

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

持続性 Ca 拮抗薬/HMG-CoA 還元酵素阻害剤

アマリエット®配合錠 1 番/2 番/3 番/4 番「トローワ」

AMALUET® COMBINATION TABLETS NO. 1 “TOWA” / TABLETS NO. 2 “TOWA” / TABLETS NO. 3 “TOWA” / TABLETS NO. 4 “TOWA”

《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》

製 品 名	アマリエット配合錠 1 番「トローワ」	アマリエット配合錠 2 番「トローワ」	アマリエット配合錠 3 番「トローワ」	アマリエット配合錠 4 番「トローワ」
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1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規 格 ・ 含 量	1 錠中 日局 アムロジピン ベシル酸塩 3.47mg 含有(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 含有(ア トルバスタチンとし て 5mg)	1 錠中 日局 アムロジピン ベシル酸塩 3.47mg 含有(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 含有(ア トルバスタチンとし て 10mg)	1 錠中 日局 アムロジピン ベシル酸塩 6.94mg 含有(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 含有(ア トルバスタチンとし て 5mg)	1 錠中 日局 アムロジピン ベシル酸塩 6.94mg 含有(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 含有(ア トルバスタチンとし て 10mg)
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	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：東和薬品株式会社			
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：			
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/			

本 IF は 2020 年 5 月改訂(第 7 版、禁忌の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.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 が添付文書を保管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。

2008 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、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

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	48
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	48
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)	48
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	48
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	48
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	49
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	49
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	50
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	54
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	56
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	56
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	56
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	13. 過量投与	57
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	57
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	57
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	57
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	58
2. 製剤の組成	8	1. 薬理試験	58
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	2. 毒性試験	58
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	59
5. 調製法及び溶解後の安定性	15	1. 規制区分	59
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	15	2. 有効期間又は使用期限	59
7. 溶出性	17	3. 貯法・保存条件	59
8. 生物学的試験法	34	4. 薬剤取扱い上の注意点	59
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	34	5. 承認条件等	59
10. 製剤中の有効成分の定量法	34	6. 包装	60
11. 力価	34	7. 容器の材質	60
12. 混入する可能性のある夾雑物	34	8. 同一成分・同効薬	60
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	35	9. 国際誕生年月日	60
14. その他	35	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
V. 治療に関する項目	36	11. 薬価基準収載年月日	61
1. 効能・効果	36	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	61
2. 用法・用量	36	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
3. 臨床成績	37	14. 再審査期間	61
VI. 薬効薬理に関する項目	38	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	38	16. 各種コード	61
2. 薬理作用	38	17. 保険給付上の注意	61
VII. 薬物動態に関する項目	39	XI. 文 献	62
1. 血中濃度の推移・測定法	39	1. 引用文献	62
2. 薬物速度論的パラメータ	45	2. その他の参考文献	62
3. 吸収	45	XII. 参考資料	63
4. 分布	46	1. 主な外国での発売状況	63
5. 代謝	46	2. 海外における臨床支援情報	63
6. 排泄	47	XIII. 備 考	63
7. トランスポーターに関する情報	47	その他の関連資料	63
8. 透析等による除去率	47		

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配合剤は持続性 Ca 拮抗薬／HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、本邦では 2009 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、アマルエット配合錠 1 番「トーワ」、アマルエット配合錠 2 番「トーワ」、アマルエット配合錠 3 番「トーワ」及びアマルエット配合錠 4 番「トーワ」の開発を企画し、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、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 8 月にそれぞれ承認を取得、2015 年 12 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：アマルエット配合錠 1 番「トーワ」、アマルエット配合錠 2 番「トーワ」、アマルエット配合錠 3 番「トーワ」及びアマルエット配合錠 4 番「トーワ」は、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に対して、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、肝機能障害、頭痛、眩暈・ふらつき、動悸等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、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、横紋筋融解症があらわれることがある(アムロジピン)。また、横紋筋融解症、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、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、多形紅斑、高血糖、糖尿病、間質性肺炎があらわれることがある(アトルバスタチン)。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

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「トーワ」
アマルエット配合錠2番「トーワ」
アマルエット配合錠3番「トーワ」
アマルエット配合錠4番「トーワ」

(2) 洋名

AMALUET COMBINATION TABLETS NO.1 “TOWA”
AMALUET COMBINATION TABLETS NO.2 “TOWA”
AMALUET COMBINATION TABLETS NO.3 “TOWA”
AMALUET COMBINATION TABLETS NO.4 “TOWA”

(3) 名称の由来

一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会が保有する登録商標「アマルエット」を使用。
アマルエット+配合錠+1番/2番/3番/4番+「トーワ」

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

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

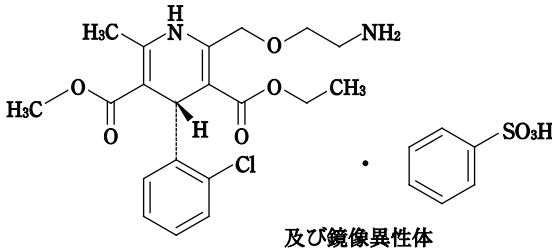
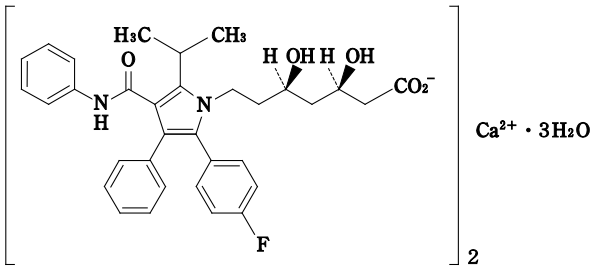
(2) 洋名(命名法)

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

(3) ステム

有効成分名	ステム
アムロジピンベシル酸塩	-dipine(カルシウム拮抗薬、nifedipine 誘導体)
アトルバスタチンカルシウム水和物	-statin(HMG-CoA 還元酵素阻害剤)

3. 構造式又は示性式

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

4. 分子式及び分子量

有効成分名	分子式	分子量
アムロジピンベシル酸塩	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ · C ₆ H ₆ O ₃ S	567.05
アトルバスタチンカルシウム水和物	C ₆₆ H ₆₈ CaF ₂ N ₄ O ₁₀ · 3H ₂ O	1209.39

5. 化学名(命名法)

有効成分名	化学名
アムロジピンベシル酸塩	3-Ethyl 5-methyl(4 <i>RS</i>)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate (IUPAC)
アトルバスタチンカルシウム水和物	Monocalcium bis[(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate]trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アムロジピンベシル酸塩

別名：ベシル酸アムロジピン

7. CAS登録番号

有効成分名	CAS登録番号
アムロジピンベシル酸塩	111470-99-6 : ベシル酸塩 88150-42-9 : amlodipine
アトルバスタチンカルシウム水和物	344423-98-9 : カルシウム水和物 134523-03-8 : カルシウム塩、無水和物 134523-00-5 : atorvastatin

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分名	性状
アムロジピンベシル酸塩	白色～帯黄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～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アムロジピンベシル酸塩

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	溶解性
メタノール	1mL以上 10mL未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	30mL以上 100mL未満	やや溶けにくい
水	100mL以上 1000mL未満	溶けにくい

アトルバスタチンカルシウム水和物

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	溶解性
メタノール	1mL未満	極めて溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1mL以上 10mL未満	溶けやすい
水	1000mL以上 10000mL未満	極めて溶けにくい
エタノール(99.5)	1000mL以上 10000mL未満	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

有効成分名	吸湿性
アムロジピンベシル酸塩	該当資料なし
アトルバスタチンカルシウム水和物	該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

有効成分名	融点(分解点)
アムロジピンベシル酸塩	約 198℃(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

有効成分名	酸塩基解離定数
アムロジピンベシル酸塩	該当資料なし
アトルバスタチンカルシウム水和物	該当資料なし

(6) 分配係数

有効成分名	酸塩基解離定数
アムロジピンベシル酸塩	該当資料なし
アトルバスタチンカルシウム水和物	該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

有効成分名	旋光度
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	旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: $-7 \sim -10^\circ$ (脱水物に換算したものの0.2g、ジメチルスルホキシド、20mL、100mm)

吸光度

有効成分名	吸光度
アムロジピンベシル酸塩	該当資料なし
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

有効成分名	各種条件下における安定性
アムロジピンベシル酸塩	該当資料なし
アトルバスタチンカルシウム水和物	該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

有効成分名	確認試験法
アムロジピンベシル酸塩	日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験による
アトルバスタチンカルシウム水和物	日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験による













4. 有効成分の定量法

有効成分名	定量法
アムロジピンベシル酸塩	日局「アムロジピンベシル酸塩」の定量法による
アトルバスタチンカルシウム水和物	日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名		アマルエット配合錠 1番「トーワ」	アマルエット配合錠 2番「トーワ」	アマルエット配合錠 3番「トーワ」	アマルエット配合錠 4番「トーワ」
剤形の区別		フィルムコーティング錠			
性状		白色のフィルム コーティング錠	淡紅色のフィルム コーティング錠	微黄色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠
本体 表示	表	アマルエット 1番 トーワ	アマルエット 2番 トーワ	アマルエット 3番 トーワ	アマルエット 4番 トーワ
	裏	2.5 アムロジ アトルバ 5	2.5 アムロジ アトルバ 10	5 アムロジ アトルバ 5	5 アムロジ アトルバ 10
外形	表				
	裏				
	側面				
錠径(mm)		6.1	7.1	7.1	8.1
厚さ(mm)		2.7	3.1	3.2	3.2
質量(mg)		94.2	141	141	187

(2) 製剤の物性

製品名	アマルエット配合錠 1番「トーワ」	アマルエット配合錠 2番「トーワ」	アマルエット配合錠 3番「トーワ」	アマルエット配合錠 4番「トーワ」
硬度	136.1N (13.9kg 重)	135.3 N (13.8kg 重)	153.8 N (15.7kg 重)	167.8 N (17.1kg 重)

(3) 識別コード

該当しない

(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

アマレット配合錠1番「トーワ」

- 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)
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)
を含有する。

アマレット配合錠2番「トーワ」

- 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)
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)
を含有する。

アマレット配合錠3番「トーワ」

- 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)
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)
を含有する。

アマレット配合錠4番「トーワ」

- 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)
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)
を含有する。

(2) 添加物

アマレット配合錠1番/2番/3番/4番「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	結晶セルロース、沈降炭酸 Ca、アルファー化デンプン
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、酸化チタン
着色剤	三二酸化鉄(2番のみ)、黄色三二酸化鉄(3番のみ)

(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) 加速試験

アマレット配合錠1番「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6箇月
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
アムロジピン ヘシロジピン 酸塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	82.3~99.3	77.9~101.2
	含量(%)	99.7~100.2	98.9~99.6
カアルトシルバムスタ水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	73.4~92.9	75.1~104.0
	含量(%)	100.1~101.2	100.9~101.8

アマレット配合錠2番「トーワ」²⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6箇月
性状		淡紅色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
アムロジピン ヘシロジピン 酸塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	72.1~92.1	80.8~96.3
	含量(%)	100.1~101.0	98.9~99.7
カアルトシルバムスタ水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	73.4~94.8	86.4~97.2
	含量(%)	100.7~101.6	100.7~101.3

アマレット配合錠 3 番「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		微黄色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
アム シロ ジ ピ ン 酸 塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.4~93.8	76.9~87.6
	含量(%)	99.4~100.3	98.3~99.2
カ ア ル ト シ ル ウ バ ム ス 水 タ 和 チ 物 ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	83.8~93.2	79.0~92.6
	含量(%)	101.4~102.3	97.9~99.4

アマレット配合錠 4 番「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
アム シロ ジ ピ ン 酸 塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.5~92.9	73.5~88.1
	含量(%)	98.5~101.3	99.7~100.3
カ ア ル ト シ ル ウ バ ム ス 水 タ 和 チ 物 ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	81.2~88.8	79.6~87.6
	含量(%)	100.4~101.2	101.0~101.3

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、アマレット配合錠 1

番「トーワ」、アマルエット配合錠 2 番「トーワ」、アマルエット配合錠 3 番「トーワ」及びアマルエット配合錠 4 番「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期保存試験

アマルエット配合錠 1 番「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	3 年
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
アムシロジピン ヘムシル酸塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	82.3~99.3	81.5~104.4
	含量(%)	99.7~100.2	99.1~100.2
カアルトシルウムスタ水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	73.4~92.9	66.7*~96.2
	含量(%)	100.1~101.2	99.7~101.1

*：12 錠中 10 錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1 ロット、n=1)

アマレット配合錠 2 番「トーワ」⁶⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	3 年
性状		淡紅色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
ア ム シ ロ ジ ン 酸 塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	72.1~92.1	77.1~92.5
	含量(%)	100.1~101.0	98.8~100.0
カ ア ル ト シ ル ウ バ ム ス 水 タ 和 チ 物 ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	73.4~94.8	74.1~96.7
	含量(%)	100.7~101.6	100.1~101.2

アマレット配合錠 3 番「トーワ」⁷⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	3 年
性状		微黄色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
ア ム シ ロ ジ ン 酸 塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.4~93.8	76.9~92.1
	含量(%)	99.4~100.3	99.0~100.2
カ ア ル ト シ ル ウ バ ム ス 水 タ 和 チ 物 ン	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	83.8~93.2	84.3~91.5
	含量(%)	101.4~102.3	100.5~101.5

アマレット配合錠 4 番「トーワ」⁸⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	3 年
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		適合	同左
アムロジピン ベシル酸塩	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	80.5~92.9	77.2~97.0
	含量(%)	98.5~101.3	100.3~101.2
アトルバスタチン カルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	適合	同左
	溶出率(%)	81.2~88.8	80.9~88.7
	含量(%)	100.4~101.2	100.9~101.6

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3 年)の結果、アマレット配合錠 1 番「トーワ」、アマレット配合錠 2 番「トーワ」、アマレット配合錠 3 番「トーワ」及びアマレット配合錠 4 番「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

アマレット配合錠 1 番「トーワ」⁹⁾

試験項目		開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、 3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アトルバスタチン カルシウム水和物	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：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)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

アマレット配合錠 2 番「トーワ」¹⁰⁾

試験項目		開始時	温度 (40°C、3 箇月)	湿度 (25°C、75%RH、 3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし*
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アトルバスタチン カルシウム水和物	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

*：淡紅色→淡紅色(30 万 lx・hr)、わずかに退色していた(60 万 lx・hr)

注)「(社)日本病院薬剤師会：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)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

アマレット配合錠 3 番「トーワ」¹¹⁾

試験項目		開始時	温度 (40°C、3 箇月)	湿度 (25°C、75%RH、 3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし*
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アトルバスタチン カルシウム水和物	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

*：微黄色→わずかに退色していた(30 万 lx・hr、60 万 lx・hr)

注)「(社)日本病院薬剤師会：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)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

アマレット配合錠 4 番「トーワ」¹²⁾

試験項目		開始時	温度 (40°C、3 箇月)	湿度 (25°C、75%RH、 3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アムロジピン ベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アトルバスタチン カルシウム水和物	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：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)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

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)

■目的

アマレット配合錠 4 番「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

アマレット配合錠 4 番「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下（600～1000 lx）

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）

2) におい：においを確認

3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

アマレット配合錠 4 番「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点			
			配合前	配合直後	3時間後	
アマレット 配合錠4番 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色のフィルム コーティング錠 であった	微黄白色のゼリ ー剤に錠剤が包 まれていた	微黄白色のゼリ ー剤に錠剤が包 まれていた。錠剤 は膨潤していた。	
		におい		レモン様にお いであった	同左	
		アムロジピン ベシル酸塩	含量 (%)	試験製剤：98.8	98.6	98.8
			残存率 (%)		100.0	100.2
		アトルバスタチン カルシウム水和物	含量 (%)	試験製剤：100.3	100.2	100.3
			残存率 (%)		100.0	100.1

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

アマレット配合錠 1 番¹³⁾

アマレット配合錠 1 番「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

1) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

2) アトルバスタチンカルシウム水和物

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

アマレット配合錠 2 番¹⁴⁾

アマレット配合錠 2 番「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

1) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

2) アトルバスタチンカルシウム水和物

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

アマレット配合錠 3 番¹⁵⁾

アマレット配合錠 3 番「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

1) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

2) アトルバスタチンカルシウム水和物

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 1 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

アマレット配合錠 4 番¹⁶⁾

アマレット配合錠 4 番「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

1) アムロジピンベシル酸塩

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：60 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

2) アトルバスタチンカルシウム水和物

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 1 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：30 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

アマレット配合錠1番「トーワ」17)

アマレット配合錠1番「トーワ」について、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたアマレット配合錠4番「トーワ」を標準剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験剤の処方変更水準は、ガイドラインによりA水準に該当した。

1. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

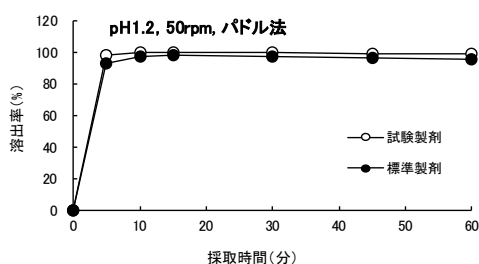
回転数 : 50rpm、100rpm

試験剤 : アマレット配合錠1番「トーワ」

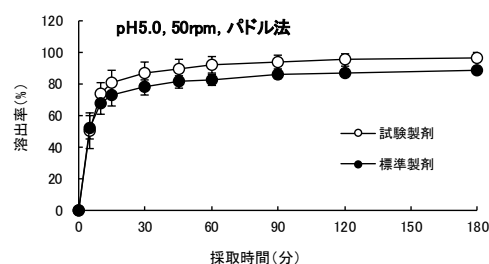
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

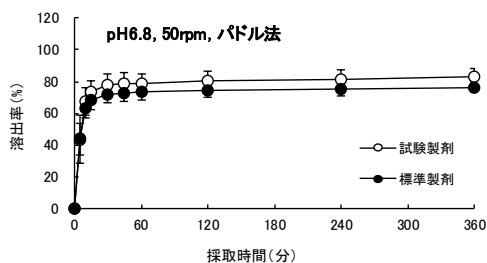
標準剤 : アマレット配合錠4番「トーワ」



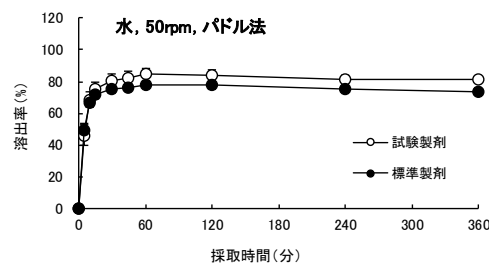
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験剤	0	98.6	99.8	100.3	99.9	99.2	99.0
標準剤	0	2.3	1.3	1.3	1.1	0.9	1.0
標準剤	0	93.5	98.0	98.2	97.6	96.7	96.2
標準剤	0	2.2	1.0	0.9	0.7	0.7	0.6



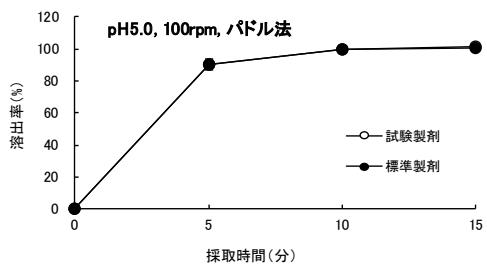
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
試験剤	0	50.5	74.1	81.2	86.8	89.7	92.4	94.3	95.5	97.0
標準剤	0	11.2	6.8	7.5	7.1	5.9	4.8	4.1	3.6	3.0
標準剤	0	52.8	67.8	72.9	78.4	81.7	83.2	86.2	87.3	88.8
標準剤	0	7.4	6.8	6.2	4.7	3.9	3.5	2.2	1.8	1.3



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験剤	0	43.5	67.5	73.4	77.7	79.0	79.2	80.4	81.1	82.7
標準剤	0	15.2	8.5	7.3	7.0	6.4	6.0	6.1	5.9	5.6
標準剤	0	44.0	63.1	68.4	71.5	72.8	73.3	74.2	74.9	76.4
標準剤	0	10.1	5.9	5.7	4.9	5.0	4.6	4.1	3.6	2.9



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験剤	0	46.3	68.7	75.4	80.5	82.6	84.6	83.9	81.3	81.4
標準剤	0	6.4	4.5	4.0	4.1	3.8	3.8	3.7	2.3	1.8
標準剤	0	49.7	66.7	72.1	75.4	76.5	77.6	77.6	75.4	74.0
標準剤	0	3.8	2.8	3.1	2.6	2.3	1.6	2.1	1.2	2.1



時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	90.3	100.0	101.7
標準剤	0	3.3	1.1	1.7
標準剤	0	90.2	99.5	100.5
標準剤	0	2.1	0.9	0.6

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	15	100.3	98.2	/	15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH5.0	15	81.2	72.9			
		90	94.3	86.2	8.1		
	pH6.8	15	73.4	68.4	5.0	標準製剤の平均溶出 率の±8%以内	適
		360	82.7	76.4	6.3		
	水	15	75.4	72.1	3.3		適
360		81.4	74.0	7.4			
100	pH5.0	15	101.7	100.5	/	15 分以内に 平均 85%以上溶出	適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
50	pH1.2	15	97.8～101.9	85.3～115.3	0	最終比較時点におけ る個々の溶出率につ いて、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	適
	pH5.0	90	85.4～100.5	79.3～109.3	0		適
100	pH5.0	15	98.9～104.6	86.7～116.7	0		適

(n=12)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±12%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
50	pH6.8	360	73.3～90.1	70.7～94.7	0	最終比較時点におけ る個々の溶出率につ いて、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	適
	水	360	78.9～84.9	69.4～93.4	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

2. アトルバスタチンカルシウム水和物

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

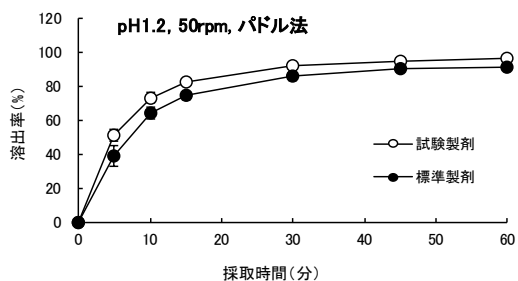
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : アマルエット配合錠1番「トーワ」

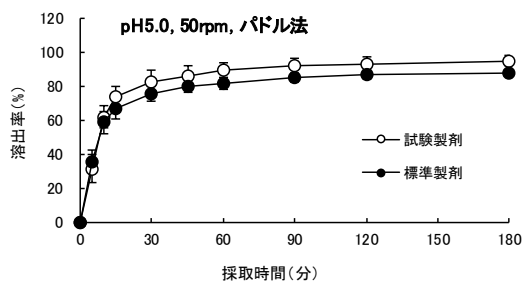
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

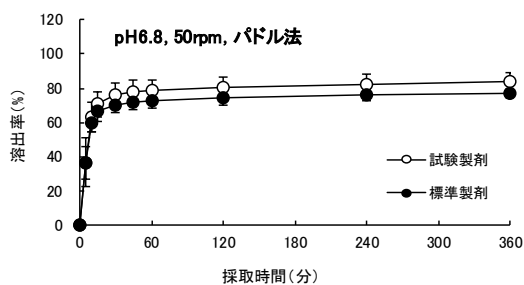
標準製剤 : アマルエット配合錠4番「トーワ」



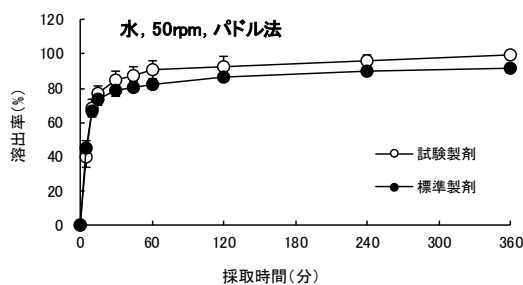
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	51.8	73.5	83.2	92.0	95.4	96.8
標準偏差	0	3.5	2.8	1.4	1.0	1.7	1.5
標準製剤	0	39.2	64.3	74.9	86.2	90.2	91.2
標準偏差	0	5.8	3.3	2.2	2.3	1.4	1.3



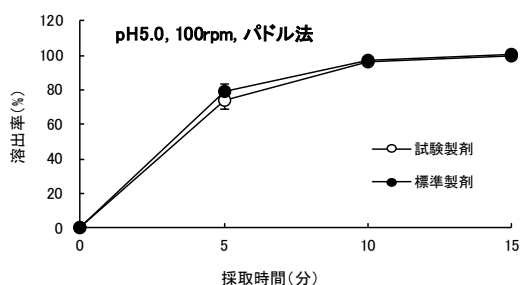
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
試験製剤	0	31.9	62.4	73.8	82.7	86.2	89.8	92.2	93.6	95.4
標準偏差	0	8.3	6.2	6.5	7.1	5.9	4.6	4.3	4.0	3.3
標準製剤	0	36.3	59.0	67.4	76.0	80.2	82.0	85.2	86.8	88.3
標準偏差	0	6.2	6.3	6.0	4.5	3.8	3.4	2.2	2.2	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	36.8	63.5	70.9	76.4	78.2	78.9	80.9	82.2	84.0
標準偏差	0	14.0	8.6	7.4	6.7	6.4	6.0	6.0	5.8	5.4
標準製剤	0	36.9	60.0	66.3	70.2	71.8	72.6	74.2	75.8	77.3
標準偏差	0	9.5	5.8	5.3	4.6	4.5	4.1	3.7	3.4	2.6



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	40.2	68.1	76.9	84.5	87.7	90.6	93.0	96.2	99.4
標準偏差	0	6.4	5.2	4.8	5.5	5.0	5.2	5.4	3.5	2.4
標準製剤	0	44.7	66.5	73.5	78.6	80.7	82.5	86.6	90.2	91.8
標準偏差	0	4.9	2.8	3.6	3.3	2.9	2.5	1.8	1.3	2.3



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	74.2	96.3	99.7
標準偏差	0	5.5	1.8	1.6
標準製剤	0	79.4	97.1	100.4
標準偏差	0	3.9	1.7	1.0

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	83.2	74.9	8.3	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		30	92.0	86.2	5.8		
	pH5.0	15	73.8	67.4	6.4		適
		90	92.2	85.2	7.0		
	pH6.8	15	70.9	66.3	4.6	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		360	84.0	77.3	6.7		
水	15	76.9	73.5	3.4	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適	
	120	93.0	86.6	6.4			
100	pH5.0	15	99.7	100.4		15分以内に平均85%以上溶出	適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)					
50	pH1.2	30	89.8～ 93.6	77.0～ 107.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適
	pH5.0	90	84.1～ 99.1	77.2～ 107.2	0		適
	水	120	86.4～ 104.0	78.0～ 108.0	0		適
100	pH5.0	15	97.4～ 102.5	84.7～ 114.7	0		適

(n=12)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±12%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)					
50	pH6.8	360	74.7～ 91.0	72.0～ 96.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。従って、アマルエット配合錠1番「トーワ」と、標準製剤(アマルエット配合錠4番「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

アマレット配合錠 2 番「トーワ」¹⁸⁾

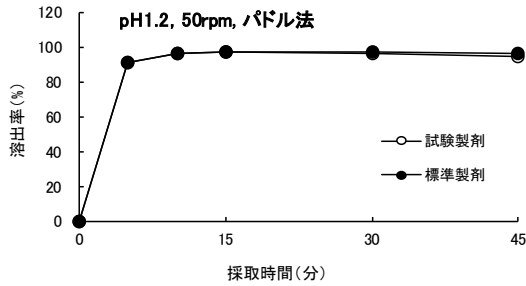
アマレット配合錠 2 番「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

1. アムロジピンベシル酸塩

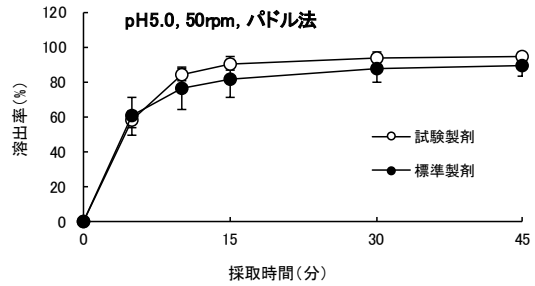
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、75rpm、100rpm
 試験製剤 : アマレット配合錠2番「トーワ」

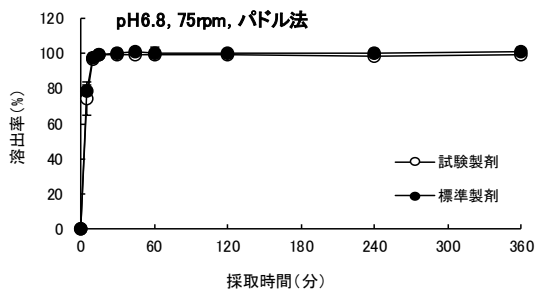
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、アムロジピンとして2.5mg



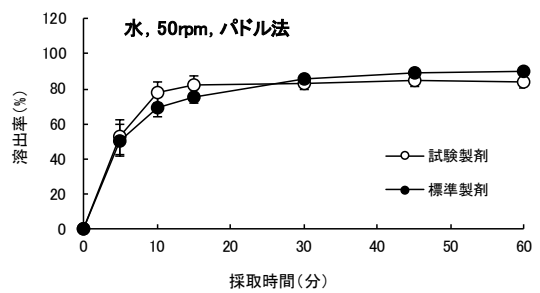
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	91.6	97.0	97.6	96.9	95.2
標準偏差	0	1.9	1.1	1.1	1.0	1.2
標準製剤	0	91.6	96.7	97.8	97.7	96.9
標準偏差	0	1.8	1.4	1.8	1.5	1.6



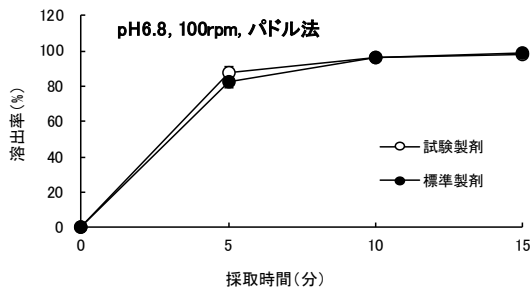
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	58.7	85.0	90.8	94.5	94.7
標準偏差	0	4.7	3.6	4.0	3.3	3.0
標準製剤	0	60.9	76.6	82.1	87.8	90.2
標準偏差	0	10.9	11.6	10.9	7.9	6.9



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	74.4	97.1	99.6	99.7	99.6	99.7	99.6	99.0	99.1
標準偏差	0	9.5	1.6	0.9	1.2	1.1	1.2	1.7	1.3	1.4
標準製剤	0	78.7	97.6	99.7	100.7	101.3	100.5	100.6	100.5	100.8
標準偏差	0	3.6	2.7	2.0	2.2	2.0	3.2	1.9	2.3	2.7



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	52.6	77.8	81.9	83.5	84.7	84.0
標準偏差	0	10.0	6.0	5.9	4.0	3.6	3.6
標準製剤	0	50.5	69.4	75.7	85.5	88.8	90.1
標準偏差	0	9.1	5.7	4.2	2.2	2.3	1.6



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	87.8	96.4	97.5
標準偏差	0	3.2	1.0	0.6
標準製剤	0	82.4	96.2	98.6
標準偏差	0	3.5	1.7	1.6

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較 (パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	15	97.6	97.8		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH5.0	15	90.8	82.1	8.7	標準製剤の平均溶出 率の±15 %以内	適
		30	94.5	87.8	6.7		
75	pH6.8	15	99.6	99.7		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
50	水	15	81.9	75.7	6.2	標準製剤の平均溶出 率の±15 %以内	適
		30	83.5	85.5	-2.0		
100	pH6.8	15	97.5	98.6		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適

(n=12)

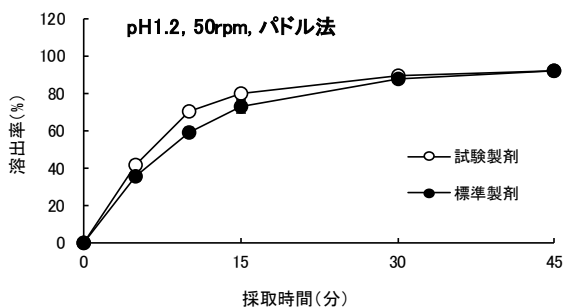
上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

2. アトルバスタチンカルシウム水和物

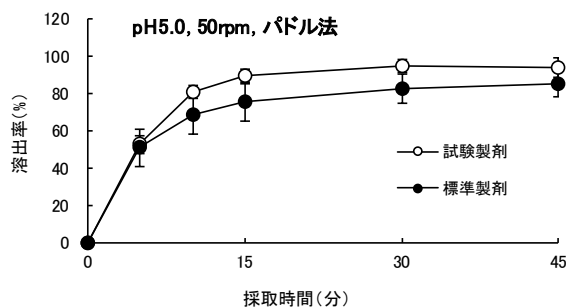
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、75rpm、100rpm
 試験製剤 : アマルエット配合錠2番「トーフ」

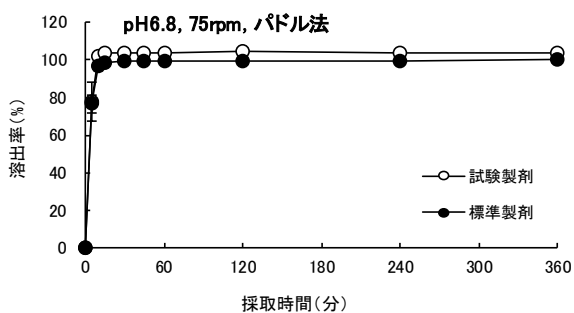
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、アトルバスタチンとして10mg



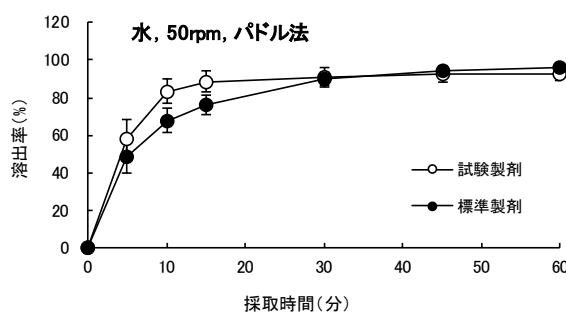
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	41.7	70.4	80.0	89.6	92.3
標準偏差	0	2.7	1.8	2.1	1.7	2.1
標準製剤	0	35.8	59.6	73.4	88.0	92.5
標準偏差	0	2.2	2.4	3.7	2.1	2.7



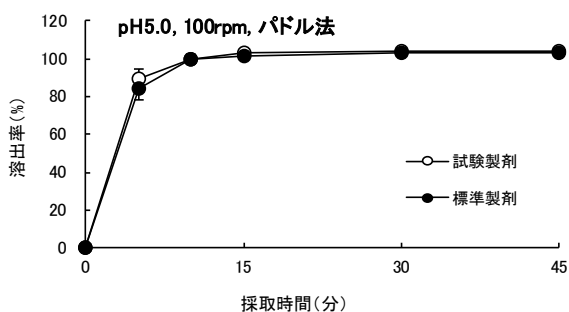
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	52.9	81.4	89.6	94.6	94.2
標準偏差	0	5.1	3.4	3.9	3.5	4.9
標準製剤	0	51.4	69.0	75.6	82.8	85.6
標準偏差	0	10.0	10.7	10.5	8.0	7.1



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	78.0	101.8	104.1	104.2	104.0	104.0	104.3	104.0	104.0
標準偏差	0	10.1	1.4	1.0	1.4	1.1	1.3	2.1	1.3	1.6
標準製剤	0	76.7	96.9	99.0	99.8	99.9	99.4	99.7	99.8	100.2
標準偏差	0	4.6	2.5	1.5	1.5	1.4	2.0	1.5	1.7	1.9



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	57.8	83.5	88.6	91.1	92.4	92.9
標準偏差	0	10.8	6.2	5.8	4.6	4.4	3.7
標準製剤	0	49.0	67.8	76.4	89.6	93.9	95.8
標準偏差	0	9.1	6.7	5.4	3.9	3.3	2.6



時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	89.4	100.0	102.9	103.8	103.8
標準偏差	0	4.8	2.3	1.5	1.3	0.8
標準製剤	0	84.2	99.5	101.6	103.0	102.7
標準偏差	0	6.1	2.4	1.0	1.3	1.7

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較 (パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	15	80.0	73.4	6.6	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		30	89.6	88.0	1.6		
	pH5.0	15	89.6	75.6	14.0		適
		45	94.2	85.6	8.6		
75	pH6.8	15	104.1	99.0	15分以内に平均85% 以上溶出	適	
50	水	15	88.6	76.4	12.2	標準製剤の平均溶出 率の±15%以内	適
		30	91.1	89.6	1.5		
100	pH5.0	15	102.9	101.6	15分以内に平均85% 以上溶出	適	

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、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。

従って、アマルエット配合錠2番「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

アマレット配合錠3番「トーフ」¹⁹⁾

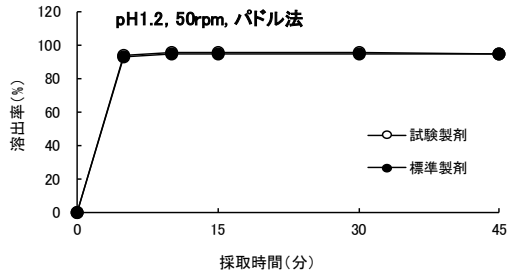
アマレット配合錠3番「トーフ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

1. アムロジピンベシル酸塩

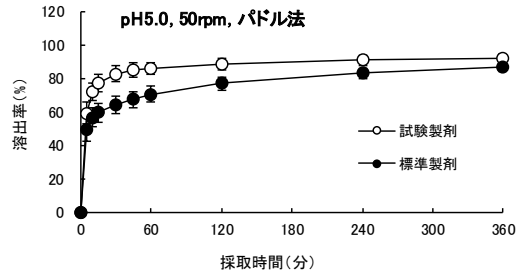
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : アマレット配合錠3番「トーフ」

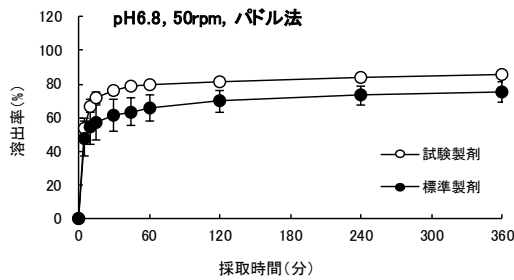
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 配合錠、アムロジピンとして5mg



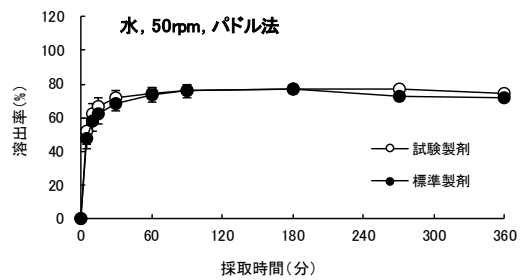
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	94.1	95.6	95.9	95.6	95.3
標準偏差	0	0.7	0.7	0.9	1.1	0.9
標準製剤	0	93.2	94.8	95.4	95.3	95.1
標準偏差	0	1.2	1.6	1.1	1.3	1.4



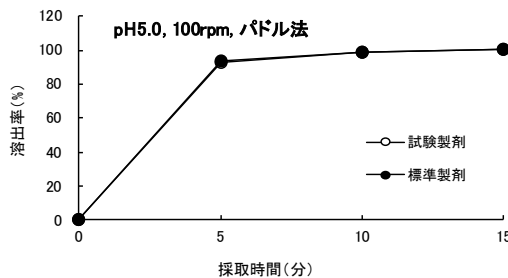
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	59.5	72.5	77.7	83.2	85.5	86.4	88.8	91.3	92.3
標準偏差	0	6.6	5.4	5.1	4.7	4.0	3.8	3.4	3.1	2.5
標準製剤	0	50.2	57.0	60.0	64.8	67.8	70.9	77.2	83.3	87.0
標準偏差	0	7.0	5.6	5.5	5.3	4.9	4.8	3.5	3.0	2.5



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	53.5	66.9	71.7	76.1	78.7	79.6	81.4	83.9	85.6
標準偏差	0	6.0	3.7	3.2	2.2	2.0	1.9	1.7	2.2	1.8
標準製剤	0	47.8	54.5	56.9	61.3	63.6	65.9	69.8	73.3	75.3
標準偏差	0	10.4	10.1	10.3	9.5	8.5	8.0	6.7	5.7	5.7



時間(分)	0	5	10	15	30	60	90	180	270	360
試験製剤	0	51.8	62.7	67.0	71.5	74.7	75.9	77.4	77.1	74.5
標準偏差	0	7.7	5.3	4.6	4.3	3.3	3.9	2.6	1.2	1.5
標準製剤	0	47.9	58.0	62.0	68.6	73.4	76.5	76.9	72.6	72.2
標準偏差	0	6.2	5.9	5.6	4.8	4.2	3.1	2.5	2.3	1.7



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	92.5	98.8	100.8
標準偏差	0	1.7	0.7	0.8
標準製剤	0	93.9	98.8	100.5
標準偏差	0	1.7	1.2	1.3

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	15	95.9	95.4		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH5.0	5	59.5	50.2	9.3	標準製剤の平均溶出 率の±15 %以内	適
		240	91.3	83.3	8.0		
	pH6.8	5	53.5	47.8	5.7	標準製剤の平均溶出 率の±12 %以内	適
		360	85.6	75.3	10.3		
	水	5	51.8	47.9	3.9		適
360		74.5	72.2	2.3			
100	pH5.0	15	100.8	100.5		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、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。

2. アトルバスタチンカルシウム水和物

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

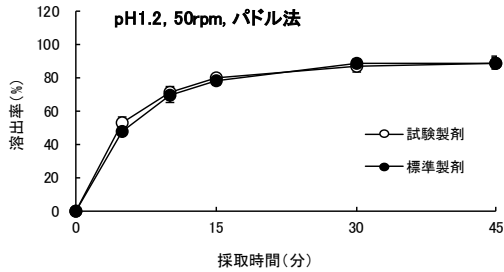
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : アマルゼット配合錠3番「トーワ」

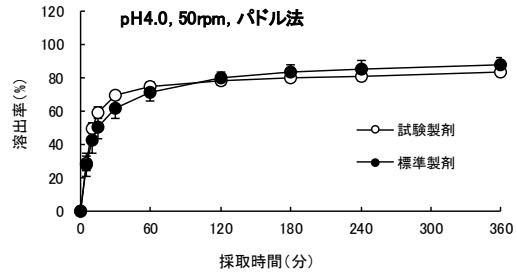
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

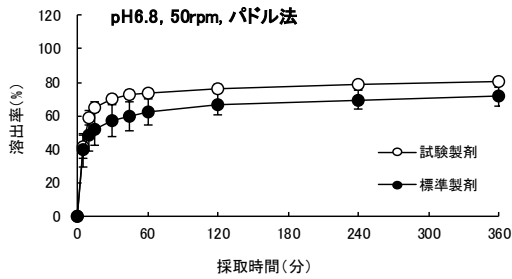
標準製剤 : 配合錠、アトルバスタチンとして5mg



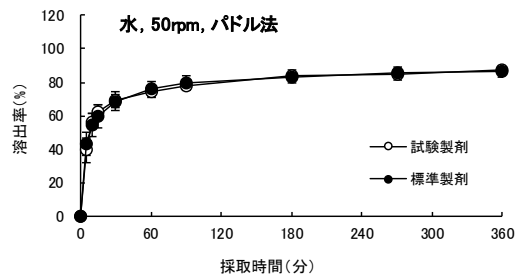
時間(分)	0	5	10	15	30	45
試験製剤	0	53.3	71.8	80.2	86.8	89.1
標準偏差	0	3.1	2.8	2.1	3.5	3.2
標準製剤	0	48.3	69.4	78.7	88.6	89.2
標準偏差	0	2.4	4.4	3.2	3.2	3.7



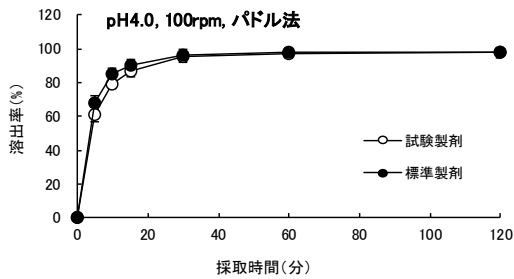
時間(分)	0	5	10	15	30	60	120	180	240	360
試験製剤	0	28.9	50.1	59.4	69.5	74.9	78.3	80.2	80.9	83.7
標準偏差	0	4.0	3.2	3.2	2.2	2.9	2.8	2.9	2.6	2.6
標準製剤	0	28.1	42.6	51.1	62.4	71.7	79.9	83.8	85.8	87.9
標準偏差	0	7.1	7.7	7.1	6.4	5.5	4.1	3.9	4.9	4.2



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	41.5	59.0	65.4	70.2	72.8	73.7	76.4	78.6	80.6
標準偏差	0	6.8	4.1	3.2	2.3	2.3	2.5	2.0	2.2	2.8
標準製剤	0	39.6	49.0	52.2	57.2	59.8	62.4	67.0	69.7	71.5
標準偏差	0	9.9	9.9	10.0	9.3	8.5	7.7	6.5	5.4	5.8



時間(分)	0	5	10	15	30	60	90	180	270	360
試験製剤	0	39.8	56.5	62.3	68.9	74.3	78.0	83.7	84.8	87.4
標準偏差	0	7.2	4.8	4.1	4.0	2.9	2.5	2.1	0.9	1.7
標準製剤	0	43.2	54.9	59.8	68.8	76.4	79.7	83.2	85.3	86.3
標準偏差	0	6.7	6.9	6.6	5.6	4.5	4.5	3.9	3.6	3.4



時間(分)	0	5	10	15	30	60	120
試験製剤	0	61.2	79.5	86.5	95.0	96.8	98.2
標準偏差	0	4.6	2.9	3.0	2.0	2.7	2.4
標準製剤	0	67.8	85.0	90.5	95.9	97.9	97.7
標準偏差	0	4.1	3.7	2.8	3.8	2.8	3.0

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定	
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤				
50	pH1.2	10	71.8	69.4	2.4	標準製剤の平均溶出 率の±15 %以内	適	
		30	86.8	88.6	-1.8			
	pH4.0	10	50.1	42.6	7.5		標準製剤の平均溶出 率の±12 %以内	適
		240	80.9	85.8	-4.9			
	pH6.8	5	41.5	39.6	1.9	標準製剤の平均溶出 率の±15 %以内	適	
		360	80.6	71.5	9.1			
水	5	39.8	43.2	-3.4	標準製剤の平均溶出 率の±15 %以内	適		
	270	84.8	85.3	-0.5				
100	pH4.0	15	86.5	90.5		15分以内に平均85% 以上溶出	適	

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、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。

従って、アマルエット配合錠3番「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

アマレット配合錠 4 番「トーワ」²⁰⁾

アマレット配合錠 4 番「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い溶出試験を行った。

1. アムロジピンベシル酸塩

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

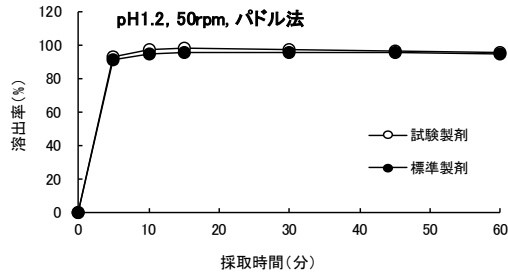
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : アマレット配合錠4番「トーワ」

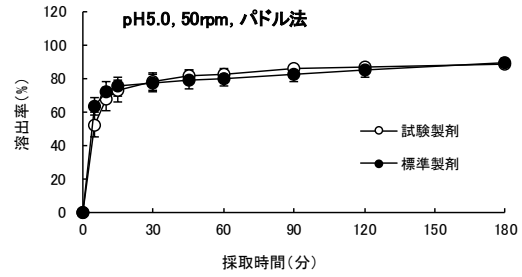
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

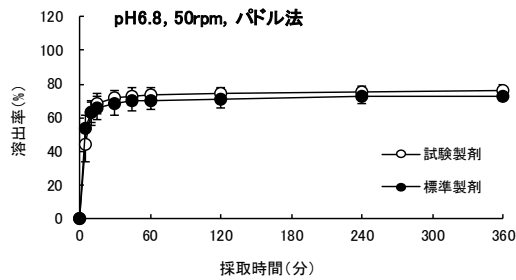
標準製剤 : 配合錠、アムロジピンとして5mg



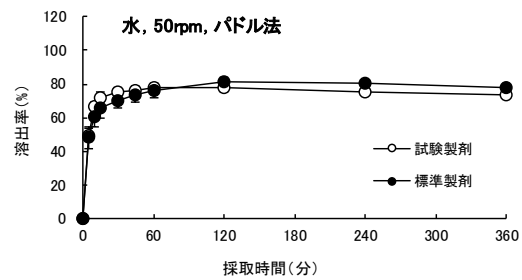
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	93.5	98.0	98.2	97.6	96.7	96.2
標準偏差	0	2.2	1.0	0.9	0.7	0.7	0.6
標準製剤	0	91.2	95.4	96.2	96.1	95.6	95.2
標準偏差	0	2.0	1.4	1.1	1.2	1.3	1.5



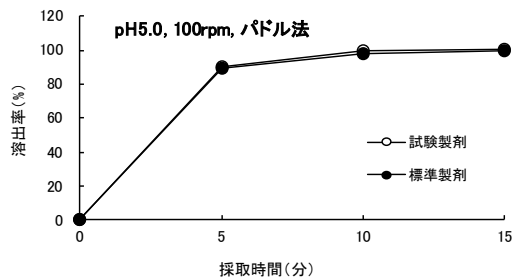
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
試験製剤	0	52.8	67.8	72.9	78.4	81.7	83.2	86.2	87.3	88.8
標準偏差	0	7.4	6.8	6.2	4.7	3.9	3.5	2.2	1.8	1.3
標準製剤	0	63.7	72.4	75.6	78.0	79.7	80.6	83.2	85.2	89.6
標準偏差	0	5.5	5.7	5.6	5.3	5.6	4.9	4.6	3.9	2.7



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	44.0	63.1	68.4	71.5	72.8	73.3	74.2	74.9	76.4
標準偏差	0	10.1	5.9	5.7	4.9	5.0	4.6	4.1	3.6	2.9
標準製剤	0	53.5	63.2	66.1	68.1	70.0	70.5	71.4	73.1	72.8
標準偏差	0	7.7	7.3	6.9	6.6	5.7	5.9	5.4	4.9	2.4



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	49.7	66.7	72.1	75.4	76.5	77.6	77.6	75.4	74.0
標準偏差	0	3.8	2.8	3.1	2.6	2.3	1.6	2.1	1.2	2.1
標準製剤	0	48.2	60.6	65.5	70.2	74.0	76.5	81.3	80.7	77.5
標準偏差	0	6.7	6.3	6.1	4.5	4.3	4.3	2.3	1.9	2.2



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	90.2	99.5	100.5
標準偏差	0	2.1	0.9	0.6
標準製剤	0	89.6	98.0	99.4
標準偏差	0	1.2	1.2	1.6

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	15	98.2	96.2		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH5.0	15	72.9	75.6	-2.7	標準製剤の平均溶出 率の±15 %以内	適
		120	87.3	85.2	2.1		
	pH6.8	15	68.4	66.1	2.3	標準製剤の平均溶出 率の±12 %以内	適
		360	76.4	72.8	3.6		
	水	15	72.1	65.5	6.6		適
360		74.0	77.5	-3.5			
100	pH5.0	15	100.5	99.4		15 分以内に平均 85% 以上溶出	適

(n=12)

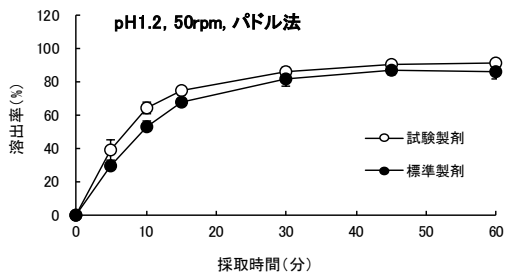
上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

2. アトルバスタチンカルシウム水和物

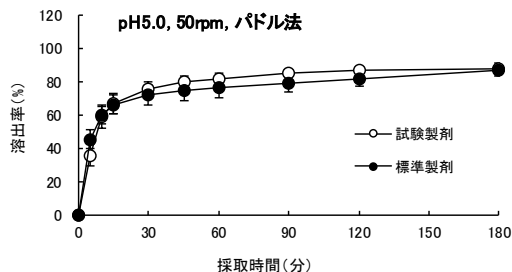
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : アマルエット配合錠4番「トーフ」

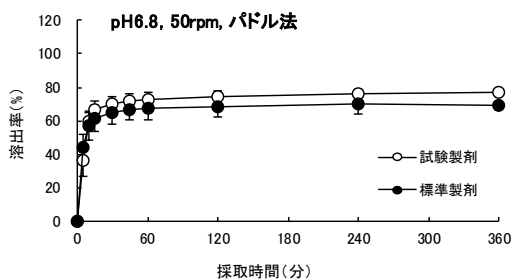
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 配合錠、アトルバスタチンとして10mg



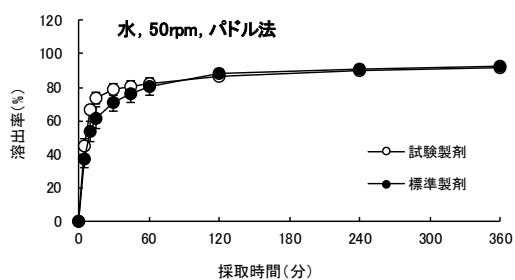
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	39.2	64.3	74.9	86.2	90.2	91.2
標準偏差	0	5.8	3.3	2.2	2.3	1.4	1.3
標準製剤	0	29.9	53.4	68.0	81.5	87.2	86.7
標準偏差	0	2.0	2.9	2.0	3.7	3.1	5.1



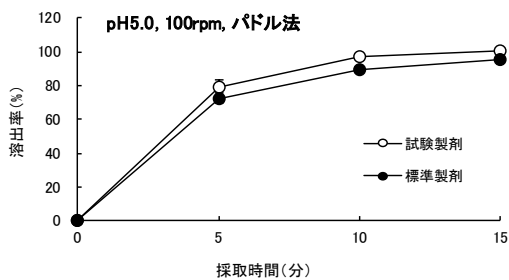
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180
試験製剤	0	36.3	59.0	67.4	76.0	80.2	82.0	85.2	86.8	88.3
標準偏差	0	6.2	6.3	6.0	4.5	3.8	3.4	2.2	2.2	1.5
標準製剤	0	45.7	60.6	66.6	72.3	74.8	76.4	79.7	82.2	87.5
標準偏差	0	5.5	5.8	5.7	5.9	6.1	5.7	5.2	4.6	3.9



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	36.9	60.0	66.3	70.2	71.8	72.6	74.2	75.8	77.3
標準偏差	0	9.5	5.8	5.3	4.6	4.5	4.1	3.7	3.4	2.6
標準製剤	0	44.1	56.9	61.2	65.1	66.6	67.2	68.2	69.8	68.9
標準偏差	0	7.9	8.0	7.8	7.1	6.3	6.2	5.6	5.4	1.9



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	120	240	360
試験製剤	0	44.7	66.5	73.5	78.6	80.7	82.5	86.6	90.2	91.8
標準偏差	0	4.9	2.8	3.6	3.3	2.9	2.5	1.8	1.3	2.3
標準製剤	0	37.2	53.8	61.8	71.4	76.4	80.4	88.1	91.0	92.3
標準偏差	0	5.3	6.0	6.3	5.2	5.0	5.0	2.4	2.1	1.7



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	79.4	97.1	100.4
標準偏差	0	3.9	1.7	1.0
標準製剤	0	72.0	89.6	95.0
標準偏差	0	1.9	1.4	1.6

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定	
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤				
50	pH1.2	15	74.9	68.0	6.9	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適	
		45	90.2	87.2	3.0		適	
	pH5.0	15	67.4	66.6	0.8		標準製剤の平均溶出率の±12%以内	適
		180	88.3	87.5	0.8			適
	pH6.8	15	66.3	61.2	5.1	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適	
		360	77.3	68.9	8.4		適	
	水	15	73.5	61.8	11.7	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適	
		120	86.6	88.1	-1.5		適	
100	pH5.0	15	100.4	95.0	15分以内に平均85%以上溶出	適		

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、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。

従って、アマルエット配合錠4番「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

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

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分名	混入する可能性のある夾雑物
アムロジピンベシル酸塩	該当資料なし
アトルバスタチンカルシウム水和物	主にラクトン体

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

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

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

なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。

アムロジピン

高血圧症

狭心症

アトルバスタチン

高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

アムロジピン

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

アトルバスタチン

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

2. 用法・用量

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

アムロジピン

高血圧症

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

狭心症

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

アトルバスタチン

高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

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

家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している

患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。

2) 本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は次の4製剤がある。

アマルエット配合錠

1 番：アムロジピン 2.5 mg／アトルバスタチン 5 mg

2 番：アムロジピン 2.5 mg／アトルバスタチン 10 mg

3 番：アムロジピン 5 mg／アトルバスタチン 5 mg

4 番：アムロジピン 5 mg／アトルバスタチン 10 mg

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

該当資料なし

(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 Ca 拮抗薬(ニフェジピン、ニカルジピン等)

アトルバスタチン：HMG-CoA 還元酵素阻害剤(プラバスタチン、シンバスタチン等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. アムロジピン²¹⁾

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、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

2. アトルバスタチン²²⁾

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

該当資料なし

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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

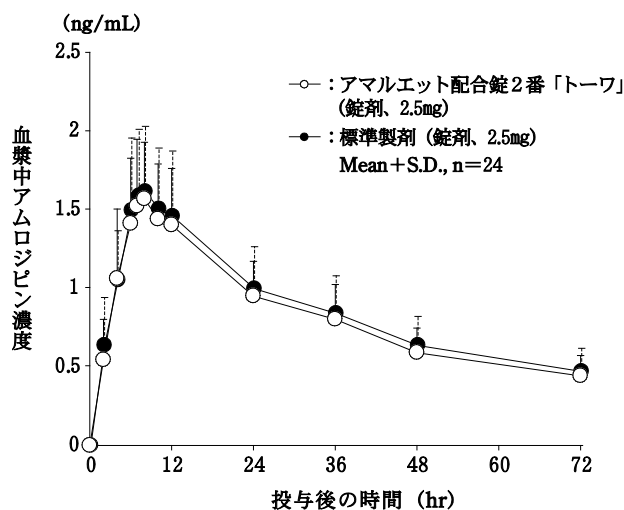
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

アマレット配合錠2番「トーワ」²³⁾

アマレット配合錠2番「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アマロジピンとして2.5 mg及びアトルバスタチンとして10 mg）健康成人男子（n=24）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、アマロジピンにおいては、AUC及びCmaxについて対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUCについては対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、Cmaxについては対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。これより両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) アマロジピン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 2番「トーワ」 (錠剤、2.5mg)	58.47±14.76	1.6230±0.3935	7.8±1.7	41.39±10.15
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	61.60±16.12	1.6815±0.4156	7.8±1.2	41.10±8.35

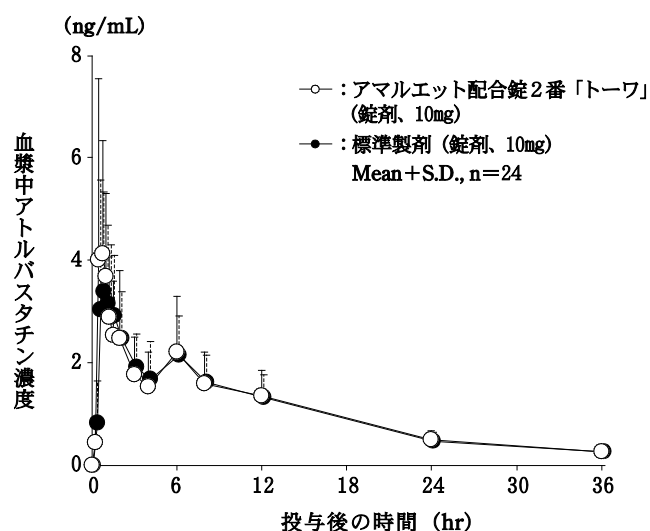
(Mean±S. D., n=24)

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₇₂	Cmax
平均値の差	log(0.9501)	log(0.9658)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9049)～ log(0.9976)	log(0.9213)～ log(1.0125)

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。

(2) アトルバスタチン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₃₆ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマルエット配合錠 2番「トーフ」 (錠剤、10mg)	37.70±13.53	5.6267±2.8216	1.000±1.118	9.79±1.55
標準製剤 (錠剤、10mg)	37.27±11.38	4.8213±1.9969	1.375±1.238	10.05±1.84

(Mean±S. D., n=24)

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

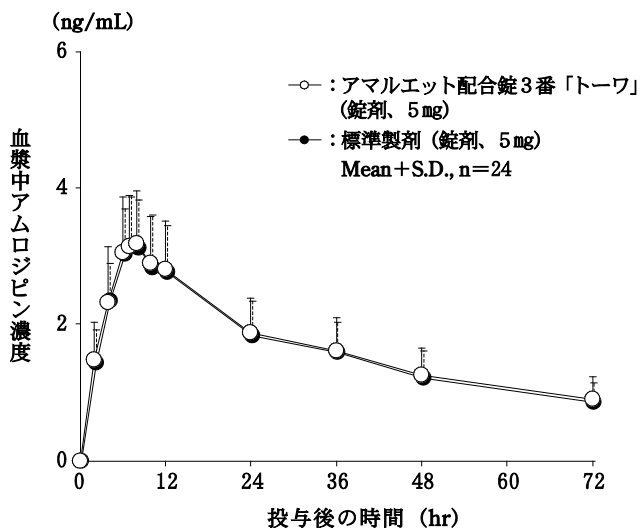
パラメータ	AUC ₃₆	Cmax
平均値の差	log(0.9908)	log(1.1147)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9330)～ log(1.0522)	log(0.9346)～ log(1.3295)

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

アマレット配合錠3番「トーワ」²³⁾

アマレット配合錠3番「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アムロジピンとして5mg及びアトルバスタチンとして5mg）健康成人男子（n=24）に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、アムロジピン及びアトルバスタチンともに、AUC及びCmaxについて対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) アムロジピン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 3番「トーワ」 (錠剤、5mg)	120.2±33.0	3.3240±0.7886	7.4±1.4	43.41±10.84
標準製剤 (錠剤、5mg)	117.7±30.7	3.2508±0.7379	7.4±1.6	40.33±9.26

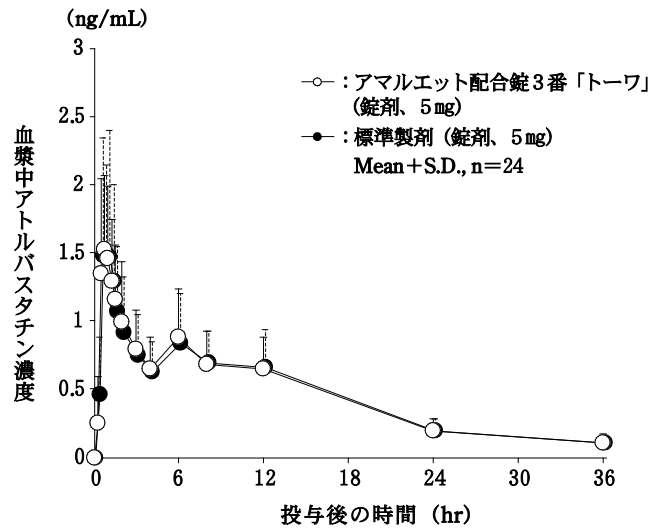
(Mean±S.D., n=24)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₇₂	Cmax
平均値の差	log(1.0174)	log(1.0223)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9846)～log(1.0514)	log(0.9957)～log(1.0496)

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。

(2) アトルバスタチン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₃₆ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマルエット配合錠 3 番「トーフ」 (錠剤, 5 mg)	16.37 ± 4.91	1.9318 ± 0.5573	1.333 ± 1.539	9.83 ± 2.61
標準製剤 (錠剤, 5 mg)	16.27 ± 5.62	2.0398 ± 0.9570	0.740 ± 0.365	9.72 ± 2.81

(Mean ± S. D., n=24)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

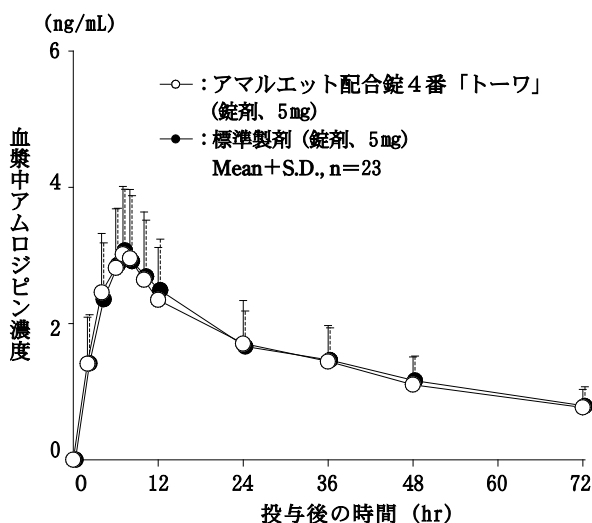
パラメータ	AUC ₃₆	C _{max}
平均値の差	log(1.0149)	log(1.0098)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9662) ~ log(1.0661)	log(0.8495) ~ log(1.2004)

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

アマレット配合錠4番「トーワ」²³⁾

アマレット配合錠4番「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（アマロジピンとして5mg及びアトルバスタチンとして10mg）健康成人男子（n=23）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、アマ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)～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)～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)～log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。これより両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) アマロジピン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 4番「トーワ」 (錠剤、5mg)	108.0±37.1	3.1404±1.0101	6.7±1.4	40.70±8.59
標準製剤 (錠剤、5mg)	109.9±33.2	3.1582±0.9611	7.0±1.0	40.95±10.93

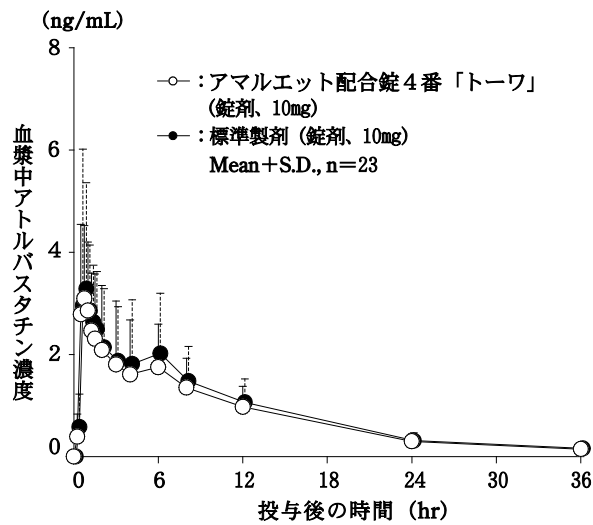
(Mean±S. D., n=23)

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₇₂	Cmax
平均値の差	log(0.9740)	log(0.9922)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9248)～log(1.0259)	log(0.9354)～log(1.0525)

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。

(2) アトルバスタチン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₃₆ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマルエット配合錠 4 番「トーワ」 (錠剤, 10mg)	29.34 ± 12.09	4.1257 ± 1.5689	1.076 ± 0.610	8.67 ± 1.39
標準製剤 (錠剤, 10mg)	31.83 ± 14.87	4.6222 ± 2.8007	1.337 ± 1.326	8.72 ± 1.54

(Mean ± S. D., n=23)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₃₆	C _{max}
平均値の差	log(0.9373)	log(0.9434)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8550) ~ log(1.0275)	log(0.7733) ~ log(1.1508)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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

アマレット配合錠 2 番「トーワ」²³⁾

1) アムロジピン

kel : $0.01771 \pm 0.00422 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2) アトルバスタチン

kel : $0.0724 \pm 0.0107 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

アマレット配合錠 3 番「トーワ」²³⁾

1) アムロジピン

kel : $0.01685 \pm 0.00375 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2) アトルバスタチン

kel : $0.0755 \pm 0.0207 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

アマレット配合錠 4 番「トーワ」²³⁾

1) アムロジピン

kel : $0.01765 \pm 0.00320 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2) アトルバスタチン

kel : $0.0816 \pm 0.0112 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

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。また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

該当資料なし

(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

VIII.13.過量投与の項を参照

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分又はジ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、肝臓、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女性及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 4) グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

【効能・効果に関連する使用上の注意】

アムロジピン

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

アトルバスタチン

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

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- 2) 本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は次の4製剤がある。
アマルエット配合錠
1番: アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン5mg
2番: アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン10mg
3番: アムロジピン5mg/アトルバスタチン5mg
4番: アムロジピン5mg/アトルバスタチン10mg
上記配合用量以外の用量を投与する場合は、個別のアムロジピン製剤又はアトルバスタチン製剤を用いることができるが、それぞれの成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

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 (10 mg) 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。 (「副作用」の項参照)]
- 3) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 4) 重篤な腎機能障害のある患者 [一般的に腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下することがある。]

アトルバスタチン

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

アムロジピン

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

アトルバスタチン

- 1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- 2) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- 3) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止す

- ること。
- 4) 近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。(「重大な副作用」の項参照)
- 5) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、けん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		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル マヴィレット	グレカプレビル・ピブレンタスビル (400 mg・120 mg) 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
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート 等	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール 等		機序：ニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害

<p>免疫抑制剤 シクロスポリン 等</p>	<p>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。</p>	<p>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</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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</p>
<p>クラリスロマイシン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>機序：これらの薬剤によるCYP3A4の阻害が考えられている。</p>
<p>グラゾプレビル</p>	<p>グラゾプレビル(200 mg)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-∞}：3.00倍) との報告がある。</p>	<p>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。</p>
<p>レテルモビル</p>	<p>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-∞}：3.29倍) との報告がある。</p>	<p>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。</p>

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 10 mg投与で Cmax：+9.9%、AUC _{0-24h} ：+3.6%、CLr：129→128mL/min、80 mg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) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- (2) **免疫介在性壊死性ミオパチー**：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、全身けん怠感

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3)}	そう痒、光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫
皮膚	脱毛、帯状疱疹、発赤、皮膚変色、皮膚乾燥、皮膚亀裂、多汗、爪の障害
血液	好酸球増加、血小板減少、白血球減少、白血球増加、貧血、紫斑
肝臓	肝機能障害、Al-P 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、腹水
消化器	歯肉障害、膵炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹部膨満、過敏性腸症候群、嘔気・嘔吐、便秘、口内炎、舌痛、舌炎、舌のしびれ、口のしびれ、口唇炎、口渇、(連用により) 歯肉肥厚 ^{注3)} 、消化不良、アミラーゼ上昇、食欲不振、腹痛、下痢・軟便、排便回数増加、胃腸炎
呼吸器	咳、呼吸困難、咽頭不快感、肺炎、鼻炎、鼻出血
筋骨格系	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中ミオグロビン上昇、無力症、筋痙攣、筋緊張亢進、筋炎、関節痛、背部痛、腱炎、腱痛
感覚器	視力異常、霧視、耳鳴、味覚異常
精神・神経系	頭痛、眩暈・ふらつき、片頭痛、不眠症、振戦、眠気、気分動揺、末梢神経障害、健忘症、抑うつ、悪夢、錐体外路症状
内分泌	甲状腺腫、テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常	血清コレステロール上昇、HbA _{1c} 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2)} 、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、全身けん怠感、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2) アムロジピン 10 mg への増量により高頻度に認められた。	
注3) 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

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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（2.5 mg /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

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。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ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。]

2) 授乳中の女性には投与しないこと。[アムロジピンはヒト母乳中に移行することが報告されている。アトルバスタチンの動物実験において、乳汁中へ移行することが報告されている²⁴⁾。]

11. 小児等への投与

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

該当しない

13. 過量投与

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

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、更には穿孔を起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

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

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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：劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

注1) 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：3年(外箱に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(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

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
アマレット配合錠 1番「トーフ」	PTP包装	100錠
アマレット配合錠 2番「トーフ」	PTP包装	100錠
アマレット配合錠 3番「トーフ」	PTP包装	100錠、500錠 140錠(14錠×10)
アマレット配合錠 4番「トーフ」	PTP包装	100錠、500錠 140錠(14錠×10)

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
アマレット配合錠 1番「トーフ」	PTP包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り): アルミ・ポリエチレンラミネート
アマレット配合錠 2番「トーフ」	PTP包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り): アルミ・ポリエチレンラミネート
アマレット配合錠 3番「トーフ」	PTP包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り): アルミ・ポリエチレンラミネート
アマレット配合錠 4番「トーフ」	PTP包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り): アルミ・ポリエチレンラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分：カデュエット配合錠 1番/2番/3番/4番

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

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

9. 国際誕生年月日

2004年1月30日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
アマレット配合錠 1番「トーフ」	2015年 8月 17日	22700AMX00860000	
アマレット配合錠 2番「トーフ」	2015年 8月 17日	22700AMX00861000	
アマレット配合錠 3番「トーフ」	2015年 8月 17日	22700AMX00862000	
アマレット配合錠 4番「トーフ」	2015年 8月 17日	22700AMX00863000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
アマルエット配合錠 1番「トーフ」	2015年12月11日	
アマルエット配合錠 2番「トーフ」	2015年12月11日	
アマルエット配合錠 3番「トーフ」	2015年12月11日	
アマルエット配合錠 4番「トーフ」	2015年12月11日	

12. 効能・効果追加、用法・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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT 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「トーフ」	124476201	2190101F1101	622447601
アマルエット配合錠 2番「トーフ」	124477901	2190102F1106	622447701
アマルエット配合錠 3番「トーフ」	124478601	2190103F1100	622447801
アマルエット配合錠 4番「トーフ」	124479301	2190104F1105	622447901

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 1 番)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 2 番)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 3 番)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 4 番)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 1 番)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 2 番)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 3 番)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 4 番)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 1 番)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 2 番)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 3 番)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 4 番)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 1 番)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 2 番)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 3 番)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 4 番)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 1 番)
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 2 番)
- 19) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 3 番)
- 20) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 4 番)
- 21) 第十六改正日本薬局方解説書， C-278， 2011
- 22) 第十六改正日本薬局方解説書， C-151， 2011
- 23) 陶 易王ほか：医学と薬学， 72(10)， 1723， 2015
- 24) Naito T,et al. : J Hum Lact 31(2) : 301, 2015

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

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号