

審議結果報告書

平成 21 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 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

[一 般 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] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 11 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 21 年 4 月 8 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	カデュエット配合錠 1 番、同配合錠 2 番、同配合錠 3 番、同配合錠 4 番
[一 般 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]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 11 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中、アムロジピン及びアトルバスタチンとして、それぞれ 2.5mg 及び 5mg、2.5mg 及び 10mg、5mg 及び 5mg、5mg 及び 10mg を含有するフィルムコート錠
[申請区分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 21 年 4 月 8 日

[販 売 名] カデュエット配合錠 1 番、同配合錠 2 番、同配合錠 3 番、同配合錠 4 番
[一 般 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] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 11 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中、アムロジピン及びアトルバスタチンとして、それぞれ 2.5mg 及び 5mg、2.5mg
及び 10mg、5mg 及び 5mg、5mg 及び 10mg を含有するフィルムコート錠
(医薬品製造販売承認申請)

[審査結果]

提出された資料から、カデュエット配合錠 1 番、同配合錠 2 番、同配合錠 3 番、同配合錠 4 番（以下、本剤）の科学的合理性及び安全性は示されたと判断する。

本配合の科学的合理性について、アムロジピンとアトルバスタチンの両薬剤間で臨床上問題となる薬力学的及び薬物動態学的相互作用は認められず、少なくとも、両薬剤の併用により各単剤と同程度以上の臨床的ベネフィットが得られることが期待できる患者も想定できることから、両薬剤の配合には一定の科学的合理性が認められると考える。

安全性について、臨床試験において本剤投与時又は各単剤の併用投与時に認められた副作用、並びにアトルバスタチン使用成績調査においてアムロジピン併用例で認められた副作用は、各単剤で知られている副作用が発現したものであり、また、配合により増悪する副作用も認められなかったことから、本剤は適正に使用されれば、承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断した。

なお、本剤の有効性については、各単剤併用と本剤が生物学的に同等であると判断されたこと、及び海外臨床試験において各単剤併用時と単独投与時で同程度の有効性が示されていることから、各単剤と同程度の有効性が期待される。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

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。

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

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。

アムロジピン：高血圧症、狭心症

アトルバスタチン：高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

【用法・用量】

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。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。

アムロジピン

高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mg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10mg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5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

アトルバスタチン

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10mg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20mg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10mg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40mgまで増量できる。

審査報告 (1)

平成 21 年 2 月 23 日

I. 申請品目

- [販 売 名] カデュエット錠 N2.5/L5、同錠 N2.5/L10、同錠 N5/L5、同錠 N5/L10
(カデュエット配合錠 1 番、同配合錠 2 番、同配合錠 3 番、同配合錠 4 番にそれぞれ変更予定)
- [一 般 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
- [申 請 年 月 日] 平成 19 年 11 月 29 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、アムロジピン及びアトルバスタチンとして、それぞれ 2.5mg 及び 5mg、2.5mg 及び 10mg、5mg 及び 5mg、5mg 及び 10mg を含有するフィルムコート錠
- [申 請 時 効 能 ・ 効 果] 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。
高血圧症あるいは (及び) 狭心症と、高コレステロール血症あるいは家族性高コレステロール血症を併発している患者
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。
アムロジピン：高血圧症、狭心症
アトルバスタチン：高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
- [申 請 時 用 法 ・ 用 量] 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。
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。
- アムロジピン
高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。
狭心症：通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。
- アトルバスタチン
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 10mg 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 20mg 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 10mg 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 40mg まで増量できる。
- [特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

カデュエット錠（以下、本剤）は、カルシウム拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩（以下、アムロジピン）と3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA（以下、HMG-CoA）還元酵素阻害薬であるアトルバスタチンカルシウム水和物（以下、アトルバスタチン）を有効成分とする配合剤である。本邦において、アムロジピンは高血圧症及び狭心症を効能として1993年に、アトルバスタチンは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を効能として2000年にそれぞれ承認され、市販されている。本剤は、米国ファイザー社により開発され、米国では2004年1月に「アムロジピン及びアトルバスタチンの両剤による治療が適切である患者」を適応として承認され、2004年9月～2007年9月に、アトルバスタチンに「臨床的に明白な冠動脈性心疾患はないが、加齢、喫煙、高血圧、低HDL-C（High-Density Lipoprotein Cholesterol）レベルまたは早期冠動脈性心疾患の家族歴といった冠動脈性心疾患のリスク因子を複数有する成人患者」、「臨床的に明白な冠動脈性心疾患はないが、網膜症、アルブミン尿、喫煙または高血圧といった冠動脈性心疾患のリスク因子を複数有する2型糖尿病患者」並びに「冠動脈性心疾患の臨床診断を有する患者」における「心血管疾患発症の予防」の効能が追加されたことを踏まえ、本剤の適応症にも同様の効能が追加された。また、欧州では、フランスを審査調整国（Reference member state）とした相互認証手続き（MRP：Mutual Recognition Procedure）が行われ、2005年7月に「3つの危険因子を併せ持ち、正常またはやや高いコレステロール値で、臨床的に明らかな冠動脈疾患を併発しておらず、現在のガイドラインに従いアムロジピンと低用量のアトルバスタチンによる治療が適切であると考えられる高血圧患者における心血管疾患の発症予防」の適応症で承認され（イギリス、ドイツ等、EU地域内の一部の国及び地域では未承認）、2009年1月現在、71の国及び地域で承認されている。

本邦では、ファイザー株式会社により 20 年 月 から日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験及び食事の影響試験、並びに日本人及びアジア人を対象に本剤の国内申請用 4 含量規格である N5/L10mg 錠、N5/L5mg 錠、N2.5/L10mg 錠及び N2.5/L5mg 錠（アムロジピン/アトルバスタチン含量、以下同様）の生物学的同等性（以下、BE）試験が実施され、今般「高血圧症あるいは（及び）狭心症と、高コレステロール血症あるいは家族性高コレステロール血症を併発している患者」を適応として承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は 1 錠中に日本薬局方収載品である「アムロジピンベシル酸塩（分子式 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ 、分子量 567.05）」及び既承認薬である「アトルバスタチンカルシウム水和物（分子式 $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$ 、分子量 1209.39）」を含有するフィルムコート錠である。なお、アトルバスタチンは により原薬等登録原簿（以下、MF）に登録されている（MF 登録番号 ）。

(1) 原薬及び標準物質

1) アムロジピン

アムロジピンは日本薬局方収載品であり、特性、安定性に係る新たな資料は提出されていない。規格及び試験方法について、日本薬局方で「別に規定する」とされている残留溶媒については、既承認の規格及び試験方法に準じて [] を設定し管理している。

2) アトルバスタチン

アトルバスタチンについては、MF初回登録（登録年月日 平成18年8月14日、簡易登録）の後、変更登録により、製造方法並びに規格及び試験方法について一部登録内容の変更がなされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、アムロジピン、アトルバスタチン、 []（沈降炭酸カルシウム、結晶セルロース及びアルファー化デンプン）、 []（ヒドロキシプロピルセルロース）、 []（クロスカルメロースナトリウム）、 []（ポリソルベート80）、 []（軽質無水ケイ酸）及び []（ステアリン酸マグネシウム）からなる素錠と、コーティング剤（ [] []：ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール []及びタルク）で構成されるフィルムコート錠である。

2) 製剤設計

海外の開発段階においては []錠が用いられた。しかし、スケールアップ検討及びプロセスバリデーションの過程で、 []の []工程において、錠剤の []が確認されたことから、 []を []錠（申請製剤）に変更された。また、国内既承認のアムロジピン製剤及びアトルバスタチン製剤の含量を網羅するため、本邦での申請に際しては、海外市販製剤であるN2.5/L10mg、N5/L10mgに加え、海外未承認のアトルバスタチン5mgを含有する製剤である、N2.5/L5mg、N5/L5mgの規格が追加で開発された。

3) 製造方法

① []mg錠、 []mg錠の製造方法

本剤は下記の工程により製造される。

第一工程（造粒工程）： []、 []、 []、 []及び []を []機に入れ、 []液（ []に []及び []を添加し攪拌混合したもの）を []し、造粒する。得られた []を []機により乾燥する。

第二工程（ []混合工程）： []、 []、 []及び []を []機に入れ、混合する。

第三工程（混合工程）： []と []を []機を用い、混合する。

第四工程（整粒工程）： []を []機により整粒し、引き続き、 []

を整粒する。

第五工程（最終混合工程）： したと を 機に入れ、混合する。

第六工程（打錠工程）： 混合末を 打錠機により打錠する。

第七工程（フィルムコーティング工程）： 素錠をコーティング機に入れ、コーティング液（ に を添加し攪拌混合したもの）をスプレーし、コーティングする。

第八工程（包装工程）： フィルムコート錠をアルミ箔を用いて包装し、シール品をシートに裁断し、表示包装する。

② mg 錠、 mg 錠の製造方法

本剤は下記の工程により製造される。

第一工程（混合工程）： 、 、 、 及び を 機に入れ、混合する。

第二工程（造粒工程）： を 機に入れ、 液（ に 及び を添加し攪拌混合したもの）を し造粒する。得られた を 機により乾燥する。

第三工程（混合工程）： 、 、 、 及び を 機に入れ、混合する。

第四工程（混合工程）： と を 機を用い、混合する。

第五工程（整粒工程）： を 機により整粒し、引き続き、 を整粒する。

第六工程（最終混合工程）： したと を 機に入れ、混合する。

第七工程（打錠工程）： 混合末を 打錠機により打錠する。

第八工程（フィルムコーティング工程）： 素錠をコーティング機に入れ、コーティング液（ に を添加し攪拌混合したもの）をスプレーし、コーティングする。

第九工程（包装工程）： フィルムコート錠をアルミ箔を用いて包装し、シール品をシートに裁断し、表示包装する。

なお、工程（①の第 工程及び②の第 工程）が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）－紫外可視吸収スペクトル）、分解生成物（HPLC）、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（溶出試験法（パドル法））及び含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

海外の申請用安定性試験、及び [] を [] 開発用製剤と [] を [] 申請用製剤の安定性の比較検討の結果から、製剤の安定性に [] の [] 及び [] の [] は影響を及ぼさないと考えられたことから、国内申請用安定性試験では、当初国内での承認申請が予定されていた [] 規格の製剤（ [] ）に対してブラケットティング法を適用し、 [] を除く [] の [] の [] が [] 及び [] である [] mg 及び [] mg を両極端の製剤と位置付け、 [] 製剤については各3ロット、他の製剤については各 [] ロットを用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（30℃/65%RH、両面アルミ箔包装、24 ヶ月）
- ②加速試験（40℃/75%RH、両面アルミ箔包装、6 ヶ月）
- ③光に対する苛酷試験（冷所、白色蛍光灯（総照度 120 万 lx・h）及び近紫外蛍光ランプ（総近紫外放射エネルギー200W・h/m²）、石英ガラス製ペトリ皿）

性状、分解生成物、溶出性、含量、水分、硬度及び類 縁 物 質 A *含量が各試験の全測定時点で測定され、微生物限度試験が①の [] 時、 []、 [] 及び [] ヶ月時、②の [] 時に実施された。

安定性試験の結果、①及び②において、分解生成物のわずかな増加及びそれに伴うアムロジピン及びアトルバスタチンの含量の低下が認められたが、性状、溶出性、水分、硬度及び類 縁 物 質 A *含量については試験期間中に変化は認められなかった。また、微生物限度試験については、①の24 ヶ月間、好気性細菌数及び真菌数は100cfu/g 以下で推移し、大腸菌は検出されなかった。③において、アムロジピン由来の分解生成物である類縁物質B*及び分解生成物総量の増加が認められ、また、アムロジピン及びアトルバスタチンの含量の低下が認められたが、いずれもわずかな変化であり、その他の試験項目については明確な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の両面アルミ箔包装品の室温保存での有効期間は24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は36 ヶ月まで継続して実施される予定である。

また、今後実生産スケールで製造される市販用製剤の最初の3ロットにおいて、安定性試験が実施される予定である。

<審査の概要>

(1) 製剤の分解生成物の規格について

機構は、製剤の規格及び試験方法の分解生成物の項において、その他の分解生成物（個別規格を設定しない分解生成物）の規格値がそれぞれ [] %以下と設定されていることに関し、ロット分析及び安定性試験での実測値を踏まえて再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。その他の分解生成物のうち、長期保存試験及び加速試験で増加が認められた、アトルバスタチン由来の分解生成物類縁物質C*及び類縁物質D*/類縁物質E*（ [] ）について、個別規格（それぞれ [] %以下）を設定する。また、現在までに得られている安定性試験の結果から、アムロジピン由来の分解生成物類縁物質B*及び新たに個別規格を設定した上記の分解生成物以外に明確な増加を認めた分解生成物はなかったことから、その他の分解生成物（個別）の規格値は、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガ

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

イドライン」(平成15年6月24日、医薬審発第0624001号別添)において[]が必要とされる閾値である、「[]%以下」(有効成分10mg投与時の総摂取量[] μ gに相当)に変更する。機構は、申請者の回答を了承した。

(2) ブラケットティング法の適用について

機構は、ブラケットティング法を適用した国内申請用安定性試験で、両極端の製剤として[]mg及び[]mg製剤を選択したことの妥当性について、製剤の安定性に影響を与え得る因子として、[]及び[]の[]の[]も含めて幅広く検討し、国内申請用安定性試験に使用した[]規格の製剤の相違点を比較した上で、説明するよう求めた。

申請者は、[]の[]及び[]、[]の[]に対する[]の[]、[]の[]に対する[]の[]、[]の[]について、以下のように回答した。

① []の[]について

選択した[]mg及び[]mg製剤は、それぞれ[]/[]それぞれ[]が両極端の製剤である。

② []の[]について

[]の[]に対する[]の[]は[]~[]%であり、海外申請用安定性試験において安定性に差がみられないことが確認された製剤の[]([]~[]%)の範囲内である。また、[]の[]は、[]mg及び[]mg製剤においては、海外申請用安定性試験に使用した全ての製剤と同様([]%)であるが、[]mg及び[]mg製剤においては[]%であり、海外申請用安定性試験に使用した製剤とは異なることから、[]mg製剤について3ロットの安定性試験を実施している。

③ []の[]について

[]の[]に対する[]の[]は、[]mg製剤が[]([]%)であり、[]mg製剤が[]([]%)である([]mg製剤は[]%)。[]mg製剤の[]の[]は、海外申請用安定性試験において安定性に差がみられないことが確認された製剤の[]の範囲([]~[]%)に含まれることから、[]mg製剤では3ロットの安定性試験を実施していない。

④ []の[]について

[]の[]に対する[]の[]は、国内申請用安定性試験に使用した[]製剤で全て同一([]%)である。

⑤ []の[]について

[]mg製剤の[]の[]を[]とした場合、[]製剤の[]の[]の比は[]~[]となり、[]にあたる[]mg製剤([])及び[]mg製剤([])についてそれぞれ3ロットの安定性試験を実施している。

また、参考として、国内申請用安定性試験、及び国内申請用安定性試験と同様にブラケットティング法を適用した海外申請用安定性試験で使用された製剤の処方概略が提出された。海外申請用安定性試験で使用された製剤は、国内申請用安定性試験で使用された製剤と[]が異なっているが、開発段階における安定性の検討で、[]が安定性に影響を及ぼさないことが示されている。

機構は、申請者の回答及び提出された資料は妥当なものであり、国内申請用安定性試験にブラケット法を適用したこと及び製剤の選択について特段の問題はないと考える。

機構は、以上の回答を了承し、本剤及び原薬であるアムロジピンの品質について特段の問題は見られないと判断した。また、アトルバスタチンのMFに基づく審査の結果、原薬であるアトルバスタチンの品質についても特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

本申請に当たり、新たな試験は実施されていないが、既承認申請時に提出された試験成績及び本申請の根拠とされた臨床試験成績に基づき、新たな非臨床試験を実施しないことの妥当性が説明された。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

アムロジピン及びアトルバスタチンのそれぞれ既承認時に検討された薬理作用（アムロジピン及びアトルバスタチン既承認時資料ホ項参照）から、作用機序の違いを踏まえると、両薬が併用（配合）されたときに、薬力学的な相互作用が生じるとは考え難い。また、高血圧症と高コレステロール血症を併発した患者を対象に、アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与による薬力学的相互作用を検討した海外臨床試験において、臨床上問題となる相互作用は認められなかった（「4. (iii) <提出された資料の概略> (4) 海外第Ⅲ相臨床試験」参照）。

以上より、アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与による効力を裏付ける試験を新たに実施する必要はないと判断した。

<審査の概要>

機構は、以下のように考える。アムロジピンとアトルバスタチン併用時の薬理試験は実施されていないものの、両薬物の薬理作用の標的が異なること、臨床試験において薬理学的に問題となるような薬力学的及び薬物動態学的相互作用は認められなかったこと（「4. (ii) 臨床薬物動態の概要」及び「4. (iii) <審査の概要> (3) 有効性」参照）、及び本剤の配合意義は臨床試験により示されたと考えられること（「4. (iii) <審査の概要> (2) 配合意義について」参照）から、本申請に当たり新たに試験を実施しなかったことが臨床上大きな問題になる可能性は低いと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

健康成人にアムロジピン錠 1.25～5mg 単回経口投与したときのアムロジピンの薬物動態は線形を示し、最高血漿中濃度到達時間（以下、 T_{max} ）はいずれの投与量においても約 7～8 時間と吸収は緩徐であり、消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）は 33～40 時間と長く、一方、アトルバスタチン錠 5～40mg 単回経口投与時のアトルバスタチンの最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、AUC）は投与量に比例して増加し、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ は同様であった。アムロジピンとアトルバスタチンとの薬物相互作用試験において、臨床上問題となる相互作用はない

ことが示唆されたことから（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) アムロジピンとアトルバスタチンの薬物相互作用試験」参照）、両薬物が互いの吸収に影響する可能性は低いと考えられる。

(2) 分布

アムロジピン及びアトルバスタチンのヒト血漿蛋白結合率はともに 95%以上であり、アルブミンが主要な結合蛋白である。国内申請含量のうち最高用量である N5/L10mg 錠を健康成人に単回経口投与したときのアムロジピン及びアトルバスタチンの C_{max} （算術平均値）は、それぞれ 3.63 及び 3.61ng/mL であり（「4. (i) <提出された資料の概略> (2) 1) 本剤 N5/L10mg 錠を単回投与したときの食事の影響」参照）、臨床での血漿中濃度付近で蛋白結合の置換による遊離型分率の変化が生じる可能性は低いと考えられる。また、本剤は経口剤であり、両薬物とも分布容積が大きいことから、临床上重要な蛋白結合における相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

(3) 代謝

アムロジピン及びアトルバスタチンは、ともに主として CYP3A4 によって代謝され、両薬物ともにラット薬物代謝酵素の誘導は認められていない。アトルバスタチンでは、臨床での非結合型アトルバスタチン濃度より高濃度で CYP3A4 のわずかな阻害が認められているのみであること、及び薬物相互作用試験で両薬物の薬物動態に大きな影響は認められなかったことから、両薬物の主たる消失機構である CYP3A4 による代謝において、両薬物が相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

(4) 排泄

ヒトにおいてアムロジピンは主に尿中に、アトルバスタチンは主に糞中に排泄され、(1) で示したように、薬物相互作用試験において、临床上問題となる相互作用はないことが示唆されていることから、両薬物が互いの排泄に影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。

以上 (1) ~ (4) より、アムロジピン及びアトルバスタチンの併用投与による非臨床薬物動態試験の実施は不要と判断した。

<審査の概要>

機構は、申請者の説明は概ね妥当であり、臨床試験において薬物動態学的相互作用が認められなかったこと（「4. (ii) 臨床薬物動態の概要」参照）から、本申請に当たり新たに試験を実施しなかったことが临床上大きな問題になる可能性は低いと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

アムロジピンとアトルバスタチンはその作用機序が異なるだけでなく、それぞれの一般毒性試験にて観察された毒性所見から毒性学的標的臓器も異なっていることが確認されており、これらの非臨床試験からは両薬剤が互いに強力な薬物相互作用を示すことを示唆する成績は得られてい

ない（アムロジピン及びアトルバスタチン既承認時資料ホ項、二項参照）。

また、アムロジピン及びアトルバスタチンの併用投与による、薬力学的相互作用を検討した海外臨床試験及び薬物動態学的相互作用を検討した臨床薬理試験において、臨床上問題となる相互作用は認められていない（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) アムロジピンとアトルバスタチンの薬物相互作用試験」及び「4. (iii) <提出された資料の概略> (4) 海外第Ⅲ相臨床試験」参照）。更に広範囲な臨床試験及び市販後の有害事象報告に基づく安全性データから、アムロジピンとアトルバスタチンを併用したときの有害事象は、各有効成分の安全性プロファイルを反映したものであり、併用による発現頻度の増加、重症度の増悪は認められず、本剤の安全性プロファイルもアムロジピン又はアトルバスタチン投与時の安全性プロファイルと同様であると判断した（CTD2.7.4 参照）。

以上のことより、それぞれの薬剤で既に明らかとなっている毒性学的特徴とは異なる新たな所見が発現する、又は既知の毒性が増強される可能性は極めて低いことが予測されることから、動物における両薬剤の併用投与による毒性試験の実施は不要と判断した。

<審査の概要>

機構は、アムロジピン及びアトルバスタチンの毒性プロファイルは、各単剤の承認申請時に実施された毒性試験から明らかになっていること、臨床試験で薬物動態学的相互作用は認められていないこと（「4. (ii) 臨床薬物動態の概要」参照）、両薬剤をヒトで単独及び併用投与した使用実績が豊富であること、及び本申請に当たって実施された国内外の臨床試験において認められた有害事象は、両薬剤による有害事象から想定可能な範囲を超えていないと考えられること等を考慮して、新たな毒性試験の実施は必要ないと判断した申請者の説明は受け入れ可能であると考えられる。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験成績として、本剤（国内申請製剤）と国内市販製剤のアムロジピン錠及びアトルバスタチン錠併用の BE 試験が 4 試験（国内 1 試験、海外 3 試験）、本剤（開発用錠剤）と海外市販製剤のアムロジピン錠及びアトルバスタチン錠併用の BE 試験（海外 2 試験）、本剤投与時における日本人健康成人男性及び海外健康成人を対象とした食事の影響試験（海外 2 試験）等の成績が申請時に提出された。また、申請後に、日本人健康成人を対象に N5/L10mg 錠の食事の影響試験（N2.5/L5mg 錠の単回投与試験を含む）が新たに実施され、試験成績が追加提出された。以下に主な試験の概略を示す。

(1) 製剤間での BE

1) 本剤 N5/L10mg 錠^{注1)} と国内市販製剤 N5mg+L10mg との BE 試験（A3841031 試験、添付資料 5.3.1.2-1）

注1) 本剤 1 錠中のアムロジピン及びアトルバスタチンの含有量の表示は、N5/L10mg 錠のように記載した。なお、アムロジピンとアトルバスタチンを併用とした場合はアムロジピン+アトルバスタチンの組み合わせとして N5mg+L10mg と示した。

シンガポール在住のアジア人健康成人男性 55 例（うち、日本人 3 例）に、本剤 N5/L10mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L10mg を、2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間：14 日以上）にて空腹時にそれぞれ単回経口投与した。

本剤及び併用投与時のアムロジピンの C_{max} は、それぞれ 2.95 ± 0.66 （算術平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び 2.85 ± 0.63 ng/mL、投与 0 時間から最終サンプリング時間 (t) までの AUC（以下、 AUC_t ）はそれぞれ 129 ± 31.9 及び 129 ± 34.8 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比（本剤/併用、以下同様）は、それぞれ 1.034 [90%信頼区間：0.999～1.070、以下同様] 及び 1.003 [0.977～1.031] であった。また、本剤及び併用投与時のアトルバスタチンの C_{max} はそれぞれ 3.70 ± 1.91 及び 3.32 ± 1.60 ng/mL、 AUC_t はそれぞれ 23.6 ± 8.00 及び 23.7 ± 7.86 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 1.093 [0.970～1.232] 及び 1.001 [0.967～1.037] であった。

以上より、本剤 N5/L10mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L10mg は生物学的に同等であると判断された。

2) 本剤 N5/L5mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L5mg との BE 試験 (A3841055 試験、添付資料 5.3.1.2-2)

日本在住の日本人健康成人男性 39 例に、本剤 N5/L5mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L5mg を、2 群 4 期クロスオーバー法（休薬期間：14 日以上）にて空腹時にそれぞれ単回経口投与した。

本剤及び併用投与時のアムロジピンの C_{max} は、それぞれ 3.39 ± 0.70 及び 3.41 ± 0.72 ng/mL、 AUC_t はそれぞれ 130 ± 33.5 及び 130 ± 35.9 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 0.994 [0.964～1.024] 及び 0.997 [0.972～1.022] であった。また、本剤及び併用投与時のアトルバスタチンの C_{max} はそれぞれ 1.52 ± 0.79 及び 1.50 ± 0.76 ng/mL、 AUC_t はそれぞれ 9.93 ± 5.47 及び 9.71 ± 4.88 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 1.009 [0.933～1.091] 及び 1.016 [0.978～1.056] であった。

以上より、本剤 N5/L5mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L5mg は生物学的に同等であると判断された。

3) 本剤 N2.5/L5mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L5mg との BE 試験 (A3841056 試験、添付資料 5.3.1.2-3)

シンガポール在住のアジア人健康成人男性 36 例に、本剤 N2.5/L5mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L5mg を、2 群 4 期クロスオーバー法（休薬期間：14 日以上）にて空腹時にそれぞれ単回経口投与した。

本剤及び併用投与時のアムロジピンの C_{max} は、それぞれ 1.31 ± 0.33 及び 1.34 ± 0.35 ng/mL、 AUC_t はそれぞれ 53.7 ± 16.5 及び 54.7 ± 17.2 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 0.976 [0.937～1.017] 及び 0.987 [0.940～1.036] であった。また、本剤及び併用投与時のアトルバスタチンの C_{max} はそれぞれ 1.50 ± 0.57 及び 1.78 ± 0.92 ng/mL、 AUC_t はそれぞれ 12.4 ± 4.77 及び 12.4 ± 4.65 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 0.896 [0.821～0.978] 及び 1.001 [0.949～1.056] であった。

以上より、本剤 N2.5/L5mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L5mg は生物学的に同等であると判断された。

4) 本剤 N2.5/L10mg 錠と国内市販製剤の N2.5mg+L10mg との BE 試験 (A3841057 試験、添付資料 5.3.1.2-4)

シンガポール在住のアジア人健康成人男性 40 例に、本剤 N2.5/L10mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L10mg を、2 群 4 期クロスオーバー法 (休薬期間: 14 日以上) にて、空腹時にそれぞれ単回経口投与した。

本剤及び併用投与時のアムロジピンの C_{max} は、それぞれ 1.21 ± 0.26 及び 1.22 ± 0.28 ng/mL、 AUC_t はそれぞれ 52.5 ± 14.6 及び 55.1 ± 16.8 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 0.993 [$0.962 \sim 1.025$] 及び 0.959 [$0.928 \sim 0.990$] であった。また、本剤及び併用投与時のアトルバスタチンの C_{max} はそれぞれ 3.58 ± 1.29 及び 4.04 ± 1.79 ng/mL、 AUC_t はそれぞれ 26.2 ± 8.35 及び 26.7 ± 9.00 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_t の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 0.920 [$0.848 \sim 0.998$] 及び 0.994 [$0.957 \sim 1.033$] であった。

以上より、本剤 N2.5/L10mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L10mg は生物学的に同等であると判断された。

(2) 食事の影響

1) 本剤 N5/L10mg 錠を単回投与したときの食事の影響 (A3841060 試験、添付資料 5.3.1.1-3)

日本在住の日本人健康成人男性 16 例に、本剤 N5/L10mg を 2 群 2 期クロスオーバー法 (休薬期間: 14 日以上) にて空腹時及び食後にそれぞれ単回経口投与した。

空腹時及び食後投与時のアムロジピンの C_{max} はそれぞれ 3.15 ± 0.55 (算術平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 3.63 ± 0.84 ng/mL、投与 0 時間から無限大時間までの AUC (以下、 $AUC_{0-\infty}$) はそれぞれ 148 ± 39.1 及び 172 ± 47.5 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均値の比 (食後/空腹時) は、それぞれ 1.143 [90%信頼区間: $1.051 \sim 1.242$ 、以下同様] 及び 1.166 [$1.051 \sim 1.292$] であった。また、空腹時及び食後投与時の T_{max} はそれぞれ 6.6 ± 1.0 及び 5.6 ± 2.5 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 43.2 ± 6.6 及び 42.8 ± 9.8 時間であった。

空腹時及び食後投与時のアトルバスタチンの C_{max} はそれぞれ 3.61 ± 1.54 及び 2.26 ± 1.29 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 26.9 ± 12.2 及び 28.4 ± 12.4 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 0.594 [$0.414 \sim 0.853$] 及び 0.978 [$0.833 \sim 1.148$] であった。また、空腹時及び食後投与時の T_{max} はそれぞれ 1.0 ± 0.7 及び 2.3 ± 1.6 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 11.0 ± 3.6 及び 11.0 ± 3.5 時間であった。

また、空腹時及び食後投与時のアトルバスタチンの活性代謝物である *o*-ヒドロキシ体の C_{max} はそれぞれ 1.57 ± 0.94 及び 1.42 ± 0.70 ng/mL、投与 0 時間から最終検出可能時点までの AUC (以下、 AUC_{0-last}) はそれぞれ 21.4 ± 10.7 及び 19.9 ± 8.87 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_{0-last} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 0.948 [$0.752 \sim 1.195$] 及び 0.937 [$0.845 \sim 1.040$] であった。また、空腹時及び食後投与時の T_{max} はそれぞれ 2.6 ± 2.8 及び 4.0 ± 2.0 時間であった。なお、*o*-ヒドロキシ体では消失相の特定が困難であり、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が過半数の被験者で算出されなかったことから統計量の算出は行われなかった。

以上より、本剤 N5/L10mg 錠を健康成人に単回経口投与したとき、アムロジピンの薬物動態に食事による大きな影響は認められなかったが、アトルバスタチンでは、食事により C_{max} の

低下及び T_{max} の遅延が認められた。また、*o*-ヒドロキシ体の T_{max} は未変化体と同様に食後投与時でやや遅延がみられたが、 C_{max} 及び AUC_{0-last} には食事の影響は認められなかった。

2) 本剤 N5/L20mg 錠を単回投与したときの食事の影響 (A3841033 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

英国在住の日本人健康成人男性 10 例に、本剤 N5/L20mg (今回申請していない含量規格) を 2 群 2 期クロスオーバー法 (休薬期間: 14 日以上) にて空腹時及び食後にそれぞれ単回経口投与した。

空腹時及び食後投与時のアムロジピンの C_{max} はそれぞれ 2.80 ± 0.58 (算術平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 2.95 ± 0.54 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 139 ± 54.1 及び 147 ± 49.1 ng \cdot h/mL であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均値の比 (食後/空腹時) は、それぞれ 1.062 [0.960~1.174] 及び 1.085 [0.984~1.197] であった。また、空腹時及び食後投与時の T_{max} はそれぞれ 7.4 ± 1.4 及び 7.2 ± 2.5 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 39.5 ± 4.8 及び 41.1 ± 7.8 時間であった。

空腹時及び食後投与時のアトルバスタチンの C_{max} はそれぞれ 8.62 ± 3.53 及び 3.52 ± 1.29 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 42.5 ± 17.0 及び 30.5 ± 11.8 ng \cdot h/mL であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 0.414 [0.286~0.599] 及び 0.718 [0.627~0.822] であった。また、空腹時及び食後投与時の T_{max} はそれぞれ 1.5 ± 1.7 及び 3.7 ± 2.3 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.5 ± 1.4 及び 6.1 ± 1.3 時間であった。

また、空腹時及び食後投与時のアトルバスタチンの活性代謝物である *o*-ヒドロキシ体の C_{max} はそれぞれ 4.13 ± 1.48 及び 3.03 ± 1.18 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 47.6 ± 13.0 及び 36.9 ± 11.8 ng \cdot h/mL であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 0.720 [0.563~0.920] 及び 0.757 [0.626~0.916] であった。また、空腹時及び食後投与時の T_{max} はそれぞれ 1.9 ± 1.5 及び 4.3 ± 1.8 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 8.7 ± 2.5 及び 8.5 ± 2.1 時間であった。

以上より、本剤 N5/L20mg 錠を健康成人に単回経口投与したとき、アムロジピンの薬物動態に食事による影響は認められなかったが、アトルバスタチンでは、AUC に大きな影響は認められなかったものの、 C_{max} の低下及び T_{max} の遅延が認められた。

(ii) 臨床薬物動態の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

新たな資料は提出されていない。

(2) 日本人健康成人における薬物動態

1) 本剤 N2.5/L10mg 錠及び N5/L20mg 錠単回投与時の薬物動態 (A3841033 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

英国在住の日本人健康成人男性 20 例に、本剤 N2.5/L10mg 錠及び N5/L20mg 錠 (今回申請されていない含量規格) を、2 群 3 期クロスオーバー法 (休薬期間: 14 日以上) にて空腹時に単回経口投与した。

本剤 N2.5/L10mg 錠及び N5/L20mg 錠投与時のアムロジピンの C_{max} は、それぞれ 1.47 ± 0.26 (算術平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 2.89 ± 0.53 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 69.4 ± 18.6 及び 138 ± 29.8 ng \cdot h/mL であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均値の比 (N5/L20mg 投与/N2.5

/L10mg 投与) はそれぞれ 1.97 及び 2.02 であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。本剤投与時のアムロジピンの T_{max} は 7.0~7.3 時間、 $t_{1/2}$ は 42~43 時間であり、投与量に依存せず同様の値を示した。

本剤 N2.5/L10mg 錠及び N5/L20mg 錠投与時のアトルバスタチンの C_{max} は、それぞれ 3.09 ± 1.31 及び 7.66 ± 3.28 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 18.0 ± 5.49 及び 38.1 ± 11.6 ng·h/mL であり、*o*-ヒドロキシ体の C_{max} は 1.49 ± 1.08 及び 3.96 ± 2.24 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 22.0 ± 11.2 及び 48.0 ± 23.9 ng·h/mL であった。アトルバスタチン及び *o*-ヒドロキシ体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、いずれもほぼ投与量に比例して増加した。本剤投与時のアトルバスタチン及び *o*-ヒドロキシ体の T_{max} は、それぞれ 1.3 及び 2.4~3.7 時間、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.1 及び 9.7~9.9 時間であり、投与量に依存しなかった。

2) 本剤 N2.5/L5mg 錠単回投与時の薬物動態 (A3841060 試験、添付資料 5.3.1.1-3)

日本在住の日本人健康成人男性 16 例に、本剤 N2.5/L5mg 錠を空腹時に単回経口投与した。

本剤 N2.5/L5mg 錠投与時のアムロジピンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 1.46 ± 0.35 (算術平均値±標準偏差、以下同様) ng/mL 及び 71.0 ± 20.3 ng·h/mL であり、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.3 ± 1.2 時間及び 43.5 ± 10.6 時間であった。アトルバスタチン及び *o*-ヒドロキシ体の C_{max} はそれぞれ 1.42 ± 0.71 及び 0.57 ± 0.30 ng/mL、 AUC_{0-last} はそれぞれ 9.51 ± 4.77 及び 9.11 ± 4.67 ng·hr/mL であり、 T_{max} はそれぞれ 1.0 及び 5.5 時間であった。

(3) アムロジピンとアトルバスタチンの薬物相互作用試験

1) 単回投与試験 (A0531029 試験、添付資料 5.3.2.2-2)

欧米人健康成人男性 25 例に、N10mg、L80mg 及び N10mg+L80mg を、3 群 3 期クロスオーバー法 (休薬期間: 14 日) にて空腹時にそれぞれ単回経口投与した。なお、アムロジピンの薬物動態は、1 例中止のため 24 例で評価した。

アムロジピン単独及びアトルバスタチン併用投与時におけるアムロジピンの C_{max} は、それぞれ 5.57 ± 1.65 (算術平均値±標準偏差、以下同様) 及び 5.57 ± 1.67 ng/mL、 AUC_{0-last} はそれぞれ 259 ± 90.0 及び 252 ± 93.4 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_{0-last} の調整済み幾何平均値の比 (併用/単独、以下同様) は、0.994 [90%信頼区間: 0.933~1.060、以下同様] 及び 0.968 [0.907~1.034] であった。また、アムロジピンの T_{max} は 9.2 時間、 $t_{1/2}$ は 40~41 時間であり、単独及び併用投与時で同様の値を示した。

アトルバスタチン単独及びアムロジピン併用投与時におけるアトルバスタチンの C_{max} は、それぞれ 23.8 ± 15.6 及び 20.9 ± 13.4 ng/mL、 AUC_{0-last} はそれぞれ 123 ± 72.4 及び 141 ± 72.8 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_{0-last} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 0.911 [0.803~1.035] 及び 1.181 [1.090~1.280] であった。また、アトルバスタチンの T_{max} は 1.3~1.5 時間、 $t_{1/2}$ は 7~8 時間であり、単独及び併用投与時で同様の値を示した。

アトルバスタチン単独及びアムロジピン併用投与時におけるアトルバスタチンの活性代謝物 *o*-ヒドロキシ体の C_{max} は、それぞれ 28.3 ± 13.2 及び 19.5 ± 8.9 ng/mL、 AUC_{0-last} はそれぞれ 161 ± 54.9 及び 148 ± 52.0 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC_{0-last} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 0.695 [0.609~0.793] 及び 0.923 [0.857~0.995] であった。*o*-ヒドロキシ体の T_{max} は 1.3~1.7 時間、 $t_{1/2}$ は 9~10 時間であった。

以上より、アトルバスタチンはアムロジピンの薬物動態に影響せず、アムロジピンはアトル

バスタチンの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。

2) 反復投与試験 (053-019 試験、添付資料 5.3.2.2-1)

欧米人健康成人男性16例を対象に、N10mg+L80mg及びL80mgを、2期クロスオーバー法（休薬期間：14日間）にて1日1回8日間反復経口投与した。血漿検体中のアトルバスタチンの生物学的活性を酵素（HMG-CoA還元酵素）阻害アッセイを用いて測定し（検量線範囲：0.36～16ng/mL）、アトルバスタチンとアトルバスタチン代謝物を含むアトルバスタチン等価物濃度が検討された。

N10mg+L80mg及びL80mg投与時の血漿中アトルバスタチン等価物濃度の C_{max} は、それぞれ 131 ± 55.5 （算術平均値±標準偏差、以下同様）及び 129 ± 62.3 ng/mL、 AUC_{0-last} はそれぞれ $1,120\pm 395$ 及び 987 ± 428 ng·h/mLであった。 C_{max} 及び AUC_{0-last} の調整済み幾何平均値の比（N10mg+L80mg/L80mg）は、それぞれ1.047 [95%信頼区間：0.836～1.312、以下同様] 及び1.155 (0.982～1.359) であった。なお、アトルバスタチン等価物濃度の T_{max} は2.0～2.4時間であった。

3) アムロジピンとアトルバスタチンの母集団薬物動態解析 (A3841012-POP-PK、添付資料 5.3.3.5-1)

高血圧症と高LDL-C血症を併発する欧米人患者に、本剤（N5/L10mg、N10/L10mg、N5/L20mg、N10/L20mg、N5/L40mg、N10/L40mg、N5/L80mg 及び N10/L80mg）を1日1回52週間投与し、第38週、第38～52週、第52週の来院日におけるアムロジピン及びアトルバスタチンの血漿中濃度が測定され、母集団薬物動態解析が行われた。本剤の開始用量は、血圧及びLDL-Cの両ベースライン値とスクリーニング・組入れ時の降圧薬及び抗高脂血症薬使用状況に基づいて決定され、血圧及びLDL-Cの目標値に対する達成状況に基づき、治験医師の判断で第6、10、12、14、26、38週の来院時に増量可能とされた。なお、いずれの来院時においても、血漿中濃度は少なくとも同用量の本剤を1週間以上服薬した後に測定された。

D-Optimal 薬物動態サンプリングデザイン

来院の時期	投与後経過時間 (h)		
	スケジュール A	スケジュール B	スケジュール C
PK 来院 1	0～0.25	0～1	-1.0～0
	0.25～1.0	1.0～2.5	0.25～0.5
PK 来院 2	1.5～3.0	0.5～2.5	0～2.0
	3.0～6.0	2.5～6.0	2.0～6.0
PK 来院 3	5.0～8.0	6.0～12.0	4.0～12.0

来院1～3は、それぞれ第38週、第38～52週、第52週の来院日

アトルバスタチンの母集団薬物動態の解析対象患者は、計369例（男性168例、女性201例）で平均年齢61.7歳（最小値～最大値：24～83歳、以下同様）、平均体重90.5kg（46～164kg）、平均身長170.1cm（142～197cm）、平均BMI（Body Mass Index）31.2（18.1～50.7）、平均体表面積 $2.0\text{kg}/\text{m}^2$ （ $1.4\sim 2.8\text{kg}/\text{m}^2$ ）であった。また、ベースライン時のクレアチニン・クリアランス平均値 $103.7\text{mL}/\text{min}$ （ $34.7\sim 150\text{mL}/\text{min}$ ）、アルブミン平均値 $4.3\text{g}/\text{dL}$ （ $3.2\sim 6\text{g}/\text{dL}$ ）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）平均値 $23.8\text{IU}/\text{L}$ （ $9\sim 151\text{IU}/\text{L}$ ）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）平均値 $24.4\text{IU}/\text{L}$ （ $0.9\sim 85\text{IU}/\text{L}$ ）、総ビリルビン

平均値 0.5mg/dL (0.2~1.5mg/dL) であった。なお、本剤の投与量の内訳は N5/L10mg 60 例、N10/L10mg 52 例、N5/L20mg 62 例、N10/L20mg 45 例、N5/L40mg 60 例、N10/L40mg 48 例、N5/L80mg 15 例及び N10/L80mg 27 例であった。アトルバスタチンの母集団薬物動態は、1,447 点の測定値を用いて解析され、中心コンパートメントからの一次吸収過程と一次消失過程を用いた 2 コンパートメントモデルによって、最も良く表された。アトルバスタチンの薬物動態に影響を及ぼす変動要因として、上記の患者背景(ただし、投与量はアムロジピンのみの投与量)が検討された。その結果、アトルバスタチンの薬物動態に影響を及ぼす共変量は、クリアランス (以下、CL/F) 及び中心コンパートメントの分布容積 (以下、V2/F) への体重の影響、並びに相対バイオアベイラビリティ (以下、F1) への年齢の影響であった。なお、吸収速度定数 (以下、Ka) へのアトルバスタチンの投与量の影響は、基本モデルに組み込んだ。最終モデルは以下のとおりである。

$$CL/F (L/h) = 283 \times (\text{体重}/70)^{0.75}$$

$$V2/F (L) = 272 \times (\text{体重}/70)$$

$$Q/F(L/h)=81.9$$

$$V3/F(L)=1500$$

$$Ka (1/h) = 0.0799 + \text{投与量} \times 0.0432$$

$$F1=(\text{年齢}/65)^{0.834}$$

ただし、Q/F はコンパートメント間クリアランス、V3/F は末梢コンパートメントの分布容積を示す。

最終モデルに基づきベジアン法により推定された個々の患者の薬物動態パラメータを用いて、アムロジピンの投与量がアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響が評価された。その結果、アムロジピン 5mg 投与時及び 10mg 投与時のアトルバスタチンの CL/F 推定値は 293 (平均値、以下同様) 及び 281L/h、Ka 推定値は 0.0746 及び 0.08641h⁻¹、また、アムロジピン 5mg 投与時に対するアムロジピン 10mg 投与時の F1 は 1.03 倍であった。

アムロジピンの母集団薬物動態の解析対象患者は、計 366 例 (男性 167 例、女性 199 例) で、年齢、体重、身長、BMI 及び体表面積の平均値並びに最小値及び最大値は、アトルバスタチンの母集団薬物動態の解析対象患者と同じであった。また、ベースライン時のクレアチニン・クリアランス平均値は 103.8mL/min (34.7~150mL/min) であり、アルブミン、AST、ALT、総ビリルビンの平均値並びに最小値及び最大値は、アトルバスタチンの母集団薬物動態の解析対象患者と同じであり、本剤の投与量の内訳は、N5/L10mg 59 例、N10/L10mg 52 例、N5/L20mg 61 例、N10/L20mg 48 例、N5/L40mg 60 例、N10/L40mg 46 例、N5/L80mg 14 例及び N10/L80mg 26 例であった。アムロジピンの母集団薬物動態は、1,513 点の測定値を用いて解析され、一次吸収過程と一次消失過程を用いた 1 コンパートメントモデルによって、最もよく表された。アムロジピンの薬物動態に影響を及ぼす変動要因として、上記の患者背景(ただし、投与量はアトルバスタチンのみの投与量)が検討された。その結果、アムロジピンの薬物動態に影響を及ぼす共変量は、CL/F への年齢及び体重の影響が認められた。最終モデルは以下のとおりである。

$$CL/F (L/h) = 23.4 \times (\text{年齢}/65)^{-0.398} \times (\text{体重}/70)^{0.276}$$

$$V/F(L)=595$$

$$Ka(1/h)=0.0916$$

ただし、V/Fは分布容積を示す。

最終モデルに基づきベジアン法により推定された個々の患者の薬物動態パラメータを用いて、アトルバスタチンの投与量がアムロジピンの薬物動態に及ぼす影響が評価された。その結果、アトルバスタチン10~80mg投与時のアムロジピンのCL/F推定値は22.2~24.4L/h、Ka推定値は0.0816~0.104h⁻¹、また、アトルバスタチン10mg投与時に対するアトルバスタチン20~80mg投与時のF1は0.984~1.07倍であった。

以上より、アムロジピン及びアトルバスタチンの投与量が、お互いの薬物動態パラメータに及ぼす影響は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 製剤間のBEについて

今回申請された4含量規格の配合剤と各単剤の国内市販製剤とのBE試験のうち、日本人を対象に実施された試験はA3841055試験(本剤N5/L5mg錠とN5mg+L5mgのBE試験)のみであり、他の試験(A3841031、A3841056、A3841057試験)は、日本人が含まれない、あるいはほとんど含まれないアジア人を対象に実施されていたこと、及びN5/L5mg錠以外の3含量規格の国内申請製剤のうち、日本人とアジア人の薬物動態の比較が可能な製剤はN2.5/L10mg錠のみであり、日本人とアジア人の薬物動態における民族差の検討が十分に行われたとは言い難いことから、申請時に提出された試験成績のみでは、アジア人を対象に実施されたBE試験成績を利用することの妥当性を判断する根拠は不十分であると機構は判断した。機構は、N5/L10mgは国内外の臨床試験で共通して用いられた用量であり、国内外の比較を行う上で当該用量の薬物動態データは有用であると考えられること、更に本邦で最も使用される用量の組合せであり、申請製剤の中で最も有効成分の含有量が多いことを踏まえ、海外で実施されたBE試験成績を利用するには、日本人健康成人を対象としたN5/L10mg錠とN5mg+L10mgのBE試験を実施し、その結果を踏まえた説明が必要と考え、BE試験を実施することについて申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。日本人(A3841033、A3841055及びA3841031試験)及びアジア人(A3841031、A3841056及びA3841057試験)に本剤あるいは各単剤併用を単回経口投与したとき、アムロジピンの薬物動態に民族差はなく、アトルバスタチンの薬物動態には大きな個体間差が認められたものの、C_{max}及びAUCの実測値の範囲は類似しており、個体間差を上回る大きな民族差はないと考えた。しかしながら、機構の見解を踏まえ、日本人健康成人を対象に、N5/L10mg錠単回投与時の薬物動態に対する食事の影響、及びN2.5/L5mg錠の空腹時単回投与時の薬物動態試験を実施し(A3841060試験)、当該試験で得られたN5/L10mg錠及びN2.5/L5mg錠の薬物動態を、N5/L10mg錠(A3841031試験)、N2.5/L5mg錠(A3841056試験)のBE試験で得られたアジア人における空腹時単回投与時の薬物動態と比較し、より詳細に民族差を検討することとした。

・アムロジピンの薬物動態の比較

アムロジピン2.5mgを含む本剤(N2.5/L5mg錠及びN2.5/L10mg錠)を用いた日本人(A3841060及びA3841033試験)及びアジア人(A3841056及びA3841057試験)におけるアムロジピンの薬物動態、並びにアムロジピン5mgを含む本剤(N5/L5mg錠及びN5/L10mg錠)を用いた日本人(A3841055及びA3841060試験)及びアジア人(A3841031試験)におけるアムロジピンの薬物動態を比較した。

アムロジピン 2.5mg を含む本剤を単回経口投与したときの日本人及びアジア人におけるアムロジピンの C_{max} (幾何平均値) は、それぞれ 1.41~1.45ng/mL 及び 1.18~1.26ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値) はそれぞれ 67.2~68.0ng·h/mL 及び 63.1~65.8ng·h/mL であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比 (日本人/アジア人) は、それぞれ 1.171 [90%信頼区間: 1.085~1.265、以下同様] 及び 1.045 [0.950~1.150] であった。

アムロジピン 5mg を含む本剤を単回経口投与したときの日本人及びアジア人におけるアムロジピンの C_{max} は、それぞれ 3.10~3.31ng/mL (A3841031 試験の日本人 3 例では、3.07ng/mL) 及び 2.87ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 142~147ng·h/mL (A3841031 試験の日本人 3 例では、135ng·h/mL) 及び 145ng·h/mL であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比 (日本人/アジア人) は、それぞれ 1.130 [1.058~1.206] 及び 1.004 [0.922~1.095] であった。

また、アムロジピンの T_{max} 及び $t_{1/2}$ (算術平均値、以下同様) は、それぞれ日本人で 6.0~7.3 時間及び 41~44 時間、アジア人で 7.5~8.4 時間及び 39~43 時間であり、含量規格及び投与量に依存せず、両民族で同様の値を示した。

以上の成績から、日本人およびアジア人に本配合剤を単回経口投与したときのアムロジピンの薬物動態に民族差は認められなかった。

・アトルバスタチンの薬物動態の比較

アトルバスタチン 5mg を含む本剤 (N2.5/L5mg 錠及び N5/L5mg 錠) を用いた日本人 (A3841060 及び A3841055 試験) 及びアジア人 (A3841056 試験) におけるアトルバスタチンの薬物動態、並びにアトルバスタチン 10mg を含む本剤 (N2.5/L10mg 錠及び N5/L10mg 錠) を用いた日本人 (A3841033 及び A3841060 試験) 及びアジア人 (A3841031 及び A3841057 試験) におけるアトルバスタチンの薬物動態を比較した。

アトルバスタチン 5mg を含む本剤を単回経口投与したときの日本人及びアジア人におけるアトルバスタチンの C_{max} (幾何平均値) は、それぞれ 1.28~1.34ng/mL 及び 1.40ng/mL、 AUC_t (幾何平均値) はそれぞれ 8.84~8.85ng·h/mL 及び 11.5ng·h/mL であった。 C_{max} 及び AUC_t の比 (日本人/アジア人) は、それぞれ 0.939 [0.809~1.090] 及び 0.765 [0.659~0.889] であった。

アトルバスタチン 10mg を含む本剤を単回経口投与したときの日本人及びアジア人におけるアトルバスタチンの C_{max} は、それぞれ 2.83~3.24ng/mL (A3841031 試験の日本人 3 例では、5.07ng/mL) 及び 3.18~3.31ng/mL、 AUC_{0-12h} (血漿中濃度分析法の定量下限値が試験間で異なり、最終検出可能時間が投与後 12 時間の被験者が多かったため、アトルバスタチンの AUC の比較に用いた) は、それぞれ 11.2~12.6ng·h/mL (A3841031 試験の日本人 3 例では、16.1ng·h/mL) 及び 14.3~16.7ng·h/mL であった。 C_{max} 及び AUC_{0-12h} の比 (日本人/アジア人) は、それぞれ 0.956 [0.829~1.103] 及び 0.772 [0.690~0.864] であった。アトルバスタチンの薬物動態 (C_{max} 、 AUC_t あるいは AUC_{0-12h}) の変動係数 (標準偏差/算術平均値×100%、以下同様) は、日本人で 32.3~55.1% (A3841031 試験の日本人 3 例では 23.7~43.6%)、アジア人で 32.3~51.7% であり、含量規格にかかわらず両民族で大きな個体間変動が認められた。アトルバスタチン 5mg あるいは 10mg を含む本剤いずれの含量規格においても、 C_{max} 及び AUC の範囲は両民族で大部分が重なっていた。アトルバスタチンの T_{max} (算術平均値) は、日本人で 0.9~1.3 時間、アジア人で 1.1~1.3 時間であり、投与量に依存せず、両民族で速やかに吸収されることが示された。

以上の成績から、日本人及びアジア人に本剤を単回経口投与したときのアトルバスタチンの薬物動態には大きな個体間変動が認められ、個体間差を上回る大きな民族差は認められなかった。

以上の検討により、N5/L5mg 錠以外の 3 含量規格においても民族差は認められなかったことから、日本人を対象とした N5/L10mg 錠と各単剤併用との BE 試験を実施しなくとも、主にアジア人を対象とした BE 試験成績に基づき、本申請における本剤と各単剤併用との BE の評価は可能と考えた。

機構は、外国人を対象に実施されたヒト BE 試験データを利用するにあたり、民族的要因として、胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が BE に影響する可能性がないか検討し、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。pH 6.8、50rpm (パドル法) の条件下で本剤の溶出試験を実施した結果、今回申請した 4 含量規格のいずれにおいても、試験製剤 (本剤) と標準製剤 (アムロジピン錠又はアトルバスタチン錠 (国内市販製剤)) の平均溶出率の間に、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号、以下、BE ガイドライン) にて定義される「著しい差」^{注 2)} は認められなかったことから、胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が、本剤の BE 試験成績に大きな影響を及ぼすことはなく、外国人を対象としたヒト BE 試験成績を使用できると考える。

機構は、以下のように考える。今回申請された 4 含量規格の配合剤のうち、日本人健康成人を対象として各単剤との BE が示された製剤は N5/L5mg 錠しかなく、他の 3 含量規格の BE は、アジア人健康成人を対象とした BE 試験で示している。これらの試験成績を利用するために、日本人とアジア人におけるアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の比 (日本人/アジア人) 及びその 90%信頼区間を比較した結果、アムロジピンの薬物動態に民族差は認められず、アトルバスタチンの C_{max} についても大きな差は認められなかった。一方、日本人のアトルバスタチンの AUC については、L5mg と L10mg を含有する製剤のそれぞれ薬物動態パラメータの比 (日本人/アジア人) 及び比の 90%信頼区間から、アジア人と比較して低下傾向が認められたものの、アトルバスタチンの含有量によらずその程度 (AUC の比) は同様であったこと、及び変動係数で示された個体間変動は同様であったことから、アジア人で示された BE は、日本人でも示されるものと考え。また、pH6.8 の条件下で実施された溶出試験の結果、本剤と標準製剤からのアムロジピン及びアトルバスタチンの溶出率に、BE ガイドラインに示す「著しい差」は認められなかったものの、胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が BE 試験に及ぼす影響を検討するために、機構は、その他の pH における溶出試験成績の提出を求めた。それらの成績及び専門協議での議論を踏まえ、アジア人で実施された BE 試験成績の受け入れの可否について、最終的に判断したい。

(2) 薬物動態学的相互作用について

機構は、アムロジピンとアトルバスタチン間の薬物動態学的相互作用について以下のように考

注 2) 次の①、②のいずれかを意味する。①溶出の早い方の製剤の平均溶出率が 80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が 50%以下の場合。また、溶出の速い方の製剤の平均溶出率が 15 分で 85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して 60%以下の場合、②いずれの製剤も規定時間内(=6 時間)に平均溶出率が 80%に達せず、規定された試験時間の最終時間において溶出の遅い方の製剤の平均溶出率が他方の平均溶出率の 60%以下の場合。

える。海外臨床試験においてアムロジピン 10mg とアトルバスタチン 80mg の単独及び併用投与により薬物動態学的相互作用が検討され、アトルバスタチンの AUC_{0-last} の調整済み幾何平均値の比（併用/単独）の 90%信頼区間（1.09~1.28）が 0.80~1.25 の範囲をわずかに超えたものの、アトルバスタチン 80mg の薬理作用にアムロジピン併用投与による影響はみられていないこと、本剤 8 種の含量規格製剤を用いて実施されたアムロジピンとアトルバスタチンの母集団薬物動態解析の結果、アムロジピンとアトルバスタチンの投与量が、お互いの薬物動態パラメータに及ぼす影響は認められなかったこと、国内申請含量規格は海外臨床試験に用いられた投与量よりも低用量の組合せであることを踏まえると、国内申請含量規格で、これらの試験で認められた薬物動態上の相互作用を超える影響が発現することは考えにくいとする申請者の薬物動態の観点からの説明は概ね理解できる。しかしながら、海外で患者を対象に実施された A3841003 試験において、国内申請規格の高用量同士の組合せであるアムロジピン 5mg とアトルバスタチン 10mg の併用投与群のベースラインからの LDL-C 変化率は、アトルバスタチン単剤投与群と比較して有意に大きな値を示し、更に A3841001 試験においても同様の結果を示していることから、薬力学的相互作用については更に検討する必要がある（「4 (iii) <審査の概要> (3) 有効性について」参照）。

(3) 食事の影響について

機構は、N5/L10mg 錠投与時の食事の影響試験（A3841060 試験）では、アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ は食事による影響を受けなかったのに対し、N5/L20mg 錠投与時の食事の影響試験（A3841033 試験）では食後投与時の $AUC_{0-\infty}$ は空腹時の 71.8%（90%信頼区間：62.7~82.2）と低下傾向にあったことから、他の含量規格製剤における食事の影響を再度考察し、臨床上の影響の有無について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A3841033 試験では、アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ に変動がみられたものの、食後投与が規定された国内第Ⅲ相試験では N5/L20mg 錠と同じ配合比（1:4）である N2.5/L10mg を投与したときの LDL-C 変化率（-42.4%）は、食事の影響をほとんど受けなかった N5/L10mg 投与時（-40.6%）と比べても減弱する傾向が認められず（最小二乗平均の差：1.9%）、両群の LDL-C 変化率と L10mg 単剤投与時（アトルバスタチン既承認時試験）の LDL-C 変化率（-38.4~-39.6%）と比較しても大きな違いは認められなかった（平均変化率の差の絶対値：1.0~4.0%）。したがって、N5/L20mg の食事の影響試験で認められたアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ の低下傾向が、仮に N2.5/L10mg 投与時でみられたとしても、臨床上への影響は小さいと考える。

また、国内第Ⅲ相試験の N2.5/L5mg 群及び N5/L5mg 群でも同様の検討を行った結果、両群間の LDL-C 変化率の最小二乗平均の差は 2.9%、両群と L5mg 単剤投与時（アトルバスタチン既承認時試験）の LDL-C 変化率の差の絶対値は 0.8~5.3%であり、いずれも大きな違いは認められなかった。したがって、N2.5/L5mg 及び N5/L5mg 投与時において、仮に配合比の違いにより、食後投与時のアトルバスタチンの AUC が変動したとしても、臨床上への影響は小さいと考える。

以上のことから、国内申請用錠剤 4 含量規格いずれにおいても、アトルバスタチン単剤と同様に、アトルバスタチンの薬物動態に対する食事の影響が及ぼす臨床上への影響は小さいと考える。

機構は、以上の説明を了承した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、第 I 相試験 11 試験（国内 2 試験、海外 9 試験）、海外第 III 相試験 11 試験の成績が提出され、参考資料として、海外第 I 相試験 6 試験、海外第 IV 相試験 1 試験の成績が提出された。また、申請後に、上述した N5/L10mg 錠の食事の影響試験（N2.5/L5mg 錠の単回投与試験を含む）及び国内第 III 相試験 1 試験が新たに実施され、試験成績が追加提出された。以下に提出された主な資料の概略を示す（BE 及び薬物動態については「4. (i) 生物薬剤学の概要」及び「4. (ii) 臨床薬物動態の概要」参照）。

(1) 国内第 I 相臨床試験

1) 本剤 N5/L5mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L5mg との BE 試験（A3841055 試験、添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 20■■年■■月～■■月）

健康成人男性 42 例を対象に、本剤 N5/L5mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L5mg を空腹時に単回投与する 2 群 4 期クロスオーバー非盲検試験（休薬期間：14 日以上）が実施され、N5/L5mg 錠と N5mg+L5mg の BE、及び本剤（併用）投与時の安全性が検討された。なお、本剤投与期に 1 例、併用投与期に 2 例が、同意を撤回して治験を中止した。本剤投与期及び併用投与期の各 41 例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤投与期に 11/41 例 14 件、併用投与期に 11/41 例 17 件認められ、主な有害事象（いずれかの投与期で 2 例以上）は、頭痛（本剤：4 例、併用：4 例、以下同順）、傾眠（2 例、0 例）、下痢（0 例、3 例）及び咽喉頭不快感（0 例、2 例）であった。臨床検査（血液一般検査、尿検査）では、本剤投与期に 8/41 例、併用投与期に 6/41 例に臨床検査値異常が認められ、主な臨床検査値異常（いずれかの投与期で 2 例以上）は、尿潜血陽性（5 例、3 例）、好酸球増加（3 例、2 例）及び単球増加（2 例、0 例）であった。収縮期血圧（以下、SBP）90mmHg 未満及び拡張期血圧（以下、DBP）50mmHg 未満が散見されたが、これらの血圧変化に関連すると思われる有害事象は認められなかった。

2) 本剤 N5/L10mg 錠の食事の影響及び N2.5/L5mg 錠単回投与試験（A3841060 試験、添付資料 5.3.1.1-3、実施期間 20■■年■■月～■■月）

健康成人男性 32 例を対象に、本剤 N5/L10mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験（休薬期間：14 日以上、コホート I、16 例）、及び本剤 N2.5/L5mg 錠を空腹時に単回経口投与する非盲検試験（コホート II、16 例）が実施され、食後及び空腹時における本剤 N5/L10mg 錠の薬物動態、空腹時における N2.5/L5mg 錠の薬物動態、並びに本剤投与時の安全性が検討された。なお、全例が治験を完了し、安全性解析集団とされた。

有害事象は、コホート I の空腹時投与で 1/16 例 2 件（頭痛、鼻出血）、食後投与で 1/16 例 1 件（頭痛）認められ、いずれも軽度であった。コホート II では 1/16 例 1 件（傾眠）認められた。いずれのコホートにおいても、臨床検査値、血圧及び脈拍数の変化に臨床上問題となるものはみられなかった。

(2) 海外第 I 相臨床試験

1) 日本人食事の影響試験（A3841033 試験、添付資料 5.3.1.1-1、実施期間 20■■年■■月～■■月）

英国在住の日本人健康成人男性 21 例を対象として、本剤 N2.5/L10mg 錠及び N5/L20mg 錠を空腹時にそれぞれ単回投与する 2 群 3 期クロスオーバー非盲検試験（休薬期間：14 日以上）、並びに日本人健康成人男性 11 例を対象として、本剤 N5/L20mg 錠を空腹時及び食後にそれぞれ単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験（休薬期間：14 日以上）が実施され、食後及び空腹時における本剤の薬物動態の評価、並びにアムロジピンとアトルバスタチンを併用したときの安全性及び忍容性が検討された。なお、2 群 2 期クロスオーバー試験において、1 例がプロトコル逸脱により 2 期目の治験薬投与が行われなかった。

2 群 3 期クロスオーバー試験における有害事象は、N2.5/L10mg 錠投与期に 15/21 例 27 件、N5/L20mg 錠投与期に 14/21 例 23 件認められ、主な有害事象（いずれかの投与期で 2 例以上）は、鼻漏（N2.5/L10mg 錠：4 例、N5/L20mg 錠：2 例、以下同順）、疲労（3 例、2 例）、咽喉頭疼痛（3 例、0 例）、傾眠（2 例、7 例）及び頭痛（2 例、4 例）であった。また、N5/L20mg 錠を投与した 2 群 2 期クロスオーバー試験における有害事象は、空腹時で 5/11 例 7 件、食後で 5/10 例 9 件認められ、いずれかの投与期で 2 例以上みられた事象はなく、疲労、筋痛、浮動性めまい、傾眠及び鼻漏が両投与期において各 1 例みられた。臨床検査値に、臨床的に問題となるものはみられなかった。

2) 本剤 N5/L10mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L10mg との BE 試験 (A3841031 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月～月)

シンガポール在住のアジア人健康成人男性 56 例（うち日本人 3 例）を対象に、本剤 N5/L10mg 錠と国内市販製剤 N5mg+L10mg を空腹時にそれぞれ単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー非盲検試験（休薬期間：14 日以上）が実施され、N5/L10mg 錠と N5mg+L10mg の BE、並びに本剤（併用）投与時の安全性が検討された。なお、併用投与期に、1 例が個人的理由により治験を中止した。

有害事象は、本剤投与期に 23/56 例 25 件、併用投与期に 21/55 例 30 件認められた。主な有害事象（いずれかの投与期で 2 例以上）は、血管穿刺部位内出血（本剤：8 例、併用：13 例、以下同順）、上気道感染（4 例、0 例）、頭痛及び接触性皮膚炎（2 例、2 例）、浮動性めまい（1 例、2 例）並びに潮紅（0 例、2 例）であった。本剤投与期に 11/35 例、併用投与期に 10/27 例に臨床検査値異常が認められ、主な臨床検査値異常（いずれかの投与期で 2 例以上）は、尿中血陽性（6 例、1 例）、好塩基球（%）増加及び好酸球（%）増加（2 例、4 例）並びに単球（%）増加（2 例、1 例）であった。

3) 本剤 N2.5/L5mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L5mg との BE 試験 (A3841056 試験、添付資料 5.3.1.2-3、実施期間 20 年 月～月)

シンガポール在住のアジア人健康成人男性 42 例を対象に、本剤 N2.5/L5mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L5mg を空腹時にそれぞれ単回投与する 2 群 4 期クロスオーバー非盲検試験（休薬期間：14 日以上）が実施され、N2.5/L5mg 錠と N2.5mg+L5mg の BE、並びに本剤（併用）投与時の安全性が検討された。なお、41 例に本剤もしくは国内市販製剤が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤投与期に 15/41 例 19 件、併用投与期に 11/41 例 11 件認められた。主な有害事象（いずれかの投与期で 2 例以上）は、上気道感染（本剤：4 例、併用：2 例、以下同順）、

カテーテル留置部位内血腫（2例、2例）及び発熱（2例、0例）であった。本剤投与期に6/40例、併用投与期に6/40例に臨床検査値異常が認められ、主な臨床検査値異常（いずれかの投与期で2例以上）は、尿潜血陽性（2例、2例）であった。

4) 本剤 N2.5/L10mg 錠と国内市販製剤の N2.5mg+L10mg との BE 試験 (A3841057 試験、添付資料 5.3.1.2-4、実施期間 2007 年 9 月～2008 年 4 月)

シンガポール在住のアジア人健康成人男性 42 例（うち、ナイジェリア人 2 例含む）を対象に、本剤 N2.5/L10mg 錠と国内市販製剤 N2.5mg+L10mg を空腹時にそれぞれ単回投与する 2 群 4 期クロスオーバー非盲検試験（休薬期間：14 日以上）が実施され、N2.5/L10mg 錠と N2.5mg+L10mg の BE、並びに本剤（併用）投与時の安全性が検討された。なお、2 例が同意撤回及び選択基準違反のため治験を中止したが、いずれの症例も 1 投与期を完了したため、全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤投与期に 12/42 例 24 件、併用投与期に 11/42 例 15 件認められた。主な有害事象（いずれかの投与期で 2 例以上）は、頭痛（本剤：3 例、併用：2 例、以下同順）、カテーテル留置部位内血腫（3 例、1 例）、上気道感染（3 例、0 例）、血管穿刺部位血腫（2 例、4 例）、鼓腸（2 例、1 例）及び下痢（2 例、0 例）であった。本剤投与期に 2/42 例、併用投与期に 6/42 例に臨床検査値異常が認められ、主な臨床検査値異常（いずれかの投与期で 2 例以上）は、クレアチニンキナーゼ（以下、CK）増加（2 例、1 例）及び好酸球増加（0 例、2 例）であった。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (A3841058 試験、添付資料 5.3.5.2-10、実施期間 2007 年 9 月～2008 年 4 月)

日本人高血圧症・高 LDL コレステロール血症併発患者（20 歳以上 80 歳未満、目標症例数 160 例：各群 40 例）を対象に、無作為化非盲検比較試験が国内 20 施設で実施され、本剤の有効性及び安全性が検討された。6 週間の食事観察期後、8 週間の治療期が設定され、治療期に本剤 N2.5/L5mg、N2.5/L10mg、N5/L5mg 又は N5/L10mg が 1 日 1 回原則として朝食後に経口投与された。

主な組入れ基準は、降圧薬を服用していない場合は SBP が 140mmHg 以上 180mmHg 未満の患者、脂質異常症治療薬^{注3)}を服用していない場合は LDL-C 値が 140mg/dL 以上 250mg/dL 未満、かつ、トリグリセリド（以下、TG）値が 400mg/dL 未満の患者とした。降圧薬又は脂質異常症治療薬を服用している場合は SBP 又は LDL-C 値の基準を設けず、降圧薬は治療期開始 4 週間前に、脂質異常症治療薬は治療期開始 6 週間前に投薬を中止することとした。食事観察期に組み入れられた 301 例のうち、治療期への移行基準（食事観察期終了 1 週間前及び食事観察期終了時の SBP が連続して 140mmHg 以上 180mmHg 未満かつその間の変動が±10mmHg 以内、食事観察期終了 2 週間前及び 1 週間前の LDL-C 値が連続して 140mg/dL 以上 250mg/dL 未満かつその間の変動が±15%以内、更に TG 値が 400mg/dL 未満）を満たした 165 例（N2.5/L5mg 群 43 例、N2.5/L10mg 群 41 例、N5/L5mg 群 41 例、N5/L10mg 群 40 例）全例が治験薬の投与を受け、有効性（FAS：Full Analysis Set）及び安全性の解析対象集団とされた。

注3) HMG-CoA 還元酵素阻害薬、陰イオン交換樹脂、プロブコール、フィブラート系、ニコチン酸誘導体、イコサペント酸エチル、植物ステロール、ナイアシン、サイリウム等

有効性の主要評価項目である、8週時のトラフ時SBPのベースラインからの変化量及びLDL-Cのベースラインからの変化率は下表のとおりであった。

表：SBP変化量及びLDL-C変化率

	N2.5/L5mg 群 (N=43)	N2.5/L10mg 群 (N=41)	N5/L5mg 群 (N=41)	N5/L10mg 群 (N=40)
SBP変化量 (mmHg) ^{a)}	-16.6 [-19.8, -13.3]	-15.9 [-19.3, -12.6]	-21.8 [-25.1, -18.4]	-18.9 [-22.3, -15.5]
LDL-C変化率 (%) ^{b)}	-37.2 [-40.2, -34.3]	-42.5 [-45.5, -39.5]	-34.3 [-37.3, -31.3]	-40.6 [-43.6, -37.6]

数値：最小二乗平均、括弧内：95%信頼区間、ベースライン：-1週と0週の測定値の平均

a) SBPのベースライン値を共変量、アムロジピンの用量、アトルバスタチンの用量、アムロジピンの用量とアトルバスタチンの用量の交互作用を要因とした共分散分析。

b) LDL-Cのベースライン値を共変量、アムロジピンの用量、アトルバスタチンの用量、アムロジピンの用量とアトルバスタチンの用量の交互作用を要因とした共分散分析。

8週時の測定値が欠測である場合には、直前の測定値により補完した (Last Observation Carried Forward : LOCF)。

安全性について、有害事象発現割合は、N2.5/L5mg群で41.9% (18/43例)、N2.5/L10mg群で39.0% (16/41例)、N5/L5mg群で41.5% (17/41例)、及びN5/L10mg群で40.0% (16/40例)であった。いずれかの群で4%以上認められた有害事象は、下表のとおりであった。

表：いずれかの群で4%以上認められた有害事象

	N2.5/L5mg 群 (N=43)	N2.5/L10mg 群 (N=41)	N5/L5mg 群 (N=41)	N5/L10mg 群 (N=40)
鼻咽頭炎	6 (14.0)	3 (7.3)	5 (12.2)	7 (17.5)
四肢痛	0 (0.0)	2 (4.9)	1 (2.4)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	1 (2.5)
悪心	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)

例数 (%)

有害事象による投与中止例はN2.5/L5mg群1/43例 (腹部膨満)、N2.5/L10mg群2/41例 (悪心・血圧上昇・頭痛、片頭痛)、N5/L5mg群1/41例 (浮動性めまい)、N5/L10mg群1/40例 (不眠症)であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象が発現した被験者は2例 (転倒・頭部裂傷、転倒・左橈尺骨遠位端骨折)認められたが、いずれも治験薬の投与前に発現したため、当該被験者は治験薬の無作為割付け前に治験を中止した。臨床検査値のベースラインから最終検査時までの変化量 (中央値) は、脂質 (総コレステロール (以下、TC)、高比重リポ蛋白コレステロール (以下、HDL-C)、LDL-C 及び TG) を除き、臨床的に重要な変化は認められなかった。主な臨床検査値異常として、TG増加がN2.5/L5mg群7/43例 (16.3%)、N2.5/L10mg群7/41例 (17.1%)、N5/L5mg群5/41例 (12.2%)、N5/L10mg群8/40例 (20.0%)、尿潜血陽性がN2.5/L5mg群3/43例 (7.0%)、N2.5/L10mg群8/41例 (19.5%)、N5/L5mg群5/41例 (12.2%)、N5/L10mg群4/40例 (10.0%)、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ (以下、 γ -GTP)増加がN2.5/L5mg群2/43例 (4.7%)、N2.5/L10mg群2/41例 (4.9%)、N5/L5mg群2/41例 (4.9%)、N5/L10mg群4/40例 (10.0%)に認められた。治験薬投与後に異常値を呈したほとんどの被験者では、ベース

ライン値が既に基準範囲外であった。

(4) 海外第Ⅲ相臨床試験

1) プラセボ対照試験 (A3841001 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 2001 年 2 月～2002 年 11 月)

外国人高血圧症・高脂血症併発患者 (18～75 歳、目標症例数は 1,000 例 (各群 250 例)) を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が海外 171 施設で実施され、本剤の有効性及び安全性が検討された。8 週間の二重盲検試験期間が設定され、試験期間中 N5mg、L10mg の単独及び併用又はそのプラセボのいずれかが 1 日 1 回経口投与された。なお、本試験の目標症例数は 1,000 例とされたが、試験実施中に組入れの遅れ等の管理上の理由により目標症例数を 800 例 (各群 200 例) と変更された。

主な組入れ基準は、下表に示す冠動脈疾患 (以下、CHD) 発症リスク分類のグループ I～III のいずれかの基準を満たす、高血圧症と高脂血症を併発する患者とされた。848 例に治験薬が割り付けられ、そのうち 847 例 (N5mg+L10mg 群: 207 例、L10mg 群: 200 例、N5mg 群: 201 例、プラセボ群: 239 例) が治験薬を少なくとも 1 回服用し、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち 841 例 (N5mg+L10mg 群: 205 例、L10mg 群 199 例、N5mg 群: 199 例、プラセボ群: 238 例) が主要な有効性解析対象集団 (ITT 集団: Intent-To Treat) とされた。投与中止例は 68 例 (N5mg+L10mg 群: 16 例、L10mg 群: 15 例、N5mg 群: 14 例、プラセボ群: 23 例) で、そのうち有害事象による中止例は 23 例であった。

表: 心血管リスクグループの定義

	グループ I	グループ II	グループ III
空腹時 LDL-C	161～250mg/dL	131～250mg/dL	101～250mg/dL
血圧 ^{a)}	SBP 140～179mmHg 及び (又は) DBP 90～109mmHg	SBP 140～179mmHg 及び (又は) DBP 90～109mmHg	SBP 130～159mmHg 及び (又は) DBP 85～99mmHg
その他の心血管リスクファクター	該当せず ^{b)}	CHD と糖尿病 (以下、DM) を除く心血管リスクファクターがある	CHD、DM 又はその他のアテローム性動脈硬化疾患がある

a) 無作為化前 7～14 日間の各来院時に得られた測定値の平均値。

b) グループ I の被験者で、ネガティブリスクファクター (例えば HDL-C が 60mg/dL 以上) を有する被験者も組み入れた。

有効性の主要評価項目である最終評価時の National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (以下、NCEP ATPIII) の LDL-C 目標値及び The 6th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (以下、JNC VI) の血圧目標値を達成した被験者の割合を下表に示す。

表: 二重盲検試験の最終評価時に NCEP ATPIII 及び JNCVI の目標値を達成した被験者

主要評価項目	N 5mg+L 10mg	L 10mg	N 5mg	プラセボ	N 5mg+L 10mg vs. L 10mg	N 5mg+L 10mg vs. N 5mg
NCEP ATPIII の目標値を達成した被験者						
n/N (%)	165/201 (82.1)	151/193 (78.2)	24/193 (12.4)	15/229 (6.6)	—	—

目標値を達成した被験者の割合の差 [95%信頼区間]	—	—	—	—	3.85 [-4.02, 11.72]	69.7 [62.60, 76.71]
p 値 ^{a)}	—	—	—	—	0.225	<0.001
JNCVIの目標値を達成した被験者						
n/N (%)	104/204 (51.0)	64/198 (32.3)	107/198 (54.0)	70/236 (29.7)	—	—
目標値を達成した被験者の割合の差 [95%信頼区間]	—	—	—	—	18.7 [9.20, 28.12]	-3.06 [-12.8, 6.70]
p 値 ^{a)}	—	—	—	—	<0.001	0.520

N：目標値達成の有無を評価した被験者数、n：目標値を達成した被験者数

a) 心血管リスクグループ（I、II及びIII）を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

最終評価時測定値は、8週間の二重盲検試験期間中に得られたベースライン以外の最終測定値とした。

血圧への影響は、N5mg+L10mg 群及び L10mg 群の最終評価時におけるベースライン値（導入期に測定した全ての測定値の平均値）からの SBP の変化量が、それぞれ-12.7±0.8mmHg（最小二乗平均±標準誤差、以下同様）及び-5.9±0.8mmHg、両群の差は-6.71 [95%信頼区間：-8.85,-4.58、以下同様] であり、N5mg+L10mg 群で有意に大きかった（ $p<0.001$ ：アムロジピンの用量、アトルバスタチンの用量、アムロジピンの用量とアトルバスタチンの用量の交互作用を説明変数、ベースライン値を共変量とした共分散分析、以下同様）。また、N5mg+L10mg 群及び L10mg 群の DBP の変化量は、それぞれ-8.2±0.5mmHg 及び-4.2±0.5mmHg、両群の差は-4.04 [-5.35,-2.72] であり、N5mg+L10mg 群が有意に大きかった（ $p<0.001$ ）。一方、N5mg 群のベースライン値からの SBP 及び DBP の変化量は、それぞれ-14.3±0.8mmHg 及び -8.9±0.5mmHg、N5mg+L10mg 群と N5mg 群の差はそれぞれ 1.70 [-0.44,3.83] 及び 0.74 [-0.57,2.05] であり、有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.120$ 及び $p=0.268$ ）。

脂質濃度への影響は、N5mg+L10mg 群及び N5mg 群のベースライン値からの LDL-C の変化率がそれぞれ-37.2±0.9%及び-1.8±0.9%、両群の差は-35.4 [-37.8,-33.0] であり、N5mg+L10mg 群が有意に大きかった（ $p<0.001$ ）。また、L10mg 群のベースライン値からの LDL-C の変化率は-33.9±0.9%、N5mg+L10mg 群と L10mg 群の差は-3.35 [-5.77,-0.93] であり、N5mg+L10mg 群が有意に大きかった（ $p=0.007$ ）。

安全性について、有害事象発現割合は、N5mg+L10mg 群で 50.2%（104/207 例）、L10mg 群で 52.0%（104/200 例）、N5mg 群で 50.7%（102/201 例）、プラセボ群で 52.3%（125/239 例）であった。いずれかの群において発現割合が 2%以上であった有害事象は、下表の通りであった。

表：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象

	N 5mg+L 10mg (N=207)	L 10mg (N=200)	N 5mg (N=201)	プラセボ (N=239)
気道感染	15 (7.2)	12 (6.0)	17 (8.5)	17 (7.1)
頭痛	14 (6.8)	20 (10.0)	14 (7.0)	24 (10.0)
末梢性浮腫	11 (5.3)	1 (0.5)	11 (5.5)	5 (2.1)
筋痛	10 (4.8)	5 (2.5)	5 (2.5)	5 (2.1)
事故による外傷	8 (3.9)	5 (2.5)	3 (1.5)	6 (2.5)
無力症	7 (3.4)	8 (4.0)	6 (3.0)	11 (4.6)
副鼻腔炎	6 (2.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (0.8)

鼓腸	5 (2.4)	6 (3.0)	3 (1.5)	6 (2.5)
疼痛	5 (2.4)	4 (2.0)	5 (2.5)	5 (2.1)
便秘	4 (1.9)	7 (3.5)	4 (2.0)	2 (0.8)
浮動性めまい	4 (1.9)	6 (3.0)	9 (4.5)	15 (6.3)
関節痛	4 (1.9)	3 (1.5)	9 (4.5)	8 (3.3)
悪心	4 (1.9)	3 (1.5)	7 (3.5)	10 (4.2)
腹痛	4 (1.9)	3 (1.5)	6 (3.0)	6 (2.5)
消化不良	4 (1.9)	3 (1.5)	5 (2.5)	1 (0.4)
下痢	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	10 (4.2)
インフルエンザ症候群	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)	6 (2.5)
背部痛	1 (0.5)	7 (3.5)	4 (2.0)	10 (4.2)
鼻炎	1 (0.5)	5 (2.5)	3 (1.5)	5 (2.1)
動悸	0 (0.0)	4 (2.0)	3 (1.5)	2 (0.8)
ほてり	0 (0.0)	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

例数 (%)

有害事象による投与中止例は、N5mg+L10mg 群で 6/207 例、L10mg 群で 5/200 例、N5mg 群で 3/201 例、プラセボ群で 9/239 例であった。また、重篤な有害事象が発現した被験者は、N5mg+L10mg 群で 2/207 例（小腸閉塞及び黒色腫）、L10mg 群で 2/200 例（前庭神経炎及びウイルス性髄膜炎）、N5mg 群で 2/201 例（血管迷走神経性反応及び胃食道逆流性疾患）、プラセボ群で 6/239 例（心房細動・肺塞栓症、不安定狭心症、事故による転倒、詳細不明の心血管障害、脊椎すべり症、心筋梗塞・冠動脈狭窄）であった。本試験期間中に報告された全ての重篤な有害事象は、治験薬との因果関係は否定された。なお、転帰が死亡であった詳細不明の心血管障害以外は、いずれも回復した。

2) プラセボ対照試験 (A3841003 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 2002 年 3 月～2003 年 3 月)

外国人高血圧症・高脂血症併発患者（18～75 歳、目標症例数 1,500 例：各群 100 例）を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が海外 250 施設で実施され、アムロジピンとアトルバスタチンを併用したときの有効性及び安全性が検討された。8 週間の二重盲検試験期間が設定され、試験期間中 N5mg、N10mg、L10mg、L20mg、L40mg、L80mg の単独及び併用又はプラセボのいずれかが 1 日 1 回経口投与された。

主な組入れ基準は、上記 1) とほぼ同様であったが、グループ I～III の空腹時 LDL-C の基準値はそれぞれ 190～250mg/dL、160～250mg/dL、130～250mg/dL とされた。1,660 例に治験薬が割り付けられ、全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、1,654 例が主要な有効性解析対象集団（ITT 集団）とされた。

有効性の主要評価項目の一つである LDL-C 低下効果（最終評価時におけるベースライン値（導入期に測定した全ての測定値の平均値）からの LDL-C 変化率、以下同様）について、アムロジピンの用量、アトルバスタチンの用量、アムロジピンの用量とアトルバスタチンの用量の交互作用を説明変数、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた比較が、閉検定手順により行われた。初めに、アムロジピン及びアトルバスタチンの用量は問わず、アトルバスタチン投与群とアトルバスタチン未投与群を比較した結果、有意なアトルバスタチンの

LDL-C 低下効果が認められた ($p<0.001$)。次に、アムロジピンの用量は問わず、アトルバスタチンの用量別に併用群とアムロジピン単独群を比較した結果、全ての用量で有意なアトルバスタチンの LDL-C 低下効果が認められた (80mg : $p<0.001$ 、40mg : $p<0.001$ 、20mg : $p<0.001$ 、10mg : $p<0.001$)。次に、併用群の 8 群それぞれを、同用量のアムロジピン単独群と比較した結果、LDL-C 低下効果は、アムロジピン単独群より併用群で有意に大きかった (下表参照)。

表：併用群における LDL-C 低下効果

パラメータ/記述統計量		アトルバスタチン				
		0mg	10mg	20mg	40mg	80mg
アムロジピン 0mg	変化率 (%) ^{a)}	-1.2±1.4 (N=111)	-33.5±1.4 (N=111)	-39.5±1.4 (N=111)	-43.1±1.4 (N=111)	-47.0±1.4 (N=110)
アムロジピン 5mg	変化率 (%) ^{a)}	-0.1±1.4 (N=110)	-39.0±1.4 (N=110)	-42.2±1.4 (N=111)	-44.9±1.4 (N=109)	-48.2±1.4 (N=111)
	p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	変化率の差 [95%信頼区間]	—	-38.9 [-42.9, -34.9]	-42.2 [-46.2, -38.2]	-44.8 [-48.8, -40.8]	-48.2 [-52.2, -44.2]
アムロジピン 10mg	変化率 (%) ^{a)}	-2.6±1.4 (N=109)	-36.6±1.5 (N=108)	-38.6±1.4 (N=110)	-43.2±1.4 (N=111)	-49.2±1.4 (N=111)
	p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	変化率の差 [95%信頼区間]	—	-34.0 [-38.1, -30.0]	-36.0 [-40.0, -32.0]	-40.6 [-44.6, -36.7]	-46.6 [-50.6, -42.6]

N : 症例数

a) 最小二乗平均±標準誤差

最終評価時測定値は、8 週間の二重盲検試験期間中に得られたベースライン以外の最終測定値とした。

もう一方の主要評価項目である SBP 低下効果 (最終評価時におけるベースライン値からの SBP の変化量、以下同様) について、LDL-C 低下効果と同様の方法により解析が行われた。初めに、アムロジピン及びアトルバスタチンの用量は問わず、アムロジピン投与群とアムロジピン未投与群を比較した結果、有意なアムロジピンの SBP 低下効果が認められた ($p<0.001$)。次に、アトルバスタチンの用量は問わず、アムロジピンの用量別にアムロジピン+アトルバスタチン群とアトルバスタチン単独群を比較した結果、全ての用量で有意なアムロジピンの SBP 低下効果が認められた (10mg : $p<0.001$ 、5mg : $p<0.001$)。次に、アムロジピン+アトルバスタチン群の 8 群それぞれを、同用量のアトルバスタチン単独群と比較した結果、SBP 低下効果は、アトルバスタチン単独群より併用群で有意に大きかった (下表参照)。

表：併用群における SBP 低下効果

パラメータ/記述統計量		アトルバスタチン				
		0mg	10mg	20mg	40mg	80mg
アムロジピン 0mg	変化量 (mmHg) ^{a)}	-2.9±1.1 (N=111)	-4.3±1.1 (N=111)	-6.1±1.1 (N=111)	-6.2±1.1 (N=111)	-6.6±1.1 (N=110)
アムロジピン 5mg	変化量 (mmHg) ^{a)}	-12.6±1.1 (N=110)	-13.6±1.1 (N=110)	-15.3±1.1 (N=111)	-12.8±1.1 (N=109)	-12.6±1.1 (N=111)
	p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	変化量の差 [95%信頼区間]	—	-9.3 [-12.3, -6.3]	-9.2 [-12.2, -6.2]	-6.6 [-9.7, -3.6]	-6.0 [-9.0, -3.0]

アムロジピン 10mg	変化量 (mmHg) ^{a)}	-16.5±1.1 (N=109)	-15.9±1.1 (N=108)	-16.0±1.1 (N=110)	-16.5±1.1 (N=111)	-17.5±1.1 (N=111)
	p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	変化量の差 [95%信頼区間]	—	-11.6 [-14.6, -8.5]	-9.9 [-12.9, -6.8]	-10.3 [-13.3, -7.2]	-11.0 [-14.0, -7.9]

N : 症例数

a) 最小二乗平均±標準誤差

最終評価時測定値は、8 週間の二重盲検試験期間中に得られたベースライン以外の最終測定値とした。

副次解析であるアトルバスタチンの LDL-C 低下効果に対するアムロジピンの影響について、同様の解析が行われた。初めに、アトルバスタチンの用量は問わず、アムロジピンの用量別にアムロジピン+アトルバスタチン群とアトルバスタチン単独群を比較した結果、アムロジピン 5mg 併用群とアトルバスタチン単独群の間には有意差が認められたが (p=0.006)、アムロジピン 10mg 併用群とアトルバスタチン単独群の間には有意差が認められなかった (p=0.250)。次に、アムロジピン 5mg 併用群の 4 群それぞれを、同用量のアトルバスタチン単独群と比較した結果、N5mg+L10mg 群の LDL-C 変化率 (-39.0%) は、L10mg 単独群の変化率 (-33.5%) よりも有意に大きかった (p=0.007)。しかし、その他の群では、LDL-C 低下効果に有意差は認められなかった。アムロジピンの SBP 低下効果に対するアトルバスタチンの影響についても同様の解析が行われた。初めに、アムロジピンの用量は問わず、アトルバスタチンの用量別 (高用量群 : 80mg 及び 40mg、低用量群 : 20mg 及び 10mg) にアムロジピン+アトルバスタチン群とアムロジピン単独群を比較した結果、高用量群、低用量群のいずれにおいてもアムロジピン単独群との間で SBP 低下効果に有意差は認められなかった (それぞれ p=0.746, p=0.490)。

安全性について、有害事象を発現した症例数及び有害事象による投与中止例数は下表のとおりである。

表 : 有害事象発現した症例数 (上段) 及び有害事象による投与中止例数 (下段)

	L 0mg	L 10mg	L 20mg	L 40mg	L 80mg
N 0mg	43/111 (38.7)	39/111 (35.1)	40/111 (36.0)	38/111 (34.2)	41/110 (37.3)
	5/111 (4.5)	8/111 (7.2)	2/111 (1.8)	6/111 (5.4)	4/110 (3.6)
N 5mg	35/110 (31.8)	39/111 (35.1)	45/111 (40.5)	41/110 (37.3)	50/111 (45.0)
	3/110 (2.7)	5/111 (4.5)	2/111 (1.8)	7/110 (6.4)	5/111 (4.5)
N 10mg	53/111 (47.7)	46/110 (41.8)	55/110 (50.0)	52/111 (46.8)	46/111 (41.4)
	9/111 (8.1)	7/110 (6.4)	10/110 (9.1)	5/111 (4.5)	9/111 (8.1)

例数 (%)

また、併用群でのアムロジピンの用量別及びアトルバスタチンの用量別で、いずれかの群において発現割合が 2%以上であった有害事象は、下表 1 及び 2 のとおりであった。

表 1 : 併用群でのアムロジピンの用量別有害事象 (発現割合 2%以上)

	N 5mg (N=443)	N 10mg (N=442)	プラセボ (N=443)

有害事象発現例数 (%)		175 (40)	199 (45)	159 (36)
アトルバスタチン (10、20、40、80mg 併用)	末梢性浮腫	20 (4.5)	56 (13)	4 (0.9)
	頭痛	22 (5.0)	25 (5.7)	34 (7.7)
	動悸	3 (0.7)	14 (3.2)	4 (0.9)
	鼻咽頭炎	13 (2.9)	11 (2.5)	14 (2.3)
	便秘	4 (0.9)	11 (2.5)	2 (0.5)
	関節腫脹	1 (0.2)	11 (2.5)	1 (0.2)
	γ-GTP 増加	7 (1.6)	9 (2.0)	6 (1.4)
	浮動性めまい	12 (2.7)	9 (2.0)	5 (1.1)
	下痢	9 (2.0)	8 (1.8)	5 (1.1)
	疲労	9 (2.0)	4 (0.9)	7 (1.6)

表 2：併用群でのアトルバスタチンの用量別有害事象（発現割合 2%以上）

		L 10mg (N=221)	L 20mg (N=221)	L 40mg (N=221)	L 80mg (N=222)	プラセボ (N=221)
有害事象発現例数 (%)		85 (38)	100 (45)	93 (42)	96 (43)	88 (40)
アムロジピ ン (5、10mg 併用)	末梢性浮腫	14 (6.3)	22 (10)	17 (7.7)	23 (10)	25 (11)
	頭痛	11 (5.0)	14 (6.3)	9 (4.1)	13 (5.9)	11 (5.0)
	γ-GTP 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)	10 (4.5)	1 (0.5)
	AST 増加	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	8 (3.6)	1 (0.5)
	ALT 増加	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (3.2)	7 (3.2)	1 (0.5)
	鼻咽頭炎	7 (3.2)	5 (2.3)	5 (2.3)	7 (3.2)	5 (2.3)
	動悸	5 (2.3)	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (2.7)	4 (1.8)
	Al-P 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	6 (2.7)	0 (0.0)
	浮動性めまい	4 (1.8)	3 (1.4)	9 (4.1)	5 (2.3)	6 (2.7)
	便秘	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)	5 (2.3)	3 (1.4)
	下痢	4 (1.8)	5 (2.3)	3 (1.4)	5 (2.3)	2 (0.9)
	上腹部痛	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (2.3)	0 (0.0)
	潮紅	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (2.3)	2 (0.9)
	背部痛	4 (1.8)	2 (0.9)	5 (2.3)	3 (1.4)	3 (1.4)
	筋痛	2 (0.9)	5 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.8)

例数 (%)、Al-P：アルカリフォスファターゼ

併用群で重篤な有害事象が発現した症例は、N5mg+L10mg 群で 3/111 例（アテローム性動脈硬化症の悪化、甲状腺結節、右側鼠径ヘルニア）、N5mg+L20mg 群で 1/111 例（非定型胸痛・体位性低血圧）、N5mg+L40mg 群で 1/110 例（心筋梗塞）、N5mg+L80mg 群で 1/111 例（肋骨骨折・左腕の錯感覚・前額部裂傷・挫傷・自動車事故）、N10mg+L10mg 群で 1/110 例（虚血性大腸炎）、N10mg+L20mg 群で 2/110 例（血尿・排尿躊躇・腎結石、心筋梗塞）、N10mg+L40mg 群で 4/111 例（失神発作・尿路性敗血症、肺炎、類表皮癌、冠動脈疾患の悪化）、N10mg+L80mg 群で 2/111 例（関節障害、腎盂尿管移行部閉塞の悪化・憩室炎）であり、N5mg+L20mg 群の体位性低血圧以外は因果関係が否定された。N5mg+L80mg 群の 1 例の転帰は不明、N10mg+L40mg 群の 1 例（類表皮癌）は未回復であったが、その他の症例は回復した。

臨床検査及び心電図検査では、併用群に予測できない異常値は報告されなかった。

3) 長期投与時における有効性検討試験 (A3841001-EXT 試験、添付資料 5.3.5.2-6、実施期間 2002年10月～2004年8月)

アムロジピンとアトルバスタチンを長期間併用したときの有効性及び安全性を評価する目的で、外国人高血圧症・高脂血症併発患者 (18歳以上) を対象とした、4つの連続する試験 (二重盲検比較試験 (8週間)、単盲検試験 (8週間)、非盲検試験 (12週間)、延長試験 (64週間)) が海外 83 施設で実施された。本試験 (延長試験) では、最初の 12 週間はアムロジピン (5 又は 10mg) とアトルバスタチン (10、20、40 又は 80mg) が併用され、残りの 52 週間は同用量の本剤が 1 日 1 回経口投与された。本試験の適格被験者は、最初の二重盲検試験で無作為に割り付けられ、二重盲検試験、単盲検試験、及び非盲検試験を完了した被験者とされた。

延長試験に組み入れられた 293 例中 292 例に治験薬が投与され、1 例は同意文書に署名したものの治験薬の投与を受けることなく、治験を中止した。治験薬が投与された 292 例全例が、有効性解析対象集団 (ITT 集団) とされた。上記 1) の組入れ時に有効性解析のために行われた被験者のリスク分類 (グループ I～III) は本試験でも変更されなかった。

有効性の主要評価項目である、延長試験のベースライン (非盲検試験の最終来院時) と最終評価時における NCEP ATPIII 及び JNCIV の目標値を達成した被験者の割合を下表に示す。

表：延長試験のベースラインと最終評価時における NCEP ATPIII と JNCVI の目標値を達成した被験者 (心血管リスクグループ別集計)

達成した治療目標値	合計 n/N (%)	グループ I n/N (%)	グループ II n/N (%)	グループ III n/N (%)
延長試験のベースライン				
NCEP ATPIII の目標値	274/291 (94.2)	17/17 (100)	208/213 (97.7)	49/61 (80.3)
JNC VI の目標値	219/292 (75.0)	14/17 (82.4)	170/214 (79.4)	35/61 (57.4)
延長試験の最終評価時				
NCEP ATPIII の目標値	252/292 (86.3)	17/17 (100)	189/214 (88.3)	46/61 (75.4)
JNCVI の目標値	181/286 (63.3)	10/15 (66.7)	145/210 (69.0)	26/61 (42.6)

心血管リスクグループ別の NCEP ATPIII LDL-C 目標値と JNCVI 血圧目標値

グループ I : 160mg/dL 未満と 140/90mmHg 未満

グループ II : 130mg/dL 未満と 140/90mmHg 未満

グループ III : 100mg/dL 未満と 130/85mmHg 未満

N : 目標値達成の有無を評価した ITT 集団、n : 目標値を達成した被験者数

第 64 週を最終評価とし、第 64 週のデータが無効な場合は、延長試験ベースライン後の最終観察を最終評価とした。

延長試験のベースライン及び最終評価時の LDL-C 平均値は、それぞれ 94.1 及び 99.4mg/dL であった。また、ベースライン及び最終評価時の SBP/DBP の平均値は、それぞれ 130/81.3 及び 132/81.0mmHg であった。

安全性について、安全性解析対象集団 292 例のうち 224 例 (76.7%) に有害事象が認められ、発現割合が 4% 以上であった有害事象は、下表のとおりであった。

表：発現割合が4%以上であった有害事象

気道感染	50 (17.1)
末梢性浮腫	46 (15.8)
事故による外傷	31 (10.6)
関節痛	25 (8.6)
背部痛	16 (5.5)
浮動性めまい	16 (5.5)
疼痛	15 (5.1)
腹痛	14 (4.8)
頭痛	14 (4.8)
筋痛	14 (4.8)
CK 増加	13 (4.5)
高血糖	13 (4.5)
副鼻腔炎	12 (4.1)

例数 (%)

有害事象による投与中止例は 13/292 例であり、主な有害事象は末梢性浮腫(6 例)であった。また、重篤な有害事象が発現した被験者は 21/292 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

二重盲検試験のベースラインで臨床検査値が基準値であった被験者に認められた主な臨床検査値異常は、 γ -GTP 増加 3% (8/242 例)、CK 増加 2% (5/238 例)、AST 増加 2% (4/264 例) 及び ALT 増加 2% (4/255 例) であった。なお、CK が基準範囲上限の 10 倍を超えた症例が 1 例認められ、当該症例は二重盲検試験のベースラインでは基準値であったが、治験終了時に異常高値が継続していた。また、CK が基準範囲上限の 5 倍を超えた症例が 1 例認められたが、当該症例は二重盲検試験のベースラインで CK が異常高値であり、治験終了時も異常高値が継続していた。これらの被験者で CK の高値により投与中止とはならなかった。

4) 長期投与時における有効性検討試験 (A3841003-EXT 試験、添付資料 5.3.5.2-7、実施期間 2003 年 3 月～2004 年 7 月)

A3841003 試験 (8 週間の無作為化プラセボ対照二重盲検試験) を完了した外国人高血圧症・高脂血症併発患者 (18～75 歳、目標症例数 1,000 例) を対象に、60 週間の非盲検延長試験が海外 250 施設で実施され、アムロジピンとアトルバスタチンを長期間併用したときの有効性及び安全性が検討された。本試験では、最初の 12 週間はアムロジピン (5 又は 10mg) 及びアトルバスタチン (10、20、40 又は 80mg) が併用され、残りの 48 週間は同用量の本剤が経口投与された。なお、本試験の目標症例数は 1,000 例とされたが、A3841003 試験が進行中に本試験の実施が決定し、延長試験実施手順作成の遅れから多くの被験者がすでに二重盲検試験を終了していたため、延長試験で治験薬を投与した被験者数は 216 例と少なかった。なお、216 例全例が、有効性解析対象集団 (ITT 集団) 及び安全性解析対象集団とされたが、5 例において延長試験中もしくは試験終了後 30 日以内にベースライン後の臨床検査値が得られなかったため、211 例が臨床検査値評価対象とされた。投与中止例は 33/216 例で、主な中止理由は有害事象 (12 例)、脱落 (11 例) 及び臨床検査値異常 (7 例) であった。上記 2) の組入れ時に有効

性解析のために行われた被験者のリスク分類（グループ I～III）は本試験でも変更されなかった。

有効性の主要評価項目である、最終評価時における NCEP ATPⅢの LDL-C 目標値及び JNC VIの血圧目標値を達成した被験者の割合を下表に示す。

表：延長試験のベースライン及び最終評価時に NCEP ATPⅢと JNCVIの両目標値、JNCVIの目標値もしくは NCEP ATPⅢの目標値を達成した被験者（ITT 集団の心血管リスクグループ別集計）

達成した治療目標値	評価時期	合計	グループ I	グループ II	グループ III
NCEP ATPⅢの目標値	延長試験のベースライン	137/212 (64.6)	5/6 (83.3)	85/123 (69.1)	47/83 (56.6)
	最終評価時	144/212 (67.9)	6/6 (100)	96/124 (77.4)	42/82 (51.2)
JNCVIの目標値	延長試験のベースライン	86/214 (40.2)	2/7 (28.6)	59/124 (47.6)	25/83 (30.1)
	最終評価時	124/214 (57.9)	5/7 (71.4)	88/125 (70.4)	31/82 (37.8)
NCEP ATPⅢと JNCVIの両目標値	延長試験のベースライン	60/212 (28.3)	2/6 (33.3)	40/123 (32.5)	18/83 (21.7)
	最終評価時	82/211 (38.9)	4/6 (66.7)	68/124 (54.8)	10/81 (12.3)

目標を達成した被験者数/目標値を評価した ITT 集団 (%)

延長試験のベースラインは二重盲検試験の最終来院時とし、二重盲検試験の 4 週間後以降に治験を中止した被験者は、中止時とした。

第 60 週を最終評価時とし、第 60 週のデータが無効な場合は、延長試験のベースライン後の最終観察を最終評価とした。

二重盲検試験のベースラインからの延長試験の最終評価時の LDL-C、HDL-C 及び TG の平均変化率は、それぞれ-39%、7.6%及び-24%であった。また、二重盲検試験のベースラインからの延長試験の最終評価時の SBP 及び DBP の平均変化量は、それぞれ-17mmHg 及び-13mmHg であった。

安全性について、安全性解析対象集団 216 例のうち 182 例 (84.3%) に有害事象が認められ、発現割合が 4%以上であった有害事象は、下表のとおりであった。

表：発現割合が 4%以上であった有害事象

末梢性浮腫	50 (23.1)
気道感染	27 (12.5)
関節痛	22 (10.2)
高血糖	16 (7.4)
背部痛	15 (6.9)
CK 増加	15 (6.9)
頭痛	14 (6.5)
浮動性めまい	11 (5.1)
ALT 増加	10 (4.6)
発疹	10 (4.6)
無力症	9 (4.2)
胸痛	9 (4.2)
筋痛	9 (4.2)
副鼻腔炎	9 (4.2)

例数 (%)

有害事象による投与中止例は 19/216 例であり、主な有害事象は末梢性浮腫(4 例)であった。また、重篤な有害事象は 17/216 例で認められ、1 例(60 歳男性)が心筋梗塞により死亡したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

二重盲検試験のベースラインで臨床検査値が基準値であった被験者に認められた主な臨床検査値異常は、 γ -GTP 増加 3% (5/175 例)、CK 増加 3% (5/189 例)、総ビリルビン増加 3% (7/206 例) 及び血糖増加 3% (6/177 例) であった。なお、基準範囲上限の 5 倍を超える CK 増加が認められた症例が 1 例認められたが、当該症例はベースラインの CK 値 (314 U/L) が異常であり、最も大きな異常値は第 418 日の 1,383 U/L、最終測定値は、第 440 日の 229 U/L であった。基準範囲上限の 10 倍を超えた症例はいなかった。

(5) 海外第IV相臨床試験

1) 冠動脈疾患と血管イベントの予防に関する要因試験 (AML-NY-96-008 : ASCOT-2 \times 2 試験、添付資料 5.3.5.4-1、実施期間 1998 年 2 月～2003 年 1 月) (参考資料)

アトルバスタチンとアムロジピンを使用することによる、非致死的心筋梗塞 (以下、MI) 及び致死性 CHD の複合評価項目に対する相乗効果を評価する目的で、欧米人高血圧症患者 (40～80 歳、目標症例数 18,000 例) を対象に、アムロジピンとアテノロールによる降圧療法の比較と、アトルバスタチンとプラセボの比較からなる無作為化 2 \times 2 要因試験が海外 872 施設で実施された。なお、降圧療法については非盲検、脂質低下療法 (アトルバスタチンとプラセボ) については二重盲検で行われたが、両試験における投与の割り付けは、評価項目委員会に対しては盲検化された。明らかな禁忌あるいは効能効果が示されない限り、試験薬の投与は、主要評価項目である心血管イベント (非致死性 MI あるいは致死性 CHD) が 1,150 件発現するまで、又は平均投与期間が 5 年となるまでのいずれか長い方を期限として継続することとされた。

降圧療法試験の主な組入れ基準は、SBP 160mmHg 及び (又は) DBP 100mmHg 以上の未治療の高血圧症、あるいは少なくとも 1 種類の薬剤による治療を受け、SBP 140mmHg 及び (又は) DBP 90mmHg 以上の高血圧症を有し、かつ心血管イベントに対する危険因子のうち少なくとも 3 因子が認められている患者とされた。また、脂質低下療法試験の適格例は、降圧療法試験の基準を満たし、TC が 6.5mmol/L (251.4mg/dL) 以下で、フィブラート系薬剤又は HMG-CoA 還元酵素阻害薬を服用していないこととされた。

被験者はアムロジピン (グループ A) 又はアテノロール (グループ B) を基礎薬とするいずれかの降圧療法へ無作為に割り付けられ、降圧目標 (非糖尿病患者 : 140/90mmHg、糖尿病患者 : 130/80mmHg) に到達しなかった場合は下表のステップに基づき治療が変更された。更に、TC が 6.5mmol/L 以下で、フィブラート系薬剤又は HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療を医師が行う予定のなかった被験者は脂質低下療法試験 (アトルバスタチン 10mg 又は対応するプラセボを投与) に無作為に割り付けられた。なお、無作為化前から投与されているフィブラート系薬剤又は HMG-CoA 還元酵素阻害薬以外の脂質低下療法は試験期間中も継続された。その後、高脂血症に対する脂質低下療法を追加する必要があると医師から判断された被験者は、フィブラート系薬剤又は HMG-CoA 還元酵素阻害薬以外の脂質低下療法を追加することが認められた。

表 : グループ A 及び B において降圧目標に到達しなかった場合のステップ

ステップ	グループ A	グループ B
1 ^{a)}	アムロジピン 5 mg	アテノロール 50 mg
2	アムロジピン 10 mg	アテノロール 100 mg
3	アムロジピン 10 mg ペリンドプリル 4 mg	アテノロール 100 mg BFZ 1.25 mg+カリウム 573 mg
4	アムロジピン 10 mg ペリンドプリル 8 mg (2×4 mg)	アテノロール 100 mg BFZ 2.5 mg+カリウム 573 mg
5	アムロジピン 10 mg ペリンドプリル 8 mg (2×4 mg) ドキサゾシン GITS 4 mg	アテノロール 100 mg BFZ 2.5 mg+カリウム 573 mg ドキサゾシン GITS 4 mg
6 ^{b)}	アムロジピン 10 mg ペリンドプリル 8 mg (2×4 mg) ドキサゾシン GITS 8 mg	アテノロール 100 mg BFZ 2.5 mg+カリウム 573 mg ドキサゾシン GITS 8 mg

BFZ: bendroflumethiazide

ドキサゾシン GITS: doxazosin gastrointestinal therapeutic system

- a) 無作為化前に被験者が降圧薬を 2 種類以上服用し、SBP160mmHg 以上又は DBP100mmHg 以上である場合、担当医師が適切と判断すれば直接ステップ 2 又はステップ 3 への無作為割付が実施可能。割付以降、目標血圧値が達成されなかった場合、ステップ 4、5 及びステップ 6 へと進む。
- b) ステップ 6 に進んだ後も、血圧が目標血圧値を上回っている場合、更なる治療法として、試験の主要部分である降圧療法試験で用いられている降圧薬とは別のクラスの 1 日 1 回投与用の薬剤（この場合はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を考慮すべきとした）の投与が可能。ステップ 6 に進んだ後に、いずれかの療法に降圧薬を追加し、160/100mmHg 未満が維持された場合、治療法の追加は行わない。

本試験において、データモニタリング委員会（以下、DSMC）は、試験の早期終了を勧告する是非の判断指針に Haybittle-Peto 法を用いることを事前に決定した。本試験における降圧療法試験は当初の計画通り続行する一方で、2002 年 9 月 2 日、脂質低下療法試験の早期中止を勧告した。この勧告は 2002 年 10 月 4 日、ASCOT 試験運営委員会によって承認され、これを受けて脂質低下療法試験の解析が行われた。また、DSMC は 2004 年 10 月 13 日、Haybittle-Peto の停止限界に到達していないにもかかわらず、アムロジピン群で延命効果が認められたことを理由に、主要評価項目の発現数が事前に規定した 1,150 件に達する前に降圧療法試験の終了を勧告し、2004 年 11 月 18 日、ASCOT 試験運営委員会によって承認された。

無作為化された全被験者 10,305 例が、有効性解析（ITT 集団）及び安全性解析対象集団とされた。なお、監査の結果、不適合と判定された 2 施設の計 65 例は有効性解析から除外された。

有効性について、アトルバスタチンとプラセボあるいはアムロジピンとアテノロールの主要評価項目（非致命的 MI 及び致命的 CHD の複合評価項目）の発現割合を下表に示す。

アムロジピンを基礎薬とする投与群において、アトルバスタチン併用時の主要評価項目の発現割合は、プラセボ併用時に比べると 53%減少した。一方、アテノロールを基礎薬とする投与群においては、アトルバスタチン併用時とプラセボ併用時の間に有意差は認められなかった（表 1）。

アムロジピン+アトルバスタチン併用群ではアテノロール+アトルバスタチン併用群と比べて主要評価項目のリスクが 39%減少した。アムロジピン+プラセボ併用群とアテノロール+プラセボ群との比較では、主要評価項目に有意差は認められなかった（表 2）。

表 1：アトルバスタチンとプラセボの主要評価項目（非致命的 MI 及び致命的 CHD の複合評価項目）の発現割合

	グループ A (アムロジピン)	グループ B (アテノロール)	交互作用
--	-----------------	-----------------	------

	アトルバスタチン	プラセボ	アトルバスタチン	プラセボ	p値
発現割合(%)	38/2,564 (1.5)	80/2,544 (3.1)	62/2,570 (2.4)	74/2,562 (2.9)	0.027
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.47 [0.32,0.69]		0.83 [0.59,1.17]		
p値	<0.001		0.287		

a) アムロジピン群のハザード比：アムロジピン+アトルバスタチン/アムロジピン+プラセボ
 アテノロール群のハザード比：アテノロール+アトルバスタチン/アテノロール+プラセボ
 降圧療法（アムロジピンを基礎薬とする療法、アテノロールを基礎薬とする療法）、脂質低下療法（アトルバスタチン投与、プラセボ投与）、降圧療法と脂質低下療法の交互作用を要因としたCox 比例ハザードモデル

表2：アムロジピンとアテノロールの主要評価項目（非致死性MI及び致死性CHDの複合評価項目）の発現割合

	アトルバスタチン		プラセボ		交互作用 p値
	アムロジピン ^{b)}	アテノロール ^{c)}	アムロジピン ^{b)}	アテノロール ^{c)}	
発現割合(%)	38/2,564 (1.5)	62/2,570 (2.4)	80/2,544 (3.1)	74/2,562 (2.9)	0.027
ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.61 [0.41-0.92]		1.09 [0.79-1.49]		
p値	0.016		0.600		

a) アトルバスタチン群のハザード比：アトルバスタチン+アムロジピン/アトルバスタチン+アテノロール
 プラセボ群のハザード比：プラセボ+アムロジピン/プラセボ+アテノロール
 b) アムロジピンを基礎薬とする療法
 c) アテノロールを基礎薬とする療法
 降圧療法（アムロジピンを基礎薬とする療法、アテノロールを基礎薬とする療法）、脂質低下療法（アトルバスタチン投与、プラセボ投与）、降圧療法と脂質低下療法の交互作用を要因としたCox 比例ハザードモデル

安全性について、脂質低下療法の試験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの群において0.2%以上発現したものは下表のとおりであった。

表：脂質低下療法の試験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で0.2%以上）

投与群	グループA		グループB	
	アトルバスタチン群 (N=2,584)	プラセボ群 (N=2,554)	アトルバスタチン群 (N=2,584)	プラセボ群 (N=2,583)
有害事象発現例数 (%)	67 (2.6)	66 (2.6)	71 (2.7)	66 (2.6)
筋痛	9 (0.3)	5 (0.2)	8 (0.3)	4 (0.2)
末梢性浮腫	6 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	4 (0.2)	5 (0.2)	3 (0.1)	3 (0.1)
頭痛	4 (0.2)	3 (0.1)	7 (0.3)	7 (0.3)
筋痙攣	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
浮動性めまい	2 (0.1)	4 (0.2)	4 (0.2)	2 (0.1)
不眠症	2 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)
咳嗽	2 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.2)	7 (0.3)
勃起不全	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.1)
動悸	1 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
疲労	1 (0.0)	3 (0.1)	8 (0.3)	5 (0.2)
下痢	1 (0.0)	2 (0.1)	8 (0.3)	5 (0.2)
呼吸困難	1 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.2)	3 (0.1)

例数 (%)

重篤な有害事象は、アムロジピン+アトルバスタチン群、アムロジピン+プラセボ群、アテ

ノロール+アトルバスタチン群及びアテノロール+プラセボ群でそれぞれ 528/2,584 例 (20.4%)、584/2,554 例 (22.9%)、571/2,584 例 (22.1%) 及び 606/2,583 例 (23.5%) みられた。臨床検査値異常は、それぞれ 458/2,384 例 (19.3%)、448/2,337 例 (19.2%)、557/2,356 例 (23.6%) 及び 503/2,341 例 (21.5%) みられ、総ビリルビンが基準範囲上限の 1.5 倍を超えた被験者は、それぞれ 43/1,088 例 (4.0%)、31/1,081 例 (2.9%)、78/1,085 例 (7.2%) 及び 47/1,060 例 (4.4%) であり、ALT が基準範囲上限の 3.0 倍を超えた被験者は、19/2,351 例 (0.8%)、24/2,307 例 (1.0%)、20/2,318 例 (0.9%) 及び 40/2,300 例 (1.7%) であった。

<審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の対象患者について、アムロジピン及びアトルバスタチン各単剤の対象患者との関係も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦において高血圧症及び脂質異常症の標準的治療は、それぞれ高血圧治療ガイドライン 2004 (日本高血圧学会編、以下、JSH 2004) 及び動脈硬化性疾患予防ガイドライン (日本動脈硬化学会編、以下、JAS 2007) に基づいて行われており、各患者の病態に応じて適切な治療薬が選択されている。カルシウム拮抗薬は確実な降圧効果を示すこと、糖・脂質代謝への悪影響がないこと、動脈硬化の進展阻止効果も証明されていること等から、代表的カルシウム拮抗薬であるアムロジピンは、特に脳血管疾患後、狭心症、左室肥大、糖尿病を合併する高齢の患者に積極的な適応が推奨されている。一方、抗高脂血症薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬は LDL-C 値が増加する IIa 型及び IIb 型高脂血症、並びにレムナントリポ蛋白が増加する III 型高脂血症への投与が推奨されており、HMG-CoA 還元酵素阻害薬のなかでもアトルバスタチンは、これまで実施された海外大規模臨床試験の成績から、特に冠動脈疾患既往、心筋梗塞、糖尿病、狭心症等を合併する患者においてベネフィットが期待できる。

本剤又はアムロジピン及びアトルバスタチンが併用された国内外の臨床試験において、本剤 (併用含む) は各単剤と同程度の有効性を示し、有害事象も各単剤で確認されているものと同様であり、新たな有害事象は認められなかったこと (「4 (iii) <提出された資料の概要> (4) 海外第Ⅲ相臨床試験」参照)、長期投与時の有効性及び安全性も各単剤を長期投与した場合と同様であったこと (「4 (iii) <提出された資料の概要> (4) 海外第Ⅲ相臨床試験」、CTD2.7.3.5、CTD2.7.4.2.1 参照)、及び米国で実施された調査から本剤が併用療法と比較してアドヒアランスを改善することも確認されたことから (「(2) 配合理由の妥当性について」参照)、本剤の投与対象は、上記のアムロジピン及びアトルバスタチン両剤の投与が適当である患者、つまり、高血圧症又は (及び) 狭心症と高コレステロール血症 (家族性高コレステロール血症を含む) を合併する患者であると考え。また、本剤を導入した場合、1 回に服用すべき薬剤数が少なくなり、それに伴い服薬遵守率及び治療継続性が向上し、結果として将来的な循環器系疾患 (脳卒中、心血管疾患) の発症リスクが軽減されることが期待できることから、既にアムロジピンとアトルバスタチンの併用治療が行われている患者をはじめ、一方の疾患又は両疾患に対して未治療の患者及び他の降圧薬、抗高脂血症薬を使用しているも忍容性や効果が不十分の患者も本剤の投与対象になると考える。

機構は、本剤の投与対象として、一方の疾患又は両疾患に対して未治療の患者及び他の降圧薬、抗高脂血症薬を使用しているも忍容性や効果が不十分の患者を含めることの妥当性について、有

効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験に組み入れられた症例について、高血圧症又は高コレステロール血症に対する前治療の有無別に分類し(ただし、本試験では降圧薬及び(又は)抗高脂血症薬が投与されていた場合は、休薬後に本剤が投与された)、本剤投与時の SBP 降圧作用と LDL-C 低下作用を評価した結果、治療経験の有無によらず、同程度の効果が認められた(CTD2.7.3.3.3.8 参照)。有害事象の発現状況も同様に分類して評価した結果、降圧薬及び抗高脂血症薬の前治療があった場合の有害事象発現割合は 39.4% (26/66 例)、降圧薬のみ前治療があった場合は 42.2% (19/45 例)、前治療がなかった場合は 38.0% (19/50 例) と前治療の有無によらず同程度であり、認められた有害事象はいずれも各単剤で既に報告されているものであった。なお、抗高脂血症薬のみ前治療があった症例は 4 例であったため評価しなかった。また、アトルバスタチンの国内使用成績調査で集積されたアムロジピンとアトルバスタチン併用例(604 例)の安全性成績を、前治療薬(降圧薬、抗高脂血症薬)の有無別で比較した結果、副作用発現割合は前治療ありが 12.7% (41/323 例)、前治療なしが 12.6% (35/278 例) であり、国内第Ⅲ相試験と同様、特に大きな問題はなかった。

高血圧症と高コレステロール血症を合併し、血圧及び(又は)LDL-C が管理目標値に達していない患者を対象に海外で実施された臨床試験(A3841012、A3841024、A3841018、A3841029 試験: いずれの試験も、治験組み入れ後、降圧薬及び(又は)抗高脂血症薬が投与されていた場合、休薬することなく、本剤又は併用に切り替えた)において、本剤投与時の臨床効果(血圧及び LDL-C の目標達成率)を、前治療薬の有無別で比較した結果、アムロジピン及び(又は)アトルバスタチン以外の降圧薬及び抗高脂血症薬による治療を受けていた患者の血圧及び脂質管理目標値達成率(各国・地域で定めるガイドラインで規定される血圧及び LDL-C 治療目標値)は、27.3~67.3%を示した(CTD2.7.3.3.3.1 参照)。また、A3841001、A3841003、A3841012 及び A3841029 試験を延長し、本剤を長期投与した場合の安全性を検討した試験においても有害事象発現状況は各単剤を長期投与したときと同様であることが確認された(「4. (iii) <提出された資料の概略> (4) 海外第Ⅲ相臨床試験」、CTD 2.7.4.2.1.1.4 参照)。

以上の検討を踏まえ、本剤はアムロジピン、アトルバスタチンによる治療経験にかかわらず、高血圧と高コレステロール血症を合併している全ての患者に対して、有効かつ安全に使用でき、更に本剤の投与対象として、既存薬による治療では十分な降圧効果及び(又は)脂質低下効果が得られない患者、及び既存薬による治療で忍容性が不十分な患者も含まれると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、アムロジピンとアトルバスタチンを同時に投与するものであり、それぞれの薬剤の効果増強、副作用の減弱等を目的とした配合剤ではないことから、基本的にアムロジピン及びアトルバスタチンが併用されている患者に使用される薬剤と位置付けることが適当である。また、高血圧症あるいは高コレステロール血症に対して既にアムロジピンあるいはアトルバスタチンいずれか一剤で治療されている患者において、更に他方の疾患(高コレステロール血症又は高血圧症)を合併したことを契機に、アムロジピン及びアトルバスタチンの両剤を併用する代わりに本剤を適用するという使用方法もあり得る。

一方、両疾患に対して未治療の患者及び他の降圧薬、抗高脂血症薬を使用しているも忍容性や効果が不十分の患者も本剤の投与対象となり得るとの申請者の主張については、患者によってはアムロジピン及びアトルバスタチンを同時に投与開始すること又は同時に追加することが適切

と判断される場合も想定され、本剤が各単剤の通常用量の範囲内の組合せを網羅した製剤であることから、そのような患者に投与することは必ずしも否定しないが、本剤を投与する場合は、配合剤であるという本剤の特徴も踏まえ、患者の状態を考慮し、1成分のみを変更又は追加することも検討した上で本剤を選択することが適切であるか慎重に判断する必要があると考える。

本剤の臨床的位置付けを踏まえた効能・効果（狭心症を含めることの妥当性も含む）及び用法・用量については、「(5) 効能・効果」及び「(6) 用法・用量」の項で引き続き検討する。

(2) 配合理由の妥当性について

申請者は、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成17年3月31日、薬食審査発第0331009号）を踏まえ、本剤の配合意義について以下のように説明した。

・科学的妥当性

これまでアムロジピンとアトルバスタチンの単剤について、脳・心血管疾患の発症をエンドポイントとした大規模臨床試験により、臨床的ベネフィットが示されている（ALLHAT: *JAMA*. 288: 2988-3007, 2002、CARDS: *Lancet*. 364: 685-696, 2004等）。更に、ASCOT2×2試験においてアムロジピン及びアトルバスタチン併用群ではプラセボ群（プラセボ+アムロジピン群及びプラセボ+アテノロール群）と比較して心血管疾患（非致死性MI及び致死性CHD）の発現割合に有意な減少が認められたことから（「4 (iii) <提出された資料の概略> (5) 海外第IV相試験」参照）、他の降圧薬と抗高脂血症薬の組合せとは異なり、アムロジピンとアトルバスタチンは、循環器系疾患に対する優れたベネフィットを有することが示された組合せである。

・利便性の向上

アムロジピンとアトルバスタチンの用法はともに1日1回経口投与であること、及び両薬剤併用時の有効性（薬力学的作用）及び安全性に相互作用がないことが確認されたことから、アムロジピンとアトルバスタチンを1日1回投与の配合剤として組み合わせることは可能であり、本剤は、1剤で上述したアムロジピン及びアトルバスタチン各単剤投与時及び併用時の臨床的ベネフィットが期待できる。既に本剤が承認されている米国においてアドヒアランス及び治療継続率を調査したところ（Caduet Adherence Research Program and Education: CARPE試験、後ろ向き調査）、平均治療日数カバー比率（薬剤が服用された日数/降圧薬及び抗高脂血症薬の服用が必要な日数（処方せん情報と患者の来院回数により推定））は、本剤を投与した場合及びアムロジピン又は（及び）アトルバスタチンを含む処方投与されていた場合でそれぞれ81%及び67~71%、アドヒアランス（併用薬の治療日数カバー比率が80%以上の患者の割合）はそれぞれ67.7%及び40.4~49.9%であり、いずれも本剤を投与した場合の方が有意に高値を示した。また、国内第III相試験に参加した被験者を対象に行った調査（治験責任医師又は治験コーディネーターを介した後ろ向き調査）結果において、本剤に対する評価は「服用して良かったと思う」が90%以上を占め、主な理由は「1回に飲む薬の数・量が減ったので」であった。CARPE試験は海外の結果であるが、高血圧症と高コレステロール血症を合併する患者における有用性を示唆しており、本邦でも同様の有用性が期待できる。複数のリスクを持つ二次予防対象者は、既に様々な治療薬が投与されているが、このような患者でも服用薬剤数が1剤少なくなることは、患者負担の軽減という点では有益である。

機構は、本剤の配合意義について以下のように考える。本剤は高血圧症及び高コレステロール血症という異なる疾患を作用機序の異なる 2 剤を併用して治療することを目的として開発された薬剤であり、その臨床効果においてアムロジピンとアトルバスタチンの両薬剤の薬力学的な相乗効果や相加効果を期待するものではない。また、配合意義を主張するために参考資料として提出された ASCOT-2×2 試験成績を日本人に外挿するためには、日本人と当該試験の対象集団である欧米人との心血管疾患の発症率が異なること (American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation*. 115: e69-e171, 2007)、当該試験の対象患者が罹患していた疾患と今回申請された効能・効果は必ずしも一致しないこと、当該試験で規定された併用降圧薬はペリンドプリルを除いていずれも国内未承認薬であったこと等、様々な問題がある。しかしながら、アムロジピンとアトルバスタチンの併用が、高血圧症治療及び高コレステロール血症治療の最終エンドポイント (脳・心血管疾患の発症抑制) に対して各単剤を上回る有効性を示した意義は認められたことを踏まえると、本邦においても各単剤と同程度以上の臨床的ベネフィットが期待でき、安全性においても適正使用下では特段の問題はないと考えられること (「(4) 安全性について」参照) から、多数存在する降圧薬及び抗高脂血症薬の中から、アムロジピンとアトルバスタチンを配合することには、一定の科学的合理性が認められる。

一方、アムロジピン製剤とアトルバスタチン製剤を併用している患者では、本剤に切り替えることにより服用錠数を減らすことができることが、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」(平成 17 年 3 月 31 日、薬食審査発第 0331009 号) において示されている 4 つの事由のうち、「患者の利便性の向上に明らかに資するもの」に該当する旨、申請者は主張していることについて、機構は以下のように考える。

米国で実施された CARPE 試験の結果に基づく申請者の説明は、国内外の社会・医療環境の差が考慮されていないため、当該調査結果から国内での利便性の向上を説明できるとは判断できない。国内第Ⅲ相試験のアンケート調査は、治験開始前に降圧薬及び (又は) 抗高脂血症薬を服用していた患者のうち「指示通りに、忘れずに服用していた」患者の割合は治験開始前と治験中で同程度 (開始前 72%、治験中 76%) であり、「明らかな」コンプライアンスの向上が認められたとは言い難い。また、申請者は、服用する降圧薬の薬剤数が 3 種類になった場合、1~2 種類であった場合に比べ、アドヒアランス不良患者数が 2 倍増加しており、服薬錠数を少なくすることでアドヒアランスが向上することが示唆されるとの報告 (斉藤郁夫 血圧 13: 1019-1025, 2006) を引用し、本剤の利便性を主張しているが、申請者が提出した日本医療データセンターデータ (対象母集団は契約する健康保険組合加入者 32 万人) では、高血圧症と高コレステロール血症を合併する患者のうち、アムロジピンとアトルバスタチンが併用されている患者の使用薬剤数は、2 剤 8%、3 剤 15%、4 剤 15%、5 剤 13%、6 剤 10%、7 剤以上 39% であり、約半数は 6 剤以上の薬剤を服用していると考えられる本剤の対象患者において、服用錠数が 1 剤少なくなることが利便性の向上に繋がるかは不明である。したがって、提出資料のみをもって、高血圧症及び高コレステロール症を合併した患者全体にとって、利便性が「明らかに」向上するとまでは評価できないと考える。

本配合には一定の科学的合理性が認められると考えるが、現時点で、本邦において異なる疾患を治療する 2 つ以上の薬剤を有効成分とする医療用配合剤は存在しないため、本剤の配合理由の妥当性については、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性について

機構は、海外の A3841001 及び A3841003 試験において、本邦における申請製剤の一つと用量が同一である N5mg+L10mg 群の LDL-C のベースラインからの変化率（以下、LDL-C 変化率）が L10mg 群と比較して有意に高かったことから、その理由及び臨床的意義について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A3841001 及び A3841003 試験で認められた N5mg+L10mg 群と L10mg 群の LDL-C 変化率の最小二乗平均の差は、それぞれ-3.3 及び-5.5%であり、両試験とも、N5mg+L10mg 群が L10mg 群と比較して、有意に大きかった。しかし、A3841003 試験において、その他の用量の併用群とそれに対応する同用量のアトルバスタチン単独群の LDL-C 変化率に有意差は認められなかった。そこで、N5mg+L10mg 群と L10mg 群との間に有意差が認められた原因を検討するために患者背景を比較したが、両試験ともに、試験内の N5mg+L10mg 群と L10mg 群との間に患者背景（性別、年齢、体重、リスクグループの症例割合、SBP 及び LDL-C のベースライン値）の不均衡は認められず、患者背景の検討から原因を特定することはできなかった。

次に、両試験で認められた有意差の持つ臨床的意義を、本剤の申請に当たって実施した臨床試験成績及び国内外のアトルバスタチン承認時の臨床試験成績に基づき考察した。A3841001 及び A3841003 試験における N5mg+L10mg 群の LDL-C 変化率（-37.2～-39.0%）は、海外アトルバスタチン承認時の臨床試験における L10mg 単独投与時の成績（-35～-39%）と同程度であったこと、並びに A3841003 試験において N10mg を併用した場合（N10mg+L10mg 群）や、L20mg とアムロジピンを併用した場合（N5mg+L20mg 群、N10mg+L20mg 群）の LDL-C 変化率については、同用量のアトルバスタチン単独投与群との間に有意差は認めなかったことを踏まえると、L10mg 群と N5mg+L10mg 群との間の差は、臨床的に意味のあるものではなく、アトルバスタチンの用量が同一であれば、アムロジピンを併用していても認められる作用に大きな相違はないと考える。

また、国内第Ⅲ相試験では、配合するアトルバスタチンの用量に依存した LDL-C 変化率（N2.5mg+L5mg 群：-37.2%、N5mg+L5mg 群：-34.3%、N2.5mg+L10mg 群：-42.5%、N5mg+L10mg 群：-40.6%）が認められ、各群の LDL-C 変化率は国内アトルバスタチン承認時臨床試験成績（L5mg：-32.0～-36.5%、L10mg：-38.4～-39.6%）と同程度であったことから、日本人においても本剤はアトルバスタチン単独投与時と同様の LDL-C 低下作用を示すことが示唆された。

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。本剤は異なる疾患に対する治療薬の配合剤であり、各単剤の有効性（降圧及び LDL-C 低下）は相互に影響を及ぼさないことが配合理由の一つとして挙げられていることを踏まえると、無作為化二重盲検試験 2 試験の同一用量で、併用群と単独群の LDL-C 変化率に有意差が認められたことは無視できない。アトルバスタチンの国内外の承認用量が異なっていることから、海外臨床試験で認められた N5mg+L10mg 併用時の結果が、日本人においても同様に起こるか否かを臨床試験において確認すべきであったと考えるが、申請後に実施された国内第Ⅲ相試験は、単剤群が設定されていなかったため、本試験成績からは本剤又はアトルバスタチン及びアムロジピン併用投与時の LDL-C 変化率が、同用量のアトルバスタチン単独投与時と異なる懸念を完全に払拭することはできない。しかし、国内承認用量より高用量の組合せにおいては、いずれの用量及び用量比（アムロジピン：アトルバスタチン＝

1:1、1:2、1:4、1:8 及び 1:16) でもアトルバスタチン単独投与時と比較して LDL-C 変化率に有意差はみられず、N5mg+L10mg と同じ用量比である N10mg+L20mg 群においても L20mg 群と比較して有意差はみられていない。更に、アムロジピン及びアトルバスタチンの間に、臨床的に問題となるような薬物動態学的相互作用は示唆されていないことから（「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）、より低用量の組合せである N2.5/L5mg、N2.5/L10mg、N5/L5mg 投与時に同様の傾向がみられる可能性は低く、仮にみられたとしても大きなものとは考え難いことから、患者の不利益につながるような相互作用ではないと考えられる。

(4) 安全性について

1) 肝機能障害

機構は、A3841003 試験における有害事象において、AST、ALT、Al-P、 γ -GTP 等の肝機能検査値異常については、アムロジピン、アトルバスタチンの各単剤投与群よりも併用投与群において多く発現していたこと、また、アトルバスタチンの国内使用成績調査結果においても、アムロジピン+アトルバスタチン併用投与例の肝機能検査値異常の発現頻度が全体の成績に比べてわずかに高い傾向がみられたことから（下表参照）、肝機能検査値異常の発現頻度及び重症度について、アトルバスタチンの承認用量の国内外の差異等も踏まえて説明するよう求めた。

表：国内外の肝機能検査値に関連する有害事象

	A3841003 試験		
	アムロジピン +アトルバスタチン ^{a)} (N=885)	アムロジピン ^{a)} (N=221)	アトルバスタチン ^{a)} (N=111)
ALT 増加	15 (1.7)	1 (0.5)	5 (1.1)
AST 増加	13 (1.5)	1 (0.5)	3 (0.7)
Al-P 増加	10 (1.1)	0	2 (0.5)
γ -GTP 増加	16 (1.8)	1 (0.5)	6 (1.4)

	国内使用成績調査			
	アトルバスタチン 5mg ^{b)}		アトルバスタチン 10mg ^{c)}	
	アムロジピン非併用 (N=378)	アムロジピン併用 (N=55)	アムロジピン非併用 (N=3,739)	アムロジピン併用 (N=537)
ALT 増加	8 (2.1)	2 (3.6)	84 (2.2)	16 (3.0)
AST 増加	5 (1.3)	2 (3.6)	50 (1.3)	16 (3.0)
Al-P 増加	3 (0.8)	0	31 (0.8)	7 (1.3)
γ -GTP 増加	9 (2.4)	1 (1.8)	101 (2.7)	18 (3.4)

例数 (%)

- a) 投与量は問わない (アムロジピン=5~10mg、アトルバスタチン=10~80mg)
- b) アトルバスタチン：1日平均投与量 5mg 以上~10mg 未満
- c) アトルバスタチン：1日平均投与量 10mg 以上~20mg 未満

申請者は、以下のように回答した。

A3841003 試験において、L40mg 以上で、アムロジピン併用時に肝機能検査値異常に関連する有害事象の発現率が増加する傾向がみられたが（アムロジピン非併用：0.9~1.8%、N5mg 併用：1.8~3.6%、N10mg 併用：1.8~3.6%）、ほとんどの症例が軽度~中等度の事象で、投

与中止に至るようなものではなく、アトルバスタチンあるいはアムロジピンの用量に依存して重症度が悪化する傾向もみられなかった。

また、アトルバスタチンの国内使用成績調査について、両薬剤の用量の組合せ毎に患者数が異なるため、併用例の 89% (537/604 例) を占める L10mg の組合せで有害事象発現割合を比較した結果、アムロジピンの併用でやや高い傾向が認められるもののその差は大きくなく [非併用 : 0.2% (7/3,739 例) ~2.7% (101/3,739 例) 、併用 : 0.7% (4/537 例) ~3.4% (18/537 例)] 、重症度が悪化する傾向もみられなかった。

一方、日本人患者に本剤の申請用量 (N2.5/L5mg、N2.5/L10mg、N5/L5mg、N5/L10mg) を投与した場合の肝機能検査値異常変動に関連する安全性については、国内第Ⅲ相試験にアトルバスタチン単剤投与群が設定されていなかったことから、アトルバスタチン国内承認時用量設定試験 (後期第Ⅱ相試験) 成績を基に検討した。国内第Ⅲ相試験とアトルバスタチン承認時臨床試験とでは、臨床検査値異常変動に関する評価方法が異なっており、試験間の直接比較は困難であるが、本剤を投与した場合の肝機能検査値異常変動に関連する安全性は、L5mg 及び 10mg 単剤投与時と大きな違いはなく、アムロジピン併用の影響は少ないと考える。

国内第Ⅲ相試験及び A3841003 試験で共通する用量 (N5/L10mg 又は N5mg+L10mg) での肝機能検査値異常に関する有害事象及び臨床検査値異常変動を比較した。肝機能検査値異常に関連する有害事象の発現割合は、日本人では 5% (2/40 例)、外国人では 0% (0/111 例) であった。なお、認められた有害事象は国内外ともにほとんどが軽度または中等度であった。臨床検査値異常変動発現割合は、日本人では 10% (4/40 例)、外国人では 15% (16/108 例) であり、認められた臨床検査値異常変動 (AST、ALT、 γ -GTP、Al-P) のベースライン中央値からの変動幅は、日本人 (3~14IU/L) 及び外国人 (0~5IU/L) とともにベースライン中央値の 10% 以内にあり、大きな変動は認められなかった。したがって、肝機能検査値異常に関連する安全性に大きな民族差はないと考える。

以上のことから、日本人患者にアトルバスタチン通常用量 (10mg) とアムロジピンを併用投与した場合、外国人患者に L40mg 以上とアムロジピン併用時に認められたような肝機能検査値異常の発現頻度が増加する可能性は少ないと考える。したがって、本剤投与時の肝機能障害に関するリスクは、国内外ともにアトルバスタチン単剤投与時と同様であり、本剤の添付文書 (案) にアムロジピンとアトルバスタチンの注意喚起を併記することにより、本剤投与に伴う肝機能障害に関するリスクは回避できると考える。

機構は、申請者の説明は概ね妥当であり、各単剤の注意喚起に基づいた対応がなされることで、本剤投与による肝機能障害リスクは管理可能であると考えているが、専門協議で更に議論した上で、最終的に注意喚起の必要性について判断したい。

2) 長期投与時の安全性

本申請に当たって日本人を対象とした長期投与試験成績が提出されていないことから、機構は、日本人を対象に本剤を長期投与したときの有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、日本人に対する本剤長期投与時の安全性は、以下の試験成績に基づき評価可能であると回答した。

①各単剤承認時臨床試験及び使用成績調査

アムロジピン及びアトルバスタチン各単剤承認時の臨床試験及び使用成績調査の対象患者は、それぞれ高血圧症及び高コレステロール血症であり、本剤の対象患者と異なっているものの、両薬剤はそれぞれの薬効に影響しないことが国内外の臨床試験成績において示されていることから、単剤投与時の成績から本剤の安全性は評価可能と考える。各単剤の使用成績調査に関して、アムロジピンについては安全性評価対象例 5,433 例（高血圧症 4,817 例、狭心症 616 例）が集積され、既にその安全性が評価されている（平成 14 年 8 月 8 日、医薬発第 0808002 号）。更に、アトルバスタチンの市販後長期特別調査では、高血圧症と高コレステロール血症を合併する日本人患者にアムロジピンとアトルバスタチンを長期併用投与（52 週間）したときの安全性成績が集積されており、副作用発現割合は併用例で 16.4%（12/73 例）、特別調査成績全体では 17.1%（114/667 例）であり、併用例で副作用の増加は認められなかった。

②海外長期投与試験

本剤（N5/L10mg～N10/L80mg、アムロジピンとアトルバスタチンの併用を含む）を投与した海外長期投与試験（投与期間 48 ～70 週間）において、本剤の降圧作用及び LDL-C 低下作用は持続すること、及び発現割合が 2%を超える副作用はいずれも先行試験（投与期間 8～16 週間）で認められた事象であり、発現頻度にも著しい増加は認められなかった（「4. (iii) <提出された資料の概略> (3) 3 ～5）」及び CTD2.7.4.2.1.1.3 参照）。

なお、海外長期投与試験を利用可能と判断した根拠を以下に示す。

・有効性の比較

国内第Ⅲ相試験（A3841058 試験）及び海外臨床試験（A3841001 及び A3841003 試験）におけるアムロジピン 5mg の降圧作用及びアトルバスタチン 5～10mg の LDL-C 低下作用を比較した。アムロジピン投与時の SBP の平均変化量の絶対値、並びにアトルバスタチン投与時の LDL-C 平均変化率は、国内第Ⅲ相試験で海外臨床試験より大きかったが（それぞれ 4.5～9.1mmHg、1.9～3.3%の差）、試験間の背景因子（SBP についてはベースライン値及び体重、LDL-C については体重）の違いが影響した可能性が示唆されたため、体重及びベースライン値で調整した結果、調整済み最小二乗平均の差はそれぞれ 2.2～2.7mmHg 及び 1.4～2.0%と小さくなり、この差は試験間の厳密な比較ではないことを考慮すれば、調整後の国内外差は臨床的に問題となる差ではないと考える。

・安全性の比較

国内第Ⅲ相試験（A3841058 試験）及び海外臨床試験（A3841001 及び A3841003 試験）の有害事象（臨床検査値異常含む）の発現割合を比較した。国内外で認められた有害事象の多くは軽度または中等度であり、発現割合は各投与群間で同程度であった（国内第Ⅲ相試験：39.0～41.9%、A3841001 試験：51～53%、A3841003 試験：36～42%）。国内第Ⅲ相試験で最も高い頻度で認められた有害事象は鼻咽頭炎であり、その他の有害事象は全体でも 3 例以下（2%未満）であり、投与群別で 2 例に認められた有害事象は N2.5/L10mg 群の悪心、四肢痛及び頭痛、並びに N5/L5mg 群の季節性アレルギーのみであった。海外臨床試験の各試験のアムロジピン+アトルバスタチン群で認められた主な有害事象のうち、A3841001 及び A3841003 試験に共通して認められた事象は、末梢性浮腫（それぞれ 3.9%及び 8.6%）及び頭痛（それぞれ 6.3%及び 5.3%）であった。国内外ともに報告された有害事象は各単剤で報告されている事象であり、国内外の有害事象発現割合に大きな差はなく、多くは軽度から中等度の事象であったことから、国内外ともに本剤投与により新たに懸念される有害事象の発現はないと考える。

以上より、有効性及び安全性の観点から国内外で大きな違いはないことから、海外長期投与試験を国内における本剤の評価として利用可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。申請者は、N5/L10mg を除いて本邦の申請用量と異なる用量で実施された海外長期投与試験成績をもとに日本人での長期投与時の安全性及び有効性を推定しているが、各単剤における承認用法・用量が国内外で異なるため、体重及びベースライン値で調整した結果が国内外で類似していたとしても、海外のいずれの用量の成績が国内のどの用量に相当するのかは明らかでないため、参考情報としては有用ではあるものの、海外臨床試験成績をそのまま日本人に外挿することはできないと考える。しかし、アムロジピン及びアトルバスタチンのいずれにも本邦における長期使用実績があり、使用実態下において長期投与による特段の問題は報告されていないこと、海外においては、高血圧症と高コレステロール血症を合併する患者に本剤又はアムロジピン及びアトルバスタチンの併用を長期投与した際の有害事象は各単剤投与時と比較して顕著に増加しておらず、新たな有害事象も認められていないこと、日本人での本剤投与後の血漿中濃度が N10/L80mg 投与時を超える可能性も低いことから、日本人における本剤の安全性が各単剤投与時、並びに欧米人を対象とした臨床試験の最高用量で示された成績よりも劣るとは考えにくい。更に、本邦において各単剤の長期投与時の安全性及び有効性については既に確認されており、海外臨床試験成績から、本剤投与時のリスクは各単剤投与時のリスクからある程度推察可能であることが示唆されている。

以上のことから、機構は、現時点では国内長期投与試験成績が不足しているものの、製造販売後に、日本人患者に本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後臨床試験を実施し、その結果を踏まえた適切な情報提供等が行われれば特段の問題はないと考えるが、長期投与試験実施の妥当性については専門協議の議論も踏まえて最終的に結論したい（「(7) 製造販売後臨床試験及び調査等について」参照）。

(5) 効能・効果

機構は、本剤の効能・効果を「高血圧症と高コレステロール血症あるいは家族性高コレステロール血症を併発している患者」とすることは妥当と考えるが、狭心症患者に本剤を投与した臨床試験成績は提出されていないことから、本剤の効能・効果に「狭心症と高コレステロール血症あるいは家族性高コレステロール血症を併発する患者」を含めることの妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。狭心症と高コレステロール血症を合併する患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価した臨床試験は国内外で実施されていないが、慢性安定狭心症患者にアムロジピンとアトルバスタチンを投与した試験において、併用による効果の増強は認められなかったものの、両薬剤はいずれも狭心症発作を減少させた（**Double blind atorvastatin amlodipine study (DUAAL 試験)**、CTD5.4-43）。アムロジピン及びアトルバスタチンの使用成績調査では、狭心症に対するアムロジピンの有効性及び安全性に高コレステロール血症の影響は認められず、高コレステロール血症に対するアトルバスタチンの有効性及び安全性に狭心症の影響も認められていないことから、狭心症と高コレステロール血症を合併する患者に本剤を投与した場合の有効性（抗狭心症作用又は LDL-C 低下作用）及び安全性は、狭心症患者にアムロジピンを投与した場合、又は高コレステロール血症患者にアトルバスタチンを投与した場合と同様であると考えられる。なお、本剤の効能・効果に狭心症が含まれない場合、高コレステロール血症

を合併する狭心症患者にアムロジピンとアトルバスタチンの併用投与が可能であるにもかかわらず、本剤は投与できなくなり、本剤の臨床的有用性及び利便性が損なわれるおそれがある。

機構は、本剤の効能・効果について以下のように考える。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）を合併する患者における本剤の有効性及び安全性については、臨床試験による検討は実施されていない。各単剤の使用成績調査に基づく申請者の説明は、狭心症又は高コレステロール血症の有無という患者背景の違いが、それぞれアトルバスタチン又はアムロジピンの有効性及び安全性に影響を及ぼさないことを示唆するものの、アトルバスタチンの併用がアムロジピンの抗狭心症作用に影響を及ぼさないとする根拠とは言い難いこと等を踏まえると、アムロジピンとアトルバスタチンの間に明らかな薬物動態学的及び薬力学的相互作用がないという理由のみを根拠として、アトルバスタチンがアムロジピンの狭心症に対する有効性に影響を及ぼす可能性を否定できない。一方、本剤と各単剤併用の BE が示された場合、狭心症と高コレステロール血症あるいは家族性高コレステロール血症の併発に関しては、アムロジピン及びアトルバスタチンを既に併用し、有効でかつ安全に使用している患者に対して、本剤に置き換えることは特段の問題はないと考える。

以上の検討、並びに (1) における検討も踏まえると、本剤の投与方法及び投与対象に関する適切な注意喚起がなされれば、効能・効果を「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。高血圧症あるいは（及び）狭心症と、高コレステロール血症あるいは家族性高コレステロール血症を併発している患者」とすることは妥当であると考えるが、本剤の効能・効果の妥当性については専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。なお、本剤の臨床的位置付けを踏まえた注意喚起については、「(6) 用法・用量」の項で引き続き検討する。

(6) 用法・用量

上記 (1) における検討を踏まえ、本剤を初期治療で用いる場合、並びにアムロジピン及びアトルバスタチン以外の降圧薬及び（又は）抗高脂血症薬を服用している患者に本剤を投与（追加又は切り替え）する場合は、本剤の必要性和 2 種類の薬剤を同時に投与開始するリスクを考慮した上で、患者毎に本剤の投与が適切かどうかを慎重に検討すべき旨を「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載する必要があると考える。

また、上記 (5) における検討を踏まえ、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）を合併する患者への注意喚起の要否も含め、用法・用量及び用法・用量に関連する記載の詳細については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 製造販売後臨床試験及び調査等について

申請者は、製造販売後調査について以下のように説明した。日本人患者における本剤の使用経験は国内第Ⅲ相試験に組み入れられた 165 例に限られていることから、使用実態下における安全性及び有効性について、以下の 3 点を確認する目的で使用成績調査を実施することを計画している。

- ・ 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）の有無
- ・ 使用実態下における副作用の発生状況
- ・ 安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因に関する情報の把握

なお、目標症例数は1,000例とし、1例あたりの観察期間は8週間、調査期間は3年間とする。

機構は、少なくとも長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした臨床試験の実施は必須と考える。また、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、当該患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性について製造販売後に情報収集することは重要と考えるが、製造販売後臨床試験及び調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-2、5.3.5.2-10）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び治験実施医療機関の長に直ちに通知されていない事例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、アムロジピンとアトルバスタチンの両薬剤間で臨床上問題となる薬力学的及び薬物動態学的相互作用は認められず、両薬剤の併用により少なくとも各単剤と同程度以上の臨床的ベネフィットが得られることが期待できることから、両薬剤の配合には一定の科学的合理性が認められると考える。

安全性については、単剤投与時のリスクを明らかに上回るほどの問題は認められず、適切に投与対象が選択され、各単剤で既になされている注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないと考える。

なお、本剤は全く作用機序の異なる二つの有効成分の配合剤であるため、本剤の配合理由の妥当性、日本人への長期投与の安全性、本剤と各単剤併用時のBE、及び製造販売後の情報収集等に関しては、専門協議の結果を踏まえて検討し、承認の可否も含めて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 4 月 8 日

I. 申請品目

- [販 売 名] カデュエット配合錠 1 番、同配合錠 2 番、同配合錠 3 番、同配合錠 4 番
[一 般 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] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 11 月 29 日
[特記事項] なし

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」の規定により、指名した。

1. 配合理由の妥当性について

本剤は、アムロジピンとアトルバスタチンの薬力学的な相乗効果や相加効果を期待するものではないが、高血圧症治療及び高コレステロール血症治療の最終エンドポイント（脳・心血管疾患の発症抑制）は同じであること、日本人に外挿するためには様々な問題があるものの、アムロジピンとアトルバスタチンの併用による脳・心血管疾患の発症抑制が ASCOT-2x2 試験で認められており、本邦においても各単剤と同程度以上の臨床的ベネフィットが期待できること、安全性においても適正使用下では特段の問題はないと考えられることから、多数存在する降圧薬及び抗高脂血症薬の中から、アムロジピンとアトルバスタチンを選択して配合剤とすることには、一定の科学的合理性が認められるとした機構の判断、並びに提出された資料のみをもって、2 剤を 1 剤とすることで、高血圧症及び高コレステロール血症を合併した患者全体にとって利便性が「明らかに」向上するとまでは評価できないとした機構の判断について議論がなされた。

ASCOT-2x2 試験の成績を踏まえて本配合には一定の科学的合理性が認められるとした機構の判断は、専門委員の多くから支持された。また、2 剤を 1 剤とすることによる利便性の向上については、アムロジピンとアトルバスタチンを併用している日本人患者において、本剤に切り替えることで服薬コンプライアンスが向上するという客観的なデータは示されていないものの、服薬錠数が少ない患者ではその可能性は十分にあるとの意見、臨床経験上、服薬錠数が多い患者であっても、1 剤でも少なくしたいとする患者心理は少なからず存在するとの意見、治療抵抗性高血圧の最も重要な理由に服薬コンプライアンス不良が挙げられ、少しでも服薬が容易となる環境を提供することは重要であることから、提出された資料から利便性の向上が「明らか」であるとまでは評価できなくても、配合剤への選択肢を排除しなくてよいとの意見等が出された。一方、今後本剤を含め多くの配合剤が臨床現場に出た場合や、本剤のように複数規格が存在する配合剤が臨床現場に出た場合には、配合剤を処方することが医療事故の発生原因になりかねないとの意見、患者によっては、アム

ロジピンとアトルバスタチンをそれぞれ異なる時間帯に服用して安定している場合も想定されることから、本剤が必ずしも全ての患者の利便性に資するとは限らないこと、アムロジピンとアトルバスタチンの用量の組合せが多岐にわたることから、誤った用量が投与される懸念があること、及びASCOT-2x2試験の成績は、アムロジピン及びアトルバスタチンの併用の有効性を示唆するものであるが、両薬剤を配合剤とする根拠とは言い難いこと等を踏まえると、結果的に本剤が患者の不利益につながるおそれもあるため、本剤は不要であるとの意見も出された。

本剤が臨床現場に提供された場合の臨床現場における取扱いに懸念があるとの専門委員の意見を踏まえ、機構は、処方・調剤間違い等により患者の不利益となるような事故が起こる可能性を最小限にするため、本剤を臨床現場に提供するにあたり、①本剤が含有する有効成分及び各製剤が含有する有効成分の用量、②本剤は異なる2つの有効成分を含有するため、両成分の副作用が発現する可能性があること、③本剤投与時には、アムロジピン及びアトルバスタチン両薬剤の注意喚起（禁忌、慎重投与等）を徹底する必要があること等を周知させることが必須であると考え、本剤の適正使用を推進するためにどのような安全対策を実施するのか申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を臨床現場に提供するにあたり、処方時又は情報提供の際の参考となるよう、各製剤の販売名、剤形及び含有する有効成分の用量に関する情報、並びに上記②及び③等の情報を明記した情報提供資材を作成し、医療関係者への情報提供を実施することにより安全性対策の充実を図ると回答した。

機構は、4 含量規格から構成される本剤の適切使用を推進するための情報提供資材の内容については、今後詳細な検討が必要であると考え、両有効成分の併用には一定の科学的合理性が認められること、及び本剤の使用方法を「用法・用量に関連する使用上の注意」に規定して（2.「臨床的位置付け及び用法・用量について」参照）、本剤のリスクを極力抑える方策を講じ、医療現場に適切な情報提供が行うことができるのであれば、両有効成分の併用をより確実に行う選択肢を患者に適切に提供できることを以って、本配合は妥当であると最終的に判断した。

2. 臨床的位置付け及び用法・用量について

本剤の臨床的位置付けとして、アムロジピンとアトルバスタチンが併用されている患者に同用量の本剤を投与することは妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、アムロジピンあるいはアトルバスタチンのいずれか1剤で治療されている患者で、更に他方の疾患を併発したことを契機に、アムロジピン及びアトルバスタチンの両剤を併用する代わりに本剤を使用することは妥当であるとした機構の判断については、機構の判断は適切であるという意見と、まずは単剤併用によりコントロールし、当面用量調節が必要となる可能性が低い安定した状態になってから本剤に切り替えることが妥当であるという意見が出された。

更に、両疾患に対して未治療の患者、並びにアムロジピン及びアトルバスタチン以外の他の降圧薬及び抗高脂血症薬を併用しても忍容性や効果が不十分の患者に対する本剤の使用について議論された。機構は、患者によってはアムロジピン及びアトルバスタチンを同時に投与開始すること又は同時に追加することが適切と判断される場合も想定されると考え、本剤が各単剤の通常用量の範囲内の組合せを網羅した製剤であることから、患者の状態を考慮し、1成分のみを変更又は追加することも検討した上で、本剤が配合剤であるという特徴も踏まえて使用の適否が判断されるのであれ

ば、そのような患者に本剤を投与することは必ずしも否定するものではないと判断した。これに対し、専門委員より、アムロジピン及びアトルバスタチンの併用を考慮する患者であっても、いずれも投与されていない患者に本剤を投与した場合、両薬剤に共通する副作用（肝機能障害、消化器症状、関節痛、筋痙攣、頭痛、眩暈、眠気等）が出現した際に原因薬剤の特定が困難となり、場合によっては両薬剤とも使用できなくなる可能性があること、また、特に HMG-CoA 還元酵素阻害薬は自覚症状の点でも決して副作用の少ない薬物ではないことから、安全性を優先して、当該患者に対してはまずアムロジピンあるいはアトルバスタチンのどちらかを投与し、安全性がある程度確認された後に本剤の投与を検討すべきであるとの意見、まずは単剤併用でコントロールし、本剤へ切り替えるのは併用投与で安定した状態になってからが妥当であるとの意見、高血圧症と脂質異常症を合併している患者に対して、高血圧治療ガイドライン 2009（日本高血圧学会編）では、当該患者は通常「高リスク」に分類されるため生活習慣改善と並行して直ちに降圧薬療法が勧められているが、JAS 2007 では、脂質異常症については基本的に生活習慣改善を薬物療法より優先して行うよう勧められていることを踏まえ、両薬剤を同時に投与開始しなければならない状況は少ないと想定され、副作用発現時等の対応を考慮すると、初期治療に本剤を用いることは問題があるとの意見、本邦のきめ細かな診療実態に鑑み、安全性や用量調節の観点から、敢えて初期治療に配合剤を用いる必要はないとの意見、各単剤の通常用量の範囲内の組合せを網羅した規格製剤が存在することで初期治療からの用量調節が可能であるという説明は、配合剤から開始することの不都合を超えて推奨できる根拠とはならないとの意見、両薬剤はそれぞれで全ての患者に対して有効というわけではないことから、単剤での効果を確認した上で本剤を投与する必要があるとの意見等が出され、最終的に全ての専門委員から当該患者に対する本剤の使用は否定された。

以上のような本剤の臨床的位置付けの議論の後、「用法・用量」は、申請者が提出した記載で大きな問題はないとする機構の判断は、専門委員により支持された。一方、「用法・用量に関連する使用上の注意」の妥当性に関しては、上述したように、アムロジピンあるいはアトルバスタチンのいずれか 1 剤で治療されている患者に他の 1 剤を追加する際の本剤使用の適否で専門委員の意見が分かれた。機構は、専門協議での議論を踏まえ、1 成分を再び中止する際の不便さは想定されるものの、いずれか 1 剤の治療で安定している患者に、他の 1 剤を追加した場合と本剤に切り替えた場合とで、安全性に問題が生じたときの原因の特定は同様に行われると考えられることから、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断するよう「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起することで、当該患者に本剤を使用することは差し支えないと判断した。

以上より、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に以下の記載を追記するよう申請者に求めたところ、申請者は修正に同意する旨回答したことから、機構は申請者の回答を了承した。なお、2009 年 2 月に、アムロジピンの用法・用量に 1 日最高用量として 10mg を記載する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が承認されたことを踏まえ、アムロジピンの用法・用量の記載に、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる旨が追記された。

<用法・用量に関連する使用上の注意（追記部分のみ記載）>

原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤

を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。

3. 効能・効果について

専門協議において、本剤の効能・効果を、「高血圧症と高コレステロール血症あるいは家族性高コレステロール血症を併発している患者」とすることは妥当であり、更に、「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）を併発する患者」についても、アムロジピン及びアトルバスタチンが既に有効でかつ安全に併用されている患者において、本剤に切り替えるのであれば特段の問題はないとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、上述したように（「2. 臨床的位置付け及び用法・用量について」参照）、両有効成分のいずれか一方を服用している患者においても、本剤を使用することは可能な場合があると判断したことを踏まえ、アムロジピンあるいはアトルバスタチンのいずれか1剤で治療されている患者で、狭心症又は高コレステロール血症を併発したことを契機に、アムロジピン及びアトルバスタチンの両剤を併用する代わりに本剤を使用することが適切であるのか議論がなされた。狭心症と高コレステロール血症を併発した患者においても、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の注意喚起に基づき、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断されるのであれば、当該患者を本剤の投与対象とすることは可能であると考え、効能・効果に「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）を併発する患者」を含めることは妥当であるとした機構の意見は、多くの専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は本剤の申請効能・効果は、概ね妥当であると判断した。

4. 安全性について

(1) 肝機能障害

海外臨床試験（A3841003 試験）及びアトルバスタチンの国内使用成績調査の結果から、アトルバスタチン単独投与時と比較して、アムロジピン併用時に肝機能検査値異常の発現頻度が高くなる傾向が認められたが、肝機能検査値異常の発現頻度及び重症度について検討した結果、本剤投与時の肝機能障害発現リスクは、アトルバスタチン単独投与時を大きく上回ることはないと考えられ、また、本剤の添付文書（案）において、各単剤の注意喚起に基づき、肝疾患・肝機能障害患者に対する注意喚起が記載されているため、本剤投与による肝機能障害リスクは管理可能であるという機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 長期投与時の安全性

現時点では国内長期投与試験成績が不足しているものの、製造販売後に、日本人患者に本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後臨床試験を実施し、その結果を踏まえた適切な情報提供等が行われれば、特段の問題とはならないとした機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、機構の判断は妥当であるとの意見が出された一方、国内申請用量と異なる用量で実施された海外長期試験成績を基に体重及びベースライン値で調整した解析により日本人の安全性を評価することは適切ではなく、あくまで臨床現場に提供される製剤が日本人の患者に対してどういう影響を及ぼすか判断する必要があり、その方策として適切な実施方法を検討する必要があるとの意見、日本人患者に本剤を長期投与した臨床試験成績は不足しているが、

アトルバスタチン及びアムロジピンについていずれも本邦における長期使用実績があり、特段の問題は報告されていないこと、海外では本剤、各単剤、併用とも有害事象に大きな差が認められていないことから、製造販売後調査実施と適切な情報提供は必要だが、大きな問題が生じるとは考え難いとの意見等が出された。機構は、各単剤の製造販売後調査結果はあるものの、臨床実態下で収集した情報には様々なノイズやバイアスがあり、得られる安全性情報に関する内容や精度に限界があることを踏まえると、強制的に2剤を併用させる配合剤投与時の安全性情報としては不十分であり、製造販売後ではあるが有害事象及び副作用、並びにその発現時期等の情報を得るために、製造販売後臨床試験として、長期投与試験を実施することが必要であると説明し、製造販売後長期投与試験の実施は専門委員より支持された（製造販売後臨床試験の内容は、「6. 製造販売後臨床試験及び調査等について」参照）。

5. 製剤間の BE について

アジア人で実施された BE 試験の成績が提出されたが、胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が BE に及ぼす影響に対する検討が不十分であったため、pH6.8、50rpm（パドル法）の条件下での本剤の溶出試験成績に加え、新たに pH1.2、pH4.0（XXXXXXXXXXのみ）、pH5.0（XXXXXXXXXXのみ）及び水の条件下での溶出試験の成績が提出された。

XXXXXXXXXXについては、いずれの条件下においても本剤とXXXXXXXXXX錠（国内市販製剤）の平均溶出率の間に BE ガイドラインにて定義される「著しい差」は認められなかった。

XXXXXXXXXXについては、pH1.2 の試験液において、XXXXXXXXXX mg 錠はXXXXXXXXXX錠 XXXXXXXXXX mg（国内市販製剤）よりも溶出がXXXXXXXXXX、両製剤の平均溶出率の間に、BE ガイドラインにて定義される「著しい差」が認められたが、残りの3含量規格製剤では認められず、また、pH1.2 以外の試験液では、いずれの製剤でも「著しい差」は認められなかった。

申請者は、XXXXXXXXXXの溶出率に本剤とXXXXXXXXXX錠の間で差がみられたことについて、以下のように考察している。pH1.2 の試験液において、「著しい差」が認められた原因については特定できていない。また、著しい差が認められなかったものの、他の3含量規格製剤からのXXXXXXXXXXの溶出も、XXXXXXXXXX mg 錠と同様、XXXXXXXXXX錠よりもXXXXXXXXXX、溶出率がXXXXXXXXXX傾向を示している。一方、日本人を対象とした N5/L5mg 錠の BE 試験では、XXXXXXXXXXの C_{max} 及び AUC_t は、本剤の方がXXXXXXXXXX傾向は認められず、アトルバスタチン錠及びアムロジピン錠併用との同等性が確認されている。また、N5/L5mg 錠以外の3含量規格に対する主にアジア人を対象とした BE 試験でも同等性が示されている。これらのことから、pH1.2 におけるXXXXXXXXXXの溶出率の差が及ぼす薬物動態への影響は小さいと考える。

以上より、溶出プロファイル及び薬物動態の成績より、胃液酸度をはじめとする消化管の生理学的要因の民族的差異が、BE 試験に及ぼす大きな影響はないと考え、N5/L5mg 錠以外の3含量規格の BE について、アジア人健康成人を対象とした BE 試験の成績を利用することは可能と考える。

今回申請された4含量規格の配合剤のうち、日本人を対象として各単剤との BE が示された製剤は N5/L5mg 錠のみであった。他の3含量規格の BE は、アジア人健康成人を対象とした BE 試験で示されているが、これら外国人で実施された BE 試験成績の受け入れの可否について、日本人の AUC はアジア人と比較して低い傾向が認められたものの、XXXXXXXXXXの含有量によらず AUC の比（日本人/アジア人）は同様であったこと、及び変動係数で示された個体間変動は日本人とアジア

人で同様であったことから、アジア人で示された BE は、日本人でも示されることが推定できるとした機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員より、pH6.8 の条件下で実施された溶出試験の結果、本剤と標準製剤からのアムロジピン及びアトルバスタチンの溶出率に、BE ガイドラインに示す「著しい差」は認められなかったことに加え、pH1.2、pH4.0、pH5.0 及び水の条件下での溶出試験成績から、申請された 4 製剤のバイオアベイラビリティが胃液酸性度の影響を受けにくいと判断でき、XXXXXXXXXX の個体間変動を含む見かけの試験内ばらつき（変動係数）がアジア人試験と日本人試験で同程度であることから、アジアの方が日本人よりも生物学的非同等を特に検出しにくいということも考えにくいとの意見が出された。

機構は、本来であれば、日本人を対象とした BE 試験を実施すべきであったと考えるが、専門委員の意見も踏まえ、新たに低胃液酸度の患者を対象とした BE 試験等の追加 BE 試験の実施を求めるといった重要な問題点は示唆されていないと判断した。

6. 製造販売後臨床試験及び調査等について

上述したように（「4. (2) 長期投与時の安全性」参照）、製造販売後長期投与試験の実施が必要であるとした機構の判断は専門委員より支持された。また、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、製造販売後調査において、当該患者に対する本剤の安全性及び有効性についても情報収集ができるような例数及び調査項目を設定する必要があるとした機構の判断も、専門委員より支持された。

機構は、以上を踏まえた製造販売後調査等の実施計画書の骨子を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後長期投与試験については、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を対象に、目標症例数は 150 例、1 例あたりの観察期間は 52 週間として実施する。なお、本剤の安全性及び有効性を評価するため、評価項目として、バイタルサイン、脂質検査、血液生化学的検査、心電図検査、狭心症発作回数、自覚的運動能力、有害事象を設定することを計画している。

製造販売後調査については、平成 17 年 10 月の患者調査（厚生労働省統計表データベース）によると、高血圧症患者と狭心症患者の推定外来患者数の比は 92：8 であったことから、1,000 例を予定症例数としている本剤の使用成績調査（1 例あたりの観察期間：8 週間、調査期間：3 年間）において、狭心症と高コレステロール血症を併発する患者として 80 例を目標に収集する。また、狭心症と高コレステロール血症を併発する患者に対しては、使用成績調査の調査項目として「心電図検査の異常の有無、狭心症発作の発作回数、自覚的運動能力」を設定し、当該患者において本剤投与後の安全性及び有効性を検討する。

機構は、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された調査計画書の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

7. 審査報告書 (1) の訂正

審査報告書 (1) を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

10 頁 27 行目 有効性」参照 → 有効性について」参照

10 頁 28 行目 配合意義について」参照 → 配合理由の妥当性について」参照

17 頁 17 行目 LDL-C → 低比重リポ蛋白コレステロール（以下、LDL-C）

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、新医療用配合剤に該当するが、既承認製剤との相違が軽微であると判断し、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

また、本剤は、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】

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。

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

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。

アムロジピン：高血圧症、狭心症

アトルバスタチン：高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

【用法・用量】

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。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。

アムロジピン

高血圧症：通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mg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10mg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5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

アトルバスタチン

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10mg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20mg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10mg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40mgまで増量できる。