

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

持続性Ca拮抗薬／HMG-CoA還元酵素阻害剤

劇薬 処方箋医薬品

**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**

**Caduet® Combination Tablets**

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配合剤

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	<p>カデュエット配合錠1番： 1錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）及び 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）</p> <p>カデュエット配合錠2番： 1錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）及び 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）</p> <p>カデュエット配合錠3番： 1錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩6.94mg（アムロジピンとして5mg）及び 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）</p> <p>カデュエット配合錠4番： 1錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩6.94mg（アムロジピンとして5mg）及び 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）</p>
一般名	<p>和名：アムロジピンベシル酸塩（JAN）・アトルバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Amlodipine Besilate（JAN）・Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<p>製造販売承認年月日：2009年 7月7日 薬価基準収載年月日：2009年 9月4日 発売年月日：2009年12月2日</p>
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	<p>ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043</p>

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [IF の発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

## 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
7. CAS登録番号.....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法.....	7
4. 有効成分の定量法.....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>
1. 剤形.....	8
2. 製剤の組成.....	9
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	9
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	11
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	11
7. 溶出性.....	11
8. 生物学的試験法.....	11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	11
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12
11. 力価.....	12
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	12
14. その他.....	12
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>
1. 効能又は効果.....	13
2. 用法及び用量.....	14
3. 臨床成績.....	15
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>31</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	31
2. 薬理作用.....	31
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>46</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	46
2. 薬物速度論的パラメータ.....	55
3. 吸収.....	56
4. 分布.....	57
5. 代謝.....	60
6. 排泄.....	64
7. トランスポーターに関する情報.....	64
8. 透析等による除去率.....	65
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>66</b>
1. 警告内容とその理由.....	66
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	66
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	66
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	66
5. 慎重投与内容とその理由.....	67

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	69
7. 相互作用	71
8. 副作用	78
9. 高齢者への投与	90
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	90
11. 小児等への投与	91
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	91
13. 過量投与	91
14. 適用上の注意	92
15. その他の注意	92
16. その他	92
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>93</b>
1. 薬理試験	93
2. 毒性試験	96
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>100</b>
1. 規制区分	100
2. 有効期間又は使用期限	100
3. 貯法・保存条件	100
4. 薬剤取扱い上の注意点	100
5. 承認条件等	100
6. 包装	100
7. 容器の材質	101
8. 同一成分・同効薬	101
9. 国際誕生年月日	101
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	101
11. 薬価基準収載年月日	101
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	101
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	101
14. 再審査期間	102
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	102
16. 各種コード	102
17. 保険給付上の注意	102
<b>XI. 文献</b>	<b>103</b>
1. 引用文献	103
2. その他の参考文献	105
<b>XII. 参考資料</b>	<b>106</b>
1. 主な外国での発売状況	106
2. 海外における臨床支援情報	110
<b>XIII. 備考</b>	<b>113</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	113
2. その他の関連資料	115

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

カデュエットは、アムロジピン（高血圧症・狭心症）とアトルバスタチン（高コレステロール血症・家族性高コレステロール血症）を組み合わせた日本初の異なる適応症を有する薬剤を組み合わせた配合錠であり、脳・心血管疾患の危険因子である高血圧症と高コレステロール血症を1剤で同時に治療できる製剤である。

アムロジピンは、日本では1986年よりファイザー株式会社によって臨床試験が実施され、1993年10月に承認されたCa拮抗薬であり、適応症は高血圧症と狭心症である。一方アトルバスタチンは、日本では山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）とワーナー・ランバート（現ファイザー株式会社）が共同開発し、2000年3月に承認されたHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）であり、適応症は高コレステロール血症と家族性高コレステロール血症である。

日本では欧米に比べ冠動脈疾患の発症率が低く脳卒中が多いという違いはあるものの、食生活や生活習慣の欧米化に伴って平均総コレステロール値は上昇傾向にあり、高血圧症と脂質異常症を併発する患者の数も増加していると推定される。高血圧症と脂質異常症の重複は脳・心血管疾患の発症リスクを一層高めることが知られており、生活習慣の改善では効果が得られない軽症から中等症の高血圧症、脂質異常症患者に対する積極的な治療が望まれている。

本剤は1日1回、1錠の経口投与で高血圧症と脂質異常症を同時に治療することが可能である。そのため両疾患を併発する患者には利便性が高く、アドヒアランスの向上につながり、持続的かつ安定した血圧・脂質低下作用が期待できると考えられる。またその結果として、脳・心血管疾患の発症抑制も期待できる。

日本では、2009年7月7日に本剤の製造承認を取得し、2021年8月現在、世界60カ国以上の国と地域で承認されている。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 持続性Ca拮抗薬アムロジピンとHMG-CoA還元酵素阻害剤アトルバスタチンの配合錠である。
- 2) 高血圧症と高コレステロール血症を同時に治療できる。（「V-3. (5) 検証的試験」の項参照）
- 3) 1日1回、服用時間を問わず1錠の投与で、患者の服薬アドヒアランスの向上が期待できる。（「V-2. 用法及び用量」の項参照）

### 4) 副作用発現率

①高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象とした臨床試験において、165例中22例（13.3%）に副作用が認められた。副作用の主なものは、動悸、肝機能障害、頭痛、眩暈・ふらつきであった。（承認時）

使用成績調査において、1245例中18例（1.45%）に副作用が認められた。副作用の主なものは、CK（CPK）上昇、そう痒、ほてり（熱感、顔面潮紅等）であった。（再審査終了時）

製造販売後臨床試験において、159例中9例（5.66%）に副作用が認められた。副作用の主なものは、腹痛、全身倦怠感等であった。（製造販売後臨床試験終了時）

②海外で高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象に、本剤又はアムロジピン製剤とアトルバスタチン製剤を併用投与した6試験において、8033例中2069例（26%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は末梢性浮腫729例、頭痛153例、浮動性めまい132例等であった。（承認時までの調査の集計）

- ③重大な副作用として、アムロジピンでは劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロック、横紋筋融解症が、アトルバスタチンでは横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、過敏症、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、高血糖、糖尿病、間質性肺炎が認められている。（「VIII-8. 副作用」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

Caduet Combination Tablets

#### (3) 名称の由来

心臓血管の Cardiovascular と二重奏の Duet に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アムロジピンベシル酸塩 (JAN)  
アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

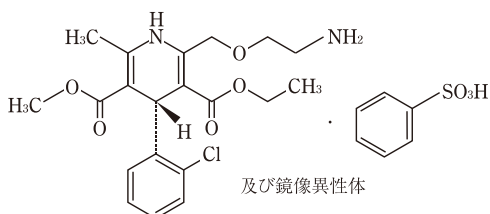
Amlodipine Besilate (JAN)、Amlodipine (INN)  
Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)、Atorvastatin (INN)

#### (3) ステム

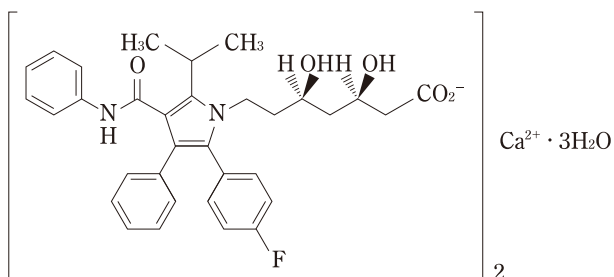
-dipine (カルシウム拮抗薬、nifedipine 誘導体)  
-statin (HMG-CoA 還元酵素阻害剤)

### 3. 構造式又は示性式

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





#### 4. 分子式及び分子量

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

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

#### 5. 化学名（命名法）

アムロジピンベシル酸塩

3-Ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate (IUPAC)

アトルバスタチンカルシウム水和物

Monocalcium bis {(3*R*, 5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate} trihydrate (IUPAC)

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

カデュエット配合錠

開発記号：CI-1038

アムロジピンベシル酸塩

慣用名、別名、略号：特になし

記号番号（治験番号）：UK-48, 340-26

アトルバスタチンカルシウム水和物

開発記号：CI-981、YM548

#### 7. CAS 登録番号

アムロジピンベシル酸塩

111470-99-6：ベシル酸塩

88150-42-9：amlodipine

アトルバスタチンカルシウム水和物

344423-98-9：カルシウム水和物

134523-03-8：カルシウム塩、無水和物

134523-00-5：atorvastatin

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

アムロジピンベシル酸塩 : 白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

アトルバスタチンカルシウム水和物 : 白色～微黄白色の結晶性の粉末でにおいはなく、味は苦い。光によって徐々に黄白色となる。

##### (2) 溶解性

アムロジピンベシル酸塩 : メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

アトルバスタチンカルシウム水和物 : メタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

アムロジピンベシル酸塩 : 吸湿平衡測定法により各種相対湿度槽 (43～92%、25℃) に7日間保存したときの吸湿増量を測定した結果、吸湿性は認められなかった。

アトルバスタチンカルシウム水和物 : 相対湿度 75%及び93%に14日間放置したところ、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

アムロジピンベシル酸塩 : 融点 : 約 198℃ (分解)

アトルバスタチンカルシウム水和物 : 融点測定法により、本品の融点を測定したところ、温度上昇に伴い収縮し、徐々に透明化したが、流動化せず、明確な融点は得られなかった。

##### (5) 酸塩基解離定数

アムロジピンベシル酸塩 :  $pK_a=8.85$  (中和滴定法)

アトルバスタチンカルシウム水和物 :  $pK_a=4.2$

##### (6) 分配係数

アムロジピンベシル酸塩 : pH7における水-オクタノール系の分配係数は26.1であった。

アトルバスタチンカルシウム水和物 :  $\text{Log}D=1.21$  (1-オクタノール/水系 [pH7.0, Britton-Robinson 広域緩衝液使用])

##### (7) その他の主な示性値

アムロジピンベシル酸塩 : アムロジピンベシル酸塩のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

アトルバスタチンカルシウム水和物 : 旋光度  $[\alpha]_D^{25} = \text{約} -8^\circ$  (1%ジメチルスルホキシド溶液)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

アムロジピンベシル酸塩：

### (1) 固体状態における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果			
				性状	残存率 (%)	分解物の検索	
長期保存試験	室温 (13~29℃)	36 ヶ月	ポリエチレン袋 (ファイバードラム)	変化なし	99.0~101.7	分解物のスポットを認めず	
苛酷試験	熱	40℃	12 ヶ月	褐色ガラスバイアル (密栓)	変化なし	99.0~102.9	分解物のスポットを認めず
		50℃	6 ヶ月		わずかに黄色化	98.4~101.8	分解物のスポットを認めず
	湿度	25℃、75%RH	6 ヶ月	褐色ガラスバイアル (開栓)	わずかに黄色化	99.3~100.6	分解物のスポットを認めず
		25℃、85%RH			わずかに黄色化	98.2~102.9	分解物のスポットを認めず
	熱及び湿度	40℃、75%RH	6 ヶ月	褐色ガラスバイアル (密栓)	わずかに黄色化	98.5~102.2	分解物のスポットを認めず
	光	室内散光 (500ルクス)	6 ヶ月	無色透明 ガラスシャーレ	わずかに黄色化	98.3~101.0	わずかに分解物Ⅰのスポットを認めた

### (2) 溶液状態における安定性

	試料溶液	保存条件	保存期間	保存形態	結果		
					外観	残存率 (%)	分解物の検索
濃度	0.05~ 0.2w/v% 水溶液	25℃	21 日	褐色ガラス アンプル	変化なし	99.5~101.0	分解物のスポットを認めず
熱	0.1w/v% 水溶液	37℃	14 日	褐色ガラス アンプル	変化なし	98.3	わずかに分解物Ⅲのスポットを認めた
		50℃	7 日		変化なし	96.0	わずかに分解物Ⅲのスポットを認めた
光	0.1w/v% 水溶液	室内散光 (500ルクス)	21 日	無色透明 ガラス アンプル	変化なし	98.1	分解物のスポットを認めず
	0.1w/v% メタノール 溶液				キセノン光	6 時間	変化なし
						変化なし	91.5
pH	0.1w/v% 緩衝溶液	25℃、pH2	3 日	褐色ガラス アンプル	変化なし	88.8	分解物Ⅱのスポットを認めた
		25℃、pH4	7 日		変化なし	92.9	分解物Ⅱのスポットを認めた
		25℃、pH6			変化なし	98.6	分解物のスポットを認めず
		25℃、pH8			微黄色澄明液アムロジピンが沈殿	96.8	分解物Ⅲのスポットを認めた
		25℃、pH10 <sup>注)</sup>	3 日		微黄色澄明液アムロジピンが沈殿	94.0	分解物Ⅲのスポットを認めた

注) 溶解度が低いため混濁液となった。

アトルバスタチンカルシウム水和物：

試験の種類	温度	相対湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	40℃	—	暗所	ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	ほとんど変化なし
		50℃	—	暗所	ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	類縁物質のわずかな増加 その他はほとんど変化なし
		60℃	—	暗所	ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	類縁物質のわずかな増加 その他はほとんど変化なし
	温湿度	40℃	75%	暗所	ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	ほとんど変化なし
		50℃	85%	暗所	ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	ほとんど変化なし
	光	25℃	—	白色蛍光灯 (3000 ルクス)	シャーレ (開放)	240 万 ルクス 時	表面の黄変、類縁物質 のわずかな増加 その他はほとんど変化なし
		25℃	—	蛍光ケミカル ランプ (0.35mW/cm <sup>2</sup> )	シャーレ (開放)	96 時間	表面の黄変、類縁物質 のわずかな増加 その他はほとんど変化なし
	長期保存試験	25℃	60%	暗所	ポリエチレン袋 (密閉) ファイバードラム	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃	75%	暗所	ポリエチレン袋 (密閉) ファイバードラム	6 ヶ月	変化なし	

—：なりゆき

### 3. 有効成分の確認試験法

アムロジピンベシル酸塩：

- (1) ライネック塩試液による沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法
- (4) 塩化バリウム試液による沈殿反応

アトルバスタチンカルシウム水和物：

- (1) 紫外吸収スペクトル（極大波長：244～248nm）
- (2) 赤外吸収スペクトル（標準品との比較）
- (3) 施光度測定法

### 4. 有効成分の定量法

アムロジピンベシル酸塩：液体クロマトグラフィー

アトルバスタチンカルシウム水和物：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	重量	外形・大きさ (mm)		
		色/剤形/識別コード		
カデュエット配合錠 1 番	103mg	表 	裏 	側面 
		白色/フィルムコーティング錠/CDT255		
カデュエット配合錠 2 番	103mg	表 	裏 	側面 
		白色/フィルムコーティング錠/CDT251		
カデュエット配合錠 3 番	103mg	表 	裏 	側面 
		白色/フィルムコーティング錠/-		
カデュエット配合錠 4 番	103mg	表 	裏 	側面 
		白色/フィルムコーティング錠/-		

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

カデュエット配合錠 1 番 : CDT255

カデュエット配合錠 2 番 : CDT251

カデュエット配合錠 3 番 : -

カデュエット配合錠 4 番 : -

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

カデュエット配合錠 1 番: 1 錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg)  
及び日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg)  
カデュエット配合錠 2 番: 1 錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg)  
及び日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg)  
カデュエット配合錠 3 番: 1 錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg)  
及び日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg)  
カデュエット配合錠 4 番: 1 錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg)  
及び日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg)

### (2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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 4000 及びタルクを含有する。

### (3) その他

該当資料なし

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

カデュエット配合錠 1 番、2 番、3 番及び 4 番の安定性試験結果

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/65%RH	両面アルミ PTP 包装	36 ヶ月	経時的な著しい変化は認められなかった。
加速試験	40℃/75%RH	両面アルミ PTP 包装	6 ヶ月	
苛酷試験	冷所、白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ	シャーレ	120 万 lux・hr、 200W・hr/m <sup>2</sup>	分解生成物の増加を認めた。

測定項目：性状、分解生成物、溶出性、含量、水分、硬度及びアトルバスタチン鏡像体（全測定時）

## (2) 無包装状態における安定性

## 1) 40±2℃、遮光気密瓶（褐色ガラス瓶）（熱）

保存条件		試験項目					
温湿度	保存期間	外観	含量試験結果		硬度 (kgf)	溶出試験結果※1	
			アムロジ ピン含量 (%)	アトルバ スタチン 含量 (%)		溶出性	
						アムロジ ピン	アトルバ スタチン
40±2℃	開始時	白色のフィルムコーティング錠	98.1	99.2	8.8	—	—
	1 箇月	白色のフィルムコーティング錠	97.5	101.2	8.6	変化なし	変化なし
	3 箇月	白色のフィルムコーティング錠	98.0	98.4	9.1	変化なし	変化なし
	6 箇月	白色のフィルムコーティング錠	96.9	99.0	9.2	変化なし	変化なし

※1 溶出性試験結果は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報改訂 6 版」<sup>1)</sup> の評価基準による。

(社内資料)

注) 本剤の無包装時状態の保存は弊社としては推奨していない

## 2) 25±2℃、75±5%RH、遮光開放瓶（褐色ガラス瓶）（湿度）

保存条件		試験項目					
温湿度	保存期間	外観	含量試験結果		硬度 (kgf)	溶出試験結果※1	
			アムロジ ピン含量 (%)	アトルバ スタチン 含量 (%)		溶出性	
						アムロジ ピン	アトルバ スタチン
25±2℃ 75±5%RH	開始時	白色のフィルムコーティング錠	98.1	99.2	8.8	—	—
	1 箇月	白色のフィルムコーティング錠	98.5	102.2	4.4	変化なし	変化なし
	3 箇月	白色のフィルムコーティング錠	97.6	98.7	4.4	変化なし	変化なし
	6 箇月	白色のフィルムコーティング錠	97.0	99.2	4.7	変化なし	変化なし

※1 溶出性試験結果は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報改訂 6 版」<sup>1)</sup> の評価基準による。

(社内資料)

注) 本剤の無包装時状態の保存は弊社としては推奨していない

3) 白色蛍光灯ランプ照射 2000lx/hr、気密瓶（透明ガラス瓶）（光）

保存条件		試験項目					
保存条件	保存期間	外観	含量試験結果		硬度 (kgf)	溶出試験結果 <sup>※1</sup>	
			アムロジ ピン含量 (%)	アトルバ スタチン 含量 (%)		溶出性	
						アムロジ ピン	アトルバ スタチン
2000lx/hr	開始時	白色のフィルムコーティング錠	98.1	99.2	8.8	—	—
	20 万 lx・hr	白色のフィルムコーティング錠	97.8	99.9	8.5	変化なし	変化なし
	40 万 lx・hr	白色のフィルムコーティング錠	97.0	99.7	8.6	変化なし	変化なし
	60 万 lx・hr	白色のフィルムコーティング錠	96.2	99.4	8.8	変化なし	変化なし

※1 溶出性試験結果は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報改訂 6 版」<sup>1)</sup> の評価基準による。

(社内資料)

注) 本剤の無包装時状態の保存は弊社としては推奨していない

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

方法 日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 75rpm

試験液 pH6.8 の 0.05mol/L リン酸塩緩衝液

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸収スペクトル



10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

アムロジピンベシル酸塩 : 分解物 I

アトルバスタチンカルシウム水和物 : 脱フッ素体、ジフルオロ体、ジアステレオマー、ラクトン体、  
分解物 A、分解物 B、分解物 C

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

包装 : 両面アルミ PTP 包装

14. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

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

#### [効能・効果に関連する使用上の注意]

##### **アムロジピン**

アムロジピンは効果発現が緩徐であるため、本剤は緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

##### **アトルバスタチン**

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

#### <解説>

##### **アムロジピン**

本剤の配合成分であるアムロジピンは、急激な血管拡張作用を示さず効果発現が緩徐であるため、アムロジピンを配合成分とする本剤は緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

##### **アトルバスタチン**

- (1) 他疾患や薬剤の使用などによりコレステロール値が高値を示す二次性高コレステロール血症では、原因疾患の治療が必要となる。本剤投与前には十分な検査を実施し、原発性の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ことを確認した上で本剤を使用すること。
- (2) 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体の患者では、抗高脂血症薬を多剤併用しても薬物療法だけでは十分な効果が得られないことから、物理的に血液中の LDL-コレステロールを除去する LDL-アフェレーシス等の非薬物療法が用いられている<sup>2)</sup>。LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体の患者 9 例に対してアトルバスタチン 10mg を 4 週又は 8 週間投与し、その後 20mg (8 週間)、40mg (8~20 週間) へと漸増投与した結果では、6 例では総コレステロール、LDL-コレステロール共に低下が認められたが、他の 3 例では総コレステロール、LDL-コレステロールともに増加が認められた<sup>3)</sup>。以上より、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者において本剤を処方する場合は、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の使用を考慮すること。

## 2. 用法及び用量

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。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

(1) 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。

(2) 本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は次の4製剤がある。

カデュエット®配合錠

1番：アムロジピン2.5mg／アトルバスタチン5mg

2番：アムロジピン2.5mg／アトルバスタチン10mg

3番：アムロジピン5mg／アトルバスタチン5mg

4番：アムロジピン5mg／アトルバスタチン10mg

上記配合用量以外の用量を投与する場合は、個別のアムロジピン製剤又はアトルバスタチン製剤を用いることができるが、それぞれの成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

#### <解説>

(1) 本剤は高血圧症又は狭心症及び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た配合剤である。それぞれの薬剤の効果増強あるいは副作用の減弱等を目的とした配合剤ではないことから、原則としてアムロジピンとアトルバスタチンを併用、あるいはアムロジピンかアトルバスタチン製剤を服用している患者に使用すること。

なお、アムロジピンあるいはアトルバスタチンのいずれか1剤を服用している患者に、更に他方の疾患の合併が認められ両疾患の治療が必要な患者では、両剤を併用する代わりに本剤を使用することができる。その場合は、本剤が配合剤であること、また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し投与すること。

(2) 本剤の用法・用量は、アムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づいて患者毎に決めること。なお、本剤の配合用量以外の用量を投与する場合は、それぞれ個別の製剤を使用することができる。その際は各成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

##### 第 I 相試験 (評価資料)

治験 No.	治験の種類	試験デザイン	アムロジピン及びアトルバスタチンの用法・用量 <sup>a)</sup>
A3841060	薬物動態 食事の影響 日本人 32 人	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	2.5/5 <sup>c)</sup> 、5/10 単回投与
A3841033	薬物動態 食事の影響 日本人 30 人	非盲検 無作為化 3 期及び 2 期クロスオーバー	2.5/10、5/20 単回投与
A3841007	食事の影響 欧米人 40 人	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	10/80 単回投与
A0531029	薬物相互作用 欧米人 25 人	非盲検 無作為化 3 期クロスオーバー	アムロジピン：10mg アトルバスタチン：80mg 単回投与
053-019	薬物相互作用 欧米人 16 人	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	アムロジピン：10mg アトルバスタチン：80mg 8 日間投与
A3841031	生物学的同等性 アジア人 <sup>b)</sup> 55 人	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	5/10 アムロジピン：5mg アトルバスタチン：10mg 単回投与
A3841055	生物学的同等性 日本人 39 人	非盲検 無作為化 4 期クロスオーバー	5/5 アムロジピン：5mg アトルバスタチン：5mg 単回投与
A3841056	生物学的同等性 アジア人 36 人	非盲検 無作為化 4 期クロスオーバー	2.5/5 アムロジピン：2.5mg アトルバスタチン：5mg 単回投与
A3841057	生物学的同等性 アジア人 40 人	非盲検 無作為化 4 期クロスオーバー	2.5/10 アムロジピン：2.5mg アトルバスタチン：10mg 単回投与
A3841009	生物学的同等性 欧米人 62 人	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	10/80 アムロジピン：10mg アトルバスタチン：80mg 単回投与
A3841010	生物学的同等性 欧米人 63 人	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	5/10 アムロジピン：5mg アトルバスタチン：10mg 単回投与

a) 本配合剤中の成分として、アムロジピン 2.5mg 及びアトルバスタチン 10mg を含む場合は、2.5/10 のように表記した。

b) アジア人 55 人 (日本人 3 人を含む)

c) 2.5/5mg では空腹時単回投与した時の薬物動態を検討した。

第Ⅲ/Ⅳ相試験（評価資料）

治験 No.	治験の種類	試験デザイン	アムロジピン及びアトルバスタチンの用量 <sup>a)</sup>
A3841058	第3相比較 日本人 165人	無作為化 非盲検	2.5/5、2.5/10、5/5、5/10
A3841001	第3相比較 欧米人 847人	無作為化 ダブルダミー プラセボ対照 二重盲検	5+10、P+10、5+P、P+P 8週間投与
A3841001-SB-OL	第3相延長投与 欧米人 782人	非盲検試験 <sup>b)</sup>	単盲検試験： 5+10、8週間投与 非盲検試験： 5～10+10～80、12週間投与
A3841001-EXT	第3相長期投与 欧米人 292人	非盲検	最初の12週間：5～10+10～80 以降、52週間：5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80
A3841003	第3相比較 欧米人 1660人	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	5+10、5+20、5+40、5+80、5+P、10+10、10+20、10+40、10+80、10+P、P+10、P+20、P+40、P+80、P+P、8週間投与
A3841003-EXT	第3相長期投与 欧米人 216人	非盲検	最初の12週間：5～10+10～80 以降、48週間：5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80
A3841012	第3相 臨床的有用性 欧米人 1220人	非盲検	5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80 14週間投与
A3841012-EXT	第3相 長期投与 欧米人 971人	非盲検	5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80 先行試験と合算して52週間投与
A3841012-POP-PK	第3相 薬物動態 欧米人 369人	非盲検	A3841012 試験参照
A3841018	第3相 臨床的有用性 欧米人 1138人	非盲検	5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80 16週間投与
A3841029	第3相 臨床的有用性 欧米人 1107人	非盲検	5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80 16週間投与
A3841029-EXT	第3相 長期投与 欧米人 225人	非盲検	5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80 先行試験と合算して70週間投与
A3841024 (第Ⅳ相)	第4相 臨床的有用性 アジア人 1649人	非盲検	5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80 14週間投与

P：プラセボ

- a) 製剤をそれぞれ併用する場合、1例としてアムロジピン5mg及びアトルバスタチン10mgを併用する場合は、5+10と表記した。また、本配合剤中の成分として、アムロジピン2.5mg及びアトルバスタチン10mgを含む場合は、2.5/10のように表記した。（1日1回投与）
- b) 先行する試験（A3841001試験）を完了した被験者を単盲検試験に組み入れ、その後、引き続き非盲検試験を実施した。

## (2) 臨床効果

### <アムロジピン単独投与での成績>

#### 疾患別有効率

##### 1. 高血圧症<sup>4)、5)、6)、7)、8)、9)</sup>

疾患名	有効率（「下降」以上、判定不能例は除く）
本態性高血圧症	85.8%（467/544 例）
腎障害を伴う高血圧症	80.0%（28/35 例）
重症高血圧症	88.9%（8/9 例）

4) 増山 善明ほか：薬理と治療 19（7）：2853, 1991

5) 増山 善明ほか：薬理と治療 19（7）：2873, 1991

6) 増山 善明ほか：薬理と治療 19（7）：2895, 1991

7) 増山 善明ほか：臨床評価 19（2）：213, 1991

8) 猿田 享男ほか：薬理と治療 21（2）：505, 1993

9) 山田 和生ほか：薬理と治療 19（8）：3189, 1991

#### 10mg 投与の有効性（二重盲検比較試験）<sup>10)</sup>

アムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回 8 週間投与後に、収縮期血圧が 140mmHg 以上を示す患者 305 例を 2 群に分けて、アムロジピンとして 10mg 又は 5mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、10mg 群で 13.7mmHg の低下、5mg 群で 7.0mmHg の低下であり、両群間に統計的に有意な差がみられた。

10) Fujiwara, T. et al. : J Hum Hypertens 23（8）：521, 2009

#### 10mg 投与の有効性（長期投与試験）<sup>11)</sup>

継続試験として実施した長期投与試験でアムロジピンとして 10mg を 1 日 1 回通算して 52 週間投与した際、収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、15.6mmHg の低下を示した。

11) 社内資料：アムロジピン 5mg で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10mg 長期投与時の安全性及び有効性

##### 2. 狭心症<sup>12)、13)、14)、15)</sup>

疾患名	有効率（「改善」以上、判定不能例は除く）
狭心症	74.0%（108/146 例）
労作性狭心症	82.0%（73/89 例）
労作兼安静狭心症	61.4%（35/57 例）

12) 加藤 和三ほか：基礎と臨床 26（2）：683, 1992

13) 加藤 和三ほか：臨床評価 19（3）：355, 1991

14) 加藤 和三ほか：臨床評価 19（3）：379, 1991

15) 渡邊 賢一ほか：薬理と治療 19（7）：2909, 1991

## <アトルバスタチン単独投与での成績>

### 1. 高脂血症患者対象試験<sup>16)</sup>

二重盲検法により実施された試験において、アトルバスタチン 5~20mg を 1 日 1 回夕食後に投与した際の血清脂質値の変化率及び総コレステロール<220mg/dL となった症例の割合（総コレステロール<220mg/dL 割合）、LDL-コレステロール<150mg/dL となった症例の割合（LDL-コレステロール<150mg/dL 割合）は下記のとおりである。

用量 (mg)	例数	総コレステロール (%)	トリグリセリド (%)	HDL-コレステロール (Δmg/dL)	LDL-コレステロール (%)	総コレステロール <220mg/dL 割合 (%)	LDL-コレステロール <150mg/dL 割合 (%)
5	51	-25.0	-19.7	3.2	-32.0	56.9	74.5
10	51	-30.2	-16.7	5.2	-39.6	72.5	86.3
20	52	-33.8	-12.0	6.1	-49.5	86.5	90.4

16) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 18 (7) : 1690, 1998

### 2. 家族性高コレステロール血症患者対象試験<sup>17)、18)</sup>

- ・家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 24 例にアトルバスタチン 10mg を 8 週間投与し、その後、8 週間毎に 20mg、40mg へと漸増した結果、血清脂質値の変化率は以下のとおりである。

用量	総コレステロール	LDL-コレステロール
10mg	-31.8%	-37.7%
40mg	-41.1%	-48.3%

- ・LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 9 例に、アトルバスタチン 10mg を 4 週又は 8 週間投与し、その後 20mg (8 週間)、40mg (8~20 週) へと漸増投与した。その結果、6 例で総コレステロールが-31.4~-4.9%、LDL-コレステロールが-39.3~-4.6%と低下した。他の 3 例では総コレステロールが 1.2~15.2%、LDL-コレステロールが 3.1~11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち 4 例ではアトルバスタチン投与前に 2 剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度の総コレステロール及び LDL-コレステロール低下が認められた。

なお、上記いずれの試験においても重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

17) 山村 卓ほか：臨床医薬 14 (11) : 2031, 1998

18) 社内資料：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対するアトルバスタチンの臨床効果

### (3) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験

##### <本剤投与での成績><sup>19)</sup> (治験 No. A3841060)

健康成人 16 例ずつに本剤 (2.5mg/5mg 又は 5mg/10mg) をそれぞれ空腹時に単回投与した結果、因果関係を否定できない有害事象はいずれも軽度であり、死亡及びその他の重篤な有害事象、有害事象による投与中止又は一時中止は認められなかった。

19) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物動態ならびに食事の影響

##### <アムロジピン単回投与での成績>

健康成人 6 例に対しアムロジピン 1.25～5mg を単回投与した結果、一般症状、臨床検査所見に異常は認められず、安静時血圧及び心拍数にも影響は認められなかった。また、健康成人 8 例 (アムロジピン投与 6 例、プラセボ投与 2 例) を対象に、アムロジピン 2.5mg を 1 日 1 回、14 日間投与した結果、反復投与による自覚症状、血圧及び心拍数への影響はなく、試験前後での臨床検査所見にも異常は認められなかった<sup>20)</sup>。

さらに、日本人 20 例、外国人 20 例の健康成人男性にアムロジピン 10mg を単回経口投与した試験において、5 例 (日本人 3 例、外国人 2 例) に 6 件 (日本人、外国人各 3 件) の治験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現 (頭痛 2 件、腹部不快感、下痢、鼻閉、咽喉頭疼痛各 1 件) したが、いずれも軽度～中等度であり、死亡、重篤な有害事象、ならびに有害事象による投与中止例は認められなかったことから、日本人及び外国人健康成人におけるアムロジピン 10mg 単回経口投与の忍容性は良好であることが示された<sup>21)</sup>。

20) 中島 光好ほか：臨床医薬 7 (7) : 1407, 1991

21) 社内資料：健康成人におけるアムロジピン 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態

注) アムロジピンの承認用法・用量：

- ・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。

##### <アトルバスタチン単回投与での成績>

###### 1) 単回・反復投与試験 (2.5mg、5mg、10mg、20mg)<sup>22)</sup>

健康成人男性 17 例 (うちプラセボ 5 例) を対象に、アトルバスタチン 2.5mg、5mg、10mg 又は 20mg を空腹時単回投与した結果、20mg までの忍容性を確認した。また、10mg で食事の影響を確認した結果、摂食により吸収速度が低下したが、吸収率への影響はほとんど認められなかった。

また、健康成人男性 19 例 (うちプラセボ 6 例) を対象に、アトルバスタチン 10mg 又は 20mg の単回投与を行い、2 日間の休薬の後に 1 日 1 回朝食後、7 日間反復投与した結果、臨床上問題となる自他覚所見及び臨床検査値異常変動は認められず、アトルバスタチンの薬理作用である総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の有意な低下が認められた。

22) 中谷 矩章ほか：臨床医薬 14 (9) : 1559, 1998

###### 2) 単回・反復投与試験 (40mg)<sup>23)</sup>

前期第Ⅱ相試験の開始後に家族性高コレステロール血症などの重症高コレステロール血症患者に対しては 1 日 20mg を超える用量を投与する必要性が考えられることから、男性高脂血症患者 (高コレステロール血症以外の合併症のない患者) 5 例を対象にアトルバスタチン 40mg の単回投与を行い、3 日間の休薬後に 1 日 1 回朝食後、7 日間反復投与試験を追加実施した。その結果、臨床上問題となる自他覚所見及び臨床検査値異常変動は認められず、40mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の忍容性を確認したことから、高コレステロール血症患者に対して最大 1 日 40mg までの投与が可能と判断した。

23) 中谷 矩章ほか：臨床医薬 14 (9) : 1585, 1998

注) アトルバスタチンの承認用法・用量：

通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は高コレステロール血症では 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。



#### (4) 探索的試験

##### 用量反応探索試験

##### <本剤投与での成績><sup>24)</sup> (治験 No. A3841058)

(参考資料)

高血圧症と高脂血症を併発している患者 165 例を対象とした非盲検試験において、本剤（アムロジピン 2.5mg/アトルバスタチン 5mg、5mg/5mg、2.5mg/10mg、5mg/10mg）を 8 週間投与し、収縮期血圧（SBP）に対する降圧作用及び低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）に対する低下作用を比較した。

その結果、本剤投与時の SBP 降圧作用及び LDL-C 低下作用は、以下のとおりであった。アトルバスタチンの用量にかかわらずアムロジピンの用量に依存して SBP は低下し、アムロジピンの用量にかかわらずアトルバスタチンの用量に依存して LDL-C は低下した。

投与 8 週時のベースラインからの SBP 及び LDL-C の平均変化

	アムロジピン/アトルバスタチン			
	2.5mg/5mg	2.5mg/10mg	5mg/5mg	5mg/10mg
症例数	n=43	n=41	n=41	n=40
SBP 平均変化量 (mmHg)	-16.6	-15.9	-21.8	-18.9
LDL-C 平均変化率 (%)	-37.2	-42.5	-34.3	-40.6

24) 足達 寿ほか：新薬と臨床 58 (9) : 1496, 2009

##### <アムロジピン単独投与での成績>

##### 1. 高血圧症：

軽～中等症本態性高血圧症患者 72 例<sup>4)</sup>、129 例<sup>5)</sup> を対象に本剤の初期投与量を 2.5mg 1 日 1 回とし、4 週間隔で 7.5mg まで漸増して 12 週間投与した結果、本剤の高血圧治療における用法・用量は 2.5～5mg、1 日 1 回が妥当であると判断された。

4) 増山 善明ほか：薬理と治療 19 (7) : 2853, 1991

5) 増山 善明ほか：薬理と治療 19 (7) : 2873, 1991

##### 2. 狭心症：

狭心症患者 54 例を対象に本剤の初期投与量を 5mg 1 日 1 回とし、2 週間隔で 15mg まで漸増して 6 週間投与した結果、本剤の 5～15mg/日は狭心症において有用であることが示された<sup>25)</sup>。

25) 加藤 和三ほか：基礎と臨床 25 (11) : 3441, 1991

注) アムロジピンの承認用法・用量：

- ・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。

##### <アトルバスタチン単独投与での成績>

高脂血症患者 121 例を対象にプラセボ又はアトルバスタチン 5mg、10mg、20mg を二重盲検群間比較法により、1 日 1 回夕食後に 8 週間投与し、血清脂質の変化の用量反応性及び安全性を検討した。その結果、プラセボ群に比し最低用量である 5mg で総コレステロール値 (TC)、LDL-コレステロール値 (LDL-C) 及びトリグリセリド値の有意な低下ならびに HDL-コレステロール値の有意な増加を認めた。また、TC 及び LDL-C は用量依存的な低下を示し、最高用量 20mg の変化率はそれぞれ -37.9%、-49.6%であった。一方、副作用及び関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はプラセボ群と有意差なく、また用量依存性も認められなかった。以上よりアトルバスタチン 5～20mg の用量で、高脂血症患者に対する有効性及び安全性が示唆された<sup>26)</sup>。

26) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 18 (7) : 1671, 1998

注) アトルバスタチンの承認用法・用量：

通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は高コレステロール血症では 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与での成績（外国人データ）＞<sup>27)</sup>（治験 No. A3841003）

目的：高血圧症と高脂血症を併発する患者にアムロジピン＋アトルバスタチンを固定用量（5mg＋10mg、5mg＋20mg、5mg＋40mg、5mg＋80mg、10mg＋10mg、10mg＋20mg、10mg＋40mg、10mg＋80mg）で併用したときの有効性と安全性を検討する

試験デザイン	多国間、多施設共同、前向き、無作為化、プラセボ対照二重盲検試験
対象	高血圧症と高脂血症を併発している患者 1660 例
主な登録基準	スクリーニング来院時に、高血圧症と高脂血症を併発している年齢 18～75 歳の男女
主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の女性 ・スクリーニング前 6 ヶ月間に心筋梗塞の既往がある患者又はスクリーニング前 3 ヶ月間に冠動脈バイパス手術もしくは冠動脈介入処置を受けた患者 等
試験方法	1. 使用薬剤 アムロジピン 5mg カプセル、アムロジピン 10mg カプセル アトルバスタチン 10mg 錠、アトルバスタチン 40mg 錠 アムロジピン 5mg プラセボカプセル、アムロジピン 10mg プラセボカプセル アトルバスタチン 10mg プラセボ錠、アトルバスタチン 40mg プラセボ錠 2. 用法・用量及び投与期間 被験者は二重盲検下、ダブルダミー法により治験薬を服薬した。アムロジピン実薬又は対応するプラセボを 1 カプセルとアトルバスタチン実薬又は対応するプラセボ 4 錠を、8 週間の二重盲検試験期間を通じて 1 日 1 回同時刻に服薬することとした。 3. 評価方法 1) 有効性の評価項目 適格性確認のための来院時（ベースライン）及び 8 週間の二重盲検試験終了時は、午前 6 時から午前 12 時の間に血清中脂質濃度（空腹時）及び血圧を測定した。血圧は二重盲検試験の第 1 週の終わりにも測定し、有効性を評価した。 2) 安全性の評価項目 各来院時に観察又は報告された有害事象、心拍数により安全性を評価した。臨床検査値、身体的検査及び心電図は、投与前来院時と最終来院時に測定した。
主要評価項目	ベースラインから最終評価時までの LDL-C の変化率（%）及び収縮期血圧の変化量
副次評価項目	有効性： ベースラインから最終評価時までの総コレステロール、HDL-C、トリグリセリド、HDL-C/LDL-C 比、VLDL-C 及びアポリポ蛋白 B「の変化率（%） 等 安全性： 有害事象、臨床検査値、身体的検査 等

＜結果＞

有効性：

投与 8 週後の収縮期血圧（SBP）降圧効果及び低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下作用は以下のとおりであり、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用投与した場合でも、アムロジピンの SBP 降圧効果及びアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に臨床上問題となる影響は認められなかった。

アトルバスタチンがアムロジピンの SBP 降圧効果に及ぼす影響

パラメータ/解析			アトルバスタチン				
			0mg	10mg	20mg	40mg	80mg
アムロジピン	5mg	平均変化量 (mmHg)	-12.6	-13.6	-15.3	-12.8	-12.6
		アムロジピン単独投与との差	—	-1.0	-2.7	-0.2	0.1
アムロジピン	10mg	平均変化量 (mmHg)	-16.5	-15.9	-16.0	-16.5	-17.5
		アムロジピン単独投与との差	—	0.6	0.5	0.0	-1.1

アムロジピンがアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に及ぼす影響

パラメータ/解析			アトルバスタチン			
			10mg	20mg	40mg	80mg
アムロジピン	0mg	平均変化率 (%)	-33.5	-39.5	-43.1	-47.0
		アムロジピン単独投与との差	—	—	—	—
	5mg	平均変化率 (%)	-39.0	-42.2	-44.9	-48.2
		アトルバスタチン単独投与との差	-5.5	-2.8	-1.8	-1.2
	10mg	平均変化率 (%)	-36.6	-38.6	-43.2	-49.2
		アトルバスタチン単独投与との差	-3.2	0.9	-0.2	-2.2

安全性：

本治験にて報告された有害事象の多くは、軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象として、アムロジピン+アトルバスタチン (5mg+20mg) 群の患者に発現した体位性低血圧が 1 件報告されたが、アムロジピンに起因する有害事象と考えられた。したがって、本治験では、アムロジピン+アトルバスタチンの併用に起因すると判断された重篤な有害事象は報告されなかった。

注) アトルバスタチンの国内承認用量は、高コレステロール血症では 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症では 1 日 40mg までである。 [「V-2. 用法及び用量」の項参照]

27) 社内資料：高血圧症及び高脂血症併発患者に対するアムロジピンとアトルバスタチン併用の臨床効果

## 2) 比較試験

### ＜アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与での成績（外国人データ）＞<sup>28)</sup>

（参考資料）

〔冠動脈疾患と心血管イベントの予防に関する要因試験：ASCOT LLA 2×2〕

本試験は、アトルバスタチンとアムロジピンとの併用投与時の主要評価項目〔非致死的心筋梗塞（症候性及び無症候性心筋梗塞）と致死的心動脈疾患〕あるいは心血管系イベントの発生抑制に対する相乗効果の有無を評価することを目的とした。ASCOT 試験は降圧薬の試験としてデザインされ、全ての被験者はいずれかの降圧薬療法に無作為に割り付けられた。

計 19,257 例に、降圧薬の「一次選択薬」として、アムロジピン（5 又は 10mg）又は  $\beta$  遮断薬アテノロール（50～100mg）を無作為に投与した。降圧目標（非糖尿病患者血圧 140/90mmHg 未満、糖尿病患者血圧 130/80mmHg 未満）を達成するため、アムロジピンを基礎薬とする治療群には、ペリンドプリル 4～8mg を、アテノロールを基礎薬とする治療群には bendroflumethiazide-K 1.25～2.5mg の併用を可能とした。さらに 3 次選択薬が必要な場合はドキサゾシン GITS（4 又は 8mg）の併用を可能とした。「一次選択薬」の降圧薬としてアムロジピンあるいは  $\beta$  遮断薬のいずれかを無作為に割り付けることに加え、これらの被験者について、さらにアトルバスタチン 10mg あるいはプラセボのいずれかを無作為に割り付けた。

この 2×2 要因試験の対象例は総コレステロール値が 6.5mmol/L（251.4mg/dL）以下の 10,305 例とし、これらの被験者はさらにアトルバスタチン 10mg 又はプラセボを平均 3.3 年間投与した。

ペリンドプリル：ACE 阻害薬

bendroflumethiazide-K：利尿薬、本邦未発売

ドキサゾシン GITS： $\alpha$  遮断薬、本邦未発売の徐放製剤

#### 有効性の結果

アムロジピンを基礎薬とする投与群において、主要評価項目のイベントはアムロジピン＋アトルバスタチン群で 38 件、アムロジピン＋プラセボ群で 80 件発現し、プラセボ併用時に比べるとアトルバスタチン併用時で非致死的心筋梗塞（症候性及び無症候性心筋梗塞）と致死的心動脈疾患からなる主要評価項目のリスクが 53%減少した（ハザード比：0.47、 $p < 0.001$ 、Cox の比例ハザードモデル解析）。一方、アテノロールを基礎薬とする投与群において、アトルバスタチン併用による効果はプラセボ併用と比べても統計的に有意ではなかった（ハザード比：0.83、 $p = 0.287$ 、Cox の比例ハザードモデル解析）（表）。アムロジピン＋アトルバスタチン群ではアテノロール＋アトルバスタチン群と比べて主要評価項目のリスクが 39%減少した（ $p = 0.016$ 、Cox の比例ハザードモデル解析）。アムロジピン＋プラセボ群とアテノロール＋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（ $p = 0.600$ 、Cox の比例ハザードモデル解析）。

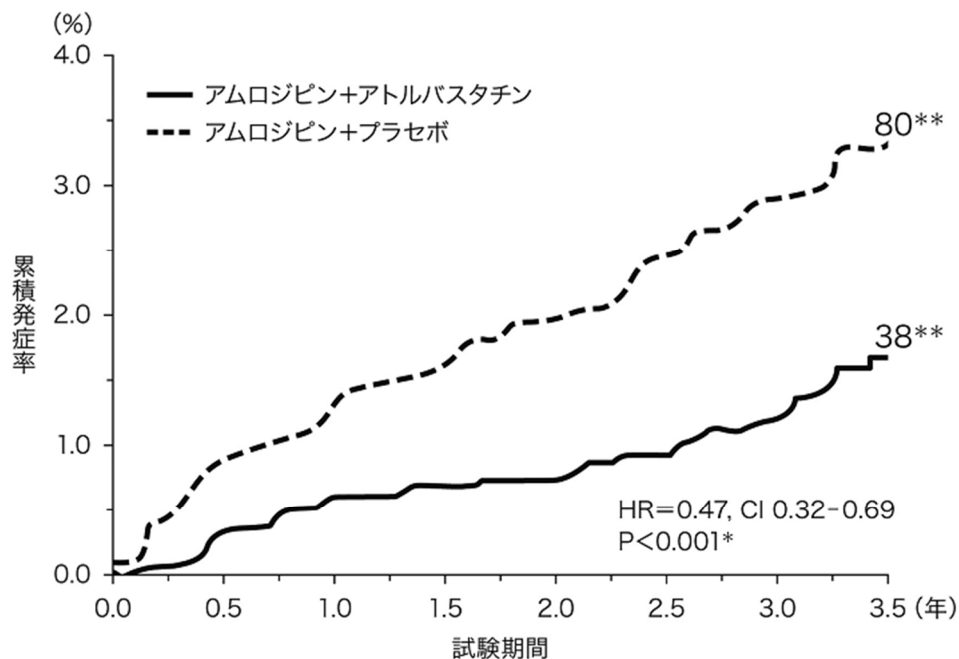
また、統計的に有意な交互作用（ $p = 0.027$ 、Cox の比例ハザードモデル解析）が認められたことから、アムロジピンを基礎薬とする投与群とアテノロールを基礎薬とする投与群に対するアトルバスタチンの相加作用は異なることが示唆された。

アトルバスタチンとプラセボの複合主要評価項目（非致死的心筋梗塞及び致死的心動脈疾患）の発現率

	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		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	
	n=2584	n=2554	n=2584	n=2583	p 値
非致死的心筋梗塞及び致死的心動脈疾患発現率 (%)	38 (1.5)	80 (3.1)	62 (2.4)	74 (2.9)	0.025
ハザード比 <sup>a)</sup> (95%信頼区間)	0.47 (0.32-0.69)		0.84 (0.60-1.17)		
p 値	<0.001		0.295		

a) アムロジピン群のハザード比はアムロジピン/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はアテノロール/アトルバスタチン：アテノロール/プラセボ

非致死的心筋梗塞及び致死的心動脈疾患の累積発現率



\*Log-rank検定及びCox proportional hazard model  
\*\*イベント数

Sever, P. et al.:Eur Heart J 27(24):2982,2006 より改変

高血圧症患者のうち、高コレステロール血症と診断されない患者に対し、アムロジピンとアトルバスタチンの組み合わせで併用した場合、非致死的心筋梗塞（症候性及び無症候性心筋梗塞）と致死的心動脈疾患の複合主要評価項目のリスクを有意に軽減することが確認され、アムロジピンとアトルバスタチンを組み合わせて治療する臨床的意義が科学的に証明された。

28) Sever, P. et al. : Eur Heart J 27 (24) : 2982, 2006

## <アムロジピン単独投与での成績>

### 1. 高血圧症

軽・中等症本態性高血圧症患者 117 例にノルバスク 2.5mg を 1 日 1 回朝食後に投与し、効果不十分の場合には 5mg まで増量して 12 週間投与したところ、投与開始 2 週目には、収縮期・拡張期血圧とも投与開始時に比し有意な下降を示し、治療 12 週後には 145/90mmHg 以下の安定した降圧効果が認められた。また、心拍数に有意な変化は認められなかった<sup>7)</sup>。

7) 増山 善明ほか：臨床評価 19 (2) : 213, 1991

さらに、20 歳～80 歳の本態性高血圧症患者を対象として、アムロジピン 5mg 投与群 (154 例)、10mg 投与群 (151 例) の有効性及び安全性を比較した結果、有効性ではアムロジピン 10mg 群が 5mg 群に比べ有意な降圧効果を示し、10mg 群の因果関係を否定できない有害事象発現率は 5mg 群の 3.9% に対し 9.9% であり、浮腫の発現率は 5mg 群で 0.65% (1 例)、10mg 群で 3.31% (5 例) であった。しかしながら、両群で認められた有害事象の重症度や有害事象による投与中止率に差は認められなかったことから、アムロジピン 10mg 投与時の忍容性に問題はないと考えられた<sup>10)</sup>。

この結果から、5mg で降圧目標値に達していない患者の血圧管理を十分に行うために、必要に応じ 10mg へ増量することは降圧治療の選択肢として意義あるものと考えられた。

10) Fujiwara, T. et al. : J Hum Hypertens 23 (8) : 521, 2009  
社内資料

### 2. 狭心症

狭心症患者 66 例にノルバスク 5mg を朝食後 1 日 1 回、4 週間投与した。効果判定可能例 59 例において、狭心症発作回数と硝酸薬使用量はともにノルバスク投与 1 週間後には有意に減少し、4 週後に平均発作回数は 6.9 回/週から 2.8 回/週へ、平均硝酸薬使用量は 3.9 錠から 1.0 錠まで減少した。血圧は収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に下降したが、観察期、治療期とも正常血圧範囲にあり、過度な降圧は認められず、心拍数に有意な変化はなかった。副作用は 5 例 (7.6%) に認められた<sup>14)</sup>。

14) 加藤 和三ほか：臨床評価 19 (3) : 379, 1991

## <アトルバスタチン単独投与での成績><sup>29)</sup>

アトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回夕食後に (105 例)、プラバスタチンナトリウム 10mg を 1 日 1 回夕食後に (108 例) それぞれ 12 週間経口投与し、高脂血症患者におけるアトルバスタチン 10mg 1 日 1 回投与の有効性ならびに安全性をプラバスタチン錠と比較検討した。

アトルバスタチン、プラバスタチン 10mg/日投与はいずれも総コレステロール、LDL-コレステロールを投与前に比べて有意に低下させた。また、安全性の面では、副作用及び関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率において、アトルバスタチン群とプラバスタチン群の有意差は認められなかったことから、アトルバスタチンのプラバスタチンに対する非劣性が認められた。

29) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 18 (9) : 2251, 1998

### 3) 安全性試験

<本剤投与での成績（外国人データ）>（治験 No. A3841012-EXT）

目的：高血圧症と高脂血症を併発する患者に本剤（アムロジピンとアトルバスタチンの配合錠）を長期間投与したときの安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検、長期投与試験
対象	高血圧症と高脂血症を併発する患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 18～80 歳の男女</li> <li>・高血圧症と高脂血症の併発と診断された、治療中又は未治療の者</li> <li>・スクリーニング時点で高脂血症又は高血圧の治療を受けていた者については、登録時のベースライン評価前 6 週間以上にわたり投与量が一定していること。</li> <li>・スクリーニング時に測定した血圧と LDL-C が各心血管リスクグループの選択基準を満たしていること。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アムロジピンとアトルバスタチンの併用療法を受けている者</li> <li>・治療薬の有無にかかわらず、血圧が（選択基準が定める）目標値である者</li> <li>・アムロジピン 10mg 又はその他のカルシウム拮抗薬の最大投与量の治療を受けている者</li> <li>・アトルバスタチン 80mg の治療中で、かつ LDL-C が 100mg/dL 以上の者</li> <li>・治療を必要とするうっ血性心不全（クラスⅢ又はⅣ）又は心筋症を有する者</li> <li>・ネフローゼ症候群又はクッシング症候群など、何らかの病因による二次性の高脂血症患者</li> <li>・HbA<sub>1c</sub> 9.0%以上で定義される、糖化ヘモグロビン高値の糖尿病患者</li> <li>・肝機能障害患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>1. 使用薬剤 アムロジピン/アトルバスタチン（mg）： 5/10、5/20、5/40、5/80、10/10、10/20、10/40、10/80</p> <p>2. 用法・用量及び投与期間 投与開始用量は、血圧及び LDL-C の両ベースライン値とスクリーニング・組み入れ時の降圧薬及び抗高脂血症薬の使用状況に基づいて決定した。 投与用量は、被験者が治験実施計画書に規定した血圧及び LDL-C の目標値に対する達成状況に基づき、治験責任医師の判断で第 14、26、38 週の来院時に増量可能とした。血圧及び LDL-C の目標値は、JNC VI と NCEP ガイドラインの推奨値とした。</p> <p>3. 評価方法</p> <p>1) 有効性の評価項目 ベースラインの血清中脂質濃度（空腹時）及び血圧値を、延長試験の第 14、26、38、52 週に得られた測定値と比較することにより評価した。</p> <p>2) 安全性の評価項目 各来院時に観察又は報告された有害事象、臨床検査値及び脈拍数により評価した。</p>
主要評価項目	<p>有効性：ITT 集団*において、最終評価時に血圧及び LDL-C の両方が目標値（それぞれ JNC VI、NCEP ATP III）を達成した被験者の割合</p> <p>安全性：有害事象、臨床検査値 等</p> <p style="text-align: right;">*延長試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回服薬し、延長試験登録後に何らかの有効性データが得られたすべての被験者</p>
副次評価項目	<p>有効性：全被験者において、最終評価時に血圧及び LDL-C に対する目標値（それぞれ JNC VI、NCEP ATP III）を達成した被験者の割合 等</p>
結果	<p>有効性 ITT 集団の 59.8%（946 例中 566 例、958 例中 946 例で両目標値について評価した）が、最終評価時に JNC VI の血圧目標値と NCEP ATP III の LDL-C 目標値の両方を達成した。これらの結果は、第 14 週で得られた結果（61.4%）と同等であった。</p>

結果	安全性	<p>治験中に発現した有害事象を表に要約した。</p> <p>有害事象による投与中止例は 51 例 (5.3%) で、投与中止に至った主な有害事象は、末梢性浮腫 20 例 (2.1%)、心房細動 4 例 (0.4%)、心筋梗塞、<math>\gamma</math>-GTP 増加及び CK 増加が各 3 例 (0.3%) であった。</p> <p>延長試験中に死亡が 2 例に報告された。1 例は第 127 日に多臓器不全のため、別の 1 例は第 380 日に膀胱癌のため死亡した。死亡例 2 例を含め、計 70 例 (7.2%) に重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。</p> <p>有害事象発現例数は 729 例 (75.1%) で、そのうち 232 例 (23.9%) は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。主な有害事象は、末梢性浮腫 (15.3%)、気道感染 (9.6%)、関節痛 (6.7%)、事故による外傷 (6.7%) 及び気管支炎 (4.7%) であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち発現頻度が 2% 以上のものは末梢性浮腫のみであった。末梢性浮腫の多くは、軽度又は中等度であり、治験責任医師が重度と判断した事象は 3 件のみであった。</p> <p style="text-align: center;"><b>有害事象の要約</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>評価対象例数</td> <td style="text-align: right;">971</td> </tr> <tr> <td>死亡例数 (%)</td> <td style="text-align: right;">2 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象発現例数 (%)</td> <td style="text-align: right;">68 (7.0)</td> </tr> <tr> <td>有害事象による投与中止例数 (%)</td> <td style="text-align: right;">51 (5.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">有害事象発現例数 (%)</td> </tr> <tr> <td>因果関係を問わない</td> <td style="text-align: right;">729 (75.1)</td> </tr> <tr> <td>因果関係を否定できない</td> <td style="text-align: right;">232 (23.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">重症度別有害事象発現件数</td> </tr> <tr> <td>因果関係を問わない</td> <td style="text-align: right;">2048</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td style="text-align: right;">1338</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td style="text-align: right;">614</td> </tr> <tr> <td>重度</td> <td style="text-align: right;">96</td> </tr> <tr> <td>因果関係を否定できない</td> <td style="text-align: right;">343</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td style="text-align: right;">219</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td style="text-align: right;">113</td> </tr> <tr> <td>重度</td> <td style="text-align: right;">11</td> </tr> </table>	評価対象例数	971	死亡例数 (%)	2 (0.2)	重篤な有害事象発現例数 (%)	68 (7.0)	有害事象による投与中止例数 (%)	51 (5.3)	有害事象発現例数 (%)		因果関係を問わない	729 (75.1)	因果関係を否定できない	232 (23.9)	重症度別有害事象発現件数		因果関係を問わない	2048	軽度	1338	中等度	614	重度	96	因果関係を否定できない	343	軽度	219	中等度	113	重度	11
		評価対象例数	971																															
死亡例数 (%)	2 (0.2)																																	
重篤な有害事象発現例数 (%)	68 (7.0)																																	
有害事象による投与中止例数 (%)	51 (5.3)																																	
有害事象発現例数 (%)																																		
因果関係を問わない	729 (75.1)																																	
因果関係を否定できない	232 (23.9)																																	
重症度別有害事象発現件数																																		
因果関係を問わない	2048																																	
軽度	1338																																	
中等度	614																																	
重度	96																																	
因果関係を否定できない	343																																	
軽度	219																																	
中等度	113																																	
重度	11																																	

社内資料

## ＜アムロジピン単独投与での成績＞

### 1. 高血圧症

- ・後期第Ⅱ相試験終了の本態性高血圧患者 82 例を対象に、第Ⅱ相試験終了時の用法・用量を基準として以後 9 ヶ月投与した結果、アムロジピンの長期連用による忍容性は優れていると判断された<sup>6)</sup>。
- ・効果不十分例にアムロジピン 10mg を長期投与し、52 週時まで観察した結果、忍容性に大きな問題はないものと考えられ、アムロジピン 10mg の長期投与の治療を継続することが可能であった。また、アムロジピン 10mg 投与時の年齢、体重及び性別の違いによる安全性及び忍容性に差は認められなかった<sup>11)</sup>。

以上の結果から、アムロジピン 5mg で効果不十分な本態性高血圧症患者に対するアムロジピン 10mg の投与は、安全性に大きな問題は認められず、忍容性に問題はないものと判断された。

6) 増山 善明ほか：薬理と治療 19 (7) : 2895, 1991

11) 社内資料：アムロジピン 5mg で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10mg 長期投与時の安全性及び有効性

### 2. 狭心症

狭心症患者 10 例を対象に、アムロジピン 5mg 1 日 1 回を 6 ヶ月投与した結果、安定した抗狭心症効果と高い安全性が確認された<sup>30)</sup>。

30) 安倍 成彰ほか：薬理と治療 19 (8) : 3221, 1991



## <アトルバスタチン単独投与での成績>

### 長期投与試験<sup>31)</sup>

高脂血症患者 311 例を対象として 52 週長期投与試験を実施した。投与後 28 週間は 1 日 1 回夕食後に 10mg を投与することとし、投与後 28 週時点で 24 週までの総コレステロール値の推移及び安全性を考慮の上で 5mg 又は 20mg に投与量を変更できることとした。その結果、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値は、投与 4 週後から 52 週後までほぼ一定の値で推移し安定した脂質改善作用を示した。10mg で投与が開始された症例のうち 85.3% (232/272 例) の症例では 10mg のまま継続され、14.7% (40/272 例) の症例で投与量が変更されていた。副作用の発現率は 11.8% (34/287 例) で、関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は 41.5% (119/287 例) であったが、大部分は治験薬の継続投与可能であった。以上より、アトルバスタチンを 52 週間投与した際の有効性、安全性が認められ、長期間使用できる薬剤であると考えられた。

31) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 19 (9) : 2123, 1999

## 4) 患者・病態別試験

### <アムロジピン単独投与での成績>

#### 1. 腎障害を伴う高血圧症：<sup>8)</sup>

腎障害を伴う高血圧症患者 35 例を対象に、アムロジピン 2.5～5mg 1 日 1 回を 8 週間投与した結果、有用性が認められた。

#### 2. 重症高血圧症：<sup>9)</sup>

重症高血圧症患者 20 例を対象に、アムロジピン 2.5～7.5mg 1 日 1 回を 2～8 週間（外来：4～8 週間、入院：2～4 週間）投与した結果、有用性が確認された。

#### 3. 糖尿病合併高血圧症：<sup>32)</sup>

糖尿病を合併する本態性高血圧症患者 16 例を対象に、アムロジピン 2.5～5mg 1 日 1 回を 12 週間投与し、糖代謝に対する影響について糖尿病非合併本態性高血圧患者 22 例と比較検討したところ、アムロジピンは糖代謝にほとんど影響を与えないことが確認された。

8) 猿田 享男ほか：薬理と治療 21 (2) : 505, 1993

9) 山田 和生ほか：薬理と治療 19 (8) : 3189, 1991

32) 中島 譲ほか：薬理と治療 19 (8) : 3205, 1991

## <アトルバスタチン単独投与での成績>

### 1. 高齢者投与試験<sup>33)</sup>

高齢高脂血症患者 (65 歳以上) 57 例を対象に、原則として 10mg を 1 日 1 回夕食後に 28 週間投与し、脂質改善作用 (有効性) と安全性及び薬物体内動態を検討した。その結果、投与後 12 週で総コレステロール値は -28.9%、LDL-コレステロール値は -42.0% と、いずれの項目も投与前値に対して有意な改善を示し、この効果は 28 週まで持続していた。

副作用及び関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ 5.3% (3/57 例) 及び 38.6% (22/57 例) で、重篤なものはみられず、高齢者に特有の傾向はなかった。

以上より、高齢者においても初期用量は 10mg が妥当と考えられた。

33) 大内 尉義ほか：Geriatric Medicine 36 (8) : 1187, 1998

2. 家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体）患者対象試験<sup>17)</sup>

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者24例にアトルバスタチン10mgを8週間投与し、その後、8週間毎に20mg、40mgへと漸増し検討した。その結果、10mg及び40mgで総コレステロール(TC)はそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-コレステロール(LDL-C)はそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた。

なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

17) 山村 卓ほか：臨床医薬 14 (11) : 2031, 1998

3. 家族性高コレステロール血症（ホモ接合体）患者対象試験<sup>18)</sup>

LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者9例に、アトルバスタチン10mgを4週又は8週間投与し、その後20mg(8週間)、40mg(8~20週)へと漸増投与した。その結果、6例でTCが-31.4~-4.9%、LDL-Cが-39.3~-4.6%と低下した。他の3例ではTCが1.2~15.2%、LDL-Cが3.1~11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち4例ではアトルバスタチン投与前に2剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度のTC及びLDL-C低下が認められた。

なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

18) 社内資料：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対するアトルバスタチンの臨床効果

4. 糖代謝に及ぼす影響検討試験<sup>34)</sup>

高脂血症を伴ったインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)患者50例(プラセボ群24例、アトルバスタチン群26例)を対象に、プラセボとアトルバスタチン10mg/日投与における糖代謝に及ぼす影響を二重盲検法にて比較検討した。HbA<sub>1c</sub>、フルクトサミン及び1,5-アンヒドログルシトール(1,5-AG)の投与前後における変化を検討した結果、アトルバスタチン群及びプラセボ群のいずれも有意な変動はみられず、また、両群の間に有意な差は認められなかった。副作用は、プラセボ群、アトルバスタチン群とも5.3%(1/19例)にみられ、臨床検査値異常変動はプラセボ群26.3%(5/19例)、アトルバスタチン群21.1%(4/19例)に認められた。

34) 田中 明ほか：新薬と臨床 47 (8) : 1230, 1998

5. 血液凝固・線溶系に及ぼす影響検討試験<sup>35)</sup>

高脂血症患者20例を対象に、アトルバスタチン10mg/日を12週間、その後5~20mg/日を28週まで投与し、血液凝固・線溶系に及ぼす影響について検討した。凝血学検査値のうち、凝固第Ⅶ因子活性(FⅦc)及び凝固第Ⅶ因子抗原(FⅦag)で有意な低下が認められた。なお、副作用は認められず、臨床検査値異常変動は31.6%(6/19例)に認められた。

35) 社内資料：高脂血症患者におけるCI-981(ATORVASTATIN)の血液凝固・線溶系に及ぼす影響について

6. 胆汁脂質に及ぼす影響検討試験<sup>36)</sup>

高脂血症患者17例を対象に、アトルバスタチン10mg/日を12週間投与し、胆汁脂質に及ぼす影響を検討した試験において、胆汁中コレステロール、リン脂質、総胆汁酸の濃度及び胆石形成指数に有意な変動は認められなかった。また、個々の症例における胆石形成指数(胆汁中コレステロール飽和度)の変化を検討したところ、コレステロール過飽和状態にあった4例すべてが投与後不飽和状態に改善した。副作用は6.3%(1/16例)、臨床検査値異常変動は25.0%(4/16例)に認められた。

36) 田妻 進ほか：臨床医薬 14 (12) : 2163, 1998

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

#### <本剤投与での成績>

使用成績調査結果<sup>37)</sup>

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の症例を評価対象とした有効率は、高血圧症 95.8% (1151/1202 例)、狭心症 95.9% (163/170 例)、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 97.8% (1034/1057 例) であった。

安全性解析対象症例 1245 例中、副作用は 18 例 23 件に認められ、副作用発現症例率は 1.45% (18/1245 例) であった。主な副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 件、潮紅、そう痒症が各 2 件であった。重篤な副作用は貧血 1 件で、本剤投与中止により軽快した。

37) 谷川 美喜ほか：Progress in Medicine 32 (11) : 2463, 2012

#### <アムロジピン単独投与での成績>

使用成績調査結果

高血圧症：投与前収縮期血圧 160mmHg 以上かつ拡張期血圧 95mmHg 以上の症例を評価対象とした有効率は、85.9% (1479/1721 例) であった。

狭心症：発作回数「週 3 回以上、1 日 5 回以下かつ 75 歳未満」の症例を評価対象とした有効率は、73.0% (116/159 例) であった。

#### <アトルバスタチン単独投与での成績>

使用成績調査結果

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を評価対象とした有効率は 97.2% (4186/4307 例) であった<sup>38)</sup>。

38) 駒野 直子ほか：Progress in Medicine 25 (1) : 131, 2005

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- アムロジピン : 1,4-ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (ニフェジピン、ニカルジピン等)  
アトルバスタチン : HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (プラバスタチン、シンバスタチン等)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

**アムロジピン :** <sup>39)</sup>、<sup>40)</sup>

アムロジピンは細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。

**アトルバスタチン :**

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポたん白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

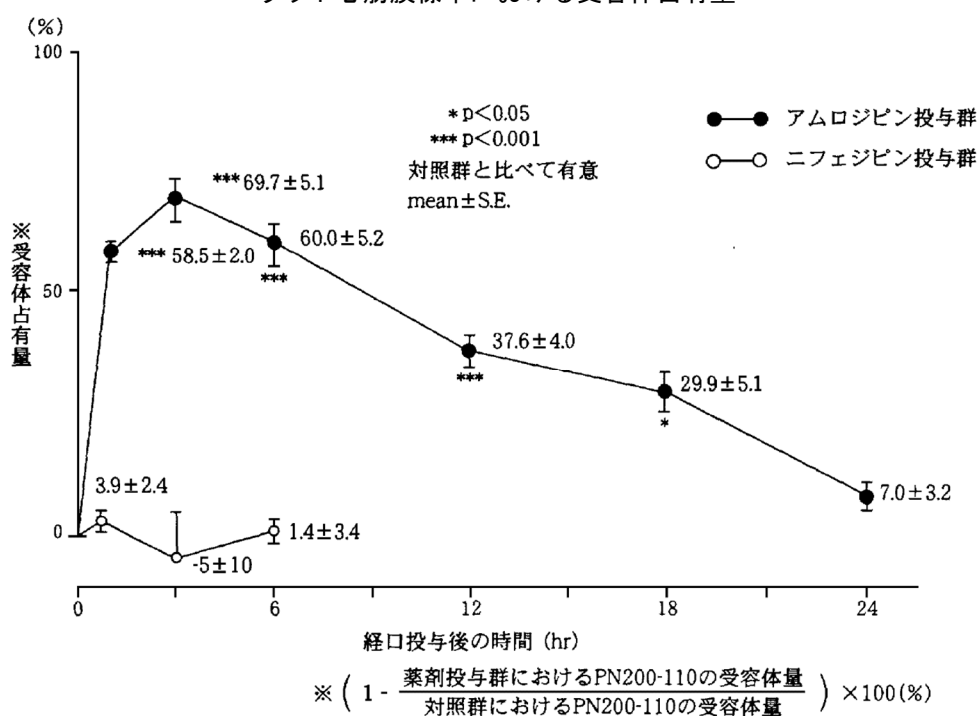
アムロジピン：

1) 受容体に対する結合性<sup>41)</sup>

ニフェジピンを対照薬として、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 PN200-110 の受容体との結合様式がアムロジピンを投与することにより、どのように変化するかによってアムロジピンの結合特性を検討した。高血圧自然発症ラット (SHR) にアムロジピン又はニフェジピンをいずれも 10mg/kg 単回経口投与し、経時的に屠殺して、その心筋膜標本における [<sup>3</sup>H] PN200-110 結合を測定し、スキッチャード解析により解離定数 (親和性) と最大結合部位数 (受容体量) を求めた。その結果アムロジピン投与群では、PN200-110 の受容体への親和性の低下とともに受容体量の持続的な減少が観察されたが、ニフェジピン投与群では受容体の親和性の低下のみが認められ、その作用持続は短かった。

従ってアムロジピンは生体内で Ca チャンネル受容体へ結合後、その解離速度が極めて遅いことが推定された。

ラット心筋膜標本における受容体占有量



## 2) Ca 拮抗作用

### ①K<sup>+</sup>脱分極性収縮に対する弛緩作用<sup>39)</sup>

イヌ摘出冠動脈標本の K<sup>+</sup> (150mM) 収縮に対してアムロジピンは濃度依存的に弛緩を示した。この作用発現はニフェジピンが速やかなのに対し極めて緩徐であるのが特徴的であった。

また、K<sup>+</sup>収縮を 50%弛緩させる用量 (IC<sub>50</sub>) からアムロジピンの Ca 拮抗作用を他剤と比較すると表のとおりであった。

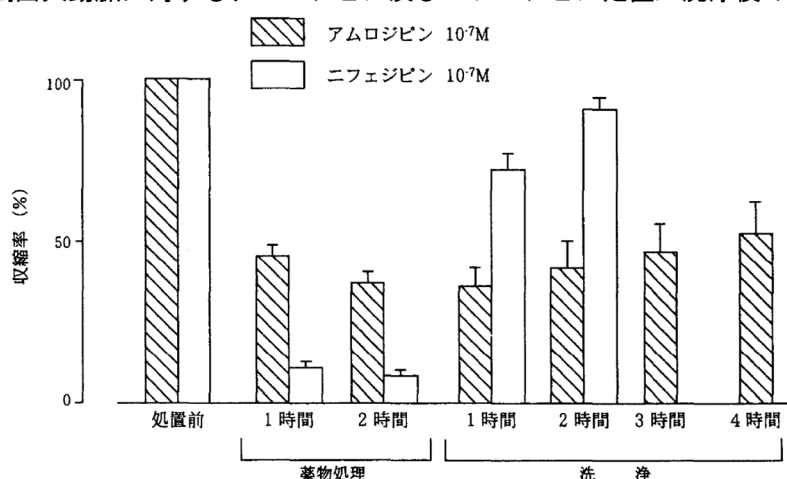
イヌ摘出冠動脈の K<sup>+</sup>収縮に対する弛緩作用

薬物	IC <sub>50</sub> (95%信頼限界)	溶解性
アムロジピン	6.5×10 <sup>-9</sup> M (5.1-8.2×10 <sup>-9</sup> )	1
ニフェジピン	2.9×10 <sup>-9</sup> M (1.7-4.5×10 <sup>-9</sup> )	2.2
ニカルジピン	2.9×10 <sup>-10</sup> M (2.1-3.9×10 <sup>-10</sup> )	22.4
ベラパミル	6.0×10 <sup>-8</sup> M (4.3-8.7×10 <sup>-8</sup> )	0.1
ジルチアゼム	1.5×10 <sup>-7</sup> M (1.2-2.1×10 <sup>-7</sup> )	0.04

### ②K<sup>+</sup>収縮抑制作用発現及び持続時間<sup>39)、41)、42)</sup>

ラット摘出大動脈及びラット摘出門脈標本の K<sup>+</sup>収縮に対するアムロジピンの抑制作用発現は緩徐であった。また、薬物洗浄後の作用消失もニフェジピンに比べて明らかに緩徐で、アムロジピンの作用発現の緩徐さと作用持続性が示唆された。

#### ラット摘出大動脈に対するアムロジピン及びニフェジピン処置/洗浄後の K<sup>+</sup>収縮<sup>39)</sup>



### ③電位依存性 Ca チャンネルに対する選択性<sup>39)</sup>

イヌ摘出大腿動脈標本の K<sup>+</sup>収縮に対する IC<sub>50</sub> 値 (電位依存性 Ca チャンネル遮断作用) とノルアドレナリン収縮に対する IC<sub>50</sub> 値 (受容体作動性 Ca チャンネル遮断作用) を測定したところ、アムロジピンの電位依存性 Ca チャンネルに対する選択性はニフェジピンの約 17 倍高かった。

電位依存性 Ca チャンネルに対する選択性

	K <sup>+</sup> 収縮拮抗作用 (IC <sub>50</sub> )	NA 収縮拮抗作用 (IC <sub>50</sub> )	選択性 (NA 収縮拮抗作用 / K <sup>+</sup> 収縮拮抗作用)
アムロジピン	6.5×10 <sup>-9</sup> M	5.5×10 <sup>-6</sup> M	846
ニフェジピン	4.6×10 <sup>-9</sup> M	2.3×10 <sup>-7</sup> M	50

NA: ノルアドレナリン

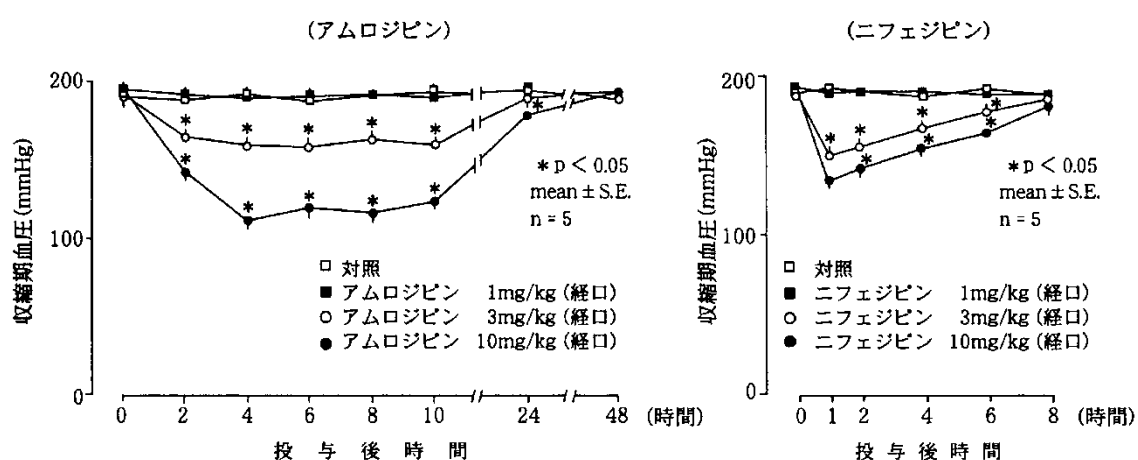
### 3) 血圧降下作用

#### ①単回投与

##### (a) 高血圧自然発症ラット (SHR) <sup>43)</sup>

アムロジピン 1~10mg/kg を経口投与した場合、3、10mg/kg で用量に対応した血圧下降（各々最大 34mmHg、82mmHg）がみられた。血圧下降の発現は緩徐であり、投与後 4~6 時間で最大となった。また、その作用持続時間は長く、10mg/kg 投与では投与 24 時間後も対照群に比較して有意な血圧下降が認められた。一方、ニフェジピンは血圧下降が投与 1 時間後に最大となったが、8 時間後には投与前の血圧に回復し、その作用持続時間はアムロジピンより短かった。血圧を 30mmHg 下降させるアムロジピンの用量 (ED<sub>30</sub> 経口) は表に示したとおりであり、ニフェジピンの約 1.2 倍、ベラパミルの約 4 倍、ジルチアゼムの約 9 倍であり、ニカルジピンよりやや弱かった。

SHR におけるアムロジピン及びニフェジピンの降圧作用



SHR における各種 Ca 拮抗薬の降圧作用の効力比

薬物	ED <sub>30</sub> (mg/kg)	効力比
アムロジピン	2.3	1.00
ニフェジピン	2.7	0.85
ニカルジピン	1.4	1.64
ベラパミル	9.1	0.25
ジルチアゼム	21.6	0.11

##### (b) 腎性高血圧ラット <sup>43)</sup>

アムロジピン 1~10mg/kg を経口投与したところ、3、10mg/kg で用量に対応した血圧下降がみられた。作用発現は緩徐で 4~6 時間に最大となり投与 10 時間後も血圧下降が認められた。

アムロジピン ED<sub>30</sub>=2.4mg/kg

ニフェジピン ED<sub>30</sub>=2.4mg/kg

##### (c) DOCA 高血圧ラット <sup>43)</sup>

アムロジピン 1~10mg/kg を経口投与したところ、3、10mg/kg で用量に対応した血圧下降がみられた。作用発現は緩徐で 6~8 時間に最大となり、投与 10 時間後も血圧下降が認められた。

アムロジピン ED<sub>30</sub>=2.2mg/kg

ニフェジピン ED<sub>30</sub>=2.1mg/kg

(d) 正常血圧ラット<sup>44)</sup>

アムロジピン 10mg/kg 経口投与では、収縮期血圧に変化はみられなかったが、30mg/kg 投与では投与 4 時間後に有意な低下が認められた。正常血圧ラット及び SHR におけるアムロジピンの降圧作用 (ED<sub>30</sub>) をニフェジピン、マニジピンと比較すると下表のようであり、アムロジピンは高血圧動物に対してより選択的に降圧作用を示すことが示唆された。

	ED <sub>30</sub> (mg/kg)		
	アムロジピン	ニフェジピン	マニジピン
SHR	2.3	2.7	2.0
正常血圧ラット (NR)	78.8	9.1	7.8
比 (NR/SHR)	34.3	3.4	3.9

(n=5)

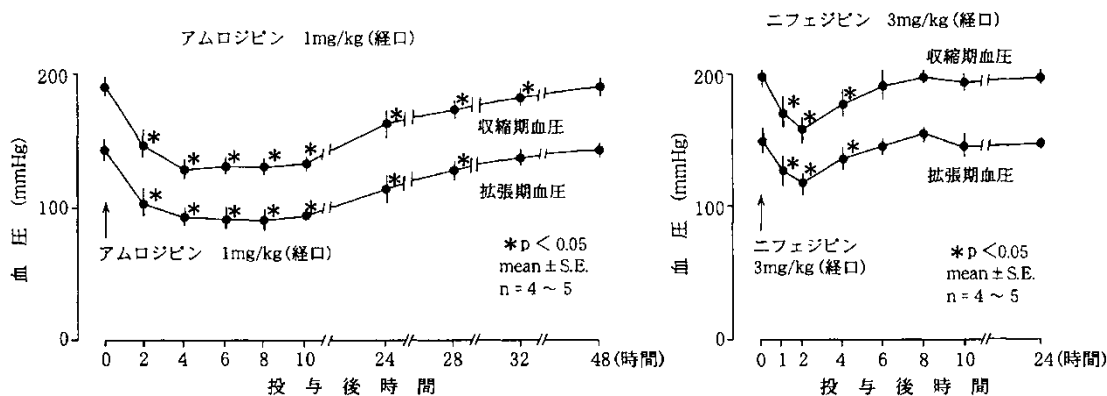
(e) 腎性高血圧イヌ<sup>43)</sup>

アムロジピン 0.1~1.0mg/kg を経口投与した場合、0.3mg 及び 1.0mg で用量に対応した収縮期血圧/拡張期血圧の下降がみられた。この血圧下降の発現は緩徐で、投与 4~6 時間後に最大となり、1.0mg では 24 時間後においても有意な血圧下降が認められた。

アムロジピン収縮期血圧 ED<sub>30</sub>=0.3mg/kg

ニフェジピン収縮期血圧 ED<sub>30</sub>=1.3mg/kg

腎性高血圧イヌにおけるアムロジピン及びニフェジピンの降圧作用

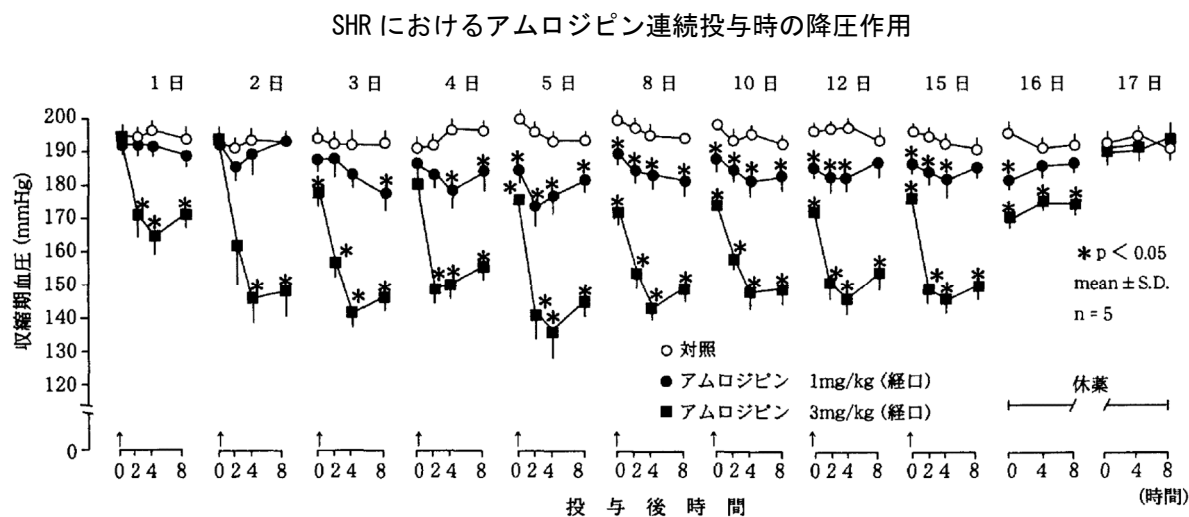




②連続投与

(a) 高血圧自然発症ラット (SHR) <sup>43)</sup>

アムロジピン 1、3mg/kg を 1 日 1 回 15 日間経口投与した場合、投与 3~5 日目から投与前血圧が有意に低下し、その後一定の降圧作用が認められ、耐性発現はなかった。投与終了後は 2 日間で、もとの血圧レベルまで復し、この間急激な血圧上昇 (リバウンド現象) はみられなかった。



(b) 腎性高血圧イヌ <sup>43)</sup>

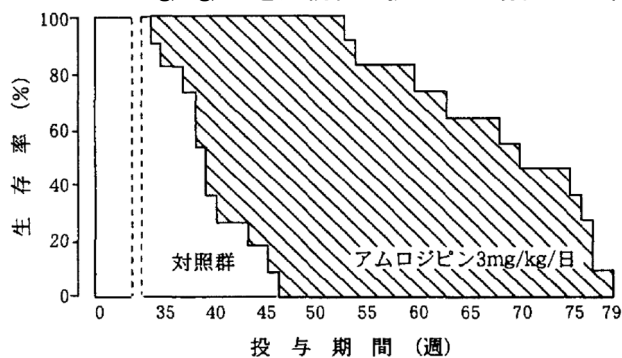
アムロジピン 0.2mg/kg を 1 日 1 回 20 日間経口投与した場合、投与 7 日目から投与前血圧が有意に低下し、その後一定の降圧作用が認められ、耐性発現はなかった。また、心拍数に殆ど影響を及ぼさなかった。投与終了後は 3~4 日間でもとの血圧レベルに復し、この間急激な血圧上昇 (リバウンド現象) はみられなかった。

(c) 脳卒中易発症高血圧ラット (SHR-SP) <sup>45)</sup>

SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を 79 週間連続経口投与した結果、高血圧の進展は明らかに抑制され、脳卒中による死亡時期も有意に延長し、延命効果が認められた。

また、SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を 15 週間連続投与した結果、心臓・腎臓・脳における病理組織学的変化は著明に抑制された。

SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を連続経口投与した場合の延命効果 [n=11]



SHR-SP にアムロジピン 3mg/kg/日を 15 週間連続投与した場合の心臓、腎臓及び脳における病理組織学的変化に対する抑制効果

病理組織学的変化	対照群	アムロジピン投与群 (3mg/kg/日)
心臓		
心筋線維化	5 <sup>a)</sup> / 5 <sup>b)</sup>	1 <sup>a)</sup> / 5 <sup>b)</sup>
腎臓		
フィブリノイド壊死	5 / 5	1 / 5
増殖性動脈炎	5 / 5	1 / 5
糸球体基底膜肥厚	5 / 5	0 / 5
尿細管萎縮	5 / 5	0 / 5
間質線維化	5 / 5	0 / 5
間質性細胞浸潤	5 / 5	1 / 5
尿細管腔内蛋白様円柱	5 / 5	1 / 5
脳		
出血巣	1 / 5	0 / 5
血栓形成	1 / 5	0 / 5

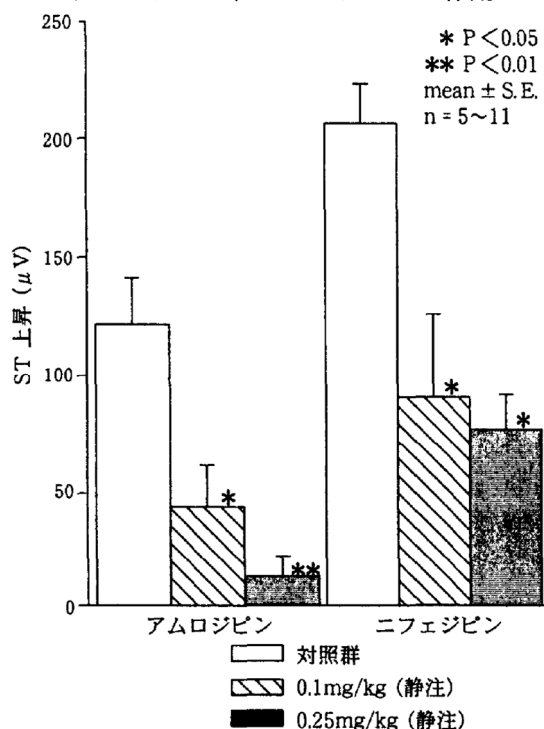
a) 変化を示した動物数 b) 使用した動物数

#### 4) 抗狭心症作用

##### ①冠動脈塞栓による虚血心に対する作用<sup>46)</sup>

麻酔モルモットを用いたセファデックス微粒子の冠動脈塞栓による心筋虚血に対する作用を検討した。アムロジピン 0.1、0.25mg/kg の静脈内投与で心筋虚血性の ST 上昇を用量に対応して抑制した。また、この作用はニフェジピンよりやや強かった。

モルモットの冠動脈塞栓に伴う心筋虚血性の ST 上昇に対する  
アムロジピン、ニフェジピンの作用



##### ②冠動脈結紮による虚血心に対する作用<sup>47)</sup>

麻酔開胸イヌの冠動脈を 45 分間結紮し、その後 60 分間再灌流した心臓について、アムロジピン静脈内投与の効果調べた。アムロジピン 200 μg/kg を結紮 15 分前に投与した場合、再灌流後の心収縮力の回復は著明に促進され、心筋内アデニンヌクレオチド量の低下及びクレアチンリン酸量の増加は抑制された。

##### ③心筋保護作用

###### (a) ネコ摘出血液灌流心臓<sup>48)</sup>

供血ネコを用いた血液灌流摘出心臓標本において、60 分間虚血/60 分間再灌流を施し、アムロジピンを静脈内投与した場合の心筋保護作用を調べた。アムロジピン 150 μg/kg 静脈内投与では、対照群で認められた左心室収縮期血圧及び左心室 dp/dt の著明な低下をいずれも有意に抑制した。また、虚血による細胞内ホメオスタシスの消失に伴う心筋内 K 含量の低下及び Ca 含量の増加も有意に抑制した。

###### (b) ラット摘出灌流心臓<sup>49)</sup>

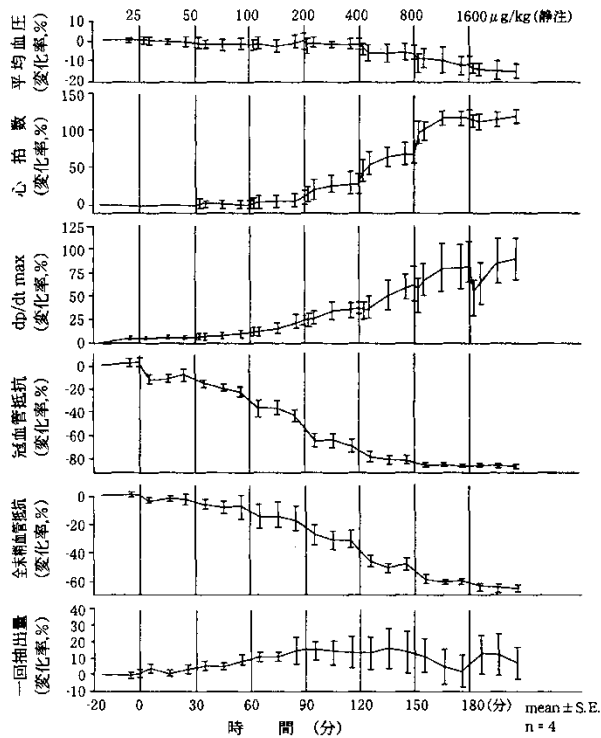
ラットにアムロジピン 0.25mg/kg を静脈内投与し、5 時間後に心臓を摘出して虚血 (30 分) / 再灌流 (15 分間) した場合、アムロジピンは虚血による心筋内 ATP の低下及びリン酸クレアチン量の低下を抑制し、再灌流後の心収縮力、ATP 及びリン酸クレアチン量の回復を促進した。また、心筋内 Ca 含量は再灌流時に著明に増加するが、アムロジピンはこの増加を有意に抑制した。

5) 循環器系に対する作用<sup>50)</sup>

①血行動態に対する作用

麻酔イヌにアムロジピン 25~1600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した場合、血圧下降、全末梢血管抵抗及び冠血管抵抗の減少、心拍数の増加、左心室 dp/dt の上昇及び一回拍出量の軽度増加がみられた。

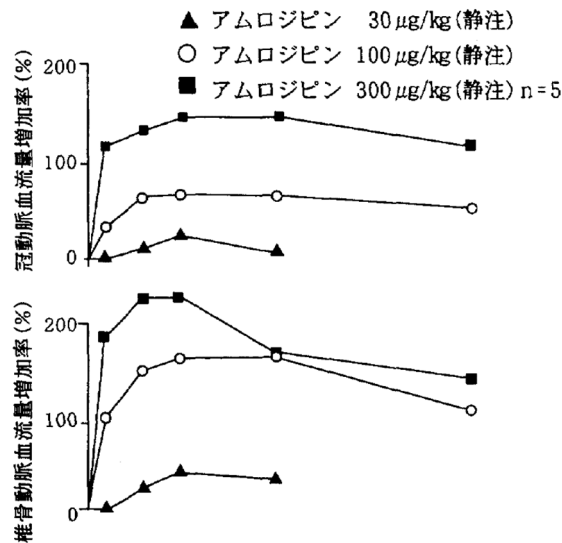
麻酔イヌの血行動態に対するアムロジピンの作用



②冠及び脳血流量に対する作用

麻酔イヌにアムロジピン 30~300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した場合、冠動脈、椎骨動脈のいずれにおいても、用量に対応した血流量の持続的な増加がみられた。

麻酔イヌの冠動脈及び椎骨動脈血流量に対するアムロジピンの作用



6) 心抑制作用<sup>40)</sup>

モルモット摘出右心房標本におけるアムロジピンの拍動数及び収縮力に対する抑制作用 IC<sub>50</sub> は、 $6.8 \times 10^{-6}$ 、 $1.6 \times 10^{-6}$ M であり、他の Ca 拮抗薬に比べて最も弱かった。

モルモット摘出右心房標本における各種 Ca 拮抗薬の抑制作用

薬物	IC <sub>50</sub> (M)		収縮力抑制の効力比
	拍動数	収縮力	
アムロジピン	$6.8 \times 10^{-6}$	$1.6 \times 10^{-6}$	1
ニフェジピン	$1.1 \times 10^{-7}$	$7.3 \times 10^{-8}$	21.9
ニカルジピン	$1.0 \times 10^{-8}$	$1.2 \times 10^{-9}$	133.3
ベラパミル	$3.3 \times 10^{-7}$	$1.7 \times 10^{-7}$	9.4
ジルチアゼム	$2.5 \times 10^{-7}$	$3.6 \times 10^{-7}$	4.4

アトルバスタチン：

1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用 (*in vitro*: HepG2 細胞) <sup>51)</sup>

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞酵素可溶性画分において、アトルバスタチン (0.3~100nM) は濃度依存的に HMG-CoA 還元酵素作用を阻害し、その阻害作用は IC<sub>50</sub> 値で比較するとプラバスタチンの 5 倍、シンバスタチンとほぼ同程度であった。

アトルバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチンの  
HMG-CoA 還元酵素に対する阻害作用 (HepG2 細胞)

薬物	例数	HMG-CoA 還元酵素阻害作用	
		IC <sub>50</sub> 値 (nM)	相対効力*
アトルバスタチン	6	1.9	1
シンバスタチン	5	2.7	1
プラバスタチン	6	9.4	1/5

IC<sub>50</sub> 値は [<sup>14</sup>C] HMG-CoA を基質としたときの HMG-CoA 還元酵素阻害曲線から求めた。

※：アトルバスタチンを1としたときの相対効力を示す。

2) 代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用 (*in vitro*: ラット肝臓ミクロソーム画分) <sup>52)</sup>

臨床におけるアトルバスタチンの主代謝物はアミド結合位置のベンゼン環の 4 位水酸化体 (M-1) 及び 2 位水酸化体 (M-2) であった。ラット肝臓ミクロソーム画分において M-1 (1~300nM) 及び M-2 (1~300nM) はそれぞれ濃度依存的な HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示し、その阻害作用はアトルバスタチンと同程度であった。

アトルバスタチン、M-1 及び M-2 の HMG-CoA 還元酵素阻害作用  
(ラット肝臓ミクロソーム画分)

薬物	例数	HMG-CoA 還元酵素阻害作用	
		IC <sub>50</sub> 値 [個別値] (nM)	相対効力*
アトルバスタチン	1	13	1
M-1	2	12 [11, 13]	1
M-2	2	15 [11, 19]	1

IC<sub>50</sub> 値は [<sup>14</sup>C] HMG-CoA を基質としたときの HMG-CoA 還元酵素阻害曲線から求めた。

※：アトルバスタチンを1としたときの相対効力を示す。

3) コレステロール合成抑制作用 (*in vitro*: ラット肝臓ミクロソーム画分) <sup>53)</sup>

2.5% コレスチラミン含有餌を 3 日間与えたラットの肝臓ミクロソーム画分において、アトルバスタチン (1~1000nM) は濃度依存的にコレステロール合成を抑制し、その抑制作用は IC<sub>50</sub> 値で比較するとプラバスタチンと同程度であった。

アトルバスタチン及びプラバスタチンのコレステロール合成阻害作用  
(ラット肝臓ミクロソーム画分)

薬物	例数	コレステロール合成抑制作用	
		IC <sub>50</sub> 値 [個別値] (nM)	相対効力*
アトルバスタチン	3	13 [3.6, 9.5, 25]	1
プラバスタチン	4	13 [6.3, 10, 13, 21]	1

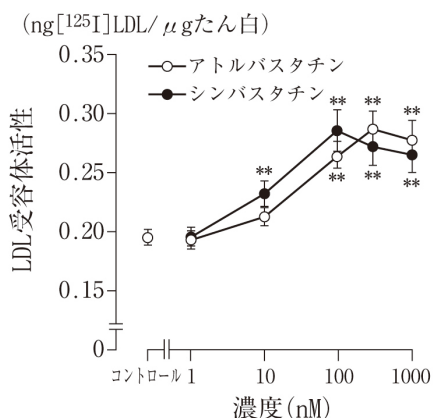
IC<sub>50</sub> 値は [<sup>14</sup>C] 酢酸を基質としたときのコレステロール合成抑制作用曲線から求めた。

※：アトルバスタチンを1としたときの相対効力を示す。

#### 4) LDL 受容体誘導作用 (*in vitro*: HepG2 細胞) <sup>54)</sup>

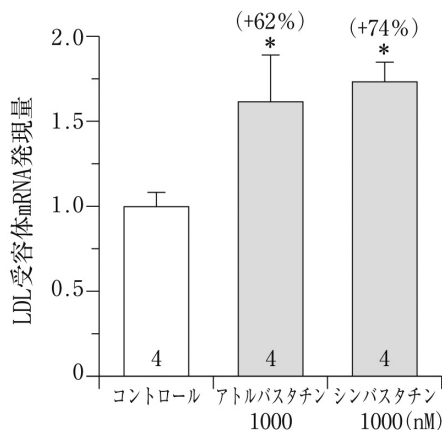
ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞を用いた試験において、アトルバスタチン (1~1000nM) は LDL 受容体活性を増加させ、その最大増加率は 300nM で 46%を示した。一方、シンバスタチン (1~1000nM) は同様に LDL 受容体活性を増加させ、その最大増加率は 100nM で 46%であった (図 1)。また、HepG2 細胞において、アトルバスタチン及びシンバスタチン (各 1000nM) は LDL 受容体 mRNA 発現量を増加させ、その増加率はそれぞれ 62%及び 74%であった (図 2)。

図 1 アトルバスタチン及びシンバスタチンの LDL 受容体活性に対する作用 (HepG2 細胞)



LDL 受容体活性は薬物処置後 24 時間に、細胞に対する特異的  $[^{125}\text{I}]$  LDL 結合・取込み量から求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す (n=5)。\*\*はコントロールに対する有意差を示す (\*\*: p<0.01, Dunnett 検定)。アトルバスタチン及びシンバスタチンの LDL 受容体活性の最大増加率 (最大活性発現濃度) は、コントロールに対してそれぞれ  $46\pm 5\%$  (300nM) 及び  $46\pm 7\%$  (100nM) であった。

図 2 アトルバスタチン及びシンバスタチンの LDL 受容体 mRNA 発現量に対する作用 (HepG2 細胞)



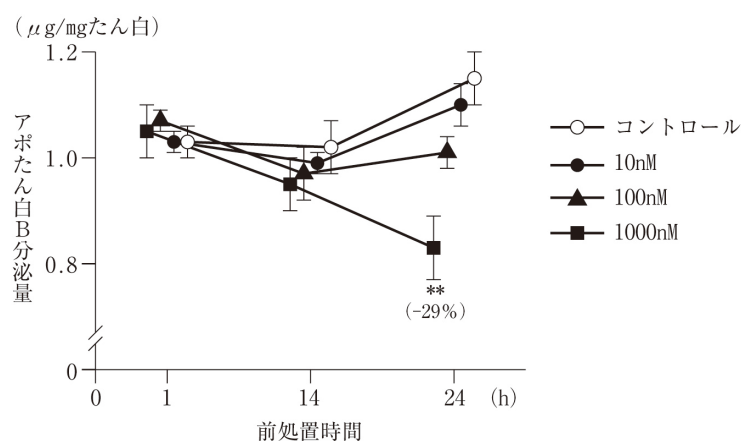
mRNA 発現量は薬物処置後 24 時間に得られた total RNA から cDNA を合成して測定し、コントロールを 1 とした時の相対活性比で示した。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。( ) 内の数字はコントロールに対する増加率を示す。\*はコントロールに対する有意差を示す (\*: p<0.05, Dunnett 検定)。

## 5) リポたん白分泌低下作用

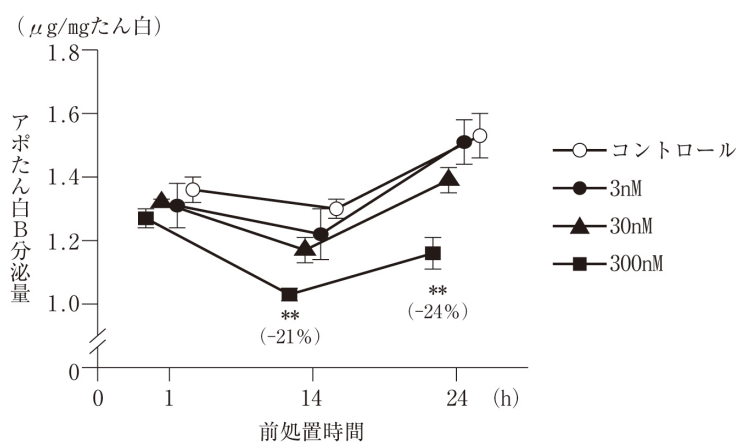
### ①アポたん白 B 分泌低下作用 (*in vitro*: HepG2 細胞)<sup>55)</sup>

HepG2 細胞において、アトルバスタチン (1000nM) はアポたん白 B 分泌活性に対して、処置時間依存的なアポたん白 B 分泌低下作用を示し、24 時間前処置でのみ濃度依存的かつ有意な低下作用を示した。また、同程度のコレステロール合成抑制作用を示した濃度において、シンバスタチン (300nM) はアトルバスタチンと同様の処置時間依存的なアポたん白 B 分泌低下作用を示した。

アトルバスタチンのアポたん白 B 分泌量に対する作用 (HepG2 細胞)



シンバスタチンのアポたん白 B 分泌量に対する作用 (HepG2 細胞)



アポたん白 B 量は ELISA 法により測定した。

値は 6 測定の平均値 ± 標準誤差を示す。

( ) は各処置時間のコントロール値に対する変化率を示す。

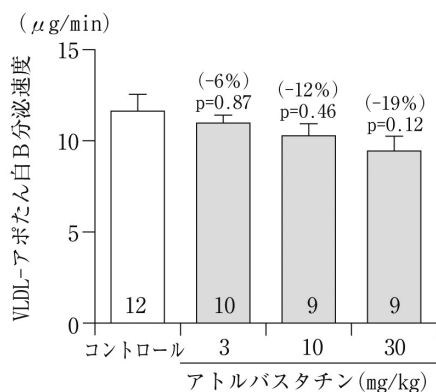
\*\*はコントロールに対する有意差を示す (\*\*:  $p < 0.01$ , Dunnett 検定)。



②アポたん白 B 分泌低下作用 (*in vivo*: 正常モルモット) <sup>56)</sup>

正常モルモットにおいて、アトルバスタチン (3~30mg/kg) は 2 週間の反復経口投与により、用量依存的に VLDL-アポたん白 B 分泌速度を低下させる傾向を示し、その変化率は 19% (30mg/kg) であった。

アトルバスタチンの正常モルモットにおけるアポたん白 B 分泌速度に対する作用



アポたん白 B 分泌速度は薬物の最終投与後 4 時間に、リポたん白リパーゼを失活させるため界面活性剤 Triton WR1339 を静脈内投与し、その後 90 分に採血し求めた。図の値は平均値±標準誤差を示す。

カラム中の数字は例数を示す。

( ) 内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

平均値の差の検定はコントロールに対して比較し (Dunnett 検定)、統計的な有意差が認められなかったものの、用量依存性検定 (直線回帰法) では有意 ( $p < 0.05$ ) であった。

③アポたん白 B 産生速度低下作用 (*in vivo*: ミニブタ) <sup>57)</sup>

ミニブタにおいて、アトルバスタチン (3mg/kg) は、400mg コレステロール含有餌とともに 3 週間の反復経口投与により、VLDL-及び LDL-アポたん白 B 産生速度をそれぞれ 34% 及び 21% 低下させるとともに、VLDL-及び LDL-pool size (リポたん白量) をそれぞれ 28% 及び 30% 低下させた。

6) 血中コレステロール低下作用 (*in vivo*: ミニブタ) <sup>57)</sup>

ミニブタにおいて、アトルバスタチン (3mg/kg) は、400mg コレステロール含有餌とともに 3 週間の反復経口投与により、血漿総コレステロール値及び LDL-コレステロール値をそれぞれ 16% 及び 31% 低下させた。

アトルバスタチンのコレステロール負荷ミニブタにおける  
血漿コレステロール値に対する作用

薬物	血漿コレステロール値 (mg/dL)			
	Total*	VLDL	LDL	HDL
コントロール	115±6	2.6±0.2	60±4	53±3
アトルバスタチン 3mg/kg	97±4** (-16%)	2.0±0.4 (-23%)	41±3** (-31%)	54±2 (+1%)

同腹仔でかつ同一性別の動物を一組 (コントロール及びアトルバスタチン投与) とする、計 6 組で実験を行った。表の値は平均値±標準誤差を示す (n=6)。( ) 内の数字はコントロールに対する増加又は低下率を示す。

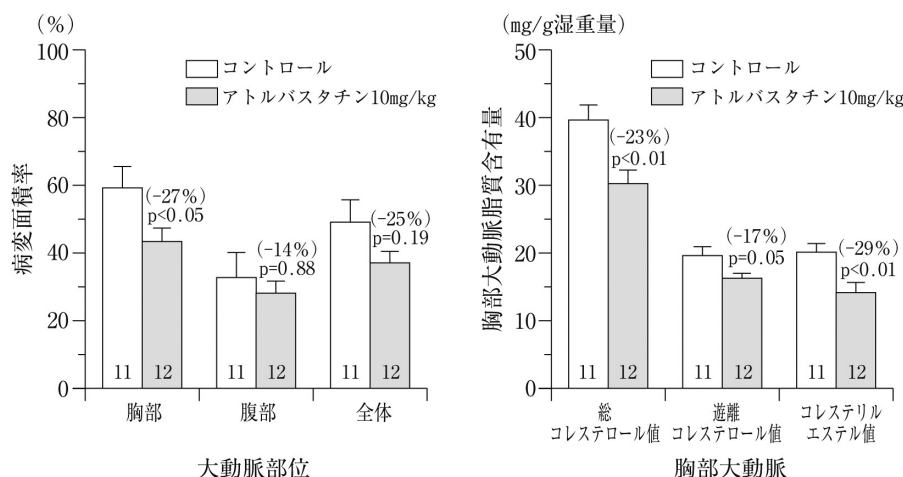
\*\*はコントロールに対する有意差を示す (\*\* :  $p < 0.01$ 、対応のある Student's t 検定)。

※血漿総コレステロール値を示す。

7) 参考：動脈硬化に及ぼす影響 (WHHL ウサギ)<sup>58)</sup>

WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチン (10mg/kg) は 32 週間の反復経口投与により胸部大動脈の病変面積率を 27%低下させた。本モデルにおいてアトルバスタチンは胸部大動脈中コレステロール含量を低下させ、その低下率は総コレステロール値及びコレステリルエステル値でそれぞれ 23%及び 29%であった (図)。また、本モデルにおいて、アトルバスタチンは冠動脈における内膜肥厚度 (内膜面積/中膜面積比)、管腔狭窄率及び病変発症率を低下させる傾向を示し、その低下率はそれぞれ 66%、72%及び 63%であった (表)。

アトルバスタチンの WHHL ウサギにおける大動脈病変面積率及び胸部大動脈中コレステロール含量に及ぼす影響



胸部大動脈中コレステロール含量は大動脈病変面積測定後、脂質をクロロホルム/メタノール (2 : 1) で抽出し、酵素法により測定した。図の値は平均値±標準誤差を示す。カラム中の数字は例数を示す。( )内の数字はコントロールに対する低下率を示す。検定はコントロールに対して比較した (Wilcoxon 順位和検定)。

アトルバスタチンの WHHL ウサギにおける冠動脈粥状硬化病変に及ぼす影響

	薬物	例数	冠動脈粥状硬化病変					p 値
			回旋枝	前下行枝	中隔枝	右冠動脈	全体	
内膜肥厚度	コントロール	11	0.70±0.32	0.10±0.10	0.22±0.12	0.06±0.06	0.27±0.10	-
	アトルバスタチン	12	0.32±0.20	病変なし	0.04±0.04	病変なし	0.09±0.05 (-66%)	0.055
管腔狭窄率 (%)	コントロール	11	15±7	2±2	11±6	1±1	7±2	-
	アトルバスタチン	12	6±4	病変なし	2±2	病変なし	2±1 (-72%)	0.050
病変発症率 (%)	コントロール	11	45 (5/11)	9 (1/11)	27 (3/11)	9 (1/11)	23 (10/44)	-
	アトルバスタチン	12	25 (3/12)	0 (0/12)	8 (1/12)	0 (0/12)	8 (4/48) (-63%)	0.081

摘出した心臓を 10%リン酸緩衝ホルマリン液にて冠動脈を灌流固定後、心臓の 8 横断ブロックを作成し、組織切片を elastica van Gieson 染色して、内膜肥厚度 (内膜面積/中膜面積比) 及び管腔狭窄率 (内膜面積/内弾性板内面積×100) を画像解析ソフトで算出した。表の値は平均値±標準誤差を示す。

( ) 内の数字はコントロールに対する低下率を示す。

検定はコントロールに対して比較した (内膜肥厚度及び管腔狭窄率 : Wilcoxon 順位和検定、病変発症率 :  $\chi^2$  検定)。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 1) <本剤投与での成績>①単回投与」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

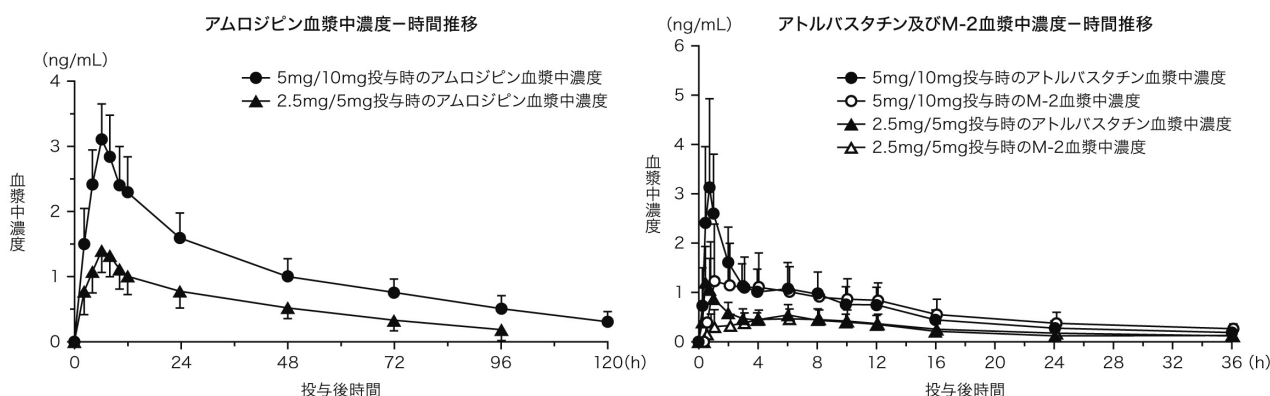
##### 1) 健康成人における血中濃度

<本剤投与での成績>

##### ①単回投与<sup>19)</sup>

健康成人 16 例ずつに本剤 (2.5mg/5mg 又は 5mg/10mg) をそれぞれ空腹時に単回投与したときのアムロジピン、アトルバスタチン未変化体及び主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 2 位の水酸化体 (M-2) の血漿中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示した。アムロジピン及びアトルバスタチンの  $C_{max}$  及び AUC は投与量に応じて増加し、両薬剤の  $T_{max}$  及びアムロジピンの  $t_{1/2}$  は投与量に依存せず同様の値を示した。

健康成人における本剤単回投与時の血漿中濃度推移



(n=16、算術平均値±標準偏差)

M-2：アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 2 位の水酸化体

健康成人における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

本剤投与量	薬物名	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-T_{last}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5mg/5mg (n=16)	アムロジピン	1.46±0.347	6.3±1.2	55.4±19.9	43.5±10.6
	アトルバスタチン	1.42±0.708	1.0±1.4	9.51±4.77	NC
	M-2	0.568±0.295	5.5±3.1	9.11±4.67	NC
5mg/10mg (n=16)	アムロジピン	3.15±0.545	6.6±1.0	125±31.8	43.2±6.6
	アトルバスタチン	3.61±1.54	1.0±0.7	21.4±8.73	11.0±3.6 <sup>a)</sup>
	M-2	1.57±0.943	2.6±2.8	21.4±10.7	NC

$C_{max}$ ：最高血漿中濃度、 $T_{max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $AUC_{0-T_{last}}$ ：血漿中濃度—時間曲線下面積、

$t_{1/2}$ ：血漿中濃度半減期、NC：算出せず、算術平均値±標準偏差、a) n=8

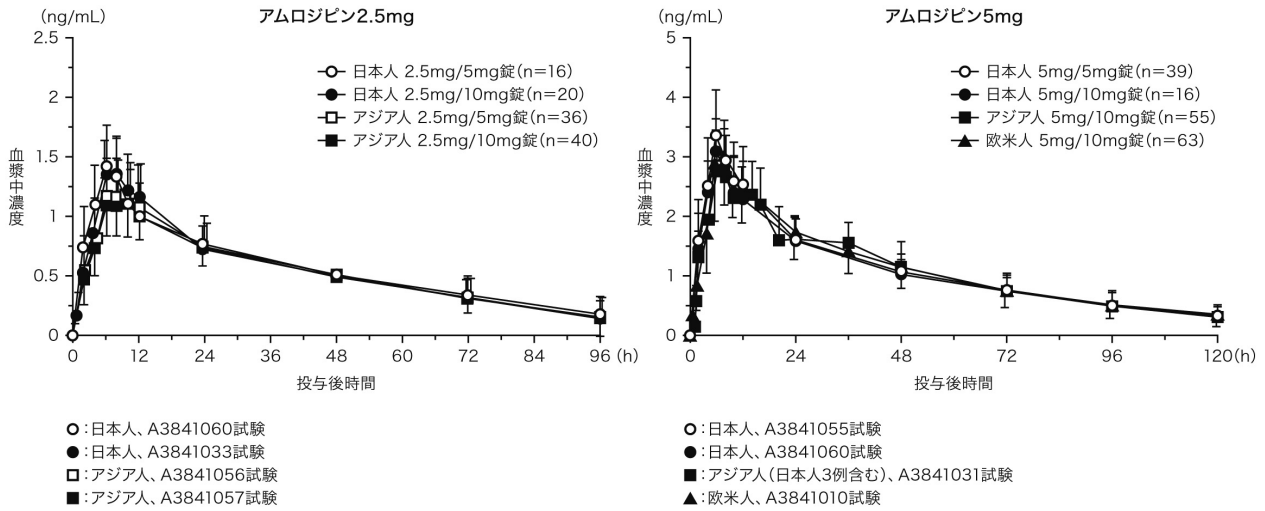
血漿中濃度測定法：アムロジピン ガスクロマトグラフィ/電子捕獲型検出法

アトルバスタチン 液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法

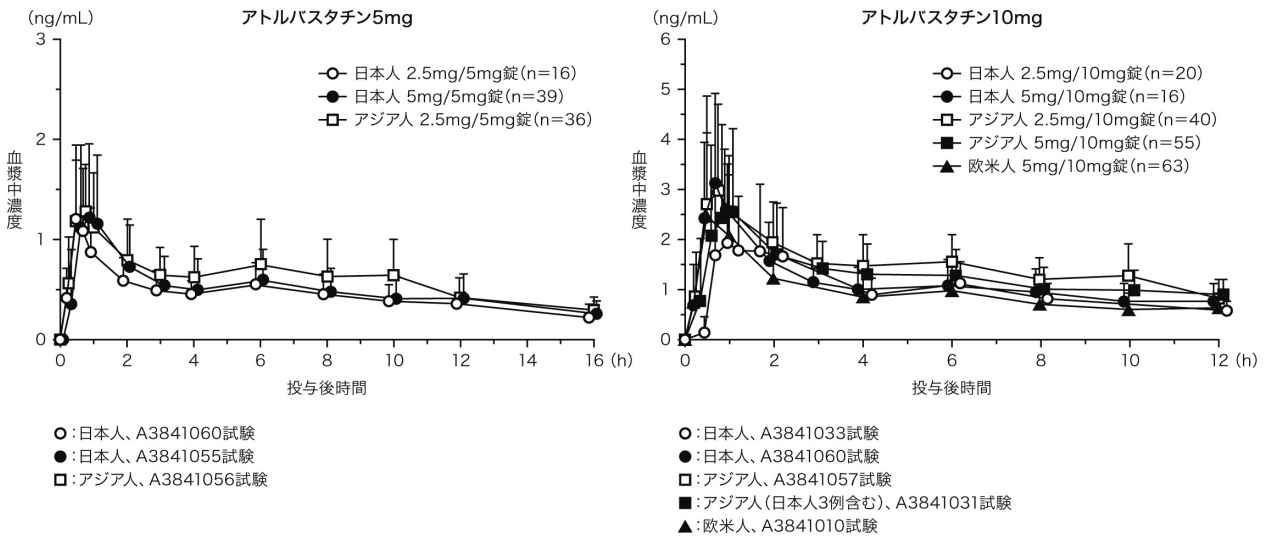
②民族差（外国人データを含む）

日本人と外国人に本剤を単回投与したときのアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態を比較した結果、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薬物動態にも個体差を上回る大きな民族差は認められなかった。 社内資料

日本人及び外国人にアムロジピン 2.5mg 又は 5mg を含む本配合剤を  
単回経口投与したときのアムロジピンの血漿中濃度推移



日本人及び外国人にアトルバスタチン 5mg 又は 10mg を含む本配合剤を  
単回経口投与したときのアトルバスタチンの血漿中濃度推移



(算術平均値+標準偏差)

③生物学的同等性（外国人データを含む）<sup>59）、60）、61）、62）</sup>

健康成人（4試験の合計170例）に本剤（2.5mg/5mg、2.5mg/10mg、5mg/5mg又は5mg/10mg）1錠と、アムロジピン錠（本剤と同量のアムロジピンを含有）及びアトルバスタチン錠（本剤と同量のアトルバスタチンを含有）各1錠を空腹時に単回投与した結果、本剤投与とアムロジピン錠及びアトルバスタチン錠の併用投与は生物学的に同等であった。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を表に示した。

生物学的同等性試験における薬物動態パラメータ

治験No.、本剤投与量 対象成分	パラメータ	併用	本剤	比	比の90%信頼区間
A3841031 試験、アムロジピン/アトルバスタチン 5mg/10mg					
アムロジピン	n	55	55		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.75	2.84	103.4%	99.9~107.0%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	123	124	100.3%	97.7~103.1%
	t <sub>1/2</sub> (h)	39.0 <sup>a)</sup>	38.8	-0.3 <sup>b)</sup>	-1.8~1.2 <sup>c)</sup>
アトルバスタチン	n	55	55		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.91	3.18	109.3%	97.0~123.2%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	21.3	21.3	100.1%	96.7~103.7%
A3841055 試験、アムロジピン/アトルバスタチン 5mg/5mg					
アムロジピン	n	39	39		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.34	3.32	99.4%	96.4~102.4%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	126	125	99.7%	97.2~102.2%
	t <sub>1/2</sub> (h)	43.0	43.2	0.3 <sup>b)</sup>	-0.8~1.3 <sup>c)</sup>
アトルバスタチン	n	39	39		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.33	1.34	100.9%	93.3~109.1%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	8.70	8.84	101.6%	97.8~105.6%
A3841056 試験、アムロジピン/アトルバスタチン 2.5mg/5mg					
アムロジピン	n	36	36		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.29	1.26	97.6%	93.7~101.7%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	51.1	50.5	98.7%	94.0~103.6%
	t <sub>1/2</sub> (h)	43.6	42.8	-0.9 <sup>b)</sup>	-3.1~1.4 <sup>c)</sup>
アトルバスタチン	n	36	36		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.56	1.40	89.6%	82.1~97.8%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	11.5	11.5	100.1%	94.9~105.6%
A3841057 試験、アムロジピン/アトルバスタチン 2.5mg/10mg					
アムロジピン	n	40	40		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.18	1.18	99.3%	96.2~102.5%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	52.6	50.4	95.9%	92.8~99.0%
	t <sub>1/2</sub> (h)	40.8	41.2	0.4 <sup>b)</sup>	-1.0~1.9 <sup>c)</sup>
アトルバスタチン	n	40	40		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.60	3.31	92.0%	84.8~99.8%
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	25.1	24.9	99.4%	95.7~103.3%

n：生物学的同等性を評価した被験者数

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>t</sub>：血漿中濃度-時間曲線下面積（調整済み幾何平均値）、

t<sub>1/2</sub>：調整済み算術平均値（アトルバスタチンでは、消失相の特定が困難であったことから、t<sub>1/2</sub>は算出せず）

比：調整済み幾何平均値の比（本配合剤/併用）

a) 併用投与時の t<sub>1/2</sub>：n=50、b) 平均値の差（本剤-併用）、c) 差の90%信頼区間

血漿中濃度測定法：アムロジピン ガスクロマトグラフィ/電子捕獲型検出法

アトルバスタチン 液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法

## <アムロジピンとアトルバスタチン併用投与での成績>

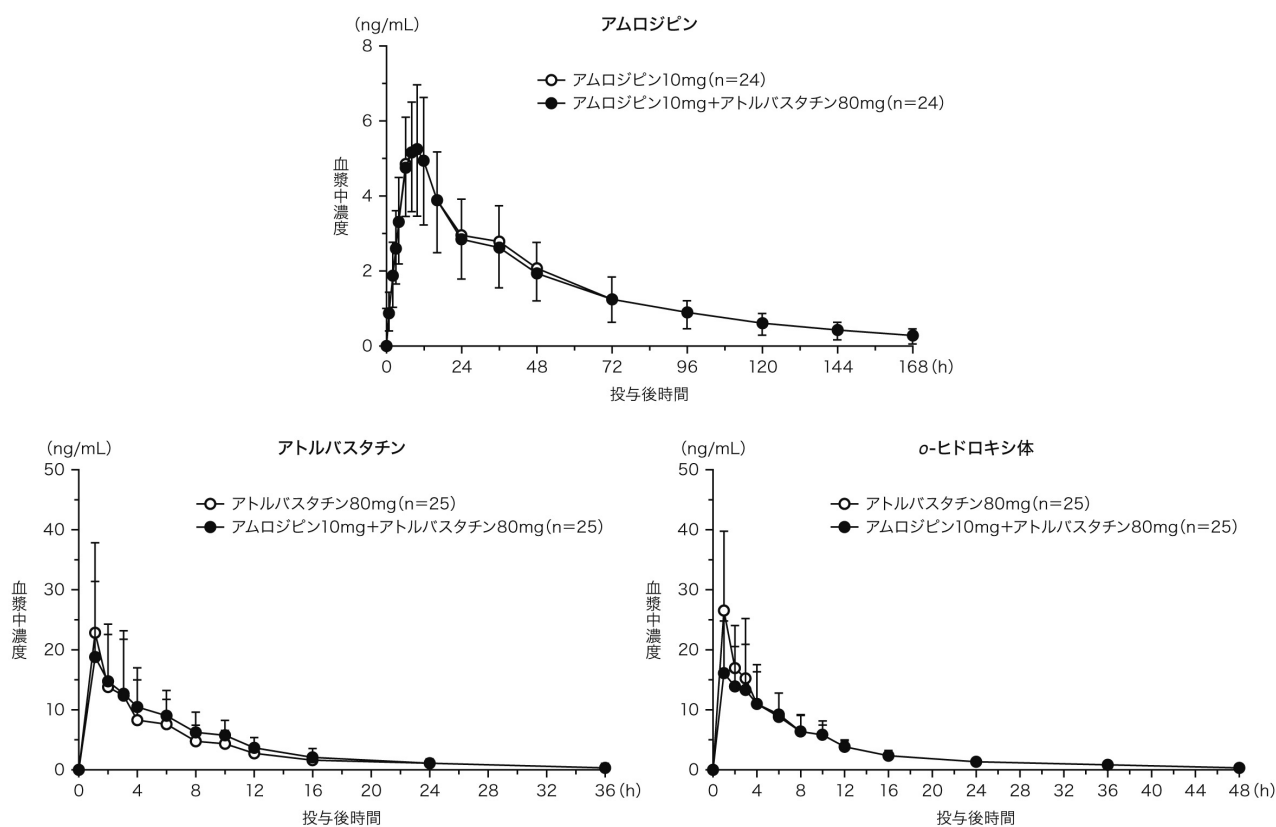
### ①単回投与（外国人データ）<sup>63)</sup>

健康成人 25 例にアムロジピン 10mg 及びアトルバスタチン 80mg<sup>注)</sup> の併用と、各製剤を単独で単回投与した結果、アムロジピンの薬物動態に対するアトルバスタチン併用投与の影響は認められなかった。アトルバスタチンの  $AUC_{0-\infty}$  はアムロジピン併用投与時に 18% 増加したが、 $C_{max}$  に対する影響は認められなかった。

注) アトルバスタチンの承認用法・用量：

通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は高コレステロール血症では 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

欧米人健康成人にアムロジピン 10mg 単独、アトルバスタチン 80mg 単独あるいは両薬剤併用を単回経口投与したときのアムロジピン、アトルバスタチン及び *o*-ヒドロキシ体の血漿中濃度推移



(算術平均値±標準偏差)

欧米人健康成人にアムロジピン 10mg 単独、アトルバスタチン 80mg 単独あるいは  
両薬剤併用を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

対照群投与量、被験群投与量 対象成分	パラメータ	単独	併用	比	比の90%信頼区間
アムロジピン 10mg 単独投与、アムロジピン 10mg+アトルバスタチン 80mg 併用投与					
	n	24	24		
アムロジピン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.33 (5.57±1.65)	5.30 (5.57±1.67)	99.4%	93.3~106.0%
	T <sub>max</sub> (h)	9.2 (9.2±1.8)	9.1 (9.2±2.2)	NC	NC
	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	243 (259±90.0)	235 (252±93.4)	96.8%	90.7~103.4%
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	257 (274±95.3)	250 (268±99.1)	97.3%	91.0~104.0%
	t <sub>1/2</sub> (h)	39.7 (39.6±7.3)	40.9 (40.6±7.7)	NC	NC
アトルバスタチン 80mg 単独投与、アムロジピン 10mg+アトルバスタチン 80mg 併用投与					
	n	25	25		
アトルバスタチン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	20.2 (23.8±15.6)	18.4 (20.9±13.4)	91.1%	80.3~103.5%
	T <sub>max</sub> (h)	1.3 (1.3±0.7)	1.5 (1.5±0.7)	NC	NC
	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	108 (123±72.4)	127 (141±72.8)	118.1%	109.0~128.0%
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	111 (126±72.3)	131 (145±73.3)	117.7%	108.8~127.3%
	t <sub>1/2</sub> (h)	7.4 (7.4±2.7)	8.1 (8.1±3.6)	NC	NC
	n	25	25		
o-ヒドロキシ体	C <sub>max</sub> (ng/mL)	25.9 (28.3±13.2)	18.0 (19.5±8.88)	69.5%	60.9~79.3%
	T <sub>max</sub> (h)	1.3 (1.3±0.7)	1.7 (1.7±1.2)	NC	NC
	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	152 (161±54.9)	141 (148±52.0)	92.3%	85.7~99.5%
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	157 (165±54.8)	146 (153±51.5)	92.9%	86.4~100.0%
	t <sub>1/2</sub> (h)	8.9 (8.9±2.2)	9.7 (9.7±4.1)	NC	NC

n：薬物動態パラメータを算出した被験者数

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-last</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>：調整済み幾何平均値（算術平均値±標準偏差）

T<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub>：調整済み算術平均値（算術平均値±標準偏差）

比：調整済み幾何平均値の比（併用/単独）

NC：算出せず

血漿中濃度測定法：アムロジピン ガスクロマトグラフィ/電子捕獲型検出法

アトルバスタチン 液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法

o-ヒドロキシ体：アトルバスタチンの活性代謝物

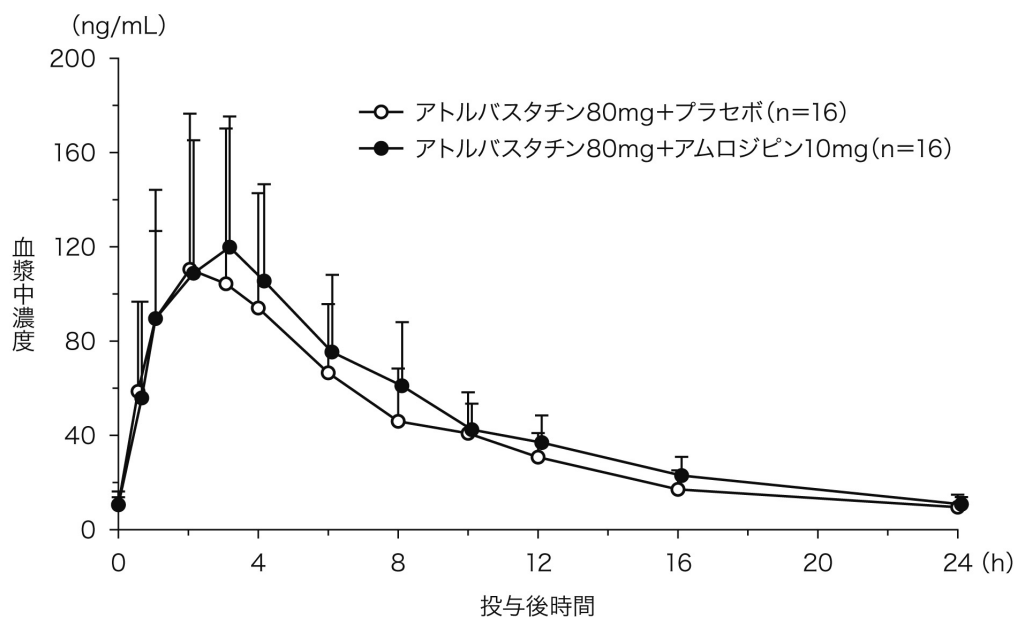
②反復投与（外国人データ）<sup>64)</sup>

健康成人 16 例にアムロジピン 10mg 及びアトルバスタチン 80mg<sup>注)</sup> の併用と、アトルバスタチン 80mg を単独で 1 日 1 回 8 日間反復投与した結果、アトルバスタチンの  $C_{max}$  に対するアムロジピン併用投与の影響は認められず、 $AUC_{0-T_{last}}$  は 16% 増加したが有意差は認められなかった。

注) アトルバスタチンの承認用法・用量：

通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は高コレステロール血症では 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

欧米人健康成人にアトルバスタチン 80mg とアムロジピン 10mg 又はプラセボとの併用を反復経口投与したときのアトルバスタチン活性当量の血漿中濃度推移



(n=16、算術平均値+標準偏差)

欧米人健康成人にアトルバスタチン 80mg とアムロジピン 10mg 又はプラセボとの併用を反復経口投与したときのアトルバスタチン活性当量の薬物動態パラメータ

	アトルバスタチン 80mg + プラセボ (対照)	アトルバスタチン 80mg + アムロジピン 10mg (被験)	平均値の比 又は差	比又は差の 95%信頼区間
n	16	16		
$C_{max}$ (ng/mL)	116 (129 ± 62.3)	121 (131 ± 55.5)	104.7%	83.6~131.2%
$T_{max}$ (h)	2.0 (2.0 ± 1.1)	2.4 (2.4 ± 1.1)	0.4	-0.6~1.4
$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)	909 (987 ± 428)	1050 (1120 ± 395)	115.5%	98.2~135.9%

アトルバスタチン活性当量：HMG-CoA 還元酵素阻害活性を指標とした HMG-CoA 還元酵素阻害剤酵素活性定量法による測定

n：薬物動態パラメータを算出した被験者数

$C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$ ：調整済み幾何平均値（算術平均値±標準偏差）

$T_{max}$ ：調整済み算術平均値（算術平均値±標準偏差）

平均値の比又は差： $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  に対しては調整済み幾何平均値の比（被験/対照）、

$T_{max}$  に対しては調整済み算術平均値の差（被験-対照）

血漿中濃度測定法：アムロジピン ガスクロマトグラフィ/電子捕獲型検出法

アトルバスタチン 液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法



#### <アムロジピン単独投与での成績><sup>20)</sup>

健康成人6例にアムロジピン2.5mgを1日1回14日間反復投与した場合の血清中濃度は投与開始6日目以降に定常状態に達した。最終投与日(14日目)の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ はそれぞれ3.5ng/mL及び61.8ng·h/mLであり、初回投与時(1.4ng/mL及び19.3ng·h/mL)の約3倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止5日目には0.24ng/mLとなった。

#### <アトルバスタチン単独投与での成績><sup>65)</sup>

健康成人6例にアトルバスタチン10mg及び20mgを1日1回朝食後7日間反復投与した結果、血漿中薬物濃度は投与開始後4日目までに定常状態に到達した。また、1日目と7日目の血漿中薬物濃度を比較すると、20mg投与群で上昇しているものの有意な差ではなく、蓄積性は認められなかった。

#### 2) 高血圧症及び高脂血症併発患者(外国人データ)

「VII-1. (6) 母集団薬物動態解析による変動要因」の項参照

#### 3) 高齢者(外国人データ)

「VII-1. (6) 母集団薬物動態解析による変動要因」の項参照

#### <アムロジピン単独投与での成績><sup>66)</sup>

高齢高血圧患者6例(平均年齢79.7歳)にアムロジピンとして5mgを単回、及び8日間連続投与した結果、健康若年男性6例(平均年齢22.3歳)に比し、 $C_{max}$ 、 $AUC$ は有意に高値を示したが、 $t_{1/2}$ に有意差は認められなかった。

#### <アトルバスタチン単独投与での成績><sup>67)</sup>

健康高齢者(66~73歳)6例及び若年者(20~22歳)6例に、アトルバスタチン10mgを空腹時に単回投与した結果、高齢者は若年者比べて $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は約2倍に増加したが、 $T_{max}$ 及び $t_{1/2}$ に差は認められなかった。

#### 4) 肝機能障害患者

##### <アムロジピン単独投与での成績><sup>68)</sup>

肝硬変患者 (Child 分類 A、B) 5 例にアムロジピン 2.5mg を単回投与した結果、健康成人に比し、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はやや高値を示したが有意差は認められなかった。

##### <アトルバスタチン単独投与での成績> (外国人データ)<sup>69)</sup>

健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつにアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh A 患者及び Child-Pugh B 患者において、 $C_{max}$  ではそれぞれ 5.5 倍及び 14.4 倍、 $AUC_{0-24h}$  ではそれぞれ 4.4 倍及び 9.8 倍の増加、 $T_{max}$  ではいずれも 1/2 の短縮が認められたが  $t_{1/2}$  はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった。

#### 5) 腎機能障害患者

##### <アムロジピン単独投与での成績> (外国人データ)<sup>70)</sup>

健康成人から血液透析患者までの 27 例を腎機能障害の程度により 5 つのグループに分け、アムロジピン 5mg を 1 日 1 回、14 日間経口投与し、薬物動態を比較検討したところ、いずれのグループにおいてもアムロジピンはほぼ同様の血中濃度推移を示した。

グループ	$C_{max}$ (ng/mL)		最終投与後 $t_{1/2}$ (時間)
	1 日目	14 日目	
A : 健康成人 6 例	2.5±0.4	6.3±0.7	42.2±6.0
B : Ccr38~65mL/min 6 例	3.6±0.5	10.9±1.1	55.0±5.7
C : Ccr20~29mL/min 5 例	3.5±0.6	11.4±2.1	53.3±10.0
D : Ccr 7~15mL/min 6 例	2.4±0.2	6.2±1.3	51.6±9.0
E : 血液透析患者 4 例	2.3±0.2	7.8±1.3	51.8±4.5

Ccr : クレアチニン・クリアランス

平均値±標準誤差

##### <アトルバスタチン単独投与での成績> (外国人データ)<sup>71)</sup>

腎機能正常者 6 例及び腎機能障害者 14 例にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった。

#### (4) 中毒域

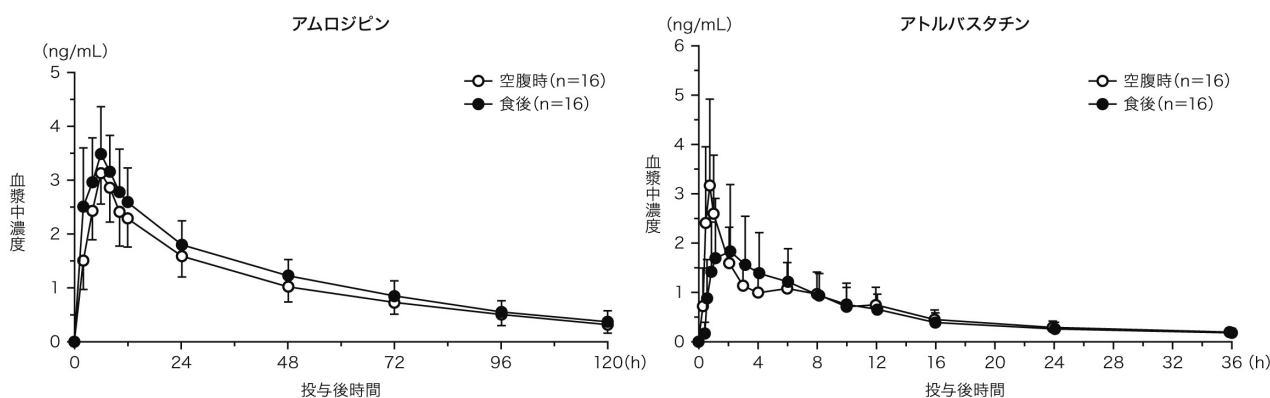
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>19)</sup>

健康成人に本剤 5mg/10mg 錠を空腹時及び食後に単回投与した結果、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ず、アトルバスタチンの  $C_{max}$  は食事により低下するものの AUC は影響を受けなかった。以上のことから、本剤もアムロジピン錠及びアトルバスタチン錠と同様に食事のタイミングを問わずに服用できると考えられる。

本剤 5mg/10mg 錠を空腹時及び食後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血漿中濃度推移



(算術平均値±標準偏差)

本剤 5mg/10mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

対象成分	パラメータ	空腹時	食後	比	比の 90%信頼区間
アムロジピン	n	16	16		
	$C_{max}$ (ng/mL)	3.10 (3.15±0.545)	3.54 (3.63±0.838)	114.3%	105.1~124.2%
	$T_{max}$ (h)	6.6±1.0	5.6±2.5	NC	NC
	$AUC_{0-1ast}$ (ng·h/mL)	121 (125±31.8)	142 (146±34.8)	117.6%	105.6~131.0%
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	142 (148±39.1)	166 (172±47.5)	116.6%	105.1~129.2%
	$t_{1/2}$ (h)	43.2±6.6	42.8±9.8	NC	NC
アトルバスタチン	n	16	16		
	$C_{max}$ (ng/mL)	3.24 (3.61±1.54)	1.92 (2.26±1.29)	59.4%	41.4~85.3%
	$T_{max}$ (h)	1.0±0.7	2.3±1.6	NC	NC
	$AUC_{0-1ast}$ (ng·h/mL)	19.9 (21.4±8.73)	18.5 (20.5±10.1)	92.8%	82.6~104.3%
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) <sup>a)</sup>	24.6 (26.9±12.2)	24.0 (28.4±12.4)	97.8%	83.3~114.8%
	$t_{1/2}$ (h) <sup>a)</sup>	11.0±3.6	11.0±3.5	NC	NC

n：食事の影響を評価した被験者数

$C_{max}$ 、 $AUC_{0-1ast}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ：調整済み幾何平均値（算術平均値±標準偏差）、 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$ ：算術平均値±標準偏差

比：調整済み幾何平均値の比（食後/空腹時）

NC：算出せず、a) n=8

注) アトルバスタチンの承認用法・用量：

通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg、1 日 1 回であり、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は高コレステロール血症では 20mg/日、家族性高コレステロール血症では 40mg/日まで増量できる。

## 2) 併用薬の影響

＜アムロジピンあるいはアトルバスタチン単独投与での成績＞

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

（外国人データ）

薬物動態に影響を及ぼす共変量

＜アムロジピン＞

年齢、体重

＜アトルバスタチン＞

年齢、体重

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

＜アムロジピン単独投与での成績＞（外国人データ）<sup>72)</sup>

健康成人男性 12 名にアムロジピン 10mg を単回経口投与又は静注したところ生物学的利用率は 64 (52～88) %であった。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（外国人データ）

クロスオーバー法により健康成人に、アトルバスタチンを 2.5mg/h×2h (5mg/man) 単回静脈内持続投与及び 10mg 単回経口投与したときの未変化体の AUC より求めた絶対バイオアベイラビリティは 12.2%であった。

社内資料

### (4) 消失速度定数

＜アムロジピン単独投与での成績＞（外国人データ）<sup>20)</sup>

0.0184/hr (5mg 単回経口投与時)

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（外国人データ）

該当資料なし

### (5) クリアランス

＜アムロジピン単独投与での成績＞（外国人データ）<sup>20)</sup>

8.9mL/min/kg (5mg 単回経口投与時、 $CL = Ke1_{\beta} \cdot Vd$  で計算)

健康成人男性にアムロジピン 10mg を静注したところクリアランスは 7mL/min/kgであった<sup>72)</sup>。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（外国人データ）

全身クリアランス：604mL/min

社内資料

### (6) 分布容積

＜アムロジピン単独投与での成績＞（外国人データ）<sup>20)</sup>

28.4L/kg（5mg 単回経口投与時）

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（外国人データ）

Vdss：565L

社内資料

### (7) 血漿蛋白結合率

＜アムロジピン単独投与での成績＞（*in vitro* 試験）<sup>73)</sup>

ヒト血漿蛋白にアムロジピンを 50ng/mL 又は 500ng/mL を添加した時の血漿蛋白結合率を平衡透析法で検討したところ、血漿蛋白結合率は添加濃度に影響されず 97.1%であった（*in vitro*、平衡透析法）。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（*in vitro* 試験）<sup>74)</sup>

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、アトルバスタチンの蛋白結合率は 95.6～99.0%以上を示した。

## 3. 吸収

＜アムロジピン単独投与での成績＞

吸収部位：腸管

吸収率：

（外国人データ）<sup>75)</sup>

健康成人男性 2 例にアムロジピンを単回経口（15mg）投与又は静注（5mg）したところ、吸収率は 96%であった。

（参考：ラット）

腸肝循環：ラットにアムロジピン 2mg/kg を経口投与して得られた胆汁を別のラットの十二指腸に注入したところ、投与した胆汁中放射能の 28%が再び胆汁中に回収され、腸肝循環が認められた。

社内資料

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（外国人データ）<sup>76)</sup>

胆嚢切除手術後患者に <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを 40mg 単回経口投与したとき、胆汁中及び尿中排泄率の和から求めた吸収率は 59.2%であった。

#### 4. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜アムロジピン単独投与での成績＞（参考：ラット）<sup>77)</sup>

ラットにアムロジピン 2mg/kg を単回経口投与後の脳への分布は少なく（検出限界以下）、脳関門の通過性は低いと思われる。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（参考：ラット）<sup>78)、79)</sup>

ラットでの移行は極めて低かった。

（「VII-4. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜アムロジピン単独投与での成績＞（参考：ラット）<sup>77)</sup>

妊娠ラットにアムロジピン 2mg/kg を単回経口投与した時、胎仔への移行が認められたが、母体組織内濃度の 1/7～1/60 と低かった。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（参考：ラット）<sup>79)</sup>

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの胎児内放射能濃度は、投与後 4 時間に最高値に達し、母体血漿中濃度の約 5% であった。そのときの母体生殖組織内濃度は母体血漿中濃度の 40～70% 程度であった。胎児の組織のうちでは肝臓内濃度が高かった。胎児の肝臓内濃度は緩やかに消失し、消化管に移行した。これはおそらく胆汁中排泄のためと思われた。

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの  
母体組織及び胎児内放射能濃度

	組織	組織内放射能濃度 (ng eq/g or mL)			
		0.75h	4h	24h	72h
母体	血漿	38.1±18.1	38.7±1.4	2.9±0.6	ND
	血液	43.5±19.5	35.8±1.6	3.1±0.4	ND
	大脳	ND	ND	ND	ND
	心臓	15.4±6.3	24.1±2.1	5.6±2.1	2.1±1.4
	肺	58.9±20.7	56.6±5.8	8.1±1.9	4.9±1.7
	肝臓	4477.8±993.1	3206.3±808.1	1213.3±322.5	766.6±209.2
	腎臓	113.6±49.5	94.4±10.6	23.1±2.7	7.3±2.3
	副腎	34.3±14.5	89.7±17.0	30.9±5.1	9.4±2.1
	脾臓	12.9±5.7	28.4±1.4	6.6±1.1	3.5±1.2
	膵臓	14.5±6.9	19.4±2.5	4.9±2.2	2.2±1.4
	白色脂肪	4.2±2.0	13.1±1.2	5.2±1.4	4.9±4.3
	子宮	10.3±1.4	23.8±1.9	7.3±1.6	3.0±1.7
	卵巣	18.8±8.4	27.4±4.4	6.3±0.8	4.2±2.5
	胎盤	10.0±3.5	15.5±0.3	3.4±0.8	ND
	乳腺	9.8±3.9	22.0±0.5	5.5±1.1	3.1±1.8
羊水	ND	ND	ND	ND	
胎児	胎児	ND	2.1±0.4	ND	1.8±1.2
	血液	ND	ND	ND	ND
	脳	ND	1.1±0.2	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND	ND
	肺	ND	1.8±0.3	ND	0.8±0.8
	肝臓	2.4±1.3	11.7±1.0	7.3±1.5	7.6±2.4
	腎臓	ND	ND	ND	ND
	消化管	ND	2.2±0.2	2.3±0.6	11.3±5.3

ND：検出限界未満（3例の平均値±標準偏差）

### (3) 乳汁への移行性

#### <アムロジピン単独投与での成績><sup>80)</sup>

妊娠高血圧症を有する授乳婦 31 例を対象に、アムロジピンの初期投与量を 5mg 1 日 1 回として、目標血圧 (140/90mmHg 未満) に従って用量を変化させ反復経口投与し、血漿中濃度及び乳汁中への移行を検討した。平均投与量は 6mg/日であり、投与 10 日目のアムロジピンの血漿中及び乳汁中濃度の中央値は 15.5ng/mL 及び 11.5ng/mL であった。アムロジピンは血漿と同じレベルで乳汁中へ移行した。この乳汁を摂取した哺乳児の相対的乳児摂取率 (RID) の中央値は 4.18% であった。

#### <アトルバスタチン単独投与での成績> (参考: ラット)<sup>79)</sup>

哺育中のラットに <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの乳汁中濃度は血漿中濃度に匹敵し、持続性であった。この乳汁を摂取した哺乳児の肝臓に低濃度の放射能が検出され (0.4~2.3ng eq/g)、乳汁中放射能の一部が消化管吸収されることが示唆された。

分娩後 11 日目のラットに <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの  
乳汁、血液及び血漿中放射能濃度

時間 (h)	放射能濃度 (ng eq/mL)		
	乳汁	血液	血漿
0.75	6.5±5.1	27.4±17.3	25.9±14.7
2	10.0±6.0	16.5±10.9	17.1±6.5
4	15.4±5.8	7.9±2.3	12.6±0.6
6	12.9±1.6	ND	7.9±1.5
8	12.5±2.3	ND	6.6±1.3
24	3.3±1.2	ND	ND
72	ND	ND	ND

ND: 検出限界未満

(3 例の平均値±標準偏差)

分娩後 11 日目のラットに <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの  
薬動力学パラメータ

試料	薬動力学パラメータ			
	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng eq/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng eq·h/mL)	半減期 <sup>a)</sup> (h)
血液	0.75±0.0	27.4±17.3	106.2 <sup>b)</sup>	2.0 <sup>b)</sup>
血漿	0.75±0.0	25.9±14.7	148.5±18.6	4.9±2.4
乳汁	6.0±2.0	17.1±3.9	240.8±60.2	7.8±3.7

a): 消失相における半減期

(3 例の平均値±標準偏差)

b): 2 例の平均値

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### ＜アムロジピン単独投与での成績＞（参考：ラット）<sup>77)</sup>

ラットにアムロジピン 2mg/kg を単回経口投与した場合、いずれの臓器でも投与後 1～4 時間で最高値を示し、肝臓、肺臓、腎臓の順に高濃度を示した。各組織内濃度は 48 時間後にはほとんど検出限界以下となり消失した。

### ＜アトルバスタチン単独投与での成績＞（参考：ラット）<sup>78)、79)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを 1mg/kg 経口投与したときの放射能は、アトルバスタチンの主作用部位である肝臓に特異的に集積し、最高値を示した投与後 4 時間では血漿中放射能濃度の 130 倍を示した。

この時点で副腎（血漿中濃度の 3 倍）、腎臓、褐色脂肪、肺及び甲状腺に血漿中濃度より高濃度の分布が認められたが、その他の組織内濃度は血漿中濃度と同等以下であった。その後各組織内放射能濃度は速やかに消失し、投与後 72 時間ではほとんどの組織で検出限界未満であり、放射能の認められた組織でも最高濃度の 0.3～11% に減少した。投与後 168 時間では肝臓に最高濃度の 0.8% の放射能が認められた。

ラットに 1mg/kg を 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの投与後 4 時間における組織内放射能濃度は肝臓をはじめとしてほとんどの組織で 7 日目までに定常状態に達した。また、21 回投与後の 24 時間値を初回投与時と比較すると、血液、腎臓、脾臓、皮膚及び胃では 3.0～4.1 倍に、大腸を除く他の組織では 1.7～2.8 倍に上昇した。初回投与時に検出限界未満であった組織にも、7 回投与後以降低濃度（1.4～23.7ng eq/g or mL）の放射能が検出された。

なお、小脳を除く中枢神経系の組織は投与期間中、いずれも検出限界未満であった。

最終投与後の組織内放射能濃度は投与後 72 時間まで速やかな消失を示したが、それ以降の消失は緩やかであった。最終投与後 7 日目には脾臓に最高濃度の 37%、白色脂肪、大動脈、血液及び腎臓に 16～26% の放射能が残留していたが、他の組織での濃度は最高濃度の 11% 以下あるいは検出限界未満であった。



5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

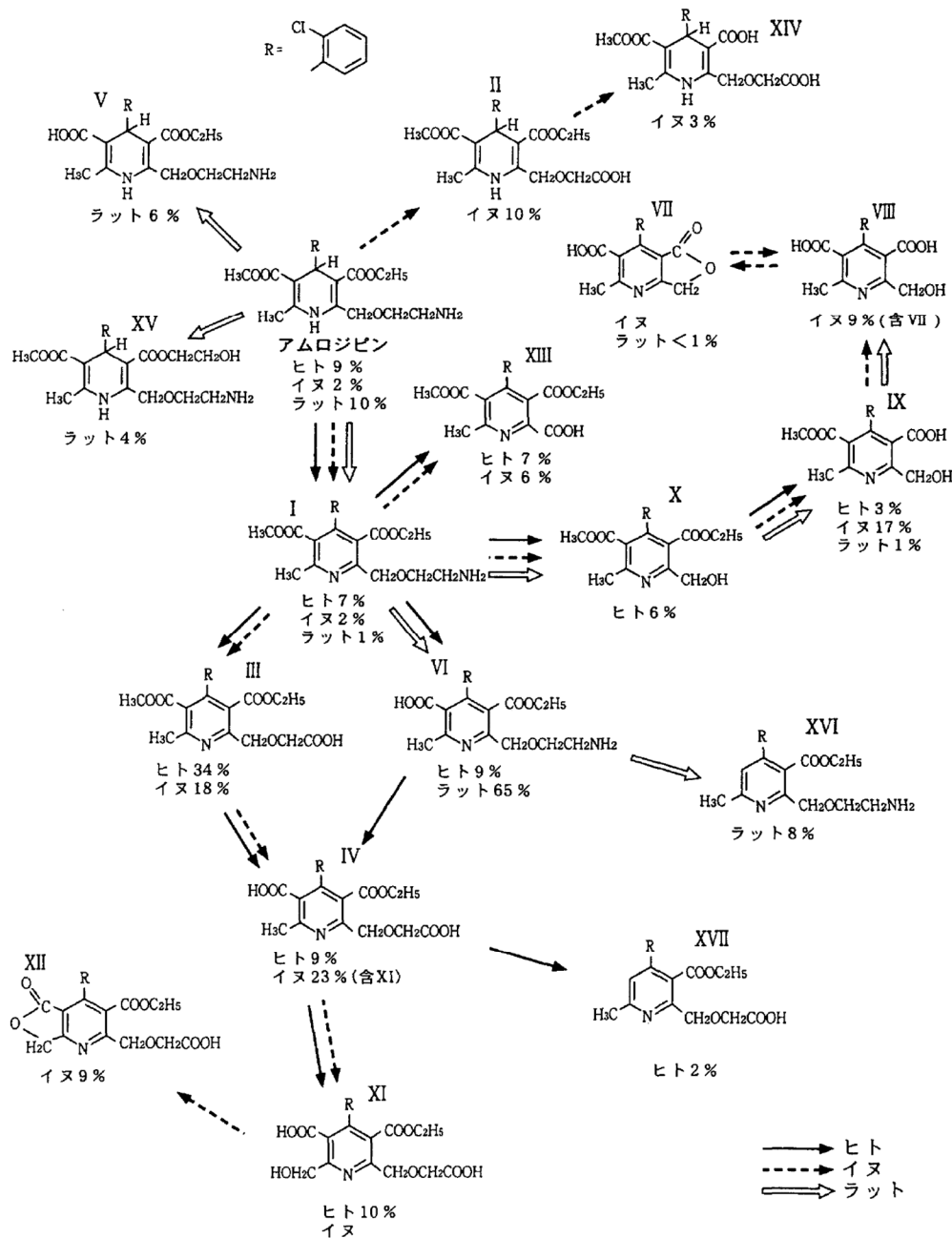
＜アムロジピン単独投与での成績＞（外国人データ）<sup>75)</sup>

健康成人男性 2 例にアムロジピンを単回経口（15mg）投与又は静注（5mg）し、投与 72 時間までの尿中代謝物の検索を行った結果、代謝経路は下記のように推定された。

代謝部位：肝臓

代謝経路：アムロジピンの主要代謝経路は、ジヒドロピリジン環の酸化にひきつづき、5 位の脱メチル化並びに 2 位の酸化的脱アミノ化の両経路をとる。

アムロジピンの代謝経路及び尿中代謝物の割合<sup>81)</sup>



<アトルバスタチン単独投与での成績> (参考：ラット、イヌ)

アトルバスタチンはヒト肝及び小腸マイクロソームで代謝され、主としてM-1及びM-2が生成した。ヒト肝マイクロソーム系におけるM-1及びM-2生成のKm値はほとんど差がなかったが、M-2のV<sub>max</sub>値はM-1と比較して7.6倍高く、*in vivo*でM-2が血漿中主代謝物であることと一致した<sup>82)</sup>。

雌雄ラット及び雌性イヌに<sup>14</sup>C-アトルバスタチンを経口投与したときの放射能の大部分は胆汁中に排泄される。この胆汁を用いて未変化体のほかに5種類の代謝物が同定された。

アトルバスタチンは主としてアミド結合位置のベンゼン環の4位及び2位水酸化(それぞれM-1及びM-2)、β-酸化-脱水-還元(M-3)及びその両者(M-4)と2位水酸化に続くグルクロン酸抱合により代謝されることが示された(図)。また、雌雄ラットにおいて投与後24時間までの胆汁中M-2のグルクロン酸抱合体、M-1、M-2及び未変化体を分離定量した結果、雄ではそれぞれ投与量の5.08%、14.1%、7.54%、9.53%、雌ではそれぞれ4.95%、17.8%、8.62%、10.2%に相当し、胆汁中代謝物組成に性差は認められなかった。

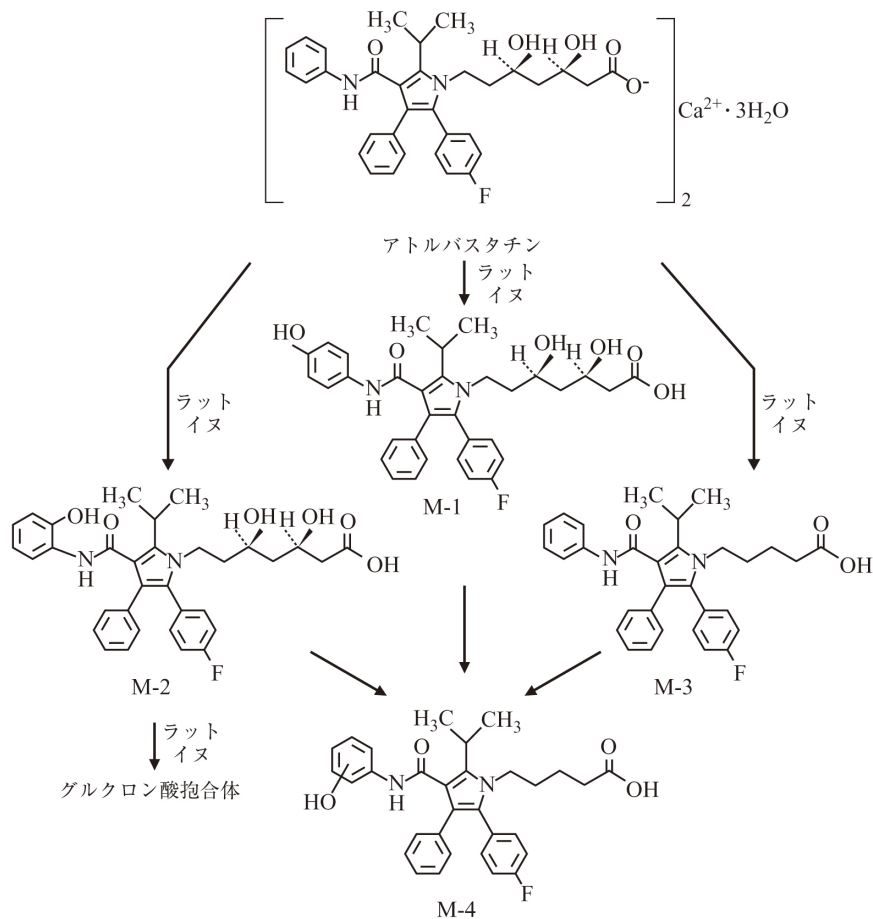
社内資料

M-1：アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体

M-2：アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位の水酸化体

ラット及びイヌに<sup>14</sup>C-アトルバスタチンを経口投与したときの推定代謝経路

動物種の記載はその種における主代謝経路を示す。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

＜アムロジピン単独投与での成績＞<sup>83)</sup>

他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と同様、アムロジピンも主に CYP3A4 により代謝されると考えられる。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞<sup>82)</sup>

各種ヒトチトクローム P450 発現系を比較した結果、M-1 及び M-2 の生成には CYP3A4 が代謝活性を示した。また、CYP3A4 の阻害薬であるガストデンは M-1 及び M-2 両者の生成をいずれも 90% 阻害し、エチニルエストラジオールは両者の生成を 60% 阻害した。

M-1 : アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体

M-2 : アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 2 位の水酸化体

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜アムロジピン単独投与での成績＞ (参考) <sup>84)</sup>

他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と比べ、生体内利用率が高いことより、初回通過効果は他のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と比べ低いと考えられる。

ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の生物学的利用率

薬物名	バイオアベイラビリティ (%)
ニフェジピン	56
ニフェジピン持効錠	52
ニカルジピン徐放製剤	49
ニルバジピン	14
ニトレンジピン	49
マニジピン	データなし
ベニジピン	データなし
アムロジピン	64

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

＜アムロジピン単独投与での成績＞<sup>85)</sup>

主要代謝物の薬理作用として、ラット摘出大動脈標本の Ca 収縮に対する抑制作用を検討したところ、最も強力な代謝物 XV でもその効力は未変化体の 1/25 であり、他の代謝物で薬理作用はほとんど認められなかった。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞<sup>52)</sup>

臨床におけるアトルバスタチンの主代謝物はアミド結合位置のベンゼン環の 4 位水酸化体 (M-1) 及び 2 位水酸化体 (M-2) であった。

ラット肝臓ミクロソーム画分において、M-1 (1~300nM) 及び M-2 (1~300nM) は濃度依存的に HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示し、その阻害作用はアトルバスタチンと同程度であった。(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 2)」の項参照)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

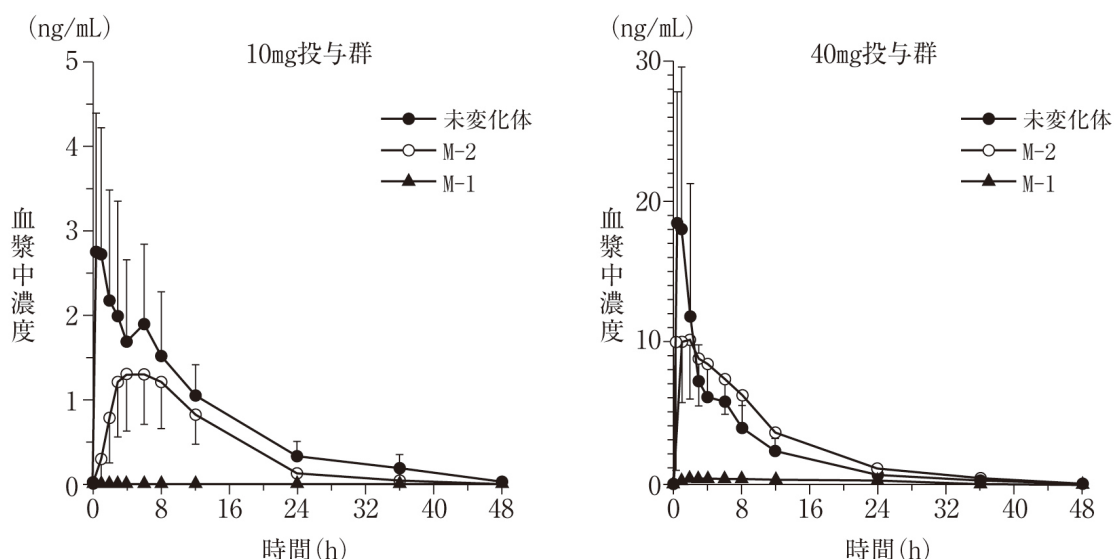
＜アムロジピン単独投与での成績＞

該当資料なし

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞<sup>86)</sup>

投与量依存性試験（10 及び 40mg 単回経口投与群）の血漿を用いて、活性代謝物 M-1 及び M-2 の血漿中濃度を測定した。10mg 投与後の血漿中 M-1 濃度は、すべての時点で検出限界未満であり、40mg 投与後も 48 時間まで低い濃度が維持された。一方、10 及び 40mg 投与群の血漿中 M-2 濃度は、投与後それぞれ 6.2 及び 1.5 時間で  $C_{max}$  に達し、8.0 及び 8.7 時間の半減期で消失した。このときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48h}$  は、10mg から 40mg への投与量の 4 倍増加に対して、それぞれ 8.6 及び 7.0 倍に増加した。これらの原因として、投与量の増加に伴う消失過程の飽和が考えられた。また、M-2 は未変化体に匹敵する AUC を示すことから薬理効果の発現に寄与しており、それは高投与量でより大きいと考えられた。

健康成人男性に 10 あるいは 40mg を空腹時経口投与したときの血漿中未変化体、M-1 及び M-2 濃度



(6 例の平均値±標準偏差)

健康成人男性に 10 あるいは 40mg を空腹時経口投与したときの血漿中未変化体、M-1 及び M-2 の薬動力学パラメータ

投与量 (mg)	分析対象	薬動力学パラメータ			
		$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	半減期 <sup>a)</sup> (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
10 <sup>b)</sup>	未変化体	3.42±1.51	0.8±0.3	9.44±2.50	34.57±15.79
	M-2	1.39±0.65	6.2±3.4	8.00±2.13 <sup>c)</sup>	19.23±10.49 <sup>d)</sup>
40	未変化体	27.05±10.75	0.9±0.6	10.08±2.65	117.91±40.88
	M-1	0.57±0.33	4.3±2.7	— <sup>e)</sup>	11.91±7.75 <sup>d)</sup>
	M-2	11.94±3.81	1.5±0.8	8.71±1.59	134.03±43.79 <sup>d)</sup>

a) : 消失相における半減期 (6 例の平均値±標準偏差)

b) : 10mg 投与群では血漿中 M-1 濃度はすべての時点で検出限界未満 (<0.20 あるいは 0.40ng/mL) となった。

c) : 5 例の平均値±標準偏差

d) :  $AUC_{0-48h}$

e) : 消失半減期は算出不可能であった。

M-1 : アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体

M-2 : アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 2 位の水酸化体

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

#### <アムロジピン単独投与での成績>

尿中、糞中

#### <アトルバスタチン単独投与での成績>

主要排泄経路は胆汁排泄を介した糞中であると考えられる。

### (2) 排泄率

#### <アムロジピン単独投与での成績>

アムロジピン 2.5mg 又は 5mg を健康成人 6 例に単回経口投与した場合の投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8% であった。

また、アムロジピン 2.5mg を健康成人 6 例に 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の尿中排泄率は、投与開始 6 日目ではほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4% であった<sup>20)</sup>。

(外国人データ)

健康成人に <sup>14</sup>C-標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3% は尿中、23.4% は糞中に排泄され、尿中放射能の 9% は未変化体であり、その他に 9 種の代謝物が認められた<sup>75)</sup>。なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。

#### <アトルバスタチン単独投与での成績> (外国人データ)

健康成人に <sup>14</sup>C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く (<2%)<sup>87)</sup>、糞中に未変化体、M-1 及び M-2 がそれぞれ糞中放射能の 8.3%、11.7% 及び 18.2% 排泄された<sup>88)</sup>。更に、<sup>14</sup>C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の 43.7~70.2% が胆汁中に排泄され、未変化体のほかに M-1、M-2 及び M-2 のグルクロン酸抱合体が同定された<sup>76)</sup>。

M-1 : アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体

M-2 : アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 2 位の水酸化体

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

#### <アムロジピン単独投与での成績>

該当資料なし

#### <アトルバスタチン単独投与での成績>

アトルバスタチンはトランスポーターの P-糖蛋白質 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及び有機アニオントランスポーター (OATP1) B1/1B3 の基質である<sup>89), 90), 91), 92), 93)</sup>。

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

＜アムロジピン単独投与での成績＞

14～18%<sup>94)</sup>

(外国人データ)<sup>70)</sup>

血液透析患者にアムロジピン 5mg/日を 14 日間経口投与したときの血漿中アムロジピン濃度と、健康成人男性 6 例に投与した時の血漿中濃度を比較した結果、差は認められなかった。

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者  
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸〔肝硬変患者において、アトルバスタチンの血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した（AUC で 4.4～9.8 倍）臨床試験成績がある。したがって、これらの患者ではアトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (4) グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

#### <解説>

- (1) 本剤の配合成分であるアトルバスタチン、アムロジピン及び添加物あるいは他のジヒドロピリジン系化合物（ニフェジピン、シルニジピンなど）に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により再び過敏症症状を呈するおそれがあるため投与しないこと。
- (2) 本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定している。アトルバスタチンの海外の臨床試験において、肝硬変患者でのアトルバスタチンの血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて AUC で 4.4～9.8 倍上昇したとの報告がある<sup>69)</sup>。したがって、肝機能が低下していると考えられる急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸の患者では、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンは主に肝臓で作用し、肝臓で代謝されるため肝機能を悪化させる可能性があることから急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸の患者には本剤の投与は避けること。（「VII-1. (3) 4 肝機能障害患者におけるアトルバスタチン単独投与での成績」の項参照）
- (3) 本剤の配合成分であるアムロジピン、アトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定している。（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (4) グレカプレビル・ピブレンタスビル  
C型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤の「使用上の注意」に準じて設定している。グレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）との併用で、アトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、C<sub>max</sub> が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

### アムロジピン

- (1) 過度に血圧の低い患者 [さらに血圧が低下するおそれがある。]
- (2) 肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。高用量（10mg）において副作用の発現率が高まる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること。（「薬物動態」、「副作用」の項参照）]
- (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者 [一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。]

<解説>

本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定している。

(1) カルシウム拮抗薬の共通事項として記載した。

(2) 本剤の配合成分であるアムロジピンは主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者ではアムロジピンの  $t_{1/2}$  及び AUC が増大する可能性がある。特に高用量において浮腫などの副作用発現率が高まる可能性があるため、アムロジピンの用量を増量する際は慎重に投与すること（「VII-1. (3) 4) 肝機能障害患者におけるアムロジピン単独投与での成績」の項参照）。

(3) 高齢高血圧患者にアムロジピン 5mg を単回及び 8 日間反復投与した結果、若年健康者に対し  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-48h}$  の有意な増加が認められている。高齢者では腎機能及び肝機能が低下している可能性があり、アムロジピンの血中濃度の増大により副作用発現率が高まる可能性があるため慎重に投与すること。

(4) 重篤な腎機能障害を有する高血圧患者において、アムロジピンの投与により腎機能がさらに悪化したとの報告があり慎重投与の項に記載している（アムロジピンの市販後調査※より）。一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがあり、特に重篤な腎機能障害患者ではより重篤な症状を引き起こすおそれがあるため慎重に投与すること。

※社内資料



## 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

### アトルバスタチン

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者〔アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕
- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、エリスロマイシンを投与中の患者〔一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。「相互作用」、アトルバスタチンの項参照〕
- (4) 糖尿病の患者〔糖尿病を悪化させることがある。〕
- (5) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

#### <解説>

本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

- (1) アトルバスタチンは肝臓において作用し代謝されることから、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者では多量のアルコール摂取により肝機能が低下している可能性があることから、肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者には慎重に投与すること。
- (2) 横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められていることから、腎障害又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること（「VII-1. (3) 5) 腎機能障害患者におけるアトルバスタチン単独投与での成績」の項参照）。
- (3) HMG-CoA還元酵素阻害剤はフィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、エリスロマイシンとの併用で、横紋筋融解症があらわれやすいことが知られていることから、本剤とこれらの薬剤を併用する場合は慎重に投与すること（「VIII-7. 相互作用、アトルバスタチン」の項参照）。
- (4) アトルバスタチンの市販後調査において糖尿病の患者で高血糖を生じ、糖尿病が悪化した症例が報告されたことから、糖尿病の患者には慎重に投与すること。
- (5) 欧州規制当局の勧告及び措置に基づき記載された、HMG-CoA還元酵素阻害剤の共通事項である。甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから、これらの患者においては慎重に投与すること。
- (6) 高齢者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから、高齢者には慎重に投与すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

本剤は、アムロジピン 2.5mg あるいは 5mg とアトルバスタチン 5mg あるいは 10mg との配合剤であり、アムロジピンとアトルバスタチン双方の副作用が発現するおそれがあることに留意すること。[「副作用」の項参照]

#### <解説>

本剤はアムロジピンとアトルバスタチンの配合剤であることから、配合成分であるアムロジピン及びアトルバスタチン双方の副作用が発現するおそれがある。

### アムロジピン

- (1) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (2) アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### <解説>

本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。

- (1) 降圧剤に共通の注意事項である。本剤の国内臨床試験においても、低血圧に関連すると考えられるめまい等の副作用が報告されていることから、本剤を服用する場合は高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- (2) アムロジピンの血中濃度半減期は約 36 時間と長く、投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧薬を使用する場合は過度の降圧などを来たすことのないよう、患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

### アトルバスタチン

- (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (2) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- (3) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (4) 近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。[「重大な副作用」の項参照]
- (5) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。  
投与中は投与開始又は増量時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。

<解説>

本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

- (1) 高コレステロール血症と診断された場合は、食生活を是正し総エネルギー摂取量や脂肪摂取量を適正に保つよう食事療法を行い、更に適度な身体活動を伴う運動療法を行うなど、3～6 ヶ月間生活習慣の改善を行ったにも関わらず、効果不十分な場合にのみ薬物による治療を開始すること。また、高コレステロール血症の他に高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分に考慮する必要がある。
- (2) 適切な血中脂質値を維持できるよう定期的に血中脂質値の検査を行い、アトルバスタチンの効果を確認することが必要である。治療に対する反応が認められない場合は、本剤の投与を中止し、他の高脂血症治療剤への変更を考慮する等、十分に注意すること。
- (3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子の一つとして腎機能障害があり、また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブレート系薬剤との併用時に横紋筋融解症があらわれやすくなることが知られていること<sup>95)</sup>より、本剤承認時（2009年7月）より「原則禁忌」の項にて腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に本剤とフィブレート系薬剤を併用する場合は、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治療上やむを得ないと判断される場合以外は併用しないこととして注意喚起してきた。  
2018年4月、一般社団法人日本動脈硬化学会より「HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）とフィブレート系薬剤の併用に関する添付文書改訂の要望書」が厚生労働省に提出されたのを受け、平成30年度第8回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて検討された結果、「腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者における HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブレート系薬剤の併用について、必要な注意喚起を継続しつつ、「原則禁忌」から「重要な基本的注意」等に記載を変更する」こととなった。
- (4) 2012年10月米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）は、まれに HMG-CoA 還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等の特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した「免疫性壊死性ミオパチー」の報告があることから、米国の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書を改訂するよう指示した。国内においては、米国での添付文書改訂や文献報告等を参考に、2013年4月に「免疫性壊死性ミオパチー」を「その他の注意」の項に記載した。その後の市販後において、アトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤と因果関係を否定できない国内症例が集積されたことから、「免疫性壊死性ミオパチー」を「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとした。なお、「免疫性壊死性ミオパチー」は、2017年3月に MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集）掲載用語が「免疫性壊死性ミオパチー」から「免疫介在性壊死性ミオパチー」に変更されたことから、添付文書の記載を変更した。
- (5) アトルバスタチンの国内市販後において、劇症肝炎が集積されたことから劇症肝炎の早期発見と対処を図るために悪心・嘔吐・倦怠感等の劇症肝炎の初期症状を記載した。これらの症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤の投与においても投与開始又は増量時より12週までの間には1回以上、それ以降は半年に1回等、定期的に肝機能検査を行うこと。

## 7. 相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。また、P-糖蛋白質 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3 の基質である。アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

### <解説>

平成 12 年 12 月 25 日付 安全対策課事務連絡に基づき、代謝酵素に関する情報を記載した。平成 30 年 7 月 23 日付薬生薬審発 0723 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知にて「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」が公示され、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3 の典型基質として atorvastatin が明示されたことから、「相互作用」の項に有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3 の基質である旨を追記しました。併せて、P-糖蛋白質 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質である旨も追記しました。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 併用禁忌 (併用しないこと)

#### アトルバスタチン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル (マヴィレット)	グレカプレビル・ピブレンタスビル (400mg・120mg) との併用により、アトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、C <sub>max</sub> が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルの OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害、ピブレンタスビルの OATP1B1 及び BCRP 阻害に基づく作用によるものと考えられている。

### <解説>

#### グレカプレビル・ピブレンタスビル

C 型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル水和物・ピブレンタスビル配合剤の「使用上の注意」に準じて設定している。グレカプレビル・ピブレンタスビル (400mg・120mg) との併用で、アトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、C<sub>max</sub> が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「VIII-7. 相互作用」の項参照）。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
アムロジピン		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

<解説>

本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。

1) 降圧作用を有する薬剤

作用機序の異なる降圧薬など降圧作用を有する薬剤との併用により、過度の血圧低下があらわれるおそれがあるので、併用する場合は用量調節を行い慎重に観察を行うなど注意して使用すること。

2) CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム、リトナビル、イトラコナゾール等）

①エリスロマイシン

海外の臨床薬理試験\*において、アムロジピンとエリスロマイシンの併用による薬物相互作用を検討した結果、21.8%のAUC<sub>0-∞</sub>の上昇が認められた。エリスロマイシンとの併用により、アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした。

\*社内資料

②ジルチアゼム<sup>96)</sup>

臨床薬理試験において、ジルチアゼムで前治療した群と前治療しなかった群に、それぞれアムロジピンを単回投与し、併用による薬物相互作用を検討した。その結果、ジルチアゼムで前治療しなかった群と比較して前治療した群は、アムロジピンの血中濃度が有意に高いことが認められた(C<sub>max</sub>: 3.0±0.8→4.7±1.2ng/mL、AUC<sub>0-48</sub>: 83±18→130±39ng・h/mL)。ジルチアゼムとの併用によりアムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした。

③イトラコナゾール

イトラコナゾールは一般的に強力なCYP3A4阻害作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした。

3) CYP3A4 誘導剤（リファンピシン等）

リファンピシンは一般的に強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤であることが知られており、併用によりアムロジピンの代謝が促進され、アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがあることから、併用に注意すべき薬剤として注意喚起を行うこととした。

4) グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースと本剤の同時服用によりアムロジピンの血中濃度が上昇し、アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。また、国内でアムロジピンとグレープフルーツとの相互作用による症例が報告されていることから、同時服用をしないよう注意喚起を行うこととした。

5) タクロリムス

CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) との整合性に基づき、タクロリムス併用時の注意喚起を行うこととした。

本剤との併用時には、腎障害等のタクロリムスの副作用発現に注意すること。

併用注意 (併用に注意すること)		
アトルバスタチン		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール等		機序：ニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンのAUC <sub>0-24h</sub> が8.7倍に上昇したとの報告がある。	機序：1) シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2) シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、3) シクロスポリンによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンの CYP3A に対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇 (C <sub>max</sub> : +55.9%、AUC <sub>0-Tlast</sub> : +81.8%) がみられた。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用が考えられている。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル・リトナビル メシル酸ネルフィナビル 等	ロピナビル・リトナビルとの併用によりアトルバスタチンの AUC が 5.88 倍、メシル酸ネルフィナビルとの併用によりアトルバスタチンの AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。
グラゾプレビル	グラゾプレビル (200mg) との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した (C <sub>max</sub> : 5.66 倍、AUC <sub>0-∞</sub> : 3.00 倍) との報告がある。	機序：グラゾプレビルによる腸管の CYP3A 及び BCRP の阻害が考えられている。
レテルモビル	レテルモビルとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した (C <sub>max</sub> : 2.17 倍、AUC <sub>0-∞</sub> : 3.29 倍) との報告がある。	機序：レテルモビルによる CYP3A、OATP1B1/1B3 及び BCRP の阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、アトルバスタチンの AUC <sub>0-72h</sub> が約 2.5 倍に上昇したとの報告がある。	機序：グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した ( $C_{max}$ : -12%、 $AUC_{0-24h}$ : -43%) との報告がある。	機序：エファビレンツによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与 17 時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した ( $C_{max}$ : -40%、 $AUC$ : -80%) との報告がある。	機序：リファンピシンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
ベキサロテン	ベキサロテンとの併用により本剤の AUC が約 50%低下したとの報告がある。	機序：ベキサロテンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約 25%低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。	機序：これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（アトルバスタチン 10mg 投与で $C_{max}$ : +9.9%、 $AUC_{0-24h}$ : +3.6%、 $CLr$ : 129→128 mL/min、80mg 投与で $C_{max}$ : +20.0%、 $AUC_{0-24h}$ : +14.8%、 $CLr$ : 160→149mL/min）ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシンの P-gp を介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン ( $C_{max}$ : +24%、 $AUC_{0-24h}$ : +28%) 及びエチニルエストラジオール ( $C_{max}$ : +30%、 $AUC_{0-24h}$ : +19%) の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序：アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

<解説>

本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

1) フィブラート系薬剤

単独投与でも横紋筋融解症を発現することが知られているが、HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用時には横紋筋融解症発現が高くなることも知られている<sup>95)</sup>。この相互作用の機序はよく解っていない<sup>97)</sup>。

また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与時に横紋筋融解症を発現した症例の多くは腎機能障害患者であることから、腎機能障害は横紋筋融解症の危険因子の 1 つと考えられている<sup>95)</sup>。

2) ニコチン酸製剤

ニコチン酸製剤も同様に HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すると横紋筋融解症があらわれやすいことが示唆されている<sup>98)</sup>。なお、ニコチン酸製剤は高用量により肝機能を障害し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の胆汁中排泄を低下させることが考えられている<sup>99)</sup>。

3) 免疫抑制剤

シクロスポリン投与中の腎移植患者 18 例に対してアトルバスタチンを投与 (10mg/日) したところ、アトルバスタチン単独投与時 (健康成人 18 例、10mg/日) に比べ、アトルバスタチンの  $AUC_{0-24h}$  が 8.7 倍に上昇したとの報告がある<sup>100)</sup>。

アトルバスタチンの代謝は主に肝臓で行われ、チトクローム P450 (CYP3A4) の関与が明らかにされている\*。シクロスポリンも同様に CYP3A4 により代謝されるため、アトルバスタチンと併用した場合、アトルバスタチンの代謝を阻害する可能性がある<sup>99)</sup>。さらに、アトルバスタチンは OPTA1B1 の基質、シクロスポリンは OPTA1B1 の阻害剤であるためアトルバスタチンの肝臓への取り込みを阻害する可能性がある。

ラットを用いた試験では、シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失遅延がみられており、この機序としては両剤に起因する胆汁うっ滞による HMG-CoA 還元酵素阻害剤の胆汁中排泄の減弱であるとの報告がある<sup>98)</sup>。 \*社内資料

#### 4) アゾール系抗真菌薬、エリスロマイシン

アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール）及びエリスロマイシンは CYP3A4 を阻害することが知られており<sup>101)</sup>、アトルバスタチンと併用した場合、アトルバスタチンの代謝を阻害し血漿中濃度が上昇する可能性がある。

[参考：イトラコナゾールとの併用]

外国人の健康成人 10 例（男性 5 例、女性 5 例）を対象にイトラコナゾール（200mg）あるいはプラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与し、4 日目にアトルバスタチン 40mg を経口投与後、さらに投与後 24 時間にイトラコナゾール（200mg）あるいはプラセボを経口投与し、イトラコナゾールがアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、併用によりアトルバスタチンの AUC<sub>0-72h</sub> 及び消失半減期（ $t_{1/2}$ ）がそれぞれ 3.2 倍増加及び 2.9 倍遅延したが、 $C_{max}$  に影響は認められなかった。一方、併用によりアトルバスタチンの血漿中主代謝物である M-2 の  $C_{max}$  及び AUC<sub>0-72h</sub> が対照群のそれぞれ約 1/6 及び 2/5 に減少した。また、HMG-CoA 還元酵素阻害活性体の AUC<sub>0-72h</sub> は 1.6 倍上昇し、イトラコナゾールによるアトルバスタチンの初回通過効果阻害により、血漿中主代謝物である M-2 濃度が減少し、未変化体濃度が上昇したと考えられた。

[参考：エリスロマイシンとの併用]<sup>102)</sup>

外国人の健康成人 12 例（男性 4 例、女性 8 例）を対象にエリスロマイシン 500mg を 1 日 4 回、11 日間経口投与し、その投与開始後 8 日目にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回、4 日間経口投与しエリスロマイシンがアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、併用によりアトルバスタチンの血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度の上昇（ $C_{max}$  : +37.9%、AUC<sub>0-∞</sub> : +32.5%）が認められた。

#### 5) クラリスロマイシン

アトルバスタチンの海外の臨床試験\*において、アトルバスタチンとクラリスロマイシンの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇が認められている。

[参考：クラリスロマイシンとの併用]

外国人の健康成人 12 例（男性 4 例、女性 8 例）を対象にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回、8 日間経口投与し、その投与開始後 6 日目にクラリスロマイシン 500mg を 1 日 2 回、3 日間経口投与しクラリスロマイシンがアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、併用によりアトルバスタチンの血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度の上昇（ $C_{max}$  : +55.9%、AUC<sub>0-Tlast</sub> : +81.8%）が認められた。\*社内資料

#### 6) HIV プロテアーゼ阻害剤

アトルバスタチンの海外の臨床試験<sup>103)</sup>において、HIV プロテアーゼ阻害剤のメシル酸ネルフィナビルとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇が認められている。

[参考：メシル酸ネルフィナビルとの併用]

外国人の健康成人 32 例を対象にアトルバスタチン単独及びアトルバスタチンとメシル酸ネルフィナビル 2500mg を併用にて、それぞれ 14 日間クロスオーバー法にて経口投与しメシル酸ネルフィナビルがアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、併用により血漿中アトルバスタチン濃度が上昇（ $C_{max}$  : +122%、AUC : +74%）した。

#### 7) グラゾプレビル

アトルバスタチンとグラゾプレビル（200mg）の併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇（ $C_{max}$  : 5.66 倍、AUC<sub>0-∞</sub> : 3.00 倍）したとの報告がある。



8) レテルモビル  
抗サイトメガロウイルス化学療法剤であるレテルモビルとの併用時にアトルバスタチンの $C_{max}$ で2.17倍、 $AUC_{0-\infty}$ で3.29倍に上昇したとの報告がある。

9) グレープフルーツジュース  
グレープフルーツジュースはアトルバスタチンの主な代謝酵素である CYP3A4 を阻害する成分が含まれており、アトルバスタチンと同時摂取により、アトルバスタチンの  $AUC_{0-72h}$  が上昇したとの報告がある<sup>104)</sup>。

[参考：グレープフルーツジュースとの服用]

外国人の健康成人 12 例を対象とした試験において、200mL のグレープフルーツジュース（2 倍濃縮）を 1 日 3 回 2 日間飲み、3 日目にアトルバスタチン 40mg を 200mL のグレープフルーツジュースで服用し、30 分後及び 1.5 時間後に 200mL のグレープフルーツジュースを飲んだところ、アトルバスタチンの  $C_{max}$  に変化は認められなかったが、 $AUC_{0-72h}$  が 2.5 倍に上昇したとの報告<sup>104)</sup>がある。

10) エファビレンツ  
外国人の健康成人 14 例を対象とした臨床試験<sup>105)</sup>において、エファビレンツ 600mg を 11 日間投与した症例にアトルバスタチン 10mg とエファビレンツ 600mg を 4 日間併用投与したところアトルバスタチンの  $C_{max}$  で 12%、AUC で 43%の低下が認められた。なお、エファビレンツは本剤の薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することが知られている。

11) リファンピシン  
外国人の健康成人 10 例を対象とした臨床試験<sup>106)</sup>において、リファンピシン 600mg 1 日 1 回 5 日間投与し、6 日目（5 日目投与 17 時間後）にアトルバスタチン 40mg を経口投与した結果、併用によりアトルバスタチンの  $C_{max}$  が 40%、AUC が 80%低下した。なお、リファンピシンは本剤の薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することが知られている。

12) ベキサロテン  
皮膚 T 細胞性リンパ腫治療薬であるベキサロテンと本剤併用時に、アトルバスタチンの AUC が 50%低下したとの報告がある。

13) 陰イオン交換樹脂  
外国人の高脂血症患者 313 例を対象とした臨床試験<sup>107)</sup>において、アトルバスタチン 40mg を 1 日 1 回及びコレステチポール 10g を 1 日 2 回、又はアトルバスタチン 80mg を 1 日 1 回、1 年間経口投与した結果、併用により血漿中平均 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度は約 25%低下したものの、LDL-コレステロール、総コレステロール及びアポ蛋白 B 低下作用は、本剤単独投与時（80mg/日、1 日 1 回）と同等であり、VLDL-コレステロール\*の低下作用は本剤単独投与でより顕著に認められた。これらの薬剤との併用にてアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられる。

\*：VLDL 超低比重リポタンパク

14) ジゴキシシン  
外国人の健康成人男性 11 例を対象とした臨床試験<sup>89)</sup>において、ジゴキシシン 0.25mg を 1 日 1 回及びアトルバスタチン 80mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与した結果、併用によりジゴキシシンの定常状態における血漿中濃度の上昇 ( $C_{max}$  : +20.0%、 $AUC_{0-24h}$  : +14.8%、 $CLr$  : 160→149mL/min) が認められた。アトルバスタチンによるジゴキシシンの P-gp を介した排出の抑制が示唆されている。

#### 15) 経口避妊薬

外国人の健康成人を対象とした臨床試験※において、ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールを含有する製剤を1日1回、21日間×3月経周期及びアトルバスタチン40mgを1日1回、22日間経口投与した結果、併用によりノルエチンドロン ( $C_{max}$ : +24%、 $AUC_{0-24h}$ : +28%) 及びエチニルエストラジオール ( $C_{max}$ : +30%、 $AUC_{0-24h}$ : +19%) の血漿中濃度の上昇が認められている。

この原因として、アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。 ※社内資料

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### (1) 国内における副作用

高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象とした臨床試験において、165 例中 22 例 (13.3%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、動悸 (1.2%)、肝機能障害 (1.2%)、頭痛 (1.2%)、眩暈・ふらつき (1.2%) であった。(承認時)

使用成績調査において、1245 例中 18 例 (1.45%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、CK (CPK) 上昇 (0.24%)、そう痒 (0.16%)、ほてり (熱感、顔面潮紅等) (0.16%) であった。(再審査終了時)

製造販売後臨床試験において、159 例中 9 例 (5.66%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、腹痛 (1.26%)、全身倦怠感 (0.63%) 等であった。(製造販売後臨床試験終了時)

アムロジピン製剤及びアトルバスタチン製剤の臨床試験成績及び使用成績調査結果を以下に示す。

#### アムロジピン

開発時及び承認後 6 年間の調査 (再審査終了時) :

11,578 例中 529 例 (4.57%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

副作用の主なものは、ほてり (熱感、顔面潮紅等) (0.80%)、眩暈・ふらつき (0.67%)、頭痛・頭重 (0.58%)、動悸 (0.29%) 等であった。

高用量 (10mg) 投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験 (承認事項一部変更承認時) :

アムロジピンとして 5mg を投与後に収縮期血圧が 140mmHg 以上を示す本態性高血圧患者を対象に、5mg 投与を継続又は 10mg に増量した第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験) において、5mg 群では 154 例中 6 例 (3.90%) に、10mg 群では 151 例中 15 例 (9.93%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。高用量 (10mg) 投与時に浮腫が高い頻度で認められ、5mg 群で 0.65%、10mg 群で 3.31% であった。

また、第Ⅲ相試験対象症例のうち、継続して 10mg 長期投与試験の対象となった 134 例では、投与開始後 52 週までに 33 例 (24.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。副作用の主なものは浮腫 (10.4%)、眩暈・ふらつき (2.99%) 等であった。

#### アトルバスタチン

承認時までの臨床試験では、897 例中 78 例 (8.7%) に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠 (感) であった。また、主な臨床検査値異常変動は $\gamma$ -GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、テストステロン低下、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇であった。

市販後の使用成績調査では、4,805 例中 576 例 (12.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。(再審査終了時)

<解説>

①国内臨床試験における副作用発現状況

本剤承認時において、高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象とした国内臨床試験で、165 例中 22 例 (13.3%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、動悸 (1.2%)、肝機能障害 (1.2%)、頭痛 (1.2%)、眩暈・ふらつき (1.2%) であった。

また、使用成績調査で 1245 例中 18 例 (1.45%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、CK (CPK) 上昇 (0.24%)、そう痒 (0.16%)、ほてり (熱感、顔面潮紅等) (0.16%) であった。さらに、製造販売後臨床試験で、159 例中 9 例 (5.66%) に副作用が認められた。副作用の主なものは、腹痛 (1.26%)、全身倦怠感 (0.63%) 等であった。

②アムロジピンの副作用発現状況

アムロジピンの開発時及び承認後 6 年間の調査 (再審査終了時) において 11,578 例中 529 例 (4.57%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

副作用の主なものは、ほてり (熱感、顔面潮紅等) (0.80%)、眩暈・ふらつき (0.67%)、頭痛・頭重 (0.58%)、動悸 (0.29%) 等であった。

また、承認事項一部変更承認申請時に実施した第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験) においては、5mg 群では 154 例中 6 例 (3.90%) に、10mg 群では 151 例中 15 例 (9.93%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

また、第Ⅲ相試験対象症例のうち、継続して 10mg 長期投与試験の対象となった 134 例では、投与開始後 52 週までに 33 例 (24.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、副作用の主なものは浮腫 (10.4%)、眩暈・ふらつき (2.99%) 等であった。

③アトルバスタチンの副作用発現状況

アトルバスタチン承認時において、897 例中 78 例 (8.7%) に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠 (感) であった。また、主な臨床検査値異常変動は  $\gamma$ -GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、テストステロン低下、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇であった。

市販後の使用成績調査では、4,805 例中 576 例 (12.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

アムロジピン

- ①劇症肝炎 (頻度不明<sup>注</sup>)、肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) : 劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ②無顆粒球症 (頻度不明<sup>注</sup>)、白血球減少 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明<sup>注</sup>) : 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③房室ブロック (0.1%未満) : 房室ブロック (初期症状: 徐脈、めまい等) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④横紋筋融解症 (頻度不明<sup>注</sup>) : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

注: 自発報告のため頻度不明。

<解説>

本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。

①劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

本剤の国内臨床試験において肝機能異常が報告されており（2/165 例、1.2%）、本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アムロジピンの開発時及び承認後 6 年間の使用成績調査（再審査終了時）では、肝機能障害 20 例（0.17%）が報告されており、黄疸は報告されていない。

また、国内市販後のアムロジピン含有製剤において、因果関係を否定できない重篤な劇症肝炎が報告されている。

[参考：劇症肝炎について]

劇症肝炎は、進行性の黄疸を認め、黄疸の増強に伴い、発熱、全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、上腹部不快感、上腹部痛等の自覚症状も増強する。また、覚醒リズムの逆転、多幸、抑うつ、指南力障害、嗜眠傾向、羽ばたき振戦等の神経障害が発現し、深昏睡にいたる。発現後の劇的な進行、きわめて不良な予後などから注意を要し、そのためにも早期診断、早期治療が必要である。治療にあたっては、全身状態の管理（各種バイタルサイン、昏睡度、腹水、尿量等のチェック、糖質・各種ビタミンの補給）が最も重要とされる<sup>108)</sup>。

[参考：肝機能障害・黄疸について]

薬剤による肝機能障害の初期症状としては、通常、発熱（38～39℃）、発疹などのアレルギー性症状が早期に現れ、しだいに強くなる全身倦怠感と嘔気、嘔吐などの消化器症状が出現する。一般的に多くの症例で、2 週間以内に発熱、約 3 週間で発疹、約 1 ヶ月で消化器症状、黄疸（皮膚や白目の黄変等）が出現する。原因薬剤の特定においては、まず初期症状から 4 週間以内に投与された薬剤を疑う。初期症状を認め、適切な検査により確定診断がなされたら直ちに服用を中止し安静を保ち、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う<sup>109)</sup>。

（日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集より抜粋）

②無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

本剤の国内臨床試験において白血球減少及び血小板減少の副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アムロジピンの開発時及び承認後 6 年間の使用成績調査（再審査終了時）では、白血球減少（症）1 例（0.01%）が報告されており、血小板減少（症）は報告されていない。

また、国内市販後のアムロジピン含有製剤において、因果関係を否定できない重篤な無顆粒球症が報告されている。

[参考：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少について]

薬剤による無顆粒球症及び白血球減少の初期症状としては、細菌感染に対する抵抗力が弱くなることにより、突然の高熱、悪寒、咽頭痛、全身の違和感などがみられる。薬剤の投与期間と発症の関係は、服用開始直後から数ヵ月後にみられるものなど様々である。初期症状を認め、適切な検査により確定診断がなされたら、直ちに服用を中止し、38℃以上の発熱をみた場合は、抗生物質の投与等の適切な処置を行う<sup>110)</sup>。

一方、血小板減少の初期症状としては、点状出血及び紫斑が最も多く、一部の症例では鼻出血、歯肉出血などがみられる。一般的に、服用開始後、症状が現れるまでの期間は数週間から、数ヵ月である。初期症状に気づいたら、直ちに服用を中止し副腎皮質ホルモンの投与や血小板輸血などの適切な処置を行う<sup>110)</sup>。

（日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集より抜粋）

### ③房室ブロック

本剤の国内臨床試験において房室ブロックの副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。

市販後及び高用量（10mg）投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験で房室ブロックの発現が報告されている。

[参考：房室ブロックについて]

房室ブロックの初期症状としては徐脈、めまい、失神などが認められる。一般に脈拍は50拍/分以下の徐脈となり、少ないほど重症である。心電図上の所見より確定診断がなされ、伝導障害の程度によりⅠ度からⅢ度の房室ブロックに分類される。Ⅲ度房室ブロックでは房室伝導は完全に遮断され（完全房室ブロック）心房と心室がそれぞれ独自のリズムで活動する。初期症状が認められ、心電図等により確定診断がなされたら直ちに服用を中止し、適切な処置を行う。他に心疾患をもたないⅠ度房室ブロックの経過は良好であり治療の対象とはならないが、心機能の低下した症例ではペースメーカーの適応となることがある。高度房室ブロック患者に対する薬物療法で明確に有効性が示されているものはなく、ペースメーカーの植え込みが唯一の有効な治療法である。

（医学書院：2001版 今日の治療 Vol. 11 より抜粋）

### ④横紋筋融解症

本剤の国内臨床試験において横紋筋融解症の副作用報告はないが、国内市販後のアムロジピン含有製剤において、因果関係を否定できない重篤な横紋筋融解症が報告されている。

[参考：横紋筋融解症について]

横紋筋融解症は骨格筋の融解、壊死により筋細胞成分が血液中へ流出した病態である。自覚症状としては四肢の脱力、腫脹、しびれ、痛み、赤褐色尿などがあり、検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンのほか、CK（CPK）、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、アルドラーゼ等の筋逸脱酵素群の急激な上昇が認められ、CK（CPK）は1000IU/L以上の高値となる。この場合、同時に急性腎障害を併発することが多く、これは急激に大量のミオグロビンが尿細管に負荷される結果と考えられている<sup>111)</sup>。

対処法・治療法としては被疑薬物の中止とともに十分な輸液を行う。また、腎機能が低下している場合には透析の実施が必要となる場合もある<sup>112)</sup>。

## 重大な副作用

### アトルバスタチン

- ①横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- ②免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明<sup>※</sup>）：免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③劇性肝炎（頻度不明<sup>※</sup>）、肝炎（頻度不明<sup>※</sup>）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明<sup>※</sup>）：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ④過敏症（頻度不明<sup>※</sup>）：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ⑤無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ⑥中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ⑦高血糖（0.1%未満）、糖尿病（頻度不明<sup>※</sup>）：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- ⑧間質性肺炎（頻度不明<sup>※</sup>）：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

注：自発報告のため頻度不明。

### <解説>

本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

#### ①横紋筋融解症、ミオパチー

本剤の国内臨床試験で横紋筋融解症及びミオパチーの副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

横紋筋融解症では筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする症状があらわれ、重篤な場合は急性腎障害等の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

[参考：横紋筋融解症について]

### 1. 横紋筋融解症の症状

横紋筋融解症は骨格筋の融解、壊死により筋細胞成分が血液中へ流出した病態である。自覚症状としては四肢の脱力、腫脹、しびれ、痛み、赤褐色尿などがあり、検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンのほか、CK (CPK)、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、アルドラーゼ等の筋逸脱酵素群の急激な上昇が認められ、CK (CPK) は 1000IU/L 以上の高値となる。この場合、同時に急性腎障害を併発することが多く、これは急激に大量のミオグロビンが尿細管に負荷される結果と考えられている<sup>111)</sup>。

### 2. 発症のメカニズム

大きく分けると外傷性と非外傷性によるものがあり、発症の原因は酵素及び栄養の供給不足、過剰なエネルギー消費、代謝毒、カリウム欠乏、筋肉への直接作用と多岐にわたっており、原因の確定は困難とされている<sup>113)</sup>。

さらに、横紋筋融解症を起こし得る薬物としては、クロルプロマジン、ハロペリドールなどの向精神薬、フィブラート系薬剤、HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの抗高脂血症薬、ステロイド剤、アムホテリシン B、コルヒチン、テオフィリンなどが報告されている。

なお、これらの薬剤がどのようなメカニズムで横紋筋融解症を引き起こすかは明らかではないが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬に関しては、筋細胞中のユビキノンの減少に由来する機序が考えられている<sup>114)</sup>。

### 3. 対処・処置法

対処法・治療法としては被疑薬物の中止とともに十分な輸液を行う。また、腎機能が低下している場合には透析の実施が必要となる場合もある<sup>112)</sup>。

## ②免疫介在性壊死性ミオパチー

本剤の国内臨床試験で免疫介在性壊死性ミオパチーの副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、2012 年 10 月米国食品医薬品局 (FDA : Food and Drug Administration) は、まれに HMG-CoA 還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等の特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した「免疫性壊死性ミオパチー」の報告があることから、米国の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書を改訂するよう指示した。国内においては、米国での添付文書改訂や文献報告等を参考に、2013 年 4 月に「免疫性壊死性ミオパチー」を「その他の注意」の項に記載した。その後の市販後において、アトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤と因果関係を否定できない国内症例が集積されたことから、「免疫性壊死性ミオパチー」を「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとした。なお、「免疫性壊死性ミオパチー」は、2017 年 3 月に MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集) 掲載用語が「免疫性壊死性ミオパチー」から「免疫介在性壊死性ミオパチー」に変更されたことから、添付文書の記載を変更した。

## ③劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸

本剤の国内臨床試験で劇症肝炎、肝炎、肝機能障害及び黄疸の副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アトルバスタチンは肝臓で作用し代謝されることから、肝機能に影響を与え、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害及び黄疸等の副作用が発現することが報告されている。

本剤の服用により劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。また本剤投与中は投与開始又は増量時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的 (半年に 1 回等) に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。



#### ④過敏症

本剤の国内開発時の臨床試験で過敏症の副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アトルバスタチンにおいて血管神経性浮腫、蕁麻疹等の過敏症状があらわれたとの報告があるため、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

#### ⑤無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症

本剤の国内臨床試験で無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症の副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アトルバスタチンにおいて無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症が報告されていることから、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

#### ⑥中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑

本剤の国内臨床試験で無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症の副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アトルバスタチンにおいて中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑が報告されていることから、このような症状があらわれた場合には本剤の投与を中止すること。

#### ⑦高血糖・糖尿病

本剤の国内開発時の臨床試験で高血糖及び糖尿病の副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アトルバスタチンにおいて糖尿病患者における高血糖や、糖尿病の悪化が報告されているため、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### ⑧間質性肺炎

本剤の国内開発時の臨床試験で間質性肺炎の副作用報告はないが、本剤の配合成分であるアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アトルバスタチンにおいて間質性肺炎が報告されていることから、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%～2%未満 <sup>注1)</sup>	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注4)</sup>		そう痒	光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫
皮膚			脱毛、帯状疱疹、発赤、皮膚変色、皮膚乾燥、皮膚亀裂、多汗、爪の障害
血液		好酸球増加	血小板減少、白血球減少、白血球増加、貧血、紫斑
肝臓	肝機能障害	Al-P 上昇、ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、腹水
消化器		歯肉障害、膵炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹部膨満、過敏性腸症候群、嘔気・嘔吐、便秘	口内炎、舌痛、舌炎、舌のしびれ、口のしびれ、口唇炎、口渇、(連用により) 歯肉肥厚 <sup>注4)</sup> 、消化不良、アミラーゼ上昇、食欲不振、腹痛、下痢・軟便、排便回数増加、胃腸炎
呼吸器			咳、呼吸困難、咽頭不快感、肺炎、鼻炎、鼻出血
筋骨格系		筋肉痛	CK (CPK) 上昇、血中ミオグロビン上昇、無力症、筋痙攣、筋緊張亢進、筋炎、関節痛、背部痛、腱炎、腱痛
感覚器			視力異常、霧視、耳鳴、味覚異常
精神・神経系	頭痛、眩暈・ふらつき	片頭痛、不眠症	振戦、眠気、気分動揺、末梢神経障害、健忘症、抑うつ、悪夢、錐体外路症状
内分泌		甲状腺腫	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常			血清コレステロール上昇、HbA <sub>1c</sub> 上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、低血糖症、血清鉄低下
循環器	動悸	浮腫 <sup>注3)</sup> 、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、期外収縮、血圧上昇	洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、頻脈、徐脈、血圧低下、失神
腎臓・泌尿器			BUN 上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム増加、血中カリウム減少、頻尿・夜間頻尿、排尿困難、勃起障害、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性
その他			脳梗塞、全身倦怠感、脱力感、疲労、しびれ、発熱、体重増加、体重減少、疼痛、異常感覚、胸痛、着色尿

注1：本剤国内臨床試験において報告された副作用

注2：アムロジピン製剤あるいは(及び)アトルバスタチン製剤で報告された副作用

注3：アムロジピン 10mg への増量により高頻度に認められた。[「高用量(10mg)投与群を含む第Ⅲ相試験及び長期投与試験(承認事項一部変更承認時)」参照]

注4：発現した場合には投与を中止すること

<解説>

国内臨床試験における副作用発現状況は「Ⅷ-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照のこと。

参考：海外における副作用

海外で高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象に、本剤又はアムロジピン製剤とアトルバスタチン製剤を併用投与した6試験において、8033例中2069例(26%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は末梢性浮腫729例(9.1%)、頭痛153例(1.9%)、浮動性めまい132例(1.6%)等であった。(承認時までの調査の集計)

<解説>

海外で高血圧症と高LDL-コレステロール血症を併発する患者にアムロジピンとアトルバスタチンを併用投与もしくは本剤を投与した6試験において8033例中2069例(26%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

外国臨床試験における主な因果関係を否定できない有害事象(発現率>0.5%<sup>a)</sup>)

投与群	カデュエット又は アムロジピン+ アトルバスタチン	アムロジピン	アトルバスタチン
評価対象例数	8033	422	643
有害事象発現例数(%)	2069(26)	124(29)	136(21)
MedDRA 器官別大分類、基本語			
心臓障害	69(0.9)	11(2.6)	8(1.2)
動悸	40(0.5)	6(1.4)	5(0.8)
胃腸障害	281(3.5)	22(5.2)	36(5.6)
便秘	81(1.0)	5(1.2)	7(1.1)
悪心	46(0.6)	3(0.7)	8(1.2)
全身障害及び投与局所様態	929(12)	44(10)	19(3.0)
疲労	85(1.1)	6(1.4)	9(1.4)
浮腫	58(0.7)	1(0.2)	1(0.2)
末梢性浮腫	729(9.1)	32(7.6)	4(0.6)
臨床検査	298(3.7)	3(0.7)	15(2.3)
ALT(GPT)増加	61(0.8)	1(0.2)	5(0.8)
AST(GOT)増加	40(0.5)	1(0.2)	3(0.5)
CK(CPK)増加	90(1.1)	1(0.2)	2(0.3)
γ-GTP増加	65(0.8)	1(0.2)	6(0.9)
筋骨格系及び結合組織障害	382(4.8)	19(4.5)	24(3.7)
関節痛	38(0.5)	4(0.9)	0(0.0)
関節腫脹	111(1.4)	1(0.2)	1(0.2)
筋痙縮	63(0.8)	3(0.7)	5(0.8)
筋痛	100(1.2)	4(0.9)	8(1.2)
四肢痛	39(0.5)	3(0.7)	2(0.3)
神経障害	341(4.2)	36(8.5)	41(6.4)
浮動性めまい	132(1.6)	11(2.6)	6(0.9)
頭痛	153(1.9)	16(3.8)	35(5.4)
皮膚及び皮下組織障害	162(2.0)	3(0.7)	5(0.8)
発疹	56(0.7)	0(0.0)	1(0.2)

a) 本剤投与群及びアムロジピン+アトルバスタチン群において0.5%以上に認められたもの

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

高血圧症と高脂血症を併発した患者を対象とした臨床試験において、165 例中 22 例 (13.3%) に副作用が認められた。副作用の主なもの、動悸 (1.2%)、肝機能障害 (1.2%)、頭痛 (1.2%)、眩暈・ふらつき (1.2%) であった。(承認時)

承認時における副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現状況一覧

例数 (%)

	合計	カデュエット配合錠			
		1 番 (2.5mg/5mg)	2 番 (2.5mg/10mg)	3 番 (5mg/5mg)	4 番 (5mg/10mg)
症例数	165	43	41	41	40
副作用発現件数	30	8	10	6	6
心・血管障害	3 (1.8)	1 (2.3)	—	1 (2.4)	1 (2.5)
動悸	2 (1.2)	1 (2.3)	—	—	1 (2.5)
心室性期外収縮	1 (0.6)	—	—	1 (2.4)	—
内分泌障害	1 (0.6)	—	—	1 (2.4)	—
甲状腺腫	1 (0.6)	—	—	1 (2.4)	—
消化器障害	9 (5.5)	3 (7.0)	4 (9.8)	2 (4.9)	—
腹部膨満感	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
便秘	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
胃炎	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
胃食道逆流炎	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
歯肉炎	1 (0.6)	—	—	1 (2.4)	—
過敏性腸症候群	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
嘔気	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
慢性膵炎	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
胃部不快感	1 (0.6)	—	—	1 (2.4)	—
一般の全身障害	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
末梢浮腫	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
肝臓障害	2 (1.2)	—	1 (2.4)	—	1 (2.5)
肝機能異常	2 (1.2)	—	1 (2.4)	—	1 (2.5)
臨床検査値異常	4 (2.4)	1 (2.3)	2 (4.9)	—	1 (2.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	—	—	—	1 (2.5)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1 (0.6)	—	—	—	1 (2.5)
血圧上昇	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
好酸球数増加	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
肝機能検査値異常	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
筋骨格及び結合組織障害	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
筋肉痛	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
中枢神経障害	5 (3.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.5)
めまい	2 (1.2)	1 (2.3)	—	1 (2.4)	—
頭痛	2 (1.2)	—	1 (2.4)	—	1 (2.5)
偏頭痛	1 (0.6)	—	1 (2.4)	—	—
精神障害	1 (0.6)	—	—	—	1 (2.5)
不眠	1 (0.6)	—	—	—	1 (2.5)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
そう痒	1 (0.6)	1 (2.3)	—	—	—
血管障害	1 (0.6)	—	—	1 (2.4)	—
ほてり	1 (0.6)	—	—	1 (2.4)	—

使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績調査				使用成績調査の累計	合計
		第1～4回	第5回	第6回			
		2009年2月1日～ 2011年1月31日	2011年2月1日～ 2012年1月31日	2012年2月1日～ 2013年1月31日			
調査症例数	165	71	1174	0	1245	1410	
副作用等の発現症例数	22	1	17	0	18	40	
副作用等の発現件数	30	3	20	0	23	53	
副作用等の発現症例率 (%)	13.33	1.41	1.45	—	1.45	2.84	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率 (%)						
血液およびリンパ系障害	—	1 (1.41)	—	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
*貧血	—	1 (1.41)	—	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
内分泌障害	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
甲状腺腫	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
代謝および栄養障害	—	1 (1.41)	—	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
*低蛋白血症	—	1 (1.41)	—	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
精神障害	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
不眠症	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
神経系障害	5 (3.03)	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	6 (0.43)	
頭痛	2 (1.21)	—	—	—	—	2 (0.14)	
浮動性めまい	2 (1.21)	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	3 (0.21)	
片頭痛	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
眼障害	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
眼瞼浮腫	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
心臓障害	3 (1.82)	—	—	—	—	3 (0.21)	
心室性期外収縮	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
動悸	2 (1.21)	—	—	—	—	2 (0.14)	
血管障害	1 (0.61)	—	3 (0.26)	—	3 (0.24)	4 (0.28)	
ほてり	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
起立性低血圧	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
潮紅	—	—	2 (0.17)	—	2 (0.16)	2 (0.14)	
胃腸障害	7 (4.24)	—	3 (0.26)	—	3 (0.24)	10 (0.71)	
悪心	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
胃炎	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
胃食道逆流性疾患	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
過敏性腸症候群	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
口の感覚鈍麻	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
歯肉腫脹	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
歯肉障害	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
腹部不快感	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
腹部膨満	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
便秘	1 (0.61)	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	2 (0.14)	
慢性膵炎	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
肝胆道系障害	2 (1.21)	—	3 (0.26)	—	3 (0.24)	5 (0.35)	
肝機能異常	2 (1.21)	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	3 (0.21)	
肝障害	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
高ビリルビン血症	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
皮膚および皮下組織障害	1 (0.61)	—	2 (0.17)	—	2 (0.16)	3 (0.21)	
そう痒症	1 (0.61)	—	2 (0.17)	—	2 (0.16)	3 (0.21)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.61)	—	2 (0.17)	—	2 (0.16)	3 (0.21)	
*関節周囲炎	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
筋骨格硬直	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
筋骨格痛	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	

使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況一覧（続き）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査				使用成績調査の累計	合計
		第1～4回	第5回	第6回			
		2009年2月1日 ～ 2011年1月31日	2011年2月1日 ～ 2012年1月31日	2012年2月1日 ～ 2013年1月31日			
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例又は件数 率（％）						
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.61)	—	2 (0.17)	—	2 (0.16)	3 (0.21)	
異常感	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
胸痛	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
末梢性浮腫	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
臨床検査	4 (2.42)	1 (1.41)	3 (0.26)	—	4 (0.32)	8 (0.57)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
肝機能検査異常	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
血圧上昇	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	1 (1.41)	2 (0.17)	—	3 (0.24)	3 (0.21)	
血中ブドウ糖増加	—	—	1 (0.09)	—	1 (0.08)	1 (0.07)	
好酸球数増加	1 (0.61)	—	—	—	—	1 (0.07)	

\*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2013年4月改訂の添付文書に基づく）MedDRA/J16.0のPTで集計した。

製造販売後臨床試験における副作用発現状況一覧

副作用名	例数（％）
調査症例数	159
副作用発現症例数（％）	9 (5.66)
副作用発現件数	11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.63)
乳腺線維腺腫	1 (0.63)
精神障害	1 (0.63)
不眠症	1 (0.63)
神経系障害	1 (0.63)
頭痛	1 (0.63)
眼障害	1 (0.63)
眼痛	1 (0.63)
胃腸障害	3 (1.89)
下痢	1 (0.63)
腹痛	2 (1.26)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.26)
湿疹	1 (0.63)
発疹	1 (0.63)
生殖系および乳房障害	1 (0.63)
乳房嚢胞	1 (0.63)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.63)
倦怠感	1 (0.63)

MedDRA/J16.0のPTで集計した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、アムロジピン及びアトルバスタチンの血中濃度が増加することがある<sup>66)</sup>。〔「薬物動態」の項参照〕

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、アムロジピンは低用量（2.5mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（アムロジピンによる）

副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔高齢者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある（アトルバスタチンによる）。〕

### <解説>

国内で実施した高齢者を対象としたアトルバスタチンの薬物動態試験では、健康高齢者における  $C_{max}$  及び AUC が若年者の約 2 倍を示したが、 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  は若年者と差は認められなかった。また、同様にアムロジピンの高齢者を対象とした薬物動態試験では、 $C_{max}$ 、AUC は有意に高値を示したが、 $t_{1/2}$  に有意差は認められなかった。以上より高齢者では一般に生理機能が低下しており、アムロジピン及びアトルバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある<sup>66)</sup>。

また、高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、アムロジピンの用量が低用量（2.5mg/日）の製剤から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、アトルバスタチンにおいて高齢者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから、副作用が発現した場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている<sup>115)</sup>。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

### <解説>

アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている<sup>116)、117)</sup>。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。アムロジピンの動物実験においても妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められており<sup>115)</sup>、さらにヒトでは他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告<sup>118)</sup>がある。以上より妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は避けること。

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[アムロジピンはヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>80)</sup>。アトルバスタチンの動物実験において、乳汁中へ移行することが報告されている。]

<解説>

本剤の配合成分であるアムロジピン及びアトルバスタチンの「使用上の注意」に準じて設定した。アムロジピンでは妊娠高血圧症を有する授乳婦に平均 6mg/日を経口投与した場合、投与 10 日目の乳汁中濃度の中央値は 11.5ng/mL であった<sup>80)</sup>。また、アトルバスタチンでは分娩後 11 日目の哺育中ラットに 1mg/kg 経口投与した場合の乳汁中濃度は 6 時間で  $C_{max}$  (17.1ng/eq/mL) を示した後、 $t_{1/2}$  7.8h で消失することが確認されている<sup>79)</sup> ことから、授乳中の患者にも本剤の投与を避けること。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

<解説>

本剤の国内臨床試験においては低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性の検討を行っていないことから記載した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

**症状：**アムロジピンの過量投与において、過度の末梢血管拡張により、ショックを含む著しい血圧低下と反射性頻脈を起こすことがある。

**処置：**心・呼吸機能のモニターを行い、頻回に血圧を測定する。著しい血圧低下が認められた場合は、四肢の挙上、輸液の投与等、心血管系に対する処置を行う。症状が改善しない場合は、循環血液量及び排尿量に注意しながら昇圧剤の投与を考慮する。アムロジピンは蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。

また、アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンの AUC は 99%減少し、服用 2 時間後では 49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の吸収抑制処置として活性炭投与が有効であると報告されている<sup>119)</sup>。

<解説>

本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。

アムロジピンが有する血管拡張作用により、過量に投与された場合には過度に末梢血管が拡張しショックを含む著しい血圧低下と反射性の頻脈を起こすことがある。



[参考] 米国の添付文書には下記の記載がある。

- ・ 250mg 服用症例：症状なし。入院はしなかった。
- ・ 120mg 服用症例：入院し、胃洗浄を受け、正常血圧を維持した。
- ・ 105mg 服用症例：入院し、低血圧（90/50mmHg）であったが、輸液投与後血圧は正常値に回復した。
- ・ 70mg 服用症例：自殺目的でベンゾジアゼピン系薬（服用量不明）とアムロジピン 70mg を服用。治療抵抗性のショックを起こし、翌日死亡。血漿中ベンゾジアゼピン系薬の濃度は異常な高値を示していた。
- ・ 30mg（2mg/kg）服用男児（生後 19 ヶ月）：偶発的投与。救急治療室へ運ぶ間、低血圧もなく Vital sign は安定していたが、心拍数は 180 拍/分であった。吐根を服薬 3.5 時間後に投与し、その後一晩観察を続けたが、続発症はみられなかった。

#### 14. 適用上の注意

**薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

<解説>

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）に基づき設定した。

#### 15. その他の注意

因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。

<解説>

本剤の配合成分であるアムロジピンの「使用上の注意」に準じて設定した。なお、本剤の国内臨床試験においては不整脈（心室性期外収縮）が報告されている。

#### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

アムロジピン及びアトルバスタチンについては単独及び併用投与したヒトにおける使用実績は豊富であり、海外では両薬剤を併用投与あるいは本剤を用いた臨床試験が実施されている。これらの臨床試験成績、市販後の有害事象報告及び使用成績調査・長期特別調査から、併用時に臨床上問題となる相互作用は認められず、また、併用時あるいは本配合剤投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤を投与したときの有害事象と同様なものであった。したがって、アムロジピン及びアトルバスタチンの併用投与による有効性及び安全性は十分に確認されていると判断しており、併用による非臨床試験は実施されていない。

以下、アムロジピン及びアトルバスタチンそれぞれの薬理試験、毒性試験の結果を示す。

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### アムロジピン<sup>120)</sup>：

アムロジピンベシル酸塩の一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギを用い検討した。

##### 1) 中枢神経系

マウスにおいて10mg/kg以上の高用量で自発運動、25mg/kgで四肢緊張度の低下、軽度体温下降、40mg/kg以上で協調運動の軽度抑制、睡眠延長が認められたが、抗痙れん作用、鎮痛作用並びに条件回避行動への影響は50mg/kgの用量でも認められなかった。

##### 2) 自律神経系

5mg/kg以上の用量でラットの胃液分泌量及び小腸輸送能は軽度に抑制されたが、マウスの瞳孔径及びラット胆汁分泌に対しては40mg/kg以上の用量でも影響は認められなかった。

##### 3) 摘出平滑筋

ウサギ腸管及びラット子宮の自動運動を $10^{-6}$ g/mLで抑制し、 $10^{-5}$ g/mLでモルモット気管及び輸精管の刺激薬による収縮を抑制した。

##### 4) 血液凝固系に及ぼす影響

ラットに50mg/kgを経口投与した場合、プロトロンビン時間の軽度な延長が認められた。また、アムロジピン $45\mu\text{M}$ でヒト血小板のコラーゲン凝集を50%抑制した。

##### 5) 神経-筋伝達に及ぼす影響

ラットの坐骨神経電気刺激による腓腹筋攣縮に対し、アムロジピン5mg/kgの静脈内投与は影響を及ぼさなかった。

##### 6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

ラット（水負荷）において、アムロジピン10mg/kgの経口投与により尿量及び尿中 $\text{Na}^+$ 排泄量の増加がみられた。

##### 7) 抗炎症作用

ラットのカラゲニン足蹠浮腫に対し、アムロジピンは10mg/kgの経口投与では影響を及ぼさず、25mg/kg以上で軽度な抑制作用を示した。

##### 8) 局所麻酔作用

モルモット角膜反射に対し、アムロジピン0.25%液の点眼は影響を及ぼさなかった。

##### 9) 血糖及び血清脂質に及ぼす影響

アムロジピン50mg/kgの経口投与はラットの血糖、血清総コレステロール値及び血清トリグリセリド値に影響を及ぼさなかった。

アトルバスタチン<sup>121)</sup> :

アトルバスタチンは自発運動量減少を示したが、その他の中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系、泌尿生殖器系、血液系、神経筋及びステロイドホルモン濃度に対して顕著な影響を及ぼさなかった。アトルバスタチンの主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の2位水酸化体 (M-2) は中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系及び消化器系に影響を及ぼさなかったが、一過性に尿量及び尿中 K<sup>+</sup>排泄量を減少させた (ラット、イヌ、マウス、モルモット)。

アトルバスタチンの一般薬理試験成績 (その1)

試験項目	動物 (例数)	試験方法・実験条件	投与経路	試験成績	
中枢神経系	一般症状	ラット (5)	Irwin の方法	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なく、300mg/kg で軽度の腹筋緊張低下
	睡眠時間	マウス (10)	ペントバルビタール投与 (iv)	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	体温	ラット (6)	直腸温	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	誘発痙攣	マウス (20)	電撃刺激 (50Hz、0.2sec)	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
		マウス (10)	ペントラゾール持続注入 (iv)	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	疼痛反応	マウス (10)	Tail pinch 法	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
		マウス (10)	酢酸 writhing 法	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	脳波	ラット (4)	ツボクラリン不動化 大脳新皮質及び海馬脳波	ig	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
	自発運動量	ラット (8)	Automex <sup>®</sup>	po	10mg/kg で影響なく、30 及び 100mg/kg で自発運動量減少
	筋力	ラット (6)	Traction 試験	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし
協調運動	ラット (6)	回転棒試験	po	10、30 及び 100mg/kg で影響なし	
呼吸器循環器系	呼吸数、血圧、心拍数、血流量及び心電図	イヌ (4)	ウレタン及びαクロラロース麻酔下 ノルエピネフリン昇圧及びアセチルコリン降圧 (iv)	ig	30 及び 100mg/kg で影響なし
	摘出気管	モルモット (6)	静止張力 ヒスタミン収縮	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び 10 <sup>-5</sup> M で影響なし
	摘出心房	モルモット (6)	右心房経壁刺激 (1Hz、5msec、5V) 収縮力	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び 10 <sup>-5</sup> M で影響なし
		モルモット (6)	右心房自動収縮頻度 イソプロテレノールによる陽性変力及び陽性変時作用	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び 10 <sup>-5</sup> M で影響なし
摘出大動脈	ラット (6)	静止張力 ノルエピネフリン収縮	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び 10 <sup>-5</sup> M で影響なし	

ig : 胃内投与

アトルバスタチンの一般薬理試験成績（その2）

試験項目		動物 (例数)	試験方法・実験条件	投与 経路	試験成績
自律 神経 系	摘出回腸	モルモット (6)	静止張力 アセチルコリン及び塩化バリウム収縮	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
	摘出胃	ラット (6)	静止張力 セロトニン収縮	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
	摘出輸精管	モルモット (6)	静止張力 下腹神経刺激 (50Hz、5msec、30V)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
		モルモット (6)	ノルエピネフリン収縮	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
消化 器 系	胃液分泌	ラット (6)	単回投与 胃液量、総酸度	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
		ラット (6)	8日間反復投与 胃液量、総酸度	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
	消化管輸送 能	マウス (10)	単回投与 炭末輸送	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
		マウス (10)	8日間反復投与 炭末輸送	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
	胆汁分泌	ラット (6)	胆汁分泌量	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
泌尿 生殖 器 系	尿排泄	ラット (6)	0.1%食塩水負荷 尿量、尿中電解質 (Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> ) 量、浸透圧、pH	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
	摘出子宮	ラット (6)	非妊娠（発情間期） 自動収縮力、収縮頻度	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
		ラット (6)	非妊娠（発情期） オキシトシン収縮	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
		ラット (6)	妊娠（15日目） 自動収縮力、収縮頻度	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
血 液 系	血小板凝集	ラット (6)	ADP及びコラーゲンによる凝集	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
	血液凝固	ラット (6)	プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンビン時間	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
	溶血性	ラット (6)	溶血開始点、最大溶血点、溶血終了点の浸透圧、溶血帯	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
そ の 他	摘出横隔膜 神経筋	ラット (6)	横隔神経及び横隔膜刺激 (0.2Hz、50msec)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-5</sup> Mで影響なし
	ステロイド ホルモン	ラット (6)	単回投与 血清中テストステロン及び コルチコステロン濃度	po	10、30及び100mg/kgで影響なし
		ラット (6)	8日間反復投与 血清中テストステロン及び コルチコステロン濃度	po	10、30及び100mg/kgで影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### アムロジピン<sup>122)</sup>、<sup>123)</sup>

(LD<sub>50</sub> : mg/kg)

投与経路	経口		腹腔内		皮下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物						
ICR マウス	37	48	31	34	36	37
SD*ラット	393	686	45	42	1158	678

\*Sprague-Dawley

#### アトルバスタチン

動物種	投与方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
ラット	経口、単回	200、1000、5000	LD <sub>50</sub> : >5000mg/kg
イヌ <sup>124)</sup>	経口、漸増投与	10→20→40→80→150→ 200→300→400 と増量	300mg/kg 以上で嘔吐、下痢、血便、体重・摂餌量減少、肝臓、胆嚢、腸に病理組織学的変化、ALT (GPT) 上昇

### (2) 反復投与毒性試験

#### アムロジピン

##### 1) 亜急性毒性<sup>122)</sup>

ラットにアムロジピン 3、10、30mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した。30mg/kg/日投与群で軽度な体重増加抑制、投与初期の流涎及び摂餌量減少、飲水量の増加、尿量及び尿中電解質排泄量の増加、血清電解質の低下、BUN の軽度増加が認められ、剖検では小腸管の軽度拡大・心臓比体重値の軽度増加、及び副腎皮質球状帯の軽度肥厚が認められたが、いずれの投与群でも死亡例はなかった。

また休薬1 ヶ月目の諸検査値はいずれも対照群と差異はなかった。本薬の最大無影響量は 3mg/kg/日とみなされる。

##### 2) 慢性毒性<sup>122)</sup>

ラットにアムロジピン 2、10、25mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した。25mg/kg 群で、死亡例がみられ、体重増加抑制、摂餌量の軽度減少、飲水量の増加、尿中電解質排泄量の増加、赤血球数、ヘモグロビン量の軽度増加、BUN、総蛋白量の軽度増加、アルブミンの軽度増加、血清電解質の軽度低下、心臓比体重値・副腎重量の軽度増加、小腸管の拡張、副腎皮質球状帯の肥厚が軽度に見られた。

2mg/kg 群ではいずれの検査項目でも変化は認められず、本薬の最大無影響量は 2mg/kg/日とみなされる。

## アトルバスタチン

### 1) 亜急性毒性

動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
ラット	経口、13週 (+休薬4週)	5、20、70、125、175、 225	175mg/kg以上で死亡、AST(GOT)・ALT(GPT)・LDH・CK(CPK)上昇、骨格筋壊死、肝細胞壊死。125mg/kg以上の雄で体重増加抑制、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、肝細胞異型・壊死、胆管過形成、前胃部粘膜角化亢進。休薬で回復(肝組織変化を除く)。無毒性量は雄で5mg/kg、雌で20mg/kg。
イヌ <sup>124)</sup>	経口、13週	10、40、80* (*:開始後14日間 は80bid)	40mg/kg以上で軟・粘液便、水晶体の蛋白・グルコース・カリウム減少。80mg/kgで体重減少。無毒性量10mg/kg。
イヌ <sup>124)</sup>	経口、12週(1~2 週ずつ漸増投与)	80→100→120→140 →160→180→200→ 220→240→280→320 と増量	100mg/kg以上で軟便、血便、下痢。 7週(180mg/kg)、11週(280mg/kg)、 12週(320mg/kg)に瀕死屠殺。280mg/kg 屠殺例で脳に出血・変性・好中球浸潤、 視神経の空胞形成。

### 2) 慢性毒性

動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
ラット	経口、52週 (26週中間検査)	5、70、125	70mg/kg以上で肝細胞異型、肝臓重量増加。125mg/kgの雄で体重増加抑制、摂餌量減少。雌雄で前胃粘膜角化亢進・棘細胞増生。 無毒性量5mg/kg。
イヌ	経口、104週 (52週中間検査) (52週投与後12週 間休薬群)	10、40、120	120mg/kgで雄2例瀕死屠殺。屠殺例では骨格筋の変性、大腸出血、十二指腸潰瘍など。40mg/kg以上でAST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・CK(CPK)(筋肉由来)の上昇、水晶体のグルコース減少、肝臓に胆汁鬱滞、胆管過形成。無毒性量10mg/kg。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### アムロジピン<sup>115)</sup>

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験では 25mg/kg まで投与しても交尾率、受胎率及び胎児死亡率等の影響は認められなかった。胎児器官形成期投与試験においては、ラット及びウサギについて 25mg/kg まで投与して試験を行ったが、いずれの動物においてもアムロジピン投与に起因する奇形の発生はなく、催奇形作用はないものと判断された。また、胚、胎児致死作用及び胎児の発育に及ぼす影響もみられなかった。ラットでの周産期及び授乳期投与試験では 10mg/kg で分娩時間の延長、出生率、出生児数及び生存率の低下がみられた。

#### アトルバスタチン

動物種 (試験系)	投与(処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
ラット <sup>125)</sup> (雄 ICH-A)	経口、雄に交配前 11 週+6 週	20、100、175	100mg/kg 以上で体重増加抑制、摂餌量減少。その他は影響みられず。 無毒性量は雄一般毒性は 20mg/kg、生殖能は 175mg/kg 以上。
ラット <sup>125)</sup> (雌 ICH-A)	経口、雌に交配前 15 日～妊娠 7 日	20、100、225	225mg/kg で体重増加抑制、死亡、その他は影響みられず。 無毒性量は母動物は 100mg/kg、生殖能・初期胚発生は 225mg/kg 以上。
ラット <sup>117)</sup> (ICH-C)	経口、雌に妊娠 6 日 ～15 日	10、100、300	300mg/kg で体重増加抑制、摂餌量減少、胚吸収。着床後死亡率増加、胎児体重減少、催奇形性なし。無毒性量は母動物、胎児とも 100mg/kg。
ウサギ <sup>117)</sup> (ICH-C)	経口、雌に妊娠 6 日 ～18 日	10、50、100	50mg/kg 以上で死亡、無便・軟便、体重増加抑制。100mg/kg で胎児体重減少、着床後死亡率の増加。50mg/kg 以下で催奇形性なし。無毒性量は母動物、胎児とも 10mg/kg。
ラット <sup>116)</sup> (ICH-B)	経口、雌に妊娠 7 日 ～授乳 20 日	20、100、225	225mg/kg で死亡、一般状態悪化、体重増加抑制、摂餌量減少、死産・出産児死亡増加。100mg/kg 以上で F <sub>1</sub> 出生児の生存率低下、低体重、身体的・行動・機能発達の遅延。F <sub>1</sub> 生殖能、F <sub>2</sub> には影響なし。無毒性量は母動物は 100mg/kg、次世代に対しては 20mg/kg。

(4) その他の特殊毒性

アムロジピン

1) 抗原性<sup>126)</sup>

モルモット全身性アナフィラキシー試験、マウス IgE 抗体産生試験ならびにウサギ抗血清について沈降反応、PCA 反応、赤血球凝集反応を検討した結果、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2) 遺伝毒性

微生物を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施した結果、変異原性は認められなかった。 社内資料

3) がん原性

SD 系ラットを用いた 24 ヶ月投与試験及び ICR 系マウスを用いた 24 ヶ月投与試験において、催腫瘍性は認められなかった。 社内資料

アトルバスタチン

1) 抗原性<sup>127)</sup>

動物種 (試験系)	投与 (処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
マウス IgE	経口、週 3 回 計 9 回	感作：25 $\mu$ g/匹 惹起：1mg/匹	陰性
マウス PHA		感作：25 $\mu$ g/匹 羊赤血球：0.74mg/mL	陰性
モルモット ASA	経口、週 3 回 計 9 回	感作：400 $\mu$ g/匹 惹起：1mg/匹	陰性
モルモット PCA		感作：400 $\mu$ g/匹 惹起：1mg/匹	陰性
モルモット PHA		感作：400 $\mu$ g/匹 羊赤血球：0.74mg/mL	陰性

2) 遺伝毒性<sup>128)</sup>

動物種 (試験系)	投与 (処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
ネズミチフス菌、 大腸菌復帰突然変異	非代謝活性化法	312.5-5000 $\mu$ g/plate	陰性
	代謝活性化法		陰性
CHL 細胞染色体異常	非代謝活性化法	50-300 $\mu$ g/mL	陰性
	代謝活性化法	100-300 $\mu$ g/mL	陰性
マウス小核	経口、単回	1、2500、5000	陰性

3) がん原性

動物種 (試験系)	投与 (処置) 方法、期間	投与量 (mg/kg)	主たる試験成績
マウス	経口、104 週	100、200、400	400mg/kg 雄で肝細胞腺腫、雌で肝細胞癌の有意な増加
ラット	経口、104 週	10、30、100	がん原性なし



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

[製剤]

カデュエット配合錠 1 番：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

カデュエット配合錠 2 番：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

カデュエット配合錠 3 番：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

カデュエット配合錠 4 番：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

[有効成分]

アムロジピンベシル酸塩：毒薬

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：36 ヶ月（最終年月を外箱等に記載）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

カデュエット配合錠 1 番：100 錠（PTP）

カデュエット配合錠 2 番：100 錠（PTP）

カデュエット配合錠 3 番：100、500 錠（PTP）

カデュエット配合錠 4 番：100、500 錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP の材質：両面アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

アムロジピン：

同一成分：ノルバスク錠 2.5mg、5mg、10mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg、5mg、10mg（ヴィアトリス製薬）

アムロジン錠 2.5mg、5mg、10mg、アムロジン OD 錠 2.5mg、5mg、10mg（大日本住友製薬）

同効薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩などのジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

アトルバスタチン：

同一成分：リピトール錠 5mg、10mg（ヴィアトリス製薬）

同効薬：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウムなどの HMG-CoA 還元酵素阻害剤

9. 国際誕生年月日

2004 年 1 月 30 日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
カデュエット配合錠 1 番	2009 年 7 月 7 日	22100AMX01825
カデュエット配合錠 2 番	2009 年 7 月 7 日	22100AMX01826
カデュエット配合錠 3 番	2009 年 7 月 7 日	22100AMX01827
カデュエット配合錠 4 番	2009 年 7 月 7 日	22100AMX01828

11. 薬価基準収載年月日

2009 年 9 月 4 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2014 年 12 月 18 日

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）」第 14 条の 4 第 3 項の規定による再審査が終了し、厚生労働省発薬食 1218 第 2 号（平成 26 年 12 月 18 日付）により再審査結果が通知された。再審査結果に伴う「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はない。

14. 再審査期間

4年：2009年7月7日～2013年7月6日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
カデュエット配合錠1番	119327503	2190101F1020	621932701
カデュエット配合錠2番	119328203	2190102F1025	621932801
カデュエット配合錠3番	119329903	2190103F1020	621932901
カデュエット配合錠4番	119330503	2190104F1024	621933001

17. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 西岡 豊：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂 6 版 株式会社医薬ジャーナル社：P. 441
- 2) 馬淵 宏：家族性高コレステロール血症 南江堂：1991
- 3) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis 153 (1) : 89, 2000
- 4) 増山 善明ほか：薬理と治療 19 (7) : 2853, 1991
- 5) 増山 善明ほか：薬理と治療 19 (7) : 2873, 1991
- 6) 増山 善明ほか：薬理と治療 19 (7) : 2895, 1991
- 7) 増山 善明ほか：臨床評価 19 (2) : 213, 1991
- 8) 猿田 享男ほか：薬理と治療 21 (2) : 505, 1993
- 9) 山田 和生ほか：薬理と治療 19 (8) : 3189, 1991
- 10) Fujiwara, T. et al. : J Hum Hypertens 23 (8) : 521, 2009
- 11) 社内資料：アムロジピン 5mg で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10mg 長期投与時の安全性及び有効性
- 12) 加藤 和三ほか：基礎と臨床 26 (2) : 683, 1992
- 13) 加藤 和三ほか：臨床評価 19 (3) : 355, 1991
- 14) 加藤 和三ほか：臨床評価 19 (3) : 379, 1991
- 15) 渡邊 賢一ほか：薬理と治療 19 (7) : 2909, 1991
- 16) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 18 (7) : 1690, 1998
- 17) 山村 卓ほか：臨床医薬 14 (11) : 2031, 1998
- 18) 社内資料：家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対するアトルバスタチンの臨床効果
- 19) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物動態ならびに食事の影響
- 20) 中島 光好ほか：臨床医薬 7 (7) : 1407, 1991
- 21) 社内資料：健康成人におけるアムロジピン 10mg 単回投与時の安全性と薬物動態
- 22) 中谷 矩章ほか：臨床医薬 14 (9) : 1559, 1998
- 23) 中谷 矩章ほか：臨床医薬 14 (9) : 1585, 1998
- 24) 足達 寿ほか：新薬と臨床 58 (9) : 1496, 2009
- 25) 加藤 和三ほか：基礎と臨床 25 (11) : 3441, 1991
- 26) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 18 (7) : 1671, 1998
- 27) 社内資料：高血圧症及び高脂血症併発患者に対するアムロジピンとアトルバスタチン併用の臨床効果
- 28) Sever, P. et al. : Eur Heart J 27 (24) : 2982, 2006
- 29) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 18 (9) : 2251, 1998
- 30) 安倍 成彰ほか：薬理と治療 19 (8) : 3221, 1991
- 31) 中村 治雄ほか：Progress in Medicine 19 (9) : 2123, 1999
- 32) 中島 譲ほか：薬理と治療 19 (8) : 3205, 1991
- 33) 大内 尉義ほか：Geriatric Medicine 36 (8) : 1187, 1998
- 34) 田中 明ほか：新薬と臨床 47 (8) : 1230, 1998
- 35) 社内資料：高脂血症患者における CI-981 (ATORVASTATIN) の血液凝固・線溶系に及ぼす影響について
- 36) 田妻 進ほか：臨床医薬 14 (12) : 2163, 1998
- 37) 谷川 美喜ほか：Progress in Medicine 32 (11) : 2463, 2012
- 38) 駒野 直子ほか：Progress in Medicine 25 (1) : 131, 2005
- 39) 山中 教造ほか：日本薬理学雑誌 97 (3) : 167, 1991
- 40) 社内資料：アムロジピンの作用機序

- 41) Yamada, S. et al. : J Cardiovasc Pharmacol 23 (3) : 466, 1994
- 42) Burges, R. A. et al. : J Cardiovasc Pharmacol 9 (1) : 110, 1987
- 43) 山中 教造ほか：日本薬理学雑誌 97 (2) : 115, 1991
- 44) 鈴木 真ほか：薬理と治療 21 (7) : 2137, 1993
- 45) Suzuki, M. et al. : Eur J Pharmacol 228 (5-6) : 269, 1993
- 46) 社内資料：アムロジピンの抗狭心症作用
- 47) Gross, G. J. et al. : Am J Cardiol 64 (17) : 94I, 1989
- 48) Hoff, P. T. et al. : Am J Cardiol 64 (17) : 101I, 1989
- 49) Nayler, W. G. : Am J Cardiol 64 (17) : 65I, 1989
- 50) 社内資料：アムロジピンの降圧作用
- 51) 船津 敏之ほか：薬理と治療 26 (9) : 1435, 1998
- 52) 社内資料：アトルバスタチン代謝物の薬理作用
- 53) 社内資料：ラット肝臓ミクロソームにおけるコレステロール合成抑制作用
- 54) 船津 敏之ほか：薬理と治療 26 (9) : 1443, 1998
- 55) 社内資料：コレステロール合成抑制作用の持続時間とアポ蛋白 B 分泌抑制作用の関連性
- 56) 角田 裕俊ほか：薬理と治療 26 (9) : 1461, 1998
- 57) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler Thromb Vasc Biol 17 (11) : 2589, 1997
- 58) 荒井 幸規ほか：薬理と治療 26 (9) : 1475, 1998
- 59) 社内資料：2.5mg/5mg の生物学的同等性
- 60) 社内資料：2.5mg/10mg の生物学的同等性
- 61) 社内資料：5mg/5mg の生物学的同等性
- 62) 社内資料：5mg/10mg の生物学的同等性
- 63) 社内資料：アムロジピンとアトルバスタチンとの薬物相互作用
- 64) 社内資料：アムロジピンのアトルバスタチンに対する作用
- 65) 大石 紫満子ほか：薬理と治療 26 (8) : 1279, 1998
- 66) 桑島 巖ほか：Geriatric Medicine 29 (6) : 899, 1991
- 67) 大石 紫満子ほか：薬理と治療 26 (8) : 1295, 1998
- 68) 足立 幸彦ほか：薬理と治療 19 (7) : 2923, 1991
- 69) 社内資料：肝硬変患者におけるアトルバスタチンの薬物動態
- 70) Laher, M. S. et al. : J Cardiovasc Pharmacol 12 (Suppl.7) : S60, 1988
- 71) Stern, R. H. et al. : J Clin Pharmacol 37 (9) : 816, 1997
- 72) Faulkner, J. K. et al. : Br J Clin Pharmacol 22 (1) : 21, 1986
- 73) 社内資料：アムロジピンの血漿蛋白結合率
- 74) 根本 裕之ほか：薬理と治療 26 (8) : 1229, 1998
- 75) Beresford, A. P. et al. : Xenobiotica 18 (2) : 245, 1988
- 76) 社内資料：<sup>14</sup>C-アトルバスタチン投与時の胆汁中排泄率
- 77) 社内資料：ラットにおけるアムロジピンの胎児及び組織への移行性
- 78) 根本 裕之ほか：薬理と治療 26 (7) : 1133, 1998
- 79) 根本 裕之ほか：薬理と治療 26 (7) : 1147, 1998
- 80) Naito T, et al. : J Hum Lact 31 (2) : 301, 2015
- 81) 社内資料：アムロジピンの代謝経路及び尿・糞中代謝物
- 82) 社内資料：アトルバスタチンのヒトミクロソームにおける *in vitro* 代謝
- 83) Guengerich, F. P. et al. : J Med Chem 34 (6) : 1838, 1991
- 84) 海老原 昭夫：医学と薬学 30 (3) : 603, 1993
- 85) 社内資料：アムロジピンの主要代謝物及び分解物の薬理作用
- 86) 大石 紫満子ほか：薬理と治療 26 (8) : 1253, 1998
- 87) 社内資料：<sup>14</sup>C-アトルバスタチン投与時の尿及び糞中排泄率
- 88) 社内資料：<sup>14</sup>C-アトルバスタチン投与時の糞中排泄率

- 89) Boyd, R. A. et al. : J Clin Pharmacol 40 (1) : 91, 2000
- 90) Amundsen, R. et al. : Drug Metab Dispos 38 (9) : 1499, 2010
- 91) Wu, X. et al. : Pharm Res 17 (2) : 209, 2000
- 92) Li, J. et al. : Drug Metab Dispos 39(7) : 1196, 2011
- 93) Vildhede, A. et al. : Drug Metab Dispos 42(7) : 1210, 2014
- 94) 竜崎 崇和ほか：日本透析医学会雑誌 31 (1) : 45, 1998
- 95) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.112, 1992
- 96) M. Sasaki et al. : Eur J Clin Pharmacol 57 : 85, 2001
- 97) 日本公定書協会発行：Drug Safety Update(医薬品安全対策情報) No.80 1999年7月
- 98) Tobert, J. A. : Am J Cardiol 62 (15) : 28J, 1988
- 99) 濱田 潤ほか：月刊薬事 38 (3 Suppl.2) : 713, 1996
- 100) Hermann, M. et al. : Clin Pharmacol Ther 76 (4) : 388, 2004
- 101) 千葉 寛：ファルマシア 31 (9) : 992, 1995
- 102) Siedlik P. H. et al. : J Clin Pharmacol 39 (5) : 501, 1999
- 103) Hsyu, Poe-Hirr et al. : Antimicrob agents Chemother 45 (12) : 3445, 2001
- 104) Lilja, J. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 66 (2) : 118, 1999
- 105) Gerber, J. G. et al. : J Acquir Immune Defic Syndr 39 (3) : 307, 2005
- 106) Backman, J. T. et al. : Clin Pharmacol Ther 78 (2) : 154, 2005
- 107) Heinonen, T. M. et al. : J Cardiovasc Pharmacol Ther 1 (2) : 117, 1996
- 108) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1 : 70, 1997
- 109) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1 : 49, 1997
- 110) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1 : 192, 1997
- 111) 副島 昭典：日本臨床 49 (6) : 1310, 1991
- 112) 植松 和子：Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists 33 (3) : 271, 1997
- 113) 花井 順一：診断と治療 81 (2) : 495, 1993
- 114) 中谷 矩章：薬のサイエンス 2 : 48, 1999
- 115) 堀本 政夫ほか：応用薬理 42 (2) : 167, 1991
- 116) Henck, J. W. et al. : Toxicol Sci 41 (1) : 88, 1998
- 117) Dostal, L. A. et al. : Teratology 50 (6) : 387, 1994
- 118) Physicians' Desk Reference (PDR) : 2457, 2008
- 119) Laine, K. et al. : Br J Clin Pharmacol 43 (1) : 29, 1997
- 120) 社内資料：アムロジピンの一般薬理試験
- 121) 島田 瞭ほか：薬理と治療 26 (6) : 961, 1998
- 122) 飯島 護丈ほか：応用薬理 42 (2) : 177, 1991
- 123) 社内資料：アムロジピンの単回投与毒性試験
- 124) Walsh, K. M. et al. : Toxicol Pathol 24 (4) : 468, 1996
- 125) Dostal, L. A. et al. : Fundam Appl Toxicol 32 (2) : 285, 1996
- 126) 社内資料：アムロジピンの抗原性試験
- 127) 松尾 弘也ほか：薬理と治療 26 (6) : 953, 1998
- 128) Ciaravino, V. et al. : Mutat Res 343 (2-3) : 95, 1995

## 2. その他の参考文献

- 1) 藤島 一郎 監修, 倉田 なおみ 執筆：内服薬経管投与ハンドブック第2版 p37, 東京, じほう, 2006

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は2021年8月現在、米国及びフランスを含む世界60カ国以上の国と地域で承認されている。

#### 米国における効能・効果、用法・用量

国名	米国 (2021年1月改訂)
販売名	Caduet
剤型 (含量)	フィルムコート錠 (アムロジピン/アトルバスタチン : 2.5mg/10mg、2.5mg/20mg、2.5mg/40mg、 5mg/10mg、5mg/20mg、5mg/40mg、 5mg/80mg、10mg/10mg、10mg/20mg、 10mg/40mg、10mg/80mg)
効能・効果	<p>CADUET (amlodipine and atorvastatin) is indicated in patients for whom treatment with both amlodipine and atorvastatin is appropriate.</p> <p><b>Amlodipine</b></p> <p><b>1.1 Hypertension</b></p> <p>Amlodipine is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including amlodipine.</p> <p>Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).</p> <p>Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly.</p> <p>Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.</p> <p>Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.</p> <p>Amlodipine may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.</p> <p><b>1.2 Coronary Artery Disease (CAD)</b> Chronic Stable Angina</p>

国名	米国 (2021年1月改訂)
	<p>Amlodipine is indicated for the symptomatic treatment of chronic stable angina. Amlodipine may be used alone or in combination with other antianginal agents.</p> <p><u>Vasospastic Angina (Prinzmetal's or Variant Angina)</u> Amlodipine is indicated for the treatment of confirmed or suspected vasospastic angina. Amlodipine may be used as monotherapy or in combination with other antianginal agents.</p> <p><u>Angiographically Documented CAD</u> In patients with recently documented CAD by angiography and without heart failure or an ejection fraction &lt; 40%, amlodipine is indicated to reduce the risk of hospitalization for angina and to reduce the risk of a coronary revascularization procedure.</p> <p><b>Atorvastatin</b> Therapy with HMG CoA-reductase inhibitors (lipid-altering agents) should be only one component of multiple risk factor intervention in individuals at significantly increased risk for atherosclerotic vascular disease from hypercholesterolemia. Drug therapy is recommended as an adjunct to diet when the response to a diet restricted in saturated fat and cholesterol and other nonpharmacologic measures alone has been inadequate. In patients with coronary heart disease (CHD) or multiple risk factors for CHD, atorvastatin can be started simultaneously with diet restriction.</p> <p><b>1.3 Prevention of Cardiovascular Disease (CVD) in Adults</b> In adult patients without clinically evident coronary heart disease, but with multiple risk factors for coronary heart disease such as age, smoking, hypertension, low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), or a family history of early coronary heart disease, atorvastatin is indicated to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce the risk of myocardial infarction (MI)</li> <li>• Reduce the risk of stroke</li> <li>• Reduce the risk for revascularization procedures and angina</li> </ul> <p>In adult patients with type 2 diabetes, and without clinically evident coronary heart disease, but with multiple risk factors for coronary heart disease such as retinopathy, albuminuria, smoking, or hypertension, atorvastatin is indicated to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce the risk of myocardial infarction</li> <li>• Reduce the risk of stroke</li> </ul> <p>In adult patients with clinically evident coronary heart disease, atorvastatin is indicated to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce the risk of non-fatal myocardial infarction</li> <li>• Reduce the risk of fatal and non-fatal stroke</li> <li>• Reduce the risk for revascularization procedures</li> <li>• Reduce the risk of hospitalization for congestive heart failure (CHF)</li> <li>• Reduce the risk of angina</li> </ul> <p><b>1.4 Hyperlipidemia</b> Atorvastatin is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As an adjunct to diet to reduce elevated total cholesterol (total-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), and triglycerides (TG) levels and to increase HDL-C in adult patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia (<i>Fredrickson</i> Types IIa and IIb)</li> <li>• As an adjunct to diet for the treatment of adult patients with elevated serum TG levels (<i>Fredrickson</i> Type IV);</li> <li>• For the treatment of adult patients with primary dysbetalipoproteinemia (<i>Fredrickson</i> Type III) who do not respond adequately to diet</li> <li>• To reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) or if such treatments are unavailable</li> <li>• As an adjunct to diet to reduce total-C, LDL-C, and apo B levels in pediatric patients,</li> </ul>



国名	米国 (2021年1月改訂)
	<p>10 years to 17 years of age, with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) if after an adequate trial of diet therapy the following findings are present:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. LDL-C remains <math>\geq</math> 190 mg/dL or</li> <li>b. LDL-C remains <math>\geq</math> 160 mg/dL and: <ul style="list-style-type: none"> <li>• there is a positive family history of premature CVD or</li> <li>• two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient</li> </ul> </li> </ol> <p><b>1.5 Limitations of Use</b>  Atorvastatin has not been studied in conditions where the major lipoprotein abnormality is elevation of chylomicrons (<i>Fredrickson</i> Types I and V).</p>
用法・用量	<p>Dosage of CADUET must be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance for each individual component in the treatment of hypertension/angina and hyperlipidemia. Select doses of amlodipine and atorvastatin independently.</p> <p>CADUET may be substituted for its individually titrated components. Patients may be given the equivalent dose of CADUET or a dose of CADUET with increased amounts of amlodipine, atorvastatin, or both for additional antianginal effects, blood pressure lowering, or lipid-lowering effect.</p> <p>CADUET may be used to provide additional therapy for patients already on one of its components. CADUET may be used to initiate treatment in patients with hyperlipidemia and either hypertension or angina.</p>

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる部分がある。

#### 【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

#### [効能・効果に関連する使用上の注意]

##### アムロジピン

アムロジピンは効果発現が緩徐であるため、本剤は緊急な治療を要する不安定狭心症には効果が期待できない。

##### アトルバスタチン

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

#### 【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。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 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。
- (2) 本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は次の4製剤がある。

カデュエット®配合錠

1番：アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン5mg

2番：アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン10mg

3番：アムロジピン5mg/アトルバスタチン5mg

4番：アムロジピン5mg/アトルバスタチン10mg

上記配合用量以外の用量を投与する場合は、個別のアムロジピン製剤又はアトルバスタチン製剤を用いることができるが、それぞれの成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における禁忌及び使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。 [アムロジピンはヒト母乳中に移行することが報告されている。アトルバスタチンの動物実験において、乳汁中へ移行することが報告されている。]

出典	分類
米国の添付文書 (2021年1月改訂)	<p>Pregnancy <i>Risk Summary</i> CADUET is contraindicated in women who are pregnant.</p> <p><u>Atorvastatin</u> Atorvastatin is contraindicated for use in pregnant women since safety in pregnant women has not been established and there is no apparent benefit of lipid lowering drugs during pregnancy. Because HMG-CoA reductase inhibitors decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol, atorvastatin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. CADUET should be discontinued as soon as pregnancy is recognized. Limited published data on the use of atorvastatin are insufficient to determine a drug-associated risk of major congenital malformations or miscarriage. In animal reproduction studies in rats and rabbits there was no evidence of embryo-fetal toxicity or congenital malformations at doses up to 30 and 20 times, respectively, the human exposure at the MRHD of 80 mg, based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>). In rats administered atorvastatin during gestation and lactation, decreased postnatal growth and development was observed at doses ≥6 times the MRHD.</p> <p><u>Amlodipine</u> The limited available data based on post-marketing reports with amlodipine use in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled hypertension in pregnancy. In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental effects when pregnant rats and rabbits were treated orally with amlodipine maleate during organogenesis at doses approximately 10 and 20-times MRHD, respectively. However for rats, litter size was significantly decreased (by about 50%) and the number of intrauterine deaths was significantly increased (about 5-fold). Amlodipine has been shown to prolong both the gestation period and the duration of labor in rats at this dose. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated</p>

	<p>background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.</p>
<p>オーストラリア の分類 (2021年8月)</p>	<p>D</p> <p>オーストラリアの分類 : An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy Category D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.</p>

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

### 【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年1月改訂)	<p>The safety and effectiveness of CADUET have not been established in pediatric populations.</p> <p><u>Amlodipine</u> Amlodipine (2.5 to 5 mg daily) is effective in lowering blood pressure in patients 6 to 17 years. The effect of amlodipine on blood pressure in patients less than 6 years of age is not known.</p> <p><u>Atorvastatin</u> <i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH)</i> Safety and effectiveness of atorvastatin have been established in patients 10 years to 17 years of age with HeFH as an adjunct to diet to reduce total cholesterol, LDL-C, and apo B levels when, after an adequate trial of diet therapy, the following are present:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•LDL-C<math>\geq</math>190mg/dL, or</li> <li>•LDL-C<math>\geq</math>160mg/dL and               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦a positive family history of FH, or premature CVD in a first, or second-degree relative, or</li> <li>◦two or more other CVD risk factors are present.</li> </ul> </li> </ul> <p>Use of atorvastatin for this indication is supported by evidence from:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•A placebo-controlled clinical trial of 6 months duration in 187 boys and postmenarchal girls, 10 years to 17 years of age. Patients treated with 10 mg or 20 mg daily atorvastatin had an adverse reaction profile generally similar to that of patients treated with placebo. In this limited controlled study, there was no significant effect on growth or sexual maturation in boys or on menstrual cycle length in girls</li> <li>•A three year open-label uncontrolled trial that included 163 pediatric patients 10 to 15 years of age with HeFH who were titrated to achieve a target LDL-C<math>&lt;</math>130 mg/dL. The safety and efficacy of atorvastatin in lowering LDL-C appeared generally consistent with that observed for adult patients, despite limitations of the uncontrolled study design</li> </ul> <p>Advise postmenarchal girls of contraception recommendations, if appropriate for the patient</p> <p>The long-term efficacy of atorvastatin therapy initiated in childhood to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been established.</p> <p>The safety and efficacy of atorvastatin have not been established in pediatric patients younger than 10 years of age with HeFH.</p> <p><i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)</i> Clinical efficacy of atorvastatin with dosages up to 80mg/day for 1 year was evaluated in an uncontrolled study of patients with HoFH including 8 pediatric patients.</p>

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

##### (1) 粉碎

該当資料なし

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

###### 1) 崩壊懸濁試験

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」<sup>1)</sup>に準じて実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ディスペンサー内に薬剤を入れ 55°Cの温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する</li> <li>・5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察する</li> <li>・5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行なう。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。</li> <li>・この中止する薬品のうち、以下の条件【※】に合致した錠剤はコーティングを破壊してから、また、カプセル剤は開封して充填薬をディスペンサー内に入れてから同様に試験を行なう。コーティング破壊はシートのうえから錠剤を乳棒で数回叩いて行なう。</li> </ul> <p>【※】錠剤粉碎・カプセル開封判定基準（「内服薬経管投与ハンドブック第2版」<sup>1)</sup>より一部抜粋）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4 週間あるいは 30 日間安定」の場合、「可」とする。</li> <li>①光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。</li> <li>②「安定」とは、含量・力価が 90%以上維持される場合とする（含量・力価の試験結果が記載されている場合）。</li> <li>③多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。</li> <li>・製剤的工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。</li> </ul>																									
試験結果	<p>崩壊懸濁試験は 5 分で崩壊懸濁した。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">剤形</th> <th colspan="3">崩壊懸濁試験<sup>a)</sup></th> </tr> <tr> <th>5分</th> <th>10分</th> <th>コーティング破壊</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カデュエット配合錠1番</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>カデュエット配合錠2番</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>カデュエット配合錠3番</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>カデュエット配合錠4番</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 崩壊懸濁する場合を○、しない場合を×とした。</p>			剤形	崩壊懸濁試験 <sup>a)</sup>			5分	10分	コーティング破壊	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	○	/	/
剤形	崩壊懸濁試験 <sup>a)</sup>																									
	5分	10分	コーティング破壊																							
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	○	/	/																							

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

2) 通過性試験

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」<sup>1)</sup>に準じて実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約2~3 mL/秒の速度でサイズ 8Fr. (フレンチ)、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。</li> <li>8Fr. チューブを通過した薬品については、再度懸濁液を作成し、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブに注入してその通過性を観察する。</li> <li>また、薬を注入した後に適量の水を注入してチューブ・ガストロボタン内を洗う時、注入器内・チューブ・ガストロボタン内に薬が残存しているかどうかによりその通過性を観察する。</li> </ul>																																																																
試験結果	<p>通過性試験では全てのチューブサイズ及びガストロボタンフィーディングチューブを通過し、適1と判定された。</p> <table border="1" data-bbox="411 663 1426 1816"> <thead> <tr> <th rowspan="2">剤形</th> <th colspan="2">通過性試験<sup>a)</sup></th> <th rowspan="2">判定<sup>b)</sup></th> </tr> <tr> <th>チューブサイズ</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">カデュエット 配合錠1番</td> <td>8Fr.</td> <td>○</td> <td rowspan="6">適1</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ガストロボタンフィーディング チューブ</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">カデュエット 配合錠2番</td> <td>8Fr.</td> <td>○</td> <td rowspan="6">適1</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ガストロボタンフィーディング チューブ</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">カデュエット 配合錠3番</td> <td>8Fr.</td> <td>○</td> <td rowspan="6">適1</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ガストロボタンフィーディング チューブ</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">カデュエット 配合錠4番</td> <td>8Fr.</td> <td>○</td> <td rowspan="6">適1</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ガストロボタンフィーディング チューブ</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 通過性の問題が無い場合を○問題がある場合を×とした。</p> <p>b) 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第2版」<sup>1)</sup>の経管投与可否判断基準による。 適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは18Fr. ガストロボタンを通過*</p> <p>* 薬品注入後に適量の水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定</p>			剤形	通過性試験 <sup>a)</sup>		判定 <sup>b)</sup>	チューブサイズ	結果	カデュエット 配合錠1番	8Fr.	○	適1	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロボタンフィーディング チューブ	○	カデュエット 配合錠2番	8Fr.	○	適1	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロボタンフィーディング チューブ	○	カデュエット 配合錠3番	8Fr.	○	適1	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロボタンフィーディング チューブ	○	カデュエット 配合錠4番	8Fr.	○	適1	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロボタンフィーディング チューブ	○
剤形	通過性試験 <sup>a)</sup>		判定 <sup>b)</sup>																																																														
	チューブサイズ	結果																																																															
カデュエット 配合錠1番	8Fr.	○	適1																																																														
	12Fr.	○																																																															
	14Fr.	○																																																															
	16Fr.	○																																																															
	18Fr.	○																																																															
	ガストロボタンフィーディング チューブ	○																																																															
カデュエット 配合錠2番	8Fr.	○	適1																																																														
	12Fr.	○																																																															
	14Fr.	○																																																															
	16Fr.	○																																																															
	18Fr.	○																																																															
	ガストロボタンフィーディング チューブ	○																																																															
カデュエット 配合錠3番	8Fr.	○	適1																																																														
	12Fr.	○																																																															
	14Fr.	○																																																															
	16Fr.	○																																																															
	18Fr.	○																																																															
	ガストロボタンフィーディング チューブ	○																																																															
カデュエット 配合錠4番	8Fr.	○	適1																																																														
	12Fr.	○																																																															
	14Fr.	○																																																															
	16Fr.	○																																																															
	18Fr.	○																																																															
	ガストロボタンフィーディング チューブ	○																																																															

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料  
該当資料なし



**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5-11-2

フリーダイヤル　0120-419-043

**製造販売**

---

ヴィアトリス製薬株式会社

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5-11-2

