

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「TCK」

アマルエット®配合錠2番「TCK」

アマルエット®配合錠3番「TCK」

アマルエット®配合錠4番「TCK」

AMALUET Combination Tablets「TCK」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	配合錠1番：1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）含有する。 配合錠2番：1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）含有する。 配合錠3番：1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）6.94mg（アムロジピンとして5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）含有する。 配合錠4番：1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）6.94mg（アムロジピンとして5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）含有する。
一般名	和名：アムロジピンベシル酸塩（JAN）、アトルバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Amlodipine Besilate（JAN）、Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年8月17日 薬価基準収載年月日：2015年12月11日 販売開始年月日：2018年5月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 辰巳化学株式会社 販売元 日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室  ：0120-893-170 FAX番号：0120-893-172 医療関係者向けホームページ https://medical.nihon-generic.co.jp/

本IFは2024年2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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<http://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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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	8.	トランスポーターに関する情報	51
1.	開発の経緯	1	9.	透析等による除去率	51
2.	製品の治療学的特性	1	10.	特定の背景を有する患者	51
3.	製品の製剤学的特性	1	11.	その他	51
4.	適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	52
5.	承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1.	警告内容とその理由	52
6.	RMP の概要	1	2.	禁忌内容とその理由	52
II.	名称に関する項目	2	3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	52
1.	販売名	2	4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	52
2.	一般名	2	5.	重要な基本的注意とその理由	52
3.	構造式又は示性式	2	6.	特定の背景を有する患者に関する注意	53
4.	分子式及び分子量	3	7.	相互作用	55
5.	化学名（命名法）又は本質	3	8.	副作用	60
6.	慣用名、別名、略号、記号番号	3	9.	臨床検査結果に及ぼす影響	63
III.	有効成分に関する項目	4	10.	過量投与	63
1.	物理化学的性質	4	11.	適用上の注意	64
2.	有効成分の各種条件下における安定性	4	12.	その他の注意	64
3.	有効成分の確認試験法、定量法	5	IX.	非臨床試験に関する項目	65
IV.	製剤に関する項目	6	1.	薬理試験	65
1.	剤形	6	2.	毒性試験	65
2.	製剤の組成	7	X.	管理的事項に関する項目	66
3.	添付溶解液の組成及び容量	8	1.	規制区分	66
4.	力価	8	2.	有効期間	66
5.	混入する可能性のある夾雑物	8	3.	包装状態での貯法	66
6.	製剤の各種条件下における安定性	8	4.	取扱い上の注意	66
7.	調製法及び溶解後の安定性	21	5.	患者向け資材	66
8.	他剤との配合変化（物理化学的変化）	21	6.	同一成分・同効薬	66
9.	溶出性	22	7.	国際誕生年月日	66
10.	容器・包装	40	8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準取載年月日、販売開始年月日	67
11.	別途提供される資材類	40	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	67
12.	その他	40	10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	67
V.	治療に関する項目	41	11.	再審査期間	67
1.	効能又は効果	41	12.	投薬期間制限に関する情報	67
2.	効能又は効果に関連する注意	41	13.	各種コード	67
3.	用法及び用量	42	14.	保険給付上の注意	67
4.	用法及び用量に関連する注意	42	XI.	文献	68
5.	臨床成績	43	1.	引用文献	68
VI.	薬効薬理に関する項目	44	2.	その他の参考文献	68
1.	薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	44	XII.	参考資料	69
2.	薬理作用	44	1.	主な外国での発売状況	69
VII.	薬物動態に関する項目	45	2.	海外における臨床支援情報	69
1.	血中濃度の推移	45	XIII.	備考	70
2.	薬物速度論的パラメータ	49	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	70
3.	母集団（ポピュレーション）解析	50	2.	その他の関連資料	74
4.	吸収	50			
5.	分布	50			
6.	代謝	50			
7.	排泄	51			

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アマロエット配合錠 1 番「TCK」／配合錠 2 番「TCK」／配合錠 3 番「TCK」／配合錠 4 番「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（2005 年 3 月 31 日）に基づき、承認申請し、2015 年 8 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

本剤は、アムロジピンベシル酸塩（日局）及びアトルバスタチンカルシウム水和物（日局）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。

主な副作用として肝機能障害、頭痛、眩暈・ふらつき、動悸がある。重大な副作用として、アムロジピンでは劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロック、横紋筋融解症が、アトルバスタチンでは横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、過敏症、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、高血糖、糖尿病、間質性肺炎、重症筋無力症があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	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「TCK」

アマルエット配合錠 2 番「TCK」

アマルエット配合錠 3 番「TCK」

アマルエット配合錠 4 番「TCK」

(2) 洋名：AMALUET Combination Tablets 1Ban「TCK」

AMALUET Combination Tablets 2Ban「TCK」

AMALUET Combination Tablets 3Ban「TCK」

AMALUET Combination Tablets 4Ban「TCK」

(3) 名称の由来

一般社団法人 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会にて、策定されたジェネリック医薬品配合剤の統一ブランド名称+剤形+含量+屋号等

2. 一般名

(1) 和名：アムロジピンベシル酸塩 (JAN)

アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)

(2) 洋名：Amlodipine Besilate (JAN)

Amlodipine (INN)

Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)

Atorvastatin (INN)

(3) ステム：Ca 拮抗薬、ニフェジピン誘導体：-dipine

高脂血症治療剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-vastatin

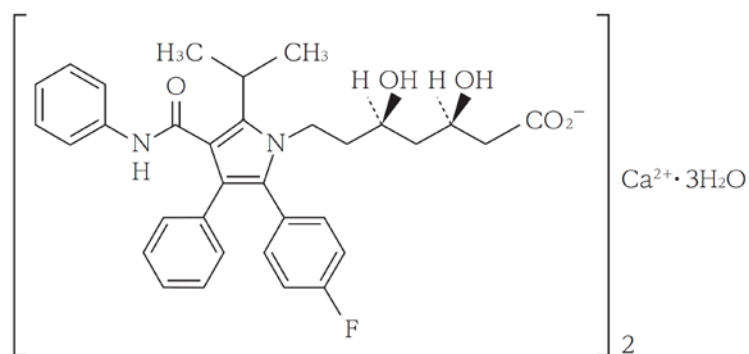
3. 構造式又は示性式

構造式：

●アムロジピンベシル酸塩



●アトルバスタチンカルシウム水和物



4. 分子式及び分子量

●アムロジピンベシル酸塩

分子式： $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

分子量：567.05

●アトルバスタチンカルシウム水和物

分子式： $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$

分子量：1209.39

5. 化学名（命名法）又は本質

●アムロジピンベシル酸塩

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

●アトルバスタチンカルシウム水和物

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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。

光によって徐々に黄白色となる。

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°C (分解)

●アトルバスタチンカルシウム水和物

該当資料なし

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- アムロジピンベシル酸塩

日本薬局方による

- アトルバスタチンカルシウム水和物

日本薬局方による

定量法

- アムロジピンベシル酸塩

日本薬局方による

- アトルバスタチンカルシウム水和物

日本薬局方による













IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調 剤形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
アマレット配合錠 1番「TCK」	 6.1	 2.6	 94.2	白色 フィルム コーティング錠
アマレット配合錠 2番「TCK」	 7.1	 3.0	 141	淡紅色 フィルム コーティング錠
アマレット配合錠 3番「TCK」	 7.1	 3.1	 141	微黄色 フィルム コーティング錠
アマレット配合錠 4番「TCK」	 8.1	 3.1	 187	白色 フィルム コーティング錠

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	有効成分（1錠中）	添加剤
アマレット配合錠1番「TCK」	<p>アムロジピンベシル酸塩（日局）3.47mg （アムロジピンとして2.5mg）</p> <p>アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）5.425mg （アトルバスタチンとして5mg）</p>	<p>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</p>
アマレット配合錠2番「TCK」	<p>アムロジピンベシル酸塩（日局）3.47mg （アムロジピンとして2.5mg）</p> <p>アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）10.85mg （アトルバスタチンとして10mg）</p>	<p>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</p>
アマレット配合錠3番「TCK」	<p>アムロジピンベシル酸塩（日局）6.94mg （アムロジピンとして5mg）</p> <p>アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）5.425mg （アトルバスタチンとして5mg）</p>	<p>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</p>

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
アマレット配合錠4番「TCK」	アムロジピンベシル酸塩（日局）6.94mg （アムロジピンとして5mg） アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）10.85mg （アトルバスタチンとして10mg）	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

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

試験項目及び規格

試験項目	規 格
性状	1 番及び 4 番：白色のフィルムコーティング錠 2 番：淡紅色のフィルムコーティング錠 3 番：微黄色のフィルムコーティング錠
確認試験	液体クロマトグラフィー 規格：試料溶液及び標準溶液のアムロジピン及びアトルバスタチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの紫外可視吸収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

試験項目	規 格
純度試験	アトルバスタチンに対する相対保持時間約 1.18、相対保持時間約 1.25 及び相対保持時間約 1.40 のピークの量はそれぞれ 0.2%以下、相対保持時間約 1.29 のピークの量は 0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は 0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は 1.5%以下である
製剤均一性 (含量均一性)	判定値は 15.0%を超えない
溶出性	<p>1 番</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アムロジピンベシル酸塩 30 分間の溶出率は 75%以上である (パドル法、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、50rpm) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 45 分間の溶出率は 70%以上である (パドル法、水、50rpm) <p>2 番</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アムロジピンベシル酸塩 45 分間の溶出率は 70%以上である (パドル法、水、50rpm) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 15 分間の溶出率は 70%以上である (パドル法、水、50rpm) <p>3 番</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アムロジピンベシル酸塩 45 分間の溶出率は 70%以上である (パドル法、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、50rpm) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 30 分間の溶出率は 70%以上である (パドル法、溶出試験第 1 液、50rpm) <p>4 番</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アムロジピンベシル酸塩 60 分間の溶出率は 70%以上である (パドル法、pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、50rpm) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 30 分間の溶出率は 70%以上である (パドル法、溶出試験第 1 液、50rpm)
定量	表示量の 95.0~105.0%を含む

●アマレット配合錠1番「TCK」¹⁾

<加速試験>

保管条件：40±1°C、75±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋+乾燥剤）

試験結果：

		開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状		白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合			適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	適合			適合
	※2	適合			適合
溶出性	※1	適合			適合
	※2	適合			適合
定量 (%)	※1	99.9	99.8	98.6	99.2
		100.1	99.8	98.8	99.6
		99.8	99.2	98.5	99.3
	※2	100.4	100.8	100.1	100.9
		101.0	100.7	100.4	101.3
		100.8	100.2	100.2	101.4

1ロット n=3 3ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<長期保存試験>

保管条件：25±2°C、60±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋+乾燥剤）

試験結果：

		開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後
性状		白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合			
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	適合			
	※2	適合			
溶出性	※1	適合			
	※2	適合			
定量 (%)	※1	99.9	99.3	98.3	99.7
		100.1	99.7	98.6	100.2
		99.8	99.2	98.5	99.9
	※2	100.4	100.3	100.1	100.4
		101.0	100.7	100.9	101.1
		100.8	100.7	100.7	101.1

		12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後
性状		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		/		適合	/	
純度試験				適合		
製剤均一性	※1	/		適合	/	
	※2			適合		
溶出性	※1	/		/		適合
	※2					適合
定量 (%)	※1	99.5	98.4	100.6	99.3	99.3
		100.0	98.8	100.2	99.9	99.9
		99.6	98.6	99.7	99.5	99.4
	※2	100.6	100.9	100.4	100.2	99.9
		100.9	101.8	101.0	101.0	100.6
		101.0	101.6	100.8	100.8	100.3

1 ロット n=3 3 ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

●アマルエット配合錠 2 番「TCK」²⁾

<加速試験>

保管条件：40±1°C、75±5%RH

包装形態：PTP 包装 (PTP+アルミ袋+乾燥剤)

試験結果：

		開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状		淡紅色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合	/		適合
純度試験		適合			適合
製剤均一性	※1	適合	/		適合
	※2	適合			適合
溶出性	※1	適合	/		適合
	※2	適合			適合
定量 (%)	※1	100.9	100.0	99.6	99.5
		100.7	100.3	99.5	99.2
		100.2	99.8	99.2	99.1
	※2	101.4	100.7	100.3	101.2
		101.2	101.1	100.5	101.0
		101.0	100.8	100.6	100.9

1 ロット n=3 3 ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<長期保存試験>

保管条件：25±2°C、60±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋+乾燥剤）

試験結果：

		開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後
性状		淡紅色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合			
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	適合			
	※2	適合			
溶出性	※1	適合			
	※2	適合			
定量 (%)	※1	100.9	98.8	101.3	99.6
		100.7	98.7	101.2	99.6
		100.2	98.1	100.8	99.1
	※2	101.4	100.8	101.7	100.3
		101.2	100.6	101.7	100.3
		101.0	100.4	101.7	100.1

		12カ月後	18カ月後	24カ月後	30カ月後	36カ月後
性状		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験				適合		適合
純度試験		適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1			適合		適合
	※2			適合		適合
溶出性	※1				適合	適合
	※2				適合	適合
定量 (%)	※1	99.6	99.2	99.5	100.1	99.5
		99.3	100.6	99.3	100.5	99.6
		99.9	99.1	98.7	99.6	99.0
	※2	101.1	100.8	101.5	101.4	100.6
		99.8	101.6	101.1	101.7	100.7
		101.4	101.0	100.9	101.1	100.4

1ロット n=3 3ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

●アマレット配合錠3番「TCK」³⁾

<加速試験>

保管条件：40±1°C、75±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋+乾燥剤）

試験結果：

		開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状		微黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合			適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	適合			適合
	※2	適合			適合
溶出性	※1	適合			適合
	※2	適合			適合
定量 (%)	※1	100.3	99.8	99.5	99.1
		99.6	99.0	99.3	98.6
		99.5	98.7	99.0	98.4
	※2	101.7	101.1	101.2	98.5
		102.1	101.3	101.3	99.1
		102.2	101.2	101.4	99.1

1ロット n=3 3ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<長期保存試験>

保管条件：25±2°C、60±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋+乾燥剤）

試験結果：

		開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後
性状		微黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合			
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	適合			
	※2	適合			
溶出性	※1	適合			
	※2	適合			
定量 (%)	※1	100.3	98.4	100.2	100.2
		99.6	97.8	99.0	99.5
		99.5	97.1	99.6	99.5
	※2	101.7	101.4	101.7	101.7
		102.1	101.2	100.6	102.0
		102.2	100.8	102.2	101.3

		12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後
性状		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		/		適合	/	
純度試験		適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	/		適合	/	
	※2	/		適合	/	
溶出性	※1	/		/		適合
	※2	/		/		適合
定量 (%)	※1	100.2	100.5	100.1	99.6	100.0
		99.4	100.0	99.6	99.2	99.6
		99.2	100.1	99.5	98.4	99.3
	※2	101.2	102.4	101.8	101.6	100.9
		101.2	102.7	101.8	102.0	101.2
		102.0	102.3	101.7	101.2	101.3

1 ロット n=3 3 ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

●アマルエット配合錠 4 番「TCK」⁴⁾

<加速試験>

保管条件：40±1°C、75±5%RH

包装形態：PTP 包装 (PTP+アルミ袋+乾燥剤)

試験結果：

		開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状		白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合	/		適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	適合	/		適合
	※2	適合	/		適合
溶出性	※1	適合	/		適合
	※2	適合	/		適合
定量 (%)	※1	98.9	98.8	99.4	100.1
		100.9	100.6	99.9	100.2
		101.1	100.2	99.3	99.9
	※2	101.0	101.6	100.2	101.2
		100.5	100.5	100.7	101.2
		100.8	100.4	100.5	101.1

1 ロット n=3 3 ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<長期保存試験>

保管条件：25±2°C、60±5%RH

包装形態：PTP包装（PTP+アルミ袋+乾燥剤）

試験結果：

		開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後
性状		白色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験		適合			
純度試験		適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1	適合			
	※2	適合			
溶出性	※1	適合			
	※2	適合			
定量 (%)	※1	98.9	100.0	100.3	98.9
		100.9	100.4	100.6	99.1
		101.1	100.1	100.4	99.0
	※2	101.0	100.8	101.2	99.6
		100.5	101.3	101.6	99.7
		100.8	101.3	101.7	100.2

		12カ月後	18カ月後	24カ月後	30カ月後	36カ月後
性状		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験				適合		適合
純度試験		適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性	※1			適合		適合
	※2			適合		適合
溶出性	※1				適合	適合
	※2				適合	適合
定量 (%)	※1	99.6	100.1	99.4	99.3	100.8
		100.1	100.2	99.7	99.8	101.1
		99.6	99.9	99.0	99.4	100.7
	※2	101.5	101.4	100.5	100.9	101.0
		101.3	101.5	100.8	101.4	101.4
		101.1	101.5	100.5	101.2	101.2

1ロット n=3 3ロット

※1：アムロジピンベシル酸塩、※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<無包装下の安定性>

平成 11 年 8 月 20 日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」
（日本病院薬剤師会）を参考に、無包装状態の試験を行った。

●アマレット配合錠 1 番「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 箇月	3 箇月
温度 40℃ 遮光 気密容器	性状	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	変化なし	変化なし
	硬度 (N)	20N 以上 (参考)	136.1	133.7	135.0
	溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 30 分間、75%以上 (最小値～最大値)	79～86	82～90	86～89
		アトルバスタチン Ca 水和物 45 分間、70%以上 (最小値～最大値)	77～83	74～82	74～83
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.6	99.5	98.9
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	100.2	101.0	98.8
湿度 25℃ 75%RH 遮光 開放	性状	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	変化なし	変化なし
	硬度 (N)	20N 以上 (参考)	136.1	80.5	78.6
	溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 30 分間、75%以上 (最小値～最大値)	79～86	77～83	77～82
		アトルバスタチン Ca 水和物 45 分間、70%以上 (最小値～最大値)	77～83	73～79	73～82
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.6	99.5	98.4
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	100.2	101.8	99.1

保存条件	試験項目	規格	結果			
			開始時	30万 lx・hr	60万 lx・hr	
光	室温保存 光照射 シャーレ + サランラップ	性状	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	変化なし	変化なし
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	136.1	121.5	102.4
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 30分間、75%以上 (最小値～最大値)	79～86	78～89	77～84
			アトルバスタチン Ca 水和物 45分間、70%以上 (最小値～最大値)	77～83	74～83	77～81
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.6	99.4	98.5
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	100.2	101.3	101.3

●アマルエット配合錠 2 番「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果			
			開始時	1 箇月	3 箇月	
温度	40℃ 遮光 気密容器	性状	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	変化なし	変化なし
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	135.3	132.1	129.4
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 45分間、70%以上 (最小値～最大値)	79～82	78～79	75～83
			アトルバスタチン Ca 水和物 15分間、70%以上 (最小値～最大値)	75～83	83～86	79～82
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	100.0	99.1	99.0
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	99.8	100.8	98.3

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	1 箇月	3 箇月
湿度	25°C 75%RH 遮光 開放	性状	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	変化なし	変化なし
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	135.3	77.3	76.0
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 45 分間、70%以上 (最小値～最大値)	79～82	74～77	79～84
			アトルバスタチン Ca 水和物 15 分間、70%以上 (最小値～最大値)	75～83	79～92	74～85
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	100.0	98.9	98.8
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	99.8	101.2	99.2

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr
光	室温保存 光照射 シャーレ + サランラップ	性状	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	変化なし	淡紅色のフィルム コーティング錠 (わずかに退色)
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	135.3	112.3	112.8
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 45 分間、70%以上 (最小値～最大値)	79～82	74～78	72～82
			アトルバスタチン Ca 水和物 15 分間、70%以上 (最小値～最大値)	75～83	79～83	81～85
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	100.0	98.8	98.4
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	99.8	101.3	101.1

●アマレット配合錠3番「TCK」

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	1 箇月	3 箇月
温度	40°C 遮光 気密容器	性状	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	変化なし	変化なし
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	153.8	155.1	154.5
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 45 分間、70%以上 (最小値～最大値)	79～86	78～86	83～86
			アトルバスタチン Ca 水和物 30 分間、70%以上 (最小値～最大値)	82～85	83～85	87～88
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.5	99.8	99.7
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	101.2	100.5	100.2
湿度	25°C 75%RH 遮光 開放	性状	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	変化なし	変化なし
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	153.8	88.5	86.4
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 45 分間、70%以上 (最小値～最大値)	79～86	77～80	71～82
			アトルバスタチン Ca 水和物 30 分間、70%以上 (最小値～最大値)	82～85	81～85	86～90
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.5	99.5	99.3
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	101.2	100.5	100.5

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	30万 lx・hr	60万 lx・hr
光 室温保存 光照射 シャーレ + サランラップ	性状	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 (わずかに退色)	微黄色のフィルム コーティング錠 (わずかに退色)
	硬度 (N)	20N 以上 (参考)	153.8	118.9	119.2
	溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 45分間、70%以上 (最小値～最大値)	79～86	78～84	77～83
		アトルバスタチン Ca 水和物 30分間、70%以上 (最小値～最大値)	82～85	83～84	83～89
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.5	99.5	99.1
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	101.2	100.6	100.2

●アマルエット配合錠 4 番「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 箇月	3 箇月
温度 40℃ 遮光 気密容器	性状	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	変化なし	変化なし
	硬度 (N)	20N 以上 (参考)	167.8	167.2	167.9
	溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 60分間、70%以上 (最小値～最大値)	77～92	79～90	84～88
		アトルバスタチン Ca 水和物 30分間、70%以上 (最小値～最大値)	80～84	81～86	82～86
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.4	99.8	99.9
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	99.8	100.2	99.0

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	1 箇月	3 箇月
湿度	25°C 75%RH 遮光 開放	性状	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	変化なし	変化なし
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	167.8	103.3	102.3
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 60 分間、70%以上 (最小値～最大値)	77～92	77～86	72～81
			アトルバスタチン Ca 水和物 30 分間、70%以上 (最小値～最大値)	80～84	82～86	82～84
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.4	99.8	99.6
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	99.8	100.7	99.9

保存条件		試験項目	規格	結果		
				開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr
光	室温保存 光照射 シャーレ + サララップ	性状	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	変化なし	変化なし
		硬度 (N)	20N 以上 (参考)	167.8	156.5	151.3
		溶出性 (%)	アムロジピンベシル酸塩 60 分間、70%以上 (最小値～最大値)	77～92	74～87	75～87
			アトルバスタチン Ca 水和物 30 分間、70%以上 (最小値～最大値)	80～84	81～83	81～84
		定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	99.4	99.5	99.2
			アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%～105.0%	99.8	100.2	100.3

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）

該当資料なし

9. 溶出性

< 溶出挙動における同等性及び類似性 >

●アマルエット配合錠 1 番「TCK」⁵⁾

アマルエット配合錠 1 番「TCK」(試験製剤)は、「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(薬食審査発 0229 第 10 号、2012 年 2 月 29 日)」に基づき、アマルエット配合錠 4 番「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた。

結果

●アムロジピンベシル酸塩

平均溶出率

○pH 1.2 (毎分 50 回転)、pH 5.0 (毎分 100 回転)

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

○pH 5.0 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点(15 分^{注)}及び 90 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。

○pH 6.8 (毎分 50 回転)、水 (毎分 50 回転)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点(15 分^{注)})、及び規定された試験時間(360 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあった。

注) 比較時点が 15 分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行った。

個々の溶出率

○pH 1.2 (毎分 50 回転)、pH 5.0 (毎分 50 回転、毎分 100 回転)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがなかった。

○pH 6.8 (毎分 50 回転)、水 (毎分 50 回転)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがなかった。

アムロジピンベシル酸塩

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		結果
			アマルエット配合錠 4番「TCK」	アマルエット配合錠 1番「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	98.2	100.3	範囲内
pH 5.0	50 回転/分	15	72.9	81.2	範囲内
		90	86.2	94.3	範囲内
pH 6.8	50 回転/分	15	68.4	73.4	範囲内
		360	76.4	82.7	範囲内
水	50 回転/分	15	72.1	75.4	範囲内
		360	74.0	81.4	範囲内
pH 5.0	100 回転/分	15	100.5	101.7	範囲内

(n=12)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

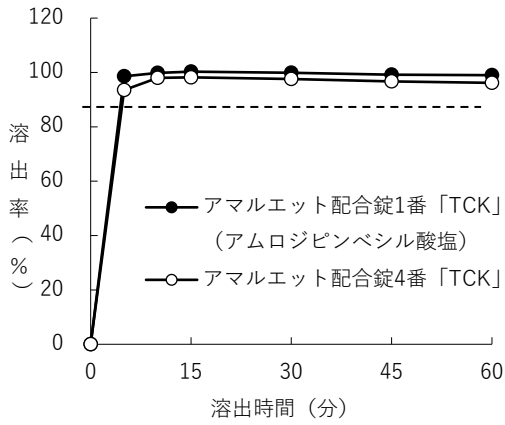
溶出試験条件		最終比較時点 (分)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率			結果
				最小～最大 (%)	±15%を 超える 個数	±25%を 超える 個数	
pH 1.2	50 回転/分	15	100.3	97.8～101.9	0	0	適合
pH5.0	50 回転/分	90	94.3	85.4～100.5	0	0	適合
pH5.0	100 回転/分	15	101.7	98.9～104.6	0	0	適合

(n=12)

溶出試験条件		最終比較時点 (分)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率			結果
				最小～最大 (%)	±12%を 超える 個数	±20%を 超える 個数	
pH 6.8	50 回転/分	360	82.7	73.3～90.1	0	0	適合
水	50 回転/分	360	81.4	78.9～84.9	0	0	適合

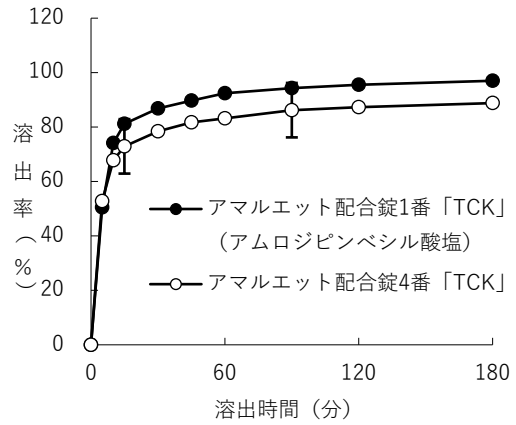
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



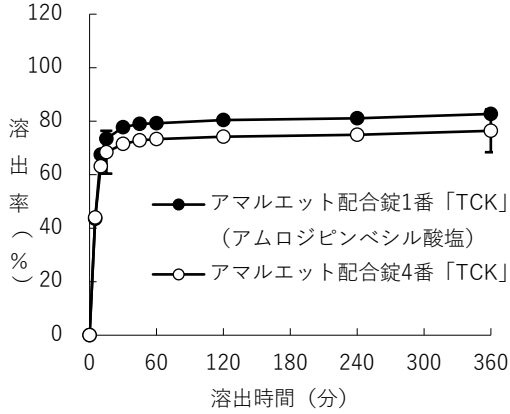
(n=12)

pH 5.0 (毎分 50 回転)



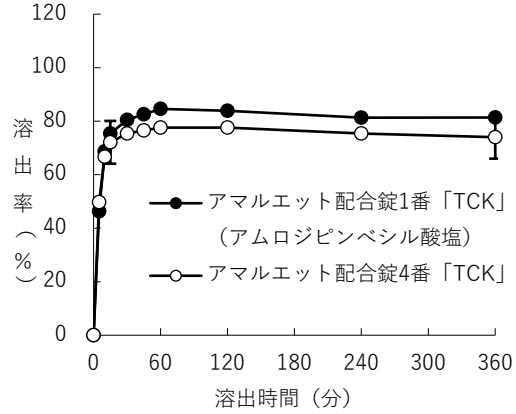
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



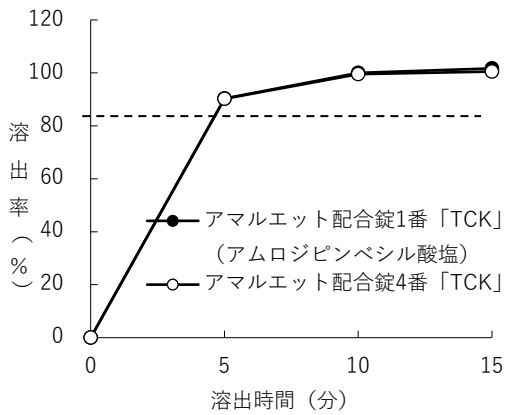
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 5.0 (毎分 100 回転)



(n=12)

--- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 適合範囲

●アトルバスタチンカルシウム水和物

平均溶出率

○pH 1.2 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15 分^{注)} 及び 30 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。

○pH 5.0 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15 分^{注)} 及び 90 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。

○pH 6.8 (毎分 50 回転)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点 (15 分^{注)})、及び規定された試験時間 (360 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあった。

○水 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15 分^{注)} 及び 120 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあった。

○pH 5.0 (毎分 100 回転)

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

注) 比較時点が 15 分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行った。

個々の溶出率

○pH 1.2 (毎分 50 回転)、pH 5.0 (毎分 50 回転、毎分 100 回転)、水 (毎分 50 回転)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがなかった。

○pH 6.8 (毎分 50 回転)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがなかった。

アトルバスタチンカルシウム水和物

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		結果
			アマレット配合錠 4番「TCK」	アマレット配合錠 1番「TCK」	
pH 1.2	50回転/分	15	74.9	83.2	範囲内
		30	86.2	92.0	範囲内
pH 5.0	50回転/分	15	67.4	73.8	範囲内
		90	85.2	92.2	範囲内
pH 6.8	50回転/分	15	66.3	70.9	範囲内
		360	77.3	84.0	範囲内
水	50回転/分	15	73.5	76.9	範囲内
		120	86.6	93.0	範囲内
pH 5.0	100回転/分	15	100.4	99.7	範囲内

(n=12)

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

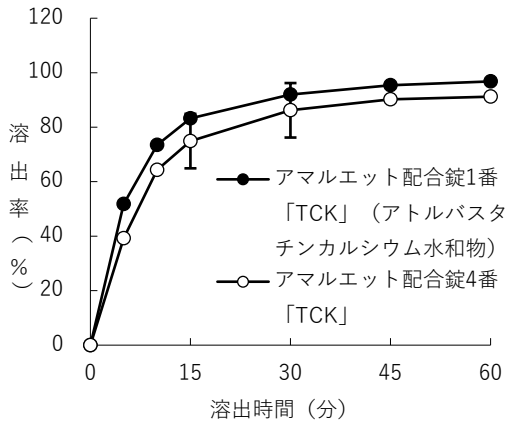
溶出試験条件		最終比較時点 (分)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率			結果
				最小～最大 (%)	±15%を 超える 個数	±25%を 超える 個数	
pH 1.2	50回転/分	30	92.0	89.8～93.6	0	0	適合
pH 5.0	50回転/分	90	92.2	84.1～99.1	0	0	適合
水	50回転/分	120	93.0	86.4～104.0	0	0	適合
pH 5.0	100回転/分	15	99.7	97.4～102.5	0	0	適合

(n=12)

溶出試験条件		最終比較時点 (分)	平均溶出率 (%)	個々の溶出率			結果
				最小～最大 (%)	±12%を 超える 個数	±20%を 超える 個数	
pH 6.8	50回転/分	360	84.0	74.7～91.0	0	0	適合

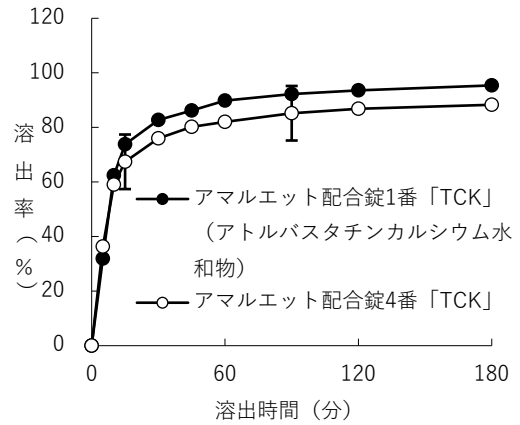
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



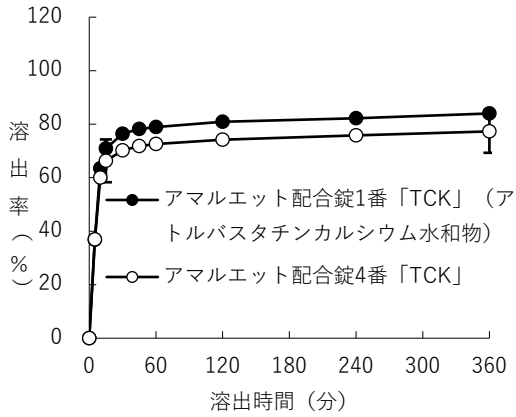
(n=12)

pH 5.0 (毎分 50 回転)



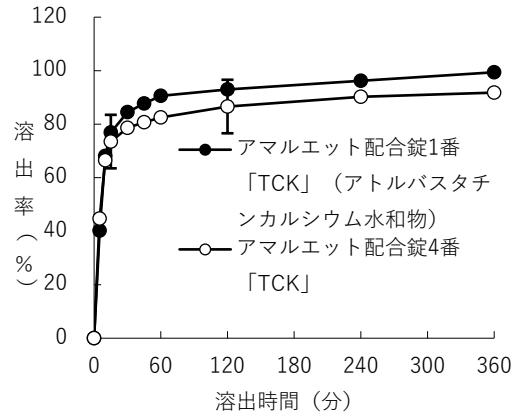
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



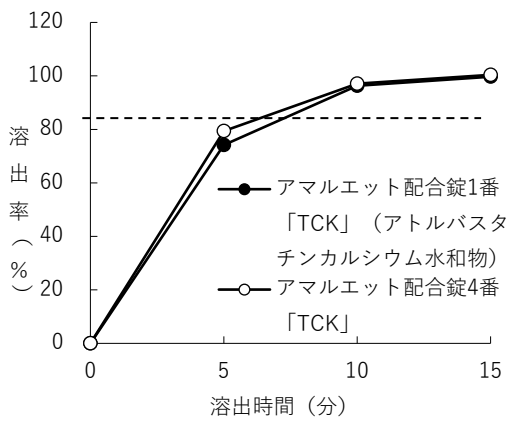
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 5.0 (毎分 100 回転)



(n=12)

--- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 適合範囲

●アマレット配合錠 2 番「TCK」⁶⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号、2012 年 2 月 29 日）に従いアマレット配合錠 2 番「TCK」（試験製剤）とカデュエット配合錠 2 番（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

●アムロジピンベシル酸塩

○pH 1.2（毎分 50 回転）、pH 6.8（毎分 75 回転、毎分 100 回転）

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

○pH 5.0（毎分 50 回転）、水（毎分 50 回転）

標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点（15 分^{注)} 及び 30 分）において、試験製剤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。

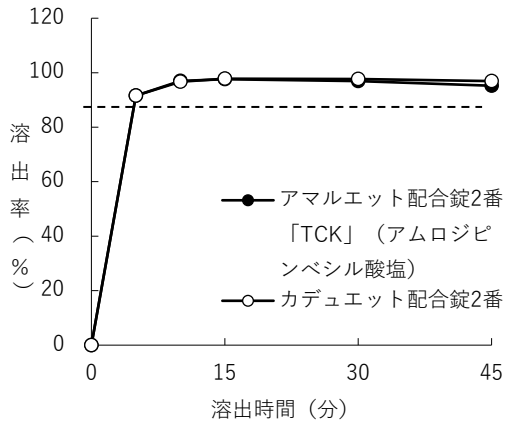
注) 比較時点が 15 分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行った。

アムロジピンベシル酸塩

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カデュエット配合錠 2 番	アマレット配合錠 2 番「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	97.8	97.6	範囲内
pH 5.0	50 回転/分	15	82.1	90.8	範囲内
		30	87.8	94.5	範囲内
pH 6.8	75 回転/分	15	99.7	99.6	範囲内
水	50 回転/分	15	75.7	81.9	範囲内
		30	85.5	83.5	範囲内
pH 6.8	100 回転/分	15	98.6	97.5	範囲内

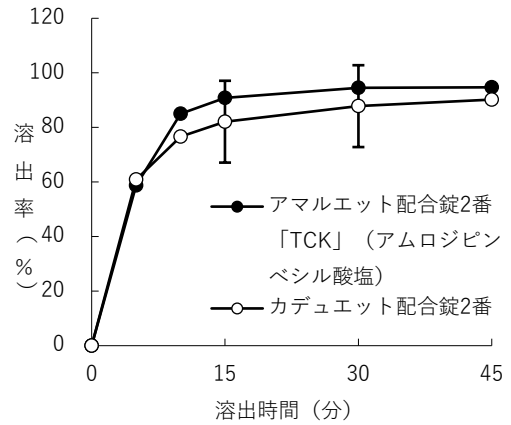
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



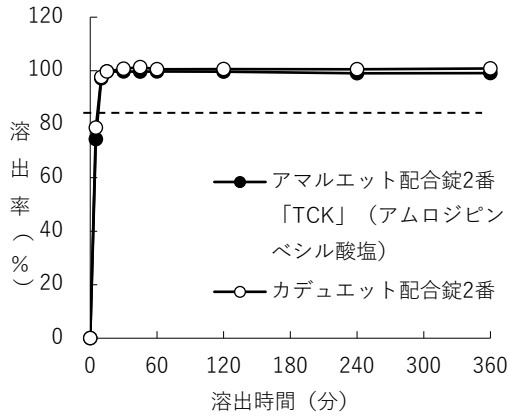
(n=12)

pH 5.0 (毎分 50 回転)



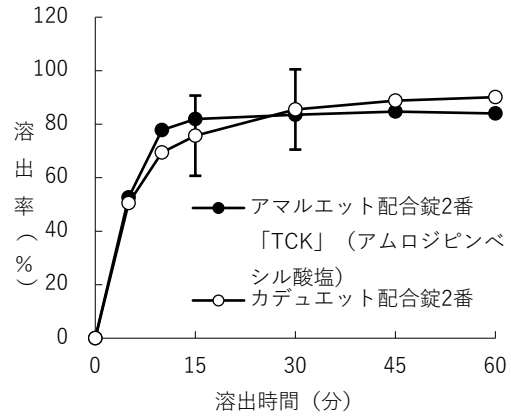
(n=12)

pH 6.8 (毎分 75 回転)



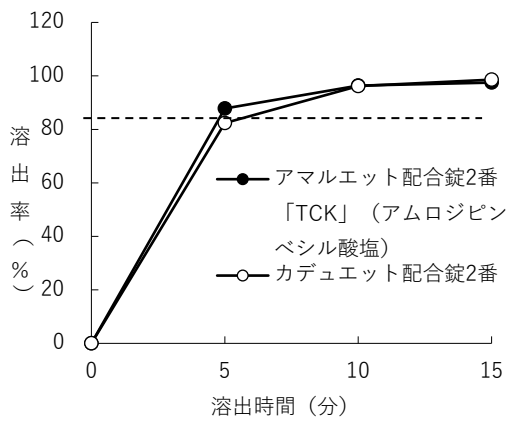
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 6.8 (毎分 100 回転)



(n=12)

--- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 適合範囲

●アトルバスタチンカルシウム水和物

○pH 1.2 (毎分 50 回転)、水 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15^{注)} 分及び 30 分) において、試験製剤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。

○pH 5.0 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15^{注)} 分及び 45 分) において、試験製剤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。

○pH 6.8 (毎分 75 回転)、pH 5.0 (毎分 100 回転)

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

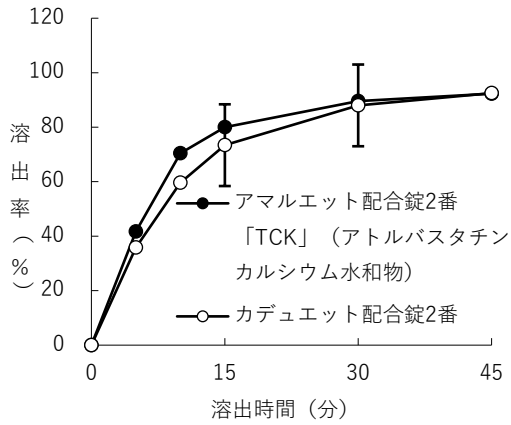
注) 比較時点が 15 分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行った。

アトルバスタチンカルシウム水和物

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カデュエット配合錠 2 番	アマレット配合錠 2 番「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	73.4	80.0	範囲内
		30	88.0	89.6	範囲内
pH 5.0	50 回転/分	15	75.6	89.6	範囲内
		45	85.6	94.2	範囲内
pH 6.8	75 回転/分	15	99.0	104.1	範囲内
水	50 回転/分	15	76.4	88.6	範囲内
		30	89.6	91.1	範囲内
pH 5.0	100 回転/分	15	101.6	102.9	範囲内

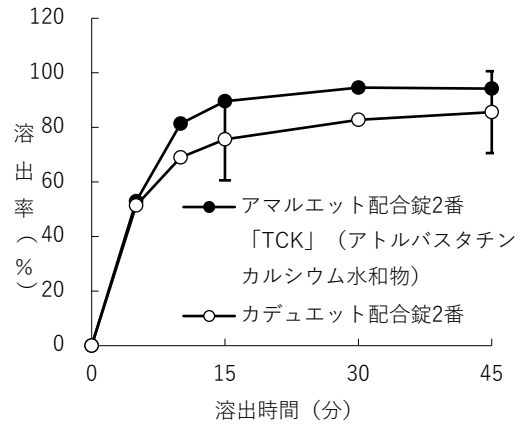
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



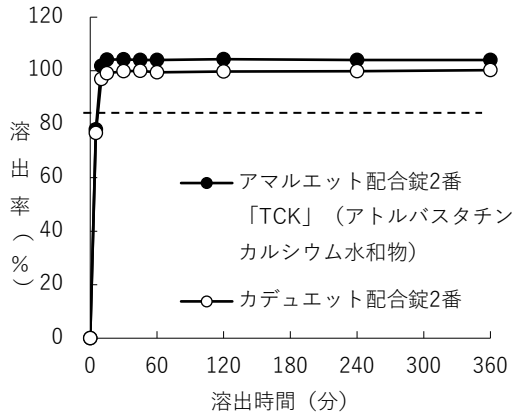
(n=12)

pH 5.0 (毎分 50 回転)



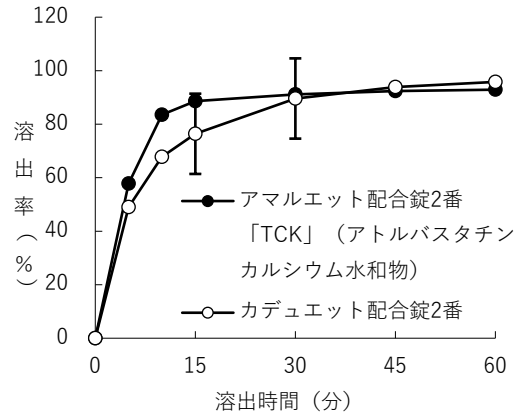
(n=12)

pH 6.8 (毎分 75 回転)



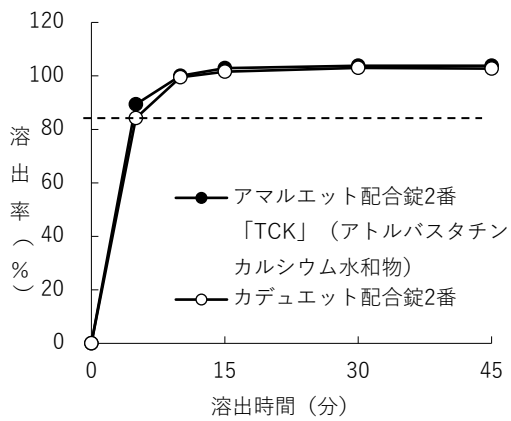
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 5.0 (毎分 100 回転)



(n=12)

--- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 適合範囲

●アマレット配合錠3番「TCK」⁷⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号、2012 年 2 月 29 日）に従いアマレット配合錠3番「TCK」（試験製剤）とカデュエット配合錠3番（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

●アムロジピンベシル酸塩

○pH 1.2（毎分 50 回転）、pH 5.0（毎分 100 回転）

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

○pH 5.0（毎分 50 回転）

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点（5 分及び 240 分）において、試験製剤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。

○pH 6.8（毎分 50 回転）、水（毎分 50 回転）

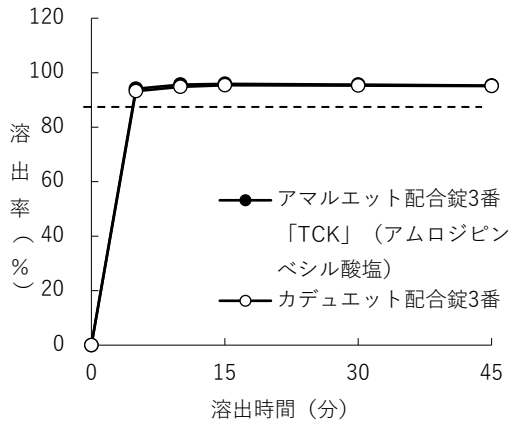
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（5 分）、及び規定された試験時間（360 分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12% の範囲にあった。

アムロジピンベシル酸塩

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カデュエット配合錠 3 番	アマレット配合錠 3 番「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	95.4	95.9	範囲内
pH 5.0	50 回転/分	5	50.2	59.5	範囲内
		240	83.3	91.3	範囲内
pH 6.8	50 回転/分	5	47.8	53.5	範囲内
		360	75.3	85.6	範囲内
水	50 回転/分	5	47.9	51.8	範囲内
		360	72.2	74.5	範囲内
pH 5.0	100 回転/分	15	100.5	100.8	範囲内

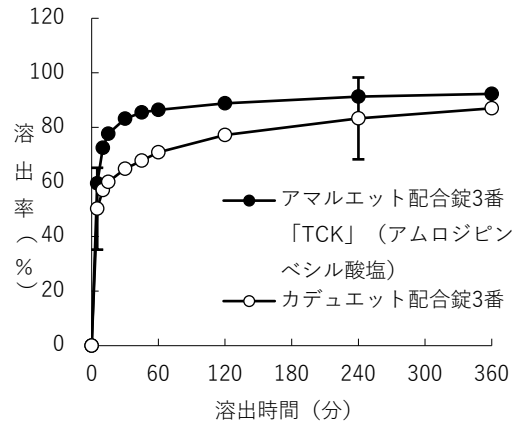
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



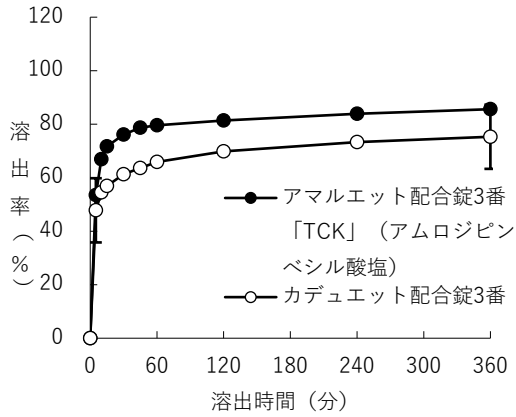
(n=12)

pH 5.0 (毎分 50 回転)



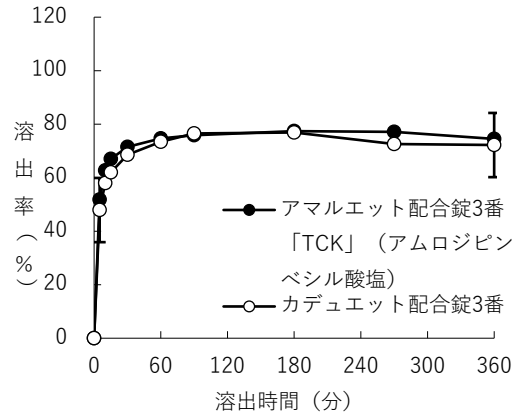
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



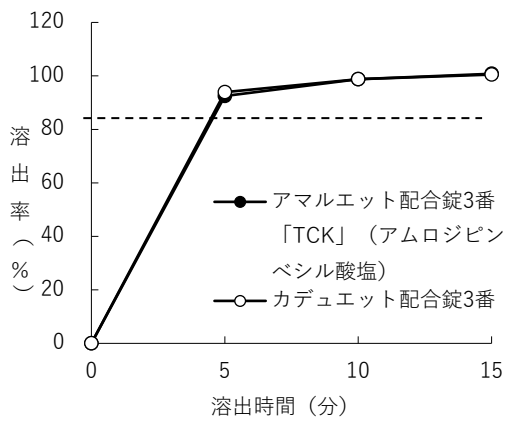
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 5.0 (毎分 100 回転)



(n=12)

--- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 適合範囲

●アトルバスタチンカルシウム水和物

○pH 1.2 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (10 分及び 30 分) において、試験製剤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。

○pH 4.0 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (10 分及び 240 分) において、試験製剤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。

○pH 6.8 (毎分 50 回転)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点 (5 分)、及び規定された試験時間 (360 分) において、試験製剤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 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (5 分及び 270 分) において、試験製剤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。

○pH 4.0 (毎分 100 回転)

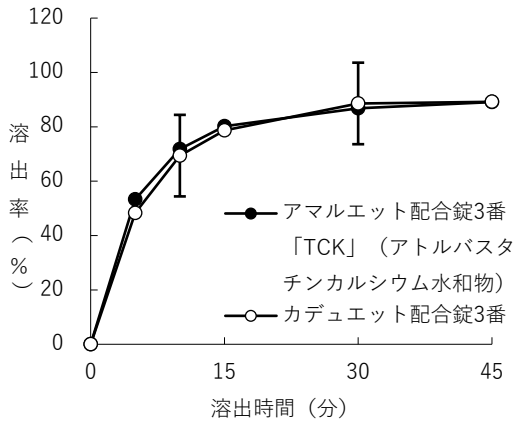
試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

アトルバスタチンカルシウム水和物

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カデュエット配合錠 3 番	アマルエット配合錠 3 番「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	10	69.4	71.8	範囲内
		30	88.6	86.8	範囲内
pH 4.0	50 回転/分	10	42.6	50.1	範囲内
		240	85.8	80.9	範囲内
pH 6.8	50 回転/分	5	39.6	41.5	範囲内
		360	71.5	80.6	範囲内
水	50 回転/分	5	43.2	39.8	範囲内
		270	85.3	84.8	範囲内
pH 4.0	100 回転/分	15	90.5	86.5	範囲内

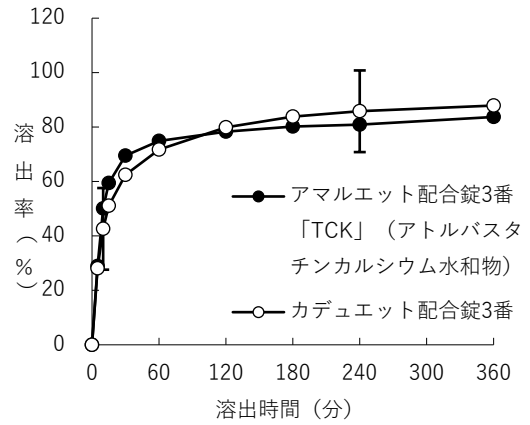
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



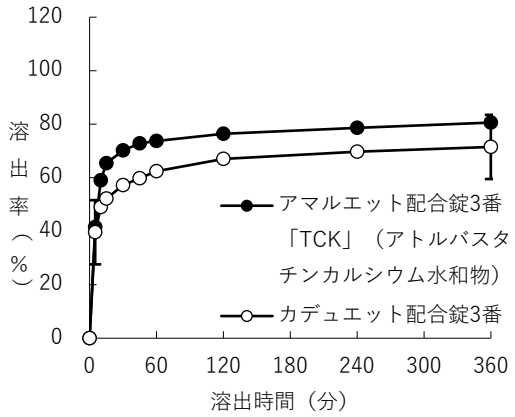
(n=12)

pH 4.0 (毎分 50 回転)



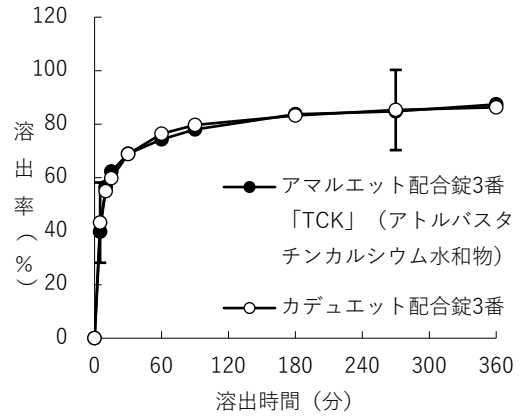
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



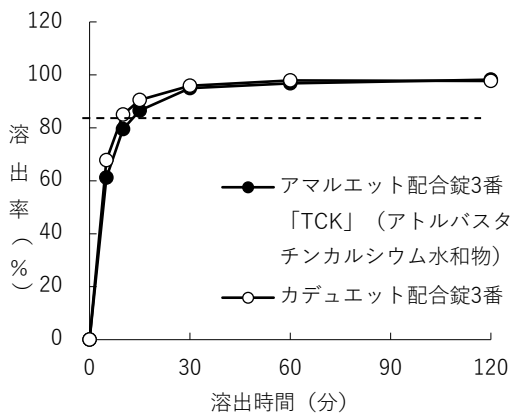
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 4.0 (毎分 100 回転)



(n=12)

--- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 適合範囲

●アマレット配合錠 4 番「TCK」⁸⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号、2012 年 2 月 29 日）に従いアマレット配合錠 4 番「TCK」（試験製剤）とカデュエット配合錠 4 番（標準製剤）との溶出挙動の比較を行った結果、全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

結果

●アムロジピンベシル酸塩

○pH 1.2（毎分 50 回転）、pH 5.0（毎分 100 回転）

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

○pH 5.0（毎分 50 回転）

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点（15^注 分及び 120 分）において、試験製剤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。

○pH 6.8（毎分 50 回転）、水（毎分 50 回転）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点（15 分^注）、及び規定された試験時間（360 分）において、試験製剤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。

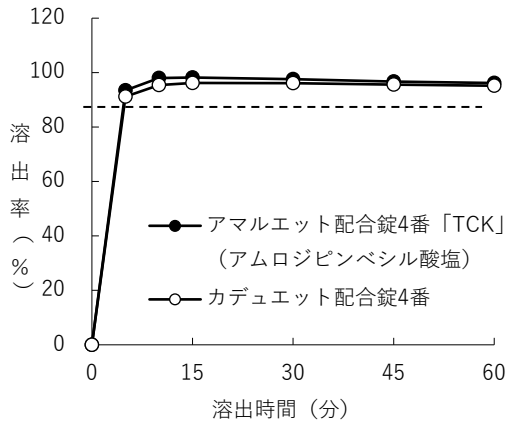
注) 比較時点が 15 分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行った。

アムロジピンベシル酸塩

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カデュエット配合錠 4 番	アマレット配合錠 4 番「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	96.2	98.2	範囲内
pH 5.0	50 回転/分	15	75.6	72.9	範囲内
		120	85.2	87.3	範囲内
pH 6.8	50 回転/分	15	66.1	68.4	範囲内
		360	72.8	76.4	範囲内
水	50 回転/分	15	65.5	72.1	範囲内
		360	77.5	74.0	範囲内
pH 5.0	100 回転/分	15	99.4	100.5	範囲内

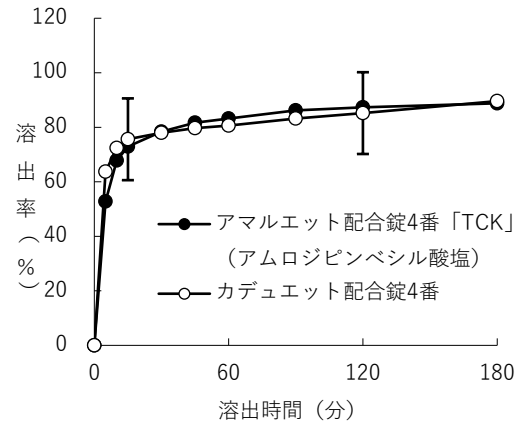
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



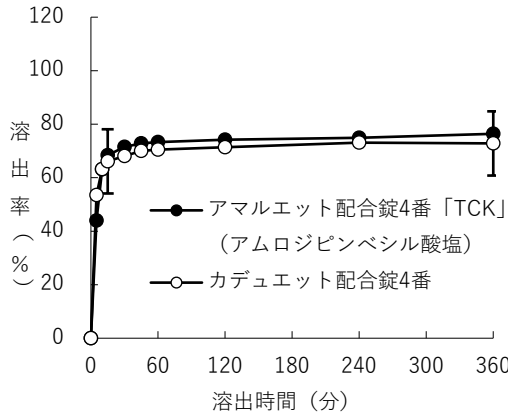
(n=12)

pH 5.0 (毎分 50 回転)



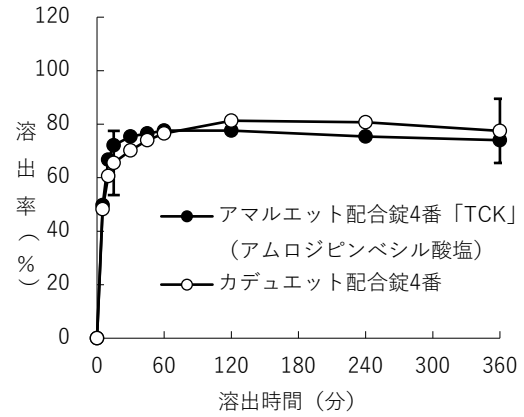
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



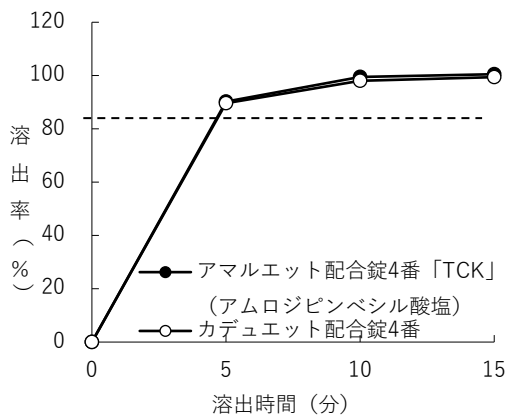
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 5.0 (毎分 100 回転)



(n=12)

----- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 ⊥ 適合範囲

●アトルバスタチンカルシウム水和物

○pH 1.2 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15 分^{注)} 及び 45 分) において、試験製剤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。

○pH 5.0 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15 分^{注)} 及び 180 分) において、試験製剤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。

○pH 6.8 (毎分 50 回転)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点 (15 分^{注)}、及び規定された試験時間 (360 分) において、試験製剤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 (毎分 50 回転)

標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近となる適当な 2 時点 (15 分^{注)} 分及び 120 分) において、試験製剤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。

○pH 5.0 (毎分 100 回転)

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率は 15 分以内に 85% 以上であった。

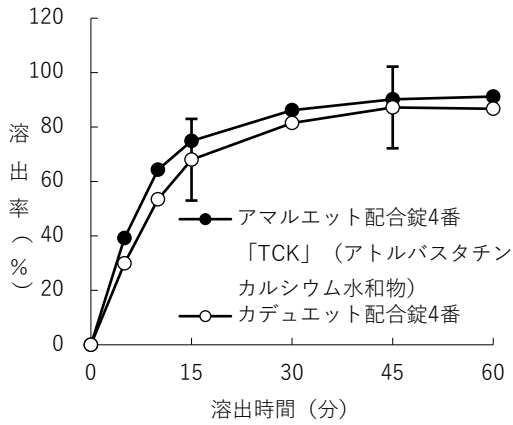
注) 比較時点が 15 分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行った。

アトルバスタチンカルシウム水和物

溶出試験条件		判定時間 (分)	平均溶出率 (%)		平均溶出率の 差 (%)
			カデュエット配合錠 4 番	アマレット配合錠 4 番「TCK」	
pH 1.2	50 回転/分	15	68.0	74.9	範囲内
		45	87.2	90.2	範囲内
pH 5.0	50 回転/分	15	66.6	67.4	範囲内
		180	87.5	88.3	範囲内
pH 6.8	50 回転/分	15	61.2	66.3	範囲内
		360	68.9	77.3	範囲内
水	50 回転/分	15	61.8	73.5	範囲内
		120	88.1	86.6	範囲内
pH 5.0	100 回転/分	15	95.0	100.4	範囲内

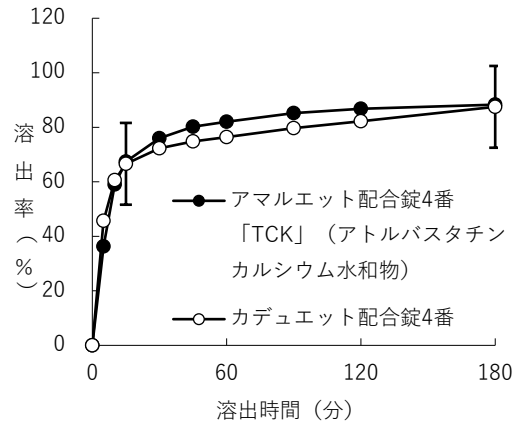
(n=12)

pH 1.2 (毎分 50 回転)



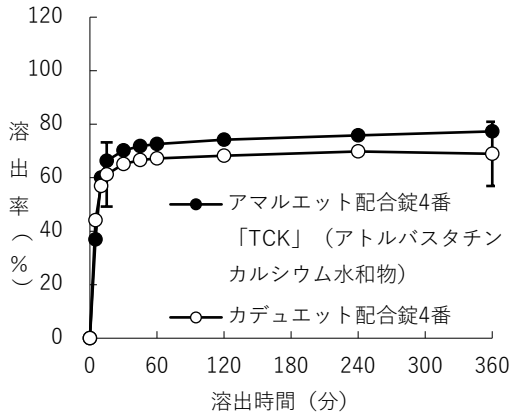
(n=12)

pH 5.0 (毎分 50 回転)



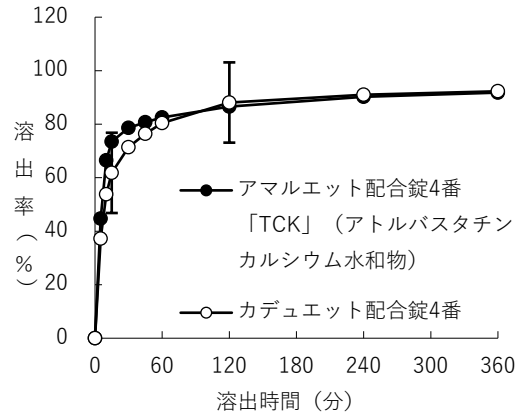
(n=12)

pH 6.8 (毎分 50 回転)



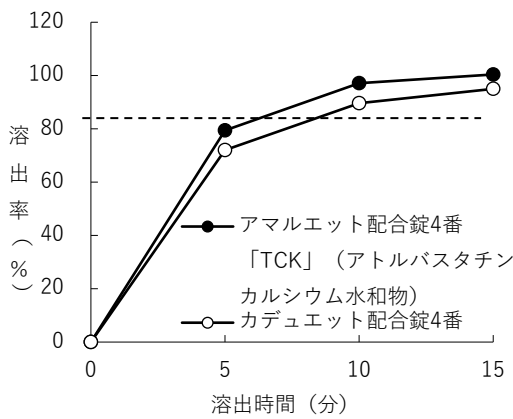
(n=12)

水 (毎分 50 回転)



(n=12)

pH 5.0 (毎分 100 回転)



(n=12)

----- 溶出率 85%
 ○ 判定基準の
 適合範囲

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

該当資料なし

(2) 包装

<アマレット配合錠1番「TCK」>

100錠（10錠（PTP）×10、乾燥剤入り）

<アマレット配合錠2番「TCK」>

100錠（10錠（PTP）×10、乾燥剤入り）

<アマレット配合錠3番「TCK」>

100錠（10錠（PTP）×10、乾燥剤入り）

<アマレット配合錠4番「TCK」>

100錠（10錠（PTP）×10、乾燥剤入り）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP包装	ポリプロピレンフィルム アルミニウム箔 アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム 炭化水素化合物乾燥剤

11. 別途提供される資材類

無し

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。

高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者

なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。

〈アムロジピン〉

- 高血圧症
- 狭心症

〈アトルバスタチン〉

- 高コレステロール血症
- 家族性高コレステロール血症

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。

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。

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〉

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⁹⁾。

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¹⁰⁾。[11.2 参照]

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

カルシウム拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩 など

HMG-CoA 還元酵素阻害剤：プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、フルバスタチンカルシウム など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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^{11),12)}。

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¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

生物学的同等性試験

●アマルエット配合錠 2 番「TCK」

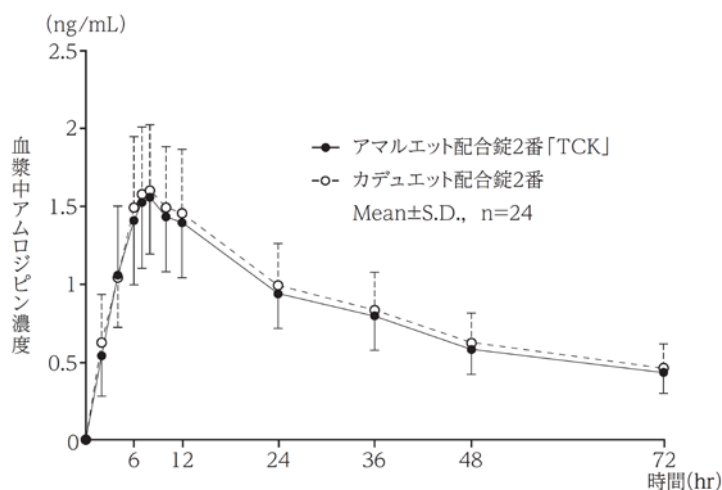
生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号 2012 年 2 月 29 日）

アマルエット配合錠 2 番「TCK」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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内で、かつ溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁴⁾。

〈アムロジピン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマルエット配合錠 2 番「TCK」	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

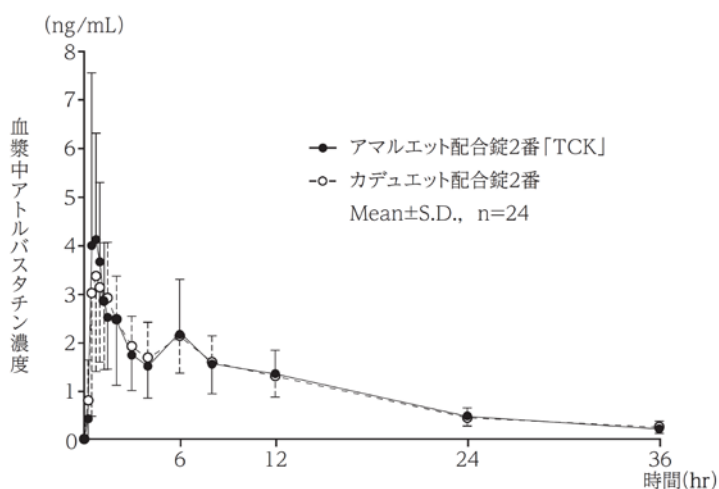
(Mean ± S.D., n=24)



〈アトルバスタチン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 2番「TCK」	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

(Mean ± S.D., n=24)



●アマレット配合錠3番「TCK」

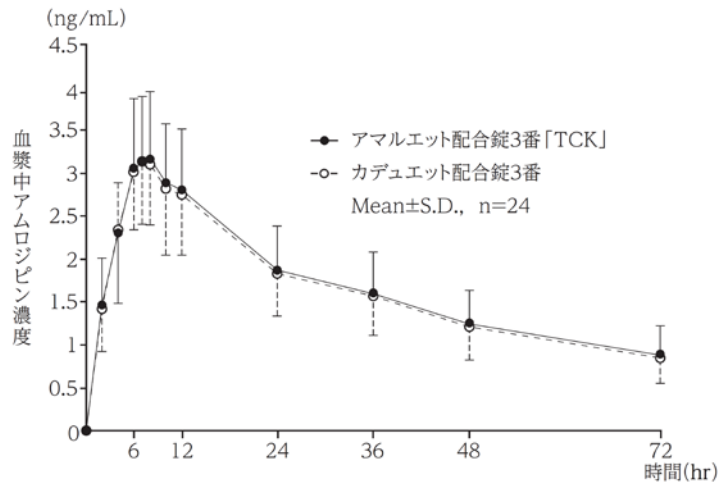
生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号 2012 年 2 月 29 日）

アマレット配合錠3番「TCK」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結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁵⁾。

〈アムロジピン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 3番「TCK」	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

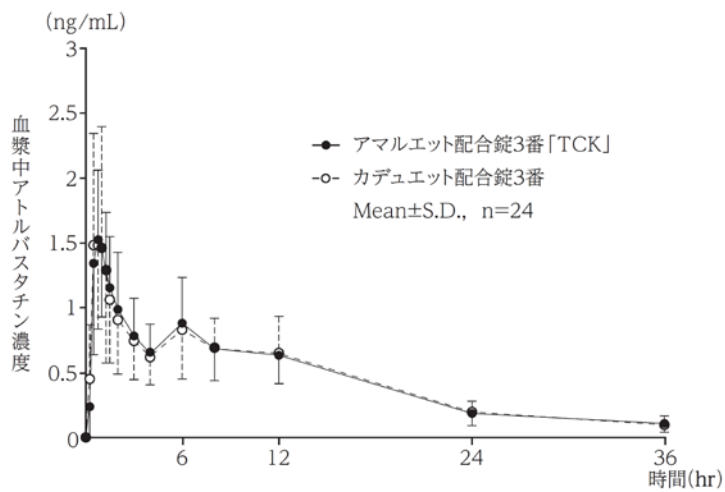
(Mean ± S.D., n=24)



〈アトルバスタチン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマルエット配合錠 3番「TCK」	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

(Mean ± S.D., n=24)



●アマルエット配合錠4番「TCK」

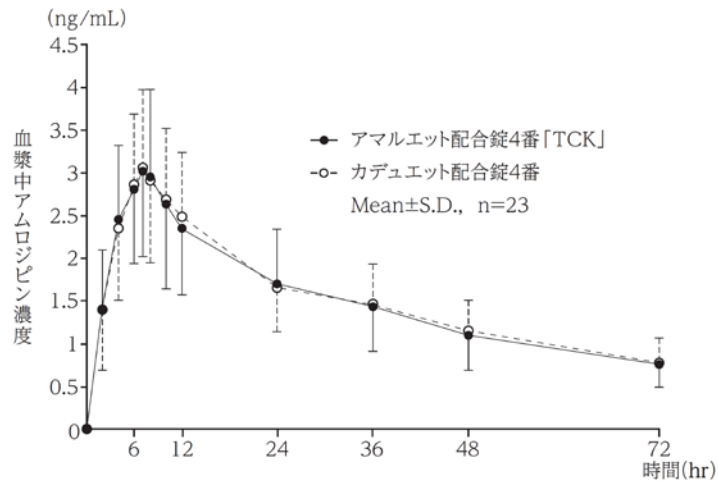
生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号 2012 年 2 月 29 日）

アマルエット配合錠4番「TCK」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 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内で、かつ溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁶⁾。

〈アムロジピン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマルエット配合錠 4番「TCK」	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

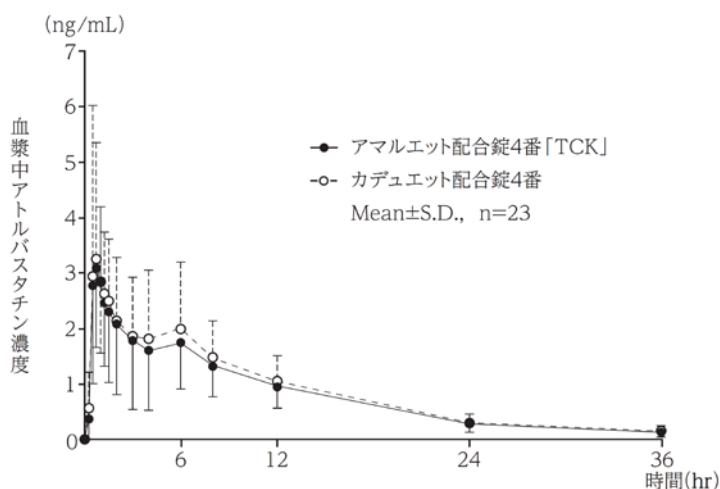
(Mean ± S.D., n=23)



〈アトルバスタチン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 4番「TCK」	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

(Mean ± S.D., n=23)



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」の項を参照すること。

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
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (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
該当資料なし

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (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

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

「VII. 6. (2) 代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項を参照すること。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

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¹⁷⁾。[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¹⁸⁾（外国人データ）。[2.2, 9.3.1, 9.3.3 参照]

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¹⁹⁾。[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 を空腹時に単回投与した結果、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²⁰⁾。[9.8 参照]

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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 [9.3.1,16.6.1 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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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]

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]

(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にのみ併用すること。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]

(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。[2.2,16.6.1 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。[16.6.1 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。[16.6.1 参照]

(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²¹⁾。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]

(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²²⁾。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]

(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¹⁹⁾。

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。

[11.1.5,16.6.2 参照]

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。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1. 併用禁忌（併用しないこと）

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。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルの OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害、ピブレンタスビルの OATP1B1 及び BCRP 阻害に基づく作用によるものと考えられている。

(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 ニルマトレルピ 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。
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
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（ C_{max} ：-12%、 AUC_{0-24h} ：-43%）との報告がある。	機序：エファビレンツによる CYP 3A4 の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与 17 時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（ C_{max} ：-40%、 AUC ：-80%）との報告がある。	機序：リファンピシンによる CYP 3A4 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 CYP 3A4 の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約 25% 低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。	機序：これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（アトルバスタチン 10mg 投与で C_{max} ：+9.9%、 AUC_{0-24h} ：+3.6%、 CLr ：129→128mL/min、80mg 投与で C_{max} ：+20.0%、 AUC_{0-24h} ：+14.8%、 CLr ：160→149mL/min）ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシンの P-gp を介した排出の抑制が示唆されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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]

(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

	1%～2%未満 ^{a)}	1%未満 ^{a)}	頻度不明 ^{b)}
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

	1%～2%未満 ^{a)}	1%未満 ^{a)}	頻度不明 ^{b)}
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。[17.1.1 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²³⁾。

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。

(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」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：アマルエット配合錠1番「TCK」

アマルエット配合錠2番「TCK」

アマルエット配合錠3番「TCK」

アマルエット配合錠4番「TCK」

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：アムロジピンベシル酸塩 毒薬、処方箋医薬品

アトルバスタチンカルシウム水和物 処方箋医薬品

2. 有効期間

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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者用資料：アマルエット配合錠「TCK」を服用される患者様へ

（辰巳化学株式会社ホームページ 医療関係者向け情報

https://www.tatsumi-kagaku.com/public/info_medical/information.php 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カデュエット配合錠1番／配合錠2番／配合錠3番／配合錠4番

同効薬：Ca拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩 など

HMG-CoA還元酵素阻害剤：プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、フルバスタチンカルシウム など

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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
アマルエット配合錠 1 番 「TCK」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00981000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
アマルエット配合錠 2 番 「TCK」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00982000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
アマルエット配合錠 3 番 「TCK」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00983000	2015 年 12 月 11 日	2015 年 12 月 11 日
アマルエット配合錠 4 番 「TCK」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00984000	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（あるいは投与）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 番号 (9 桁)	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 「TCK」	2190101F1063	2190101F1063	124524002	622452401
アマルエット配合錠 2 番 「TCK」	2190102F1068	2190102F1068	124525702	622452501
アマルエット配合錠 3 番 「TCK」	2190103F1062	2190103F1062	124526402	622452601
アマルエット配合錠 4 番 「TCK」	2190104F1067	2190104F1067	124527102	622452701

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験（配合錠 1 番）
- 2) 社内資料：安定性試験（配合錠 2 番）
- 3) 社内資料：安定性試験（配合錠 3 番）
- 4) 社内資料：安定性試験（配合錠 4 番）
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 1 番）
- 6) 社内資料：溶出試験（配合錠 2 番）
- 7) 社内資料：溶出試験（配合錠 3 番）
- 8) 社内資料：溶出試験（配合錠 4 番）
- 9) Fujiwara, T. et al. : J Hum Hypertens. 2009 ; 23 (8) : 521-529
- 10) 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 の長期投与試験（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）
- 11) 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 : C306-C311.
- 12) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌. 1991 ; 97 (3) : 167-178
- 13) 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）
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 2 番）
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 3 番）
- 16) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 4 番）
- 17) 足立幸彦ほか：薬理と治療. 1991 ; 19 (7) : 2923-2932
- 18) 肝機能障害例における検討（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要へ.3. (6) .5))
- 19) 桑島巖ほか：Geriatric Medicine. 1991 ; 29 (6) : 899-902
- 20) 大石紫満子ほか：薬理と治療. 1998 ; 26 (8) : 1295-1305
- 21) 堀本政夫ほか：応用薬理. 1991 ; 42 (2) : 167-176
- 22) Naito T,et al. : J Hum Lact. 2015 ; 31 (2) : 301-306
- 23) Laine K,et al. : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43 (1) : 29-33

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

粉砕時の安定性試験結果

アマレット配合錠1番「TCK」／配合錠4番「TCK」は、その処方変更水準が「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」に規定するA水準にあたる。

そのため、アマレット配合錠1番「TCK」の粉砕後の安定性試験結果については、同配合錠4番「TCK」の試験結果より推測できると判断し、試験を実施していない。

●アマレット配合錠2番「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1箇月	3箇月
① 25°C 遮光 気密容器	性状	(参考)	白色粉末の中に淡紅色のフィルムの破片が混在していた	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質)	*1	適合	適合	適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	97.3	96.7*2	96.0*2
		アトルバスタチンCa水和物 95.0%～105.0%	98.2	97.6*2	97.4*2
② 25°C 60%RH 遮光 開放	性状	(参考)	白色粉末の中に淡紅色のフィルムの破片が混在していた	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質)	*1	適合	適合	適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%～105.0%	97.3	96.3*2	96.2*2
		アトルバスタチンCa水和物 95.0%～105.0%	98.2	97.2*2	97.7*2

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 箇月	3 箇月 (120 万 lx・hr)
③ 25°C 60%RH 1000lx/hr シャーレ + ラップ	性状	(参考)	白色粉末の中に淡紅色のフィルムの破片が混在していた	表層が微黄白色に変化した	表層が淡黄白色に変化した
	純度試験 (類縁物質)	* 1	適合	適合	不適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%~105.0%	97.3	90.8*2	85.4*2
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%~105.0%	98.2	95.7*2	93.3*2

* 1 RRT1.18<0.2%、RRT1.25<0.2%、RRT1.29<0.5%、RRT1.40<0.2%、その他の個々<0.2%、総類縁物質<1.5%

* 2 重量補正あり

●アマルエット配合錠 3 番「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 箇月	3 箇月
① 25°C 遮光 気密容器	性状	(参考)	白色粉末の中に微黄白色のフィルムの破片が混在していた	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質)	* 1	適合	適合	適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%~105.0%	95.3	94.2*2	93.8*2
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%~105.0%	97.0	96.4*2	96.1*2
② 25°C 60%RH 遮光 開放	性状	(参考)	白色粉末の中に微黄白色のフィルムの破片が混在していた	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質)	* 1	適合	適合	適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%~105.0%	95.3	94.6*2	94.0*2
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%~105.0%	97.0	96.9*2	96.5*2

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 箇月	3 箇月 (120 万 lx・hr)
③ 25°C 60%RH 1000lx/hr シャーレ + ラップ	性状	(参考)	白色粉末の中に 微黄色のフィル ムの破片が混在 していた	表層が微黄白色 に変化した	表層が微黄色に 変化した
	純度試験 (類縁物質)	* 1	適合	適合	不適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%~105.0%	95.3	90.5*2	85.0*2
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%~105.0%	97.0	94.4*2	90.7*2

* 1 RRT1.18<0.2%、RRT1.25<0.2%、RRT1.29<0.5%、RRT1.40<0.2%、その他の個々<0.2%、総類縁物質<1.5%

* 2 重量補正あり

●アマルエット配合錠 4 番「TCK」

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 箇月	3 箇月
① 25°C 遮光 気密容器	性状	(参考)	白色粉末の中に 白色のフィルム の破片が混在し ていた	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質)	* 1	適合	適合	適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%~105.0%	95.9	95.9*2	95.3*2
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%~105.0%	98.2	98.5*2	97.7*2
② 25°C 60%RH 遮光 開放	性状	(参考)	白色粉末の中に 白色のフィルム の破片が混在し ていた	変化なし	変化なし
	純度試験 (類縁物質)	* 1	適合	適合	適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%~105.0%	95.9	95.2*2	95.1*2
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%~105.0%	98.2	97.6*2	97.6*2

保存条件	試験項目	規格	結果		
			開始時	1 箇月	3 箇月 (120 万 lx・hr)
③ 25°C 60%RH 1000lx/hr シャーレ + ラップ	性状	(参考)	白色粉末の中に 白色のフィルムの 破片が混在して いた	表層が微黄白色 に変化した	表層が淡黄色に 変化した
	純度試験 (類縁物質)	*1	適合	適合	不適合
	定量 (%)	アムロジピンベシル酸塩 95.0%~105.0%	95.9	92.1*2	86.8*2
		アトルバスタチン Ca 水和物 95.0%~105.0%	98.2	96.7*2	93.6*2

*1 RRT1.18<0.2%、RRT1.25<0.2%、RRT1.29<0.5%、RRT1.40<0.2%、その他の個々<0.2%、総類縁物質<1.5%

*2 重量補正あり

(2) 崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性

「内服薬 経管投与ハンドブック 第二版(監修:藤島一郎、執筆:倉田なおみ)、じほう」を参考に、製剤の崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性の試験を行った。

試験方法

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55°Cの温湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は、破壊(乳棒で数回叩く)後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管チューブの注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入して経管チューブ内を洗うとき、経管チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

判定方法

水(約55°C)

製剤を55°Cの温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性
破壊→水

製剤を破壊した後に、55°Cの温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

- ：経管チューブを通過
- △：時間をかければ崩壊しそうな状況、または経管チューブを閉塞する危険性がある
- ×：通過困難

結果

●アマルエット配合錠 1 番「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約 55°C)		破壊→水	
	5 分	10 分	5 分	10 分
8Fr.	○			

●アマルエット配合錠 2 番「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約 55°C)		破壊→水	
	5 分	10 分	5 分	10 分
8Fr.	○			

●アマルエット配合錠 3 番「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約 55°C)		破壊→水	
	5 分	10 分	5 分	10 分
8Fr.	○			

●アマルエット配合錠 4 番「TCK」

経管チューブサイズ	水 (約 55°C)		破壊→水	
	5 分	10 分	5 分	10 分
8Fr.	○※			

※ディスペンサー内に残存が見られたが、20 mL で洗い込み後、ディスペンサー内の残存なし

2. その他の関連資料

該当資料なし