

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

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 「ケミファ」

アマルエット® 配合錠 2 番 「ケミファ」

アマルエット® 配合錠 3 番 「ケミファ」

アマルエット® 配合錠 4 番 「ケミファ」

AMALUET®

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意・医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	<p>アマルエット配合錠1番「ケミファ」： 1錠中（日局）アムロジピンベシル酸塩3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）及び（日局）アトルバスタチンカルシウム水和物5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）</p> <p>アマルエット配合錠2番「ケミファ」： 1錠中（日局）アムロジピンベシル酸塩3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）及び（日局）アトルバスタチンカルシウム水和物10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）</p> <p>アマルエット配合錠3番「ケミファ」： 1錠中（日局）アムロジピンベシル酸塩6.94mg（アムロジピンとして5mg）及び（日局）アトルバスタチンカルシウム水和物5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）</p> <p>アマルエット配合錠4番「ケミファ」： 1錠中（日局）アムロジピンベシル酸塩6.94mg（アムロジピンとして5mg）及び（日局）アトルバスタチンカルシウム水和物10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）</p>
一般名	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 Basilate（JAN）・Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	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 発売年月日：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：日本ケミファ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL. 0120-47-9321 TEL. 03-3863-1225 / FAX. 03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.nc-medical.com/

本 IF は 2020 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体では、これに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	29
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	30
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	31
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	36
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	36
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	37
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	37
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	37
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	37
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	38
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	38
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	38
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	39
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	39
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	2. 有効期間又は使用期限	39
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	39
8. 生物学的試験法	20	4. 薬剤取扱い上の注意点	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	20	5. 承認条件等	39
10. 製剤中の有効成分の定量法	20	6. 包装	39
11. 力価	20	7. 容器の材質	39
12. 混入する可能性のある夾雑物	20	8. 同一成分・同効薬	39
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	20	9. 国際誕生年月日	39
14. その他	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
V. 治療に関する項目	21	11. 薬価基準収載年月日	40
1. 効能又は効果	21	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
2. 用法及び用量	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
3. 臨床成績	22	14. 再審査期間	40
VI. 薬効薬理に関する項目	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	16. 各種コード	40
2. 薬理作用	23	XI. 文献	41
VII. 薬物動態に関する項目	24	1. 引用文献	41
1. 血中濃度の推移・測定法	24	2. その他の参考文献	41
2. 薬物速度論的パラメータ	27	XII. 参考資料	42
3. 吸収	27	1. 主な外国での発売状況	42
4. 分布	28	2. 海外における臨床支援情報	42
5. 代謝	28	XIII. 備考	43
6. 排泄	28	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	43
7. トランスポーターに関する情報	28	2. その他の関連資料	43
8. 透析等による除去率	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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製剤は、持続性Ca拮抗薬とHMG-CoA還元酵素阻害剤の配合剤であり、本邦では2009年12月に上市されている。

アマルエット配合錠1番・2番・3番・4番「ケミファ」は、日本ケミファ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（平成17年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施、2015年8月に承認を得て、2015年12月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 持続性Ca拮抗薬アムロジピンとHMG-CoA還元酵素阻害剤アトルバスタチンの配合剤である。
- (2) 高血圧症と高コレステロール血症を同時に治療できる。
- (3) 1日1回、服用時間を問わず1錠の投与で、患者の服薬アドヒアランスの向上が期待できる。
- (4) 重大な副作用（34頁参照）として、アムロジピンでは劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロック、横紋筋融解症が、アトルバスタチンでは横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、過敏症、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、高血糖、糖尿病、間質性肺炎があらわれることがある（頻度不明）。

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「ケミファ」

アマルエット配合錠2番「ケミファ」

アマルエット配合錠3番「ケミファ」

アマルエット配合錠4番「ケミファ」

(2) 洋名

Amaluet

(3) 名称の由来

「統一ブランド名称」+「剤形」+「規格」+「屋号」より命名した

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

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

(2) 洋名（命名法）

Amlodipine Besilate（JAN）・Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）

(3) ステム

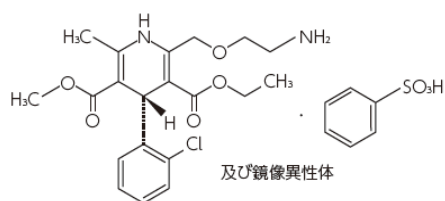
-dipine カルシウム拮抗薬、ニフェジピン誘導体

-statin 抗高脂血症薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬

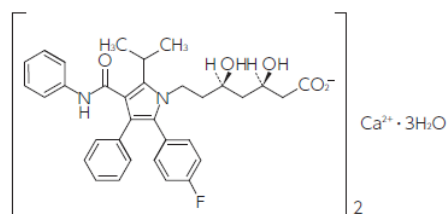
3. 構造式又は示性式

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）

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

該当しない

7. CAS 登録番号

アムロジピンベシル酸塩

111470-99-6

アトルバスタチンカルシウム水和物

344423-98-9

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。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	日局の溶解度表記	
	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
水	溶けにくい	極めて溶けにくい
メタノール	溶けやすい	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けにくい	極めて溶けにくい
ジメチルスルホキシド	—	溶けやすい

(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

本品のメタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

アトルバスタチンカルシウム水和物

本品は光によって徐々に黄白色となる。本品には結晶多形が認められる。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-7～-10°（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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

アムロジピンベシル酸塩

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

3) 塩化バリウム試薬による沈殿反応

アトルバスタチンカルシウム水和物

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

3) カルシウム塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

アムロジピンベシル酸塩

液体クロマトグラフィー





アトルバスタチンカルシウム水和物

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形	色調
アマルエット配合錠 1番「ケミファ」		うすい黄色のフィルムコーティング錠
	直径：6.6mm 厚さ：2.7mm 重量：103mg	
アマルエット配合錠 2番「ケミファ」		白色のフィルムコーティング錠
	直径：6.6mm 厚さ：2.6mm 重量：98mg	
アマルエット配合錠 3番「ケミファ」		うすい黄色のフィルムコーティング錠
	長径：8.1mm、短径：4.6mm 厚さ：2.8mm 重量：103mg	
アマルエット配合錠 4番「ケミファ」		白色のフィルムコーティング錠
	長径：8.1mm、短径：4.6mm 厚さ：2.9mm 重量：103mg	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

アマルエット配合錠 1番「ケミファ」	アマルエット配合錠 2番「ケミファ」	アマルエット配合錠 3番「ケミファ」	アマルエット配合錠 4番「ケミファ」
アマルエット ケミファ 1	アマルエット ケミファ 2	アマルエット ケミファ 3	アマルエット ケミファ 4

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

	1錠中の有効成分	
	アムロジピン	アトルバスタチン
アマルエット配合錠 1番「ケミファ」	(日局) アムロジピンベシル酸 塩3.47mg (アムロジピンとして2.5mg)	(日局) アトルバスタチンカルシ ウム水和物5.425mg (アトルバスタチンとして5mg)
アマルエット配合錠 2番「ケミファ」	(日局) アムロジピンベシル酸 塩3.47mg (アムロジピンとして2.5mg)	(日局) アトルバスタチンカルシ ウム水和物10.85mg (アトルバスタチンとして10mg)
アマルエット配合錠 3番「ケミファ」	(日局) アムロジピンベシル酸 塩6.94mg (アムロジピンとして5mg)	(日局) アトルバスタチンカルシ ウム水和物5.425mg (アトルバスタチンとして5mg)
アマルエット配合錠 4番「ケミファ」	(日局) アムロジピンベシル酸 塩6.94mg (アムロジピンとして5mg)	(日局) アトルバスタチンカルシ ウム水和物10.85mg (アトルバスタチンとして10mg)

(2) 添加物

アマルエット配合錠 1番「ケミファ」	アマルエット配合錠 2番「ケミファ」	アマルエット配合錠 3番「ケミファ」	アマルエット配合錠 4番「ケミファ」
結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾²⁾

(1) アマルエット配合錠 1番「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	24ヵ月	PTP+ピロー包装	規格に適合
無包装 安定性試験	40±2°C、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2°C 75±5%RH、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (開放)	硬度低下 (規格内)
	総照度 120万lx・hr	—	シャーレ (開放)	硬度低下 (規格内)

試験項目：

性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量、純度試験（長期保存試験）

性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度（無包装安定性試験）

(2) アマルエット配合錠 2番「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	24ヵ月	PTP+ピロー包装	規格に適合
無包装 安定性試験	40±2°C、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2°C 75±5%RH、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (開放)	硬度低下 (規格内)
	総照度 120万lx・hr	—	シャーレ (開放)	硬度低下 (規格内)

試験項目：

性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量、純度試験（長期保存試験）

性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度（無包装安定性試験）

(3) アマルエット配合錠 3 番「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	24ヵ月	PTP+ピロー包装	規格に適合
無包装 安定性試験	40±2℃、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2℃ 75±5%RH、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (開放)	硬度低下 (規格内)
	総照度 120万lx・hr	—	シャーレ (開放)	問題となる 変化なし

試験項目：

性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量、純度試験（長期保存試験）
性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度（無包装安定性試験）

(4) アマルエット配合錠 4 番「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	24ヵ月	PTP+ピロー包装	規格に適合
無包装 安定性試験	40±2℃、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2℃ 75±5%RH、遮光	3ヵ月	褐色ガラスビン (開放)	硬度低下 (規格内)
	総照度 120万lx・hr	—	シャーレ (開放)	問題となる 変化なし

試験項目：

性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量、純度試験（長期保存試験）
性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度（無包装安定性試験）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

本製剤は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「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」（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）に基づいて溶出試験を実施した。

1) アマルエット配合錠1番「ケミファ」

試験法：パドル法

検体数：各製剤ともに12ベッセル試験液

試験液：

<アムロジピン>

50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

100rpm pH6.8

<アトルバスタチン>

50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

100rpm pH6.8

判定基準：

<アムロジピン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
pH5.0 (50rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 標準製剤の平均溶出率が60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
pH6.8 (50rpm)	90～120分に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
水 (50rpm)	規定された試験時間において平均50%以上85%に達しなかった。	[平均溶出率] 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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH6.8 (100rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。

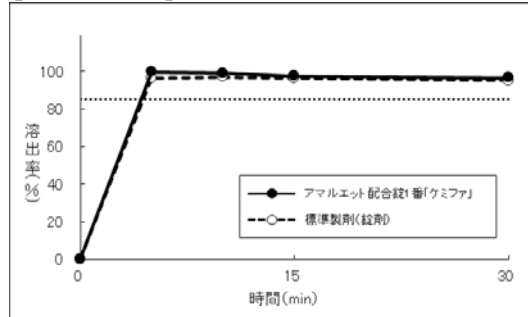
<アトルバスタチン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	規定された試験時間において平均50%以上85%に達しなかった。	[平均溶出率] 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、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
pH5.0 (50rpm)	30～45分に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
pH6.8 (50rpm)	180～270分に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
水 (50rpm)	60～90分に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
pH6.8 (100rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。

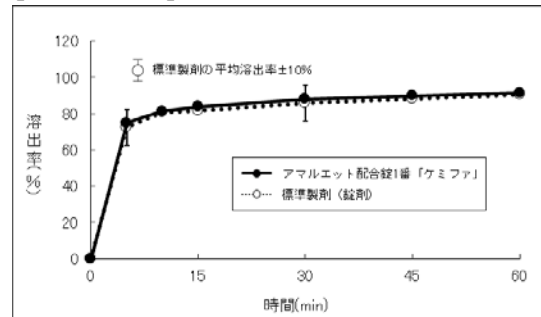
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号）に基づいて、アマレット配合錠 3 番「ケミファ」を標準製剤として、溶出試験を実施した結果、アマレット配合錠 1 番「ケミファ」と標準製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

<アムロジピン>

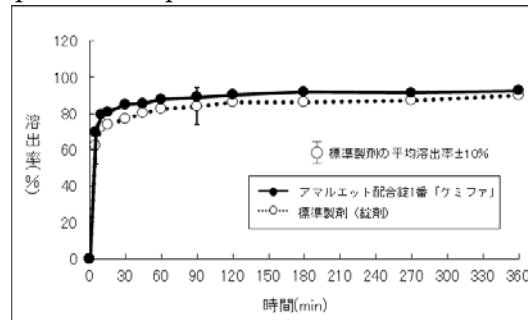
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



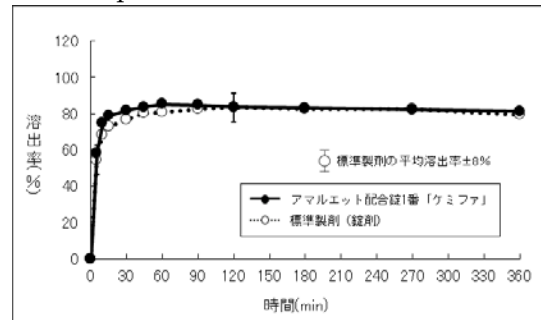
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



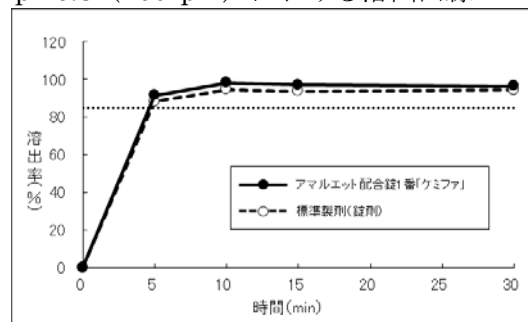
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線

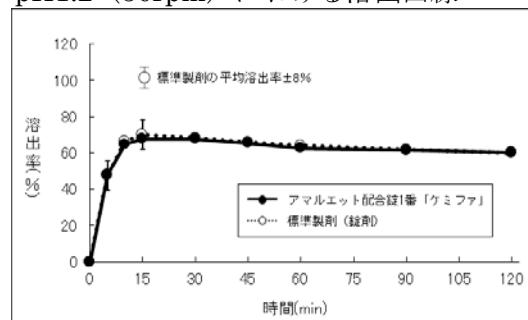


pH6.8 (100rpm) における溶出曲線

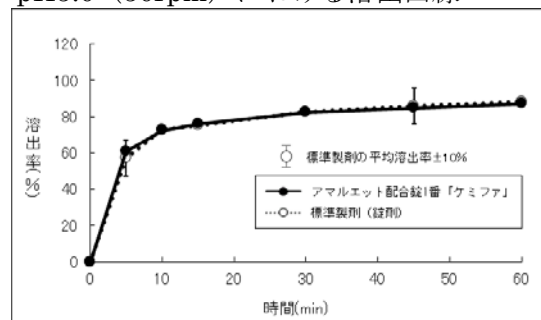


<アトルバスタチン>

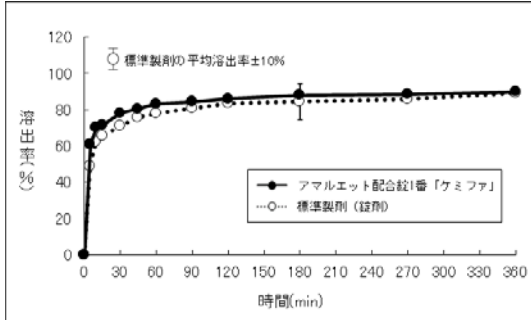
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



pH5.0 (50rpm) における溶出曲線

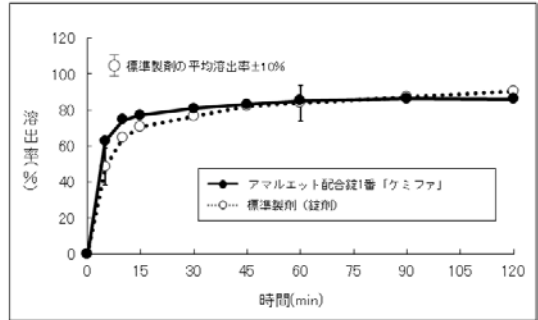


pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



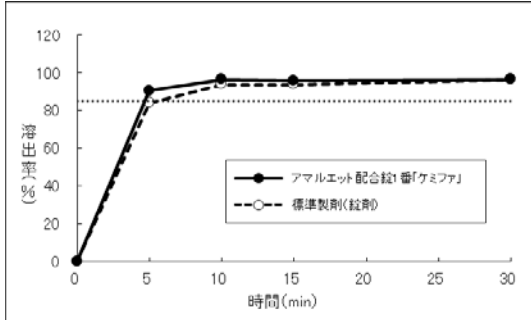
f 2 関数 ; 71 ≥ 50

水 (50rpm) における溶出曲線



f 2 関数 ; 69 ≥ 50

pH6.8 (100rpm) における溶出曲線



2) アマルエット配合錠2番「ケミファ」

試験法：パドル法

検体数：各製剤ともに12ベッセル

試験液：

<アムロジピン>

50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

100rpm pH6.8

<アトルバスタチン>

50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

100rpm pH6.8

判定基準：

<アムロジピン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
pH5.0 (50rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH6.8 (50rpm)	180～270分に平均85%以上溶出した。	〔平均溶出率〕標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		〔個々の溶出率〕試験製剤の平均溶出率±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い。
水 (50rpm)	90～120分に平均85%以上溶出した。	〔平均溶出率〕標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		〔個々の溶出率〕試験製剤の平均溶出率±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い。
pH6.8 (100rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	〔平均溶出率〕試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		〔個々の溶出率〕試験製剤の平均溶出率±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い。

<アトルバスタチン>

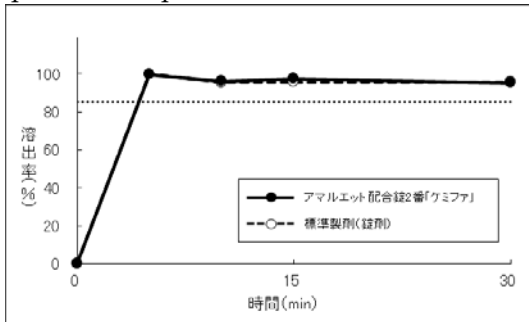
試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	〔平均溶出率〕標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上。
		〔個々の溶出率〕試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (50rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した。	〔平均溶出率〕標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		〔個々の溶出率〕試験製剤の平均溶出率±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い。
pH6.8 (50rpm)	180～270分に平均85%以上溶出した。	〔平均溶出率〕標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		〔個々の溶出率〕試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
水 (50rpm)	45～60分に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。
pH6.8 (100rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	[平均溶出率] 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		[個々の溶出率] 試験製剤の平均溶出率±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い。

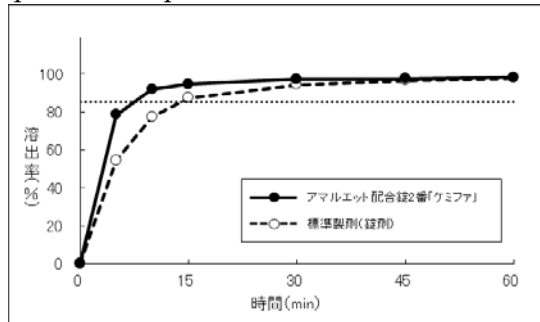
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）に基づいて、アマルエット配合錠4番「ケミファ」を標準製剤として、溶出試験を実施した結果、アマルエット配合錠2番「ケミファ」と標準製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

<アムロジピン>

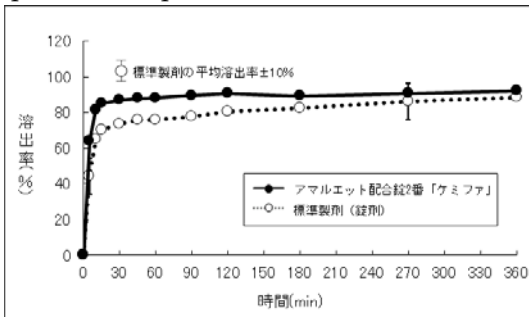
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



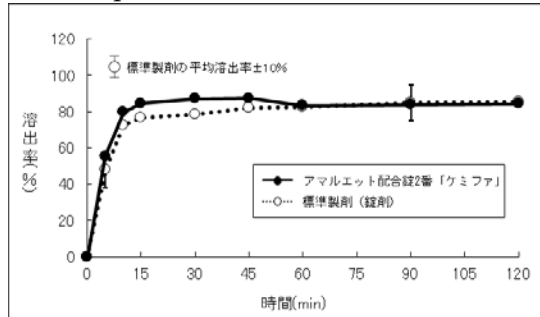
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線

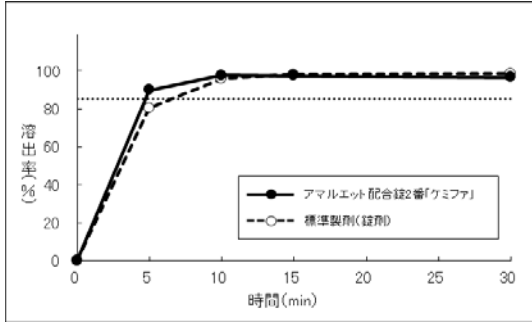


水 (50rpm) における溶出曲線



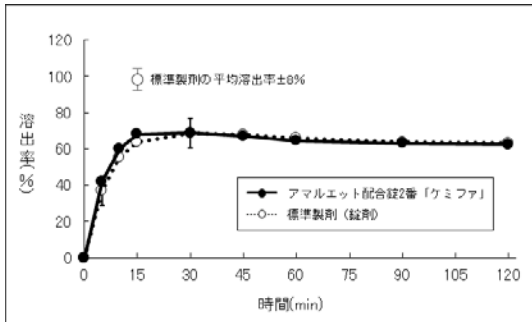
f2 関数 ; 52 ≥ 50

pH6.8 (100rpm) における溶出曲線

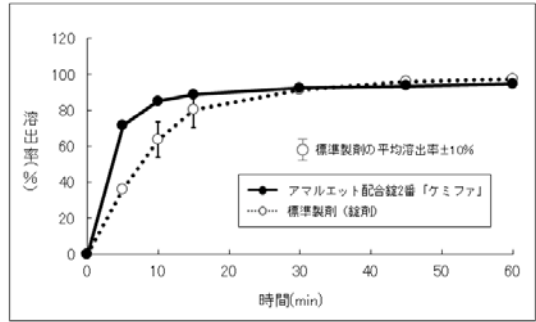


<アトルバスタチン>

pH1.2 (50rpm) における溶出曲線

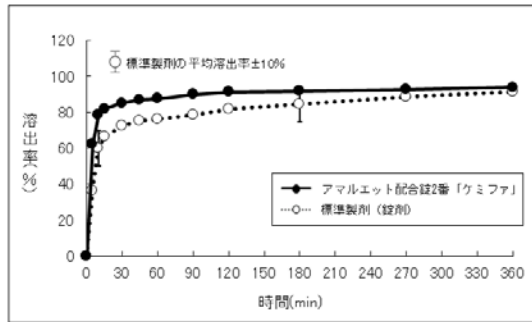


pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



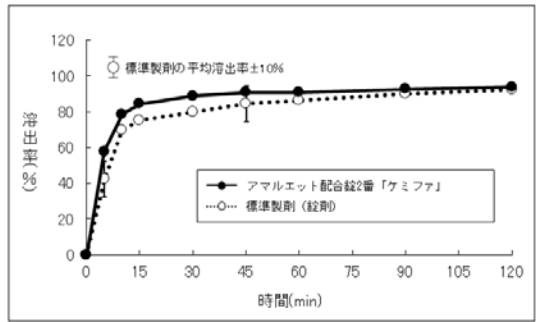
f 2 関数 ; 64 ≥ 50

pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



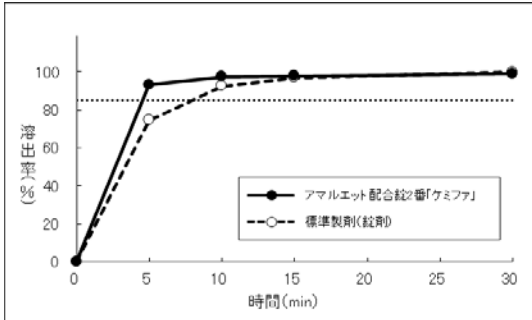
f 2 関数 ; 50 ≥ 50

水 (50rpm) における溶出曲線



f 2 関数 ; 53 ≥ 50

pH6.8 (100rpm) における溶出曲線



3) アマルエット配合錠3番「ケミファ」

試験法：パドル法

検体数：各製剤ともに12ベッセル試験液

試験液：

<アムロジピン>

50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

100rpm pH5.0

75rpm pH6.8

<アトルバスタチン>

50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

100rpm pH5.0

判定基準：

<アムロジピン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH5.0 (50rpm)	90～120分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。
pH6.8 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上。
水 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上。
pH5.0 (100rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH6.8 (75rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

<アトルバスタチン>

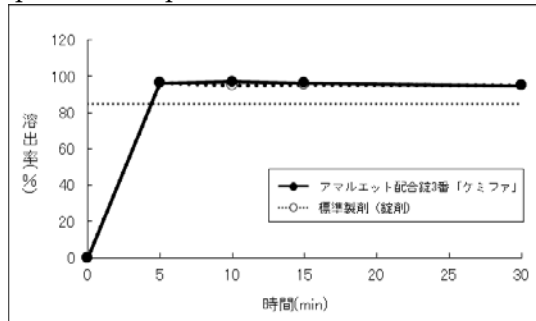
試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上。
pH5.0 (50rpm)	180～270分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH6.8 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上。
水 (50rpm)	270~360分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。
pH5.0 (100rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

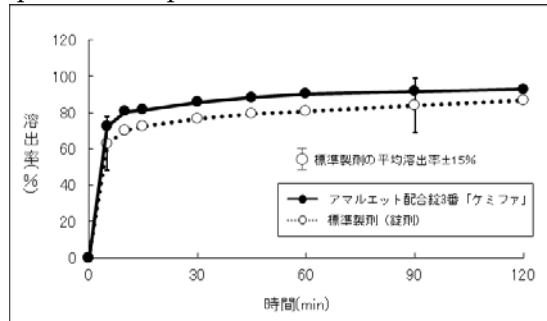
試験結果:アマルエット配合錠3番「ケミファ」と標準製剤の溶出挙動の類似性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を実施した結果、アムロジピン及びアトルバスタチンについて、全ての試験条件において、ガイドラインに示される判定基準を満たしていた。
以上の結果より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

<アムロジピン>

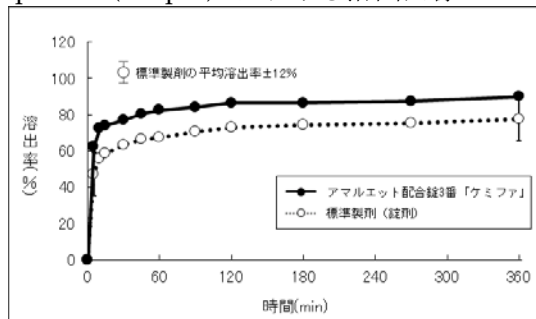
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



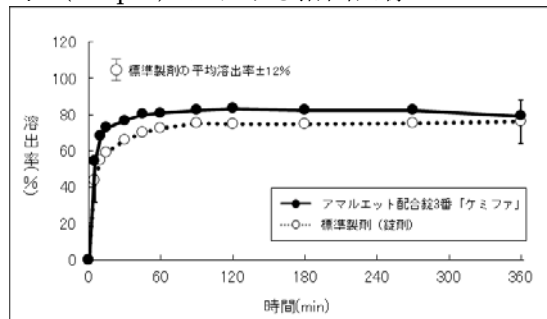
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



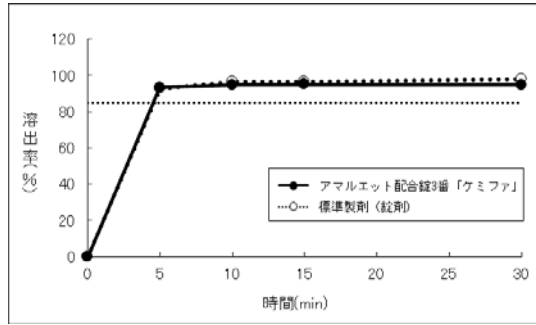
水 (50rpm) における溶出曲線



f 2 関数 ; 41 < 46

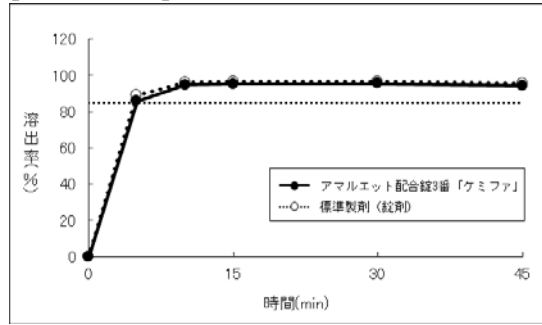
ベッセル底部に崩壊物の堆積を認めた。

pH5.0 (100rpm) における溶出曲線



【追加検討】

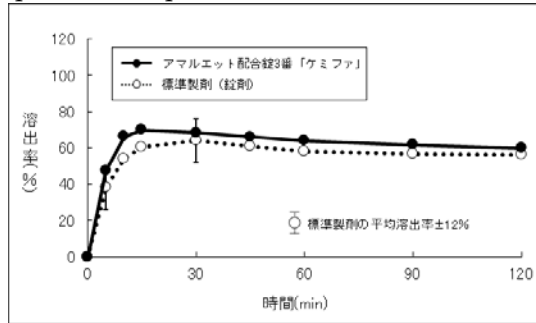
pH6.8 (75rpm) における溶出曲線



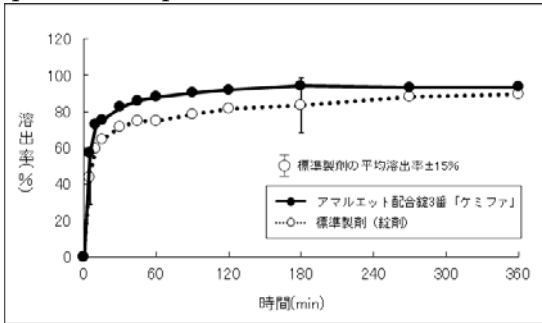
pH6.8 (50rpm) での検討においてベッセル底部に崩壊物の堆積を認めたため、追加検討として実施した。

<アトルバスタチン>

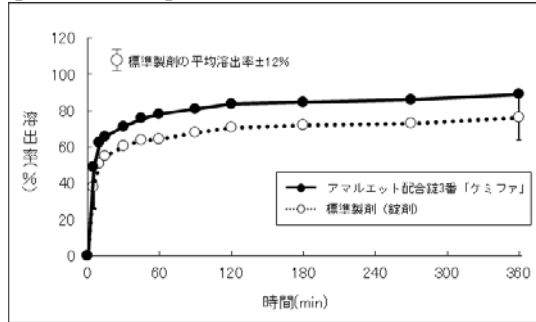
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



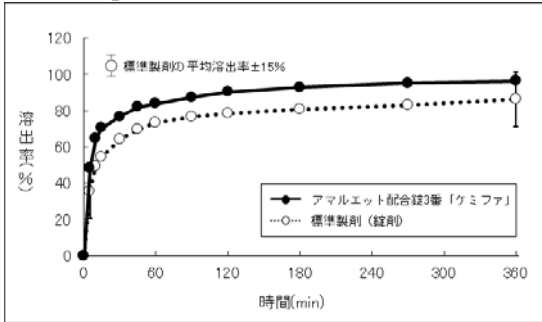
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線

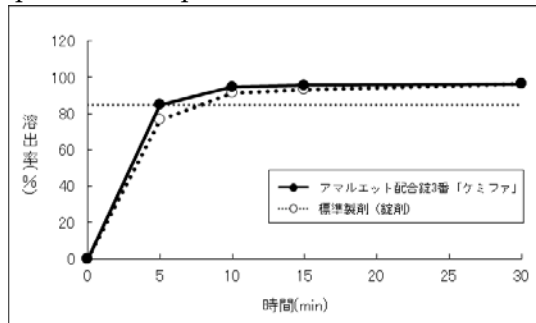


水 (50rpm) における溶出曲線



f 2 関数 ; 46 ≥ 46

pH5.0 (100rpm) における溶出曲線



4) アマルエット配合錠4番「ケミファ」

試験法：パドル法

検体数：各製剤ともに12ベッセル試験液

試験液：

<アムロジピン>

50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

<アトルバスタチン>

50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

100rpm pH4.0

判定基準：

<アムロジピン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した。	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH5.0 (50rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。
pH6.8 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上。
水 (50rpm)	90～120分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。

<アトルバスタチン>

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH1.2 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上。
pH4.0 (50rpm)	30～45分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。
pH6.8 (50rpm)	規定された試験時間において平均溶出率が50%以上85%に達しなかった。	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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上。
水 (50rpm)	60～90分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。

試験液	標準製剤の平均溶出率結果	判定基準
pH4.0 (100rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した。	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上。

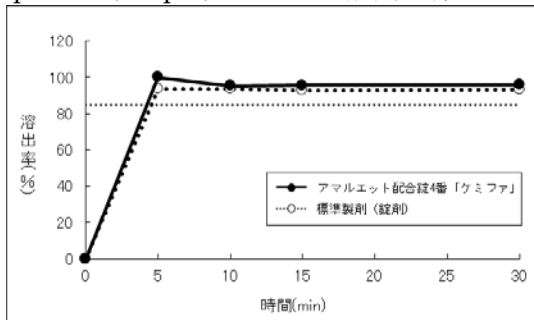
試験結果:アマルエット配合錠4番「ケミファ」と標準製剤の溶出挙動の類似性を検討するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出試験を実施した結果、アムロジピンは、全ての試験条件において、ガイドラインに示される判定基準を満たしており、標準製剤と試験製剤の溶出挙動が類似していることを確認した。

アトルバスタチンは、pH4.0 試験液、pH6.8 試験液、水（以上 50rpm）及び pH4.0 試験液（100rpm）ではガイドラインに示される判定基準を満たしており、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認されたが、pH1.2 試験液（50rpm）では類似性が確認されなかった。

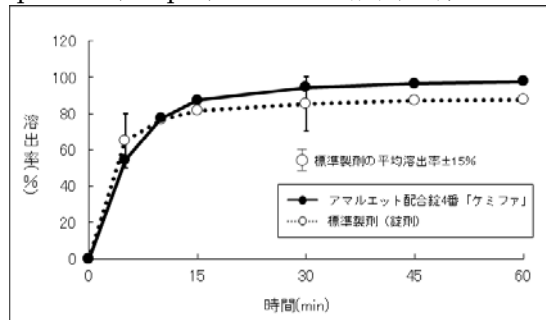
本製剤は、先発医薬品におけるアトルバスタチンの T_{max} が約 60 分と速いことから、アトルバスタチンでは溶出速度が速く、かつ、溶出率の高い pH4.0 試験液での溶出挙動が重要であると考えられた。したがって、アトルバスタチンの pH4.0 試験液では標準製剤と試験製剤の溶出挙動に類似性が確認されたことより、ヒトを対象とした生物学的同等性試験においては同等の結果が得られるものと推察された。

<アムロジピン>

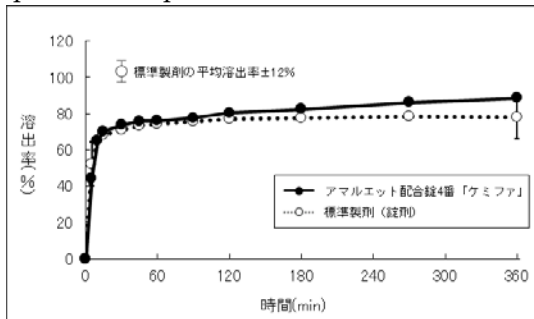
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



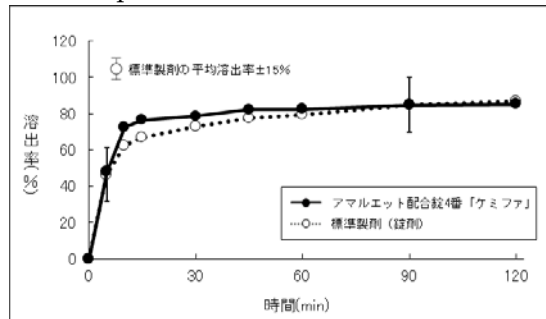
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線

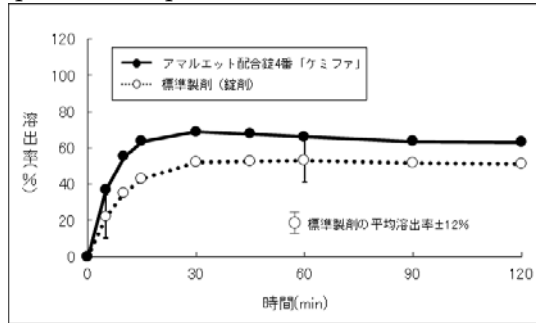


水 (50rpm) における溶出曲線



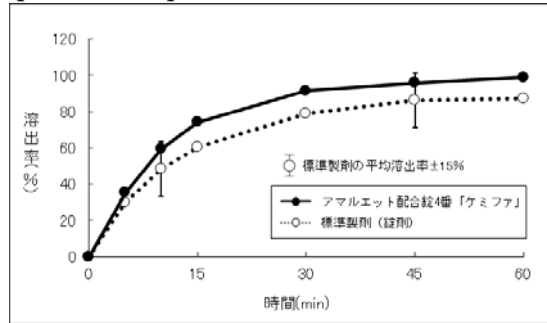
<アトルバスタチン>

pH1.2 (50rpm) における溶出曲線

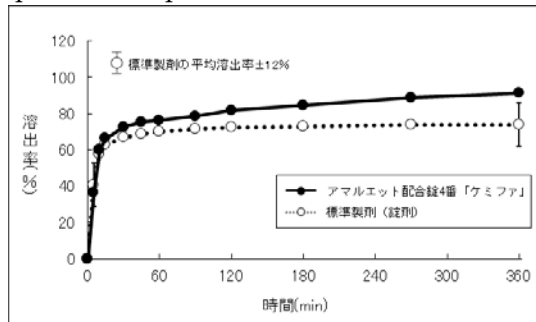


f 2 関数 ; 40 < 46

pH4.0 (50rpm) における溶出曲線

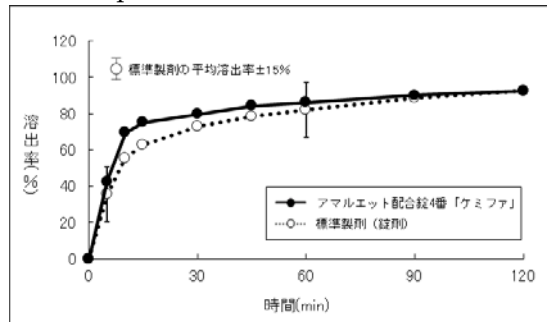


pH6.8 (50rpm) における溶出曲線

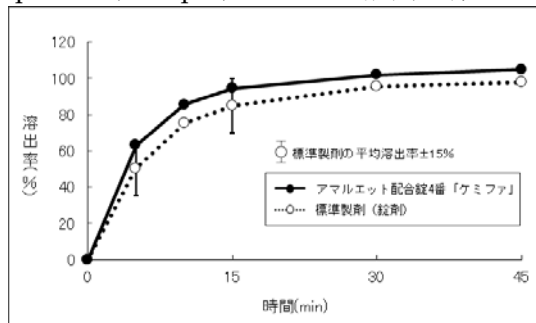


f 2 関数 ; 75 ≥ 46

水 (50rpm) における溶出曲線



pH4.0 (100rpm) における溶出曲線



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

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

液体クロマトグラフィー
液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

液体クロマトグラフィー
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

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

なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。

アムロジピン

- ・高血圧症
- ・狭心症

アトルバスタチン

- ・高コレステロール血症
- ・家族性高コレステロール血症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

アムロジピン

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

アトルバスタチン

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

2. 用法及び用量

本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、1日1回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。

アムロジピン

- ・高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

- ・狭心症

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

アトルバスタチン

- ・高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

- ・家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

(1) 原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。

(2) 本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、次の4製剤がある。

アマルエット®配合錠「ケミファ」

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アムロジピン⁴⁾

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬としての作用を示すが、作用の発現が緩徐で持続的であるという特徴を有する。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や抹消血管の平滑筋を弛緩させる。

アトルバスタチン⁵⁾

コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する。

(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

該当試料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁶⁾

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁶⁾

1) アマルエット配合錠 1 番「ケミファ」

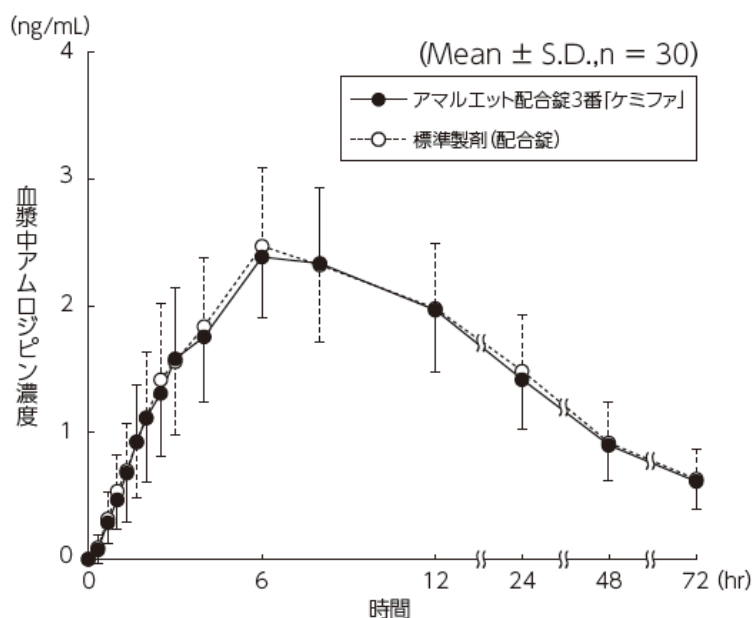
アマルエット配合錠1番「ケミファ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、アマルエット配合剤3番「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

2) アマルエット配合錠 2 番「ケミファ」

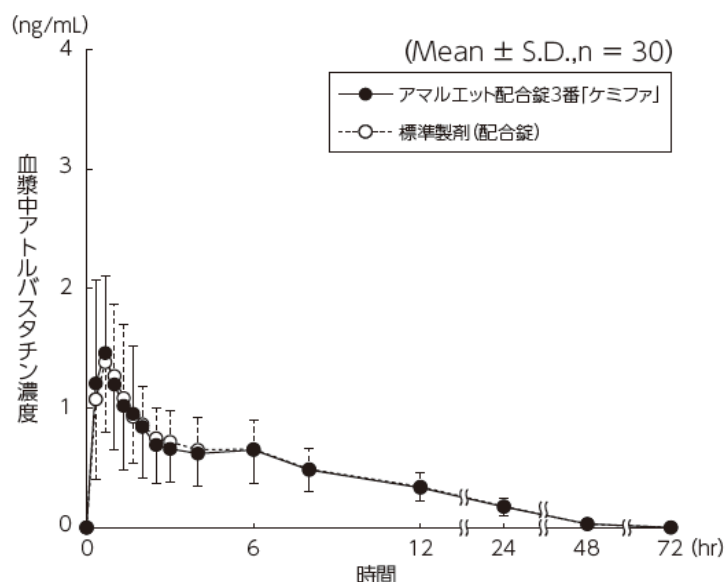
アマルエット配合錠2番「ケミファ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、アマルエット配合剤4番「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

3) アマルエット配合錠 3 番「ケミファ」

アマルエット配合錠3番「ケミファ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アムロジピン5mg 及びアトルバスタチン5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



アムロジピンの血漿中濃度推移



アトルバスタチンの血漿中濃度推移

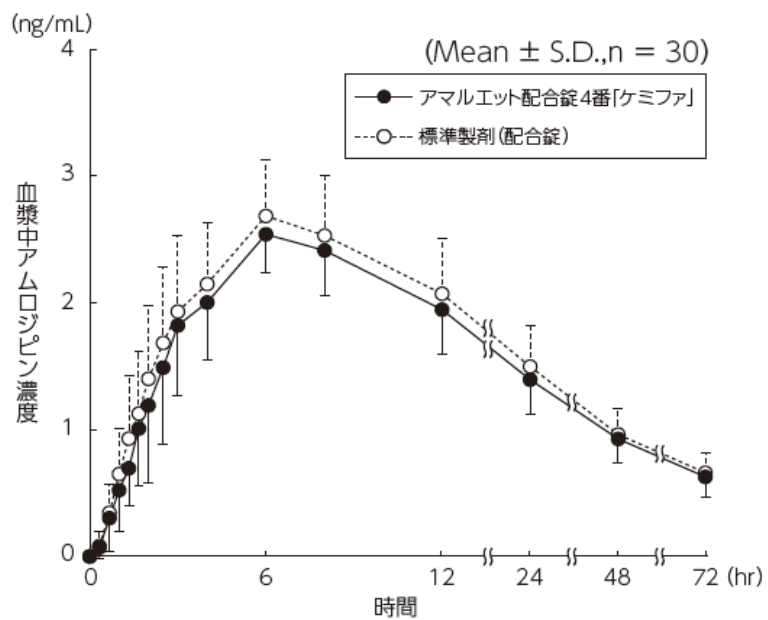
		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC ₀₋₇₂ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アムロジピン	アマレット配合錠 3番「ケミファ」	87.63 ±23.44	2.4630 ±0.5333	6.73 ±0.98	38.88 ±8.49
	標準製剤 (配合錠)	89.97 ±25.66	2.5089 ±0.6174	6.53 ±1.04	38.10 ±7.45
アトルバスタチン	アマレット配合錠 3番「ケミファ」	13.33 ± 4.97	1.7466 ±0.8162	0.80 ±0.48	12.04 ±2.93
	標準製剤 (配合錠)	13.57 ± 4.57	1.6898 ±0.6612	0.91 ±0.89	12.00 ±3.62

(Mean±S.D., n=30)

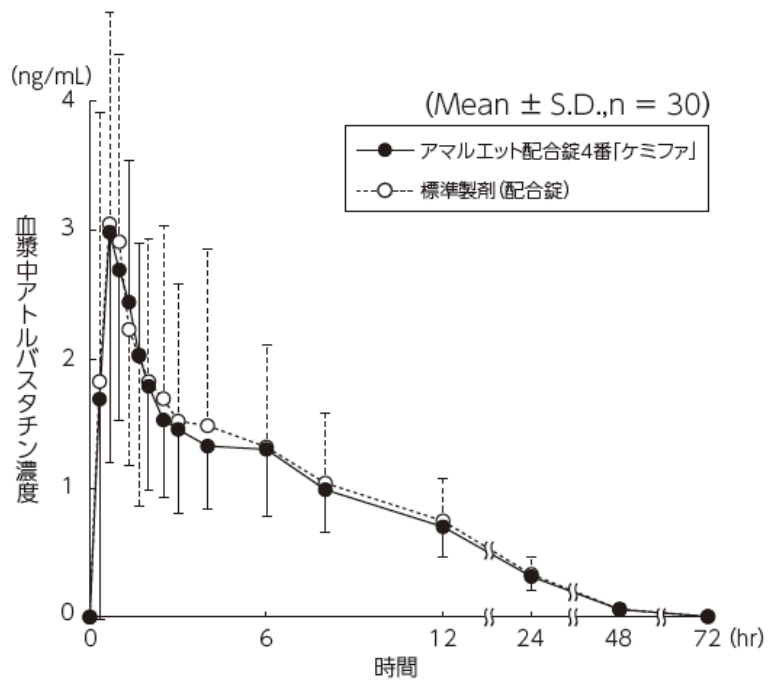
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) アマレット配合錠4番「ケミファ」

アマレット配合錠4番「ケミファ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アムロジピン5mg 及びアトルバスタチン10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。



アムロジピンの血漿中濃度推移



アトルバスタチンの血漿中濃度推移

		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)
アムロジピン	アマレット配合錠 4番「ケミファ」	89.23 ±15.07	2.6067 ±0.3284	6.33 ±1.37	43.00 ±11.56
	標準製剤（配合錠）	94.64 ±17.30	2.7455 ±0.4570	6.27 ±1.34	41.13 ±8.07
アトルバスタチン	アマレット配合錠 4番「ケミファ」	26.84 ± 7.74	4.1982 ±1.4189	1.14 ±0.69	10.77 ±2.32
	標準製剤（配合錠）	28.19 ±11.99	4.3683 ±2.0086	1.13 ±0.88	10.78 ±2.41

(Mean±S.D., n=30)

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。

- (4) 中毒域
該当資料なし
 - (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
 - (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ
- (1) 解析方法
該当資料なし
 - (2) 吸収速度定数
該当資料なし
 - (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
 - (4) 消失速度定数⁶⁾
アムロジピン
0.0185±0.0033/hr
(健康成人男子、アマレット配合錠3番「ケミファ」1錠を絶食単回経口投与)
0.0171±0.0040/hr
(健康成人男子、アマレット配合錠4番「ケミファ」1錠を絶食単回経口投与)
アトルバスタチン
0.0611±0.0160/hr
(健康成人男子、アマレット配合錠3番「ケミファ」1錠を絶食単回経口投与)
0.0676±0.0163/hr
(健康成人男子、アマレット配合錠4番「ケミファ」1錠を絶食単回経口投与)
 - (5) クリアランス
該当資料なし
 - (6) 分布容積
該当資料なし
 - (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし
3. 吸収
該当資料なし

4. 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⁷⁾

アムロジピンはヒト母乳中に移行することが報告されている。アトルバスタチンの動物実験において、乳汁中へ移行することが報告されている。

(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

5. 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（CYP450等）の分子種

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。
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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路^{4), 5)}

アムロジピン：主な消失経路は代謝である。
アトルバスタチン：主要代謝臓器は肝臓である。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤は、アムロジピンとアトルバスタチンの配合剤であるため、以下の【使用上の注意】は、各々の成分の【使用上の注意】及び、本剤あるいは各成分併用投与の試験成績より記載している。

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸
[肝硬変患者において、アトルバスタチンの血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した（AUCで4.4～9.8倍）臨床試験成績がある。したがって、これらの患者ではアトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
[「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
4. グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者
[「VIII-7. 相互作用」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

アムロジピン

- (1) 過度に血圧の低い患者
[さらに血圧が低下するおそれがある。]
- (2) 肝機能障害のある患者
[本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。高用量（10mg）において副作用の発現率が高まる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること。（「VIII-8. 副作用」の項参照）]
- (3) 高齢者
[「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者
[一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。]

アトルバスタチン

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者
[アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者
[横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。]
- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、エリスロマイシンを投与中の患者
[一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。「VIII-7. 相互作用」、アトルバスタチンの項参照]
- (4) 糖尿病の患者
[糖尿病を悪化させることがある。]
- (5) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
[横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]
- (6) 高齢者
[「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。[「VIII-8. 副作用」の項参照]

アムロジピン

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

アトルバスタチン

- (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (2) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- (3) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (4) 近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「VIII-8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (5) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。
投与中は投与開始又は増量時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的（半年に1回等）に肝機能検査を行うこと。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

アトルバスタチン

グレカプレビル・ピブレンタスビル （マヴィレット）	グレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）との併用により、アトルバスタチンのAUCが8.28倍、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。	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

併用注意（併用に注意すること） アムロジピン		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	相互に作用を増強するおそれがある。慎重に観察を行うなど注意して使用すること。	相互に作用を増強するおそれがある。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。
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	筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブレート系薬剤と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		機序：ニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1) 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンのAUC _{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	筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害

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（Cmax：+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 メシル酸ネルフィナビル等	ロピナビル・リトナビルとの併用によりアトルバスタチンのAUCが5.88倍、メシル酸ネルフィナビルとの併用によりアトルバスタチンのAUCが約1.7倍に上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤によるCYP3A4の阻害が考えられている。
グラゾプレビル	グラゾプレビル（200mg）との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した（Cmax：5.66倍、AUC _{0-∞} ：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（Cmax：2.17倍、AUC _{0-∞} ：3.29倍）との報告がある。	機序：レテルモビルによるCYP3A、OATP1B1/1B3及びBCRPの阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュース1.2L/日との併用により、アトルバスタチンのAUC _{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（Cmax：-12%、AUC _{0-24h} ：-43%）との報告がある。	機序：エファビレンツによるCYP3A4の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与17時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（Cmax：-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。
ジゴキシシン	定常状態において血漿中ジゴキシシン濃度が上昇する（アトルバスタチン10mg投与でCmax：+9.9%、AUC _{0-24h} ：+3.6%、CLr：129→128mL/min、80mg投与でCmax：+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（Cmax：+24%、AUC _{0-24h} ：+28%）及びエチニルエストラジオール（Cmax：+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

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

アムロジピン

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

アトルバスタチン

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

(3) その他の副作用

その他の副作用	
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。	
	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	そう痒、光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫
皮膚	脱毛、帯状疱疹、発赤、皮膚変色、皮膚乾燥、皮膚亀裂、多汗、爪の障害
血液	好酸球増加、血小板減少、白血球減少、白血球増加、貧血、紫斑
肝臓	肝機能障害、Al-P 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、腹水
消化器	歯肉障害、腭炎、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 ^{注2)} 、消化不良、アミラーゼ上昇、食欲不振、腹痛、下痢・軟便、排便回数増加、胃腸炎
呼吸器	咳、呼吸困難、咽頭不快感、肺炎、鼻炎、鼻出血
筋骨格系	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中ミオグロビン上昇、無力症、筋痙攣、筋緊張亢進、筋炎、関節痛、背部痛、腱炎、腱痛
感覚器	視力異常、霧視、耳鳴、味覚異常
精神・神経系	頭痛、眩暈・ふらつき、片頭痛、不眠症、振戦、眠気、気分動揺、末梢神経障害、健忘症、抑うつ、悪夢、錐体外路症状
内分泌	甲状腺腫、テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常	血清コレステロール上昇、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 ^{注1)} 、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、期外収縮、血圧上昇、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、頻脈、徐脈、血圧低下、失神
腎臓・泌尿器	BUN 上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム増加、血中カリウム減少、頻尿・夜間頻尿、排尿困難、勃起障害、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性
その他	脳梗塞、全身倦怠感、脱力感、疲労、しびれ、発熱、体重増加、体重減少、疼痛、異常感覚、胸痛、着色尿
注1：アムロジピン 10mg への増量により高頻度に認められた	
注2：発現した場合には投与を中止すること	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

- (1) 重大な副作用（頻度不明）

アトルバスタチン

- 4) 過敏症：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 6) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- (3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	そう痒、光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫

注2：発現した場合には投与を中止すること

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、アムロジピン及びアトルバスタチンの血中濃度が増加することがある。

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、アムロジピンは低用量（2.5mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（アムロジピンによる）副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

[高齢者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある（アトルバスタチンによる）。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩期間が延長することが認められている。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠3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) 授乳中の婦人には投与しないこと。

[アムロジピンはヒト母乳中に移行することが報告されている⁸⁾。アトルバスタチンの動物実験において、乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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

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

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

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

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

16. その他

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) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) 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「ケミファ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
アマルエット配合錠2番「ケミファ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
アマルエット配合錠3番「ケミファ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
アマルエット配合錠4番「ケミファ」	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	毒薬
アトルバスタチンカルシウム水和物	該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アマルエット配合錠1番「ケミファ」：100錠（10錠×10）

アマルエット配合錠2番「ケミファ」：100錠（10錠×10）

アマルエット配合錠3番「ケミファ」：100錠（10錠×10）

アマルエット配合錠4番「ケミファ」：100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：（配合剤）カデュエット配合錠1番・2番・3番・4番

（アムロジピン）ノルバスク錠・OD錠2.5mg、5mg、10mg

アムロジン錠・OD錠2.5mg、5mg、10mg等

（アトルバスタチン）リピトール錠5mg、10mg

同効薬：カルシウム拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン等

HMG-CoA還元酵素阻害剤：プラバスタチン、シンバスタチン等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
アマルエット配合錠 1 番「ケミファ」	2015年8月17日	22700AMX00756000
アマルエット配合錠 2 番「ケミファ」	2015年8月17日	22700AMX00757000
アマルエット配合錠 3 番「ケミファ」	2015年8月17日	22700AMX00758000
アマルエット配合錠 4 番「ケミファ」	2015年8月17日	22700AMX00759000

11. 薬価基準収載年月日

2015年12月11日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アマルエット配合錠 1 番「ケミファ」	124454001	2190101F1071	622445401
アマルエット配合錠 2 番「ケミファ」	124455701	2190102F1076	622445501
アマルエット配合錠 3 番「ケミファ」	124456401	2190103F1070	622445601
アマルエット配合錠 4 番「ケミファ」	124457101	2190104F1075	622445701

17. 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) 日本ケミファ株式会社：長期保存試験に関する資料（社内資料）
- 2) 日本ケミファ株式会社：無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
- 3) 日本ケミファ株式会社：溶出に関する資料（社内資料）
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 C-288、廣川書店、東京、2016
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 C-173、廣川書店、東京、2016
- 6) 日本ケミファ株式会社：生物学的同等性に関する資料（社内資料）
- 7) Naito,T. et al. : J.Hum.Lact. 31(2) ,301,2015
- 8) 日本ケミファ株式会社：粉碎後の安定性に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当資料なし
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。

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

(1) 粉碎

粉碎後の安定性試験⁸⁾

製品名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
アマルエット 配合錠 1番「ケミファ」	40±2℃、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2℃ 75±5%RH、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (開放)	問題となる 変化なし
	総照度 120万lx・hr	—	ファルコンチューブ (開放)	問題となる 変化なし
アマルエット 配合錠 2番「ケミファ」	40±2℃、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2℃ 75±5%RH、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (開放)	問題となる 変化なし
	総照度 120万lx・hr	—	ファルコンチューブ (開放)	問題となる 変化なし
アマルエット 配合錠 3番「ケミファ」	40±2℃、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2℃ 75±5%RH、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (開放)	問題となる 変化なし
	総照度 120万lx・hr	—	ファルコンチューブ (開放)	アムロジピンの 含量低下 (規格外)
アマルエット 配合錠 4番「ケミファ」	40±2℃、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (密栓)	問題となる 変化なし
	25±2℃ 75±5%RH、遮光	3ヵ月	ファルコンチューブ (開放)	問題となる 変化なし
	総照度 120万lx・hr	—	ファルコンチューブ (開放)	問題となる 変化なし

試験項目：性状、類縁物質、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：日本ケミファ株式会社 くすり相談室

TEL. 0120-47-9321 03-3863-1225/FAX. 03-3861-9567

受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く）

2. その他の関連資料

