

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性Ca拮抗薬／HMG-CoA還元酵素阻害剤
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
アマルエット®配合錠1番「日医工」
アマルエット®配合錠2番「日医工」
アマルエット®配合錠3番「日医工」
アマルエット®配合錠4番「日医工」
AMALUET® Combination Tablets

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 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量		アムロジピンベシル酸塩 (アムロジピンとしての量)	アトルバスタチンカルシウム水和物 (アトルバスタチンとしての量)
	1番	3.47mg (2.5mg)	5.425mg (5mg)
	2番	3.47mg (2.5mg)	10.85mg (10mg)
	3番	6.94mg (5mg)	5.425mg (5mg)
	4番	6.94mg (5mg)	10.85mg (10mg)
一般名	和名：アムロジピンベシル酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物 洋名：Amlodipine Besilate、Atorvastatin Calcium Hydrate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認：2015年8月17日 薬価基準収載：2015年12月11日 販売開始：2015年12月11日		
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/		

本IFは2023年11月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	34
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	34
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	34
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	43
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	44
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	44
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	44
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	44
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	45
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	45
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	45
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	46
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	47
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	47
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	47
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	47
2. 製剤の組成.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	47
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	48
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	51
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	59
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	64
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	20	10. 過量投与.....	64
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	20	11. 適用上の注意.....	64
9. 溶出性.....	20	12. その他の注意.....	64
10. 容器・包装.....	29	IX. 非臨床試験に関する項目	65
11. 別途提供される資材類.....	29	1. 薬理試験.....	65
12. その他.....	29	2. 毒性試験.....	65
V. 治療に関する項目	30	X. 管理的事項に関する項目	66
1. 効能又は効果.....	30	1. 規制区分.....	66
2. 効能又は効果に関連する注意.....	30	2. 有効期間.....	66
3. 用法及び用量.....	31	3. 包装状態での貯法.....	66
4. 用法及び用量に関連する注意.....	31	4. 取扱い上の注意点.....	66
5. 臨床成績.....	32	5. 患者向け資材.....	66

略 語 表

6. 同一成分・同効薬.....	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	66
9. 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.....	66
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	67
11. 再審査期間	67
12. 投薬期間制限に関する情報.....	67
13. 各種コード	67
14. 保険給付上の注意	67
X I. 文献.....	68
1. 引用文献	68
2. その他の参考文献.....	70
X II. 参考資料.....	71
1. 主な外国での発売状況.....	71
2. 海外における臨床支援情報	74
X III. 備考.....	75
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	75
2. その他の関連資料.....	81

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	標準偏差
CLr	腎クリアランス

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、アムロジピンベシル酸塩及びアトルバスタチンカルシウム水和物を有効成分とする持続性Ca拮抗薬/HMG-CoA還元酵素阻害剤である。

「アマルエット配合錠1番「日医工」」、「アマルエット配合錠2番「日医工」」、「アマルエット配合錠3番「日医工」」及び「アマルエット配合錠4番「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2015年8月17日に承認を取得、2015年12月11日に販売を開始した。(薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき承認申請)

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、アムロジピンベシル酸塩及びアトルバスタチンカルシウム水和物を有効成分とする持続性Ca拮抗薬/HMG-CoA還元酵素阻害剤である。
- (2) 重大な副作用として、アムロジピンで劇症肝炎、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、アトルバスタチンで横紋筋融解症、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、重症筋無力症が報告されている。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 識別性を高めるため、錠剤両面に販売名・番号・社名をインクジェット印字した。
- (2) PTPシートのオモテ面にポリプロピレンを採用しており、錠剤の確認が可能である。
- (3) PTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名・含量を表示した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アマルエット配合錠 1 番「日医工」

アマルエット配合錠 2 番「日医工」

アマルエット配合錠 3 番「日医工」

アマルエット配合錠 4 番「日医工」

(2) 洋名

AMALUET Combination Tablets

(3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

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（JAN）

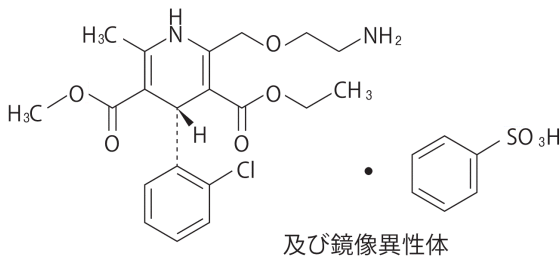
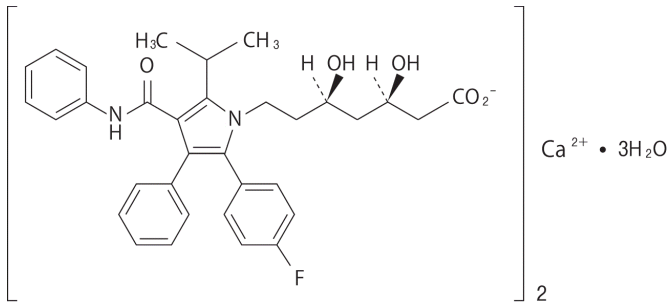
(2) 洋名（命名法）

Amlodipine Besilate、Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）

(3) ステム（stem）

アムロジピンベシル酸塩	ニフェジピン系の Ca ²⁺ チャンネル拮抗薬：-dipine
アトルバスタチンカルシウム水和物	酵素阻害薬：-stat-

3. 構造式又は示性式

アムロジピンベシル酸塩	 <p>及び鏡像異性体</p>
アトルバスタチンカルシウム水和物	 <p>Ca²⁺ · 3H₂O</p>

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 ₂ O ₅ · C ₆ H ₆ O ₃ S 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 ₂ N ₄ O ₁₀ · 3H ₂ O 分子量：1209.39

5. 化学名（命名法）又は本質

アムロジピンベシル酸塩	3-Ethyl 5-methyl(4 <i>RS</i>)-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 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate}trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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。
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ある。 結晶多形が認められる。

(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

該当資料なし

(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)
-------------	----------------

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アムロジピンベシル酸塩	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 $[\alpha]_D^{25}$: $-7 \sim -10^\circ$ (脱水物に換算したもの 0.2g、ジメチルスルホキシド、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アトルバスタチンカルシウム水和物	光によって徐々に黄白色となる。
------------------	-----------------

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

アムロジピンベシル酸塩	<ol style="list-style-type: none">1) 紫外可視吸光度測定法 本品につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。3) 沈殿反応 本品に硝酸ナトリウム及び無水炭酸ナトリウムを加えてよく混ぜ合わせ、徐々に加熱する。冷後、残留物を希塩酸及び水に溶かし、塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。
-------------	---

アトルバスタチンカルシウム水和物	<p>1) 紫外可視吸光度測定法 本品につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアトルバスタチンカルシウム標準品について得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアトルバスタチンカルシウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>3) 定性反応 本品は、カルシウム塩の定性反応(1)及び(3)を呈する。</p>
------------------	---

(2) 定量法

アムロジピンベシル酸塩	<p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：メタノール、リン酸二水素カリウム溶液混液</p>
アトルバスタチンカルシウム水和物	<p>液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：クエン酸一水和物、水、アンモニア水、アセトニトリル、テトラヒドロフラン混液</p>

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アマルエット配合錠 1 番「日医工」	アマルエット配合錠 2 番「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠	
色調		白色	淡紅色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		6.1	7.1
厚さ (mm)		2.6	3.0
質量 (mg)		94.2	141
本体表示		アマルエット/1 番/日医工	アマルエット/2 番/日医工
包装コード		㉞195	㉞196

販売名		アマルエット配合錠 3 番「日医工」	アマルエット配合錠 4 番「日医工」
剤形		フィルムコーティング錠	
色調		微黄色	白色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		7.1	8.1
厚さ (mm)		3.1	3.1
質量 (mg)		141	187
本体表示		アマルエット/3 番/日医工	アマルエット/4 番/日医工
包装コード		㉞197	㉞198

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アマレット配合錠 1 番「日医工」	アマレット配合錠 2 番「日医工」
有効成分 (1 錠中)	アマロジピンベシル酸塩 3.47mg (アマロジピンとして 2.5mg)	
	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)	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)
添加剤	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	アマレット配合錠 3 番「日医工」	アマレット配合錠 4 番「日医工」
有効成分 (1 錠中)	アマロジピンベシル酸塩 6.94mg (アマロジピンとして 5mg)	
	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)	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)
添加剤	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇アマレット配合錠 1 番「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	AA-101 AA-102 AA-103	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-101 AA-102 AA-103	適合	—	—	適合
純度試験 [アトルバスタチン] <類縁物質 ^{※1} >	AA-101 AA-102 AA-103	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] <15.0%以下>	AA-101 AA-102 AA-103	1.8~2.7 1.2~1.9 1.6~2.8	—	—	1.3~3.8 1.2~2.7 1.6~1.9
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] <15.0%以下>	AA-101 AA-102 AA-103	1.9~3.3 1.6~3.0 1.9~3.0	—	—	1.9~4.1 1.9~3.1 1.5~2.3
溶出性 (%) [アムロジピン] <30 分、75%以上>	AA-101 AA-102 AA-103	87.2~96.6 82.3~96.3 85.5~99.3	—	—	77.9~95.8 80.8~98.8 84.7~101.2
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <45 分、70%以上>	AA-101 AA-102 AA-103	73.4~89.6 78.3~92.9 78.1~90.4	—	—	80.0~94.9 82.5~104.0 75.1~95.4
含量 (%) ^{※2} [アムロジピン] <95.0~105.0%>	AA-101 AA-102 AA-103	99.9 100.1 99.8	99.8 99.8 99.2	98.6 98.8 98.5	99.2 99.6 99.3
含量 (%) ^{※2} [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	AA-101 AA-102 AA-103	100.4 101.0 100.8	100.8 100.7 100.2	100.1 100.4 100.2	100.9 101.3 101.4

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜淡紅色のフィルムコーティング錠＞	AA-201 AA-202 AA-203	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-201 AA-202 AA-203	適合	—	—	適合
純度試験 [アトルバスタチン] ＜類縁物質※1＞	AA-201 AA-202 AA-203	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] ＜15.0%以下＞	AA-201 AA-202 AA-203	1.2～1.5 1.1～1.7 1.1～2.5	—	—	1.0～2.1 1.2～1.5 1.2～2.7
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] ＜15.0%以下＞	AA-201 AA-202 AA-203	1.8～2.2 1.4～2.1 1.1～2.3	—	—	1.1～2.0 1.2～1.8 1.1～1.8
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜45 分、70%以上＞	AA-201 AA-202 AA-203	72.1～89.4 84.1～92.1 83.1～88.2	—	—	80.8～92.7 82.2～93.0 85.3～96.3
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜15 分、70%以上＞	AA-201 AA-202 AA-203	73.4～92.4 81.0～94.8 75.6～94.0	—	—	88.4～96.8 88.0～97.2 86.4～95.4
含量 (%) ※2 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	AA-201 AA-202 AA-203	100.9 100.7 100.2	100.0 100.3 99.8	99.6 99.5 99.2	99.5 99.2 99.1
含量 (%) ※2 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	AA-201 AA-202 AA-203	101.4 101.2 101.0	100.7 101.1 100.8	100.3 100.5 100.6	101.2 101.0 100.9

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 3 番「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	AA-301 AA-302 AA-303	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-301 AA-302 AA-303	適合	—	—	適合
純度試験 [アトルバスタチン] ＜類縁物質※1＞	AA-301 AA-302 AA-303	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] ＜15.0%以下＞	AA-301 AA-302 AA-303	0.6～1.3 1.1～1.8 1.7～4.6	—	—	1.3～2.7 1.9～3.8 1.9～2.9
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] ＜15.0%以下＞	AA-301 AA-302 AA-303	2.3～3.7 1.5～2.2 1.2～3.7	—	—	2.4～4.2 1.5～2.6 1.0～2.3
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜45 分、70%以上＞	AA-301 AA-302 AA-303	80.4～87.5 80.9～90.1 82.0～93.8	—	—	81.4～86.1 77.8～87.6 76.9～86.7
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜30 分、70%以上＞	AA-301 AA-302 AA-303	84.1～91.5 86.5～93.2 83.8～91.4	—	—	79.0～88.4 81.3～88.3 84.4～92.6
含量 (%) ※2 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	AA-301 AA-302 AA-303	100.3 99.6 99.5	99.8 99.0 98.7	99.5 99.3 99.0	99.1 98.6 98.4
含量 (%) ※2 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	AA-301 AA-302 AA-303	101.7 102.1 102.2	101.1 101.3 101.2	101.2 101.3 101.4	98.5 99.1 99.1

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 4 番「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	AA-401 AA-402 AA-403	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-401 AA-402 AA-403	適合	—	—	適合
純度試験 [アトルバスタチン] ＜類縁物質※1＞	AA-401 AA-402 AA-403	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] ＜15.0%以下＞	AA-401 AA-402 AA-403	1.0～1.5 0.9～2.1 0.6～2.2	—	—	0.7～3.0 1.1～2.9 1.6～3.2
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] ＜15.0%以下＞	AA-401 AA-402 AA-403	2.6～2.9 1.6～3.1 1.1～2.5	—	—	1.6～3.7 2.1～2.9 1.2～2.3
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜60 分、70%以上＞	AA-401 AA-402 AA-403	81.5～92.8 83.6～92.9 80.5～89.8	—	—	73.5～87.1 75.7～86.7 73.5～88.1
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜30 分、70%以上＞	AA-401 AA-402 AA-403	83.4～88.4 82.3～88.8 81.2～87.9	—	—	83.4～87.6 79.6～87.0 80.8～85.5
含量 (%) ※2 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	AA-401 AA-402 AA-403	98.9 100.9 101.1	98.8 100.6 100.2	99.4 99.9 99.3	100.1 100.2 99.9
含量 (%) ※2 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	AA-401 AA-402 AA-403	101.0 100.5 100.8	101.6 100.5 100.4	100.2 100.7 100.5	101.2 101.2 101.1

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 長期保存試験

◇アマレット配合錠 1 番「日医工」 長期保存試験 25°C・60%RH [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	AA-101 AA-102 AA-103	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-101 AA-102 AA-103	適合	—	適合	適合
純度試験 [アトルバスタチン] ＜類縁物質※1＞	AA-101 AA-102 AA-103	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] ＜15.0%以下＞	AA-101 AA-102 AA-103	1.8～2.7 1.2～1.9 1.6～2.8	—	2.0～5.3 1.5～2.7 1.1～1.6	1.6～1.8 1.3～1.9 0.9～1.7
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] ＜15.0%以下＞	AA-101 AA-102 AA-103	1.9～3.3 1.6～3.0 1.9～3.0	—	2.0～3.2 2.3～3.1 1.3～1.7	2.6～3.2 2.5～2.8 0.8～2.4
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜30 分、75%以上＞	AA-101 AA-102 AA-103	87.2～96.6 82.3～96.3 85.5～99.3	—	—	81.5～97.8 81.6～97.7 84.3～104.4
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜45 分、70%以上＞	AA-101 AA-102 AA-103	73.4～89.6 78.3～92.9 78.1～90.4	—	—	77.6～93.8 66.7※3～93.8 75.0～96.2
含量 (%) ※2 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	AA-101 AA-102 AA-103	99.9 100.1 99.8	99.5 100.0 99.6	100.6 100.2 99.7	99.3 99.9 99.4
含量 (%) ※2 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	AA-101 AA-102 AA-103	100.4 101.0 100.8	100.6 100.9 101.0	100.4 101.0 100.8	99.9 100.6 100.3

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：11/12 錠が適合判定のため、適合

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 ＜淡紅色のフィルムコーティング錠＞	AA-201 AA-202 AA-203	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-201 AA-202 AA-203	適合	—	適合	適合
純度試験 [アトルバスタチン] ＜類縁物質※1＞	AA-201 AA-202 AA-203	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] ＜15.0%以下＞	AA-201 AA-202 AA-203	1.2～1.5 1.1～1.7 1.1～2.5	—	1.3～1.5 1.0～2.0 0.9～1.4	0.9～2.6 1.3～1.5 0.8～1.4
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] ＜15.0%以下＞	AA-201 AA-202 AA-203	1.8～2.2 1.4～2.1 1.1～2.3	—	1.2～2.0 1.4～2.5 0.8～1.9	1.4～2.7 1.3～1.9 1.0～1.3
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜45 分、70%以上＞	AA-201 AA-202 AA-203	72.1～89.4 84.1～92.1 83.1～88.2	—	—	81.3～85.4 77.1～86.5 80.9～92.5
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜15 分、70%以上＞	AA-201 AA-202 AA-203	73.4～92.4 81.0～94.8 75.6～94.0	—	—	87.1～96.7 85.8～95.8 74.1～94.5
含量 (%) ※2 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	AA-201 AA-202 AA-203	100.9 100.7 100.2	99.6 99.3 99.9	99.5 99.3 98.7	99.5 99.6 99.0
含量 (%) ※2 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	AA-201 AA-202 AA-203	101.4 101.2 101.0	101.1 99.8 101.4	101.5 101.1 100.9	100.6 100.7 100.4

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠3番「日医工」 長期保存試験 25°C・60%RH [最終包装形態：PTP包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	AA-301 AA-302 AA-303	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-301 AA-302 AA-303	適合	—	適合	適合
純度試験 [アトルバスタチン] ＜類縁物質※1＞	AA-301 AA-302 AA-303	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] ＜15.0%以下＞	AA-301 AA-302 AA-303	0.6～1.3 1.1～1.8 1.7～4.6	—	0.8～1.3 1.9～3.3 1.8～2.5	0.9～1.6 1.7～5.0 1.6～2.0
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] ＜15.0%以下＞	AA-301 AA-302 AA-303	2.3～3.7 1.5～2.2 1.2～3.7	—	2.5～3.7 2.0～2.9 1.3～2.7	3.1～3.3 2.1～3.0 1.5～1.9
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜45分、70%以上＞	AA-301 AA-302 AA-303	80.4～87.5 80.9～90.1 82.0～93.8	—	—	81.8～92.1 80.8～88.4 76.9～88.0
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜30分、70%以上＞	AA-301 AA-302 AA-303	84.1～91.5 86.5～93.2 83.8～91.4	—	—	87.2～90.1 85.6～91.5 84.3～90.1
含量 (%) ※2 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	AA-301 AA-302 AA-303	100.3 99.6 99.5	100.2 99.4 99.2	100.1 99.6 99.5	100.0 99.6 99.3
含量 (%) ※2 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	AA-301 AA-302 AA-303	101.7 102.1 102.2	101.2 101.2 102.0	101.8 101.8 101.7	100.9 101.2 101.3

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 4 番「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態：PTP 包装]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	AA-401 AA-402 AA-403	適合	適合	適合	適合
確認試験 (HPLC)	AA-401 AA-402 AA-403	適合	—	適合	適合
純度試験 [アトルバスタチン] ＜類縁物質※1＞	AA-401 AA-402 AA-403	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アムロジピン] ＜15.0%以下＞	AA-401 AA-402 AA-403	1.0～1.5 0.9～2.1 0.6～2.2	—	0.8～0.9 0.5～0.9 0.8～1.1	0.9～1.4 0.5～1.2 0.5～0.9
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) [アトルバスタチン] ＜15.0%以下＞	AA-401 AA-402 AA-403	2.6～2.9 1.6～3.1 1.1～2.5	—	1.6～2.1 1.5～2.0 1.9～2.1	1.7～2.6 1.6～2.0 1.2～1.7
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜60 分、70%以上＞	AA-401 AA-402 AA-403	81.5～92.8 83.6～92.9 80.5～89.8	—	—	78.3～97.0 79.2～94.6 77.2～92.5
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜30 分、70%以上＞	AA-401 AA-402 AA-403	83.4～88.4 82.3～88.8 81.2～87.9	—	—	83.3～88.2 85.2～88.7 80.9～87.2
含量 (%) ※2 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	AA-401 AA-402 AA-403	98.9 100.9 101.1	99.6 100.1 99.6	99.4 99.7 99.0	100.8 101.1 100.7
含量 (%) ※2 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	AA-401 AA-402 AA-403	101.0 100.5 100.8	101.5 101.3 101.1	100.5 100.8 100.5	101.0 101.4 101.2

※1：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、③総類縁物質；1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(3) 無包装状態の安定性

◇アマレット配合錠1番「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜30分、75%以上＞	PV0425	79～86	82～90	86～89
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜45分、70%以上＞	PV0425	77～83	74～82	74～83
含量 (%) ※ n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.6	99.5	98.9
含量 (%) ※ n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	100.2	101.0	98.8
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	136.1	133.7	135.0

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠1番「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜30分、75%以上＞	PV0425	79～86	77～83	77～82
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜45分、70%以上＞	PV0425	77～83	73～79	73～82
含量 (%) ※ n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.6	99.5	98.4
含量 (%) ※ n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	100.2	101.8	99.1
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	136.1	80.5	78.6

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠1番「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜30分、75%以上＞	PV0425	79～86	78～89	77～84
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜45分、70%以上＞	PV0425	77～83	74～83	77～81
含量 (%) ※ n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.6	99.4	98.5
含量 (%) ※ n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	100.2	101.3	101.3
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	136.1	121.5	102.4

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜淡紅色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	淡紅色のフィルム コーティング錠	淡紅色のフィルム コーティング錠	淡紅色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜45 分、70%以上＞	PV0425	79～82	78～79	75～83
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜15 分、70%以上＞	PV0425	75～83	83～86	79～82
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	100.0	99.1	99.0
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.8	100.8	98.3
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	135.3	132.1	129.4

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜淡紅色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	淡紅色のフィルム コーティング錠	淡紅色のフィルム コーティング錠	淡紅色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜45 分、70%以上＞	PV0425	79～82	74～77	79～84
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜15 分、70%以上＞	PV0425	75～83	79～92	74～85
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	100.0	98.9	98.8
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.8	101.2	99.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	135.3	77.3	76.0

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65 光源、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜淡紅色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	淡紅色のフィルム コーティング錠	淡紅色のフィルム コーティング錠	淡紅色のフィルム コーティング錠 (わずかに退色した)
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜45 分、70%以上＞	PV0425	79～82	74～78	72～82
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜15 分、70%以上＞	PV0425	75～83	79～83	81～85
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	100.0	98.8	98.4
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.8	101.3	101.1
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	135.3	112.3	112.8

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠3番「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	微黄色のフィルム コーティング錠	微黄色のフィルム コーティング錠	微黄色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜45分、70%以上＞	PV0425	79～86	78～86	83～86
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜30分、70%以上＞	PV0425	82～85	83～85	87～88
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.5	99.8	99.7
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	101.2	100.5	100.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	153.8	155.1	154.5

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠3番「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	微黄色のフィルム コーティング錠	微黄色のフィルム コーティング錠	微黄色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜45分、70%以上＞	PV0425	79～86	77～80	71～82
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜15分、70%以上＞	PV0425	82～85	81～85	86～90
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.5	99.5	99.3
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	101.2	100.5	100.5
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	153.8	88.5	86.4

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠3番「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	微黄色のフィルム コーティング錠	微黄色のフィルム コーティング錠 (わずかに退色していた)	微黄色のフィルム コーティング錠 (わずかに退色していた)
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜45分、70%以上＞	PV0425	79～86	78～84	77～83
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜15分、70%以上＞	PV0425	82～85	83～84	83～89
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.5	99.5	99.1
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	101.2	100.6	100.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	153.8	118.9	119.2

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠4番「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜60分、70%以上＞	PV0425	77～92	79～90	84～88
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜30分、70%以上＞	PV0425	80～84	81～86	82～86
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.4	99.8	99.9
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.8	100.2	99.0
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	167.8	167.2	167.9

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠4番「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜60分、70%以上＞	PV0425	77～92	77～86	72～81
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜30分、70%以上＞	PV0425	80～84	82～86	82～84
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.4	99.8	99.6
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.8	100.7	99.9
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	167.8	103.3	102.3

※：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠4番「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 [アムロジピン] ＜60分、70%以上＞	PV0425	77～92	74～87	75～87
溶出性 (%) n=6 [アトルバスタチン] ＜30分、70%以上＞	PV0425	80～84	81～83	81～84
含量 (%) * n=1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.4	99.5	99.2
含量 (%) * n=1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.8	100.2	100.3
(参考値) 硬度 (N) n=10	PV0425	167.8	156.5	151.3

※：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

（1）溶出試験²⁾

＜アマレット配合錠 2 番「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 号）

（アムロジピン）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

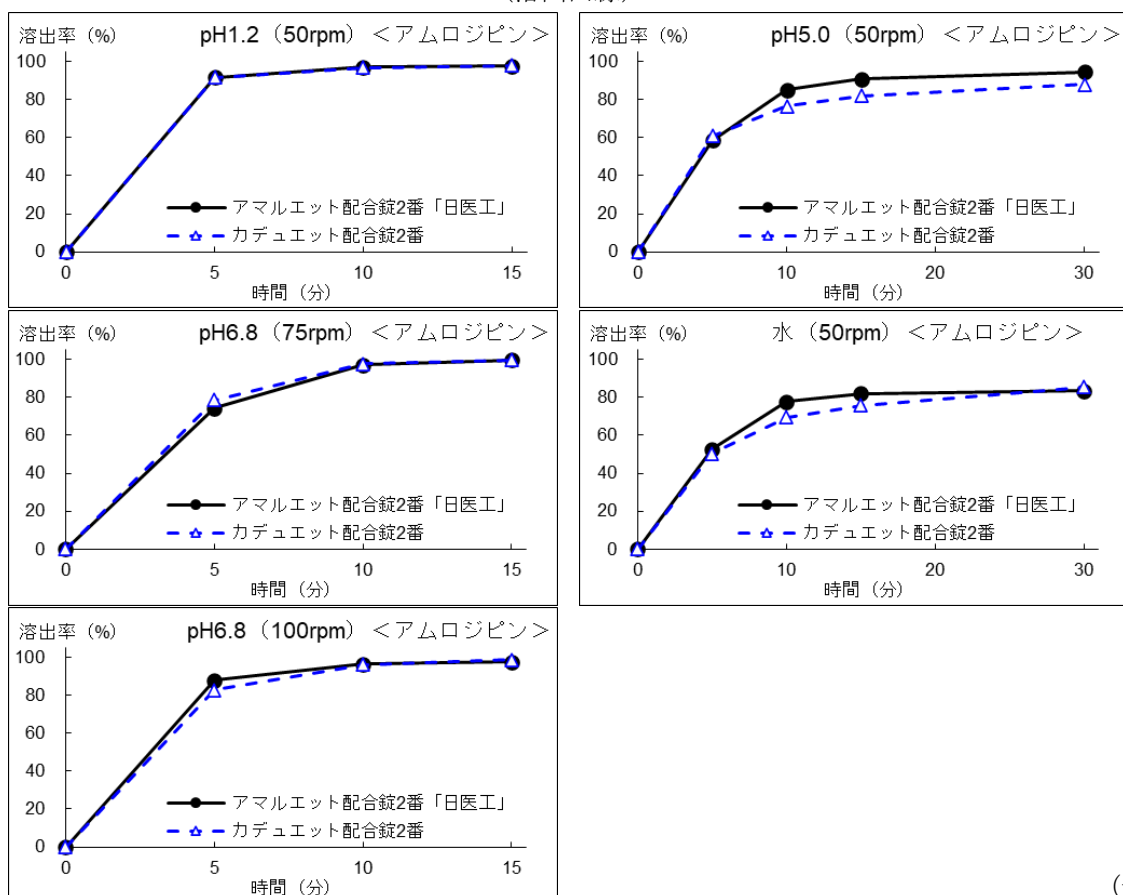
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、水）、75rpm（pH6.8）、100rpm（pH6.8）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（75rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した（50rpm では溶出試験の容器の底に製剤の崩壊物が堆積したため 75rpm で判定）。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、アマレット配合錠 2 番「日医工」の有効成分アムロジピンについて、溶出挙動を標準製剤（カデュエット配合錠 2 番）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(アトルバスタチン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

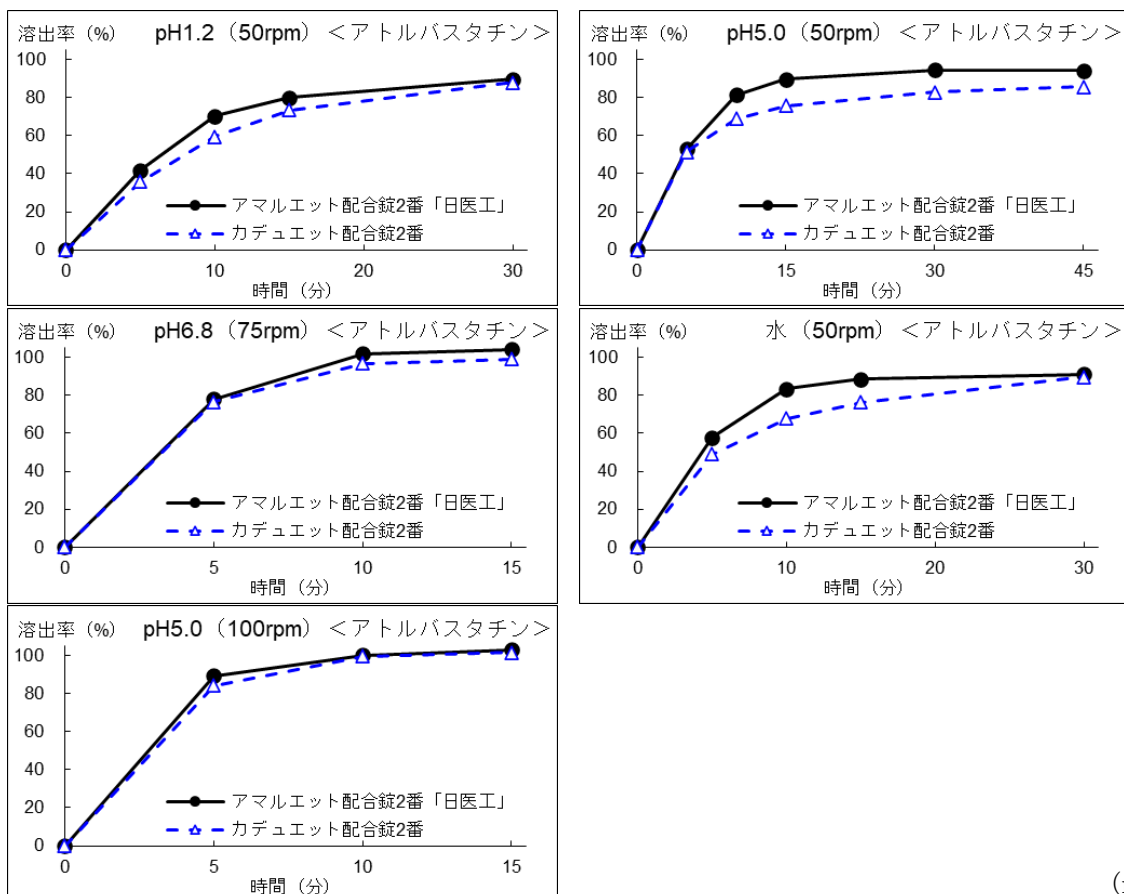
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、水)、75rpm (pH6.8)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH6.8 (75rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した (50rpm では溶出試験の容器の底に製剤の崩壊物が堆積したため 75rpm で判定)。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、アマロエット配合錠 2 番「日医工」の有効成分アトルバスタチンについて、溶出挙動を標準製剤 (カデュエット配合錠 2 番) と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<アマリエット配合錠3番「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発第0229第10号)

(アマロジピン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

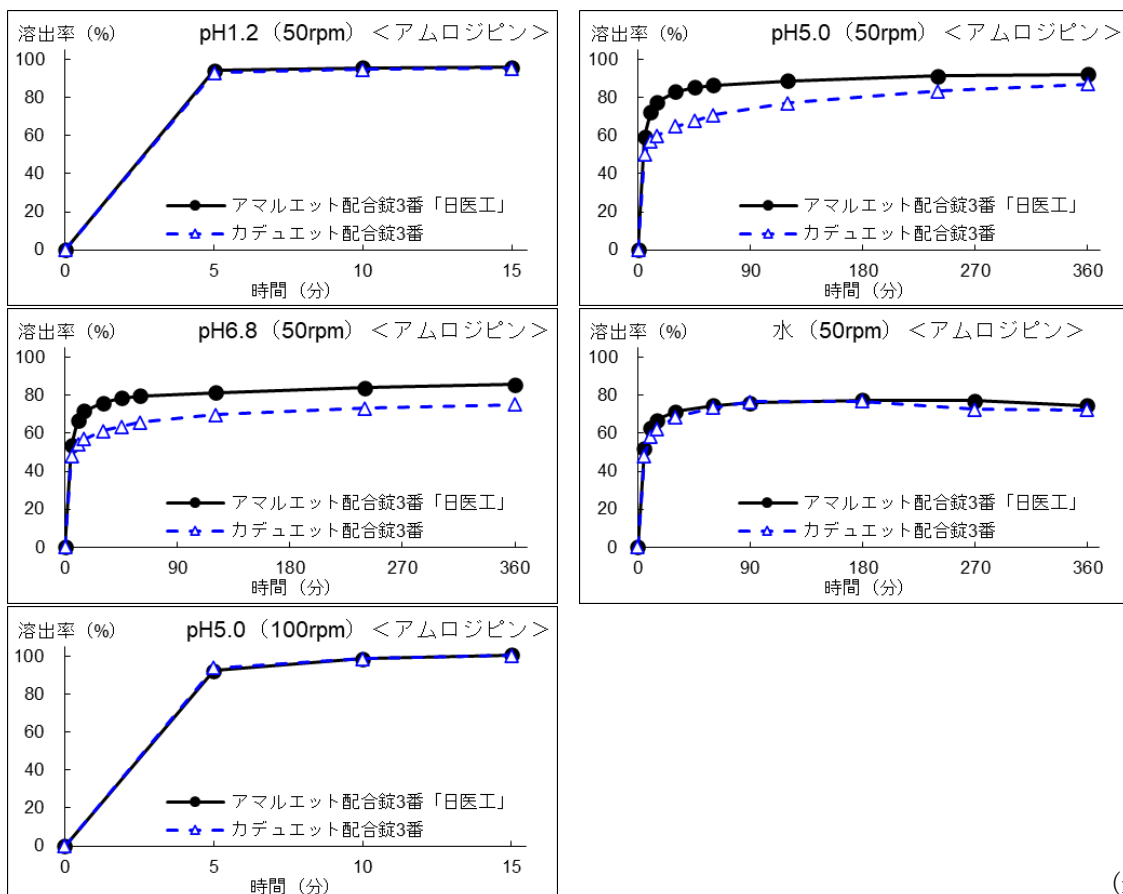
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、アマリエット配合錠3番「日医工」の有効成分アマロジピンについて、溶出挙動を標準製剤(カデュエット配合錠3番)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(アトルバスタチン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

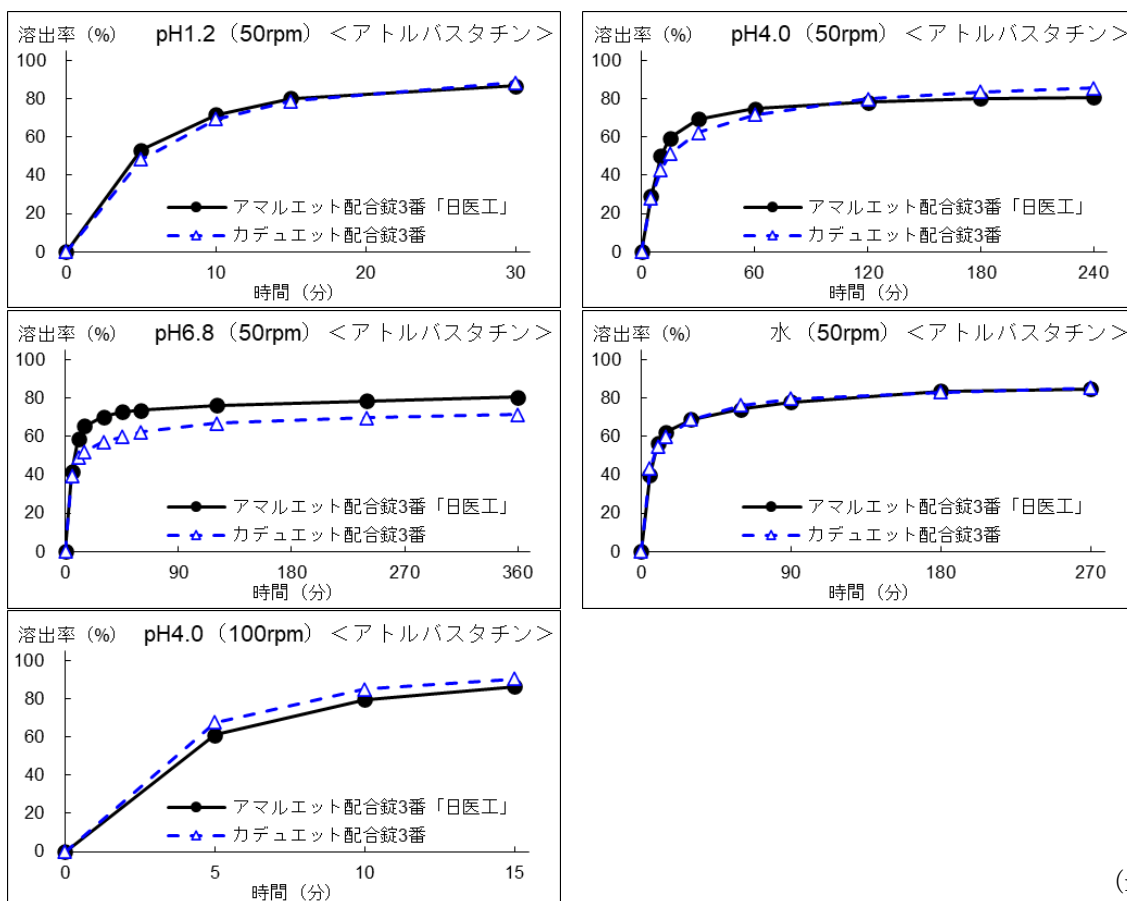
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH4.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、アムロジピン配合錠 3 番「日医工」の有効成分アトルバスタチンについて、溶出挙動を標準製剤 (カデュエット配合錠 3 番) と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<アマリエット配合錠4番「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発第0229第10号)

(アムロジピン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

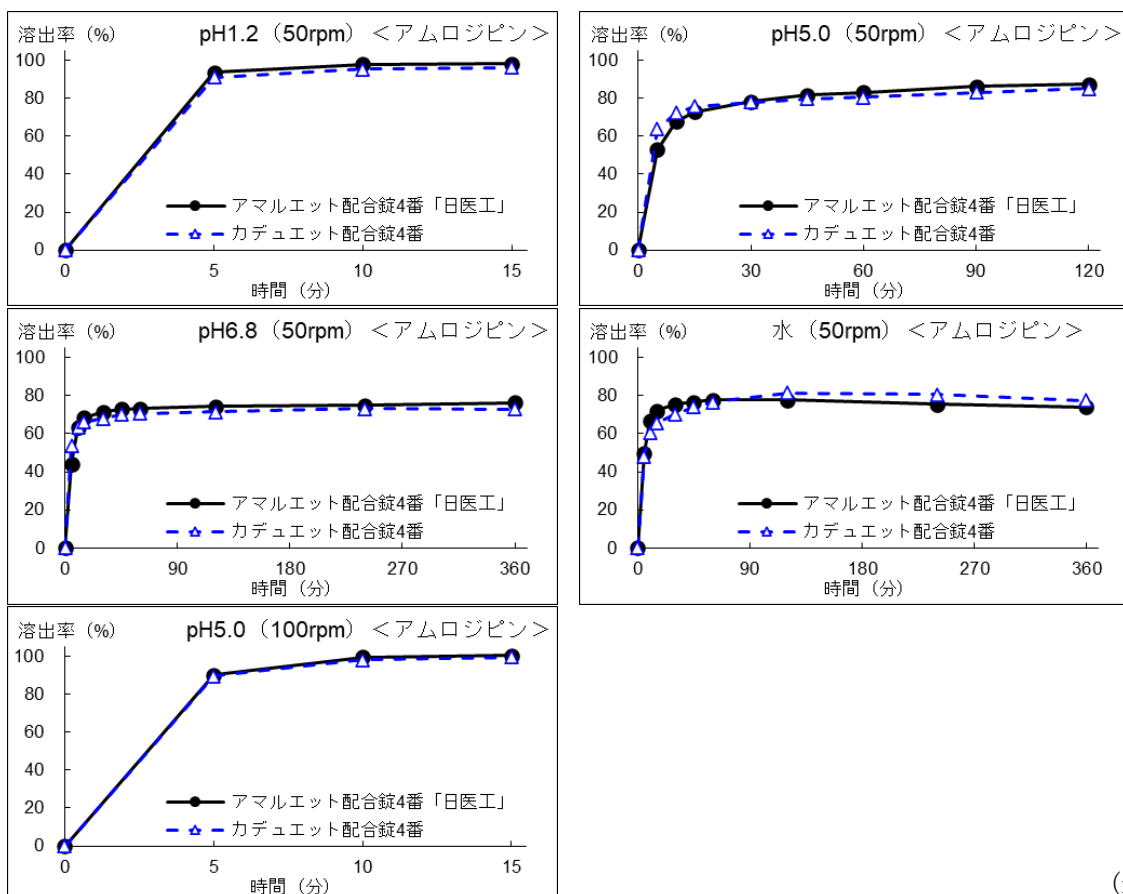
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- ・ pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、アマリエット配合錠4番「日医工」の有効成分アムロジピンについて、溶出挙動を標準製剤(カデュエット配合錠4番)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(アトルバスタチン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

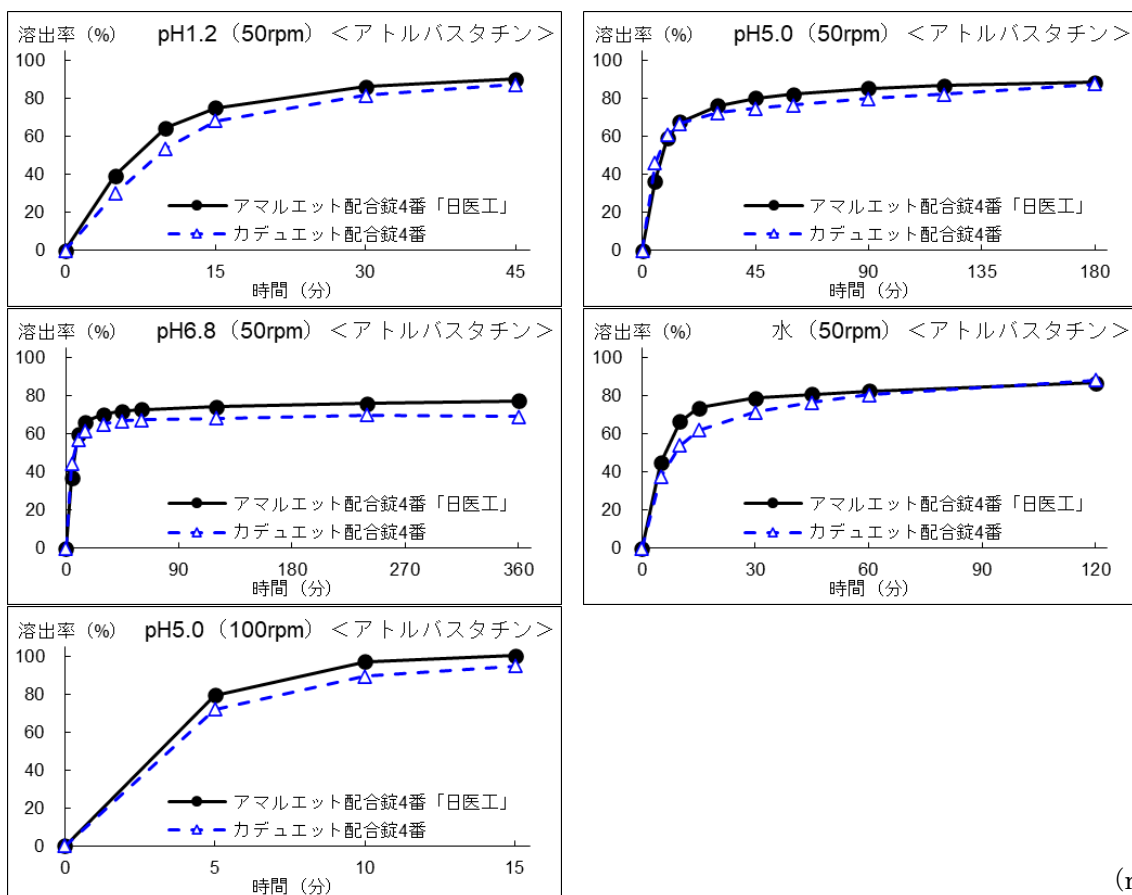
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、アマリエット配合錠 4 番「日医工」の有効成分アトルバスタチンについて、溶出挙動を標準製剤 (カデュエット配合錠 4 番) と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

(2) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験³⁾

<アマルエット配合錠 1 番「日医工」>

アマルエット配合錠 1 番「日医工」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、アマルエット配合錠 4 番「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(アムロジピン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

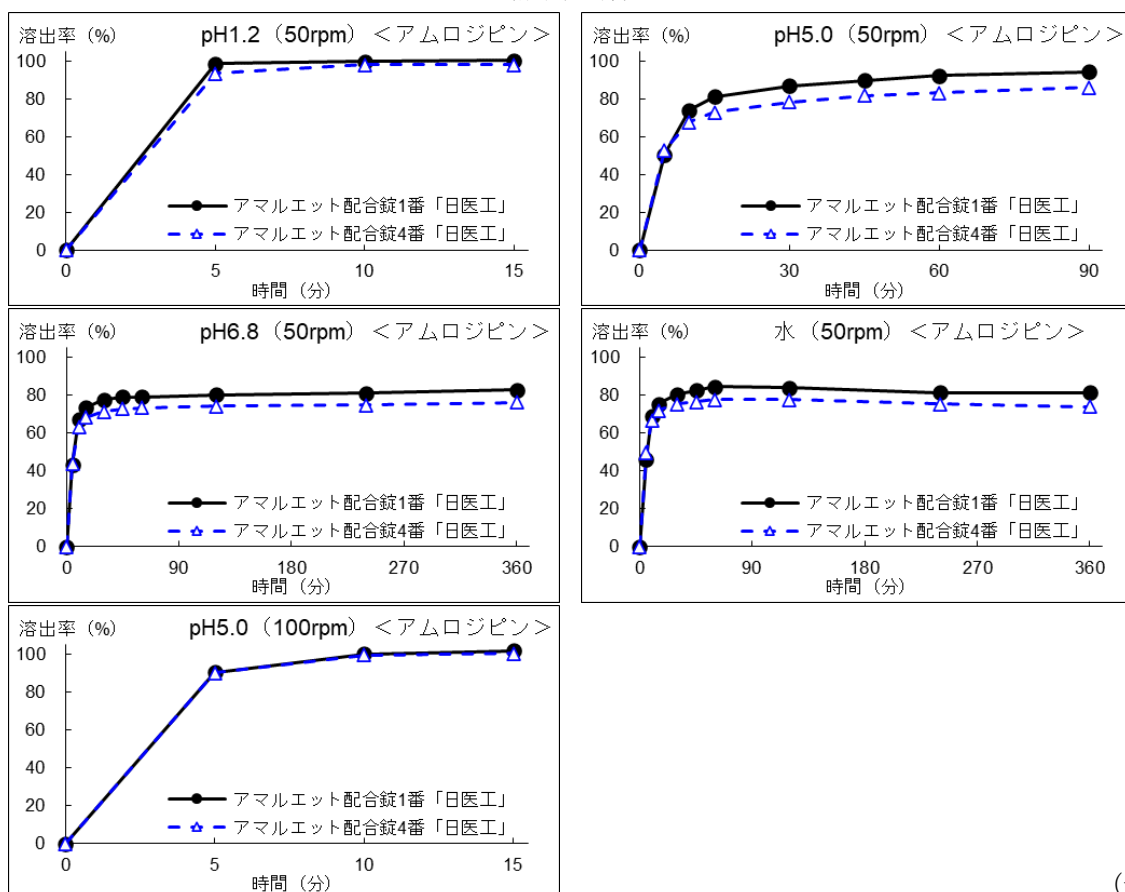
[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (90 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点 (360 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点 (360 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、アマルエット配合錠 1 番「日医工」の有効成分アムロジピンについて、溶出挙動を標準製剤 (アマルエット配合錠 4 番「日医工」) と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

(アトルバスタチン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

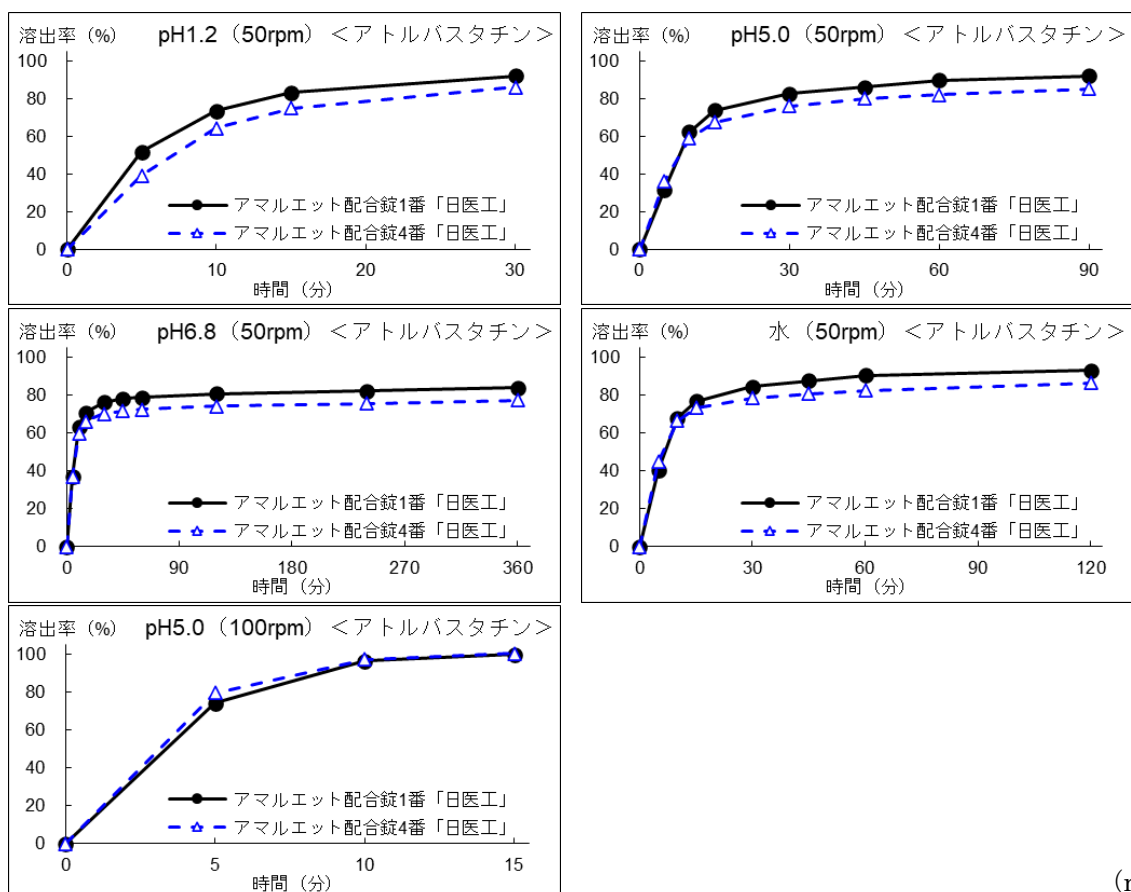
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (30 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (90 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点 (360 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (120 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- pH5.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点 (15 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、アマレット配合錠 1 番「日医工」の有効成分アトルバスタチンについて、溶出挙動を標準製剤 (アマレット配合錠 4 番「日医工」) と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アマレット配合錠1番「日医工」〉

100錠 [10錠×10; PTP: 乾燥機能付き脱酸素剤入り]

〈アマレット配合錠2番「日医工」〉

100錠 [10錠×10; PTP: 乾燥機能付き脱酸素剤入り]

〈アマレット配合錠3番「日医工」〉

100錠 [10錠×10; PTP: 乾燥機能付き脱酸素剤入り]

〈アマレット配合錠4番「日医工」〉

100錠 [10錠×10; PTP: 乾燥機能付き脱酸素剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム 乾燥剤 : 炭化水素化合物

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

- 5.1** 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。
- 5.2** 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。
- 5.3** 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。
- 5.4** 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）

- 5.1** 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。
- 5.2** 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。
- 5.3** 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。

5.4 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⁴⁾。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⁵⁾。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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

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。

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)

本剤の用法及び用量は、アムロジピンとアトルバスタチンの用法及び用量に基づいて患者毎に決めること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

〈高血圧症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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。

臨床検査値異常を含む副作用の発現率は、5mg群では3.9%(6/154例)に、10mg群では9.9%(15/151例)に認められた。高用量(10mg)投与時に浮腫が高い頻度で認められ、10mg群で3.3%であった⁶⁾。[11.2 参照]

さらに、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⁷⁾。

〈高コレステロール血症〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

高脂血症患者243例を対象に、アトルバスタチンを1日1回夕食後12週間投与した際の血清脂質改善作用の用量反応関係及び安全性を4用量(2.5mg、5mg、10mg又は20mg)による二重盲検群間比較法により実施した。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^{8)、9)}。

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 (Δ mg/dL)
5	51	-25.0	-19.7	3.2
10	51	-30.2	-16.7	5.2
20	52	-33.8	-12.0	6.1

用量 (mg)	例数	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	-32.0	56.9	74.5
10	51	-39.6	72.5	86.3
20	52	-49.5	86.5	90.4

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 5.0～12.1%及び 33.3～46.6%であり、臨床検査値異常変動発現率が 20mg 群でやや高かったものの、用量依存性は認められなかった。主な副作用は胃部不快感 2例(2.5mg, 10mg 各 1例)、一般的全身症状 2例(2.5mg, 20mg 各 1例)であった。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。

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.3 家族性高コレステロール血症患者ヘテロ対象試験（国内）

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^{10)、11)}。その結果、10mg 及び 40mg で総コレステロールはそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-コレステロールはそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた。副作用は 16.7% (4/24 例)、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 41.7% (10/24 例) に認められた。主な副作用は、軟便傾向・軟便 (2 例) であった。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。

17.1.4 家族性高コレステロール血症患者ホモ対象試験（国内）

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 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¹²⁾。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。副作用は 11.1% (1/9 例)、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 44.4% (4/9 例) に認められ、副作用は、右手しびれ (感) であった。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。

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

持続性 Ca 拮抗薬/HMG-CoA 還元酵素阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1.1 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 Ca^{2+} 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^{13)、14)}。

18.1.2 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、かつリポ蛋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¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 アムロジピンの降圧作用

各種高血圧病態モデル（高血圧自然発症ラット、腎性高血圧イヌ）において、アムロジピン単回投与により持続的な降圧作用が認められ、20 日間の連続投与によっても耐性は生じなかった¹⁶⁾。

18.3 アムロジピンの高血圧に伴う心血管障害への作用

食塩感受性 Dahl ラットにアムロジピンを 10 週間以上連続投与することにより、加齢に伴う血圧上昇及び腸間膜動脈の石灰沈着、フィブリン沈着等の血管病変が抑制された¹⁷⁾。脳卒中易発症高血圧ラットにアムロジピン 3mg/kg/日を連続投与することにより、血圧上昇の抑制及び延命効果が認められた。また、心筋の線維化、腎の増殖性動脈炎、糸球基底膜肥厚、尿細管萎縮等の病変の発生も明らかに抑制された¹⁸⁾。

18.4 アムロジピンの抗狭心症作用

摘出ラット心臓において、虚血/再灌流時の心筋保護作用を調べた結果、アムロジピン投与群では対照群に比べて心収縮力の回復が促進され、組織内 Ca^{2+} 量の増加が抑制された。組織内 ATP 量及びクレアチンリン酸量の回復も促進され、心筋保護作用が示された¹⁹⁾。

ネコ血液灌流摘出心臓において、左室 dp/dt 及び左室収縮期圧は低下し、心筋酸素消費量も減少した²⁰⁾。

18.5 アトルバスタチンのコレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した²¹⁾。更にアトルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した²²⁾。

18.6 高脂血症モデル動物におけるアトルバスタチンの脂質低下作用

18.6.1 コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポ B 値を低下させた^{23)、24)}。LDL 受容体欠損マウス及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させた^{25)、26)}。

18.6.2 トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びシヨ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた^{24)、27)}。

18.7 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた^{23)、26)}。

18.8 代謝物の薬理作用

ラット肝ミクロソームにおいて、ヒトにおける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-1) 及び2位の水酸化体 (M-2) は、アトルバスタチンと同程度の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を示した²⁸⁾。

18.9 リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝 LDL 受容体 mRNA 発現量及び肝 LDL 受容体活性を増加させ、アポ B 分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた^{29)、30)}。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝 LDL 受容体活性を増加させるとともに、VLDL-アポ B 分泌速度を低下させた³¹⁾。コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは VLDL-アポ B 産生速度を低下させた²⁴⁾。LDL 受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた²⁵⁾。シヨ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた²⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 アムロジピン・アトルバスタチン配合剤の成績

①健康成人 16 例ずつにアムロジピン・アトルバスタチン配合剤（アムロジピン 2.5mg/アトルバスタチン 5mg 又はアムロジピン 5mg/アトルバスタチン 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 16 例にアムロジピン・アトルバスタチン配合剤（アムロジピン 5mg/アトルバスタチン 10mg）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。なお、日本人と外国人においてアムロジピン・アトルバスタチン配合剤投与時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、両薬剤の薬物動態に民族差は認められなかった³²⁾。

健康成人におけるアムロジピン・アトルバスタチン配合剤単回投与時の薬物動態パラメータ

アムロジピン・アトルバスタチン配合剤投与量	薬物名	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC _{0-Tlast} (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 ^{a)}
	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-Tlast}：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

②生物学的同等性

健康成人（4 試験の合計 170 例）にアムロジピン・アトルバスタチン配合剤（アムロジピン/アトルバスタチンとして 2.5mg/5mg、2.5mg/10mg、5mg/5mg 又は 5mg/10mg を含有）1 錠と、アムロジピン錠（アムロジピン・アトルバスタチン配合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（アムロジピン・アトルバスタチン配合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、アムロジピン・アトルバスタチン配合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^{33)~36)}。アムロジピン・アトルバスタチン配合剤投与時の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（外国人データを含む）。

生物学的同等性試験におけるアムロジピン・アトルバスタチン配合剤単回投与時の薬物動態パラメータ

アムロジピン・ アトルバスタチン 配合剤投与量	アムロジピン		アトルバスタチン	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)
2.5mg/5mg (N=36)	1.26	50.5	1.40	11.5
2.5mg/10mg (N=40)	1.18	50.4	3.31	24.9
5mg/5mg (N=39)	3.32	125	1.34	8.84
5mg/10mg (N=55)	2.84	124	3.18	21.3

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_t：血漿中濃度・時間曲線下面積
調整済み幾何平均値

16.1.2 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

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^{註)} 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-∞} 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³⁷⁾ (外国人データ)。

②反復投与

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^{註)} 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-Tlast} は 16% 増加したが有意差は認められなかった³⁸⁾ (外国人データ)。

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。

16.1.3 アムロジピン単独投与での成績

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 日目に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³⁹⁾。

16.1.4 アトルバスタチン単独投与での成績

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⁴⁰⁾。

16.1.5 生物学的同等性試験

<アマレット配合錠 1 番「日医工」>

アマレット配合錠 1 番「日医工」は、アマレット配合錠 4 番「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた³⁾。

<アマレット配合錠 2 番「日医工」>

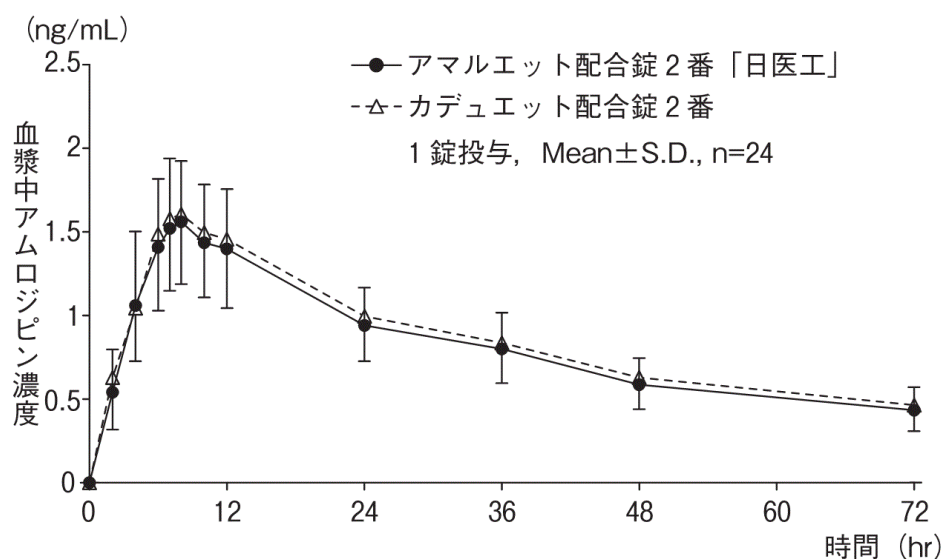
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 号）

アマレット配合錠 2 番「日医工」とカデュエット配合錠 2 番を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 2.5mg 及びアトルバスタチンとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った。その結果、アムロジピンにおいては、AUC 及び Cmax について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、Cmax については対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。これより両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

薬物動態パラメータ（アムロジピン）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 2 番「日医工」	58.47±14.76	1.6230±0.3935	7.8±1.7	41.39±10.15
カデュエット配合錠 2 番	61.60±16.12	1.6815±0.4156	7.8±1.2	41.10±8.35

(2.5mg 投与, Mean±S.D., n=24)

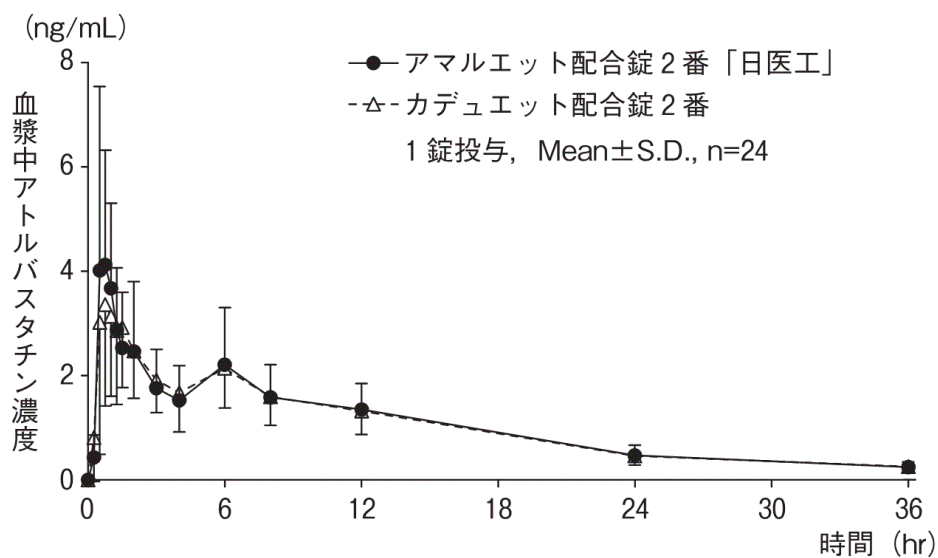


血漿中薬物濃度推移（アムロジピン）

薬物動態パラメータ (アトルバスタチン)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 2番「日医工」	37.70±13.53	5.6267±2.8216	1.000±1.118	9.79±1.55
カデュエット配合錠 2番	37.27±11.38	4.8213±1.9969	1.375±1.238	10.05±1.84

(10mg 投与, Mean±S.D., n=24)



血漿中薬物濃度推移 (アトルバスタチン)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<アマレット配合錠3番「日医工」>

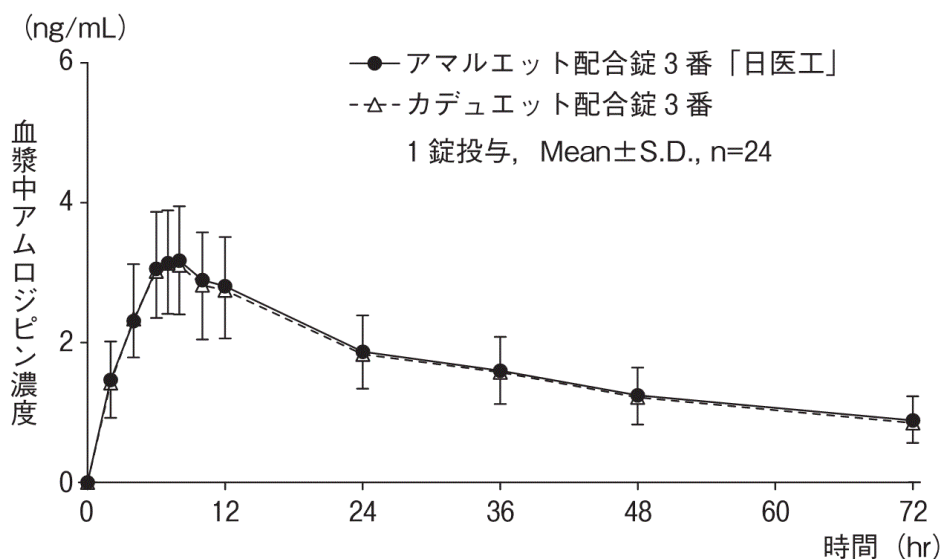
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日 薬食審査発第0229第10号）

アマレット配合錠3番「日医工」とカデュエット配合錠3番を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アムロジピンとして5mg及びアトルバスタチンとして5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、アムロジピン及びアトルバスタチンともに、AUC及びCmaxについて対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された⁴²⁾。

薬物動態パラメータ（アムロジピン）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 3番「日医工」	120.2±33.0	3.3240±0.7886	7.4±1.4	43.41±10.84
カデュエット配合錠 3番	117.7±30.7	3.2508±0.7379	7.4±1.6	40.33±9.26

(5mg投与, Mean±S.D., n=24)

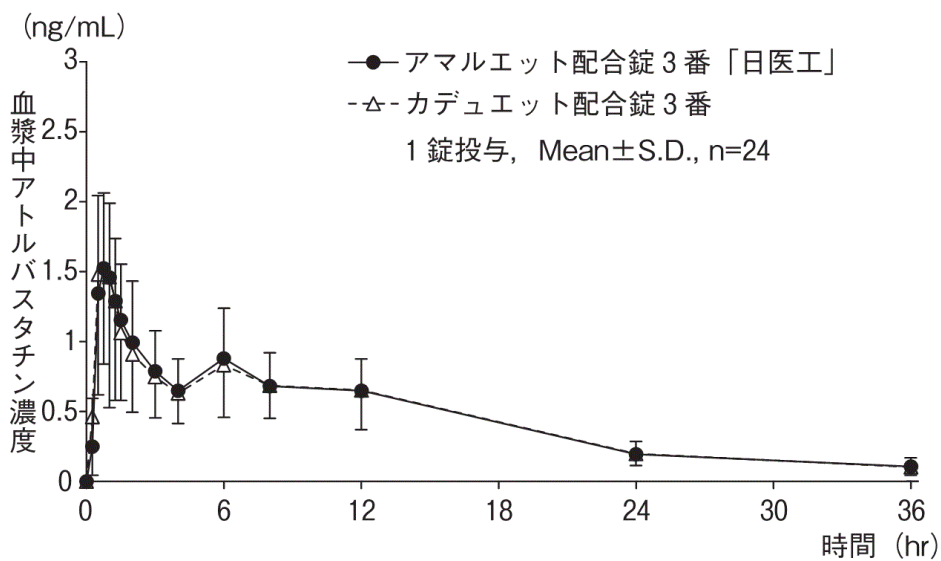


血漿中薬物濃度推移（アムロジピン）

薬物動態パラメータ (アトルバスタチン)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 3番「日医工」	16.37±4.91	1.9318±0.5573	1.333±1.539	9.83±2.61
カデュエット配合錠 3番	16.27±5.62	2.0398±0.9570	0.740±0.365	9.72±2.81

(5mg 投与, Mean±S.D., n=24)



血漿中薬物濃度推移 (アトルバスタチン)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<アマレット配合錠 4 番「日医工」>

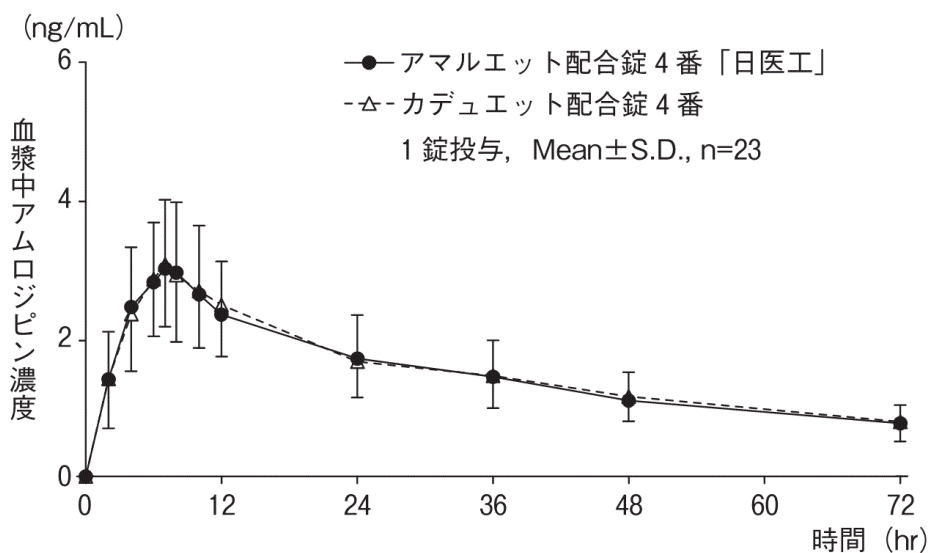
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 号）

アマレット配合錠 4 番「日医工」とカデュエット配合錠 4 番を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg 及びアトルバスタチンとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った。その結果、アムロジピンにおいては、AUC 及び Cmax について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、Cmax については対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。これより両剤の生物学的同等性が確認された⁴³⁾。

薬物動態パラメータ（アムロジピン）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 4 番「日医工」	108.0±37.1	3.1404±1.0101	6.7±1.4	40.70±8.59
カデュエット配合錠 4 番	109.9±33.2	3.1582±0.9611	7.0±1.0	40.95±10.93

(5mg 投与, Mean±S.D., n=23)

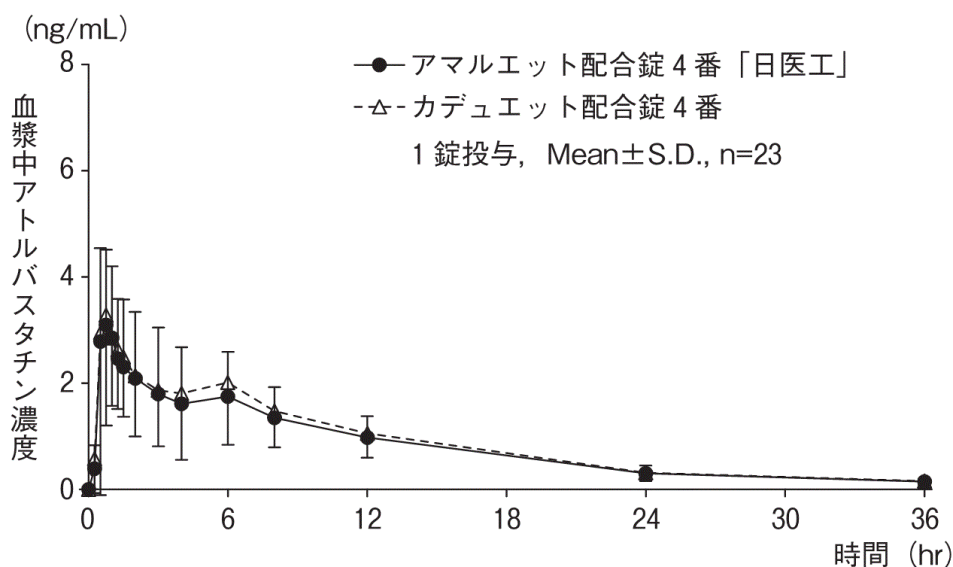


血漿中薬物濃度推移（アムロジピン）

薬物動態パラメータ (アトルバスタチン)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 4番「日医工」	29.34±12.09	4.1257±1.5689	1.076±0.610	8.67±1.39
カデュエット配合錠 4番	31.83±14.87	4.6222±2.8007	1.337±1.326	8.72±1.54

(10mg 投与, Mean±S.D., n=23)



血漿中薬物濃度推移 (アトルバスタチン)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

〔VIII. 6. (5) 妊婦〕の項参照

(3) 乳汁への移行性

〔VIII. 6. (6) 授乳婦〕の項参照

(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

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 アムロジピン単独投与での成績

アムロジピンのヒト血漿蛋白との結合率は 97.1% (*in vitro*、平衡透析法) であった⁴⁴⁾。

16.3.2 アトルバスタチン単独投与での成績

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、アトルバスタチンの血漿蛋白結合率は 95.6～99.0%以上を示した⁴⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10mg 及び 40mg を単回投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体 (M-1) 及び 2 位の水酸化体 (M-2) の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった⁴⁶⁾。アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされている⁴⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5.1 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³⁹⁾。またアムロジピン 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。

健康成人 2 例に ¹⁴C-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⁴⁸⁾ (外国人データ)。

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。

16.5.2 アトルバスタチン単独投与での成績

健康成人に ¹⁴C-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%)⁴⁹⁾、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⁵⁰⁾。

更に、¹⁴C-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、未変化体の他に M-1、M-2 及び M-2 のグルクロン酸抱合体が同定された⁵¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者 8 例及び腎機能障害者 11 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⁵²⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

(1) アムロジピン単独投与での成績

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⁵³⁾。[9.3.2 参照]

(2) アトルバスタチン単独投与での成績

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 日間反復経口投与したとき、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⁵⁴⁾ (外国人データ)。[2.2、9.3.1、9.3.3 参照]

16.6.3 高齢者

(1) アムロジピン単独投与での成績

高齢高血圧患者 6 例 (平均年齢 79.7 歳) 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 (平均 22.3 歳) に比し、 C_{max} 、 AUC_{0-48h} 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⁵⁵⁾。[9.8 参照]

(2) アトルバスタチン単独投与での成績

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 を絶食下単回経口した結果、高齢者は若年者に比べて 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⁵⁶⁾。[9.8 参照]

11. その他

該当記載事項なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 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、肝臓、黄疸 [9.3.1、16.6.2 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1 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ので投与しないこと。

2.2 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。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、肝臓、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、肝臓、黄疸の患者には本剤の投与は避けること。

2.3 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。

2.4 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、Cmax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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11. 参照]

8.2 アムロジピンの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。

8.3 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。

- 8.4** 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。
- 8.5** 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。
- 8.6** アトルバスタチン投与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。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。[11.1.7 参照]
- 8.7** アトルバスタチン投与により無顆粒球症、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うこと。[11.1.9 参照]
- 8.8** アトルバスタチン投与により高血糖、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うこと。[11.1.11 参照]

(解説)

- 8.2** 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。
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。
- 8.3** 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。
- 8.4** 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。
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。
- 8.5** 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。
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。
- 8.6** 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過度に血圧の低い患者

アムロジピン投与により、さらに血圧が低下するおそれがある。

9.1.2 糖尿病の患者

アトルバスタチン投与により、糖尿病を悪化させることがある。

9.1.3 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- ・ 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
- ・ アルコール中毒の患者

[10.2、11.1.5 参照]

9.1.4 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

アトルバスタチン投与により重症筋無力症（眼筋型、全身型）が悪化又は再発することがある。

[11.1.13 参照]

（解説）

9.1.1 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。

カルシウム拮抗薬の共通事項として記載した。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

アムロジピンによる降圧に伴い腎機能が低下することがある。

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

アトルバスタチン投与による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。[11.1.5 参照]

9.2.3 腎機能検査値異常のある患者

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。アトルバスタチンとフィブラート系薬剤を併用すると、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 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。[10.2、11.1.5 参照]

（解説）

9.2.1 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。

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ので慎重に投与すること。

9.2.2 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」に準じて設定した。

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。

9.2.3 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。

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ラ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⁵⁷⁾より、本剤承認時より「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ラ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）とフィブラ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ラ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。

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

投与しないこと。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。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 肝機能障害患者

増量時には慎重に投与すること。アムロジピン高用量（10mg）において副作用の発現率が高まる可能性がある。本剤は主に肝で代謝されるため、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。[16.6.2 参照]

9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1に該当する患者を除く）

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。[16.6.2 参照]

（解説）

9.3.2 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。

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。

9.3.3 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。

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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⁵⁸⁾。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カ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。[2.3 参照]

(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^{59)、60)}。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⁵⁸⁾、さらにヒトでは他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ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⁶¹⁾がある。以上より妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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⁶²⁾。アトルバスタチンの動物実験(ラット)において、乳汁中へ移行することが報告されている。[2.3 参照]

(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⁶²⁾。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⁶³⁾ことから、授乳中の患者にも本剤の投与を避けること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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ことがある⁵⁵⁾。

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。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

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、アトルバスタチン投与により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.5、16.6.3 参照]

(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。

7. 相互作用

10.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た。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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) [2.4 参照]	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 _{max} が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。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)

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」に準じて設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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	降圧作用が増強されるおそれがある。	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 ニルマトレルビル・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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
〈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
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等 [9.1.3、9.2.3、11.1.5 参照]	筋肉痛、脱力感、CK 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：フィブレート系薬剤と 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 [11.1.5 参照]		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 [11.1.5 参照]	1) 筋肉痛、脱力感、CK 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 _{0-24h} 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 [11.1.5 参照]	筋肉痛、脱力感、CK 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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_{max} : +55.9%、 $AUC_{0-Tlast}$: +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。
ニルマトレルビル・リトナビル	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。アトルバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	機序：アトルバスタチンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エンシトレルビル フマル酸	併用によりアトルバスタチン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：エンシトレルビル フマル酸の CYP3A に対する阻害作用が考えられている。
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_{max} : 5.66 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 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_{max} : 2.17 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 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。
フチバチニブ	併用によりアトルバスタチン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：フチバチニブによる 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_{0-72h} 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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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%、CL _r : 129→128mL/min、80mg 投与で C _{max} : +20.0%、AUC _{0-24h} : +14.8%、CL _r : 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)

〈アムロジピン〉

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。

・ 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。

・ CYP3A4 阻害剤

エリスロマイシン：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。

ジルチアゼム⁶⁴⁾：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_{max} : $3.0 \pm 0.8 \rightarrow 4.7 \pm 1.2 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-48} : $83 \pm 18 \rightarrow 130 \pm 39 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$)。ジルチアゼムとの併用によりアム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。

イトラコナゾール：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。

- CYP3A4 誘導剤

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。

- 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。

- 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。

〈アトルバスタチン〉

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。

- フィブレート系薬剤

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⁵⁷⁾。この相互作用の機序はよく解っていない⁶⁵⁾。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⁵⁷⁾。

- 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⁶⁶⁾。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⁶⁷⁾。

- 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⁶⁸⁾。

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⁶⁷⁾。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⁶⁶⁾。

- 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⁶⁹⁾、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_{0-72h} 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_{0-72h} 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_{0-72h} 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]⁷⁰⁾

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_{0-∞}：+32.5%）が認められた。

- ・クラリスロマイシン

アトルバスタチン製剤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_{0-Tlast}：+81.8%）が認められた。

- ・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⁷¹⁾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。

- ・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_{0-∞}：3.00 倍）したとの報告がある。

- ・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-∞} で 3.29 倍に上昇したとの報告がある。

- ・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⁷²⁾。

[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⁶⁷⁾がある。

・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⁷³⁾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。

・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⁷⁴⁾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。

・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。

・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⁷⁵⁾において、アトルバスタチン 40mg を 1 日 1 回及びコレステロール 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

・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⁷⁶⁾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。

・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。

8. 副作用

11.副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

<アムロジピン>

11.1.1 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（0.1%未満）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）

11.1.3 房室ブロック（0.1%未満）

徐脈、めまい等があらわれることがある。

11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。

<アトルバスタチン>

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）、ミオパチー（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。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 の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。[9.1.3、9.2.2、9.2.3、9.8、10.2 参照]

11.1.6 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

近位筋脱力、CK 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。

11.1.7 劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.8 過敏症（頻度不明）

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。

11.1.9 無顆粒球症（頻度不明）、汎血球減少症（頻度不明）、血小板減少症（頻度不明）

[8.7 参照]

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

水疱性発疹があらわれたとの報告がある。

11.1.11 高血糖（0.1%未満）、糖尿病（頻度不明）

[8.8 参照]

11.1.12 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.13 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が発症又は悪化することがある。[9.1.4 参照]

(解説)

〈アムロジピン〉

11.1.1 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。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、多参考：劇幸、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⁷⁷⁾。

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ヵ月で消化器症状、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⁷⁸⁾。

（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）

11.1.2 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。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⁷⁹⁾。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⁷⁹⁾。

（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）

11.1.3 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 今日の診断 Vol.11 より抜粋)

11.1.4 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、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 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⁸⁰⁾。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⁸¹⁾。

〈アトルバスタチン〉

11.1.5 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 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 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、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 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⁸⁰⁾。

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⁸²⁾。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⁸³⁾。

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⁸¹⁾。

- 11.1.6 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 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、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。
- 11.1.7 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。
- 11.1.8 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。
- 11.1.9 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。
- 11.1.10 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。
- 11.1.11 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。
- 11.1.12 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%～2%未満 ^{a)}	1%未満 ^{a)}	頻度不明 ^{b)}
過敏症		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 上昇	AST 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、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 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、HbA1c 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 ^{c)} 、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

a) 本剤国内臨床試験において報告された副作用
b) 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
c) アムロジピン 10mg への増量により高頻度に認められた。[17.1.3 参照]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。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⁸⁴⁾。

(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。

[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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	アマレット配合錠 1 番「日医工」 アマレット配合錠 2 番「日医工」 アマレット配合錠 3 番「日医工」 アマレット配合錠 4 番「日医工」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 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 アトルバスタチンカルシウム水和物	毒薬* なし

※：1 錠中アムロジピンベシル酸塩として 13.87mg 以下を含有するものは劇薬である。

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：カデュエット配合錠 1 番／2 番／3 番／4 番

(アムロジピン)

アムロジン錠 2.5mg／5mg／10mg、アムロジン OD 錠 2.5mg／5mg／10mg

ノルバスク錠 2.5mg／5mg／10mg、ノルバスク OD 錠 2.5mg／5mg／10mg

(アトルバスタチン)

リピトール錠 5mg／10mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アマレット配合錠 1 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00852000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
アマレット配合錠 2 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00853000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
アマレット配合錠 3 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00854000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
アマレット配合錠 4 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00855000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アマルエット配合錠 1 番「日医工」	2190101F1110	2190101F1110	124653701	622465301
アマルエット配合錠 2 番「日医工」	2190102F1114	2190102F1114	124654401	622465401
アマルエット配合錠 3 番「日医工」	2190103F1119	2190103F1119	124655101	622465501
アマルエット配合錠 4 番「日医工」	2190104F1113	2190104F1113	124656801	622465601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 1 番）
- 4) 馬淵宏：家族性高コレステロール血症 南江堂：1991
- 5) Yamamoto, A. et al. : *Atherosclerosis* : 2000 ; 153 (1) : 89 (PMID : 11058703)
- 6) Fujiwara T., et al. : *J. Hum. Hypertens.* 2009 ; 23 (8) : 521-529 (PMID : 19148107)
- 7) 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 の長期投与時の安全性及び有効性（ノルバスク錠・OD 錠、アムロジン錠・OD 錠：2009 年 2 月 23 日承認、審査報告書）
- 8) 中村治雄 他： *Progress in Medicine*. 1998 ; 18 (7) : 1690-1723
- 9) 国内後期第Ⅱ相試験（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1. (3)）
- 10) 山村卓 他： *臨床医薬*. 1998 ; 14 (11) : 2031-2054
- 11) 家族性高コレステロール血症患者ヘテロ対象試験（国内）（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1. (7) .1)）
- 12) ホモ接合型家族性高コレステロール血症患者・臨床試験（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1. (7) .2)）
- 13) 山中教造 他： *日本薬理学雑誌*. 1991 ; 97 (3) : 167-178
- 14) 作用機序（ノルバスク錠・OD 錠、アムロジン錠・OD 錠：2009 年 2 月 23 日承認、審査報告書）
- 15) 作用機序（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ホ.1.8)）
- 16) 山中教造 他： *日本薬理学雑誌*. 1991 ; 97 (2) : 115-126
- 17) Fleckenstein A., et al. : *Am. J. Cardiol.* 1989 ; 64 (17) : 21 I -34 I
- 18) Suzuki M., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 1993 ; 228 (5-6) : 269-274 (PMID : 8482318)
- 19) Nayler W. G : *Am. J. Cardiol.* 1989 ; 64 (17) : 65 I -70 I
- 20) 田村裕男 他： *薬理と治療*. 1990 ; 18 (Suppl.2) : S339-S345
- 21) 船津敏之 他： *薬理と治療*. 1998 ; 26 (9) : 1435-1441
- 22) 田中秀行 他： *薬理と治療*. 1998 ; 26 (9) : 1451-1454
- 23) Bocan T. M., et al. : *Atherosclerosis*. 1994 ; 111 (1) : 127-142 (PMID : 7840808)
- 24) Burnett J. R., et al. : *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (11) : 2589-2600 (PMID : 9409231)
- 25) Bisgaier C. L., et al. : *J. Lipid Res.* 1997 ; 38 (12) : 2502-2515 (PMID : 9458274)
- 26) 荒井幸規 他： *薬理と治療*. 1998 ; 26 (9) : 1475-1481,1483-1486
- 27) 鈴木雅徳 他： *薬理と治療*. 1998 ; 26 (9) : 1469-1474
- 28) ラット・代謝物の薬理作用（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ホ.1.7)）
- 29) 船津敏之 他： *薬理と治療*. 1998 ; 26 (9) : 1443-1450
- 30) Funatsu T., et al. : *Atherosclerosis*. 2001 ; 157 (1) : 107-115 (PMID : 11427209)
- 31) 角田裕俊 他： *薬理と治療*. 1998 ; 26 (9) : 1461-1468
- 32) 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（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2.2.1、2.7.2.3.2、2.7.2.3.3)）
- 33) 2.5mg/5mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2.1.3)）
- 34) 2.5mg/10mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2.1.4)）
- 35) 5mg/5mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2.1.2)）
- 36) 5mg/10mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2.1.1)）
- 37) アムロジピンとアトルバスタチンとの薬物相互作用（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、

- 申請資料概要 2.7.2.2.1.1)
- 38) アムロジピンのアトルバスタチンに対する作用 (カデュエット配合錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.2)
 - 39) 中島光好 他：臨床医薬. 1991；7（7）：1407-1435
 - 40) 大石紫満子 他：薬理と治療. 1998；26（8）：1279-1293
 - 41) 社内資料：生物学的同等性試験（錠2番）
 - 42) 社内資料：生物学的同等性試験（錠3番）
 - 43) 社内資料：生物学的同等性試験（錠4番）
 - 44) 血漿蛋白結合率（ユニシア配合錠：2010年4月16日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
 - 45) 根本裕之 他：薬理と治療. 1998；26（8）：1229-1240
 - 46) 大石紫満子 他：薬理と治療. 1998；26（8）：1253-1266
 - 47) ヒトミクロソーム・代謝（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.（7）.4）
 - 48) Beresford A. P., et al. : Xenobiotica. 1988；18（2）：245-254（PMID：2967593）
 - 49) 健康成人・薬物動態（反復投与後の物質収支代謝試験）（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.（8）.1）
 - 50) 健康成人・薬物動態（反復投与後のヒト糞中代謝物の同定）（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.（7）.3）
 - 51) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C195-C201
 - 52) Stern R. H., et al. : J. Clin. Pharmacol. 1997；37（9）：816-819（PMID：9549635）
 - 53) 足立幸彦 他：薬理と治療. 1991；19（7）：2923-2932
 - 54) 健康成人及び肝機能障害患者・薬物動態（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.（6）.5）
 - 55) 桑島巖 他：Geriatric Medicine. 1991；29（6）：899-902
 - 56) 大石紫満子 他：薬理と治療. 1998；26（8）：1295-1305
 - 57) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報. 1992；No.112
 - 58) 堀本政夫 他：応用薬理. 1991；42（2）：167-176
 - 59) Henck, J. W. et al. : Toxicol Sci. 1998；41（1）：88-99（PMID：9520344）
 - 60) Dostal, L. A. et al. : Teratology. 1994；50（6）：387-394（PMID：7778043）
 - 61) Physicians' Desk Reference（PDR）. 2008；：2457
 - 62) Naito T., et al. : J. Hum. Lact. 2015；31（2）：301-306（PMID：25447596）
 - 63) 根本裕之 他：薬理と治療. 1998；26（7）：1147-1164
 - 64) M. Sasaki et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2001；57（1）：85-86（PMID：11372598）
 - 65) 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
 - 66) Tobert, J. A. : Am J Cardiol. 1988；62（15）：28J-34J（PMID：3055921）
 - 67) 濱田潤 他：月刊薬事. 1996；38（3 Suppl.2）：713
 - 68) Hermann, M. et al. : Clin Pharmacol. 2004；Ther 76（4）：388-391（PMID：15470339）
 - 69) 千葉寛：ファルマシア. 1995；31（9）：992
 - 70) Siedlik P. H. et al. : J Clin Pharmacol. 1999；39（5）：501-504（PMID：10234598）
 - 71) Hsyu, Poe-Hirr et al. : Antimicrob agents Chemother. 2001；45（12）：3445-3450（PMID：11709322）
 - 72) Lilja, J. J. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2001；66（2）：118-127（PMID：10460065）
 - 73) Gerber, J. G. et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2005；39（3）：307-312（PMID：15980690）
 - 74) Backman, J. T. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005；78（2）：154-167（PMID：16084850）
 - 75) Heinonen, T. M. et al. : J Cardiovasc Pharmacol Ther. 1996；1（2）：117-122（PMID：10684408）
 - 76) Boyd, R. A. et al. : J Clin Pharmacol. 2000；40（1）：91-98（PMID：10631627）
 - 77) 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. 1997；1：70

- 78) 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. 1997 ; 1 : 49
- 79) 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. 1997 ; 1 : 192
- 80) 植松和子：Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists. 1997 ; 33 (3) : 271
- 81) 副島昭典：日本臨床. 1991 ; 49 (6) : 1310
- 82) 花井順一：診断と治療. 1993 ; 81 (2) : 495
- 83) 中谷矩章：薬のサイエンス. 1999 ; 2 : 48
- 84) Laine K., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1997 ; 43 (1) : 29-33 (PMID : 9056049)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び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。

効能又は効果	用法及び用量
<p>本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。</p> <p>高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者</p> <p>なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。</p> <p>〈アムロジピン〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ○高血圧症 ○狭心症 <p>〈アトルバスタチン〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ○高コレステロール血症 ○家族性高コレステロール血症 	<p>本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、1日1回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。</p> <p>・アムロジピン</p> <p>〈高血圧症〉</p> <p>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。</p> <p>〈狭心症〉</p> <p>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。</p> <p>・アトルバスタチン</p> <p>〈高コレステロール血症〉</p> <p>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。</p> <p>〈家族性高コレステロール血症〉</p> <p>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。</p>

<DailyMed (USA)、2024年2月検索>

国名	米国
会社名	Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc
販売名	CADUET [®] amlodipine besylate and atorvastatin calcium tablet, film coated CADUET [®] amlodipine and atorvastatin tablet, film coated
剤形・規格	(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
<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>CADUET (amlodipine and atorvastatin) is indicated in patients for whom treatment with both amlodipine and atorvastatin is appropriate.</p> <p>Amlodipine</p> <p>1.1 Hypertension</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>	

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.

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.

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.

Amlodipine may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

1.2 Coronary Artery Disease (CAD)

Chronic Stable Angina

Amlodipine is indicated for the symptomatic treatment of chronic stable angina. Amlodipine may be used alone or in combination with other antianginal agents.

Vasospastic Angina (Prinzmetal's or Variant Angina)

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.

Angiographically Documented CAD

In patients with recently documented CAD by angiography and without heart failure or an ejection fraction < 40%, amlodipine is indicated to reduce the risk of hospitalization for angina and to reduce the risk of a coronary revascularization procedure.

Atorvastatin

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.

1.3 Prevention of Cardiovascular Disease (CVD) in Adults

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:

- Reduce the risk of myocardial infarction (MI)
- Reduce the risk of stroke
- Reduce the risk for revascularization procedures and angina

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:

- Reduce the risk of myocardial infarction
- Reduce the risk of stroke

In adult patients with clinically evident coronary heart disease, atorvastatin is indicated to:

- Reduce the risk of non-fatal myocardial infarction
- Reduce the risk of fatal and non-fatal stroke
- Reduce the risk for revascularization procedures
- Reduce the risk of hospitalization for congestive heart failure (CHF)
- Reduce the risk of angina

1.4 Hyperlipidemia

Atorvastatin is indicated:

- 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 (Fredrickson Types IIa and IIb)
- As an adjunct to diet for the treatment of adult patients with elevated serum TG levels (Fredrickson Type IV);
- For the treatment of adult patients with primary dysbetalipoproteinemia (Fredrickson Type III) who do not respond adequately to diet
- 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
- As an adjunct to diet to reduce total-C, LDL-C, and apo B levels in pediatric patients, 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:
 1. LDL-C remains ≥ 190 mg/dL or
 2. LDL-C remains ≥ 160 mg/dL and:
 - there is a positive family history of premature CVD or
 - two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient

1.5 Limitations of Use

Atorvastatin has not been studied in conditions where the major lipoprotein abnormality is elevation of chylomicrons (Fredrickson Types I and V).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

CADUET

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.

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.

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.

Amlodipine

The usual initial antihypertensive oral dose of amlodipine is 5 mg once daily, and the maximum dose is 10 mg once daily.

Pediatric (age > 6 years), small adult, fragile, or elderly patients, or patients with hepatic insufficiency may be started on 2.5 mg once daily and this dose may be used when adding amlodipine to other antihypertensive therapy.

Adjust dosage according to blood pressure goals. In general, wait 7 to 14 days between titration steps. Titration may proceed more rapidly, however, if clinically warranted, provided the patient is assessed frequently.

Angina: The recommended dose of amlodipine for chronic stable or vasospastic angina is 5–10 mg, with the lower dose suggested in the elderly and in patients with hepatic insufficiency. Most patients will require 10 mg for adequate effect.

Coronary Artery Disease: The recommended dose range of amlodipine for patients with CAD is 5–10 mg once daily. In clinical studies, the majority of patients required 10 mg.

Pediatrics: The effective antihypertensive oral dose of amlodipine in pediatric patients ages 6–17 years is 2.5 mg to 5 mg once daily. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in pediatric patients.

Atorvastatin (Hyperlipidemia)

Hyperlipidemia and Mixed Dyslipidemia: The recommended starting dose of atorvastatin is 10 or 20 mg once daily. Patients who require a large reduction in LDL-C (more than 45%) may be started at 40 mg once daily. The dosage range of atorvastatin is 10 to 80 mg once daily. Atorvastatin can be administered as a single dose at any time of the day, with or without food. The starting dose and maintenance doses of atorvastatin should be individualized according to patient characteristics such as goal of therapy and response. After initiation and/or upon titration of atorvastatin, lipid levels should be analyzed within 2 to 4 weeks and dosage adjusted accordingly.

Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The dosage range of atorvastatin in patients with HoFH is 10 to 80 mg daily. Atorvastatin should be used as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) in these patients or if such treatments are unavailable.

Concomitant Lipid-Lowering Therapy: Atorvastatin may be used with bile acid resins. Monitor for signs of myopathy in patients receiving the combination of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and fibrates.

Patients with Renal Impairment: Renal disease does not affect the plasma concentrations nor LDL-C reduction of atorvastatin; thus, dosage adjustment in patients with renal dysfunction is not necessary.

Use with Cyclosporine, Clarithromycin, Itraconazole, Letemovir, or Certain Protease Inhibitors: In patients taking cyclosporine or the human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor tipranavir plus ritonavir or the hepatitis C virus (HCV) protease inhibitor glecaprevir plus pibrentasvir, or letemovir when co-administered with cyclosporine, therapy with atorvastatin should be avoided. In patients with HIV taking lopinavir plus ritonavir, use the lowest dose necessary of atorvastatin. In patients taking clarithromycin, itraconazole, elbasvir plus grazoprevir, or in patients with HIV taking a combination of saquinavir plus ritonavir, darunavir plus ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir plus ritonavir, or letemovir therapy with atorvastatin should be limited to 20 mg, and appropriate clinical assessment is recommended to ensure that the lowest dose necessary of atorvastatin is used. In patients taking the HIV protease inhibitor nelfinavir therapy with atorvastatin should be limited to 40 mg.

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Pediatric Patients (10 Years to 17 Years of Age): The recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg/day; the usual dose range is 10 to 20 mg orally once daily. Doses should be individualized according to the recommended goal of therapy. Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	amlodipine / atorvastatin	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

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. Accompanying texts should be consulted for further details.

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。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

アマレット配合錠1番「日医工」

アマレット配合錠1番「日医工」は、アマレット配合錠4番「日医工」と組成（成分、添加物）及び組成比率が同一であることから、アマレット配合錠4番「日医工」の粉砕物の安定性試験の結果をご参照ください。

アマレット配合錠2番「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃、25℃・60%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色粉末であり、純度及び含量は規格内であった。25℃・60%RH・120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色粉末であり、1 カ月後表面が微黄白色、3 カ月後表面が淡黄色であった。純度は 3 カ月後規格外であった。含量はアムロジピンで 1 カ月後規格外、アトルバスタチンで 3 カ月後規格外であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

● 粉砕物 25℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 カ月	3 カ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	97.3	96.7	96.0
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	98.2	97.6	97.4

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29；0.5%以下、②RRT 約 1.18；0.2%以下、③RRT 約 1.25；0.2%以下、

④RRT 約 1.40；0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下、⑥総類縁物質；1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 25°C・60%RH [遮光・シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	97.3	96.3	96.2
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	98.2	97.2	97.7

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 25°C・60%RH 曝光量 120 万 Lx・hr [1000Lx・シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	表面が微黄白色	表面が淡黄白色
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	不適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	97.3	90.8	85.4
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	98.2	95.7	93.3

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

アマレット配合錠3番「日医工」

粉碎物の安定性を 25℃、25℃・60%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色粉末であり、純度は規格内であった。含量はアムロジピンで 1 ヶ月後規格外であった。25℃・60%RH・120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色粉末であり、1 ヶ月後表面が微黄白色、3 ヶ月後表面が黄白色であった。純度は 1 ヶ月後規格外であった。含量は 1 ヶ月後規格外であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

● 粉碎物 25℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	95.3	94.2	93.8
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	97.0	96.4	96.1

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

● 粉碎物 25℃・60%RH [遮光・シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	95.3	94.6	94.0
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	97.0	96.9	96.5

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

● 粉砕物 25°C・60%RH 曝光量 120 万 Lx・hr [1000Lx・シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	表面が微黄白色	表面が微黄色
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	不適合	不適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	95.3	90.5	85.0
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	97.0	94.4	90.7

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

アマルエット配合錠 4 番「日医工」

粉砕物の安定性を 25°C、25°C・60%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。25°C・60%RH・120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、1 ヶ月後表面が微黄白色、3 ヶ月後表面が淡黄色であった。純度は 3 ヶ月後規格外であった。含量はアムロジピンで 1 ヶ月後規格外、アトルバスタチンで 3 ヶ月後規格外であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

● 粉砕物 25°C [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	95.9	95.9	95.3
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	98.2	98.5	97.7

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 25℃・60%RH [遮光・シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}	白色粉末 ^{※1}
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	95.9	95.2	95.1
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	98.2	97.6	97.6

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 25℃・60%RH 曝光量 120 万 Lx・hr [1000Lx・シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3	PV0423	白色粉末 ^{※1}	表面が微黄白色	表面が淡黄色
純度試験 (HPLC) n=1 <※2>	PV0423	適合	適合	不適合
含量 (%) ^{※3} n=3 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0423	95.9	92.1	86.8
含量 (%) ^{※3} n=3 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0423	98.2	96.7	93.6

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下、②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下、③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下、

④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下、⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下、⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

変化あり：太字

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

アマレット配合錠1番「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アマレット配合錠1番「日医工」	5分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

アマレット配合錠2番「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アマレット配合錠2番「日医工」	5分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

アマレット配合錠 3 番「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アマレット配合錠 3 番「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

アマレット配合錠 4 番「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
アマレット配合錠 4 番「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

該当資料なし