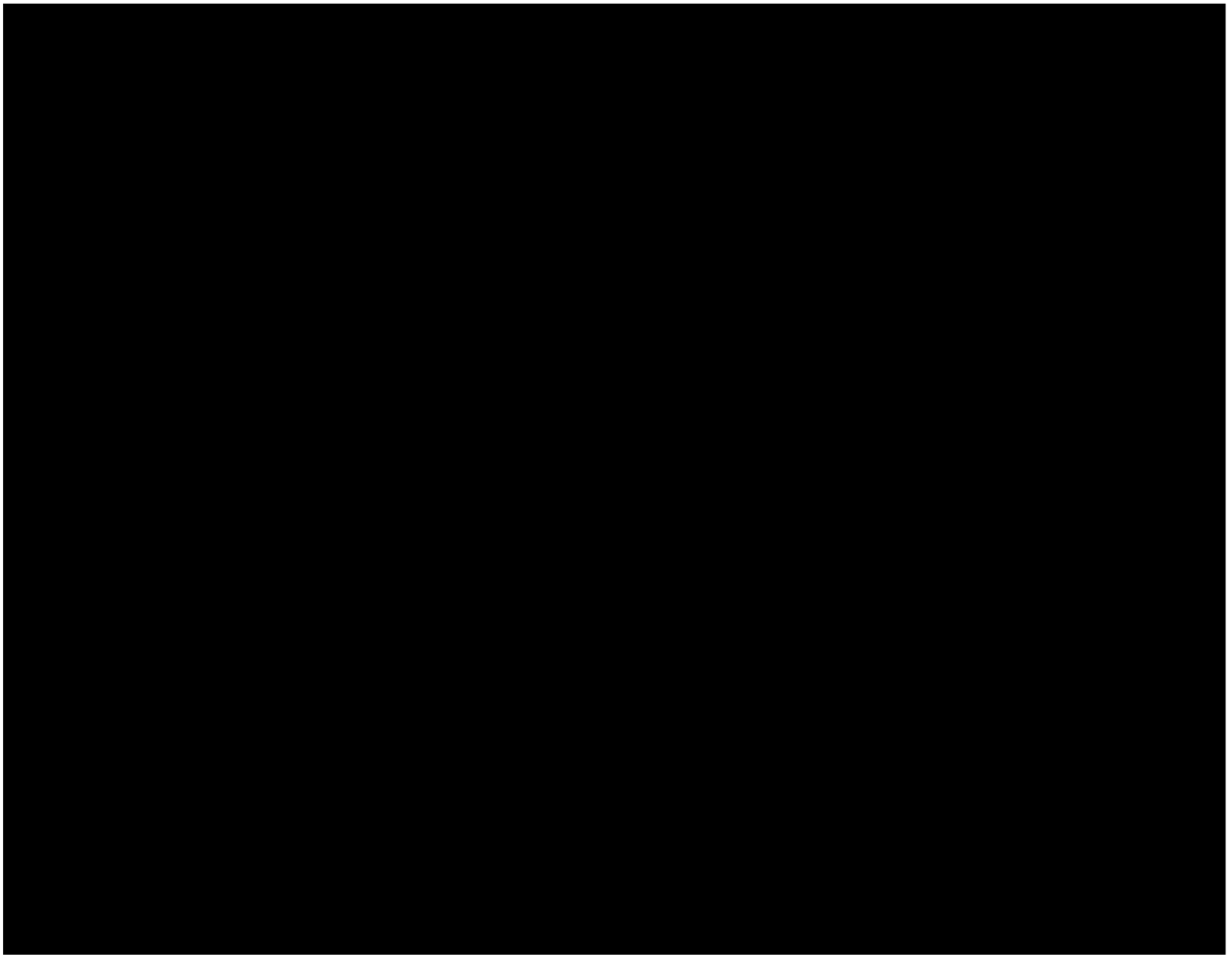












米国の添付文書

Tekturna[®]
(aliskiren)
Tablets
150 mg and 300 mg

T2007-111/T2007-112

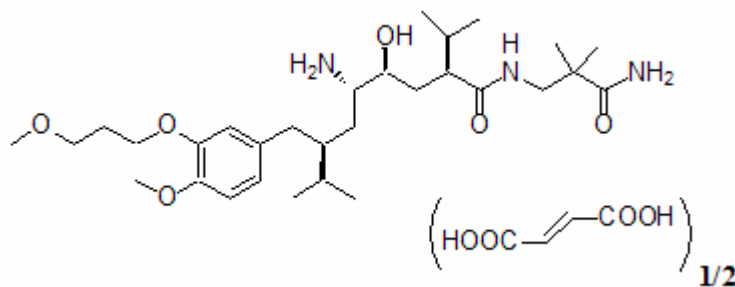
Rx only

Prescribing Information

USE IN PREGNANCY: When used in pregnancy drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and even death to the developing fetus. When pregnancy is detected, Tekturna should be discontinued as soon as possible. See **WARNINGS: Fetal/Neonatal Morbidity and Mortality**.

DESCRIPTION

Aliskiren, the active component of Tekturna[®] Tablets, is an orally active, nonpeptide, potent renin inhibitor. Aliskiren is present in Tekturna Tablets as its hemifumarate salt. Aliskiren hemifumarate is chemically described as (2S,4S,5S,7S)-N-(2-Carbamoyl-2-methylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7-diisopropyl-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]-octanamide hemifumarate and its structural formula is



Molecular formula: $C_{30}H_{53}N_3O_6 \cdot 0.5 C_4H_4O_4$

Aliskiren hemifumarate is a white to slightly yellowish crystalline powder with a molecular weight of 609.8 (free base- 551.8). It is soluble in phosphate buffer, n-Octanol, and highly soluble in water.

Tekturna is available for oral administration as film-coated tablets containing 150 mg, and 300 mg of aliskiren base and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hypromellose, iron oxide colorants, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, povidone, talc, and titanium dioxide.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Renin is secreted by the kidney in response to decreases in blood volume and renal perfusion. Renin cleaves angiotensinogen to form the inactive decapeptide angiotensin I (Ang I). Ang I is converted to the active octapeptide angiotensin II (Ang II) by angiotensin-converting enzyme (ACE) and non-ACE pathways. Ang II is a powerful vasoconstrictor and leads to the release of catecholamines from the adrenal medulla and prejunctional nerve endings. It also promotes aldosterone secretion and sodium reabsorption. Together, these effects increase blood pressure. Ang II also inhibits renin release, thus providing a negative feedback to the system. This cycle, from renin through angiotensin to aldosterone and its associated negative feedback loop, is known as the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Aliskiren is a direct renin inhibitor, decreasing plasma renin activity (PRA) and inhibiting the conversion of angiotensinogen to Ang I. Whether aliskiren affects other RAAS components, e.g., ACE or non-ACE pathways, is not known.

All agents that inhibit the RAAS, including renin inhibitors, suppress the negative feedback loop, leading to a compensatory rise in plasma renin concentration. When this rise occurs during treatment with ACE inhibitors and ARBs, the result is increased levels of PRA. During treatment with aliskiren, however, the effect of increased renin levels is blocked, so that PRA, Ang I and Ang II are all reduced, whether aliskiren is used as monotherapy or in combination with other antihypertensive agents. PRA reductions in clinical trials ranged from approximately 50%-80%, were not dose-related and did not correlate with blood pressure reductions. The clinical implications of the differences in effect on PRA are not known.

Pharmacokinetics

Aliskiren is a poorly absorbed (bioavailability about 2.5%) drug with an approximate accumulation half life of 24 hours. Steady-state blood levels are reached in about 7-8 days.

Absorption and Distribution

Following oral administration, peak plasma concentrations of aliskiren are reached within 1 to 3 hours. When taken with a high fat meal, mean AUC and C_{max} of aliskiren are decreased by 71% and 85%, respectively. In the clinical trials of aliskiren, it was administered without requiring a fixed relation of administration to meals.

Metabolism and Elimination

About one-fourth of the absorbed dose appears in the urine as parent drug. How much of the absorbed dose is metabolized is unknown. Based on the in vitro studies, the major enzyme responsible for aliskiren metabolism appears to be CYP 3A4.

Special Populations

Pediatric

The pharmacokinetics of aliskiren have not been investigated in patients <18 years of age.

Geriatric

The pharmacokinetics of aliskiren were studied in the elderly (≥ 65 years). Exposure (measured by AUC) is increased in elderly patients. Adjustment of the starting dose is not required in these patients (see [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Race

The pharmacokinetic differences between Blacks, Caucasians and the Japanese are minimal.

Renal Insufficiency

The pharmacokinetics of aliskiren were evaluated in patients with varying degrees of renal insufficiency. Rate and extent of exposure (AUC and C_{max}) of aliskiren in subjects with renal impairment did not show a consistent correlation with the severity of renal impairment.

Adjustment of the starting dose is not required in these patients (see [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Hepatic Insufficiency

The pharmacokinetics of aliskiren were not significantly affected in patients with mild-to-severe liver disease. Consequently, adjustment of the starting dose is not required in these patients (see [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Cardiac Electrophysiology

Aliskiren's effects on ECG intervals were studied in a randomized, double-blind, placebo and active-controlled (moxifloxacin), 7-day repeat dosing study with Holter-monitoring and 12-lead ECGs throughout the interdosing interval. No effect of aliskiren on QT interval was seen.

Drug Interactions

Effects of Other Drugs on Aliskiren

Based on in-vitro studies, aliskiren is metabolized by CYP 3A4.

Co-administration of lovastatin, atenolol, warfarin, furosemide, digoxin, celecoxib, hydrochlorothiazide, ramipril, valsartan, metformin and amlodipine did not result in clinically significant increases in aliskiren exposure.

Co-administration of irbesartan reduced aliskiren C_{max} up to 50% after multiple dosing.

P-glycoprotein Effects

Pgp (MDR1/Mdr1a/1b) was found to be the major efflux system involved in absorption and disposition of aliskiren in preclinical studies. The potential for drug interactions at the Pgp site will likely depend on the degree of inhibition of this transporter.

Co-administration of aliskiren with Pgp substrates or weak to moderate inhibitors such as atenolol, digoxin, and amlodipine did not result in clinically relevant interactions.

Co-administration of atorvastatin, a potent Pgp inhibitor, resulted in about a 50% increase in aliskiren C_{max} and AUC after multiple dosing.

Ketoconazole

Co-administration of 200 mg twice-daily ketoconazole, a potent Pgp inhibitor, with aliskiren resulted in an approximate 80% increase in plasma levels of aliskiren. A 400 mg once-daily dose was not studied but would be expected to increase aliskiren blood levels further.

Cyclosporine

Co-administration of 200 mg and 600 mg cyclosporine, a highly potent Pgp inhibitor, with 75 mg aliskiren resulted in an approximately 2.5 fold increase in C_{max} and 5 fold increase in AUC of aliskiren. Concomitant use of aliskiren with cyclosporine is not recommended.

Effects of Aliskiren on Other Drugs

Aliskiren does not inhibit the CYP450 isoenzymes (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and CYP 3A) or induce CYP 3A4.

Co-administration of aliskiren did not significantly affect the pharmacokinetics of lovastatin, digoxin, valsartan, amlodipine, metformin, celecoxib, atenolol, atorvastatin, ramipril or hydrochlorothiazide.

Warfarin

The effects of aliskiren on warfarin pharmacokinetics have not been evaluated in a well-controlled clinical trial.

Furosemide

When aliskiren was co-administered with furosemide, the AUC and C_{max} of furosemide were reduced by about 30% and 50%, respectively.

CLINICAL TRIALS

Aliskiren Monotherapy

The antihypertensive effects of Tekturna[®] (aliskiren) have been demonstrated in six randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week clinical trials in patients with mild-to-moderate hypertension. The placebo response and placebo-subtracted changes from baseline in seated trough cuff blood pressure are shown in Table 1.

Table 1: Reductions in Seated Trough Cuff Blood Pressure in the Placebo-Controlled Studies

Study	Placebo	Aliskiren daily dose, mg			
		75	150	300	600
	Mean change	Placebo-subtracted	Placebo-subtracted	Placebo-subtracted	Placebo-subtracted
1	2.9/3.3	5.7/4*	5.9/4.5*	11.2/7.5*	--
2	5.3/6.3	--	6.1/2.9*	10.5/5.4*	10.4/5.2*
3	10/8.6	2.2/1.7	2.1/1.7	5.1/3.7*	--
4	7.5/6.9	1.9/1.8	4.8/2*	8.3/3.3*	--
5	3.8/4.9	--	9.3/5.4*	10.9/6.2*	12.1/7.6*
6	4.6/4.1	--	--	8.4/4.9 [†]	--

*p<0.05 vs. placebo by ANCOVA with Dunnett's procedure for multiple comparisons.

[†]p<0.05 vs. placebo by ANCOVA for the pairwise comparison.

The studies included approximately 2,730 patients given doses of 75-600 mg of aliskiren and 1,231 patients given placebo. As shown in Table 1, there is some increase in response with administered dose in all studies, with reasonable effects seen at 150-300 mg, and no clear further increase at 600 mg. A substantial proportion (85%-90%) of the blood pressure lowering effect was observed within 2 weeks of treatment. Studies with ambulatory blood pressure monitoring showed reasonable control throughout the interdosing interval; the ratios of mean daytime to mean nighttime ambulatory BP ranged from 0.6 to 0.9.

Patients in the placebo-controlled trials continued open-label aliskiren for up to one year. A persistent blood pressure lowering effect was demonstrated by a randomized withdrawal study (patients randomized to continued drug or placebo), which showed a statistically significant difference between patients kept on aliskiren and those randomized to placebo. With cessation of treatment, blood pressure gradually returned toward baseline levels over a period of several weeks. There was no evidence of rebound hypertension after abrupt cessation of therapy.

Aliskiren lowered blood pressure in all demographic subgroups, although Black patients tended to have smaller reductions than Caucasians and Asians, as has been seen with ACE inhibitors and ARBs.

Aliskiren in Combination with Other Antihypertensives

Diuretics

Aliskiren 75, 150, and 300 mg and hydrochlorothiazide 6.25, 12.5, and 25 mg were studied alone and in combination in an 8-week, 2,776-patient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 15-arm factorial study. Blood pressure reductions with the combinations were greater than the reductions with the monotherapies as shown in Table 2.

Table 2: Placebo-Subtracted Reductions in Seated Trough Cuff Blood Pressure in Combination with Hydrochlorothiazide

Aliskiren, mg	Placebo mean change	Hydrochlorothiazide, mg			
		0	6.25	12.5	25
		Placebo-subtracted	Placebo-subtracted	Placebo-subtracted	Placebo-subtracted
0	7.5/6.9	--	3.5/2.1	6.4/3.2	6.8/2.4
75	--	1.9/1.8	6.8/3.8	8.2/4.2	9.8/4.5
150	--	4.8/2	7.8/3.4	10.1/5	12/5.7
300	--	8.3/3.3	--	12.3/7	13.7/7.3

Valsartan

Aliskiren 150 and 300 mg and valsartan 160 and 320 mg were studied alone and in combination in an 8-week, 1,797-patient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 4-arm, dose-escalation study. The dosages of aliskiren and valsartan were started at 150 and 160 mg, respectively, and increased at four weeks to 300 mg and 320 mg, respectively. Seated trough cuff blood pressure was measured at baseline, 4, and 8 weeks. Blood pressure reductions with the combinations were greater than the reductions with the monotherapies as shown in Table 3.

Table 3: Placebo-Subtracted Reductions in Seated Trough Cuff Blood Pressure in Combination with Valsartan

Aliskiren, mg	Placebo mean change	Valsartan, mg		
		0	160	320
0	4.6/4.1*	--	5.6/3.9	8.2/5.6
150	--	5.4/2.7	10.0/5.7	--
300	--	8.4/4.9	--	12.6/8.1

* The placebo change is 5.2/4.8 for week 4 endpoint which was used for the dose groups containing Aliskiren 150 mg or Valsartan 160 mg.

ACE inhibitors and Amlodipine

Aliskiren has not been studied when added to maximal doses of ACE inhibitors to determine whether aliskiren produces additional blood pressure reduction with a maximal dose of an ACE inhibitor. Aliskiren 150 mg provided additional blood pressure reduction when co-administered with amlodipine 5 mg in one study, but the combination was not statistically significantly better than amlodipine 10 mg.

INDICATIONS AND USAGE

Tekturna[®] (aliskiren) is indicated for the treatment of hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents. Use with maximal doses of ACE inhibitors has not been adequately studied.

WARNINGS

Fetal/Neonatal Morbidity and Mortality

Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause fetal and neonatal morbidity and death when administered to pregnant women. Several dozen cases have been reported in the world literature in patients who were taking angiotensin-converting enzyme inhibitors. When pregnancy is detected, Tekturna[®] (aliskiren) should be discontinued as soon as possible.

The use of drugs that act directly on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy has been associated with fetal and neonatal injury, including hypotension, neonatal skull hypoplasia, anuria, reversible or irreversible renal failure, and death. Oligohydramnios has also been reported, presumably resulting from decreased fetal renal function; oligohydramnios in this setting has been associated with fetal limb contractures, craniofacial deformation, and hypoplastic lung development. Prematurity, intrauterine growth retardation, and patent ductus arteriosus have also been reported, although it is not clear whether these occurrences were due to exposure to the drug.

In addition, first trimester use of ACE inhibitors, a specific class of drugs acting on the renin-angiotensin system, has been associated with a potential risk of birth defects in retrospective data. Healthcare professionals that prescribe drugs acting directly on the renin-angiotensin system should counsel women of childbearing potential about the potential risks of these agents during pregnancy.

Rarely (probably less often than once in every thousand pregnancies), no alternative to a drug acting on the renin-angiotensin system will be found. In these rare cases, the mothers should be apprised of the potential hazards to their fetuses, and serial ultrasound examinations should be performed to assess the intra-amniotic environment.

If oligohydramnios is observed, Tekturna should be discontinued unless it is considered life-saving for the mother. Contraction stress testing (CST), a nonstress test (NST), or biophysical profiling (BPP) may be appropriate, depending upon the week of pregnancy. Patients and

physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury.

Infants with histories of in-utero exposure to a renin inhibitor should be closely observed for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria occurs, attention should be directed toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusion or dialysis may be required as means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.

There is no clinical experience with the use of Tekturna in pregnant women. Reproductive toxicity studies of aliskiren hemifumarate did not reveal any evidence of teratogenicity at oral doses up to 600 mg aliskiren/kg/day (20 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 300 mg/day on a mg/m^2 basis) in pregnant rats or up to 100 mg aliskiren/kg/day (seven times the MRHD on a mg/m^2 basis) in pregnant rabbits. Fetal birth weight was adversely affected in rabbits at 50 mg/kg/day (3.2 times the MRHD on a mg/m^2 basis). Aliskiren was present in placenta, amniotic fluid and fetuses of pregnant rabbits.

Head and Neck Angioedema

Angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis and/or larynx has been reported in patients treated with aliskiren. This may occur at any time during treatment. ACE inhibitors have been associated with a higher rate of angioedema in Black than in non-Black patients, but whether angioedema rates are higher in Blacks with aliskiren is not known. Tekturna should be promptly discontinued and appropriate therapy and monitoring provided until complete and sustained resolution of signs and symptoms has occurred. Experience with ACE inhibitors indicates that even in those instances where only swelling of the tongue is seen initially, without respiratory distress, patients may require prolonged observation since treatment with antihistamines and corticosteroids may not be sufficient to prevent respiratory involvement. Very rarely, fatalities have been reported in patients with angioedema associated with laryngeal edema or tongue edema with ACE inhibitors. Patients with involvement of the tongue, glottis or larynx are more likely to experience airway obstruction, especially those with a history of airway surgery. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx, appropriate therapy, e.g., subcutaneous epinephrine solution 1:1000 (0.3 mL to 0.5 mL) and measures necessary to ensure a patent airway should be promptly provided (see [ADVERSE REACTIONS](#)).

Hypotension

An excessive fall in blood pressure was rarely seen (0.1%) in patients with uncomplicated hypertension treated with Tekturna alone. Hypotension was also infrequent during combination therapy with other antihypertensive agents (<1%). In patients with an activated renin-angiotensin system, such as volume- or salt-depleted patients (e.g., those receiving high doses of diuretics), symptomatic hypotension could occur after initiation of treatment with Tekturna. This condition should be corrected prior to administration of Tekturna, or the treatment should start under close medical supervision.

If an excessive fall in blood pressure occurs, the patient should be placed in the supine position and, if necessary, given an intravenous infusion of normal saline (see [DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)). A transient hypotensive response is not a contraindication to further treatment, which usually can be continued without difficulty once the blood pressure has stabilized.

PRECAUTIONS

General

Impaired Renal Function

Patients with greater than moderate renal dysfunction (creatinine 1.7 mg/dL for women and 2.0 mg/dL for men and/or estimated GFR <30 mL/min), a history of dialysis, nephrotic syndrome, or renovascular hypertension were excluded from clinical trials of Tekturna® (aliskiren) in hypertension. Caution should be exercised in these patients because of the paucity of safety information with Tekturna in these patients and the potential for other drugs acting on the renin-angiotensin system to increase serum creatinine and blood urea nitrogen.

Hyperkalemia

Increases in serum potassium >5.5 meq/L were infrequent with Tekturna alone (0.9% compared to 0.6% with placebo). However, when used in combination with an ACE inhibitor in a diabetic population, increases in serum potassium were more frequent (5.5%). Routine monitoring of electrolytes and renal function is indicated in this population. Concomitant use of Tekturna with potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium, or other drugs that increase potassium levels may lead to increases in serum potassium. If concomitant use is considered necessary, caution should be exercised.

Renal Artery Stenosis

No data are available on the use of Tekturna in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney.

Information for Patients

Pregnancy

Female patients of childbearing age should be told about the consequences of exposure to drugs that act on the renin-angiotensin system. Discuss other treatment options with female patients planning to become pregnant. Patients should be asked to report pregnancies to their physicians as soon as possible.

Angioedema

Angioedema, including laryngeal edema, may occur at any time during treatment with Tekturna. Patients should be so advised and told to report immediately any signs or symptoms suggesting angioedema (swelling of face, extremities, eyes, lips, tongue, difficulty in swallowing or breathing) and to take no more drug until they have consulted with the prescribing physician.

Drug Interactions

Patients should report any medications they take with aliskiren.

Furosemide

When aliskiren was given with furosemide, the blood concentrations of furosemide were reduced significantly. Patients receiving furosemide could find its effect diminished after starting aliskiren.

Cyclosporine

When aliskiren was given with cyclosporine, the blood concentrations of aliskiren were significantly increased. Concomitant use of aliskiren with cyclosporine is not recommended.

Carcinogenesis/Mutagenesis/Impairment of Fertility

Carcinogenic potential was assessed in a 2-year rat study and a 6-month transgenic (rasH2) mouse study with aliskiren hemifumarate at oral doses of up to 1500 mg aliskiren/kg/day. Although there were no statistically significant increases in tumor incidence associated with exposure to aliskiren, mucosal epithelial hyperplasia (with or without erosion/ulceration) was observed in the lower gastrointestinal tract at doses of 750 or more mg/kg/day in both species, with a colonic adenoma identified in one rat and a cecal adenocarcinoma identified in another, rare tumors in the strain of rat studied. On a systemic exposure (AUC_{0-24hr}) basis, 1500 mg/kg/day in the rat is about 4 times, and is in the mouse about 1.5 times, the maximum recommended human dose (300 mg aliskiren/day). Mucosal hyperplasia in the cecum or colon of rats was also observed at oral doses of 250 mg/kg/day (the lowest tested dose) as well as at higher doses in 4- and 13-week studies.

Aliskiren hemifumarate was devoid of genotoxic potential in the Ames reverse mutation assay with *S. typhimurium* and *E. coli*, the in vitro Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay, the in vitro Chinese hamster V79 cell gene mutation test and the in vivo mouse bone marrow micronucleus assay.

Fertility of male and female rats was unaffected at doses of up to 250 mg aliskiren/kg/day (8 times the maximum recommended human dose of 300 mg Tekturna/60 kg on a mg/m² basis).

Pregnancy

Pregnancy Categories C (first trimester) and D (second and third trimesters) (see [WARNINGS, Fetal/Neonatal Morbidity and Mortality](#)).

Nursing Mothers

It is not known whether aliskiren is excreted in human milk. Aliskiren was secreted in the milk of lactating rats. Because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of aliskiren in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Of the total number of patients receiving aliskiren in clinical studies, 1,275 (19%) were 65 years or older and 231 (3.4%) were 75 years or older. Blood pressure responses and adverse effects were generally similar to those in younger patients.

ADVERSE REACTIONS

Tekturna[®] (aliskiren) has been evaluated for safety in more than 6,460 patients, including over 1,740 treated for longer than 6 months, and more than 1,250 for longer than 1 year. In

placebo-controlled clinical trials, discontinuation of therapy due to a clinical adverse event, including uncontrolled hypertension occurred in 2.2% of patients treated with Tekturna, vs. 3.5% of patients given placebo.

Two cases of angioedema with respiratory symptoms were reported with aliskiren use in the clinical studies. Two other cases of periorbital edema without respiratory symptoms were reported as possible angioedema and resulted in discontinuation. The rate of these angioedema cases in the completed studies was 0.06%.

In addition, 26 other cases of edema involving the face, hands, or whole body were reported with aliskiren use, including 4 leading to discontinuation.

In the placebo controlled studies, however, the incidence of edema involving the face, hands or whole body was 0.4% with aliskiren compared with 0.5% with placebo. In a long term active control study with aliskiren and HCTZ arms, the incidence of edema involving the face, hand or whole body was 0.4% in both treatment arms.

Aliskiren produces dose-related gastrointestinal (GI) adverse effects. Diarrhea was reported by 2.3% of patients at 300 mg, compared to 1.2% in placebo patients. In women and the elderly (age ≥ 65) increases in diarrhea rates were evident starting at a dose of 150 mg daily, with rates for these subgroups at 150 mg comparable to those seen at 300 mg for men or younger patients (all rates about 2.0%-2.3%). Other GI symptoms included abdominal pain, dyspepsia, and gastroesophageal reflux, although increased rates for abdominal pain and dyspepsia were distinguished from placebo only at 600 mg daily. Diarrhea and other GI symptoms were typically mild and rarely led to discontinuation.

Aliskiren was associated with a slight increase in cough in the placebo-controlled studies (1.1% for any aliskiren use vs. 0.6% for placebo). In active-controlled trials with ACE inhibitor (ramipril, lisinopril) arms, the rates of cough for the aliskiren arms were about one-third to one-half the rates in the ACE inhibitor arms.

Other adverse effects with increased rates for aliskiren compared to placebo included rash (1% vs. 0.3%), elevated uric acid (0.4% vs. 0.1%), gout (0.2% vs. 0.1%), and renal stones (0.2% vs. 0%).

Single episodes of tonic-clonic seizures with loss of consciousness were reported in two patients treated with aliskiren in the clinical trials. One of these patients did have predisposing causes for seizures and had a negative electroencephalogram (EEG) and cerebral imaging following the seizures (for the other patient EEG and imaging results were not reported). Aliskiren was discontinued and there was no rechallenge.

The following adverse events occurred in placebo-controlled clinical trials at an incidence of more than 1% of patients treated with aliskiren, but also occurred at about the same or greater incidence in patients receiving placebo: headache, nasopharyngitis, dizziness, fatigue, upper respiratory tract infection, back pain, and cough.

Clinical Laboratory Findings

In controlled clinical trials, clinically relevant changes in standard laboratory parameters were rarely associated with the administration of Tekturna. In multiple-dose studies in hypertensive patients Tekturna had no clinically important effects on total cholesterol, HDL, fasting triglycerides, fasting glucose, or uric acid.

Blood Urea Nitrogen, Creatinine

Minor increases in blood urea nitrogen (BUN) or serum creatinine were observed in less than 7% of patients with essential hypertension treated with Tekturna alone vs. 6% on placebo.

Hemoglobin and Hematocrit

Small decreases in hemoglobin and hematocrit (mean decreases of approximately 0.08 g/dL and 0.16 volume percent, respectively, for all aliskiren monotherapy) were observed. The decreases were dose-related and were 0.24 g/dL and 0.79 volume percent for 600 mg daily. This effect is also seen with other agents acting on the renin angiotensin system, such as angiotensin inhibitors and angiotensin receptor blockers, and may be mediated by reduction of angiotensin II which stimulates erythropoietin production via the AT1 receptor. These decreases led to slight increases in rates of anemia with aliskiren compared to placebo were observed (0.1% for any aliskiren use, 0.3% for aliskiren 600 mg daily, vs. 0% for placebo). No patients discontinued therapy due to anemia.

Serum Potassium

Increases in serum potassium >5.5 meq/L were infrequent in patients with essential hypertension treated with Tekturna alone (0.9% compared to 0.6% with placebo). However, when used in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) in a diabetic population increases in serum potassium were more frequent (5.5%) and routine monitoring of electrolytes and renal function is indicated in this population.

Serum Uric Acid

Aliskiren monotherapy produced small median increases in serum uric acid levels (about 6 µmol/L) while HCTZ produced larger increases (about 30 µmol/L). The combination of aliskiren with HCTZ appears to be additive (about a 40 µmol/L increase). The increases in uric acid appear to lead to slight increases in uric acid-related AEs: elevated uric acid (0.4% vs. 0.1%), gout (0.2% vs. 0.1%), and renal stones (0.2% vs. 0%).

Creatine Kinase

Increases in creatine kinase of >300% were recorded in about 1% of aliskiren monotherapy patients vs. 0.5% of placebo patients. Five cases of creatine kinase rises, three leading to discontinuation and one diagnosed as subclinical rhabdomyolysis and another as myositis, were reported as adverse events with aliskiren use in the clinical trials. No cases were associated with renal dysfunction.

OVERDOSAGE

Limited data are available related to overdosage in humans. The most likely manifestation of overdosage would be hypotension. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be initiated.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The usual recommended starting dose of Tekturna[®] (aliskiren) is 150 mg once daily. In patients whose blood pressure is not adequately controlled, the daily dose may be increased to 300 mg. Doses above 300 mg did not give an increased blood pressure response but increased the rate of diarrhea. The antihypertensive effect of a given dose is substantially attained (85%-90%) by 2 weeks.

Tekturna may be administered with other antihypertensive agents. Most exposure to date is with diuretics and an angiotensin receptor blocker (valsartan) and the drugs together have a greater effect at their maximum recommended doses than either drug alone. It is not known whether additive effects are present when aliskiren is used with angiotensin-converting enzyme inhibitors or beta blockers.

No initial dosage adjustment is required in elderly patients, for patients with mild-to-severe renal impairment, or for patients with mild-to-severe hepatic insufficiency. Care should be exercised when dosing Tekturna in patients with severe renal impairment, as clinical experience with such patients is limited.

Patients should establish a routine pattern for taking Tekturna with regard to meals. High fat meals decrease absorption substantially (see [Absorption and Distribution](#)).

HOW SUPPLIED

Tekturna[®] (aliskiren) is supplied as a light-pink, biconvex unscored round tablet containing 150 mg of aliskiren, and as a light-red biconvex ovaloid tablet containing 300 mg of aliskiren. Tablets are imprinted with NVR on one side and IL, IU, on the other side of the 150, and 300 mg tablets, respectively.

All strengths are packaged in bottles and unit-dose blister packages (10 strips of 10 tablets) as described below in Table 4.

Table 4: Tekturna Tablets Supply

Tablet	Color	Imprint	Imprint	NDC 0078-XXXX-XX		
		Side 1	Side 2	Bottle of 30	Bottle of 90	Blister Packages of 100
150 mg	Light-pink	NVR	IL	0485-15	0485-34	0485-35
300 mg	Light-red	NVR	IU	0486-15	0486-34	0486-35

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Protect from moisture.

Dispense in tight container (USP).

REV: DECEMBER 2007

T2007-111

Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation

East Hanover, New Jersey 07936

©Novartis

PATIENT INFORMATION
Tekturna® (pronounced tek-turn-a)
(aliskiren)

T2007-112

Tablets

Dosing Strengths:
150 mg tablets
300 mg tablets

Available by Prescription Only

Please read all of the available information before you start taking Tekturna. This leaflet does not take the place of talking with your doctor about your condition and treatment. If you have any questions about Tekturna, ask your doctor or pharmacist, visit www.Tekturna.com, or call 1-888-Tekturna (1-888-835-8876).

IMPORTANT WARNING: If you get pregnant, stop taking Tekturna and call your doctor right away. Tekturna may harm an unborn baby, causing injury and even death. If you plan to become pregnant, talk to your doctor about other treatment options before taking Tekturna.

What Is High Blood Pressure (Hypertension)?

Blood pressure is the force that pushes the blood through your blood vessels to all the organs of your body. You have high blood pressure when the force of your blood moving through your blood vessels is too great. Renin (pronounced REE-nin) is a chemical in the body that starts a process that makes blood vessels narrow, leading to high blood pressure.

High blood pressure makes the heart work harder to pump blood throughout the body and causes damage to the blood vessels. If high blood pressure is not treated, it can lead to stroke, heart attack, heart failure, kidney failure, and vision problems.

What Is Tekturna?

Tekturna is a type of prescription medicine called a direct renin inhibitor that works in the body to help lower blood pressure (hypertension).

How Does Tekturna Work?

Tekturna reduces the effect of renin and the harmful process that narrows blood vessels. Tekturna helps blood vessels relax and widen so blood pressure is lowered.

Who Should Not Take Tekturna?

- **If you get pregnant, stop taking Tekturna and call your doctor right away. If you plan to become pregnant, talk to your doctor about other treatment options for your high blood pressure.**
- **Do not take Tekturna if you are allergic to any of its ingredients.**

Aliskiren is the active ingredient in Tekturna. The inactive ingredients (the ingredients that bind the tablet together) are colloidal silicon dioxide, crospovidone, hypromellose, iron oxide colorants, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, povidone, talc, and titanium dioxide. These inactive ingredients are considered safe and are commonly used in many medications. Talk to your doctor if you have questions.

Tekturna has not been studied in children under 18 years of age.

What Should I Tell My Doctor Before Taking Tekturna?

Tell your doctor about all your medical conditions, including whether you:

- are pregnant or planning to become pregnant.
- are breast-feeding. It is not known if Tekturna passes into your breast milk. You should choose either to take Tekturna or breast-feed, but not both.
- have kidney problems.
- are allergic to any of the ingredients in Tekturna.

Tell your doctor about all the medicines you take including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements. Especially tell your doctor if you are taking:

- other medicines for high blood pressure or a heart problem.
- water pills (also called “diuretics”).
- medicines for treating fungus or fungal infections.
- cyclosporine (a medicine used to suppress the immune system).
- potassium-containing medicines, potassium supplements, or salt substitutes containing potassium.

Your doctor or pharmacist will know what medicines are safe to take together.

How Should I Take Tekturna?

- Take Tekturna once a day, at the same time each day. As with any blood pressure medication, it is important to take Tekturna on a regular daily basis exactly as prescribed by your doctor.

- Tekturna can be taken by itself or safely in combination with other medicines to lower high blood pressure. It can also be safely taken in combination with medications for other conditions such as high cholesterol or diabetes. Your doctor may change your dose if needed.
- Tekturna can be taken with or without food.

If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is close to your next dose, do not take the missed dose. Just take the next dose at your regular time. If you take too much Tekturna, call your doctor or Poison Control Center, or go to the nearest hospital emergency room.

What Are Possible Side Effects Of Tekturna?

Tekturna may cause the following serious side effect:

- **Low blood pressure (hypotension).** Your blood pressure may get too low if you also take water pills, are on a low-salt diet, get dialysis treatments, have heart problems, or get sick with vomiting or diarrhea. Lie down if you feel faint or dizzy. Call your doctor right away.

Side effects were usually mild and brief. Few patients decided to stop taking Tekturna because of side effects. In clinical studies, the most common side effect experienced by more patients taking Tekturna than patients taking a sugar pill (placebo) was diarrhea. Other less common reactions to Tekturna include cough, and rash.

If you develop an allergic reaction involving swelling of the face, lips, throat and/or tongue which may cause difficulty in breathing and swallowing, stop taking Tekturna and contact your doctor immediately.

For a complete list of side effects, ask your doctor or pharmacist. Tell your doctor if you get any side effect that bothers you or will not go away.

How Do I Store Tekturna?

- Store Tekturna tablets at room temperature between 59° to 86°F.
- Keep Tekturna in the original prescription bottle in a dry place. Do not remove the desiccant (drying agent) from the bottle.
- Keep Tekturna and all medicines out of the reach of children.

General Information About Tekturna

Do not give Tekturna to other people, even if they have the same condition or symptoms you have. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about Tekturna.

For more information about Tekturna, ask your doctor or pharmacist, visit www.Tekturna.com, or call 1-888-Tekturna (1-888-835-8876).

REV: DECEMBER 2007

T2007-112



Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, NJ 07936

© Novartis

REV: DECEMBER 2007

T2007-111/T2007-112

EU 加盟国での共通の添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rasilez 150 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 150 mg aliskiren.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Light-pink, biconvex, round tablet, imprinted “IL” on one side and “NVR” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of essential hypertension.

4.2 Posology and method of administration

The recommended dose of Rasilez is 150 mg once daily. In patients whose blood pressure is not adequately controlled, the dose may be increased to 300 mg once daily.

The antihypertensive effect is substantially present within two weeks (85-90%) after initiating therapy with 150 mg once daily.

Rasilez may be used alone or in combination with other antihypertensive agents (see sections 4.4 and 5.1).

Rasilez should be taken with a light meal once a day, preferably at the same time each day.

Renal impairment

No adjustment of the initial dose is required for patients with mild to severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No adjustment of the initial dose is required for patients with mild to severe hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly patients (over 65 years)

No adjustment of the initial dose is required for elderly patients.

Paediatric patients (below 18 years)

Rasilez is not recommended for use in children and adolescents below age 18 due to a lack of data on safety and efficacy (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Second and third trimesters of pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients receiving other medicinal products inhibiting the renin-angiotensin system (RAS), and/or those with reduced kidney function and/or diabetes mellitus are at an increased risk of hyperkalaemia during aliskiren therapy.

Aliskiren should be used with caution in patients with heart failure due to limited clinical efficacy and safety data.

In the event of severe and persistent diarrhoea, Rasilez therapy should be stopped.

Sodium and/or volume depleted patients

In patients with marked volume- and/or salt-depletion (e.g. those receiving high doses of diuretics) symptomatic hypotension could occur after initiation of treatment with Rasilez. This condition should be corrected prior to administration of Rasilez, or the treatment should start under close medical supervision.

Renal impairment

In clinical studies Rasilez has not been investigated in hypertensive patients with severe renal impairment (serum creatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ or 1.70 mg/dl in women and ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ or 2.00 mg/dl in men and/or estimated glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/min), history of dialysis, nephrotic syndrome or renovascular hypertension. Caution should be exercised in hypertensive patients with severe renal impairment due to the lack of safety information for Rasilez.

Renal artery stenosis

No data are available on the use of Rasilez in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, or stenosis to a solitary kidney.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Rasilez has no known clinically relevant interactions with medicinal products commonly used to treat hypertension or diabetes.

Compounds that have been investigated in clinical pharmacokinetic studies include acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, ramipril and hydrochlorothiazide. No interactions have been identified.

Co-administration of aliskiren with either valsartan ($\downarrow 28\%$), metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipine ($\uparrow 29\%$) or cimetidine ($\uparrow 19\%$) resulted in between 20% and 30% change in C_{max} or AUC of Rasilez. When administered with atorvastatin, steady-state Rasilez AUC and C_{max} increased by 50%. Co-administration of Rasilez had no significant impact on atorvastatin, valsartan, metformin or amlodipine pharmacokinetics. As a result no dose adjustment for Rasilez or these co-administered medicinal products is necessary.

Digoxin bioavailability may be slightly decreased by Rasilez.

Preliminary data suggest that irbesartan may decrease Rasilez AUC and C_{max} .

In experimental animals, it has been shown that P-gp is a major determinant of Rasilez bioavailability. Inducers of P-gp (St. John's wort, rifampicin) might therefore decrease the bioavailability of Rasilez.

Aliskiren does not inhibit the CYP450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A). Aliskiren does not induce CYP3A4. Aliskiren is metabolised minimally by the cytochrome P450 enzymes, therefore interactions with agents that inhibit, induce or are metabolised by these enzymes are not expected. As a result no dose adjustment for aliskiren is necessary.

Based on experience with the use of other substances that affect the renin-angiotensin system, concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium or other

substances that may increase serum potassium levels (e.g. heparin) may lead to increases in serum potassium. If co-medication is considered necessary, caution is advisable.

Furosemide

When Rasilez was co-administered with furosemide, the AUC and C_{max} of furosemide were reduced by 28% and 49% respectively. It is therefore recommended to monitor the effects when initiating and adjusting furosemide therapy to avoid possible underutilisation in clinical situations of volume overload.

Ketoconazole

Co-administration of ketoconazole 200 mg twice daily with Rasilez resulted in a 1.8-fold increase in plasma levels of Rasilez (AUC and C_{max}). The change in plasma levels in the presence of ketoconazole is expected to be within the range that would be achieved if the dose were doubled; Rasilez doses of up to 600 mg, or twice the highest recommended therapeutic dose, have been found to be safe in well-controlled clinical trials. Preclinical studies indicate that Rasilez and ketoconazole co-administration enhances Rasilez gastrointestinal absorption and decreases biliary excretion.

Warfarin

The effects of Rasilez on warfarin pharmacokinetics have not been evaluated.

Food intake

Meals with a high fat content have been shown to reduce the absorption of Rasilez substantially.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of aliskiren in pregnant women. Rasilez was not teratogenic in rats or rabbits (see section 5.3). Other substances that act directly on the RAS have been associated with serious foetal malformations and neonatal death. As for any medicine that acts directly on the RAS, Rasilez should not be used during the first trimester of pregnancy or in women planning to become pregnant and is contraindicated during the second and third trimesters (see section 4.3). Healthcare professionals prescribing any agents acting on the RAS should counsel women of childbearing potential about the potential risk of these agents during pregnancy. If pregnancy is detected during therapy, Rasilez should be discontinued accordingly.

Lactation

It is not known whether aliskiren is excreted in human milk. Rasilez was secreted in the milk of lactating rats. Its use is therefore not recommended in women who are breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, when driving vehicles or operating machinery it must be borne in mind that dizziness or weariness may occasionally occur when taking any antihypertensive therapy. Rasilez has negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Rasilez has been evaluated for safety in more than 7,800 patients, including over 2,300 treated for over 6 months, and more than 1,200 for over 1 year. The incidence of adverse reactions showed no association with gender, age, body mass index, race or ethnicity. Treatment with Rasilez resulted in an overall incidence of adverse reactions similar to placebo up to 300 mg. Adverse reactions have generally been mild and transient in nature and have only infrequently required discontinuation of therapy. The most common adverse drug reaction is diarrhoea.

The incidence of cough was similar in placebo (0.6%) and Rasilez treated (0.9%) patients.

The adverse drug reactions (Table 1) are ranked under heading of frequency, the most frequent first, using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), including isolated reports. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1

Gastrointestinal disorders	
Common:	Diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon:	Rash

Angioedema has occurred during treatment with Rasilez. In controlled clinical trials, angioedema occurred rarely during treatment with Rasilez with rates comparable to treatment with placebo or hydrochlorothiazide. In the event of any signs suggesting an allergic reaction (in particular difficulties in breathing, or swallowing, or swelling of the face, extremities, eyes, lips and/or tongue) patients should discontinue treatment and contact the physician.

Laboratory findings

In controlled clinical trials, clinically relevant changes in standard laboratory parameters were uncommonly associated with the administration of Rasilez. In clinical studies in hypertensive patients, Rasilez had no clinically important effects on total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting triglycerides, fasting glucose or uric acid.

Haemoglobin and haematocrit: Small decreases in haemoglobin and haematocrit (mean decreases of approximately 0.05 mmol/l and 0.16 volume percent, respectively) were observed. No patients discontinued therapy due to anaemia. This effect is also seen with other agents acting on the renin-angiotensin system, such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers.

Serum potassium: Increases in serum potassium were minor and infrequent in patients with essential hypertension treated with Rasilez alone (0.9% compared to 0.6% with placebo). However, in one study where Rasilez was used in combination with an ACEI in a diabetic population, increases in serum potassium were more frequent (5.5%). Therefore as with any agent acting on the RAS system, routine monitoring of electrolytes and renal function is indicated in patients with diabetes mellitus, kidney disease, or heart failure.

4.9 Overdose

Limited data are available related to overdose in humans. The most likely manifestations of overdosage would be hypotension, related to the antihypertensive effect of aliskiren. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Renin inhibitor, ATC code: C09XA02

Aliskiren is an orally active, non-peptide, potent and selective direct inhibitor of human renin.

By inhibiting the enzyme renin, aliskiren inhibits the RAS at the point of activation, blocking the conversion of angiotensinogen to angiotensin I and decreasing levels of angiotensin I and angiotensin II. Whereas other agents that inhibit the RAS (ACEI and angiotensin II receptor blockers (ARB)) cause a compensatory rise in plasma renin activity (PRA), treatment with aliskiren decreases PRA in hypertensive patients by approximately 50 to 80%. Similar reductions were found when aliskiren was combined with other antihypertensive agents. Elevated PRA has been independently associated with increased cardiovascular risk in hypertensive and normotensive patients. The clinical implications of the differences in effect on PRA are not known at the present time.

Hypertension

In hypertensive patients, once-daily administration of Rasilez at doses of 150 mg and 300 mg provided dose-dependent reductions in both systolic and diastolic blood pressure that were maintained over the entire 24-hour dose interval (maintaining benefit in the early morning) with a mean peak to trough ratio for diastolic response of up to 98% for the 300 mg dose. 85 to 90% of the maximal blood-pressure-lowering effect was observed after 2 weeks. The blood-pressure-lowering effect was sustained during long-term treatment, and was independent of age, gender, body mass index and ethnicity. Rasilez has been studied in 1,864 patients aged 65 years or older, and in 426 patients aged 75 years or older.

Rasilez monotherapy studies have shown blood pressure lowering effects comparable to other classes of antihypertensive agents including ACEI and ARB. Compared to a diuretic (hydrochlorothiazide - HCTZ), Rasilez 300 mg lowered systolic/diastolic blood pressure by 17.0/12.3 mmHg, compared to 14.4/10.5 mmHg for HCTZ 25 mg after 12 weeks of treatment. In diabetic hypertensive patients, Rasilez monotherapy was safe and effective.

Combination therapy studies are available for Rasilez added to the diuretic hydrochlorothiazide, the ACEI ramipril, the calcium channel blocker amlodipine, the angiotensin receptor antagonist valsartan, and the beta blocker atenolol. These combinations were well tolerated. Rasilez induced an additive blood-pressure-lowering effect when added to hydrochlorothiazide and to ramipril. In patients who did not adequately respond to 5 mg of the calcium channel blocker amlodipine, the addition of Rasilez 150 mg had a blood-pressure-lowering effect similar to that obtained by increasing amlodipine dose to 10 mg, but had a lower incidence of oedema (aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg 2.1% vs. amlodipine 10 mg 11.2%). Rasilez in combination with the angiotensin receptor antagonist valsartan showed an additive antihypertensive effect in the study specifically designed to investigate the effect of the combination therapy.

In obese hypertensive patients who did not adequately respond to HCTZ 25 mg, add-on treatment with Rasilez 300 mg provided additional blood pressure reduction that was comparable to add-on treatment with irbesartan 300 mg or amlodipine 10 mg. In diabetic hypertensive patients, Rasilez provided additive blood pressure reductions when added to ramipril, while the combination of Rasilez and ramipril had a lower incidence of cough (1.8%) than ramipril (4.7%).

There has been no evidence of first-dose hypotension and no effect on pulse rate in patients treated in controlled clinical studies. Excessive hypotension was uncommonly (0.1%) seen in patients with uncomplicated hypertension treated with Rasilez alone. Hypotension was also uncommon (<1%) during combination therapy with other antihypertensive agents. With cessation of treatment, blood pressure gradually returned towards baseline levels over a period of several weeks, with no evidence of a rebound effect for blood pressure or PRA.

Beneficial effects of Rasilez on mortality and cardiovascular morbidity and target organ damage are currently unknown.

Cardiac electrophysiology

No effect on QT interval was reported in a randomised, double-blind, placebo, and active-controlled study using standard and Holter electrocardiography.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral absorption, peak plasma concentrations of aliskiren are reached after 1-3 hours. The absolute bioavailability of aliskiren is approximately 2-3%. Meals with a high fat content reduce C_{max} by 85% and AUC by 70%. Steady-state-plasma concentrations are reached within 5-7 days following once-daily administration and steady-state levels are approximately 2-fold greater than with the initial dose.

Distribution

Following intravenous administration, the mean volume of distribution at steady state is approximately 135 litres, indicating that aliskiren distributes extensively into the extravascular space. Aliskiren plasma protein binding is moderate (47-51%) and independent of the concentration.

Metabolism and elimination

The mean half-life is about 40 hours (range 34-41 hours). Aliskiren is mainly eliminated as unchanged compound in the faeces (78%). Approximately 1.4% of the total oral dose is metabolised. The enzyme responsible for this metabolism is CYP3A4. Approximately 0.6% of the dose is recovered in urine following oral administration. Following intravenous administration, the mean plasma clearance is approximately 9 l/h.

Linearity/non-linearity

Exposure to aliskiren increased more than in proportion to the increase in dose. After single dose administration in the dose range of 75 to 600 mg, a 2-fold increase in dose results in a ~2.3 and 2.6-fold increase in AUC and C_{max} , respectively. At steady state the non-linearity may be more pronounced. Mechanisms responsible for deviation from linearity have not been identified. A possible mechanism is saturation of transporters at the absorption site or at the hepatobiliary clearance route.

Characteristics in patients

Aliskiren is an effective once-a-day antihypertensive treatment in adult patients, regardless of gender, age, body mass index and ethnicity.

The AUC is 50% higher in elderly (>65 years) than in young subjects. Gender, weight and ethnicity have no clinically relevant influence on aliskiren pharmacokinetics.

The pharmacokinetics of aliskiren were evaluated in patients with varying degrees of renal insufficiency. Relative AUC and C_{max} of aliskiren in subjects with renal impairment ranged between 0.8 to 2 times the levels in healthy subjects following single dose administration and at steady state. These observed changes, however, did not correlate with the severity of renal impairment. No adjustment of the initial dosage of Rasilez is required in patients with mild to severe renal impairment, however caution should be exercised in patients with severe renal impairment.

The pharmacokinetics of aliskiren were not significantly affected in patients with mild to severe liver disease. Consequently, no adjustment of the initial dose of aliskiren is required in patients with mild to severe hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenic potential was assessed in a 2-year rat study and a 6-month transgenic mouse study. No carcinogenic potential was detected. One colonic adenoma and one caecal adenocarcinoma recorded in rats at the dose of 1,500 mg/kg/day were not statistically significant. Although aliskiren has known irritation potential, safety margins obtained in humans at the dose of 300 mg during a study in healthy volunteers were considered to be appropriate at 9-11-fold based on faecal concentrations or 6-fold based on mucosa concentrations in comparison with 250 mg/kg/day in the rat carcinogenicity study.

Aliskiren was devoid of any mutagenic potential in the *in vitro* and *in vivo* mutagenicity studies. The assays included *in vitro* assays in bacterial and mammalian cells and *in vivo* assessments in rats.

Reproductive toxicity studies with aliskiren did not reveal any evidence of embryofoetal toxicity or teratogenicity at doses up to 600 mg/kg/day in rats or 100 mg/kg/day in rabbits. Fertility, pre-natal development and post-natal development were unaffected in rats at doses up to 250 mg/kg/day. The doses in rats and rabbits provided systemic exposures of 1 to 4 and 5 times higher, respectively, than the maximum recommended human dose (300 mg).

Safety pharmacology studies did not reveal any adverse effects on central nervous, respiratory or cardiovascular function. Findings during repeat-dose toxicity studies in animals were consistent with the

known local irritation potential or the expected pharmacological effects of aliskiren.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Crospovidone
Magnesium stearate
Cellulose, microcrystalline
Povidone
Silica, colloidal anhydrous
Hypromellose
Macrogol
Talc
Iron oxide, black (E 172)
Iron oxide, red (E 172)
Titanium dioxide (E 171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PA/Alu/PVC blisters

Packs containing 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 or 280 tablets.

Packs containing 84 (3x28), 98 (2x49) or 280 (20x14) tablets are multi-packs.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

- 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**
- 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rasilez 300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 300 mg aliskiren.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Light-red, biconvex, ovaloid tablet, imprinted “IU” on one side and “NVR” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of essential hypertension.

4.2 Posology and method of administration

The recommended dose of Rasilez is 150 mg once daily. In patients whose blood pressure is not adequately controlled, the dose may be increased to 300 mg once daily.

The antihypertensive effect is substantially present within two weeks (85-90%) after initiating therapy with 150 mg once daily.

Rasilez may be used alone or in combination with other antihypertensive agents (see sections 4.4 and 5.1).

Rasilez should be taken with a light meal once a day, preferably at the same time each day.

Renal impairment

No adjustment of the initial dose is required for patients with mild to severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No adjustment of the initial dose is required for patients with mild to severe hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly patients (over 65 years)

No adjustment of the initial dose is required for elderly patients.

Paediatric patients (below 18 years)

Rasilez is not recommended for use in children and adolescents below age 18 due to a lack of data on safety and efficacy (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Second and third trimesters of pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients receiving other medicinal products inhibiting the renin-angiotensin system (RAS), and/or those with reduced kidney function and/or diabetes mellitus are at an increased risk of hyperkalaemia during aliskiren therapy.

Aliskiren should be used with caution in patients with heart failure due to limited clinical efficacy and safety data.

In the event of severe and persistent diarrhoea, Rasilez therapy should be stopped.

Sodium and/or volume depleted patients

In patients with marked volume- and/or salt-depletion (e.g. those receiving high doses of diuretics) symptomatic hypotension could occur after initiation of treatment with Rasilez. This condition should be corrected prior to administration of Rasilez, or the treatment should start under close medical supervision.

Renal impairment

In clinical studies Rasilez has not been investigated in hypertensive patients with severe renal impairment (serum creatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ or 1.70 mg/dl in women and ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ or 2.00 mg/dl in men and/or estimated glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/min), history of dialysis, nephrotic syndrome or renovascular hypertension. Caution should be exercised in hypertensive patients with severe renal impairment due to the lack of safety information for Rasilez.

Renal artery stenosis

No data are available on the use of Rasilez in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, or stenosis to a solitary kidney.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Rasilez has no known clinically relevant interactions with medicinal products commonly used to treat hypertension or diabetes.

Compounds that have been investigated in clinical pharmacokinetic studies include acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate, ramipril and hydrochlorothiazide. No interactions have been identified.

Co-administration of aliskiren with either valsartan ($\downarrow 28\%$), metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipine ($\uparrow 29\%$) or cimetidine ($\uparrow 19\%$) resulted in between 20% and 30% change in C_{max} or AUC of Rasilez. When administered with atorvastatin, steady-state Rasilez AUC and C_{max} increased by 50%. Co-administration of Rasilez had no significant impact on atorvastatin, valsartan, metformin or amlodipine pharmacokinetics. As a result no dose adjustment for Rasilez or these co-administered medicinal products is necessary.

Digoxin bioavailability may be slightly decreased by Rasilez.

Preliminary data suggest that irbesartan may decrease Rasilez AUC and C_{max} .

In experimental animals, it has been shown that P-gp is a major determinant of Rasilez bioavailability. Inducers of P-gp (St. John's wort, rifampicin) might therefore decrease the bioavailability of Rasilez.

Aliskiren does not inhibit the CYP450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A). Aliskiren does not induce CYP3A4. Aliskiren is metabolised minimally by the cytochrome P450 enzymes, therefore interactions with agents that inhibit, induce or are metabolised by these enzymes are not expected. As a result no dose adjustment for aliskiren is necessary.

Based on experience with the use of other substances that affect the renin-angiotensin system, concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium or other

substances that may increase serum potassium levels (e.g. heparin) may lead to increases in serum potassium. If co-medication is considered necessary, caution is advisable.

Furosemide

When Rasilez was co-administered with furosemide, the AUC and C_{max} of furosemide were reduced by 28% and 49% respectively. It is therefore recommended to monitor the effects when initiating and adjusting furosemide therapy to avoid possible underutilisation in clinical situations of volume overload.

Ketoconazole

Co-administration of ketoconazole 200 mg twice daily with Rasilez resulted in a 1.8-fold increase in plasma levels of Rasilez (AUC and C_{max}). The change in plasma levels in the presence of ketoconazole is expected to be within the range that would be achieved if the dose were doubled; Rasilez doses of up to 600 mg, or twice the highest recommended therapeutic dose, have been found to be safe in well-controlled clinical trials. Preclinical studies indicate that Rasilez and ketoconazole co-administration enhances Rasilez gastrointestinal absorption and decreases biliary excretion.

Warfarin

The effects of Rasilez on warfarin pharmacokinetics have not been evaluated.

Food intake

Meals with a high fat content have been shown to reduce the absorption of Rasilez substantially.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of aliskiren in pregnant women. Rasilez was not teratogenic in rats or rabbits (see section 5.3). Other substances that act directly on the RAS have been associated with serious foetal malformations and neonatal death. As for any medicine that acts directly on the RAS, Rasilez should not be used during the first trimester of pregnancy or in women planning to become pregnant and is contraindicated during the second and third trimesters (see section 4.3). Healthcare professionals prescribing any agents acting on the RAS should counsel women of childbearing potential about the potential risk of these agents during pregnancy. If pregnancy is detected during therapy, Rasilez should be discontinued accordingly.

Lactation

It is not known whether aliskiren is excreted in human milk. Rasilez was secreted in the milk of lactating rats. Its use is therefore not recommended in women who are breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, when driving vehicles or operating machinery it must be borne in mind that dizziness or weariness may occasionally occur when taking any antihypertensive therapy. Rasilez has negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Rasilez has been evaluated for safety in more than 7,800 patients, including over 2,300 treated for over 6 months, and more than 1,200 for over 1 year. The incidence of adverse reactions showed no association with gender, age, body mass index, race or ethnicity. Treatment with Rasilez resulted in an overall incidence of adverse reactions similar to placebo up to 300 mg. Adverse reactions have generally been mild and transient in nature and have only infrequently required discontinuation of therapy. The most common adverse drug reaction is diarrhoea.

The incidence of cough was similar in placebo (0.6%) and Rasilez treated (0.9%) patients.

The adverse drug reactions (Table 1) are ranked under heading of frequency, the most frequent first, using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$, $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), including isolated reports. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1

Gastrointestinal disorders	
Common:	Diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Uncommon:	Rash

Angioedema has occurred during treatment with Rasilez. In controlled clinical trials, angioedema occurred rarely during treatment with Rasilez with rates comparable to treatment with placebo or hydrochlorothiazide. In the event of any signs suggesting an allergic reaction (in particular difficulties in breathing, or swallowing, or swelling of the face, extremities, eyes, lips and/or tongue) patients should discontinue treatment and contact the physician.

Laboratory findings

In controlled clinical trials, clinically relevant changes in standard laboratory parameters were uncommonly associated with the administration of Rasilez. In clinical studies in hypertensive patients, Rasilez had no clinically important effects on total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting triglycerides, fasting glucose or uric acid.

Haemoglobin and haematocrit: Small decreases in haemoglobin and haematocrit (mean decreases of approximately 0.05 mmol/l and 0.16 volume percent, respectively) were observed. No patients discontinued therapy due to anaemia. This effect is also seen with other agents acting on the renin-angiotensin system, such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers.

Serum potassium: Increases in serum potassium were minor and infrequent in patients with essential hypertension treated with Rasilez alone (0.9% compared to 0.6% with placebo). However, in one study where Rasilez was used in combination with an ACEI in a diabetic population, increases in serum potassium were more frequent (5.5%). Therefore as with any agent acting on the RAS system, routine monitoring of electrolytes and renal function is indicated in patients with diabetes mellitus, kidney disease, or heart failure.

4.9 Overdose

Limited data are available related to overdose in humans. The most likely manifestations of overdosage would be hypotension, related to the antihypertensive effect of aliskiren. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Renin inhibitor, ATC code: C09XA02

Aliskiren is an orally active, non-peptide, potent and selective direct inhibitor of human renin.

By inhibiting the enzyme renin, aliskiren inhibits the RAS at the point of activation, blocking the conversion of angiotensinogen to angiotensin I and decreasing levels of angiotensin I and angiotensin II. Whereas other agents that inhibit the RAS (ACEI and angiotensin II receptor blockers (ARB)) cause a compensatory rise in plasma renin activity (PRA), treatment with aliskiren decreases PRA in hypertensive patients by approximately 50 to 80%. Similar reductions were found when aliskiren was combined with other antihypertensive agents. Elevated PRA has been independently associated with increased cardiovascular risk in hypertensive and normotensive patients. The clinical implications of the differences in effect on PRA are not known at the present time.

Hypertension

In hypertensive patients, once-daily administration of Rasilez at doses of 150 mg and 300 mg provided dose-dependent reductions in both systolic and diastolic blood pressure that were maintained over the entire 24-hour dose interval (maintaining benefit in the early morning) with a mean peak to trough ratio for diastolic response of up to 98% for the 300 mg dose. 85 to 90% of the maximal blood-pressure-lowering effect was observed after 2 weeks. The blood-pressure-lowering effect was sustained during long-term treatment, and was independent of age, gender, body mass index and ethnicity. Rasilez has been studied in 1,864 patients aged 65 years or older, and in 426 patients aged 75 years or older.

Rasilez monotherapy studies have shown blood pressure lowering effects comparable to other classes of antihypertensive agents including ACEI and ARB. Compared to a diuretic (hydrochlorothiazide - HCTZ), Rasilez 300 mg lowered systolic/diastolic blood pressure by 17.0/12.3 mmHg, compared to 14.4/10.5 mmHg for HCTZ 25 mg after 12 weeks of treatment. In diabetic hypertensive patients, Rasilez monotherapy was safe and effective.

Combination therapy studies are available for Rasilez added to the diuretic hydrochlorothiazide, the ACEI ramipril, the calcium channel blocker amlodipine, the angiotensin receptor antagonist valsartan, and the beta blocker atenolol. These combinations were well tolerated. Rasilez induced an additive blood-pressure-lowering effect when added to hydrochlorothiazide and to ramipril. In patients who did not adequately respond to 5 mg of the calcium channel blocker amlodipine, the addition of Rasilez 150 mg had a blood-pressure-lowering effect similar to that obtained by increasing amlodipine dose to 10 mg, but had a lower incidence of oedema (aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg 2.1% vs. amlodipine 10 mg 11.2%). Rasilez in combination with the angiotensin receptor antagonist valsartan showed an additive antihypertensive effect in the study specifically designed to investigate the effect of the combination therapy.

In obese hypertensive patients who did not adequately respond to HCTZ 25 mg, add-on treatment with Rasilez 300 mg provided additional blood pressure reduction that was comparable to add-on treatment with irbesartan 300 mg or amlodipine 10 mg. In diabetic hypertensive patients, Rasilez provided additive blood pressure reductions when added to ramipril, while the combination of Rasilez and ramipril had a lower incidence of cough (1.8%) than ramipril (4.7%).

There has been no evidence of first-dose hypotension and no effect on pulse rate in patients treated in controlled clinical studies. Excessive hypotension was uncommonly (0.1%) seen in patients with uncomplicated hypertension treated with Rasilez alone. Hypotension was also uncommon (<1%) during combination therapy with other antihypertensive agents. With cessation of treatment, blood pressure gradually returned towards baseline levels over a period of several weeks, with no evidence of a rebound effect for blood pressure or PRA.

Beneficial effects of Rasilez on mortality and cardiovascular morbidity and target organ damage are currently unknown.

Cardiac electrophysiology

No effect on QT interval was reported in a randomised, double-blind, placebo, and active-controlled study using standard and Holter electrocardiography.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral absorption, peak plasma concentrations of aliskiren are reached after 1-3 hours. The absolute bioavailability of aliskiren is approximately 2-3%. Meals with a high fat content reduce C_{max} by 85% and AUC by 70%. Steady-state-plasma concentrations are reached within 5-7 days following once-daily administration and steady-state levels are approximately 2-fold greater than with the initial dose.

Distribution

Following intravenous administration, the mean volume of distribution at steady state is approximately 135 litres, indicating that aliskiren distributes extensively into the extravascular space. Aliskiren plasma protein binding is moderate (47-51%) and independent of the concentration.

Metabolism and elimination

The mean half-life is about 40 hours (range 34-41 hours). Aliskiren is mainly eliminated as unchanged compound in the faeces (78%). Approximately 1.4% of the total oral dose is metabolised. The enzyme responsible for this metabolism is CYP3A4. Approximately 0.6% of the dose is recovered in urine following oral administration. Following intravenous administration, the mean plasma clearance is approximately 9 l/h.

Linearity/non-linearity

Exposure to aliskiren increased more than in proportion to the increase in dose. After single dose administration in the dose range of 75 to 600 mg, a 2-fold increase in dose results in a ~2.3 and 2.6-fold increase in AUC and C_{max} , respectively. At steady state the non-linearity may be more pronounced. Mechanisms responsible for deviation from linearity have not been identified. A possible mechanism is saturation of transporters at the absorption site or at the hepatobiliary clearance route.

Characteristics in patients

Aliskiren is an effective once-a-day antihypertensive treatment in adult patients, regardless of gender, age, body mass index and ethnicity.

The AUC is 50% higher in elderly (>65 years) than in young subjects. Gender, weight and ethnicity have no clinically relevant influence on aliskiren pharmacokinetics.

The pharmacokinetics of aliskiren were evaluated in patients with varying degrees of renal insufficiency. Relative AUC and C_{max} of aliskiren in subjects with renal impairment ranged between 0.8 to 2 times the levels in healthy subjects following single dose administration and at steady state. These observed changes, however, did not correlate with the severity of renal impairment. No adjustment of the initial dosage of Rasilez is required in patients with mild to severe renal impairment, however caution should be exercised in patients with severe renal impairment.

The pharmacokinetics of aliskiren were not significantly affected in patients with mild to severe liver disease. Consequently, no adjustment of the initial dose of aliskiren is required in patients with mild to severe hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenic potential was assessed in a 2-year rat study and a 6-month transgenic mouse study. No carcinogenic potential was detected. One colonic adenoma and one caecal adenocarcinoma recorded in rats at the dose of 1,500 mg/kg/day were not statistically significant. Although aliskiren has known irritation potential, safety margins obtained in humans at the dose of 300 mg during a study in healthy volunteers were considered to be appropriate at 9-11-fold based on faecal concentrations or 6-fold based on mucosa concentrations in comparison with 250 mg/kg/day in the rat carcinogenicity study.

Aliskiren was devoid of any mutagenic potential in the *in vitro* and *in vivo* mutagenicity studies. The assays included *in vitro* assays in bacterial and mammalian cells and *in vivo* assessments in rats.

Reproductive toxicity studies with aliskiren did not reveal any evidence of embryofetal toxicity or teratogenicity at doses up to 600 mg/kg/day in rats or 100 mg/kg/day in rabbits. Fertility, pre-natal development and post-natal development were unaffected in rats at doses up to 250 mg/kg/day. The doses in rats and rabbits provided systemic exposures of 1 to 4 and 5 times higher, respectively, than the maximum recommended human dose (300 mg).

Safety pharmacology studies did not reveal any adverse effects on central nervous, respiratory or cardiovascular function. Findings during repeat-dose toxicity studies in animals were consistent with the

known local irritation potential or the expected pharmacological effects of aliskiren.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Crospovidone
Magnesium stearate
Cellulose, microcrystalline
Povidone
Silica, colloidal anhydrous
Hypromellose
Macrogol
Talc
Iron oxide, black (E 172)
Iron oxide, red (E 172)
Titanium dioxide (E 171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PA/Alu/PVC blisters

Packs containing 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 or 280 tablets.

Packs containing 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) or 280 (20x14) tablets are multi-packs.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

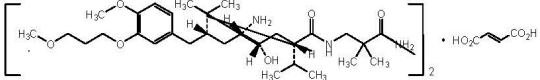
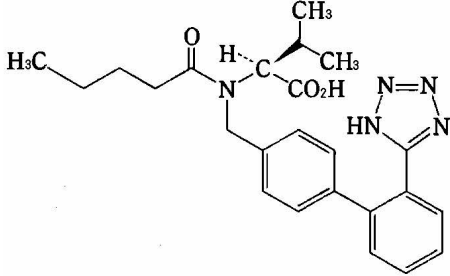
- 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**
- 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

1.7 同種同効品一覽表

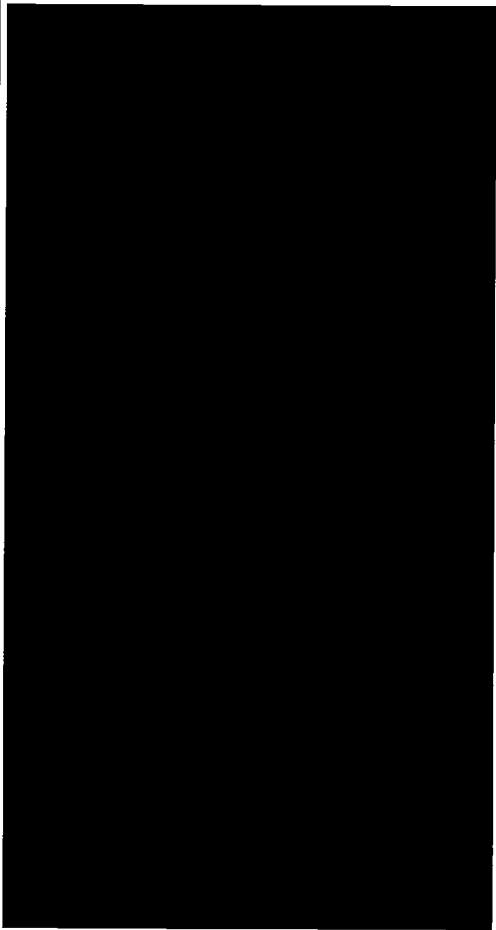
CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
販売名	ラジレス錠 150 mg		ディオバン錠 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社		ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	—		2000 年 9 月 22 日 (20 mg, 40 mg, 80 mg) 2004 年 7 月 14 日 (160 mg)
再審査年月日 (再審査期間 終了年月日)	—		2006 年 9 月 21 日
再評価年月日	—		—
規 制 区 分	—		指定医薬品, 処方せん医薬品
化学構造式	一般名：アリスキレンフマル酸塩 (Aliskiren Fumarate) 化学名：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 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。		一般名：バルサルタン (Valsartan) 化学名：(–)-<i>N</i>-{4-[2-(1<i>H</i>-Tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}-<i>N</i>-valeryl-L-valine 分子式：C₂₄H₂₉N₅O₃ 分子量：435.52 性 状：白色の粉末である。<i>N,N</i>-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール (95) に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。 融 点：約 103 °C 分配係数：3.62 (1-オクタノール/水) , 0.46 (1-オクタノール/pH7.0 緩衝液) [pH7.0 緩衝液の組成 (mol/L) : リン

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
化学構造式 (つづき)	構造式： 		酸水素二ナトリウム十二水和物 (0.164)，クエン酸一水和物 (0.018)，塩化カリウム (0.573) 〕 構造式： 

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般の名称	アリスキレンフマル酸塩		ロサルタンカリウム		バルサルタン		
剤型・含量	ラジレス錠 150 mg				ディオバン錠 20 mg		
	成分・含量	1錠中アリスキレン 150 mg			成分・含量	1錠中バルサルタン 20 mg	
	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			添加物	ヒドロキシプロピルセルロース，セルロース，無水ケイ酸，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，マクロゴール，酸化チタン，三二酸化鉄	
	性状	うすい赤色のフィルムコート錠			性状	淡黄色のフィルムコート錠	
	外形	  			外形	  	
	識別コード	NVR IL			識別コード	NV 132	
	大きさ(約)	直径：11.2 mm 厚さ：4.1 mm 質量：0.357 g			大きさ(約)	直径：7.1 mm 厚さ：2.6 mm 質量：0.10 g	

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン																									
剤型・含量 (つづき)			<table><tr><td rowspan="6">ディオバン錠 40 mg</td><td>成 分 ・ 量</td><td colspan="3">1 錠中バルサルタン 40 mg</td></tr><tr><td>添 加 物</td><td colspan="3">ヒドロキシプロピルセルロース，セルロース，無水ケイ酸，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，マクロゴール，酸化チタン</td></tr><tr><td>性 状</td><td colspan="3">白色のフィルムコート錠</td></tr><tr><td>外 形</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>識 別 コ ー ド</td><td colspan="3">NV 133</td></tr><tr><td>大 き さ (約)</td><td colspan="3">直径：7.1 mm 厚さ：2.8 mm 質量：0.10 g</td></tr></table>	ディオバン錠 40 mg	成 分 ・ 量	1 錠中バルサルタン 40 mg			添 加 物	ヒドロキシプロピルセルロース，セルロース，無水ケイ酸，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，マクロゴール，酸化チタン			性 状	白色のフィルムコート錠			外 形				識 別 コ ー ド	NV 133			大 き さ (約)	直径：7.1 mm 厚さ：2.8 mm 質量：0.10 g		
ディオバン錠 40 mg	成 分 ・ 量	1 錠中バルサルタン 40 mg																										
	添 加 物	ヒドロキシプロピルセルロース，セルロース，無水ケイ酸，タルク，ステアリン酸マグネシウム，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，マクロゴール，酸化チタン																										
	性 状	白色のフィルムコート錠																										
	外 形																											
	識 別 コ ー ド	NV 133																										
	大 き さ (約)	直径：7.1 mm 厚さ：2.8 mm 質量：0.10 g																										

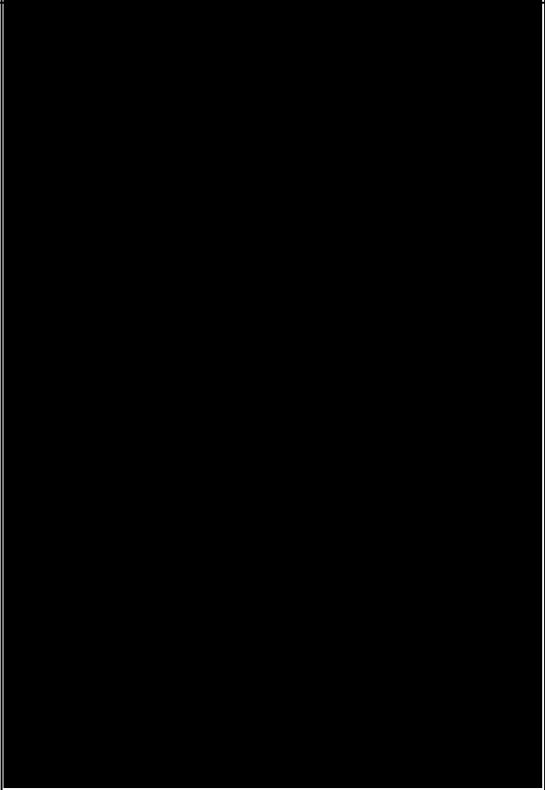
CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン				
剤型・含量 (つづき)			ディオバン錠 80 mg	成 分 ・ 含 量	1 錠中バルサルタン 80 mg		
				添 加 物	ヒドロキシプロピルセル ロース，セルロース，無 水ケイ酸，タルク，ステ アリン酸マグネシウム， ヒドロキシプロピルメチ ルセルロース，マクロゴ ール，酸化チタン		
				性 状	白色のフィルムコート錠		
				外 形			
				識 別 コ ー ド	NV 134		
				大 き さ (約)	直径：8.6 mm 厚さ：3.7 mm 質量：0.21 g		
				ディオバン錠 160 mg	成 分 ・ 含 量	1 錠中バルサルタン 160 mg	
			添 加 物		ヒドロキシプロピルセル ロース，セルロース，無 水ケイ酸，タルク，ステ アリン酸マグネシウム， ヒドロキシプロピルメチ ルセルロース，マクロゴ ール，酸化チタン		
			性 状		白色のフィルムコート錠		
			外 形				
			識 別 コ ー ド		NV 135		
			大 き さ (約)		長径：14.6 mm 短径：5.8 mm 厚さ：5.7 mm 質量：0.41 g		

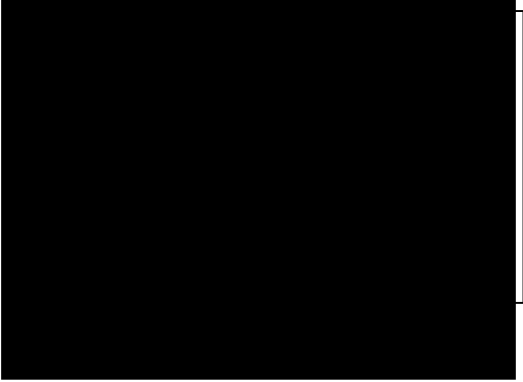
CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
効能又は効果	高血圧症		高血圧症

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
用法及び用量	通常，成人にはアリスキレンとして 150 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，効果不十分な場合は，300 mg 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 C_{max} 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）		通常，成人にはバルサルタンとして 40～80 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，年齢，症状に応じて適宜増減するが，1 日 160 mg まで増量できる。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意	【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） (赤粋)		【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） (赤粋)

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)	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）		1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「2. 重要な基本的注意」（1）の項参照） (2) 高カリウム血症の患者（「2. 重要な基本的注意」（2）の項参照） (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害を悪化させるおそれがあるため、血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以上の場合には、投与量を減らすなど慎重に投与すること。〕 (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので用量を減らすなど慎重に投与すること。外国において、軽度～中等度の肝障害患者でバルサルタンの血漿中濃度が、健康成人と比較して約 2 倍に上昇することが報告されている。〕 (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕 (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)	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）		2. 重要な基本的注意 (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、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においては、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、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、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) 本剤の投与によって、初回投与後、一過性の急激な血圧低下（失神及び意識消失等を伴う）を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者〔特に重度のナトリウムないし体液量の減少した患者（まれに症候性の低血圧が生じることがある）〕 3) 嚴重な減塩療法中の患者

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)			(4) 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、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。 (5) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。 (6) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 本剤を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与中に肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩		ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)	3. 相互作用			3. 相互作用
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）			〔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	薬剤名等
	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 ¹⁾ 。]	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。	カリウム保持性利尿剤 スピロノラク톤等 トリウムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム
				血清カリウム値が上昇することがあるの で血清カリウム濃度に注意する。
			本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性 がある。 危険因子：腎機能障害	
	(赤枠)			
	(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。	

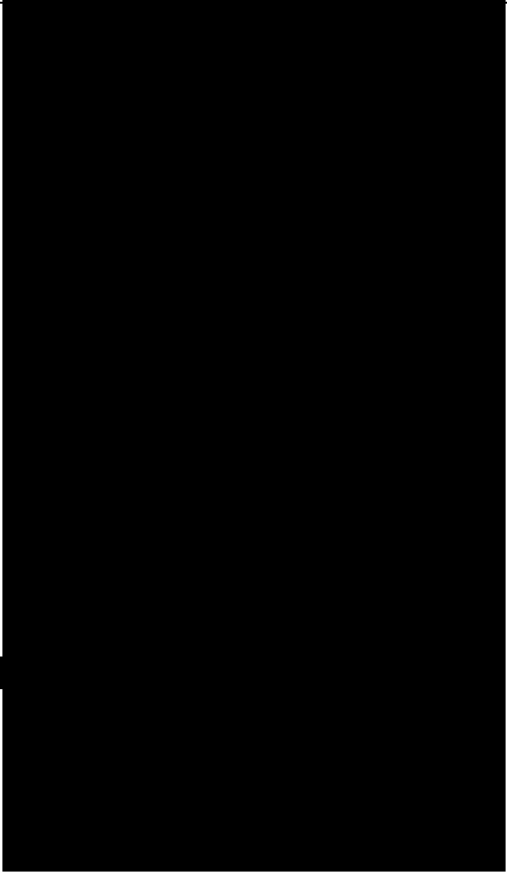
CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩			ロサルタンカリウム	バルサルタン									
使用上の注意 (つづき)	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アトルバスタチン</td><td>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⁾〕</td><td>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。</td></tr><tr><td>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）</td><td>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。</td><td>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</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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）	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 承認時までの調査 556 例中、自他覚症状が 68 例（12.2%）、臨床検査値異常が 58 例（10.4%）、計 120 例（21.6%）に副作用が認められた。主な自他覚症状は、めまい 14 件（2.5%）、腹痛 9 件（1.6%）、咳嗽 7 件（1.3%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT（GPT）上昇 18 件（3.2%）、CK（CPK）上昇 17 件（3.1%）、AST（GOT）上昇 14 件（2.5%）等であった。 市販後の使用成績調査 6,478 例中、自他覚症状が 324 例（5.0%）、臨床検査値異常が 214 例（3.3%）、計 502 例（7.7%）に副作用が認められた。主な自他覚症状は、めまい 57 件（0.9%）、頭痛 24 件（0.4%）、動悸 10 件（0.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、血中尿酸値上昇 33 件（0.5%）、BUN 上昇 30 件（0.5%）、血清クレアチニン上昇 27 件（0.4%）等であった。 （承認時まで及び市販後 2003 年 5 月までの集計）
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
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）	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。													

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)	(1) 重大な副作用 血管浮腫（頻度不明[※]）：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		(1) 重大な副作用 次のような副作用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。 1) 血管浮腫（頻度不明）：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うこと。 2) 肝炎（頻度不明） 3) 腎不全（頻度不明） 4) 高カリウム血症（0.1%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、直ちに適切な処置を行うこと。 5) ショック、失神、意識消失（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 6) 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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、直ちに適切な処置を行うこと。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)			7) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，脱力感，空腹感，冷汗，手の震え，集中力低下，痙攣，意識障害等があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

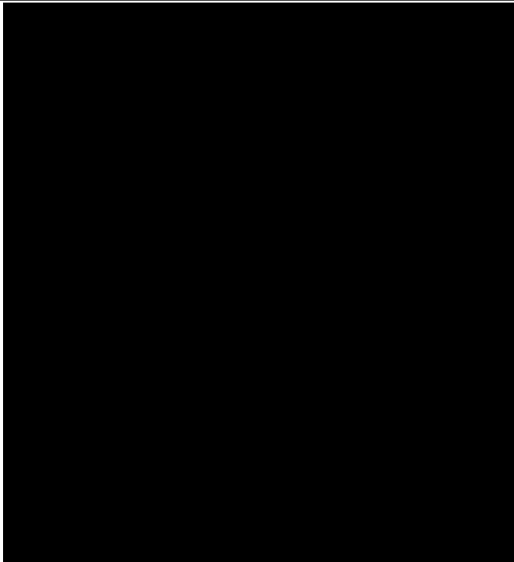
CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩			ロサルタンカリウム			バルサルタン			
使用上の注意 (つづき)	(2) その他の副作用						(2) その他の副作用			
		1%以上	1%未満					頻度不明	0.1%～5% 未満	0.1%未満
	血液及びリン パ系障害	—	貧血				過敏症 (注1)	光線過 敏症	発疹，そう痒	蕁麻疹
	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	—				精神神 経系	—	めまい ^{注2)} ，頭痛	眠気，不 眠
	神経系障害	頭痛	—				血液	—	白血球減少，好 酸球増多，貧血	—
	胃腸障害	下痢	—				循環器	—	低血圧 ^{注2)} ，動悸	頻脈， 心房細動
	肝胆道系障害	肝機能異常， ALT (GPT) 増 加，γ-GTP 増 加	—				消化器	—	嘔気，腹痛	嘔吐，下 痢，便秘，口 渇，食欲 不振
	皮膚及び皮下 組織障害	—	発疹				肝臓	—	AST (GOT) ， ALT (GPT) ， LDH，AI-P，ビ リルビン値の上 昇	—
	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	—				呼吸器	—	咳嗽	咽頭炎
	その他	CK (CPK) 増 加	血中カリウム 増加				腎臓	—	血中尿酸値上 昇，BUN 上昇， 血清クレアチニ ン上昇	—
							電解質	—	血清カリウム値 上昇	—

CTD 1.7 同種同効品一覽表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン								
使用上の注意 (つづき)			<table border="1"> <tr> <td></td><td>頻度不明</td><td>0.1%～5% 未満</td><td>0.1%未満</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>筋肉痛、関節痛</td><td>けん怠感、浮腫、CK (CPK) 上昇</td><td>胸痛、疲労感、しびれ、味覚異常、ほてり、血糖値上昇、血清コレステロール上昇、血清総蛋白減少、腰背部痛、脱力感</td></tr> </table> 注 1) このような場合には投与を中止すること。 注 2) このような場合には減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。		頻度不明	0.1%～5% 未満	0.1%未満	その他	筋肉痛、関節痛	けん怠感、浮腫、CK (CPK) 上昇	胸痛、疲労感、しびれ、味覚異常、ほてり、血糖値上昇、血清コレステロール上昇、血清総蛋白減少、腰背部痛、脱力感
	頻度不明	0.1%～5% 未満	0.1%未満								
その他	筋肉痛、関節痛	けん怠感、浮腫、CK (CPK) 上昇	胸痛、疲労感、しびれ、味覚異常、ほてり、血糖値上昇、血清コレステロール上昇、血清総蛋白減少、腰背部痛、脱力感								

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)	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いわれている（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）		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いわれている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、低用量から投与を開始するなど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）。 (3) 臨床試験では 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者において本剤の効果，安全性に差は認められていない。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)	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，肺の發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。〕		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。〔本剤を含むアンジオテンシン 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，肺の發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（ラットの授乳期経口投与）の 3 mg/kg/日で，乳汁中へ移行するとの報告がある。また，動物実験（ラットの周産期及び授乳期経口投与）の 600 mg/kg/日で出生児の低体重及び生存率の低下が認められており，200 mg/kg/日以上で外表分化の遅延が認められている。〕

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリスキレンフマル酸塩	ロサルタンカリウム	バルサルタン
使用上の注意 (つづき)	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）		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：本剤の過量投与により，著しい血圧低下が生じ，意識レベルの低下，循環虚脱に至るおそれがある。 処置：通常，次のような処置を行う。 1) 催吐及び活性炭投与 2) 著しい低血圧の場合には，患者を仰臥位にし，速やかに生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。 注意：バルサルタンの血漿タンパクとの結合率は93%以上であり，血液透析によって除去できない。 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）
添付文書の 作成年月日	—		2008 年 11 月改訂（第 11 版）
備考	—		—

1.8 添付文書(案)

1.8.1 添付文書(案)

(注)最新の添付文書を参照すること

[年 月作成]

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

直接的レニン阻害剤

XX、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 150 mg

Rasilez

アリスキレンフマル酸塩

日本標準商品分類番号

XXXXXX

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

年 月

年 月

2007年 3月

NOVARTIS

【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】

ラジレス錠 150 mg	成分・含量	1錠中アリスキレン 150 mg		
	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		
	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：11.2 mm 厚さ：4.1 mm 質量：0.357 g		

【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150 mgを1日1回経口投与する。

なお、効果不十分な場合は、300 mg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、厳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（サンディムン、ネオオラル等）	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、トリウムレン等） カリウム補給製剤（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、肺の發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300 mg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300 mg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300 mg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⁾

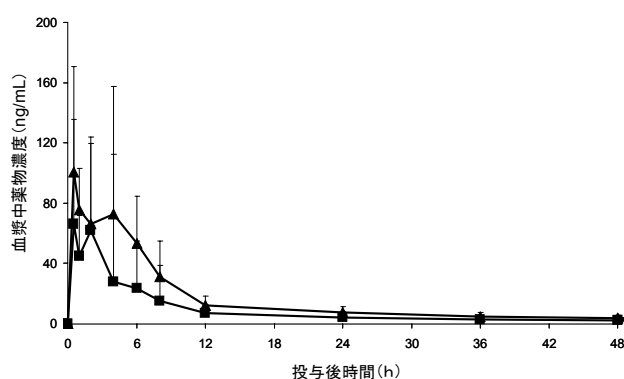
(3) 健康成人男子に本剤150 mgを食後に反復経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-t}は、空腹時投与に比べ、それぞれ75%及び55%低下した。また、食後投与ではT_{max}は延長した。⁶⁾

(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C_{max}で53%，AUCで34%であり、個体間変動のCV%はC_{max}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	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) [*]	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
150 mg	83.7±71.4	1.5 (0.5～6)	388±236	37.0±7.2
300 mg	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）



▲：300 mg, ■：150 mg

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10～500 ng/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300 mg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）

シクロスポリン¹⁾

健康成人にシクロスポリン200 mg 又は600 mgと本剤75 mg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倍増加した。

（外国人のデータ）

アトルバスタチン³⁾

健康成人にアトルバスタチン80 mgと本剤300 mg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）

ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）¹²⁾

健康成人にケトコナゾール200 mgと本剤300 mg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¹³⁾

腎機能障害患者（軽症～重症）に本剤300 mgを経口投与（空腹時）したとき、アリスキレンの暴露量（C_{max}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¹⁴⁾

肝機能障害患者（軽症～重症）に本剤300 mg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¹⁵⁾

65歳以上の外国人高齢者に本剤300 mgを単回経口投与（空腹時）したとき、アリスキレンの暴露量（C_{max}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¹⁶⁾

軽症から中等症の本態性高血圧患者に本剤150又は300 mg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/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 ²³⁾ (単位: mmHg)	
					収縮期	拡張期
軽症から中等症の本態性高血圧 ⁷⁾ (用量設定試験)	8週間	食前	300 mg/日	113	-14.09(1.18)	-10.72(0.75)
			150 mg/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 ⁸⁾ (検証試験)	8週間	不問	150 mg/日	302	-10.4(0.72)	-8.9(0.49)
			プラセボ	156	-2.0(0.99)	-3.0(0.69)
閉鎖性肺病を伴う高血圧 ⁹⁾	8週間	不問	75~300 mg/日	40	-13.9±16.57	-11.6±9.73
重症高血圧 ²⁰⁾	8週間	不問	150~300 mg/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²¹⁾

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1日1回150~300 mg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)²²⁾

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150~300 mg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) 休薬期における血圧推移¹⁷⁾

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150 mgで77.1%, 300 mg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^{23, 24)}

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; 0.6 nM)、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5,000 nM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(2 nM)とマウス(4.5 nM)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、かつ用量依存性であった。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²⁶⁾

アリスキレンの降圧効果は速やかに発揮され、かつ用量依存性であった。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²⁷⁾

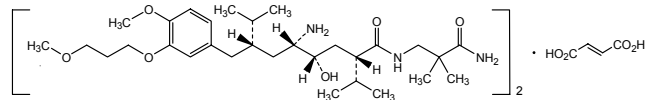
アリスキレンを2週間連続皮下投与したとき、用量依存的な降圧作用が認められた。

(4) 併用効果²⁷⁾

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[(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

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、アルミビ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、粉碎しないこと。

【包装】

ラジレス錠150 mg 100錠, 140錠, 500錠, 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 (SPP100A2106)
- 2) 社内資料: 外国人健康成人におけるフロセミドとの薬物間相互作用 (SPP100A2211)
- 3) 社内資料: 外国人健康成人におけるアトルバスタチンとの薬物間相互作用 (SPP100A2234)
- 4) 社内資料: 健康成人日本人男子を対象とした単回経口投与試験 (CSPP100A1101)
- 5) 社内資料: 健康成人日本人及び白人男子における薬物動態及び薬力学 (SPP100A 2202)
- 6) 社内資料: 健康成人日本人男子における食事の影響 (CSPP100A1102)
- 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 (SPP100A0029)
- 8) 社内資料: 生物学的同等性 (SPP100A2343)

- 9) 社内資料: In vitroにおける血球移行及び蛋白結合 (DMPK(CH)R0100669)
- 10) 社内資料: 外国人健康成人男子における吸収, 分布, 代謝及び排泄 (SPP100A 2223)
- 11) 社内資料: In vitroにおける代謝酵素 (CYP450) (DMPK R0101129)
- 12) 社内資料: 外国人健康成人におけるケトコナゾールとの薬物間相互作用 (SPP100A2334)
- 13) 社内資料: 外国人健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態 (SPP100A 2209)
- 14) 社内資料: 外国人健康成人及び外国人肝機能障害患者における薬物動態 (SPP100A 2210)
- 15) 社内資料: 薬物動態に及ぼす年齢の影響 (SPP100A 2217)
- 16) 社内資料: 高血圧患者における薬物動態及び薬力学 (CSPP100A1104)
- 17) T. Kushiro, H. Itakura, Y. Abo, et al, Hypertens Res 2006; 29(12): 997-1005.
- 18) 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 (SPP100A 1301)
- 19) 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 (SPP100A 1303)
- 20) 社内資料: 重症高血圧患者に対する安全性及び有効性 (SPP100A 1304)
- 21) 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時の有効性及び安全性 (SPP100A 1202)
- 22) B. H. Oh, J. Mitchell, J. R. Herron, et al, J Am Coll Cardiol 2007; 49(11): 1157-63.
- 23) 社内資料: ヒトレニン阻害薬の生化学的特性 (RD-1995-03291)
- 24) 社内資料: レニンに対する阻害作用 (RD-2007-00356)
- 25) 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 (RD-2005-51153)
- 26) 社内資料: 重度低ナトリウム処置マーモセットにおける降圧作用 (RD-1995-03292)
- 27) Wood JM, Schnell CR, Cumin F, et al, J Hypertension 2005; 23: 417-26.

【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

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

目 次

目 次	2
表一覧	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	3
1 効能又は効果の案及びその設定根拠	4
1.1 効能又は効果の案	4
1.2 効能又は効果の案の設定根拠	4
2 用法及び用量の案及びその設定根拠	7
2.1 用法及び用量の案	7
2.2 用法及び用量の案の設定根拠	7
2.2.1 用法について	7
2.2.2 用量について	9
2.3 まとめ	10
3 参考文献	11

表一覧

Table 1-1	Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（1301 試験, FAS）	5
Table 1-2	Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較（1301 試験, FAS）	5
Table 1-3	病態別の有効性（Week 8 評価時）及び安全性	6
Table 2-1	食事の規定の有無による有効性（Week 8 評価時）、安全性の比較	8

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration after drug administration	最高血漿中濃度
C_{max}^{ss}	steady state maximum plasma concentration after drug administration	定常状態における最高血漿中濃度
E_{max}	maximum effect	最大効果
FAS	full analysis set	最大の解析対象
LOCF	last observation carried forward	—
LSmean	least squares mean	最小二乗平均
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
PRA	plasma rennin activity	血漿レニン活性
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間

用語の定義一覧

項目	定義
msDBP, msSBP	前日の治験薬服薬から 24 時間後に坐位血圧を計 3 回測定し、3 回の値の平均値 (小数第一位を四捨五入) を平均坐位血圧 (トラフ msDBP, トラフ msSBP) とした。以下、特別に記載のない限り msDBP, msSBP と表示した。
食事の規定	本文中、治験薬投与に対する食事の規定 (空腹時投与あるいは食後投与) の条件を示す。

1 効能又は効果の案及びその設定根拠

1.1 効能又は効果の案

高血圧症

1.2 効能又は効果の案の設定根拠

アリスキレンフマル酸塩（アリスキレン）は、レニン-アンジオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）サイクル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。

国内で実施した検証試験（1301 試験）において、RAS を抑制する代表的治療薬であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬のうち、安全性や忍容性の点でアリスキレンとの類似性が高いことが予想され、かつ、臨床経験が豊富であり日本人における有効性・安全性も確立されているロサルタンカリウム（以下、ロサルタン）と比較したところ、[Table 1-1](#) に示したとおり、平均坐位拡張期血圧（msDBP）における投与群間差（アリスキレン 150 mg 群-ロサルタン 50 mg 群）の LSmean（95%信頼区間）は-0.16（-1.51～1.20）mmHg であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界（2.25 mmHg）を超えなかったことから、アリスキレン 150 mg 群のロサルタン 50 mg 群に対する非劣性が検証された。平均坐位収縮期血圧（msSBP）の変化量に対する結果（[Table 1-2](#)）も同様であった[\[2.5-4.2.3 項\]](#)。1301 試験の治療期におけるアリスキレン 150 mg 群の有害事象発現率は、プラセボ群よりわずかに高く、ロサルタン群と同程度であった〔プラセボ群 42.3%（66/156），アリスキレン 150 mg 群 50.3%（152/302），ロサルタン 50 mg 群 46.5%（141/303）〕[\[2.5-5.4.1.1 項\]](#)。

Table 1-1 **Week 8 評価時の msDBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1301 試験, FAS)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=156	98.7 ± 3.83	95.7 ± 9.27	- 3.0 (0.69)
アリスキレン 150 mg	N=302	98.9 ± 3.73	89.9 ± 10.37	- 8.9 (0.49)
ロサルタン 50 mg	N=303	99.4 ± 4.22	90.8 ± 9.38	- 8.7 (0.50)
群間比較 (A vs. B)		変化量の投与群間差 (A - B)		
		LSmean (SD) ^{a)}	95% CI ^{a)}	p 値 ^{a)}
アリスキレン 150 mg	vs. プラセボ	- 5.91 (0.84)	(- 7.55 ~ - 4.27)	p < 0.0001
アリスキレン 150 mg	vs. ロサルタン 50 mg	- 0.16 (0.69)	(- 1.51 ~ 1.20)	p=0.8212
ロサルタン 50 mg	vs. プラセボ	- 5.76 (0.84)	(- 7.40 ~ - 4.11)	p < 0.0001

Source : [2.5-Table 4-4]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

Table 1-2 **Week 8 評価時の msSBP のベースラインからの変化量に対する群間比較 (1301 試験, FAS)**

投与群		ベースライン mean ± SD	Week 8 評価時 mean ± SD	ベースラインからの 変化量 LSmean (SE) ^{a)}
プラセボ	N=156	150.6 ± 11.98	149.1 ± 14.25	- 2.0 (0.99)
アリスキレン 150 mg	N=302	152.2 ± 11.55	142.0 ± 16.41	- 10.4 (0.72)
ロサルタン 50 mg	N=303	152.6 ± 11.14	142.2 ± 15.45	- 10.6 (0.71)
群間比較 (A vs. B)		変化量の投与群間差 (A - B)		
		LSmean (SD) ^{a)}	95% CI ^{a)}	p 値 ^{a)}
アリスキレン 150 mg	vs. プラセボ	- 8.38 (1.21)	(- 10.76 ~ - 6.01)	p < 0.0001
アリスキレン 150 mg	vs. ロサルタン 50 mg	0.14 (1.00)	(- 1.82 ~ 2.10)	p=0.8886
ロサルタン 50 mg	vs. プラセボ	- 8.52 (1.21)	(- 10.90 ~ - 6.15)	p < 0.0001

Source : [2.5-Table 4-5]

血圧の単位は mmHg

Week 8 評価時は, Week 8 又は LOCF によって処理した値

a) 投与群, 地域を要因, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルにより算出

国内で実施した臨床試験結果の概略（有効性及び安全性）を病態別（軽症から中等症の本態性高血圧患者, 腎機能障害を伴う高血圧患者, 及び重症高血圧患者）に Table 1-3 に示した。

腎機能障害を伴う高血圧患者を対象とした試験（1303 試験）及び重症高血圧患者を対象とした試験（1304 試験）における, 投与 8 週評価時の msDBP のベースラインからの変化量はそれぞれ - 11.6 mmHg, - 12.9 mmHg であり, これらの患者に対するアリスキレンの有効性が確認された。

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

安全性については、アリスキレン投与群での有害事象の発現率は 1303 試験において 52.5%、1304 試験において 66.7%であった。これらの結果より、腎機能障害を伴う高血圧患者及び重症高血圧患者においても、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、安全性に大きな問題はなく忍容であることが確認された[2.5-4.4 項]、[2.5-5.8 項]。

Table 1-3 病態別の有効性（Week 8 評価時）及び安全性

病態名	投与量 (1 日 1 回)	有効性 ^{a)} トラフ時平均坐位血圧の変化量 (単位：mmHg)		安全性 有害事象発現率 (%)
		msSBP	msDBP	
軽症から中等症の本態性高血圧 (用量設定試験)	300 mg/日	- 14.09	- 10.72	54.9
	150 mg/日	- 8.72	- 7.75	51.8
	プラセボ	- 2.85	- 3.26	50.4
軽症から中等症の本態性高血圧 (検証試験)	150 mg/日	- 10.4	- 8.9	50.3
	プラセボ	- 2.0	- 3.0	42.3
腎機能障害を伴う高血圧	75～300 mg/日	-13.9	- 11.6	52.5
重症高血圧	150～300 mg/日	- 20.6	-12.9	66.7

a) ベースラインからのトラフ時平均坐位血圧の変化量

Source : [2.5-Table 4-1], [2.5-Table 4-2], [2.5-Table 4-4], [2.5-Table 4-5], [2.5-4.4.1 項], [2.5-4.4.2 項], [2.5-Table 5-4], [2.5-5.8.1 項], [2.5-5.8.2 項]

アリスキレンの長期投与例として、1 年（360 日）を超えて投与された症例は国内で 250 名であった[2.5-5.2 項]。単独投与あるいは併用投与にかかわらずアリスキレンは安定した降圧効果を持続し、長期にわたり血圧を適正に管理できると考えられた[2.5-4.5.1 項]。安全性については、アリスキレンの長期投与により頻発する事象はなく、投与期間の延長や他の降圧薬の併用により、重症度が高度の有害事象の発現率を含め、有害事象の発現率が増加することはなかった[2.5-5.4.1.2 項]。また、アリスキレン 75～300 mg を 8 週間投与後に 1 週間休薬したとき、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低い血圧を維持しており、休薬による急激な血圧上昇は認められなかった。[2.5-4.5.2 項]。休薬期中の有害事象の発現率はプラセボ群と同様であった[2.5-5.11.6 項]。

また、軽症から中等症の本態性高血圧患者を対象とした用量設定試験（1201 試験）において、投与開始 2 週間で最大降圧効果の 80%～90%が得られ、投与開始 4～6 週間でほぼ最大効果に達した[2.5-4.2.2.2 項]。

以上のとおり、「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 年、医薬審発第 0128001 号）」に準拠して実施した各種臨床試験において、軽症から中等症の本態性高血圧患者、腎機能障害を伴う高血圧患者、及び重症高血圧患者における本剤の有効性、安全性が確認されたことから、アリスキレンの効能又は効果を「高血圧症」と設定した。

2 用法及び用量の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量の案

通常、成人にはアリスキレンとして 150 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、効果不十分な場合は、300 mg 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 C_{max} 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）

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

2.2.1 用法について

2.2.1.1 1 日の投与回数について

アリスキレン 75～300 mg 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（ロサルタン）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成績から、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、アリスキレンは「1 日 1 回投与」が妥当であると考えた[2.5-4.6.2 項]、[2.7.2-Table 2-1]。

2.2.1.2 食事の影響について

日本人健康被験者を対象としてアリスキレン 150 mg を空腹時（食前 30 分）又は食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、食事の影響を検討したところ（1102 試験）、初回投与（投与 1 日目、単回投与）において、食後投与の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時投与に比べそれぞれ 69%及び 84% 減少し、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は、空腹時投与に比べ食後投与では遅延する傾向がみられた。反復投与（投与 7 日目）においても、食後投与の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時投与に比べそれぞれ 55%及び 75%減少し、 t_{max} は空腹時投与に比べ食後投与では遅延したが、反復投与では単回投与と比べ、食事の影響は小さくなった[2.5-2.2 項]。また、薬力学的効果については、血漿中アンジオテンシン I 濃度及び血漿中アルドステロン濃度は、空腹時投与又は食後投与においても同様の推移を示し、食事の影響はほとんど認められなかった。血漿レニン活性（PRA）の最大阻害効果（ E_{max} ）の中央値は、単回投与では食後投与で 52%、空腹時投与で 90%であったが、

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

反復投与では食後投与で 61%、空腹時投与で 77%であり、反復投与では単回投与と比べ、その影響は小さくなることが確認された。これらの結果から、アリスキレンの薬物動態及び薬力学的効果（PRA の低下）は食事の影響が認められたものの、単回投与に比べ、反復投与によりその影響は小さくなると考えられた[2.5-3.3.2 項]。

有効性及び安全性については、試験デザインが類似し、異なる食事の規定下で実施したプラセボ対照比較試験である国内試験の 1201 試験（食前 30 分投与）と 1301 試験（食事の規定なし）を比較したところ、アリスキレン 150 mg とプラセボ群の msDBP の変化量の投与群間差は両試験で同程度であり、有害事象発現率もほぼ同様であった。なお、1301 試験における有効性、安全性は、ロサルタンと同様であった（Table 2-1）。また、高血圧患者を対象とした臨床薬理試験（1104 試験）においても、アリスキレン 150 mg 及び 300 mg の食後投与時の降圧効果が確認された[2.5-4.6.2 項]、[2.5-4.2.3.3 項]、[2.5-5.11.2 項]。

Table 2-1 食事の規定の有無による有効性（Week 8 評価時）、安全性の比較

試験番号	投与量	食事の規定	有効性 降圧効果 ^{a)}	安全性 有害事象発現率
1201 試験	アリスキレン 150 mg / 日	食前 30 分投与	-8.72 / -7.75	51.8%
1301 試験	アリスキレン 150 mg / 日	食事の規定なし	-10.4 / -8.9	50.3%
	ロサルタン 50 mg / 日		-10.6 / -8.7	46.5%

a) ベースラインからの変化量（msSBP/msDBP）（単位：mmHg）

Source : [2.5-Table 4-10], [2.5-Table 5-4]

以上のことから、本承認申請用量の範囲において、食事の規定はアリスキレンの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た。しかし、アリスキレンの服薬に際しては、毎日同じ服薬パターンを遵守する、すなわち空腹時あるいは食後のいずれかで毎日服薬することにより、曝露量の大きな変動を避けることが望ましく、既承認国である米国と欧州の添付文書（[1.6-3 米国の添付文書]、[1.6-4 EU 加盟国で共通の添付文書]）でも一定の条件下でアリスキレンの服薬を求めていることから、1.8.1 添付文書（案）の用法及び用量に関連する使用上の注意、並びに 1.8.1 添付文書（案）の使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」及び「9. 適用上の注意」に、それぞれ「本剤の空腹時投与は、食後投与に比べて C_{max} 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。」、「本剤の空腹時投与は、食後投与に比べて C_{max} 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。」、「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。」と記載し、注意喚起を行うこととした。

2.2.2 用量について

2.2.2.1 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 75～300 mg 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 LSmean は、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg でそれぞれ -3.96 mmHg, -4.49 mmHg, -7.46 mmHg 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 140 mmHg 未満かつ msDBP が 90 mmHg 未満）は、アリスキレン 75 mg, 150 mg, 300 mg 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 150 mg 群と 300 mg 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、75 mg 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[2.5-4.2.2 項]。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 150 mg の降圧効果は、プラセボに比べて優れており、ロサルタンの中心用量 50 mg と同等であったことから、アリスキレン 150 mg は高血圧治療薬として有効であることが確認された（1.2 項）。安全性に関しては、いずれの試験も、アリスキレン 75～300 mg 投与時の有害事象の発現内容及び発現率はプラセボ及びロサルタンと同様であり、アリスキレン 300 mg 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[2.5-4.2.2.2 項], [2.5-4.2.3.3 項], [2.5-5.4.1.1 項]。

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 150 mg 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 300 mg で最大化すると考えられ[2.5-4.6.1 項]、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 150 mg とし、十分な降圧効果が得られない場合は 300 mg に増量することが適切と考えた。

2.2.2.2 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 150 mg, 300 mg 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[2.5-4.4.2 項]、安全性にも問題はないことが確認された[2.5-5.8.2 項], (Table 1-3)。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が可能と考えた。

2.2.2.3 腎機能障害を伴う高血圧患者に対する用量

外国で実施した臨床薬理試験（2209 試験）において、軽症から重症の腎機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}^{ss} の幾何平均値を、性別、人種、年齢、及び体重をマッチングさせた腎機能が正常な健康被験者と比較したところ、腎機能障害患者の曝露量は健康被験者と比べて高い値を示す傾向がみられたものの、曝露量と腎機能障害の重症度との関連みられなかった。日本人の軽症から中等症の腎機能障害を伴う高血圧患者（血清クレアチニン：男性 1.3 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満、

女性：1.2 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満）を対象とした臨床試験（1303 試験）では、腎機能の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられた[2.5-3.1.4.3 項]。

1303 試験においては、アリスキレン 75～300 mg は腎機能障害を伴う高血圧患者に対し、正常な腎機能の本態性高血圧患者を対象とした用量設定試験、検証試験と同程度の降圧効果を示し[2.5-4.4.1 項]、また、腎機能の低下に伴いアリスキレンの曝露量は増加するものの、安全性に大きな問題はなく、忍容であることが確認された[2.5-5.8.1 項]、（Table1-3）。

以上の結果より、腎機能の低下に伴いトラフ時の血漿中アリスキレン濃度が増加する傾向がみられたものの、有効性及び安全性に関して大きな影響を与えないと考えた[2.5-6.3 項]。

また、2209 試験では、アリスキレンの開始用量として 300 mg を投与したが、このときの腎機能障害患者の安全性は健康被験者と同様であったこと、1303 試験に参加した 77.5% (31/40) の被験者が 150 mg へ移行し、そのうち、87.1% (27/31) の被験者が 300 mg へ移行しても安全性に問題はなかったことから、腎機能障害を伴う患者においてもアリスキレン 150 mg から投与を開始することは問題ないと考えた。

上記の検討から、血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 未満の軽症から中等症の腎機能障害を伴う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が可能と考えた。

一方、RAS に作用する薬剤では全身血圧の低下及び輸出細動脈の拡張によって糸球体内圧が低下し、一時的に腎機能に関連する臨床検査値の異常変動がみられることが報告されている（Mazzolai, et al 1999）, （Bakris, et al 2000）。アリスキレンも RAS に作用する薬剤であることから、腎機能障害を伴う患者に対して投与を行う場合は、血清 K 及び血清クレアチニンが上昇する恐れがあるので、患者の症状や状態を観察しながら安全性に留意し、慎重に投与することが適当と考え、1.8.1 添付文書（案）の使用上の注意の「1.慎重投与」において一般的な注意事項を記載した[2.5-6.3 項]。

2.2.2.4 高齢者に対する用量

外国人健康被験者を対象にアリスキレンの薬物動態に対する年齢別の影響を検討（2217 試験）した結果、アリスキレンの AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比（高齢者/非高齢者）は、それぞれ 1.57 及び 1.28 であった[2.5-3.1.4.1 項]。国内外の臨床試験の結果から、高齢者集団と非高齢者集団におけるアリスキレンの有効性及び安全性は同様であり、曝露量の差は臨床効果に大きな影響を与えないことが示唆された。ただし、一般的に高齢者では生理機能が低下しており、高齢者に対しては慎重に投与することが望ましいことから、1.8.1 添付文書（案）の使用上の注意の「1. 慎重投与」並びに「5. 高齢者への投与」において一般的な注意事項を記載した[2.5-6.3 項]。

2.3 まとめ

以上のことから、高血圧患者に対するアリスキレンの通常用量を 150 mg とし、十分な降圧効果が得られない場合は 300 mg に増量することが適切と判断した。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 150 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、300 mg まで増量することができる。」と設定した。

なお、腎機能障害を伴う高血圧患者及び高齢患者に対する使用上の注意喚起については、1.8.1 添付文書（案）の使用上の注意の「1. 慎重投与」並びに「5. 高齢者への投与」に、食事の影響を考慮した適用上の注意喚起については、用法及び用量に関連する使用上の注意並びに 1.8.1 添付文書（案）の使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」及び「9. 適用上の注意」において、以下のように記載した。

<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）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (3) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害のある患者では、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

- (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）

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）

9. 適用上の注意

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）

申請製剤としては、通常用量としての 150 mg 錠を申請することとした。

3 参考文献

[Bakris GL, Weir MR (2000)] Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Arch Intern Med; 160:685-93.

[Mazzolai L, Burnier M (1999)] Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. Drug saf; 21:23-33.

1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

目 次

1	禁忌欄	3
1.1	禁忌の案	3
1.2	禁忌の案の設定根拠	3
2	慎重投与欄	3
2.1	慎重投与の案	3
2.2	慎重投与の案の設定根拠	3
3	重要な基本的注意欄	4
3.1	重要な基本的注意の案	4
3.2	重要な基本的注意の案の設定根拠	4
4	相互作用欄	5
4.1	相互作用の案	5
4.2	相互作用の案の設定根拠	6
5	副作用欄	6
5.1	副作用の案	6
5.2	副作用の案の設定根拠	7
6	高齢者への投与欄	9
6.1	高齢者への投与の案	9
6.2	高齢者への投与の案の設定根拠	9
7	妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	9
7.1	妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案	9
7.2	妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠	9
8	小児等への投与欄	10
8.1	小児等への投与の案	10
8.2	小児等への投与の案の設定根拠	10
9	過量投与欄	10
9.1	過量投与の案	10
9.2	過量投与の案の設定根拠	10
10	適用上の注意欄	10
10.1	適用上の注意の案	10
10.2	適用上の注意の案の設定根拠	11
11	参考文献	11

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

本添付文書案は、アリスキレンの国内で実施した日本人高血圧患者に対する臨床試験成績（1104, 1201, 1202, 1301, 1303, 1304 及び 2324 試験）、20 年 月 日、20 年 月 日及び 20 年 月 日に改訂された Company Core Data Sheet（CCDS）の記載に基づき設定した。

1 禁忌欄

1.1 禁忌の案

【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. 妊娠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）

1.2 禁忌の案の設定根拠

1. 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に対して過敏症状の既往のある患者に対する一般的な投与注意として注意を喚起した。
2. 「7. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄」の項参照
3. 「4. 相互作用欄」の項参照

2 慎重投与欄

2.1 慎重投与の案

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）

2.2 慎重投与の案の設定根拠

- (1) 両側性若しくは片側性の腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、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。これらの患者にレニン-アンジオテンシン系（renin-angiotensin system, RAS）を抑制する薬剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し腎血流

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

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。

これらの患者に対する本剤の使用に関するデータは得られていないが、本剤も RAS を抑制する薬剤であることから注意を喚起した。

- (2) 本剤は RAS に作用し、アルドステロンの分泌を抑制する可能性が示唆されている。このため、高カリウム血症の患者では、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を避けることが望ましいと考える。本剤投与による血清カリウムへの影響は小さいが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）併用時、腎機能障害及び糖尿病を合併した患者、高齢者等の血清カリウムが高くなりやすい患者では、本剤の投与により高カリウム血症が発現するおそれがあることから注意を喚起した。

- (3) 外国で実施した臨床薬理試験（2209 試験）と腎機能障害を伴う高血圧患者（血清クレアチニン：3.0 mg/dL 未満）を対象とした試験（1303 試験）の結果から、血清クレアチニンが 3.0 mg/dL 未満の軽症から中等症の腎機能障害を伴う患者に対して、本剤 150 mg、300 mg を投与した場合、臨床効果への影響は少なく、また安全性も大きな問題はないことが確認されている。

一方、RAS に作用する薬剤では、全身血圧の低下及び輸出細動脈の拡張によって糸球体内圧が低下し、一時的に腎機能に関連する臨床検査値の異常変動がみられることが報告されている（Mazzolai, et al 1999）（Bakris, et al 2000）。

本剤も、RAS に作用する薬剤であり、腎機能障害のある患者に対して投与を行う場合には、血清カリウム及び血清クレアチニンが上昇するおそれがあることから、患者の症状や状態を観察しながら安全性に留意し、慎重に投与することが適当と考えられるため注意を喚起した。

- (4) 「6. 高齢者への投与欄」の項参照

3 重要な基本的注意欄

3.1 重要な基本的注意の案

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、厳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。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）

3.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

- (1) 国内及び外国の臨床試験において、低血圧の発現率は低く、重篤な有害事象として報告された事象はなかった。

しかしながら、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、厳重な減塩療法中の患者）では体液量の減少によ

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

り 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ことから注意を喚起した。

- (2) 本剤の降圧作用によるめまい、ふらつき等が発現することがあるので、降圧薬共通の注意事項として注意を喚起した。
- (3) 本剤の薬物動態は食事の影響を受け、空腹時投与は、食後投与に比べて C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 3.9 倍及び約 2.2 倍高くなることが確認されている。この変動は本剤の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が、服用時期の変更により本剤の曝露量が変動することから、本剤の服用に際しては、毎日同じ服薬パターンを遵守する、すなわち空腹時あるいは食後のいずれかで毎日服用することにより、曝露量の大きな変動を避けることが望ましく、服用時期を変更する場合には、患者の症状の変化に注意するよう注意を喚起した。
- (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こと、及び本剤が投与される可能性のある高血圧患者はさまざまな合併症を有しており、多くの併用薬を使用する可能性が高いことを鑑み、種々の要因（例えば、服用時期、併用薬、腎機能障害、高齢者、及び低体重など）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。そのため、患者ごとの背景を十分考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断するよう注意を喚起した。

4 相互作用欄

4.1 相互作用の案

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_{max} 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ことが考えられる。

(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 C_{max} が 49%、AUC が 28%低下した〕	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 C_{max} 及び AUC が	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ことが考えられる。

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	それぞれ約 1.5 倍に上昇した]	
カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン，トリウムテレン等） カリウム補給製剤（塩化カリウム等）	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

4.2 相互作用の案の設定根拠

【シクロスポリン（サンディミュン，ネオーラル等）】

シクロスポリンとの併用投与（空腹時）により，本剤の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は単独投与に比べてそれぞれ約 4.3～5 倍及び約 2.5 倍に（シクロスポリン 200 mg 投与時の AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 328%及び 149%，シクロスポリン 600 mg 投与時の AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 399%及び 148%）増加した。このことから，安全性に影響する可能性があるため併用禁忌とした。

【フロセミド】

フロセミドとの併用投与（空腹時）により，本剤の薬物動態に変化はみられなかったが，フロセミドの AUC_{0-tau} 及び C_{max}^{ss} は単独投与に比べてそれぞれ 28%及び 49%減少した。このことから，フロセミドの効果を減弱させるおそれがあるため注意を喚起した。

【アトルバスタチン】

アトルバスタチンとの併用投与（空腹時）により，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が，本剤の AUC_{0-t} 及び C_{max} は単独投与に比べて約 1.5 倍に（アトルバスタチン 80 mg 投与時の AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ 47%及び 50%）増加したことから注意を喚起した。

【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），カリウム補給製剤（塩化カリウム等）】

本剤が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，カリウム保持性利尿剤及びカリウム補給製剤との併用によりさらに血清カリウム値を上昇させるおそれがあるため注意を喚起した。

5 副作用欄

5.1 副作用の案

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

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

(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

5.2 副作用の案の設定根拠

(1) 重大な副作用

国内で実施した高血圧患者に対する臨床試験において「血管浮腫」は認められていないものの，外国で発現が認められていること，本剤の CCDS に記載されていること，及び類薬の「重大な副作用」の項に記載されていることを参考に，頻度不明の「重大な副作用」として記載した。

(2) その他の副作用

国内で実施した高血圧患者に対する臨床試験において 1%以上に認められた副作用を設定の対象とした ([2.7.4-Table 7-111], [2.7.4-Table 7-112])。なお，国内で実施された臨床試験での副作用の発現率は 1%未満であるものの，CCDS に本剤の副作用として記載されている「貧血」「発疹」，及び「血中カリウム増加」をあわせて記載した。

副作用の項に記載する副作用名として，「血中トリグリセリド増加，高トリグリセリド血症」は「血中トリグリセリド増加」に，「血中尿酸増加，高尿酸血症」は「血中尿酸増加」に，「尿中血陽性，血尿」は「尿中血陽性」に，「尿中蛋白陽性，蛋白尿」は「尿中蛋白陽性」に，「貧血，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少」は「貧血」に，「肝機能異常，肝細胞障害」は「肝機能異常」にそれぞれ取りまとめて記載した。

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

また、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」は「ALT (GPT) 増加」と、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」は「 γ -GTP 増加」と、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」は「CK (CPK) 増加」という副作用名でそれぞれ記載した。

なお、「便潜血陽性」は 1.0% (9/869) と 1%以上の頻度で認められているが、以下の理由により本剤の副作用の記載から除外した。

非臨床試験において、ラットを用いたがん原性試験の高用量群で、アリスキレンの局所刺激性に関連した変化として、下部消化管における炎症性及び増殖性変化が報告された。また、国内長期投与試験 (1202 試験) において、有害事象として 2 名に直腸癌が報告され (いずれも直腸癌の発現と本剤との因果関係は否定された)、2 名のうち 1 名では、「悪性新生物 (医師記載名: PROGRESSED MALIGNANT NEOPLASMA)」も報告 (発現時期が不明であり、癌の進行について本剤との関連性は不明) された。

上記の状況を踏まえ医薬品医療機器総合機構 (総合機構) から、被験者の安全性確保及び更なる情報収集の観点から、今後実施される試験において便潜血検査を実施するよう要請があった。便潜血検査は、通常、大腸がん検診のスクリーニングとして用いられているが、偽陽性、偽陰性の頻度が高いため、総合機構との協議を経て、検査結果を客観的に評価できるプラセボ対照、実薬対照試験である 1301 試験で臨床検査の一項目として投与前及び投与後に便潜血検査を実施することが最適との判断に至った。1301 試験の最終評価時点で便潜血陽性となった被験者の割合は、プラセボ群 3.2% (5/156)、本剤 150 mg 群 3.0% (9/302)、及びロサルタン 50 mg 群 2.0% (6/303) と投与群間で同程度であった。治療期中、本剤 150 mg 群の被験者は、便潜血に関連する臨床症状や徴候はみられず、便潜血検査陽性以外に有害事象の報告もなかった。なお、投与後の便潜血検査が陽性であった症例について、問診や大腸内視鏡検査による追跡調査を行った結果、消化器系の重篤な有害事象として「早期大腸癌」がプラセボ群とロサルタン 50 mg 群で各 1 名報告されたが、本剤 150 mg 群ではそのような報告はなかった。

また、外国において健康被験者を対象として大腸内視鏡を用いた臨床薬理試験 (2103 試験) を実施した結果、本剤 300 mg/日を 8 週間健康被験者に投与したとき、盲腸、上行結腸、下行結腸及び直腸から採取した粘膜において、過形成、増殖、炎症、組織構造の異常及び異形成を示唆する結果は認められなかった。

一方、その後の非臨床の追加検討から、がん原性試験で認められた下部消化管の変化は、本剤の局所刺激性により誘導されるラットに特異的な炎症反応であり、本剤におけるヒトでの治療濃度範囲における発がんリスクは低いと考えられた。

便潜血検査は 1301 試験で本剤のがん原性のリスク評価の一助として特別に実施され、臨床試験全体から有害事象として報告されたものではなく、便潜血陽性の発現率の結果もプラセボ群及びロサルタン群と同程度であったこと、その後の検討において、ヒトではがん原性のリスクを示すものではないことが確認されたことから、本剤使用にあたっての注意喚起として情報提供を行う副作用の項への「便潜血陽性」の記載は不要と判断した。

6 高齢者への投与欄

6.1 高齢者への投与の案

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）

6.2 高齢者への投与の案の設定根拠

- (1) 一般的に高齢者では生理機能が低下していることから高齢者へ降圧薬を投与する場合の一般的な注意事項として注意を喚起した。
- (2) 外国人健康被験者を対象に本剤の薬物動態に対する年齢別の影響を検討した結果、本剤の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の比（高齢者/非高齢者）は、それぞれ 1.57 及び 1.28 であり、本剤の血漿中濃度が非高齢者に比べ高くなることが認められた。

7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄

7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の案

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。〕

7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の案の設定根拠

- (1) 非臨床試験において、ラットを用いて受胎能及び着床までの初期胚発生、ラット及びウサギを用いて胚及び胎児発生に関するアリスキレンの影響を検討した結果、ラットの受胎能及び初期胚発生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、並びに催奇形性は認められなかった。また、ラットの出生前及び出生後の発生におけるアリスキレンの影響を検討した試験でも、母動物毒性、並びに出生児の発生及び生殖能に対する影響はみられなかった。
しかし、類薬である ARB 並びに ACE 阻害薬では、胎児死亡を含め、妊婦及び胎児への影響が報告されており、妊婦、産婦、授乳婦などへの投与は禁忌となっている。また、ウサギを用いてアリスキレンの胎盤移行を検討した結果、アリスキレン及びその代謝物の胎盤移行がみられたことから、ヒトの胚及び胎児が暴露される可能性は否定できないと考えられた。

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本剤の投与は禁忌とした。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べきと考え注意を喚起した。

- (2) 非臨床試験において、授乳中ラットを用いてアリスキレンの乳汁排泄を検討した結果、投与後 72 時間までの乳汁中放射能は投与量の約 0.08%であった。乳汁中アリスキレン濃度は血漿中アリスキレン濃度と同等以上であった。

また、乳汁中の代謝物パターンは、アリスキレンの割合が血漿中より低かったが、血漿中でのパターンと類似していた。この結果から、乳児は母動物と同様にアリスキレンないし代謝物に曝露されることが示唆された。

本剤がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明であるが、ラットで乳汁への移行が報告されていること、また、授乳中の女性を対象とした特別な臨床試験は実施していないことから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が望ましいと考え注意を喚起した。

8 小児等への投与欄

8.1 小児等への投与の案

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）。

8.2 小児等への投与の案の設定根拠

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず安全性は確立していないため注意を喚起した。

9 過量投与欄

9.1 過量投与の案

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。

9.2 過量投与の案の設定根拠

過量投与時の主な症状は、本剤の降圧作用による低血圧であることから注意を喚起した。

10 適用上の注意欄

10.1 適用上の注意の案

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）

10.2 適用上の注意の案の設定根拠

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として，日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ【平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発 第 240 号】」に基づき注意を喚起した。

服用時：

「3. 重要な基本的注意欄」の項参照

11 参考文献

[Bakris GL, Weir MR (2000)] Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Arch Intern Med; 160:685-93.

[Mazzolai L, Burnier M (1999)] Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. Drug saf; 21:23-33.

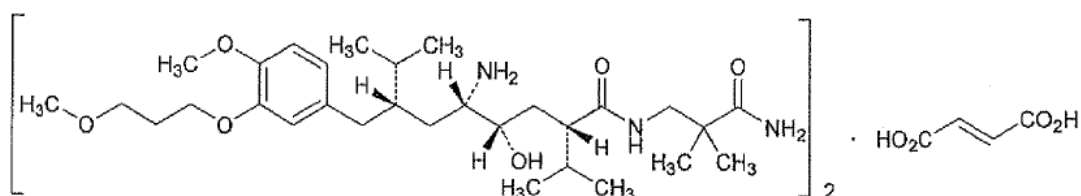
1.9 一般的名称に係る文書

1 医薬品の一般的名称について

平成 18 年 7 月 27 日付で医薬品一般的名称について届出書を提出し、平成 19 年 4 月 9 日薬食審査発第 0409001 号より、登録番号 18-2-B8 で通知された。

JAN（日本名）：アリスキレンフマル酸塩

JAN（英 名）：Aliskiren Fumarate

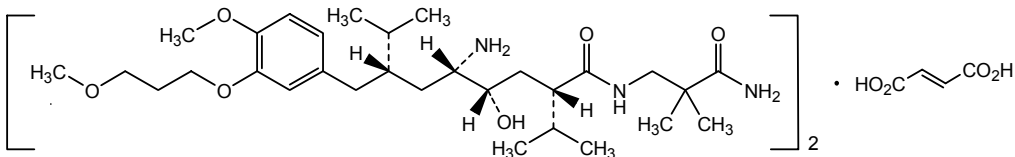


2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

aliskiren (r-INN) WHO Drug Information, Vol.15, No.1, 2001(List45)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(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 (別名アリスキレン)，その塩類及びその製剤																		
構 造 式																			
効 能 ・ 効 果	高血圧症																		
用 法 ・ 用 量	通常，成人にはアリスキレンとして 150 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお，効果不十分な場合は，300 mg まで増量することができる。																		
劇薬等の指定																			
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	原体：アリスキレンフマル酸塩 製剤：ラジレス錠 150 mg（1 錠中アリスキレンを 150 mg 含有）																		
毒 性	単回投与毒性試験 <table border="1" data-bbox="427 958 1420 1182"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th><th colspan="2">概略の致死量 (mg/kg)</th></tr> <tr> <th>経口</th><th>静脈内</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td><td>> 2000 (雌)</td><td>-</td></tr> <tr> <td>ラット¹⁾</td><td>> 2210 (雄)</td><td>-</td></tr> <tr> <td>ラット²⁾</td><td>500 (雄)，800 (雌)</td><td>-</td></tr> <tr> <td>コモンマーモセット³⁾</td><td>> 100 (雄・雌)</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> - = 該当データなし，¹⁾ = コメットアッセイ，²⁾ = 小核試験，³⁾ = 短期反復投与毒性試験から推定		動物種	概略の致死量 (mg/kg)		経口	静脈内	ラット	> 2000 (雌)	-	ラット ¹⁾	> 2210 (雄)	-	ラット ²⁾	500 (雄)，800 (雌)	-	コモンマーモセット ³⁾	> 100 (雄・雌)	-
動物種	概略の致死量 (mg/kg)																		
	経口	静脈内																	
ラット	> 2000 (雌)	-																	
ラット ¹⁾	> 2210 (雄)	-																	
ラット ²⁾	500 (雄)，800 (雌)	-																	
コモンマーモセット ³⁾	> 100 (雄・雌)	-																	

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒 性 の 続 き	反復投与毒性試験					
	動物種 / 系統	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
	ラット / SD	13 週間	経口	0, 60, 200, 600	60 (雄・雌)	≥ 200 mg/kg: 死亡 / 一般状態不良により殺処分 (200 mg/kg: 雄 3 例, 雌 4 例; 600 mg/kg: 雄 2 例, 雌 8 例; ラ音, 流涎; 気管・肺: 炎症, 心臓・肝臓・腎臓: うっ血); 盲腸: 粘膜肥大/過形成(雄) 600 mg/kg: 赤血球・Hb(雌)↓; 盲腸: 粘膜肥大/過形成(雌)
	ラット / Wistar	26 週間	経口	0, 50, 150, 250	50 (雄・雌)	≥ 50 mg/kg: 流涎 ≥ 150 mg/kg: バドリング・挙尾; 体重増加量(雌)↓; 尿量(雌)↑, 尿比重(雌)↓; 肺: 細気管支肺胞上皮過形成 250 mg/kg: 円背位, 呼吸雑音; 体重増加量(雄)↓; 白血球・リンパ球(雄)↑; 気管分岐部: 急性炎症(雄)・上皮過形成・肉芽形成
	コモンマーマセット	13 週間	経口	0, 5, 20, 50	5 (雄), < 5 (雌)	5 mg/kg: 腎臓: 細動脈肥大(雌) ≥ 20 mg/kg: 一般状態不良により殺処分 (20 / 50 mg/kg: 雌各 1 例; 腎臓: 尿細管拡張・変性/再生); 体重(雌)↓; 赤血球・Hb・Ht↓, 網状赤血球↑; BUN↑; 腎臓: 細動脈肥大 50 mg/kg: 流涎・嘔吐・下痢; クレアチニン↑
	コモンマーマセット	39 週間	経口	0, 2, 5, 20	2 (雄・雌)	≥ 5 mg/kg: BUN・クレアチニン↑ 20 mg/kg: 肝臓・腎臓重量(雄)↑; 腎臓: 傍糸球体装置過形成, 間質炎症
副 作 用	副作用発現率 (国内臨床試験) 225/869=25.9% 副作用の種類 件数 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%) 高尿酸血症 11 (1.3%) 頭痛 11 (1.3%) 血中クレアチニン増加 10 (1.2%) 下痢 9 (1.0%) 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%) 等					
会 社	ノバルティス ファーマ株式会社					

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	13
3 第 5 部	30

CTD 1.12 添付資料一覧

1 第3部

表 題	巻番号	添付資料番号
3.1 第3部目次	4	3.1
3.2 データ又は報告書	4	3.2
3.2.S 原薬	4	3.2.S
3.2.S.1 一般情報	4	3.2.S.1
3.2.S.1.1 名称	4	3.2.S.1.1
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance nomenclature [3000940_S11_M_975_3]	4	3.2.S.1.1
3.2.S.1.2 構造	4	3.2.S.1.2
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance structure [3000940_S12_M_392_1]	4	3.2.S.1.2
3.2.S.1.3 一般特性	4	3.2.S.1.3
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance general properties [3000940_S13_M_975_2]	4	3.2.S.1.3
3.2.S.2 製造	4	3.2.S.2
3.2.S.2.1 製造業者	4	3.2.S.2.1
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance Manufacturers [3000940_S21_M_392_1]	4	3.2.S.2.1
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	4	3.2.S.2.2
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance description of manufacturing process and process controls [3000940_S22_M_392_2]	4	3.2.S.2.2
3.2.S.2.3 原材料の管理	4	3.2.S.2.3
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Control of materials [3000940_S23_M_392_2] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [CI_5000105_A_R_2] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [RM_5000939_A_R_1]	4	3.2.S.2.3
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	4	3.2.S.2.4
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance control of critical steps and intermediates [3000940_S24_M_392_1]	4	3.2.S.2.4

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価	4	3.2.S.2.5
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Process validation [3000940_S25_M_967_1]	4	3.2.S.2.5
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	4	3.2.S.2.6
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance manufacturing process development [3000940_S26_M_392_1]	4	3.2.S.2.6
3.2.S.3 特性	4	3.2.S.3
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	4	3.2.S.3.1
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance elucidation of structure and other characteristics [3000940_S31_M_975_3]	4	3.2.S.3.1
3.2.S.3.2 不純物	4	3.2.S.3.2
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance impurities and comparative impurity profiles [3000940_S32_M_392_1] ██████████ Nickel and palladium complex catalyzed cross-coupling reactions of organometallic reagents with organic halydes [3765070_ANSW_MP_840_2_app1_kumada] ██████████ Enantioselective synthesis of epoxy amino acids [3765070_ANSW_MP_840_2_app2_guillerm] ██████████ On the stereoselection of iodolactonizations of 3-silyloxyalk-5-enoic acids [3765070_ANSW_MP_840_2_app3_bedford]	4	3.2.S.3.2
3.2.S.4 原薬の管理	4	3.2.S.4
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	4	3.2.S.4.1
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerlan Drug substance specifications [3000940_S41_M_975_2] ██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [DS_3000940_A_R_2]	4	3.2.S.4.1
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	4	3.2.S.4.2
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance analytical procedures [3000940_S42_M_975_1]	4	3.2.S.4.2
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	4	3.2.S.4.3
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance analytical method validation [3000940_S43_M_975_3] ██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Particle size by ██████████	4	3.2.S.4.3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
[VR10301D (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Identity by IR spectroscopy ([REDACTED]) [VR20511B (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Identity by IR ([REDACTED]) [VR20551A (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Identity by X-ray powder diffraction [VR20901A (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: [REDACTED] by [REDACTED] [VR38371A (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Identity by optical rotation [VR23301B (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Related substances by HPLC (RP) [VR30001G (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Residual solvents [VR35601D (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Water [VR35801D (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Heavy metals ([REDACTED]) [VR36911B (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Specific impurities by CE ([REDACTED]) [VR38065E (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: [REDACTED] substance by [REDACTED] ([REDACTED]) [VR38031B (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Specific impurities by IC [VR38071E (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Assay by [REDACTED] [VR40701D (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Assay of [REDACTED] [VR41601C (AS3000940.001)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Assay by HPLC [VR40001C (AS3000940.001)]	4	3.2.S.4.3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Microbial limit test [VR70101B (AS3000940.001)]	4	3.2.S.4.3
3.2.S.4.4 ロット分析	4	3.2.S.4.4
, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance batch analysis [3000940_S44_M_392_1]	4	3.2.S.4.4
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	4	3.2.S.4.5
, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance justification of specification [3000940_S45_M_392_1]	4	3.2.S.4.5
3.2.S.5 標準品又は標準物質	4	3.2.S.5
, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance reference standard [3000940_S50_M_392_1] , Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph for Reference Substance [DS_3000940_A_REF_1]	4	3.2.S.5
3.2.S.6 容器及び施栓系	4	3.2.S.6
, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance container closure system [3000940_S60_M_975_3]	4	3.2.S.6
3.2.S.7 安定性	4	3.2.S.7
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	4	3.2.S.7.1
, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability summary and conclusion [3000940_S71_M_975_5] , Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Registration stability report - Summary and conclusion [RSR3000940.001 Summary-F (MN 151624)] , Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability Commitment Report - Summary and Conclusion [SCR 3000940.001 Summary_R_4] , Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability Commitment Report - Summary and Conclusion [SCR 3000940.002 Summary_R_5] , Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Supportive stability report [SUP3000940.001B (MN 151624)]	4	3.2.S.7.1
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	4	3.2.S.7.2
, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug substance stability commitment [3000940_S72_M_975_2] , Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability Protocol	4	3.2.S.7.2

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
[SP 3000940.001_R_1] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability Protocol [SP 3000940.002_R_1]	4	3.2.S.7.2
3.2.S.7.3 安定性データ	4	3.2.S.7.3
[REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability data [3000940_S73_M_975_5] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Registration stability report - Data tables [RSR3000940.001 Data-F (MN 151624)] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability Commitment Report - Data tables [SCR 3000940.001 Data_R_4] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Stability Commitment Report - Data tables [SCR 3000940.002 Data_R_5]	4	3.2.S.7.3
3.2.P 製剤	4	3.2.P
3.2.P.1 製剤及び処方	4	3.2.P.1
[REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Description and composition of the drug product [3764313_P1_M_392_1]	4	3.2.P.1
3.2.P.2 製剤開発の経緯	4	3.2.P.2
[REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Pharmaceutical Development [3764313_P2_M_392_1] [REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Clinical trial formulae [3764313_CTFO_392_1]	4	3.2.P.2
3.2.P.2.1 製剤成分	4	3.2.P.2.1
該当資料なし	—	—
3.2.P.2.2 製剤	4	3.2.P.2.2
該当資料なし	—	—
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯	4	3.2.P.2.3
該当資料なし	—	—
3.2.P.2.4 容器及び施栓系	4	3.2.P.2.4
該当資料なし	—	—
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	4	3.2.P.2.5
該当資料なし	—	—
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	4	3.2.P.2.6
該当資料なし	—	—

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.3 製造	4	3.2.P.3
3.2.P.3.1 製造者	4	3.2.P.3.1
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Manufacturer(s) [3764313_P31_M_392_1]	4	3.2.P.3.1
3.2.P.3.2 製造処方	4	3.2.P.3.2
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product batch formula [3764313_P32_M_392_1]	4	3.2.P.3.2
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	4	3.2.P.3.3
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Description of the manufacturing process [3764313_P33_M_392_1]	4	3.2.P.3.3
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	4	3.2.P.3.4
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Controls of critical steps and intermediates [3764313_P34_M_392_1]	4	3.2.P.3.4
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	4	3.2.P.3.5
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product process validation and/or evaluation [3764313_P35_M_392_1]	4	3.2.P.3.5
3.2.P.4 添加剤の管理	4	3.2.P.4
3.2.P.4.1 規格及び試験方法	4	3.2.P.4.1
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product (excipient) specifications [3764313_P41_M_392_1] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [EX-118_R_1] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [EX-102_R_1] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [EX-96_R_1] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [EX3013125R3]	4	3.2.P.4.1
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）	4	3.2.P.4.2
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (Excipients) Analytical procedures [3764313_P42_M_392_1]	4	3.2.P.4.2

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	4	3.2.P.4.3
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Validation of analytical methods (excipients) [3764313_P43_M_392_1] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Validation report ■■■■■ with ■■■% ■■■■■ (m/m), assay of ■■■■■ and ■■■■■ impurities by ■■■■■ [V.13.REP.S039_1] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Validation report ■■■■■ with ■■■% ■■■■■ (m/m), assay of ■■■■■ and ■■■■■ impurities by ■■■■■ [V.52.REP.S209_01]	4	3.2.P.4.3
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性	4	3.2.P.4.4
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product (excipient) justification of specifications [3764313_P44_M_392_1]	4	3.2.P.4.4
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	4	3.2.P.4.5
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product excipient of human or animal origin [3764313_P45_M_392_1]	4	3.2.P.4.5
3.2.P.4.6 新規添加剤	4	3.2.P.4.6
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product novel excipient(s) [3764313_P46_M_392_1]	4	3.2.P.4.6
3.2.P.5 製剤の管理	4	3.2.P.5
3.2.P.5.1 規格及び試験方法	4	3.2.P.5.1
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product specifications [3764313_P51_M_392_1] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [DP_3764313_A_R_1] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph Country Specific Part for Japan [DP_3764313_A_RJP_1] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph [DP_3765070_A_R_1] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Testing Monograph Country Specific Part for Japan [DP_3765070_A_RJP_1]	4	3.2.P.5.1
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）	4	3.2.P.5.2
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product analytical procedures [3764313_P52_M_392_1]	4	3.2.P.5.2

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	4	3.2.P.5.3
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Validation of analytical procedures [3764313_P53_M_392_1] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Content Uniformity by ■■■■■ [VR50221A (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation report: Identification of ■■■■■ [VR21611A (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation report: Dissolution by ■■■■■ [VR50111C (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation report: Dissolution by ■■■■■ [VR50111C Amendment 1A (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method Validation: Water (Karl Fischer) [VR35801A (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method Validation: Water (Karl Fischer) [VR35801A Amendment 1 (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: ■■■■■ [VR35601C (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: Robustness of the method for ■■■■■ [VR35601C Amendment 1 (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation report: ■■■■■, ■■■■■ and ■■■■■ by HPLC [VR53501D (AS2094, AS2136)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation report: ■■■■■, ■■■■■ and ■■■■■ by HPLC [VR53501D amendment 3 (AS2094)] ■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Method validation: ■■■■■ [VR70111A (AS2094)]	4	3.2.P.5.3
3.2.P.5.4 ロット分析	4	3.2.P.5.4
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Batch analysis [3764313_P54_M_392_1]	4	3.2.P.5.4
3.2.P.5.5 不純物の特性	4	3.2.P.5.5
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Characterization of impurities [3764313_P55_M_392_1]	4	3.2.P.5.5

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	4	3.2.P.5.6
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product justification of specifications [3764313_P56_M_392_1]	4	3.2.P.5.6
3.2.P.6 標準品又は標準物質	4	3.2.P.6
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product Reference standards or materials [3764313_P6_M_392_1]	4	3.2.P.6
3.2.P.7 容器及び施栓系	4	3.2.P.7
ノバルティス ファーマ株式会社 Container closure system [3764313_P7_M_392_1]	4	3.2.P.7
3.2.P.8 安定性	4	3.2.P.8
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	4	3.2.P.8.1
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product stability summary and conclusion [3764313_P81_M_392_2] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Registration stability report -Summary and Conclusions [RSR2094 Summary-3C]	4	3.2.P.8.1
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	4	3.2.P.8.2
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product post-approval stability protocol and stability commitment [3764313_P82_M_392_1]	4	3.2.P.8.2
3.2.P.8.3 安定性データ	4	3.2.P.8.3
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product stability data [3764313_P83_M_392_2] Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Registration stability report – Data Tables [RSR2094 Data-3C]	4	3.2.P.8.3
3.2.A その他	4	3.2.A.
3.2.A.1 製造施設及び設備	4	3.2.A.1
該当資料なし	—	—
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	4	3.2.A.2
該当資料なし	—	—
3.2.A.3 添加剤	4	3.2.A.3
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Drug product excipients [3764313_A3_M_392_1]	4	3.2.A.3
3.2.R 各極の要求資料	4	3.2.R
該当資料なし	—	—

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
3.3 参考文献	4	3.3
該当資料なし	—	—

2 第4部

表 題	巻番号	添付資料番号
4.1 第4部目次	5	4.1
4.2 試験報告書	5	4.2
4.2.1 薬理試験	5	4.2.1
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	5	4.2.1.1
■■■■■, et al, Ciba-Geigy Limited Basel, Switzerland Biochemical properties of the human renin inhibitor [RD-19■■■-03291, BS 15/19■■■] 報告日：19■■■年■■月■■日	5	4.2.1.1-1
■■■■■, et al, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Antihypertensive effects of aliskiren following single and repeat dosing in the telemetered, double transgenic rat [RD-20■■■-51153] 報告日：20■■■年■■月■■日	5	4.2.1.1-2
■■■■■, et al, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of aliskiren in enalapril-stabilized, conscious, cannulated double-transgenic rats [RD-20■■■-51355] 報告日：20■■■年■■月■■日	5	4.2.1.1-3
■■■■■, et al, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Single and cumulative dose-response evaluation of aliskiren in conscious cannulated double-transgenic rats: comparison with valsartan and enalapril(at) [RD-20■■■-51348] 報告日：20■■■年■■月■■日	5	4.2.1.1-4
■■■■■, et al, Ciba-Geigy Limited Basel, Switzerland Effects of the renin inhibitor CGP 60536A on blood pressure and plasma renin activity in sodium-depleted, normotensive marmosets after single oral and intravenous administration [RD-19■■■-03292, BS 17/19■■■] 報告日：19■■■年■■月■■日	5	4.2.1.1-5
■■■■■, et al, Ciba-Geigy Limited Basel, Switzerland Effects of the renin inhibitor CGP 60536A on blood pressure and plasma renin activity after repeated oral administration to mildly sodium-depleted, normotensive marmosets [RD-19■■■-02699, BS 18/19■■■] 報告日：19■■■年■■月■■日	5	4.2.1.1-6
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Renin inhibition with aliskiren suppresses plasma renin activity and lowers blood pressure in renovascular and volume dependent models of hypertension in mice [RD-20■■■-51368] 報告日：20■■■年■■月■■日	5	4.2.1.1-7

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
██████, et al, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Renin inhibition with aliskiren is anti-albuminuric and anti-hypertensive in diabetic TGR(mRen-2)27 rats [RD-20██-51366] 報告日：20██年██月██日	5	4.2.1.1-8
██████, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Light microscopy autoradiography after i.v. administration (10 mg free base/kg) of ¹⁴C-labeled SPP100 hemifumarate to rats (feasibility study) [0411094] 報告日：20██年██月██日	5	4.2.1.1-9
██████, et al, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Renoprotection by aliskiren in double transgenic rats [RD-20██-51198] 報告日：20██年██月██日	5	4.2.1.1-10
██████, et al, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Renoprotection in rats induced by the renin inhibitor aliskiren persists after withdrawing treatment [RD-20██-51192] 報告日：20██年██月██日	5	4.2.1.1-11
[Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al (2003)] Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun; 308:698-705.	5	4.2.1.1-12
[Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al (2005)] Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. Hypertension; 46:569-76.	5	4.2.1.1-13
[Shagdarsuren E, Wellner M, Braesen JH, et al (2005)] Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. Circ Res; 97:716-24.	5	4.2.1.1-14
[Wood JM, Schnell CR, Cumin F, et al (2005)] Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. J Hypertens; 23:417-26.	5	4.2.1.1-15
██████, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Inhibition of murine submaxillary gland renin activity by Aliskiren (NVP-ANK028-AE-1) [RD-20██-00356] 報告日：20██年██月██日	5	4.2.1.1-16
4.2.1.2 副次の薬理試験	5	4.2.1.2
該当資料なし	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験	5	4.2.1.3
██████, et al, Ciba-Geigy Limited Basel, Switzerland Interactions of CGP 60536 B with neurotransmitter receptors in vitro [BS 7/19██] 報告日：19██年██月██日	5	4.2.1.3-1
██████, et al, Ciba-Geigy Limited Basel, Switzerland CNS evaluation of CGP 60536 B (Human renin-inhibitor) [BS 03/19██] 報告日：19██年██月██日	5	4.2.1.3-2

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■, et al, Ciba-Geigy Limited Basel, Switzerland Evaluation of the cardiovascular, respiratory and renal effects of CGP 60536 B [604642] 報告日 : 19■■年 ■月 ■日	5	4.2.1.3-3
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Electrophysiological investigations in the isolated rabbit heart [0350334] 報告日 : 20■■年 ■月 ■日	5	4.2.1.3-4
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, USA Effects of SPP100 on cloned hERG channels expressed in mammalian cells Final report amendment no.1 [0380193] 報告日 : 20■■年 ■月 ■日	5	4.2.1.3-5
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	5	4.2.1.4
■■■■■, et al, Ciba-Geigy Limited Basel, Switzerland Effects of the renin inhibitor CGP 60536A on blood pressure and plasma renin activity in sodium-depleted, normotensive marmosets after single oral and intravenous administration 【4.2.1.1-5 参照】 [RD-19■■-03292, BS 17/19■■] 報告日 : 19■■年 ■月 ■日	5	4.2.1.4-1
4.2.2 薬物動態試験	5	4.2.2
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	5	4.2.2.1
■■■■■ Validation of an analytical procedure for the determination of SPP100 in human plasma (Heparin) using automated solid phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection [■■■■■ 1940/27-D0142] 試験期間 : 20■■年 ■月 ■日 ~ 20■■年 ■月 ■日	5	4.2.2.1-1
■■■■■, Laboratoires Ciba-Geigy, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of CGP 60536 in plasma by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection [BPK(F) 19■■/033] 試験期間 : (19■■年 ■月 ■日) ~ 19■■年 ■月 ■日	5	4.2.2.1-2
■■■■■, Laboratoires Ciba-Geigy, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of CGP 60536 in plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection [BPK(F) 19■■/047] 試験期間 : (19■■年 ■月 ■日) ~ 19■■年 ■月 ■日	5	4.2.2.1-3
■■■■■, Novartis Pharma SA, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of CGP 60536 in plasma by a solid phase micro-radioimmunoassay [DMPK(F) 19■■/046] 試験期間 : (19■■年 ■月 ■日) ~ 19■■年 ■月 ■日	5	4.2.2.1-4

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland [¹⁴C]SPP100 Synthesis and Release Analysis [PCS(EU) R0301323-01 (RSE 229-1)] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-5
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland [¹⁴C]SPP100 Re-synthesis and release analysis [PCS(EU) R0400249-01 (RSE 229-8)] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-6
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland [¹⁴C]SPP100 Dilution and release analysis [PCS(EU) R0400249-02 (RSE 229-9)] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-7
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland [¹⁴C₂]SPP100 Purification and release analysis [PCS(EU) R0301323-02 (RSE 229-10)] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-8
■■■■■, Novartis Crop Protection AG, Basel, Switzerland CGP 60536B: Synthesis of tritium labelled compound [IL 3/19■■] [Addendum report] 報告日：19■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-9
■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human plasma using a HPLC-MS/MS method - Method description and validation 【5.3.1.4-1 参照】 [BAPK (EU) R0300423A] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-10
■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human, mouse and rat plasma by a HPLC-MS/MS method - Method description and validation: additional data 【5.3.1.4-2 参照】 [DMPK R0300423A-01] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-11
■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human urine by a HPLC-MS/MS method Method description and validation 【5.3.1.4-3 参照】 [BAPK (EU) R0300423B] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-12
■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human urine by a HPLC-MS/MS method Method description and validation: additional data 【5.3.1.4-4 参照】 [DMPK R0300423B-01] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-13

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma K.K., Tsukuba-shi, Japan Validation of the method for the determination of SPP100 in human plasma by LC/MS/MS - Method description and validation 【5.3.1.4-5 参照】 [BA(J)R0500630] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-14
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France An open-label exploratory study to determine the concentration in feces, rectal mucosa biopsy specimens and plasma, at plasma steady state after daily oral administration of 300 mg to healthy volunteers Bioanalytical data report: Determination of SPP100 in feces, rectal mucosa and rinsing solution [DMPK RCSPP100A2105B] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-15
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, multi-center study to assess the effects on the colon mucosa of a daily dose of aliskiren 300 mg administered orally for 8 weeks in healthy volunteers Bioanalytical data report: Determination of SPP100 in feces and rectal mucosa [DMPK RCSPP100A2103B] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.1-16
4.2.2.2 吸収	5	4.2.2.2
■■■■■■■■■■, Laboratoires Ciba-Geigy, Rueil-Malmaison, France CGP 60536 plasma concentrations in marmosets after single and repeated administration of 10, 50 or 100 mg/kg body weight of CGP 60536B during a 14-day oral pharmacokinetic study. [BPK(F) 19■■/008] 試験期間：(19■■年■■月■■日)～19■■年■■月■■日	5	4.2.2.2-1
■■■■■■■■■■, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Absorption, distribution, metabolism and excretion of SPP100 in mice after single intravenous (10 mg/kg) and peroral (500 mg/kg) administration of [¹⁴C]SPP100 [PCS(EU) R0301336] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.2-2
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Investigation of enterohepatic circulation in rats after i.v. administration of 10 mg/kg [¹⁴C]SPP100 [PCS(EU) R0301337] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.2-3
■■■■■■■■■■, et al, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA Absorption, metabolism, and excretion following a single intravenous or oral dose of [¹⁴C]SPP100 in the marmoset [DMPK(US) R0400300] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.2-4

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
4.2.2.3 分布	5	4.2.2.3
■■■■■, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Disposition in male rats after repeated peroral administration of [¹⁴C]SPP100 hemifumarate (100 mg free base/kg/day) for 10 days [DMPK R0300779] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.3-1
■■■■■ (¹⁴C)-SPP100B: Quantitative whole-body autoradiography and excretion of radioactivity following oral and intravenous administration (100 and 10 mg/kg, respectively) to the pigmented rat [■■■■■ 1940/11-D1145] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.3-2
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland In vitro blood distribution and plasma protein binding of ¹⁴C-labeled SPP100 in mouse, rat, marmoset, rabbit and human [DMPK(CH) R0100669] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.3-3
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Embryo-fetal transfer in pregnant rats after a 250 mg/kg oral dose of [¹⁴C]SPP100 hemifumarate [DMPK(EU) R0300780] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.3-4
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Placental transfer, kinetics and excretion in rabbits after peroral administration of 200 mg/kg [¹⁴C]SPP100 [PCS(EU) R0300778-01] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.3-5
■■■■■, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Disposition in male rats following a single 100 mg/kg peroral or 10 mg/kg intravenous dose of [¹⁴C]SPP100 [PCS(EU) R0300781] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.3-6
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Galactogenic transfer, kinetics and metabolism in milk and plasma after single peroral administration of 100 mg free base/kg ¹⁴C-labeled SPP100 hemifumarate to lactating rats [PCS(EU) R0300782] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	5	4.2.2.3-7
4.2.2.4 代謝	6	4.2.2.4
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Absorption and disposition of [³H]CGP 60536B in male rats and male marmosets [DMPK (CH) 19■■/360] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	6	4.2.2.4-1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the oxidative metabolism of SPP100 (Aliskiren) [DMPK R0101129] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.4-2
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland In vitro biotransformation of CGP 60536B by liver microsomes of rat, marmoset, and man [DMPK(CH)19■■/452] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	6	4.2.2.4-3
■■■■■■■■■■, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Biotransformation of SPP100 in rabbits after oral administration of 200 mg/kg [¹⁴C]SPP100 [PCS(EU) R0300778-02] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.4-4
4.2.2.5 排泄	6	4.2.2.5
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Biliary clearance of SPP100 in bile duct-cannulated rats during a constant intravenous infusion of [¹⁴C]SPP100 hemifumarate in the absence or presence of PSC833 or probenecid [PCS(EU) R0400482] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.5-1
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	6	4.2.2.6
■■■■■■■■■■, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Inhibition of specific P450 enzyme activities by SPP100 in human liver microsomes [PCS(EU) R0101128] 試験期間：～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.6-1
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland In vitro assessment of cytochrome P450 3A4 inhibition by SPP100 [DMPK R0101128-01] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.6-2
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Kinetics and absolute oral bioavailability of SPP100 after single oral administration (15 mg-free base/kg) (as hemi-fumarate salt) to normal (with and without oral probenecid or furosemide pretreatment) and Mrp2-deficient [TR] rats [PCS(EU) R0301161] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.6-3
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Relative oral bioavailability of SPP100 after single oral administration (15 mg free base/kg) of SPP100 hemifumarate to rats with co-administration of ketoconazole or PSC833 [DMPK R0500195] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.6-4

表題	巻番号	添付資料番号
4.2.2.7 その他の薬物動態試験	6	4.2.2.7
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Determination of the interaction with the human MDR1, MRP2 and BCRP (MXR) transporters using the ATPase assay [PCS(EU) R0400107] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.7-1
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Interaction potential of PSC833 on the ABC transporter level in Caco-2 cell monolayers [PCS(EU) R0400151] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.7-2
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Interaction of SPP100 with organic cation transporter subtypes of rat (rOCT1) and human (hOCT1 and hOCT3) [DMPK R0400734] 試験期間：～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.7-3
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Mechanistic transport studies across Caco-2 cell monolayers [DMPK R0200734] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.7-4
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Determination of the hepatic uptake clearance of SPP100 using primary human and rat hepatocytes and identification of the involved transporters using cRNA-injected Xenopus laevis oocytes [DMPK R0500381] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	6	4.2.2.7-5
4.2.3 毒性試験	6	4.2.3
4.2.3.1 単回投与毒性試験	6	4.2.3.1
■■■■■, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Switzerland CGP 60536 B: Pilot acute oral toxicity study in rats [■■-6209] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	6	4.2.3.1-1
4.2.3.2 反復投与毒性試験	6	4.2.3.2
■■■■■ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): 14 day oral (gavage) administration study in the mouse [1940/060] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.3.2-1
■■■■■ SPP100B: 14 day oral (gavage administration) range-finding study in the mouse [1940/014] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	6	4.2.3.2-2

表題	巻番号	添付資料番号
[REDACTED] SPP100B Aliskiren hemifumarate: 14 day oral (gavage in methylcellulose/dietary) administration study in the mouse [1940/049] [Amendment report] 試験期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	6	4.2.3.2-3
[REDACTED], Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, US SPP100: 4-week oral (diet) range-finding toxicity study in CB6F1 wild-type mice [REDACTED]-70069] [Amendment No. 1] 試験期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	6	4.2.3.2-4
[REDACTED] SPP100B (Aliskiren hemifumarate): 13 week oral (dietary administration) study in the mouse [1940/019] [Amendment No. 1, No. 2] 試験期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	6	4.2.3.2-5
[REDACTED], Ciba-Geigy Ltd., Basel, Switzerland CGP 60536 B: Pilot 2-week oral range finding study in rats [REDACTED]-6068] 試験期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	6	4.2.3.2-6
[REDACTED] SPP100B: Palatability study in the wistar rat (Supplementary study to RCC study 843804) [844833] 試験期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	7	4.2.3.2-7
[REDACTED], Ciba-Geigy Ltd., Basel, Switzerland CGP 60536B: 2-week oral toxicity study in rats [REDACTED]-6069] 試験期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	7	4.2.3.2-8
[REDACTED] Aliskiren hemifumarate (SPP100B): 2-week oral (gavage) toxicity study in the Tif:RAIf rat [794777] 試験期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	7	4.2.3.2-9
[REDACTED] Aliskiren hemifumarate (SPP100B): 2-week oral (gavage) toxicity study in the wistar rat [794788] [Amendment report] 試験期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	7	4.2.3.2-10
[REDACTED] SPP100B Aliskiren hemifumarate: 14 day oral (gavage in methylcellulose/dietary) administration study in the rat [1940/056] 試験期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	7	4.2.3.2-11

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
██████████ SPP100B: 90-day combined oral (gavage and feeding) toxicity study in the wistar rat [843804] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	7	4.2.3.2-12
██████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland CGP 60536B: 13-week oral toxicity study in rats [████6132] [Amendment No. 1] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	8	4.2.3.2-13
██████████ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): 26 week oral (gavage administration) toxicity study in the rat [1940/18] [Amended No. 1] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	8	4.2.3.2-14
██████████ SPP100B: 7 day intravenous range-finding study in the rat [1940/1] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	8	4.2.3.2-15
██████████, Ciba Pharmaceuticals, Stamford Lodge, UK CGP 60536B: Oral rising dose toxicity study in marmosets [████6140] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	8	4.2.3.2-16
██████████, Ciba Pharmaceuticals, Stamford Lodge, UK CGP 60536B: 14 day oral toxicity study in marmosets [████6141] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	8	4.2.3.2-17
██████████ CGP 60536B: Toxicity study by oral administration to marmosets for 13 weeks followed by a 4-week recovery period [NVR019/████4195] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	8	4.2.3.2-18
██████████ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): 39 week oral (gavage) administration toxicity study in the marmoset with an 8-week treatment-free period [1940-007] [Amendment report] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	9	4.2.3.2-19
4.2.3.3 遺伝毒性試験	9	4.2.3.3
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験	9	4.2.3.3.1
██████████, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Switzerland Bacterial mutagenicity screening test [████6136] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	9	4.2.3.3.1-1

表 題	巻番号	添付資料番号
██████, Novartis Crop Protection AG, Basel, Switzerland CGP 60536B: Salmonella and Escherichia/mammalian-microsome mutagenicity test [████6158] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	9	4.2.3.3.1-2
████████████████████ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i> [1940/2] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	9	4.2.3.3.1-3
██████, Novartis Crop Protection AG, Basel, Switzerland CGP 60536B: Gene mutation test with Chinese hamster cells V79 [████6160] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	9	4.2.3.3.1-4
██████, Novartis Crop Protection AG, Basel, Switzerland CGP 60536B: Cytogenetic test on Chinese hamster cells <i>in vitro</i> [████6159] [Amendment No. 1] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	9	4.2.3.3.1-5
████████████████████ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): Induction of chromosome aberrations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells [1940/3] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	9	4.2.3.3.1-6
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験	10	4.2.3.3.2
██████, Novartis Crop Protection AG, Basel, Switzerland CGP 60536 B: Micronucleus test, rat <i>in vivo</i> study [████6161] 試験期間：19██年██月██日～19██年██月██日	10	4.2.3.3.2-1
████████████████████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: Oral <i>in vivo</i> comet assay in rats [████12502] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	10	4.2.3.3.2-2
4.2.3.4 がん原性試験	10	4.2.3.4
4.2.3.4.1 長期がん原性試験	10	4.2.3.4.1
████████████████████, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, US SPP100: 104-week oral (feed admixture) carcinogenicity study in rats [████70063] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	10	4.2.3.4.1-1
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験	11	4.2.3.4.2
██████, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: 26-week oral (dietary) carcinogenicity study in CB6F1-rasH2 mice [████10091] 試験期間：20██年██月██日～20██年██月██日	11	4.2.3.4.2-1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
4.2.3.4.3 その他の試験	11	4.2.3.4.3
該当資料なし	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験	11	4.2.3.5
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	11	4.2.3.5.1
■■■■■ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): Oral (gavage) study of fertility and early embryonic development in the rat [1940/4] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	11	4.2.3.5.1-1
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	11	4.2.3.5.2
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Summit, US CGP 60536B: An oral study for effects on embryo and fetal development in rats [■■4006] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	11	4.2.3.5.2-1
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Summit, US CGP 60536B: An oral dose-range finding study for effects on embryo and fetal development in rabbits [■■-6185] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	11	4.2.3.5.2-2
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Summit, US CGP 60536B: A follow-up oral dose-range finding study for effects on embryo and fetal development in rabbits [■■4059] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	11	4.2.3.5.2-3
■■■■■ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): Oral (gavage) study of embryo-foetal development in the rabbit [1940/6] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	11	4.2.3.5.2-4
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	11	4.2.3.5.3
■■■■■ SPP100B (Aliskiren hemifumarate): Oral (gavage) study of pre- and postnatal development in the rat [1940/5] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	11	4.2.3.5.3-1
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験	11	4.2.3.5.4
該当資料なし	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験	12	4.2.3.6
■■■■■ <i>In vitro</i> hemolysis test with SPP100 in human blood [763007] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.6-1

CTD 1.12 添付資料一覽

表題	巻番号	添付資料番号
[REDACTED] SPP100B (Aliskiren hemifumarate): Investigation of the irritant potential in rats following intratracheal administration [1940/050] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.6-2
[REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100B: 2-week subcutaneous exploratory toxicity study in rats [REDACTED]10072] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.6-3
[REDACTED] SPP100B (Aliskiren hemifumarate): Skin irritation study in the rabbit [1940/53] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.6-4
[REDACTED] SPP100: Intravenous, perivenous and intraarterial tolerability study in the rabbit [763018] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.6-5
4.2.3.7 その他の毒性試験	12	4.2.3.7
4.2.3.7.1 抗原性試験	12	4.2.3.7.1
該当資料なし	—	—
4.2.3.7.2 免疫毒性試験	12	4.2.3.7.2
[REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: Assessment of contact allergenic potential with the murine local lymph node assay (LLNA tier I) [REDACTED]17007] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.7.2-1
[REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: Assessment of contact allergenic potential with the murine local lymph node assay (LLNA tier II) [REDACTED]17016] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.7.2-2
[REDACTED], Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: Assessment of contact sensitizing potential with the murine local lymph node assay (LLNA tier II) [REDACTED]17026] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.7.2-3
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験	12	4.2.3.7.3
[REDACTED] SPP100: <i>in vitro</i> effects on platelet and coagulation biomarkers in human subjects [REDACTED]80266] 試験期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	12	4.2.3.7.3-1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Effects of aliskiren (SPP100) on transepithelial tissue conductance and chloride flux in isolated epithelium preparations of rat and human colon [RD-20■■-00536] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-2
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, US SPP100: 1-week oral (feed admixture) mechanistic study in male rats [■■70340] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-3
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: 1-week oral (feed admixture) mechanistic study in male rats Microarray gene expression in GI tract [BMD R■■70340/■■70340] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-4
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, US SPP100: 4-week oral (feed admixture) mechanistic study in male rats [■■70277] [Amendment No. 1] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-5
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: 4-week oral (feed admixture) mechanistic study in male rats Microarray gene expression in GI tract [BMD R■■70277/■■70277] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-6
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: Localization of the interleukin 1 alpha mRNA in rat colon from a 4-week oral study with SPP100 [SPA R■■55042/■■70277] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-7
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, US SPP100: 13-week oral (feed admixture) mechanistic study in male rats with a 4-week recovery period [■■70299] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-8
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: 13-week oral (feed admixture) mechanistic study in male rats Microarray gene expression in GI tract [BMD R■■70299/■■70299] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-9
■■■■■, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, US SPP100: 1-week oral (gavage) investigative study in marmosets [■■70111] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	12	4.2.3.7.3-10
4.2.3.7.4 依存性試験	12	4.2.3.7.4
該当資料なし	—	—

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験	12	4.2.3.7.5
該当資料なし	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験	13	4.2.3.7.6
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland SPP100: 4-week oral impurity toxicity study in rats [■■10030] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-1
■■■■■ SPP100B (Aliskiren hemifumarate) 和光学異性体 G*: 28-day oral toxicity (gavage) study in the wistar rat [833152] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-2
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland TOX1/SPP100: Mutagenicity test using <i>Salmonella typhimurium</i> (batch control) [■■12006] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-3
■■■■■ 副生成物B*: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i> [■■20014] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-4
■■■■■ SPP100B (containing ■■% 光学異性体 G*): Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i> [1940/43] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-5
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland 出発物質 H*: Mutagenicity test using <i>Salmonella typhimurium</i> [■■12015] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-6
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland 中間体I*: Mutagenicity test using <i>Salmonella typhimurium</i> [■■12019] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-7
■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland TOX1/SPP100: Chromosome aberration test with cultured human peripheral blood lymphocytes [■■12108] 試験期間: 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-8

*新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 1.12 添付資料一覧

■■■■, Covance Laboratories Ltd., North Yorkshire, UK SPP100B (containing ■% 光学異性体 G*): Induction of chromosome aberrations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells [1940/44] 試験期間: 20■■年■■月■■日~20■■年■■月■■日	13	4.2.3.7.6-9
4.2.3.7.7 その他の試験	13	4.2.3.7.7
該当資料なし	—	—
4.3 参考文献	13	4.3
[Azizi M, Webb R, Nussberger J, et al (2006)] Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going?. J Hypertens; 24:243-56.	13	4.3-1
[Benet LZ, Hoener BA (2002)] Changes in plasma protein binding have little clinical relevance (Commentary). Clin Pharmacol Ther; 71:115-21.	13	4.3-2
[Bucklé CA, Jan Danser AH, Muller DN, et al (2006)] Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. Hypertension; 47:552-6.	13	4.3-3
[Davies B, Morris T (1993)] Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans (Commentary). Pharmaceutical Res; 10:1093-5.	13	4.3-4
[Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, et al (2005)] Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. Int J Clin Pharmacol Ther; 43:527-35.	13	4.3-5
[Dominick MA, Bobrowski WF, Metz AL, et al (1990)] Ultrastructural juxtaglomerular cell changes in normotensive rats treated with quinapril, an inhibitor of angiotensin-converting-enzyme. Toxicologic Pathology; 18: 396-406.	13	4.3-6
[Fisher ND, Hollenberg NK (2007)] Unprecedented renal responses to direct blockade of the renin-angiotensin-system with aliskiren, a novel renin inhibitor. Circulation; 116:II_556.	13	4.3-7
[Fischer V, Einolf H, Cohen D (2005)] Efflux transporters and their clinical relevance. Mini Rev Med Chem; 5:183-95.	13	4.3-8
[Goldin BR (1990)] Intestinal microflora: metabolism of drugs and carcinogens. Annals of Medicine; 22:43-8.	13	4.3-9
[Ho RH, Kim RB (2005)] Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. Clin Pharmacol Ther; 78:260-77.	13	4.3-10
[Hollenberg NK, Fisher NDL, Price DA (1998)] Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. Hypertension; 32:387-92.	13	4.3-11
[Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, et al (2004)] Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. J Clin Invest; 114:1128-35.	13	4.3-12
[Kato H, Ishida J, Imagawa S, et al (2005)] Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. FASEB Journal express article 10.1096/fj.05-3820fje; online publication October 13, 2005.	13	4.3-13
[Khamdang S, Takeda M, Shimoda M, et al (2004)] Interactions of human- and rat-organic anion transporters with pravastatin and cimetidine. J Pharmacol Sci; 94:197-202.	13	4.3-14
[Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, et al (2005)] Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. Drug Metab Pharmacokinet; 20:379-86.	13	4.3-15
[Lefevre G, Duval M, Poncin A (2000)] Direct micro-radioimmunoassay of the new renin inhibitor CGP 60536. J Immunoassay; 21:65-84.	13	4.3-16

*新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
[Moaddel R, Patel S, Jozwiak K, et al (2005)] Enantioselective binding to the human organic cation transporter-1 (hOCT1) determined using an immobilized hOCT1 liquid chromatographic stationary phase. Chirality; 17:501-6.	13	4.3-17
[Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al (2007)] Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet; 369:1431-9.	13	4.3-18
[Nguyen G (2007)] The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology. Curr Opin Nephrol Hypertens; 16:129-33.	13	4.3-19
[Nguyen G, Delarue F, Burckle C, et al (2002)] Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. J Clin Invest; 109:1417-27.	13	4.3-20
[Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, et al (2005)] Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res; 28:223-7.	13	4.3-21
[Owen RA, Molon-Noblot S, Hubert MF, et al (1994)] Juxtaglomerular cell hypertrophy and hyperplasia induced in rhesus monkeys by angiotensin II receptor antagonists. Laboratory Investigation; 71:543-51.	13	4.3-22
[Scheline RR (1973)] Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. Pharmacol Rev; 25:451-523.	13	4.3-23
[Véniant M, Menard J, Bruneval P, et al (1996)] Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. J Clin. Invest; 98:1966-70.	13	4.3-24
[Wu CY, Benet LZ (2005)] Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition system. Pharmac Research;22:11-23.	13	4.3-25
[Cordero P, Fisher ND, Moore TJ, et al (1991)] Renal and endocrine responses to a renin inhibitor, enalkiren, in normal humans. Hypertension 17, 510-6.	13	4.3-26
[Fisher ND, Allan D, Kifor I, et al (1994)] Responses to converting enzyme and renin inhibition. Role of angiotensin II in humans. Hypertension 23, 44-51.	13	4.3-27
[Fisher ND, Hollenberg N (1995)] Renal vascular responses to renin inhibition with zankiren in men. Clin Pharmacol Ther 57, 342-8.	13	4.3-28
[Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, et al (2008)] Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. Circulation 117, 3199-205.	13	4.3-29
[Price DA, De'Oliveira JM, Fisher ND, et al (1997)] Renal hemodynamic response to an angiotensin II antagonist, eprosartan, in healthy men. Hypertension; 30 (2 Pt 1) , 240-6.	13	4.3-30
[Price DA, Porter LE, Gordon M, et al (1999)] The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol; 10, 2382-91.	13	4.3-31

3 第 5 部

表 題	巻番号	添付資料番号
5.1 第 5 部目次	14	5.1
5.2 臨床試験一覧表	14	5.2
5.3 試験報告書及び関連情報	14	5.3
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	14	5.3.1
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書	14	5.3.1.1
■■■■, et al. ノバルティス ファーマ株式会社 A randomized, open-label, multiple-dose, two-period, crossover study in healthy male Japanese subjects to evaluate the effect of food timing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of SPP100 Final Market Image (FMI) tablet [CSPP100A 1102] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	14	5.3.1.1-1
■■■■, et al A randomized, open-label, single-dose, two-period, crossover study in healthy subjects to evaluate the effect of food on the SPP100 Final Market Image (FMI) tablet [SPP100A 2207] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	14	5.3.1.1-2
■■■■ Aliskiren - A phase I, open label, randomized, balanced, three period crossover single oral dose study to investigate the comparative bioavailability of two different formulations and the effect of food on the pharmacokinetics in healthy male and female subjects [SPP100A 0026] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	14	5.3.1.1-3
■■■■ The bioavailability of aliskiren (SPP100) administered as 2 x 37.5 mg capsules and a 75 mg oral solution compared to a 20 mg intravenous administration in healthy male subjects [SPP100A 0029] [Addendum report 1] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	14	5.3.1.1-4
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書	15	5.3.1.2
■■■■, et al A open-label, randomized, single-dose, crossover, replicate study to demonstrate the bioequivalence between the Final Market Image (FMI) tablet of aliskiren and over-encapsulated tablets of aliskiren [SPP100A 2343] [Addendum report] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	15	5.3.1.2-1
5.3.1.3 <i>In vitro</i> - <i>In vivo</i> の関連を検討した試験報告書	15	5.3.1.3
該当資料なし	—	—

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	15	5.3.1.4
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human plasma using a HPLC-MS/MS method Method description and validation [BAPK (EU) R0300423A]	15	5.3.1.4-1
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human, mouse and rat plasma by a HPLC-MS/MS method Method description and validation: additional data [DMPK R0300423A-01]	15	5.3.1.4-2
■■■■■■■■■■, et al, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human urine by a HPLC-MS/MS method Method description and validation [BAPK (EU) R0300423B]	15	5.3.1.4-3
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Quantitative determination of SPP100 in human urine by a HPLC-MS/MS method Method description and validation: additional data [DMPK R0300423B-01]	15	5.3.1.4-4
■■■■■■■■■■, ノバルティス ファーマ株式会社 Validation of the method for the determination of SPP100 in human plasma by LC/MS/MS Method description and validation [BA(J)R0500630]	15	5.3.1.4-5
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France An open-label exploratory study to determine the concentration in feces, rectal mucosa biopsy specimens and plasma, at plasma steady state after daily oral administration of 300 mg to healthy volunteers Bioanalytical data report: Determination of SPP100 in feces, rectal mucosa and rinsing solution [DMPK RCSPP100A2105B]	15	5.3.1.4-6
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma S.A.S, Rueil-Malmaison, France Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, multi-center study to assess the effects on the colon mucosa of a daily dose of aliskiren 300 mg administered orally for 8 weeks in healthy volunteers Bioanalytical data report: Determination of SPP100 in feces and rectal mucosa [DMPK RCSPP100A2103B]	15	5.3.1.4-7
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	15	5.3.2
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	15	5.3.2.1
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland In vitro blood distribution and plasma protein binding of ¹⁴C-labeled SPP100 in mouse, rat, marmoset, rabbit and human 【4.2.2.3-3 参照】 [DMPK(CH) R0100669] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.1-1

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	15	5.3.2.2
■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland In vitro biotransformation of CGP60536B by liver microsomes of rat, marmoset, and man 【4.2.2.4-3 参照】 [DMPK 19■■■/452] 試験期間：19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-1
■■■■, et al, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Inhibition of specific P450 enzyme activities by SPP100 in human liver microsomes 【4.2.2.6-1 参照】 [DMPK R0101128] 試験期間：～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-2
■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland In vitro assessment of cytochrome P450 3A4 inhibition by SPP100 【4.2.2.6-2 参照】 [DMPK R0101128-01] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-3
■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the oxidative metabolism of SPP100 (Aliskiren) 【4.2.2.4-2 参照】 [DMPK R0101129] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-4
■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Determination of the interaction with the human MDR1, MRP2 and BCRP (MXR) transporters using the ATPase assay 【4.2.2.7-1 参照】 [PCS(EU) R0400107] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-5
■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Interaction potential of PSC833 on the ABC transporter level in Caco-2 cell monolayers 【4.2.2.7-2 参照】 [PCS(EU) R0400151] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-6
■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Interaction of SPP100 with organic cation transporter subtypes of rat (rOCT1) and human (hOCT1 and hOCT3) 【4.2.2.7-3 参照】 [DMPK R0400734] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-7
■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Mechanistic transport studies across Caco-2 cell monolayers 【4.2.2.7-4 参照】 [DMPK R0200734] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-8

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■■■■■■, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Determination of the hepatic uptake clearance of SPP100 using primary human and rat hepatocytes and identification of the involved transporters using cRNA-injected <i>Xenopus laevis</i> oocytes [4.2.2.7-5 参照] [DMPK R0500381] 試験期間：(20■■年■■月■■日)～20■■年■■月■■日	15	5.3.2.2-9
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	15	5.3.2.3
該当資料なし	—	—
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書	15	5.3.3
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	15	5.3.3.1
■■■■■■■■■■, ノバルティス ファーマ株式会社 SPP100 健康成人日本人男子を対象とした第 I 相臨床試験－単回経口投与試験－ [CSPP100A 1101] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	15	5.3.3.1-1
■■■■■■■■■■, et al A randomized, open-label, four treatment, four period, crossover study to evaluate the dose proportionality of aliskiren (75, 150, 300, 600 mg) capsule in healthy subjects [SPP100A 2205] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	16	5.3.3.1-2
■■■■■■■■■■, et al An open, single dose study to investigate the absorption, distribution, metabolism and elimination of 300 mg of [¹⁴C]SPP100 and its metabolites in healthy male subjects [SPP100A 2223] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	16	5.3.3.1-3
■■■■■■■■■■, et al An open label exploratory study to determine the concentration of aliskiren in feces, rectal mucosal biopsy specimens, and plasma at plasma steady state after daily oral administration of 300 mg in healthy volunteers [SPP100A 2105] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	16	5.3.3.1-4
■■■■■■■■■■, et al Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, multi-center study to assess the effects on the colon mucosa of a daily dose of aliskiren 300 mg administered orally for 8 weeks in healthy volunteers [SPP100A 2103] [Addendum report] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	17	5.3.3.1-5
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	17	5.3.3.2
該当資料なし	—	—

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書	17	5.3.3.3
■■■■■, et al An open-label single dose study assessing the effect of age on the pharmacokinetics of SPP100 [SPP100A 2217] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	17	5.3.3.3-1
■■■■■, et al An open-label, single-dose, parallel-group study to assess the pharmacokinetics of SPP100A in subjects with impaired hepatic function in comparison with healthy controls [SPP100A 2210] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	17	5.3.3.3-2
■■■■■, et al An open label, non-randomized, parallel-group study to characterize and compare the safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses of Aliskiren alone or in combination with Irbesartan in subjects with mild to severe renal impairment with that in matched healthy control subjects [SPP100A 2209] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	18	5.3.3.3-3
■■■■■, et al An open label, parallel-group study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of SPP100 (Aliskiren) between healthy male Japanese and Caucasian subjects [SPP100A 2202] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	18	5.3.3.3-4
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書	19	5.3.3.4
■■■■■, et al A study of the pharmacodynamic effects of single oral doses of aliskiren, valsartan, their combination, and placebo in high and low sodium status in healthy male volunteers [SPP100A 2101] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	19	5.3.3.4-1
■■■■■, et al An open label, multiple dose study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between furosemide and aliskiren when given alone or in combination to healthy volunteers [SPP100A 2211] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	19	5.3.3.4-2
■■■■■, et al An open label study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between aliskiren and Lanoxin (digoxin) when given alone or in combination to healthy volunteers [SPP100A 2214] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	20	5.3.3.4-3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■, et al An open label, multiple dose study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between valsartan and aliskiren when given alone or in combination in healthy volunteers [SPP100A 2216] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	20	5.3.3.4-4
■■■■■, et al An open label, multiple dose study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between amlodipine and aliskiren when given alone or in combination to healthy volunteers [SPP100A 2218] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	20	5.3.3.4-5
■■■■■, et al An open label, multiple dose study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between metformin and aliskiren when given alone or in combination to healthy volunteers [SPP100A 2220] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	21	5.3.3.4-6
■■■■■, et al An open-label, multiple-dose study in normal healthy volunteers to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) and ramipril (Altace®) administered alone and in combination [SPP100A 2221] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	21	5.3.3.4-7
■■■■■, et al An open label, multiple dose study to investigate the pharmacokinetic drug-drug interaction between aliskiren and pioglitazone in healthy volunteers [SPP100A 2222] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	21	5.3.3.4-8
■■■■■, et al An open label, multiple dose study to evaluate the pharmacokinetic drug-drug interaction between hydrochlorothiazide and aliskiren when given alone or in combination to healthy volunteers [SPP100A 2228] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	22	5.3.3.4-9
■■■■■, et al An open-label, multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) and atenolol (Tenormin®) administered alone and in combination in healthy subjects [SPP100A 2230] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	22	5.3.3.4-10
■■■■■, et al An open-label, multiple-dose study to evaluate the steady-state pharmacokinetics, safety and tolerability of aliskiren and isosorbide-5-mononitrate (ISMO Retard®) administered alone and in combination in healthy subjects [SPP100A 2231] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	22	5.3.3.4-11

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■, et al An open label, multiple dose study to investigate the pharmacokinetic drug drug interaction between aliskiren and allopurinol in healthy volunteers [SPP100A 2232] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	23	5.3.3.4-12
■■■■, et al An open-label, multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) and fenofibrate administered alone and in combination in healthy subjects [SPP100A 2233] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	23	5.3.3.4-13
■■■■, et al An open-label, multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) and atorvastatin (Lipitor[®]) administered alone and in combination in healthy subjects [SPP100A 2234] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	23	5.3.3.4-14
■■■■, et al An open-label, multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) and celecoxib (Celebrex[®]) administered alone and in combination in healthy subjects [SPP100A 2235] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	24	5.3.3.4-15
■■■■, et al An open-label, multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) administered alone or in combination with cimetidine (Cimebeta[®]) in healthy subjects [SPP100A 2236] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	24	5.3.3.4-16
■■■■, et al An open-label, multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) when given alone and in combination with ketoconazole to healthy volunteers [SPP100A 2334] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	24	5.3.3.4-17
■■■■ A phase I, single-blind, randomised, balanced, two-period crossover study to investigate the pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between multiple oral doses of aliskiren and a single oral dose of warfarin in healthy male and female subjects [SPP100A 0019] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	24	5.3.3.4-18
■■■■ Aliskiren - A phase I, open-label, randomised, balanced, three-period crossover study to investigate the pharmacokinetic interaction between single oral doses of aliskiren and lovastatin in healthy male subjects [SPP100A 0022] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	24	5.3.3.4-19

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■, et al A single-center, randomized, double-blind, two-way crossover study to investigate the effect of SPP100(Aliskiren) on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of acenocoumarol (Sintrom[®]) in healthy volunteers [SPP100A 2212] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	25	5.3.3.4-20
■■■■■, et al An open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of SPP100 (Aliskiren) when given alone and in combination with cyclosporine to healthy volunteers [SPP100A 2106] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	25	5.3.3.4-21
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書	25	5.3.3.5
該当資料なし	—	—
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書	25	5.3.4
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	25	5.3.4.1
■■■■■, et al A randomized, double blind, multiple oral dose study to evaluate the effects of SPP100 on cardiac safety in healthy subject vs. placebo with positive control (Avelox[®]) [SPP100A 2208] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	25 (1/7) 26 (2/7-3/7) 27 (4/7-5/7) 28 (6/7-7/7)	5.3.4.1-1
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	29	5.3.4.2
■■■■■, et al A multiple center, randomized, double blind, parallel group, multiple oral dose study to evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 150 mg and 300 mg of SPP100 in Japanese patients with mild to moderate essential hypertension [CSPP100A 1104] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	29	5.3.4.2-1
■■■■■, et al An open label, parallel-group study to compare the pharmacokinetics and pharmacodynamic of a single dose of SPP100 (Aliskiren) between healthy subjects and type 2 diabetic patients [SPP100A 2229] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	29	5.3.4.2-2
■■■■■, et al An open-label, one-period, one-treatment study to evaluate the time course of the anti-proteinuric and blood pressure lowering effects after initiation of renin inhibition with aliskiren in type 2 diabetes suffering from incipient and/or established nephropathy [SPP100A 2242] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 Supplemental Report: Analyses of Angiotensinogen, ACE Activity, Prorenin, High Sensitivity Plasma Renin Activity (hsPRA) and Renin Specific Activity [SPP100A2242- Supplemental Report]	29	5.3.4.2-3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	30	5.3.5
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	30	5.3.5.1
■■■■■■■■■■, 他, ノバルティス ファーマ株式会社 SPP100 の本態性高血圧症に対する用量設定試験 [CSPP100A 1201] [Amendment report] 試験期間: 2004 年 8 月 ■■ 日 ~ 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	30	5.3.5.1-1
■■■■■■■■■■, 他, ノバルティス ファーマ株式会社 軽症から中等症の高血圧症患者に対する SPP100 (Aliskiren) 150 mg 投与による有効性, 安全性, 薬物動態についてプラセボ及びロサルタン 50 mg を対照として検討する無作為化, 二重盲検, プラセボ, 実薬対照, 多施設共同, 並行群間比較試験 [CSPP100A 1301] 試験期間: 2006 年 6 月 ■■ 日 ~ 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	31	5.3.5.1-2
■■■■■■■■■■, et al An eight-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study comparing aliskiren 150 mg, 300 mg, and 600 mg to placebo in patients with essential hypertension [SPP100A 2308] 試験期間: 2004 年 11 月 ■■ 日 ~ 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	31	5.3.5.1-3
■■■■■■■■■■, et al An 8-week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study assessing the efficacy and safety of aliskiren 75 mg, 150 mg, and 300 mg in patients $\geq$ 65 years of age with essential hypertension, using 24-hour ABPM, with lisinopril 10 mg as a reference [SPP100A 2324] 試験期間: 2005 年 4 月 ■■ 日 ~ 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	32	5.3.5.1-4
■■■■■■■■■■, et al A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study comparing aliskiren 150 mg, 300 mg and 600 mg to placebo and irbesartan 150 mg in patients with mild-to-moderate essential hypertension [SPP100A 2201] 試験期間: 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 ~ 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	32	5.3.5.1-5
■■■■■■■■■■, et al A randomized, double-blind, multicenter, multifactorial, placebo-controlled, parallel-group study to confirm the efficacy and safety of aliskiren monotherapy, and evaluate efficacy and safety of combinations of aliskiren and valsartan in hypertensive patients [SPP100A 2203] [Addendum report No. 1, No. 2, No. 3] 試験期間: 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 ~ 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	33	5.3.5.1-6
■■■■■■■■■■, et al An 8-week, double-blind, multicenter, randomized, multifactorial, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren administered alone and in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension [SPP100A 2204] 試験期間: 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日 ~ 20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	33 (1/3) 34 (2/3-3/3)	5.3.5.1-7

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■, et al An eight-week, randomized, double-blind, multi-center, active controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of an aliskiren based regimen compared to a lisinopril based regimen in patients with uncomplicated severe hypertension [SPP100A 2303] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	35	5.3.5.1-8
■■■■■, et al A twelve-week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, dose escalation study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren administered alone and in combination with atenolol in patients with essential hypertension [SPP100A 2304] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	35	5.3.5.1-9
■■■■■, et al A six-week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of the combination of aliskiren 150 mg and amlodipine 5 mg compared to amlodipine 5 mg and 10 mg in hypertensive patients not adequately responsive to amlodipine 5 mg [SPP100A 2305] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	35	5.3.5.1-10
■■■■■, et al A 26 week, double-blind, randomized, multicenter, parallel group, active-controlled study comparing aliskiren to ramipril with optional addition of hydrochlorothiazide, followed by a 4 week double-blind, randomized, placebo-controlled withdrawal in patients with essential hypertension [SPP100A 2306] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	36	5.3.5.1-11
■■■■■, et al An eight-week, randomized, double-blind, parallel group, multicenter, dose escalation study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren administered alone and in combination with ramipril in patients with hypertension and diabetes mellitus [SPP100A 2307] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	36 (1/2) 37 (2/2)	5.3.5.1-12
■■■■■, et al A 12-week randomized double-blind parallel group study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren with HCTZ compared to irbesartan or amlodipine with HCTZ or HCTZ alone in hypertensive patients with BMI ≥ 30 kg/m² not adequately responsive to HCTZ 25 mg [SPP100A 2309] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	37	5.3.5.1-13
■■■■■, et al A twelve-week, randomized, double-blind, multi-center, placebo controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of aliskiren 150 mg when added to standard therapy in patients with stable heart failure [SPP100A 2313] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	38	5.3.5.1-14

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■, et al A twenty six-week, randomized, double-blind, parallel group, multicenter, active controlled, dose titration study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren compared to HCTZ with the optional addition of amlodipine, followed by a second twenty six weeks of blinded treatment, in patients with essential hypertension [SPP100A 2323] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	38	5.3.5.1-15
■■■■■, et al A twenty six-week, randomized, double-blind, parallel group, multicenter, active controlled, dose titration study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren compared to HCTZ with the optional addition of amlodipine, followed by a second twenty six weeks of blinded treatment, in patients with essential hypertension [SPP100A 2323E] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	39	5.3.5.1-16
■■■■■, et al An 8-week randomized, double-blind, parallel group, multi-center, placebo and active controlled dose escalation study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren (150 mg and 300 mg) administered alone and in combination with valsartan (160 mg and 320 mg) in patients with hypertension [SPP100A 2327] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	40 (1/3-2/3) 41 (3/3)	5.3.5.1-17
■■■■■, et al A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study comparing an eight-week treatment of aliskiren 75 mg, 150 mg and 300 mg to placebo in patients with essential hypertension [SPP100A 2328] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	41 (1/2) 42 (2/2)	5.3.5.1-18
■■■■■, et al An eight week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren / valsartan / HCTZ (300/320/25 mg), compared to the combinations of aliskiren / HCTZ (300/25 mg) and valsartan / HCTZ (320/25 mg) in patients with essential hypertension not adequately responsive to HCTZ 25 mg [SPP100A 2331] [Amendment 1] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	42 (1/2) 43 (2/2)	5.3.5.1-19
■■■■■, et al A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the effects of aliskiren on proteinuria when added to standardized losartan therapy and optimal antihypertensive therapy in patients with hypertension and Type 2 diabetes mellitus [SPP100C 2201] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	43 (1/6) 44 (2/6-3/6) 45 (4/6-5/6) 46 (6/6)	5.3.5.1-20

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.5.2 非対照試験報告書	46	5.3.5.2
■■■■■, et al, ノバルティス ファーマ株式会社 Long-term study with SPP100 in patients with essential hypertension [SPP100A 1202] [Amendment report] 試験期間：2004 年 11 月 ■■ 日～20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	46 (1/3) 47 (2/3-3/3)	5.3.5.2-1
■■■■■, 他, ノバルティス ファーマ株式会社 腎機能障害を伴う高血圧症患者に対する SPP100 (Aliskiren) の 8 週間投与による安全性, 有効性, 薬物動態について検討する多施設・オープンラベル試験 [CSPP100A 1303] 試験期間：20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日～20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	48	5.3.5.2-2
■■■■■, 他, ノバルティス ファーマ株式会社 重症高血圧症患者に対する SPP100 (Aliskiren) の 8 週間投与による安全性及び有効性について検討する多施設・オープンラベル試験 [CSPP100A 1304] 試験期間：2006 年 4 月 ■■ 日～20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	48	5.3.5.2-3
■■■■■, et al A 12 month, randomized, open-label, multicenter, study to assess the long term safety of aliskiren 150 mg alone and 300 mg alone or with the optional addition of hydrochlorothiazide (12.5 mg or 25 mg) in patients with essential hypertension [SPP100A 2302] 試験期間：20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日～20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	48 (1/3) 49 (2/3-3/3)	5.3.5.2-4
■■■■■, et al A 4 month extension to a 12 month, randomized, open-label, multicenter, study to assess the long term safety of aliskiren 150 mg alone and 300 mg alone or with the optional addition of hydrochlorothiazide (12.5 mg or 25 mg) in patients with essential hypertension [SPP100A 2302E] 試験期間：20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日～20■■ 年 ■■ 月 ■■ 日	50	5.3.5.2-5
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	50	5.3.5.3
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.5.3 SCE Appendix 1 (Japan) [5.3.5.3-1]	50	5.3.5.3-1
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.5.3 SCS Appendix 1 (Japan) [5.3.5.3-2]	50 (1/13) 51 (2/13-3/13) 52 (4/13-5/13) 53 (6/13-7/13) 54 (8/13-9/13) 55 (10/13-11/13) 56 (12/13-13/13)	5.3.5.3-2

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland 2.7.4 SCS Appendix 1 (EU) [5.3.5.3-3]	57 (1/12-2/12) 58 (3/12-4/12) 59 (5/12-6/12) 60 (7/12-8/12) 61 (9/12-10/12) 62 (11/12-12/12)	5.3.5.3-3
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland CTD 2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies [5.3.5.3-4]	62	5.3.5.3-4
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Clinical assessment and modeling interpretation of aliskiren dose response analysis [5.3.5.3-5]	62	5.3.5.3-5
ノバルティス ファーマ株式会社 5.3.5.3 SCS Appendix 2 (Japan) [5.3.5.3-6]	62-1	5.3.5.3-6
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Clinical assessment and modeling interpretation of relationship between aliskiren-induced PRA and BP changes Modeling Report [5.3.5.3-7]	62-1	5.3.5.3-7
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	63	5.3.5.4
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics effects of SPP 100 in healthy volunteers upon repeated once-a-day administration of 40, 80, 160 or 640 mg as an oral solution for 8 days [SPP100A 0011] 試験期間：19 年 月 日～19 年 月 日	63	5.3.5.4-1
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland The effects of the renin inhibitor ALISKIREN (SPP 100) compared to Enalapril on 24-hour urinary excretion of protein in patients with mild to moderate renal disease [SPP100A 0012] [Addendum report 1] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-2
Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland The effects of the renin inhibitor Aliskiren (SPP 100) compared to the ACE inhibitor Ramipril on safety and tolerability in patients with congestive heart failure [SPP100A 0013] [Addendum report 1] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
Effect of the combination of Aliskiren and Hydrochlorothiazide on daytime systolic blood pressure measured by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring following once-a-day administration of 150 mg of Aliskiren alone and in combination with 25 mg Hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension [SPP100A 0014] [Addendum report 1] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-4
Pharmacodynamic-pharmacokinetic interaction of Aliskiren and Ramipril as measured by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring following once-a-day administration of 5mg Ramipril, 75 mg of Aliskiren + 5 mg Ramipril and 150 mg Aliskiren + 5 mg Ramipril for 3 weeks each in patients with mild to moderate hypertension [SPP100A 0015] [Addendum report 1] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-5
Pharmacodynamic-pharmacokinetic interaction of Aliskiren and Irbesartan as measured by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring following once-a-day administration of 150 mg Irbesartan, 75mg of Aliskiren + 150mg Irbesartan and 150mg Aliskiren + 150mg Irbesartan for 3 weeks each in patients with mild to moderate hypertension [SPP100A 0016] [Addendum report 1] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-6
A phase I, open-label, randomised, balanced, two-period crossover study to investigate the effect of cimetidine on the pharmacokinetics of a single oral dose of aliskiren in healthy male subjects [SPP100A 0018] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-7
Aliskiren - A phase I, open label, randomized, balanced, three period crossover study to investigate the pharmacokinetic interaction between single oral doses of aliskiren and celecoxib in healthy male subjects [SPP100A 0020] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-8
Aliskiren - A phase I, open-label, randomised, balanced, three-period crossover study to investigate the pharmacokinetic interaction between single oral doses of aliskiren and atenolol in healthy male subjects [SPP100A 0021] 試験期間：20 年 月 日～20 年 月 日	63	5.3.5.4-9

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
■■■■■ A phase I, open-label study, to evaluate the absorption, metabolism, kinetics, and excretion following a single oral dose of [¹⁴C]-aliskiren to healthy male subjects [SPP100A 0023] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	63	5.3.5.4-10
■■■■■ Aliskiren - A phase I, double-blind, placebo-controlled, ascending multiple oral dose, safety, tolerability and pharmacokinetic study in healthy male subjects [SPP100A 0024] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	64	5.3.5.4-11
■■■■■ Aliskiren - A phase I, open label, randomized, balanced, three period crossover study to investigate the relative bioavailability of single oral doses of five different formulations in two groups of healthy male and female subjects [SPP100A 0025] 試験期間：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	64	5.3.5.4-12
■■■■■ The effects of the renin Inhibitor SPP 100 on 24-hour ambulatory blood pressure following once-a-day administration of 75 and 150 mg for 4 weeks each in patients with mild to moderate hypertension [SPP100A 0027] [Addendum report 1] 試験期間：19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	64	5.3.5.4-13
■■■■■ A dose-ranging study of the effects of SPP100 on 24-hour ambulatory blood pressure following once a day administration of 37.5, 75, 150 or 300 mg for 4 weeks compared to losartan at 100 mg in patients with mild to moderate hypertension [SPP100A 0028] 試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月	64	5.3.5.4-14
ノバルティス ファーマ株式会社 Japan original tables and figures [SPP100A 2324-J]	64	5.3.5.4-15
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	64	5.3.6
■■■■■, et al PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 1 (PSUR 1) Period covered：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 [PSUR 1]	64	5.3.6-1
■■■■■, et al PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 2 (PSUR 2) Period covered：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 [PSUR 2]	64-1	5.3.6-2
■■■■■, et al PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 3 (PSUR 3) Period covered：20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日 [PSUR 3]	64-1	5.3.6-3

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	65	5.3.7
ノバルティス ファーマ株式会社 症例一覧表 [Patients-lists]	65 (1/5-2/5) 66 (3/5-4/5) 67 (5/5)	5.3.7-1
ノバルティス ファーマ株式会社 副作用症例一覧表 [Adverse events-lists]	67	5.3.7-2
ノバルティス ファーマ株式会社 重篤な有害事象一覧表 [Serious adverse events-lists]	68	5.3.7-3
ノバルティス ファーマ株式会社 臨床検査値の異常変動一覧表 [Lab-lists]	68 (1/7-2/7) 69 (3/7-4/7) 70 (5/7-6/7) 71 (7/7)	5.3.7-4
ノバルティス ファーマ株式会社 臨床検査値推移図 [Lab-figs]	71	5.3.7-5
5.4 参考文献	72	5.4
[Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, et al (1997)] Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. Am J Hypertens; 10:1-8.	72	5.4-1
[Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (2003)] Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens; 21:707-16.	72	5.4-2
[Azizi M, Webb R, Nussberger J, et al (2006)] Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going?. J Hypertens; 24:243-56.	72	5.4-3
[Bakris GL, Weir MR (2000)] Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Arch Intern Med; 160:685-93.	72	5.4-4
[Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al (2003)] The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA; 289:2560-72.	72	5.4-5
[Cohen MC, Ruhtla KM, Lavery CE, et al (1997)] Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am J Cardiol; 79:1512-6.	72	5.4-6
[de Zeeuw D (2004)] Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment?. Kidney Int Suppl; 92:S2-6.	72	5.4-7
[Dykewicz MS (2004)] Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. Curr Opin Allergy Clin Immunol; 4:267-70.	72	5.4-8
[Elliott WJ (1998)] Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis. Stroke; 29:992-6.	72	5.4-9
[Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P (2002)] The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT ₁ -receptor blockers. Differences in potency and efficacy. Blood Pressure; 11:293-301.	72	5.4-10
[Frampton JE, Curran MP (2007)] Aliskiren: A review of its use in the management of hypertension. Drugs; 67:1767-92.	72	5.4-11
[Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al (2001)] Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA; 286:421-6.	72	5.4-12
[Greenberg A (2000)] Diuretic complications. Am J Med Sci; 319:10-24.	72	5.4-13

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
[Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al (2002)] Blood pressure control assessed by home, ambulatory and conventional blood pressure measurements in the Japanese general population: the Ohasama study. Hypertens Res; 25:57-63.	72	5.4-14
[Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al (2003)] Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. Circulation; 107:1401-6.	72	5.4-15
[Kato H, Ishida J, Imagawa S, et al (2005)] Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. FASEB J; 19:2023-5.	72	5.4-16
[Mazzolai L, Burnier M (1999)] Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. Drug saf; 21:23-33.	72	5.4-17
[Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, et al (2004)] Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First report of the Japan home versus office blood pressure measurement evaluation (J-HOME) study. Hypertens Res; 27:755-63.	72	5.4-18
[Perazella MA (2000)] Drug-induced hyperkalemia: Old culprits and new offenders. Am J Med; 109:307-14.	72	5.4-19
[Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al (2005)] Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. Hypertension; 46:569-76.	72	5.4-20
[Prospective Studies Collaboration (2002)] Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet; 360:1903-13.	72	5.4-21
[Rahuel J, Rasetti V, Maibaum J, et al (2000)] Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. Chemistry & Biology; 7:493-504.	72	5.4-22
[Seeley E, Kanavos P (2007)] The impact of high blood pressure demographics on healthcare system. High blood pressure and health policy; 37-49.	72	5.4-23
[Staessen JA, Wang JG, Thijs L (2003)] Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens; 21:1055-76.	72	5.4-24
[Stamler J, Rose G, Stamler R, et al (1989)] INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. Hypertension; 14:570-7.	72	5.4-25
[The Task Force for the Management of Arterial Hypertension (2007)] 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens; 25:1105-87.	72	5.4-26
[Vleeming W, Amsterdam JGC, Stricker BHC, et al (1998)] ACE inhibitor-induced angioedema: Incidence, prevention and management. Drug Saf; 18:171-88.	72	5.4-27
[Weber MA (2002)] The 24-hour blood pressure pattern: Does it have implications for morbidity and mortality? Am J Cardiol; 89(suppl):27A-33A.	72	5.4-28
[World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003)] 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens; 21:1983-92.	72	5.4-29
相談記録 (20 年 月 日付) 薬機審長発第 号: 平成 年 月 日付.	72	5.4-30
[浦田秀則 (2007)] レニン阻害薬. 総合臨牀; 56:2695-8.	72	5.4-31

CTD 1.12 添付資料一覧

表 題	巻番号	添付資料番号
[久代登志男, 齊藤郁夫, 上原馨志夫 (1998)] 一目でわかる高血圧 (第2版): メディカル・サイエンス・インターナショナル: 68.	72	5.4-32
[健康日本 21 企画検討会, 健康日本 21 計画策定検討会 (2000)] 21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21) について報告書.	72	5.4-33
[齊藤郁夫 (2006)] 服薬コンプライアンスと血圧コントロール—降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響—. 血圧; 13:1019-25.	72	5.4-34
[総合機構 (2002)] 新薬の承認審査に関する情報 公開資料; 平成 14 年 10 月承認分 テルミサルタン: ト-319.	72	5.4-35
[総合機構 (2004)] 新薬の承認審査に関する情報 公開資料; 平成 16 年 1 月承認分 オルメサルタンメドキシミル; 2.7.4:25.	72	5.4-36
[日本高血圧学会 (2004)] 高血圧治療ガイドライン 2004: 1-63.	72	5.4-37
[日和田邦男 (2007)] レニン阻害薬の基礎と臨床. 血圧; 14: 402-7.	72	5.4-38