

## ◎ラジレス錠 [内]

【重要度】★ 【一般製剤名】アリスキレン フマル酸塩 Aliskiren Fumarate 【分類】直接レニン阻害薬

【単位】◎150mg/錠

【常用量】150mg/日 [最大 300mg]

【用法】分1

【透析患者への投与方法】減量の必要なし (1) ただし、健康成人に比べHD患者でのC<sub>max</sub>は1.2倍、AUCは1.6倍上昇 (1)

【その他の報告】透析患者の高血圧にレニンの関与は低く、アリスキレンの降圧効果は得られなかった (荒川俊雄, 他: 透析会誌 43: S805, 2010) ARB最大量からのアリスキレン 150mg/日への切り替えは降圧作用が増強したが、ARBとの併用では上乗せ効果はなかった (伊藤貴康, 他: 透析会誌 43: S355, 2010) 透析患者では昇圧させる可能性があり注意すべきである (佐々木徹 透析会誌 43: S355, 2010)

データが少ないため避けるが、必要なら 150mg/日 (17)

【PD】PD液の乳糜腹水への関与が疑われた1例 (坂 洋祐, 他: 透析会誌 44: S548, 2011)

【CRRT】データが少ないため避けるが、必要なら 150mg/日 (17)

【保存期CKD患者への投与方法】減量の必要はないが慎重投与 (1)

【その他の報告】初回量も減量の必要なし (Vaidyanathan S, et al: Clin Pharmacokinetics 46: 661-75, 2007)

血圧、血清K、腎機能のモニターの上、75mg/日からの治療により中等度腎障害患者にも安全に使用できる (Ito S, et al: Hypertens Res 33: 62-6, 2010)

eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害患者でのアリスキレンとACE阻害薬・ARBの併用は治療上やむをえないと判断される場合を除き避ける (1)

GFR 60mL/min未満の患者では安全性、有効性が確立していないため投与を避ける (FDA) DM患者でARBかACE-Iを使用している患者では腎機能障害、高K血症、低血圧のリスクが増加するので投与を避ける (FDA)

Cr 60mL/min未満のCKD患者にはできれば投与を避けるが、必要なら減量せず注意してモニター (17)

2型DM性腎症の患者においてロサルタンに追加投与してアルブミン尿を減少 (Parving HH, et al: N Engl J Med 358: 2433-46, 2008)

腎機能の低下したEF45%未満の患者にアリスキレン 300mgを追加すると腎血流量を改善させず、GFRが有意に低下 (Schroten NF, et al: Am Heart J 169: 693-701, 2015)

ARBに追加しても腎予後は改善しない (Soji K, et al: Clin Exp Nephrol 19: 631-8, 2015 PMID: 26293451)

eGFR60未満ではARNIと併用避ける (1)

【特徴】選択的レニン阻害薬。血漿レニン活性、AngI、AngIIはともに低下する。レニン阻害剤使用下では特異的抗体を用いて測定する血漿レニン濃度 (PRC; 'pg/mL' or 'pg renin/mL plasma')にて評価するのが望ましい。

【主な副作用・毒性】血管浮腫、高K血症、肝機能異常、腎障害、下痢、頭痛、高尿酸血症など

【安全性に関する情報】ACE-IまたはARBまたはARNIを投与中のDM患者には禁忌 [非致死性脳卒中、腎機能障害、高K血漿および低血圧のリスク増加が報告されている] (ただし、著しく血圧コントロール不良の患者は使用可能) (1)

【モニターすべき項目】血圧、血清K

【吸収】食後投与よりも空腹時投与でAUCが約2倍大きい (1) 基本的に食後投与すべきである (1) 高脂肪食との同時投与で吸収率が70~80%低下 (Buczko W, Hermanowicz JM: Pharmacol Rep 60:623-631, 2008 <review>) 消化管吸収にはOATP1A2が関与し、GFJによるOATP1A2阻害により吸収率が低下 (Rebello S, et al: Eur J Clin Pharmacol 68: 697-708, 2012)

【F】2~3% (1) 2.6%と低くP-gpの基質であることが関与している (Vaidyanathan S, et al: Clin Pharmacokinetics 47:515-531, 2008) 2.5% [ヒト] (Buczko W, Hermanowicz JM: Pharmacol Rep 60:623-631, 2008 <review>)

【t<sub>max</sub>】1.5hr (1) 1~3hr (Vaidyanathan S, et al: Clin Pharmacokinetics 47:515-531, 2008)

【代謝】ほとんどが未変化体として存在するが、一部はO-脱メチル化、O-脱アルキル化、アルコール部位の酸化などにより代謝される (1) 一部がCYP3A4により代謝される (Vaidyanathan S, et al: Clin Pharmacokinetics 47: 515-31, 2008)

【排泄】尿中未変化体排泄率0.6% (1) 糞便中に91%回収され未変化体として78% (1) 尿中回収率0.6% (Vaidyanathan S, et al: Clin Pharmacokinetics 47: 515-31, 2008) P-gpの基質 (1)

【CL】12L/hr [iv] (1)

【t<sub>1/2</sub>】33.5~37.0hr (1)

【蛋白結合率】49~53% (1) 47~51% (Vaidyanathan S, et al: Clin Pharmacokinetics 47:515-531, 2008)

【V<sub>dβ</sub>】4.6±2.1L/kg [po] (1)

【MW】1219.59 [フマル酸塩]

【透析性】V<sub>d</sub>が大きく効率的には除去されないとされる (5) 少量しか除去されない (1)

【O/W係数】10.3 [1-オクタノール/リン酸buffer pH7.4] (1) 【pKa】9.19 (1) 【薬物動態】PKへのDMの影響は認められない (Zhao C, et al: Clin Pharmacokinetics 45:1125-34, 2006)

【相互作用】シクロスポリン、イトラコナゾールとの併用によりP-gpを介したアリスキレンの排出が抑制されて血中濃度が高くなる [併用禁忌] (1) フロセミドの血

中濃度を低下させる (1) アトルバスタチンとの併用により P-gp を介したアリスキレンの排出が抑制され血中濃度が高くなる (1) フロセミドの Cmax を 49%, AUC を 28%低下させるが臨床的意義は不明 (1, Vaidyanathan S, et al: Cardiovasc Ther 26: 238-46, 2008) P-gp を阻害するベラパミルとの併用でアリスキレンの Cmax と AUC がそれぞれ 2 倍に上昇する (1) リファンピシムによりアリスキレンの Cmax が 39%低下し, AUC が 56%減少するが, 消失には影響せず, bioavailability の低下が原因と推察される (Tapaninen T, et al: Eur J Clin Pharmacol 66: 497-502, 2010) グレープフルーツジュースにより Cmax20%に低下, AUC40%に減少する [小腸における OATP2B1 による取り込み機構の阻害が推測] (Tapaninen T, et al: Clin Pharmacol Ther 88: 339-42, 2010) ベラパミル [240mg/日] 併用でアリスキレンの AUC は 2 倍に上昇するが, 減量は必要ない (Rebello S, et al: J Clin Pharmacol 51: 218-28, 2011) シクロスポリン併用によりアリスキレンの AUC が 4~5 倍高くなる [シクロスポリンの PK には影響しない] (Rebello S, et al: J Clin Pharmacol 51:1549-60, 2011) イトラコナゾール併用によりアリスキレンの AUC が 2.6~20.5 倍高くなる (Tapaninen T, et al: J Clin Pharmacol 51:359-67, 2011) オレンジジュースやリンゴジュースは小腸 OATP2B1 を介したアリスキレンの吸収の阻害作用を示し効果減弱の可能性 (Tapaninen T, et al: Br J Clin Pharmacol 71:718-26, 2011)

【主な臨床報告】 DM と CVD リスクのある例への標準治療への上乗せ効果なし (Zheng SL, et al: Diab Vasc Dis Res 2017 PMID: 28844155)

【備考】 粉砕不可. 分割不可. 一包化不可 [吸湿性あり潮解する] (1) 吸湿後の安全性を確認していないため, 粉砕は避ける (1) レニン阻害活性: IC50=0.6 μM (1) 透析患者の BNP や CRP の低下作用を有する [降圧作用とは相関していない] (Morishita Y, et al: Hypertens Res 34: 308-13, 2011) ロサルタン投与中の尿蛋白を有する CKD stage 1~3 の患者においてアリスキレン併用投与は約 20%の尿蛋白低下作用をもたらす [stage 3 では高 K 血症の発現が多いので注意] (Persson F, et al: Diabetes Care 33:2304-9, 2010)

【更新日】 20231229

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、

直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。