再審査報告書

令和元年 6月 11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ラジレス錠 150 mg
有 効 成 分 名	アリスキレンフマル酸塩
申 請 者 名	株式会社オーファンパシフィック*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	高血圧症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 21 年 7 月 7 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	*ラジレス錠 150 mg は、ノバルティス ファーマ株式会社が承認を受けたが、再審査申請後の平成 30 年 1 月 29 日付けで株式会社オーファンパシフィックへ承継された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ラジレス錠 150 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

本剤に関して、表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に係る特定使用成績調査	
目的	高血圧症患者に対する使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討し、以下の事項を把握すること。 <ul style="list-style-type: none"> ・未知の副作用 ・副作用の発現状況 ・有効性の評価 ・安全性、有効性に影響を与えと考えられる要因 ・重点調査事項
重点調査事項	腎機能障害を合併する患者における安全性
調査方法	中央登録方式
対象患者	高血圧症患者
実施期間	平成 21 年 10 月～平成 29 年 7 月
目標症例数	安全性解析対象として 3,000 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	648 施設
収集症例数	3,396 例
安全性解析対象症例数	3,066 例
有効性解析対象症例数	2,988 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,066 例のうち、160 例に 213 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 4 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 5.2%（160/3,066 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 25.9%（225/869 例）に比べて高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
代謝および栄養障害	33	(1.1)
高カリウム血症	22	(0.7)

	高尿酸血症	8	(0.3)
神経系障害		15	(0.5)
	浮動性めまい	6	(0.2)
	頭痛	4	(0.1)
血管障害		11	(0.4)
	低血圧	10	(0.3)
胃腸障害		13	(0.4)
	下痢	5	(0.2)
腎および尿路障害		8	(0.3)
	腎機能障害	7	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		12	(0.4)
	末梢性浮腫	4	(0.1)
臨床検査		64	(2.1)
	血圧低下	28	(0.9)
	血中クレアチニン増加	14	(0.5)
	血中尿酸増加	11	(0.4)
	血中尿素増加	10	(0.3)
	血中カリウム増加	7	(0.2)
	ヘマトクリット減少	4	(0.1)
	ヘモグロビン減少	4	(0.1)

MedDRA/J version 20.0

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

4.1.2. 重点調査事項

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

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

また、腎機能障害を有する333例のうち、本剤投与開始日及び最終評価時の血清尿酸、血清クレアチニン、尿素窒素及び血清カリウムの測定結果がある症例はそれぞれ219例、236例、227例、

及び 218 例であり、いずれの測定値についても、本剤投与開始日及び最終評価時の平均値は同程度であった。

4.2. 副作用及び感染症

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

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用は血圧上昇に関連する副作用（血圧上昇、高血圧、収縮期血圧上昇）40 例 40 件（重篤 30 件、非重篤 10 件）、糖尿病に関連する副作用（糖尿病、コントロール不良の糖尿病、血中ブドウ糖増加、高血糖）22 例 22 件（重篤 11 件、非重篤 11 件）、食欲減退 11 例 11 件（重篤 1 件、非重篤 10 件）及び倦怠感 11 例 11 件（非重篤 11 件）であった。いずれの副作用についても本剤との明確な因果関係が疑われる報告は少ないことから、現時点で新たな安全対策は不要と考えるが、今後も同様の情報収集に努める。

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象 2,988 例の本剤投与開始日の収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ 157.9 ± 19.8 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）及び 86.8 ± 14.1 mmHg であり、本剤投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移及び本剤投与開始日からの変化量は表 3 のとおりであった。投与開始 2 週間後には、収縮期血圧、拡張期血圧ともに低下が認められた。承認時までの臨床試験（長期投与試験）における、344 例のベースラインからの本剤投与開始 52 週後の評価時点での平均坐位収縮期血圧及び平均坐位拡張期血圧の変化量は、それぞれ -11.9 ± 14.9 mmHg 及び -7.5 ± 9.9 mmHg であり、本調査での結果に特に問題はないと考える。

表 3 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

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

血圧及び変化量は平均値±標準偏差

有効性解析対象症例で本剤投与開始の収縮期血圧が 140 mmHg 以上の症例 2,589 例のうち、最終評価時の平均坐位拡張期血圧が 90 mmHg 未満に低下又は本剤投与開始日から 10 mmHg 以上低下し、かつ、平均坐位収縮期血圧が 140 mmHg 未満に低下又は本剤投与開始日から 20 mmHg 以上低下した症例（レスポンドー）の割合は、69.2%（1,792/2,589 例）であった。承認時までの臨床試験のうち、第Ⅲ相検証試験の本剤投与 8 週後の評価時及び長期投与試験の本剤投与 52 週後の評価時における、平均坐位拡張期血圧が 90 mmHg 未満、又は平均坐位拡張期血圧のベースラインから

の下降量が 10 mmHg 以上となった被験者の割合はそれぞれ 52.6% (159/302 例) 及び 75.0% (258/344 例) であり、レスポonderの定義や評価時点に違いはあるものの、本調査での結果は、承認時までの臨床試験成績と比べて劣るものではないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、本剤の国際共同試験の中間解析結果及び中止勧告を踏まえた早急な予防措置として、平成 23 年 12 月よりアンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、「ARB」）を投与中の 2 型糖尿病患者に対して本剤を投与しないように注意喚起する医療従事者向けのレターを配布し、平成 24 年 6 月に ACE 阻害薬又は ARB を投与中の 2 型糖尿病患者への投与を禁忌とした。再審査期間中にその他の緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 41 件、研究報告は 4 件であり（表 4）、現時点で対応中の事案はない。

表 4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① RMP の改訂（7 件） ② 欧州製品概要の改訂（2 件） ③ 米国添付文書の改訂（6 件） ④ 企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂（6 件） ⑤ 慢性腎疾患又は及び心血管疾患を伴った 2 型糖尿病患者を対象としたアリスキレンの国際共同試験（以下、「ALTITUDE 試験」）の中間解析から、安全性の問題により試験の早期中止を発表、及びそれに伴うレター発出、CCDS 改訂等の報告（15 件） ⑥ 欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の医薬品委員会（以下、「CHMP」）が、糖尿病又は腎機能障害を有する患者で、テルミサルタン含有製剤とアリスキレンフマル酸塩（以下、「アリスキレン」）との併用禁忌を勧告（平成 25 年 5 月） ⑦ EMA の CHMP が、糖尿病又は腎機能障害を有する患者に、バルサルタンを含む ARB/ACE 阻害薬との併用禁忌を勧告（平成 25 年 7 月） ⑧ レニン・アンジオテンシン系に作用する複数の薬剤を併用することのリスクについての警告、併用しないことに関する勧告等（3 件）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① アリスキレンフマル酸塩（以下、「アリスキレン」）とイトラコナゾールとの相互作用試験において、アリスキレンの血中濃度及び曝露量が上昇したとの報告（平成 22 年 5 月） ② ALTITUDE 試験の中間報告として、ACE 阻害薬又は ARB を含む標準療法へのアリスキレンの上乗せ投与は支持されないとの報告（平成 24 年 11 月） ③ 急性心不全患者を対象としたアリスキレンの臨床試験（以下、「ASTRONAUT」試験）の結果、糖尿病を有する急性心不全患者に対して、ACE 阻害薬又は ARB を含む標準療法へのアリスキレンの上乗せ投与は支持されないとの報告（平成 24 年 11 月） ④ ASTRONAUT 試験のサブグループ解析において、標準治療にアリスキレンを上乗せ投与しても 6 カ月及び 12 カ月時点の心血管死又は心不全による再入院は減らないとの報告（平成 25 年 3 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上