

再審査報告書

平成 26 年 11 月 11 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	カデュエット配合錠 1 番 カデュエット配合錠 2 番 カデュエット配合錠 3 番 カデュエット配合錠 4 番
有効成分名	アムロジピンベシル酸塩/アトルバスタチンカルシウム水和物
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	<p>本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。</p> <p>高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者</p> <p>なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。</p> <p>アムロジピン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧症 ・ 狭心症 <p>アトルバスタチン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高コレステロール血症 ・ 家族性高コレステロール血症
承認の 用法・用量	<p>本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、1日1回経口投与する。</p> <p>なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。</p> <p>アムロジピン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10 mgまで増量することができる。 ・ 狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして5 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。 <p>アトルバスタチン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20 mgまで増量できる。 ・ 家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40 mgまで増量できる。
承認年月日	平成21年7月7日
再審査期間	4年

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査（観察期間：8週間）は、カデュエット配合錠1番、同配合錠2番、同配合錠3番及び同配合錠4番（以下、「本剤」）の未知の副作用の把握、使用実態下での副作用の発生状況、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的に、予定症例数を1000例とし、平成22年6月から平成24年3月まで中央登録方式にて実施され、国内131施設から1273例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験として、高血圧症及び高コレステロール血症を併発している患者、又は狭心症及び高コレステロール血症を併発している患者を対象とし、本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討することを目的とした試験（実施期間：平成22年8月～平成24年2月）が実施された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された1273例から、28例（契約違反の症例10例、登録違反の症例3例、調査不能の症例1例、初回処方日以降来院なしの症例14例）を除外した1245例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は1.4%（18/1245例）であり、承認時までの国内臨床試験（高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象とした第Ⅲ相試験）における副作用発現率13.3%（22/165例）に比べて高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、臨床検査0.3%（4/1245例、内訳：血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CPK」）増加3件、血中ブドウ糖増加1件）、血管障害0.2%（3/1245例、内訳：潮紅2件、起立性低血圧1件）、胃腸障害0.2%（3/1245例、内訳：口の感覚鈍麻、歯肉腫脹及び便秘各1件）、肝胆道系障害0.2%（3/1245例、内訳：肝機能異常、肝障害及び高ビリルビン血症各1件）であった。承認時までの試験と比べて、副作用の種類や発現傾向に大きな変化は認められなかった。また、本調査の副作用発現率は、アムロジピンの開発時及び使用成績調査（再審査終了時）における副作用発現率（4.6%（529/11578例））、並びにアトルバスタチンの使用成績調査（再審査終了時）における副作用発現率（12.0%（576/4805例））と比べて高くなかった。

なお、安全性解析対象除外症例28例から初回処方日以降来院なしの症例を除く14例に副作用は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、妊娠の有無、年齢、入院・外来の区分、Body Mass Index（以下、「BMI」）、高血圧症（有無、重症度分類、罹病期間）、狭心症（有無、重症度分類、罹病期間）、高コレステロール血症（有無、表現型分類、罹病期間）、家族性高コレステロール血症（有無、表現型分類、罹病期間）、喫煙の有無、冠動脈疾患の家族歴の有無、肝機能障害の有無、肝機能障害の重症度、腎機能障害の有無、腎機能障害の重症度、既往歴の有無、合併症の有無、初回投与量（アムロジピン、アトルバスタチン）、投与日数、平均1日投与量（アムロジピン、アトルバスタチン）、総投与量（アムロジピン、アトルバスタチン）、併用薬の有無、非薬物療法の

有無が検討された。その結果、投与日数、総投与量（アムロジピン）及び総投与量（アトルバスタチン）により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。副作用発現率に有意差を認めた各因子について、投与日数が短い、又は総投与量が少ないほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。投与日数について、副作用発現率が最も高い分類である8週間未満に該当する59例のすべての症例が、総投与量（アムロジピン）及び総投与量（アトルバスタチン）においても副作用発現率が最も高い分類に該当していることから、総投与量（アムロジピン）及び総投与量（アトルバスタチン）は投与日数と関連していると考えられた。投与日数が8週間未満であった59例のうち11例で副作用が認められ、副作用の内訳は、口の感覚鈍麻、胸痛、血中ブドウ糖増加、歯肉腫脹、潮紅、異常感、筋骨格硬直、そう痒症、潮紅、浮動性めまい、眼瞼浮腫、関節周囲炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び起立性低血圧が各1件であった。これらの副作用は全て非重篤であり、転帰は回復・消失又は軽快であった。以上より、安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

なお、本剤承認時に狭心症患者を対象とした臨床試験成績がなかったため、製造販売後調査において情報収集することとされていた。狭心症患者183例の安全性について検討したところ、副作用は認められず、本剤の安全性に特記すべき事項は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例1245例のうち、有効性評価が判定不能であった26例を除いた1219例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の判定は、医師の総合的な評価から、以下の表を参考に臨床効果を評価し、「有効」と評価された症例を有効症例とした。また、有効率は、各対象疾患の有効性解析対象症例数に占める有効症例数の割合とした。

	本剤投与前と比較した臨床症状及び検査値の変化		
	改善した	変化しなかった (維持した)	悪化した
前治療でコントロールされていた場合	有効	有効	無効
前治療でコントロール不十分であった場合 又は未治療だった場合	有効	無効	無効

2-2-1 高血圧症

高血圧症の症例は1202例収集された。そのうち、「有効」と評価された症例は1151例であり、有効率は95.8%（1151/1202例）であった。また、降圧薬による前治療の有無別での高血圧症の症例の血圧値の推移を表1に示した。前治療で降圧薬を使用していない患者集団において、投与開始時の収縮期血圧（以下、「SBP」）及び拡張期血圧（以下、「DBP」）は、投与4週で下降し、8週まで安定した降圧作用を示した。

表1 血圧値の推移

降圧薬 前治療	項目		投与開始時	4 週後	8 週後	最終観察時
	あり	SBP (mmHg)	評価例数	1072	582	197
平均値±標準偏差			137.0±16.07	132.5±14.09	132.3±15.13	132.3±13.72
DBP (mmHg)		評価例数	1072	582	197	847
		平均値±標準偏差	76.2±10.64	74.0±10.02	74.4±9.55	74.3±9.95
なし	SBP (mmHg)	評価例数	124	64	24	106
		平均値±標準偏差	155.6±17.35	136.3±14.16	137.8±14.11	134.8±14.57
	DBP (mmHg)	評価例数	124	64	24	106
		平均値±標準偏差	88.7±13.04	77.6±11.19	74.9±10.94	76.4±10.72

本調査において前治療で降圧薬を使用していない患者集団での投与開始8週後のSBPを承認時までの国内臨床試験成績と比較した。本調査における前治療で降圧薬を使用していない患者集団でのSBP(平均値±標準偏差)は、投与開始時で155.6±17.35 mmHg及び投与開始8週時で137.8±14.11 mmHgであり、国内臨床試験での成績(投与開始時のSBPの平均値(151.5~152.0 mmHg)、投与開始8週時の平均値(129.8~135.8 mmHg))と比較して大きな違いはなかった。

2-2-2 狭心症

狭心症の症例は170例収集された。そのうち、「有効」と評価された症例は163例であり、有効率は95.9%(163/170例)であった。また、承認時には、狭心症と高コレステロール血症(又は家族性高コレステロール血症)を合併した患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、狭心症と高コレステロール血症を併発する患者に対する安全性及び有効性を評価するため、本調査の調査項目として、狭心症発作の発作回数及び自覚的運動能力が設定された。狭心症の発作回数の推移においては、投与開始時点での発作回数が「週1回未満」であった症例が大半を占めており、4週後、8週後、最終観察時点のいずれの時点でも発作回数の増加は認められなかった(表2)。自覚的運動能力の推移では、「動きにくくなった」と評価された症例は認められず、大半の症例で「変わらない」と評価されていた(表3)。大半の症例で「変わらない」との結果が得られたことについて、本調査の狭心症症例の重症度分類の内訳は、class1が125例、class2が14例、class3が2例、class4が2例及び不明が27例であり、その大半の症例の重症度が軽度であったこと、並びに前治療薬の内訳は、降圧薬とスタチン製剤の併用が140例、降圧薬が21例、スタチン製剤が4例、その他が1例及び不明が4例であり、本剤投与開始時点において既に前治療薬により臨床症状がコントロールされていたことが原因として考えられた。

表2 発作回数の推移

項目	発作回数				合計
	週1回未満	週1回~2回未満	週2回~3回未満	週3回以上	
投与開始時	85 (88.5)	8 (8.3)	2 (2.1)	1 (1.0)	96
4 週後	36 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36
8 週後	16 (88.9)	1 (5.6)	1 (5.6)	0 (0.0)	18
最終観察時	53 (93.0)	3 (5.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	57

表3 自覚的運動能力の推移

項目	自覚的運動能力				合計
	動きやすくなった	変わらない	動きにくくなった	不明	
4週後	1 (2.8)	35 (97.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	36
8週後	0 (0.0)	18 (90.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	20
最終観察時	1 (1.7)	56 (94.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	59

本剤承認時までの国内臨床試験に狭心症を合併した患者は含まれていないため、参考として、本調査における有効率とアムロジピン（単剤）における狭心症に対する有効率¹と比較した。アムロジピン（単剤）の臨床試験では、自覚症状改善度に心電図改善度を加味して判定した全般改善度を5段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）で評価しており、「著明改善」又は「改善」と判定された症例数の割合（有効率）は、74.0%（108/146例）であった。本調査における有効率と定義が異なるため比較は困難であるが、本調査における有効率はアムロジピン（単剤）の臨床成績の有効率と比べて低くなかった。

2-2-3 高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症

高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症の症例は1057例収集された。そのうち、「有効」と評価された症例は1034例であり、有効率は97.8%（1034/1057例）であった。また、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症症例の各脂質検査値の推移を表4に示した。前治療薬がない症例における低比重リポ蛋白コレステロール（以下、「LDL-C」）の平均変化率（-36.36%）は、承認時までの国内臨床試験におけるLDL-Cの8週時のベースラインからの変化率の平均値（-34.4～-42.4%）、及びアトルバスタチン承認時までのアトルバスタチン（5～20mg）単独投与におけるLDL-Cの平均変化率（アトルバスタチン5mgで-32.0%、10mgで-39.6%、20mgで-49.5%）と比較して、大きな違いはなかった。

表4 LDL-Cの平均値及び変化率

検査項目	前治療薬剤（高コレステロール治療薬）の有無別	症例数	平均値±標準偏差（mg/dL）		平均変化率±標準偏差（%）
			投与前	投与後	
LDL-C	無	48	147.20±49.38	87.95±29.22	-36.36±23.58
	有	121	104.84±28.09	98.85±24.30	-3.27±19.54
	合計	169	116.87±40.16	95.75±26.17	-12.67±25.54

2-2-4 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来の区分、BMI、高血圧症（有無、重症度分類、罹病期間）、狭心症（有無、重症度分類、罹病期間）、高コレステロール血症（有無、表現型分類、罹病期間）、家族性高コレステロール血症（有無、表現型分類、罹病期間）、喫煙の有無、冠動脈疾患の家族歴の有無、肝機能障害の有無、肝機能障害の重症度、腎機能障害の有無、腎機能障害の重症度、既往歴の有無、合併症の有無、前治療薬の有無、初回投与量（アムロジピ

¹ アムロジピンベシル酸塩添付文書

ン、アトルバスタチン)、投与日数、平均 1 日投与量 (アムロジピン、アトルバスタチン)、総投与量 (アムロジピン、アトルバスタチン)、併用薬の有無、非薬物療法の有無、収縮期血圧、拡張期血圧並びに発作回数について検討された。

2-2-4-1 高血圧症の有効性に影響を及ぼす背景因子

有効率に有意差が認められた背景因子は、高血圧症の罹病期間、狭心症の重症度分類及び投与日数であった。これらの要因について申請者は以下のように説明した。

高血圧症の罹病期間別の有効率は、「1 年未満」の患者が 92.5% (49/53 例)、「1 年以上 5 年未満」の患者が 98.0% (148/151 例)、「5 年以上 10 年未満」の患者が 98.2% (160/163 例)、及び「10 年以上」の患者が 92.3% (180/195 例)であった。「10 年以上」の有効率と「1 年未満」の有効率が、他の区分の有効率と比較して低かったが、最長の「10 年以上」の有効率と最短の「1 年未満」の有効率はほとんど変わらず、罹病期間の長さが有効性に一定の傾向で影響を与える可能性は低いと考えられた。

狭心症の重症度分類別の有効率は、重症度分類 (class1) で 97.7% (125/128 例)、重症度分類 (class2) で 85.7% (12/14 例)、重症度分類 (class3) で 0.0% (0/1 例)、及び重症度分類 (class4) で 100% (1/1 例)であった。重症度分類 (class3) 及び重症度分類 (class4) の例数が各 1 例、重症度分類 (class2) の例数が 14 例であり、重症度分類 (class1) の 128 例と比べて極端に少ないため、狭心症の重症度の違いが本剤の有効性に影響を与えるかを考察することは困難と考えられた。

投与日数別の有効率は、「8 週間未満」の患者が 83.3% (35/42 例)、「8 週間以上 10 週間未満」の患者が 96.2% (1116/1160 例)であった。これは、アムロジピンによる前治療で血圧が十分にコントロールできていなかった可能性があること、国内臨床試験における血圧の推移を踏まえると医師による本剤の降圧効果の判断が 8 週未満の場合が多い可能性があること、並びに追跡調査不能及び有害事象発現を理由に降圧効果を十分に確認する前に投与中止されたことが原因として考えられた。

2-2-4-2 狭心症の有効性に影響を及ぼす背景因子

有効率に有意差が認められた背景因子は、狭心症の重症度分類であり、申請者は以下のように説明した。

狭心症の重症度分類別の有効率は、重症度分類 (class1) で 97.6% (122/125 例)、重症度分類 (class2) で 78.6% (11/14 例)、重症度分類 (class3) で 100% (2/2 例)、及び重症度分類 (class4) で 50.0% (1/2 例)であり、重症度が高くなるに従い、有効率が低くなる傾向が認められた。明確な原因は特定されず、検討された症例数も少ないことから現時点では対応を不要と判断した。

2-2-4-3 高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症の有効性に影響を及ぼす背景因子

有効率に有意差が認められた背景因子は、肝機能障害の重症度及び収縮期血圧であり、申請者は以下のように説明した。

肝機能障害の重症度別の有効率は、「軽度」で 97.5% (116/119 例)、「中等度」で 75.0% (6/8 例)であり、重度の症例はなかった。また、肝機能障害の有無で区分した場合には有効率につい

て有意差は認められなかった。肝機能障害の重症度別の有効率について有意差が認められた明確な原因は特定されず、肝機能障害の重症度が中等度であった症例は 8 例しか収集されていないことから、現時点では対応を不要と判断した。

収縮期血圧の区分別の有効率は、「140 mmHg 未満」で 98.0% (542/553 例)、「140 mmHg 以上 160 mmHg 未満」で 98.7% (368/373 例)、「160 mmHg 以上 180 mmHg 未満」で 93.8% (91/97 例) 及び「180 mmHg 以上」で 94.7% (18/19 例) であった。なお、収縮期血圧の区分別の有効率について、Fisher 検定では上述のとおり統計学的な有意差を認めたが、Cochran-Armitage 傾向性検定では有意差を認めなかった。いずれの区分においても有効率は 90.0%以上であり、臨床上問題とは考えられなかった。

2-3 その他の有効性に関する検討事項

2-3-1 前治療薬別の血圧値及び脂質検査値の推移

本剤は、アムロジピン又はアトルバスタチンのいずれかによる前治療例に対して使用する薬剤である。使用実態下では、本剤の前治療薬については様々なパターンが想定されることから、本剤の前治療薬を 5 つのパターン (①アムロジピン+アトルバスタチン、②アムロジピンのみ、③アトルバスタチンのみ、④アムロジピン+アトルバスタチン以外のスタチン製剤、及び⑤アムロジピン以外のカルシウム拮抗薬+アトルバスタチン) に分類し、血圧値及び脂質検査値を検討した。

血圧値については、いずれのパターンにおいても、降圧効果を示す、又は血圧値を維持しており、本剤の降圧効果に特記すべき点はなかった。

脂質検査値については、いずれのパターンにおいても、低下又は維持していた。したがって、本剤の脂質低下作用に特記すべき点はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) の安全性及び有効性が使用成績調査において収集された症例より抽出され検討された。なお、本調査において小児 (15 歳未満) 及び妊産婦への投与例はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について以下のように説明した。

高齢者 (65 歳以上) :安全性解析対象として 868 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 1.5% (13/868 例) であり、非高齢者の副作用発現率 (1.3% (5/377 例)) と同程度であった。高齢者で認められた主な副作用は、血中 CPK 増加 3 件、そう痒症 2 件であった。また、重篤度別、転帰別の副作用発現状況に、高齢者による特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として 850 例が収集された。高齢者における有効率は、高血圧症で 96.1% (804/837 例)、狭心症で 94.4% (118/125 例)、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症で 98.0% (729/744 例) であり、非高齢者における有効率 (高血圧症で 95.1% (347/365 例)、狭心症で 100.0% (45/45 例)、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症で 97.4% (305/313 例)) と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 108 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 1.9% (2/108 例) であり、腎機能障害「無」の患者の副作用発現率 (1.2% (14/1123 例)) と同程度であった。腎機能障害「有」の患者で認められた副作用は、貧血、低蛋白血症、血中 CPK 増加及び血中ブドウ糖増加各 1 件であり、このうち貧血は重篤であったが、転帰は軽快であった。本症例については、「3.副作用及び感染症」の項で後述する。また、重篤度別、転帰別の副作用発現状況に、腎機能障害の有無による特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として 105 例が収集された。有効率は、高血圧症で 98.1% (102/104 例)、狭心症で 100.0% (25/25 例)、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症で 98.9% (88/89 例) であり、腎機能障害「無」の患者の有効率 (高血圧症で 95.5% (1036/1085 例) 、狭心症で 95.1% (137/144 例) 、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症で 97.7% (937/959 例)) と同程度であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 145 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 1.4% (2/145 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 1.3% (14/1087 例) との間に差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者で認められた副作用は、筋骨格硬直及び血中ブドウ糖増加各 1 件であった。また、重篤度別、転帰別の副作用発現状況に、肝機能障害の有無による特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象として 140 例が収集された。有効率は、高血圧症で 95.6% (131/137 例)、狭心症で 100.0% (18/18 例)、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症で 96.1% (122/127 例) であり、肝機能障害「無」の患者の有効率 (高血圧症で 95.7% (1008/1053 例) 、狭心症で 95.4% (145/152 例) 、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症で 98.0% (904/922 例)) と同程度であった。

以上、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者) に対する有効性及び安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験 (高血圧症及び高コレステロール血症を併発している患者、又は狭心症及び高コレステロール血症を併発している患者を対象とした本剤の長期投与安全性試験)

高血圧症及び高コレステロール血症を併発している患者、又は狭心症及び高コレステロール血症を併発しているアムロジピン投与中の患者 159 例を対象として、本剤を 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び有効性を評価することを目的とした非盲検試験が実施された。

3-1 安全性

本剤を投与された 159 例全例 (高血圧症と高コレステロール血症併発患者 143 例、狭心症と高コレステロール血症併発患者 16 例) が安全性解析対象とされた。有害事象の発現率は、全体で 75.5% (120/159 例) 、高血圧症と高コレステロール血症併発患者で 74.1% (106/143 例) 、狭心症及び高コレステロール血症併発患者で 87.5% (14/16 例) であった。主な有害事象とその発現率は、鼻咽頭炎 33.3% (53/159 例) 、咽頭炎 10.7% (17/159 例) 、気管支炎 6.9% (11/159 例) 、転倒 5.7% (9/159 例) 、湿疹 5.7% (9/159 例) 、上気道の炎症 5.0% (8/159 例) であった。重篤な有害事象

は13例に認められたが、いずれも因果関係が否定された。因果関係の否定できない有害事象は全体で9例11件認められ、内訳は、腹痛2件、並びに眼痛、下痢、倦怠感、乳腺線維腺腫、頭痛、不眠症、乳房嚢胞、湿疹及び発疹各1件であった。

本試験で発現した有害事象を投与期間別（ベースライン時から13週時、13週後から26週時、26週後から39週時、及び39週後から52週時）で集計したところ、39週から52週の期間で発現率が1%以上の有害事象のうち、投与期間の前半では発現率が低かった有害事象とその発現率は、便秘2.7%（4/147例）、上腹部痛及び背部痛各2.0%（3/147例）、不眠、歯肉炎、挫傷及び筋骨格硬直各1.4%（2/147例）であったが、不眠の症例1例以外はいずれも因果関係が否定された。

3-2 有効性

安全性解析対象症例159例のうち、ベースライン以降の評価可能な有効性の観測値がない1例を除いた158例（高血圧症及び高コレステロール血症併発患者142例、狭心症及び高コレステロール血症併発患者16例）が有効性解析対象症例とされた。なお、狭心症及び高コレステロール血症併発患者の全例が高血圧症を合併していた。

SBP及びDBPのベースライン値及び変化量は表5のとおりであり、SBP及びDBPの平均値は、高血圧症及び高コレステロール血症併発患者、狭心症及び高コレステロール血症併発患者いずれにおいても、ベースラインから52週までの期間を通じ、概してベースラインに比べ増加することはなかった。

表5 トラフ時のSBP及びDBPのベースラインからの変化量

	高血圧症及び高コレステロール血症併発患者		狭心症及び高コレステロール血症併発患者	
	症例数	平均値±標準偏差 (mmHg)	症例数	平均値±標準偏差 (mmHg)
SBP				
ベースライン (実測値)	142	127.2±9.25	16	129.9±8.39
4週	139	-0.6±9.19	16	-2.3±8.68
12週	140	-0.4±10.46	16	-2.2±9.11
24週	134	-1.8±9.74	16	-6.7±9.07
52週	129	-1.5±10.92	15	-4.4±13.08
DBP				
ベースライン (実測値)	142	78.1±6.98	16	78.4±7.11
4週	139	-0.4±6.75	16	-1.1±4.96
12週	140	-0.2±7.13	16	-1.1±6.86
24週	134	-1.6±7.03	16	-3.5±6.69
52週	129	-0.6±7.72	15	-4.4±6.75

LDL-Cの各評価時点でのベースラインからの平均変化率は、4週までに10%程度減少した後、52週まで維持された。高コレステロール血症に対する前治療別のLDL-Cの平均変化率は、前治療のアトルバスタチンと同じ用量のアトルバスタチンを含む本剤を投与された患者(116例)については、投与期間中を通して大きな変化はなかった。本剤への切替え時にアトルバスタチンの用量を増量した患者(1例)については、4週時におけるベースラインからの変化率は-23%であり、24週までその効果は持続し、52週時においてはベースラインからの変化率は-9.5%であった。高コレステロール血症に対する前治療がなかった患者(40例)については、4週時におけるベースライ

ンからの平均変化率（例数）は-44.1%（40例）であり、その後52週まで効果は持続した。対象疾患別のLDL-Cの平均変化率は、高血圧症及び高コレステロール血症併発患者については有効性解析対象症例全体と同様の推移を示し、狭心症及び高コレステロール血症併発患者については24週時までは-2.1%と大きな変化はなく、52週時では-8.7%であった。なお、狭心症及び高コレステロール血症併発患者の16例のうち、高コレステロール血症に対する前治療がなかった患者は1例であり、それ以外の15例は、前治療のアトルバスタチンと同じ用量のアトルバスタチンを含む本剤を投与された患者であったことから、狭心症及び高コレステロール血症併発患者では大きな変化が認められなかったものと考えられると申請者は説明した。

以上より、本試験において本剤の安全性及び有効性について特段の問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は30例44件（自発報告29例43件、使用成績調査1例1件）であった。主な重篤な副作用は、肝機能異常、横紋筋融解症が各5件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が4件、筋肉痛、血中アルカリホスファターゼ増加、血中CPK増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各2件であった。転帰の内訳は、回復14件、軽快15件、未回復4件、回復したが後遺症あり1件、死亡0件、不明10件であった。これらの重篤な副作用について申請者は以下のように説明した。

本剤の添付文書には、「重要な基本的注意」の項に劇症肝炎等の肝炎、「重大な副作用」の項に劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、ミオパチーを記載し、注意喚起を行っている。特に多く収集された肝胆道系の副作用10例中7例の転帰は、軽快又は回復であった。7例のうち3例は本剤の投与中止後に、3例はアムロジピン単剤へ変更後に、軽快又は回復した。1例は副作用発現後の本剤の投与状況は不明であるが、回復している。残りの3例のうち2例は本剤の投与状況、転帰等の詳細は不明であり、1例は本剤の投与開始から約1年後に肝機能検査値上昇が認められ本剤の投与を中止したが、投与中止後の経過から担当医は本剤の関与は低いと判断した。以上のとおり、再審査期間中に収集された肝胆道系の副作用の多くは、肝機能検査値の異常であり、適切な処置により、軽快又は回復していること、致命的転帰に至った症例報告はなく、特記すべき発現状況も認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断した。

再審査期間中に機構に報告された副作用のうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は、37例41件であった。このうち、重篤な副作用は12例13件、非重篤な副作用は27例28件であった。重篤な副作用の内訳は、肝臓、貧血、低HDLコレステロール血症、低カリウム血症、徐脈、ショック、大動脈解離、急性胆嚢炎、紫斑、皮下出血、尿閉、ベッカー型筋ジストロフィー、心拍数減少各1件であった。申請者はこれらの副作用について以下のように説明した。

大動脈解離の1例（66歳、女性）は、高血圧に対してアムロジピン5mg及び脂質異常に対してアトルバスタチン10mgを投与していたが、本剤4番1錠に変更した。本剤投与約6ヵ月前よりバルサルタン80mgを併用投与していたが、血圧値が110/70mmHgと安定したため、本剤の投与開始と同時にバルサルタンの投与を中止した。本剤投与6日目に、胸背部痛、血圧上昇（140/70

mmHg)等を認めた。解離性動脈瘤の診断で緊急手術となった後、回復した。本剤投与6日目に発症していることから本剤との関連性は完全に否定できないが、本剤変更後もアムロジピンの投与量に変更がないこと等から、本剤投与が血圧値に影響を与えた可能性は低いと考える。一方、バルサルタン中止が血圧値に影響した可能性も否定できないと考えられた。

ベッカー型筋ジストロフィーの1例(41歳、男性)は、高血圧症に対してアムロジピン2.5mgを約4年間服用中で血中コレステロールの増加が認められたため、本剤4番1錠に変更した。テルミサルタン40mg及びベンズブロマロン25mgを併用していた。本剤投与183日後、下肢脱力のため転倒した。暗褐色尿、CPK上昇も認め、発現8日後、横紋筋融解症を疑い本剤の投与を中止した。下肢脱力が回復せず、本剤の投与中止32日後、ミオパチーが疑われたため入院となった。筋生検を行い、ベッカー型筋ジストロフィーと診断された。転帰は未回復であった。担当医は、症状、検査値の推移より横紋筋融解症を疑ったが、筋生検等専門的診察の結果、ベッカー型筋ジストロフィーによる随伴症状であることが判明し、薬剤との関連性はないとの意見であった。

低HDLコレステロール血症の1例(65歳、男性)は、前立腺肥大症の術前に高血圧症及び脂質異常症を認めたため、本剤4番1錠の投与を開始した。本剤投与21日後、HDL-Cの低下(37→33mg/dL)が認められたが、許容範囲と考え、本剤の投与は継続された。転帰は未回復であった。HDL-C値は食事や運動等の生活習慣に影響して変動することから、本剤以外の要因も否定できないと考えられた。

尿閉の1例(55歳、女性)は、高血圧症及び脂質異常症に対して本剤3番1錠の投与を開始した。本剤投与後、徐々に残尿感を認め、発現から約1ヵ月後に本剤の投与を中止し、アムロジピン及びアトルバスタチンの単剤に変更した。本剤中止数日後、残尿感は速やかに回復した。時間的経過から本剤との因果関係は否定できないが、本剤投与開始日の血液検査において炎症所見を認めており、残尿感と関連する可能性も否定できないと考えられた。

急性胆嚢炎の1例(83歳、女性)は、合併症として無症候性の急性胆嚢炎を有していた。高血圧症及び高コレステロール血症に対して、アムロジピン2.5mg及びエゼチミブ10mgを投与していたが、本剤3番1錠に変更した。本剤投与開始29日日後、肝機能異常が認められたため、本剤の投与を中止し、アムロジピン5mgに変更した。肝機能異常は、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射液による治療により、本剤の投与中止14日後に回復した。担当医は、無症候性の急性胆嚢炎の結果、肝機能の異常値が出現したと判断したが、急性胆嚢炎の発現時期は不明であった。担当医により急性胆嚢炎と本剤との因果関係は否定されたが、本剤投与後に発現しており、アムロジピン単剤に変更後に回復していることから、本剤の有効成分であるアトルバスタチンが関与した可能性は否定できないと考えられた。

肝臓、ショックについては、詳細調査を実施したが追加情報を入手できず、情報不足のため本剤との関連性は特定できなかった。貧血、低カリウム血症、徐脈、紫斑、皮下出血、心拍数減少については、承認時より「その他の副作用」の項に記載済みの副作用であるが、重篤のため予測できない副作用と判断した。

非重篤な副作用については、本剤との関連性を強く示唆する副作用の集積は認められなかった。

以上より、使用上の注意から予測できない副作用については、特定の副作用の集積はなく、特記すべき発現状況は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。今後も同様の症例の累積状況に留意し、必要に応じて安全確保措置を検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に、本剤による感染症の報告はなかった。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用の報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内においては、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、警告の新設、効能・効果の削除、安全性を理由にした回収、出荷停止等は実施されていない。

本剤は、平成 25 年 10 月時点で、米国等約 90 カ国で承認、販売されている。再審査期間中に 18 件の安全性に関する措置が報告された。なお、本剤はアムロジピン及びアトルバスタチンの配合剤であることから、アムロジピン及びアトルバスタチンの措置についても本剤の措置情報として報告された。これらの報告について、申請者は以下のように説明した。

1 件は、アトルバスタチンの米国添付文書（以下、「USPI」）の改訂に伴う本剤の USPI の改訂であり、平成 21 年 7 月に「CONTRAINDICATIONS」の項の肝臓疾患を有する患者への注意喚起の記載内容変更、「WARNINGS」の項にアトルバスタチンとの併用で筋炎や横紋筋融解発現のリスクが高まる薬剤と併用する際のアトルバスタチン投与量の目安の追記、並びに「PRECAUTIONS」及び「ADVERSE REACTIONS」の項に脳卒中あるいは一過性脳虚血発作の既往を有する患者を対象とした大規模臨床試験（SPARCL 試験）の結果に基づき、脳卒中あるいは一過性脳虚血発作を発症した患者への注意喚起等が行われた旨の報告であった。「CONTRAINDICATIONS」の項の改訂については、国内添付文書の「禁忌」の項に既に記載があるため、新たな対応は不要と判断した。「WARNINGS」の項のアトルバスタチンとの併用で横紋筋融解の発現リスクが高まる薬剤については、国内添付文書の「慎重投与」及び「相互作用」に記載済みである。「PRECAUTIONS」及び「ADVERSE REACTIONS」の項の改訂については、国内承認適応外・承認用量外であることから対応不要と判断した。

2 件は、平成 21 年 11 月に英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）及び欧州医薬品庁（以下、「EMA」）が、スタチン系薬剤により睡眠障害、記憶喪失、性機能不全、うつ病、間質性肺疾患が発現する可能性があるとして、スタチン系薬剤の製品情報（以下、「SmPC」）を統一するよう勧告した旨の報告であった。これらの報告を受けて本邦でも間質性肺疾患について検討が行われ、全スタチン系薬剤に間質性肺炎に関する注意喚起が必要と判断された。本剤についても、平成 22 年 3 月に「重大な副作用」の項に間質性肺炎を追記した。睡眠障害、記憶喪失、性機能不全については、承認時から「その他の副作用」の項に不眠症、健忘症、勃起障害として注意喚起済みであり、新たな対応は不要と判断した。うつ病については、本剤の副作用集積状況から措置時点での対応は不要と判断したが、アトルバスタチンの添付文書改訂に伴い、平成 24 年 6 月に「その他の副作用」の項に抑うつを追記した。

2 件は、平成 21 年 5 月に欧州においてアムロジピンの SmPC に付帯する Core safety profile を作成し、「CONTRAINDICATIONS」の項に過敏症の既往歴がある患者、重症低血圧患者、ショック、

左心室流出路閉塞、急性心筋梗塞後の血行動態が不安定な心不全患者を追記し、CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤との相互作用等について記載した旨の報告、並びに平成 22 年 4 月にアムロジピンの USPI が改訂され、CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤との相互作用、並びにグレープフルーツジュースとの相互作用について追記した旨の報告であった。「CONTRAINDICATIONS」の項の過敏症の既往歴がある患者及び重症低血圧患者に関する記載については、国内添付文書でも注意喚起を行っているため、更なる注意喚起は不要と判断した。ショック、左心室流出路閉塞（高度の大動脈弁狭窄症など）及び急性心筋梗塞後の血行動態が不安定な心不全を有する患者に関する記載については、これらの患者にアムロジピンが悪影響を及ぼすか否かを検討した試験等はなく、降圧作用による悪影響が考えられることに起因した記載であり、アムロジピンに特有のものではないと考えられたことから、特別な対応は不要と判断した。CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤との相互作用、並びにグレープフルーツジュースとの相互作用については、国内添付文書においても平成 22 年 8 月に「併用注意」の項へ追記した。

1 件は、平成 22 年 10 月にオーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA) が、Medicines Safety Update にて、スタチン系薬剤とマクロライド系抗生物質の併用により、ミオパチーと横紋筋融解症のリスクが上昇することについて、医療専門家へ再度勧告を行った旨の報告であった。クラリスロマイシンおよびエリスロマイシンの相互作用については、本剤の国内添付文書において「併用注意」の項で既に注意喚起済みであり、新たな対応は不要と判断した。

1 件は、アムロジピンの USPI 及び企業中核データシート（以下、「CCDS」）がそれぞれ平成 23 年 10 月と平成 24 年 1 月に改訂され、「INTERACTION」の項にシンバスタチンとの相互作用が追記された旨の報告であった。本剤はアトルバスタチン配合剤であり、同効薬を併用されることが殆どないと考え、対応は不要と判断した。

1 件は、EMA が、スタチン系薬剤による糖尿病発症リスクの増加について注意喚起を行う旨を発表し、EMA の勧告に基づき、ドイツ医薬品研究所 (BfArM)、ニュージーランド保健省（以下、「MEDSAFE」）、カナダ保健省 (Health Canada) においても同様な対応が発表された旨の報告であった。糖尿病や高血糖に対するリスク、並びに十分な観察の必要性については、本剤の国内添付文書において「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で既に注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。

1 件は、米国食品医薬品局 (FDA) が、スタチン系薬剤に対し、肝障害に関する注意喚起内容の変更、血糖値上昇及び認知障害に関する注意喚起を行う旨を勧告し、この勧告に伴い、アトルバスタチン及び本剤の CCDS 及び USPI に血糖値上昇、HbA1c 上昇、認知障害、HIV プロテアーゼ阻害剤との併用、C 型肝炎プロテアーゼ阻害剤との併用及びシクロスポリンとの併用について追記された旨の報告であった。肝機能検査の実施、高血糖及び HIV プロテアーゼ阻害剤との相互作用については、既に国内添付文書において注意喚起済みであったことから、新たな対応は不要と判断した。C 型肝炎プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルとの相互作用については、国内添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に追記した。

1 件は、MEDSAFE が、スタチン系薬剤とシクロスポリンとの併用による筋障害のリスクに関する記事を Prescriber Update に掲載した旨の報告であった。シクロスポリンとの併用による横紋筋融解症発現のリスクについては、本剤の国内添付文書において「慎重投与」及び「併用注意」の項で既に注意喚起済みであり、新たな対応は不要と判断した。

1 件は、本剤の USPI 及び CCDS に免疫性壊死性ミオパチーに対する注意等が追記された旨の報告であった。これらの改訂を受け、免疫性壊死性ミオパチーについては、国内添付文書の「その他の注意」の項に追記した。

1 件は、フランス国立医薬品・医療用品安全管理機構（ANSM）が、医療専門家に対して、アトルバスタチンとグレープフルーツジュースとの薬物相互作用に関する注意喚起を行った旨の報告であった。グレープフルーツジュースとの相互作用については国内添付文書の「併用注意」の項に記載済みであり、新たな対応は不要と判断した。

1 件は、アムロジピン及び本剤の USPI 及び CCDS にシクロスポリンとの相互作用が追記された旨の報告であった。CCDS 改訂の根拠には併用がシクロスポリンの血中濃度に影響したとする報告と、しないとする報告の両論の文献報告が含まれていたことから、国内添付文書において使用上の注意を改訂する等の対応は不要と判断した。

5 件は、外国における回収情報であり、4 件はアムロジピンに関連した回収情報、2 件はアトルバスタチンに関連した回収情報であった（1 件は重複）。3 件は、海外の製造業者で製造された製品が current Good Manufacturing Practice (cGMP) 不適合のため回収されたとの報告であった。当該製造業者は、国内に流通している本剤の製造には関係していないことから、特別な対応は不要と判断した。1 件は、米国においてアトルバスタチンの 90 錠入り包装の一部のボトルから異臭が認められたことにより、平成 22 年 8 月から 12 月にかけて当該製品の回収が行われたとの報告であった。本剤のボトル包装製品は国内で販売していないため、特別な対応は不要と判断した。1 件は、製造業者 4 社がアムロジピンを含む 5 種の医薬品について、活性成分の製造所における品質の懸念から、平成 25 年 5 月に予防措置としてカナダ市場から自主回収を行ったとの報告であった。これらの製造業者は、本剤の製造に関係しておらず、国内流通品には影響がないことから、特別な対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告は 9 報であった。9 報のうち、2 報はアムロジピンに関する報告、7 報はアトルバスタチンに関する報告であり、本剤に関する報告はなかった。

1 報は、インターフェロン β -1a とアトルバスタチンの併用により、再発寛解型多発性硬化症の活動を増進させる可能性があるとの報告であった。アトルバスタチンは多発性硬化症に対する効能・効果の承認を取得しておらず、また、本研究におけるインターフェロン β -1a の投与量は、本邦における承認用法・用量とは異なっていることから、本報告をもって新たな対応は不要と判断した。

1 報は、くも膜下出血で入院した患者を対象として population based case control study を行った結果、スタチン系薬剤の使用中止がくも膜下出血のリスクを増加させる可能性があり、降圧剤の使用中止がこの影響を更に増加させるとの報告であった。アトルバスタチンはくも膜下出血の予防に関する適応症は有していないこと、本研究結果の詳細な機序等は明らかでないことより、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、SLCO1B1*5 遺伝子型及び女性はスタチン系薬剤誘発性の副作用発現リスクが高まると

の報告であった。本報告では、アトルバスタチンについては SLCO1B1*5 遺伝子型及び女性により副作用の発現率に有意差が認められていないことから、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、ワーファリン服用患者にアトルバスタチンを併用した場合、投与初期段階において胃腸出血リスクを有意に増大させるとの報告であった。胃腸出血の要因、血漿中薬物濃度の変化及び薬剤投与状況についての詳細が不明であり、CYP3A4 を介した薬物相互作用と出血性事象との関連性を結論づけるのは困難であることから、本報告をもって新たな対応は不要と判断した。

1 報は、前立腺癌診断のために前立腺生検を受けた男性患者において、アトルバスタチン投与群は非投与群に比べ低グレード (Gleason グレード=6) 前立腺癌と診断されるリスクが有意に高くなるとの報告であった。アトルバスタチンを含めたスタチン系薬剤の使用と種々の前立腺癌スクリーニング検査結果との関連性を分析しているものの、経時的な分析ではないため、前立腺癌の発現あるいは進行についてアトルバスタチンとの関連性の考察はない。そのため、本報告のみでアトルバスタチンが前立腺癌発現リスクを増大する可能性について結論づけるのは困難であり、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、ラットを用いたエンドトキシンショック誘発モデルにおいて、アトルバスタチン投与群は有意に生存率が低下したとの報告であった。本報告はエンドトキシンショックの動物モデルでの結果であり、本報告をもって新たな対応は不要と判断した。

1 報は、カルシウム拮抗薬 (以下、「CCB」) は、クロピドグレルによる抗血小板作用の阻害及び血小板反応性を増加し、血栓性のイベントの発症を増加させるとの報告であった。心イベントの重要なリスクファクターである高血圧患者と糖尿病患者が、どちらも CCB 併用群で有意に多かったことがイベント発症に影響した可能性もあり、本研究結果のみで CCB の血小板機能への影響について結論づけるのは困難であり、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、アムロジピンを投与した授乳婦における血漿及び母乳中アムロジピン濃度を測定したところ、アムロジピンの母乳への移行性が比較的高かったとの報告であった。アムロジピンの乳児相対摂取量は通常安全とされる 10%以内であり、乳児への影響は小さいと考えられ、本剤の添付文書では、動物実験で母乳への移行が認められていることから、授乳中の婦人には投与しないよう注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。

1 報は、高力価スタチン治療は低力価スタチン治療に比べ、急性腎障害による入院率を増加させるとの報告であった。高力価スタチン治療を必要とする患者は高コレステロール血症が重症化している患者群と考えられるが、原疾患の異なる両群間の急性腎障害発現リスクの差については考慮されていないため、本報告のみで結論づけるのは困難であり、新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1 (薬事法第 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。

以上