



SABRINA © Paramount Pictures Corp.
All rights reserved. Audrey Hepburn™ Trademark & Image
Rights: By Sean Ferrer and Luca Dotti. All Rights Reserved.
Licensed by Licensing Artists, LLC

カデュエット®: アムロジピン・アトルバスタチンの新しい配合錠

高血圧症と高コレステロール血症の 同時治療その意義を探る



演者:
琉球大学医学部 器官病態医科学講座
内分泌代謝内科学分野(第二内科)教授
益崎裕章 先生

2009年12月、アムロジピンとアトルバスタチンの配合錠

「カデュエット® 配合錠」が新発売された。

本剤は、1錠で高血圧症と高コレステロール血症を同時に治療できる薬剤として、多くの臨床家が多大な関心を寄せている。

2009年10月11日に開催された第42回日本薬剤師会学術大会においても、

琉球大学医学部第二内科教授の益崎裕章氏が、

メタボリックシンドロームに対するカデュエット® 配合錠のメリットを

訴求した講演を行い、注目を浴びた。

ここでは本講演の内容を交えながら、血圧と脂質の同時治療の意義と

カデュエット® 配合錠の有用性について検証したい。

第42回日本薬剤師会学術大会 ランチョンセミナー12

メタボリックシンドロームのリスク管理 ―治療薬の新しい潮流とエビデンス―

カルシウム拮抗薬とスタチン製剤。それぞれの分野で最大のシェアをもつ薬剤の配合剤が登場

近年、ひとりの患者さんに高血圧症や脂質異常症、糖尿病など複数の代謝異常や肥満が重積するメタボリックシンドロームが、社会的な問題となっています。メタボリックシンドロームが問題となっているのは、患者さんが急増していることに加え、これらの疾患が重積することにより、脳・心血管イベント発症率が高くなることで、多くの大規模臨床試験で証明されているためです。第42回日本薬剤師会学術大会において講演した益崎裕章氏は、「高血圧症や脂質異常症、糖尿病などの代謝異常や、喫煙などの危険因子により、脳・心血管疾患リスクが高まる¹⁾ことはよく知られている。さらに注目すべきなのは、これらの危険因子が単独で存在することは

むしろ少なく、複数重積している状態が一般的な点である」と述べ、事態の深刻さを伝えています。メタボリックシンドロームを治療し、脳・心血管イベントを防ぐことが、今、医療者に課せられた大きな課題といえます。

このような中、登場したカデュエット[®]配合錠は、世界の医薬品市場において、カルシウム拮抗薬およびスタチン製剤のそれぞれの市場で最大のシェアをもつアムロジピンとアトルバスタチン²⁾を配合した薬剤であり、高血圧症と高コレステロール血症を併せもつ患者さんに対し、より簡便に、効果的に治療を行うことができる薬剤として、大きな期待を集めています。

ヒトの進化の過程で生体を守るために作られたシステムが、現代病をもたらしている

益崎氏は、メタボリックシンドロームが激増している原因を、ヒトの進化の過程

から解き明かしています。それによると、肥満の原因となるレプチン、糖尿病の原因となるインスリン、高血圧症の原因となるアンジオテンシンIIは、もともとヒトが進化する過程で生存のために重要なホルモンであったということです。レプチンは飢餓に対する生体応答であり、インスリンはエネルギーを体に蓄え、またアンジオテンシンIIは陸に上がった大型動物の体液や血圧、電解質バランスを保持することが本来の働きでした。ヒトはこうして、ヒトの誕生から今日までの圧倒的な期間を、飢餓や寒冷、ひでりなど飢餓を原因とする種々の生体に関連する戦いに費やしてきました。ところが、ここ数十年間の急激な変化により、突然“飽食の時代”に直面した現代人にとって、われわれの祖先が長い期間をかけて作り上げてきた、生体を守るためのこれらのシステムが、逆に肥満や糖尿病、高血圧症などの疾患をもたらす原因となっ

まったという考え方です(図1)。環境の変化に伴い遺伝子が変化するためには10年以上かかるという、現在の飽食が続く限りは、われわれの体質はメタボリックシンドロームに向かうと考えられます。益崎氏は、急激な食生活の変化による過栄養状態がヒトにもたらす変化として、米国アリゾナ州に住むモンゴロイドであるピマインディアンを例に挙げ、彼らは2世代前まではみな“やせ”であったのに、第2次世界大戦後の米国の少数民族保護政策の結果、あつという間に世界で最も重症肥満や糖尿病発症率が高い部族となったことを指摘しています。

皮下脂肪がたまりにくいモンゴロイドの体質が、脳・心血管イベントを誘発している?

ここで注目すべきは、ピマインディアンが、われわれ日本人と同じモンゴロイドであるという点です。益崎氏は、「同じモンゴロイドである日本人も、過栄養に対し非常に敏感である可能性が充分考えられます」と警告しています。

欧米人とわれわれ日本人の体質が異なっていることは、さまざまな統計調査で示されています。益崎氏は、わが国では米国に比べBMIが30を超える肥満が少ないにもかかわらず、糖尿病の有病率は米国と同等であるとの興味深い報告を紹介し³⁾、この体質の違いについて皮下脂肪と内臓脂肪の性質の違いから解説しています。まず、内臓脂肪型肥満は皮下脂肪型肥満に比べ脳・心血管イベントを発症しやすいこと。次に、欧米人には皮下脂肪型肥満が多いが、日本人には内臓脂肪型肥満が多いこと。従って、日本人は欧米人に比べBMIが同程度、あるいは低い値であったとしても、脳・心血管イベントを発症しやすいと考えられる、ということです。

そして、益崎氏は、「WHOの調査では、日本人の肥満(BMI \geq 25)は現在4人に1人と、先進諸国の中で最も肥満度の軽い国のひとつ、一方米国は4人に3人と最も高い。ところがこのように欧米人に比べ肥満が少ないモンゴロイドは、皮下に脂肪がたまりにくい分、余剰エネルギーは内臓脂肪や非脂肪組織にたまると考えられる。モンゴロイドの“太れない”体質がメタボリックシンドロームを誘発しているのではないか」と述べています。実際に益崎氏自身が担当した、皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満の患者さんを比べても、ほぼ同じ年齢、同じ肥満度、同じウエスト周囲径であるにもかかわらず、内臓脂肪型肥満の患者さんは、すでに糖尿病や狭心症を発症していたということでした。

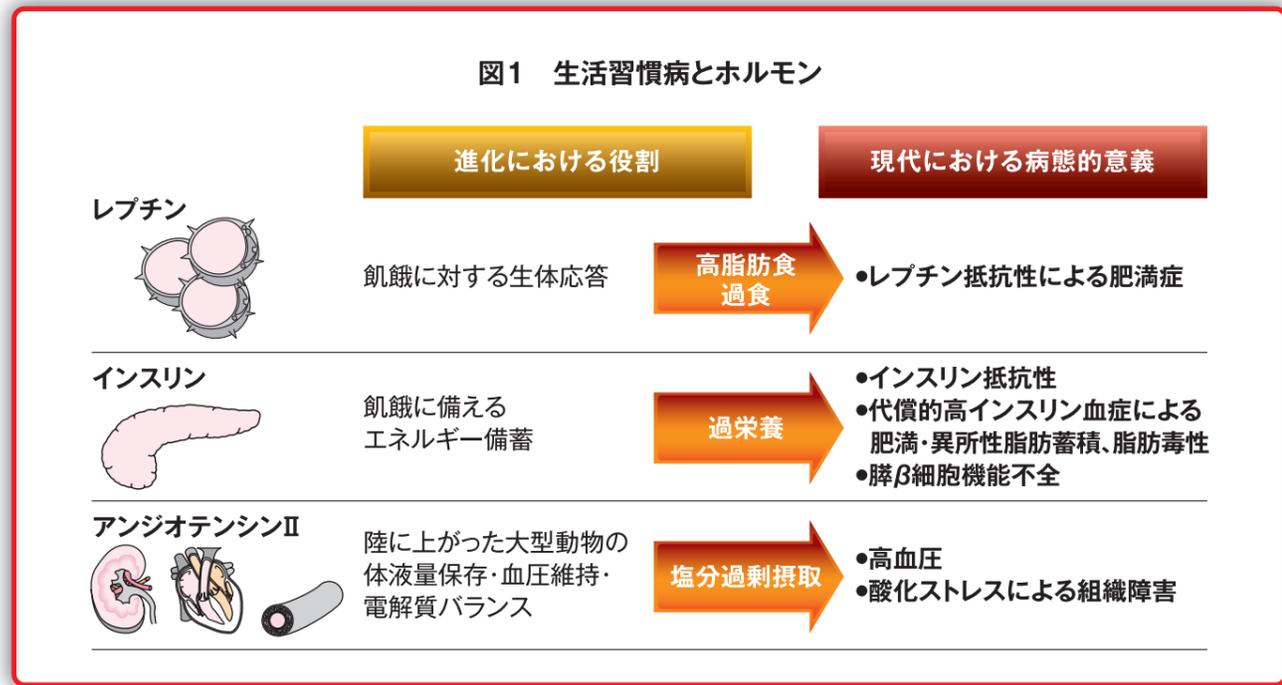
“オリゴファーマシー”の概念に当てはまるカデュエット[®]配合錠

益崎氏は、内臓脂肪は皮下脂肪に比べ過食により増加しやすく、運動や食事制限により減りやすいことが大きな特徴であること、またDiabetes Prevention Program (DPP) 研究において、メホルミン投与群よりも、ライフスタイル改善群で糖尿病発症率が低いとのデータ⁴⁾が報告されたことから、高血圧症や脂質異常症は、本来は食事療法と運動療法で治療するものであるとしながら、その一方でライフスタイルの改善はそう簡単ではないことも認めています。そこで益崎氏は“オリゴファーマシー”という概念を紹介し、「病態の共通項を標的とすることで、より少ない薬剤で合理的に治療を行うこと」の有用性を説明しています。つまり、血圧、脂質、肥満、喫煙、加齢など、複数の因子が考えられる場合、できるだけ効率よくこうしたリスクを同時に治療できたほうがよいと考えられるわけです。確かに、医

療経済学的面からも、服薬アドヒアランスや患者さんのQOLの面からも、オリゴファーマシーは、今後の医療のひとつのコンセプトになり得ると考えられます。益崎氏は、このオリゴファーマシーの概念に当てはまる薬剤として、アムロジピンとアトルバスタチンを配合したカデュエット[®]配合錠を挙げています。

高コレステロール血症の治療薬が投与されていない患者さんが多い

益崎氏によると、現在わが国では高血圧症を合併する高コレステロール血症患者数は推計約1323万人で、これは高血圧症患者さんの約52%、高コレステロール血症患者さんの約59%に当たり⁵⁾、両疾患の合併率が非常に高いことがわかります。ところが、医療機関を受診している高血圧症・高コレステロール血症合併患者さんの51%は降圧薬とスタチン製剤の処方を受けているものの、33%、すなわち3人に1人は降圧薬のみの処方である⁵⁾というのです。益崎氏は「これは日本の医療の特徴で、高血圧症に対しては積極的な治療が行われる場合が多いのに比し、高コレステロール血症に対しては介入が後回しになる傾向があり、高コレステロール血症に対する治療は不十分といわざるを得ない」としています。ASCOT-LLA2 \times 2解析⁶⁾で示されたように、血圧コントロールのみよりも、高コレステロール血症を同時に治療したほうが、脳・心血管イベントの累積発症率に影響を与えることは明らかで、せつかく効果の高い薬剤があるにもかかわらず、十分活用されていないのが現状のようです。以上より益崎氏は、「高血圧症と高コレステロール血症を合併する患者さんに



監修: 益崎裕章氏

カデュエット®配合錠を投与することにより、現在降圧薬のみ投与されている患者さんは治療ベネフィットが得られ、また現在降圧薬とスタチン製剤の併用投与を受けている患者さんはアドヒアランスの向上が期待できる」と述べています。

さらに益崎氏は、カデュエット®配合錠のメリットとして「アトルバスタチンは服用時間が定められていないため、服用時間を問わない1日1回の服用で、アドヒアランスの向上が期待できる。加えて剤型も小さく、このこともアドヒアランス向上に寄与すると考えられる」と付け加えています。

沖縄クライシスは20年後の日本クライシス、さらにアジアクライシスの前兆

講演の最後に益崎氏は、わが国の将来像を暗示しているといわれる“沖縄クライシス”について述べています。沖縄クライシスとは、長年わが国の平均寿命の上位にあった沖縄で、最近50～60代で糖尿病や心筋梗塞を発症する人が激増しており、男性の平均寿命も短期間で25～26位まで転落した状況を指します(図2)。沖縄では、日本本土より20年ほど先行して米国型の食生活が流入したため、小児・青年期にこの

食生活に馴染んだ世代が、糖尿病や心血管疾患を発症することにより、その結果、平均寿命を下げているというものです。またBMIが25以上の肥満者の割合も沖縄県は男女とも全国1位で、特に男性では47%とほぼ半数に近づこうとしています。約半数がBMI25以上というのは、イタリアやオランダ、フランスと同程度で、沖縄だけ、ひと足先に欧米型に移行したといえそうです。益崎氏は「現在の沖縄クライシスは、おそらく15～20年後の日本クライシス、その先にあるアジアクライシスの前兆と考えられ、今後、沖縄県においてどのように生活習慣病を是正していくかは、わが国の医療にとって重要な課題である」と結んでいます。

時代が求めるのは、有効性とアドヒアランス向上を両立する薬剤

以上より、脳・心血管イベント発症抑制を考えたとき、高血圧症に加え、これまで治療が不十分であった高コレステロール血症も同時に治療することができるカデュエット®配合錠は、有効性の面からも、アドヒアランスの向上の面からも、まさに時代が求めている薬剤といえるでしょう。カデュエット®配合錠が発売された今、この薬剤のメリットを最大限に引き出すため、わが国でも多くの症例を積み重ねてエビデンスを作り、より効果的な使用方法を探っていく必要がありそうです。



SABRINA © Paramount Pictures Corp. All rights reserved. Audrey Hepburn™ Trademark & Image Rights: By Sean Ferrer and Luca Dotti. All Rights Reserved. Licensed by Licensing Artists, LLC.

持続性Ca拮抗薬 / HMG-CoA還元酵素阻害剤 薬価基準収載 1番 2.5mg/5mg

カデュエット® 配合錠 2番 2.5mg/10mg 3番 5mg/5mg 4番 5mg/10mg

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 創薬、処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
 (1) 本剤の成分又はジ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
 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
 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のみ併用すること。

【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。・アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン5mg ・アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン10mg ・アムロジピン5mg/アトルバスタチン5mg ・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。

【使用上の注意】
 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ため、以下の【使用上の注意】は、各々の成分の【使用上の注意】及び、本剤あるいは各成分併用投与の試験成績より記載している。
1. 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 (2) 肝機能障害のある患者 (3) 高齢者 (4) 重篤な腎機能障害のある患者
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 (2) 腎障害又はその既往歴のある患者 (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 (4) 糖尿病の患者 (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 (6) 高齢者

2. 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
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。
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。

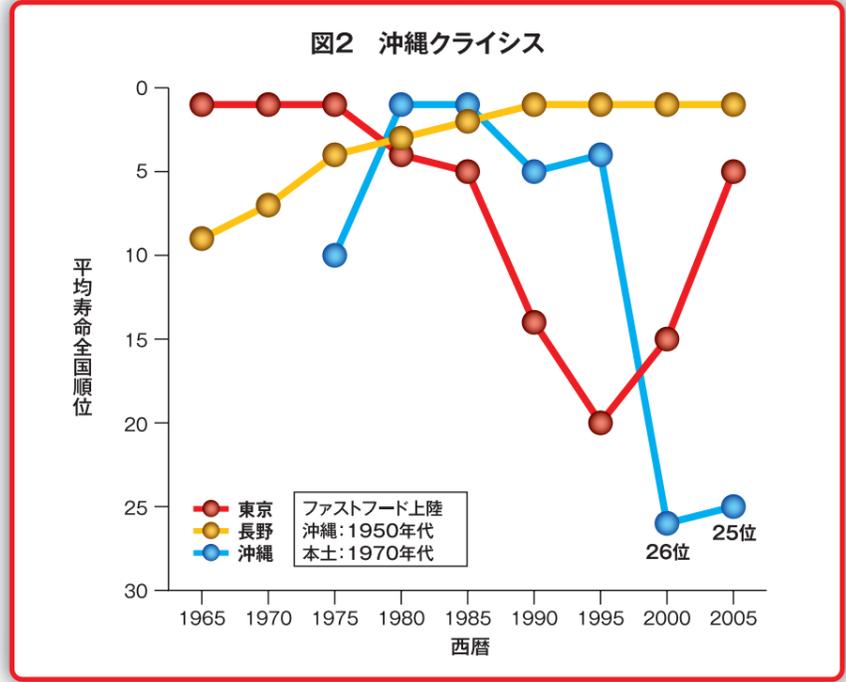
(2) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合又は投与を中止すること。(3) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始又は増量時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的(半年に1回等)に肝機能検査を行うこと。
3. 相互作用
 アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。
(1) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと)
アトルバスタチン 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合のみ慎重に併用すること。
(2) 併用注意(併用に注意すること)
●フィブラート系薬剤:ベザフィブラート等
●アムロジピン ●降圧作用を有する薬剤 ●リトナビル
アトルバスタチン ●フィブラート系薬剤:ベザフィブラート等、ニコチン酸製剤:ニセリトロール等 ●免疫抑制剤:シクロスポリン等 ●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 ●クラリスロマイシン ●HIVプロテアーゼ阻害剤:メシラン、メシラン、メシラン等 ●グレル、フルーツジュース ●エファビレンツ ●リファンブロン ●陰イオン交換樹脂 ●ジゴキシン ●経口避妊薬:ノルエチンドロン・エチンルエトラジオール

4. 副作用
(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、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。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、ほてり(熱感、顔面潮紅等)(0.8%)、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症患者を対象に、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 総症例897例中で、副作用が78例(8.7%)に認められた。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γ-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。(承認時)
1) 重大な副作用
アムロジピン ① **肝機能障害、黄疸**(0.1%未満):AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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 **血小板減少**(頻度不明²⁾)、**白血球減少**(0.1%未満)・**血小板減少**又は**白血球減少**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。
アトルバスタチン ① **横紋筋融解症、ミオパシー**(いずれも頻度不明²⁾):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、急性腎不全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、ミオパシーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉痛や著明な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 **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明²⁾):定期的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 **過敏症**(頻度不明²⁾):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。④ **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²⁾):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。⑤ **皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群)、**中毒性表皮壊死症**(Lyell症候群)、**多形紅斑**(いずれも頻度不明²⁾):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、**中毒性表皮壊死症**(Lyell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。⑥ **高血糖、糖尿病**(いずれも頻度不明²⁾):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。注:自発報告のため頻度不明。

投薬期間制限医薬品に関する情報:本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成22年9月末日までは投与期間は1回14日分を限度とされています。

●その他の使用上の注意は添付文書をご覧ください。
 ●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意下さい。

製造販売 **ファイザー株式会社** **アステラス製薬株式会社**
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7 東京都板橋区連根3-17-1
 資料請求先: 製品情報センター 2009年11月作成



厚生労働省 平成17年 都道府県別生命表の概況 4.統計表 第2表-1 平均寿命の推移(男)より抜粋

文献
 1) Jackson, R. et al. Lancet 365(9457): 434, 2005
 2) 2007 IMS
 3) Mandavilli, A. et al. Nat Med 10(4): 325, 2004
 4) Knowler, W.C. et al. N Engl J Med 346(6): 393, 2002
 5) 阿部 雅秋ほか: Prog Med 30(1): 149, 2010
 6) Sever, P. et al. Eur Heart J 27(24): 2982, 2006