

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

アマレット®配合錠 1番「ニプロ」

アマレット®配合錠 2番「ニプロ」

アマレット®配合錠 3番「ニプロ」

アマレット®配合錠 4番「ニプロ」

AMALUET® COMBINATION TABLETS

剤形	錠剤（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	販売名	アマレット 配合錠 1 番 「ニプロ」	アマレット 配合錠 2 番 「ニプロ」	アマレット 配合錠 3 番 「ニプロ」	アマレット 配合錠 4 番 「ニプロ」
	有効成分 (1錠中)	日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩 (アムロジピンとして)			
		3.47mg (2.5mg)		6.94mg (5mg)	
		日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム水和物 (アトルバスタチンとして)			
	5.425mg (5mg)	10.85mg (10mg)	5.425mg (5mg)	10.85mg (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 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：ニプロ株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/				

本 I F 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

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

I F 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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.info.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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、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。

【I F 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。
- ② I F 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「I F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。

[I Fの作成]

- ① I F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。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

[I Fの発行]

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、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、I F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

I F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。I F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、I F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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法） 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 4
7. CAS 登録番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 8
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 11
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
7. 溶出性 12
8. 生物学的試験法 26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 26
10. 製剤中の有効成分の定量法 26
11. 力価 26
12. 混入する可能性のある夾雑物 26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 26
14. その他 26

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 27
2. 用法及び用量 27
3. 臨床成績 28

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 30
2. 薬理作用 30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 31
2. 薬物速度論的パラメータ 35
3. 吸収 36
4. 分布 36
5. 代謝 36
6. 排泄 37
7. トランスポーターに関する情報 37
8. 透析等による除去率 37

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 38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 38
5. 慎重投与内容とその理由 38
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 39
7. 相互作用 40
8. 副作用 44
9. 高齢者への投与 47
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 47
11. 小児等への投与 48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 48
13. 過量投与 48
14. 適用上の注意 48
15. その他の注意 48
16. その他 48

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 49
2. 毒性試験 49

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	50	14. 再審査期間	51
2. 有効期間又は使用期限	50	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51
3. 貯法・保存条件	50	16. 各種コード	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	50	17. 保険給付上の注意	52
5. 承認条件等	50	XI. 文献	
6. 包装	50	1. 引用文献	53
7. 容器の材質	51	2. その他の参考文献	53
8. 同一成分・同効薬	51	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	51	1. 主な外国での発売状況	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51	2. 海外における臨床支援情報	54
11. 薬価基準収載年月日	51	XIII. 備考	
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	51	その他の関連資料	55
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	51		

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は、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、細胞膜の電位依存性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Ca²⁺の流入を減少させ、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。一方、アトルバスタチンカルシウム水和物はコレステロールの生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の阻害剤であり、コレステロールの生合成を抑制する。アムロジピンベシル酸塩とアトルバスタチンカルシウム水和物の配合剤は、本邦では2009年に上市されている。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を組み合わせ、配合剤としたアマルエット配合錠1番「ニプロ」、同錠2番「ニプロ」、同錠3番「ニプロ」及び同錠4番「ニプロ」は、ニプロ(株)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、長期安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2015年8月に承認を取得、2015年12月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 本剤は、高血圧症及び狭心症治療薬である持続性カルシウム拮抗薬のアムロジピンと高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害剤のアトルバスタチンの配合製剤である。
- アムロジピンは、強力かつ長時間活性を示すカルシウムチャンネルブロッカーで、虚血性心疾患、高血圧症に対して優れた治療効果を示す。いくつかの塩のうちでもベシル酸塩は特に優れた利点を有する。¹⁾
- アトルバスタチンは、HMG-CoA還元酵素阻害剤であり、いわゆる第三世代スタチン系医薬品といわれる。²⁾
- 臨床的には、高血圧症、狭心症(アムロジピン)及び高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症(アトルバスタチン)に有用性が認められている。
- 錠剤の表には「統一ブランド名・規格・屋号」、裏には「有効成分名・含量」のレーザー印字を施し、また、各規格を色と形で識別できるようにした。
- PTPシート裏面には、配合錠であることが明確になるよう「有効成分名・含量」を1スリットごとに表示し、またGS1コードも1スリット毎に表示した。
- 重大な副作用としては、(アムロジピン)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、及び(アトルバスタチン)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「ニプロ」
アマルエット配合錠 2 番「ニプロ」
アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」
アマルエット配合錠 4 番「ニプロ」
- (2) 洋名 : AMALUET COMBINATION TABLETS
- (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の登録商標である「アマルエット」に剤形及び社名である「ニプロ」を付した。

2. 一般名

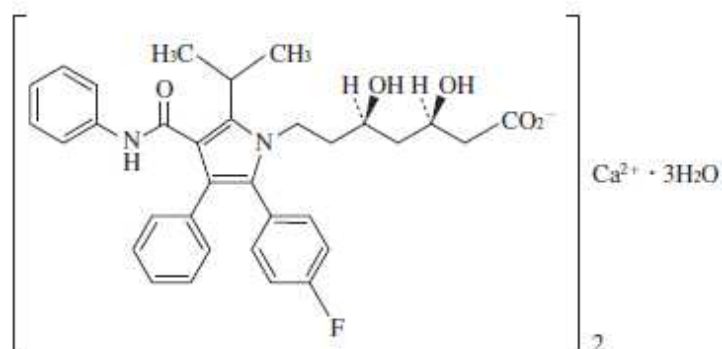
- (1) 和名 (命名法) : アムロジピンベシル酸塩 (JAN)
アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : Amlodipine Besilate (JAN)
Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)
- (3) ステム : アムロジピンベシル酸塩
ニフェジピン系カルシウム拮抗剤 : -dipine
アトルバスタチンカルシウム水和物
抗脂質異常症剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤 : -vastatin

3. 構造式又は示性式

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

分子式：アムロジピンベシル酸塩 : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
アトルバスタチンカルシウム水和物 : $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$
分子量：アムロジピンベシル酸塩 : 567.05
アトルバスタチンカルシウム水和物 : 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

アムロジピンベシル酸塩

別名：ベシル酸アムロジピン

アトルバスタチンカルシウム水和物

該当資料なし

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。

僅かに特異なおいがあり、味は僅かに苦い。¹⁾

アトルバスタチンカルシウム水和物

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

アムロジピンベシル酸塩

メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

アトルバスタチンカルシウム水和物

メタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

アムロジピンベシル酸塩

融点: 約 198°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

アムロジピンベシル酸塩³⁾

pKa=8.85 (中和滴定法)

アトルバスタチンカルシウム水和物⁴⁾

pKa=4.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アムロジピンベシル酸塩

メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

吸光度：本品の塩酸酸性 methanol 溶液の 237nm における $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ は約 342 である。¹⁾

水分：0.5%以下 (1g、容量滴定法、直接滴定)。¹⁾

強熱残分：0.2%以下 (1g)。¹⁾

アトルバスタチンカルシウム水和物²⁾

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)

水分：3.5~5.5% (50mg、電量滴定法)

2. 有効成分の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

光によって徐々に黄白色となる。

3. 有効成分の確認試験法

アムロジピンベシル酸塩¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アムロジピンベシル酸塩」確認試験法による。

アトルバスタチンカルシウム水和物²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アトルバスタチンカルシウム水和物」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

アムロジピンベシル酸塩¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アムロジピンベシル酸塩」定量法による。

アトルバスタチンカルシウム水和物²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「アトルバスタチンカルシウム水和物」定量法による。

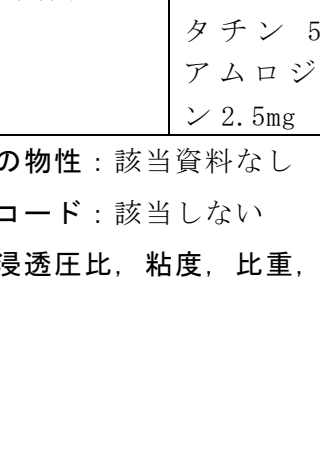
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の別、外観及び性状

1) 区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名		アマレット 配合錠 1 番 「ニプロ」	アマレット 配合錠 2 番 「ニプロ」	アマレット 配合錠 3 番 「ニプロ」	アマレット 配合錠 4 番 「ニプロ」
外形					
形状		うすい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	うすい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
大きさ	直径 (mm)	6.6	6.6	(長径) 8.1 (短径) 4.6	(長径) 8.1 (短径) 4.6
	厚さ (mm)	2.7	2.6	2.8	2.8
	重量 (mg)	103	98	103	103
本体表示		アマレット 1 番「ニプロ」/ アトルバスタチン 5mg アムロジピン 2.5mg	アマレット 2 番「ニプロ」/ アトルバスタチン 10mg アムロジピン 2.5mg	アマレット 3 番「ニプロ」/ アトルバスタチン 5mg アムロジピン 5mg	アマレット 4 番「ニプロ」/ アトルバスタチン 10mg アムロジピン 5mg

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(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：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：下記表に記載

(2) 添加物：下記表に記載

販売名	アマレット 配合錠1番 「ニプロ」	アマレット 配合錠2番 「ニプロ」	アマレット 配合錠3番 「ニプロ」	アマレット 配合錠4番 「ニプロ」
有効成分 (1錠中)	日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩 (アムロジピンとして)			
	3.47mg (2.5mg)		6.94mg (5mg)	
	日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム水和物 (アトルバスタチンとして)			
	5.425mg (5mg)	10.85mg (10mg)	5.425mg (5mg)	10.85mg (10mg)
添加物	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アルファー化デンプン、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			
	黄色三二酸化鉄	—	黄色三二酸化鉄	—

(3) その他

該当しない

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

長期保存試験

試験条件：25±2℃、60±5%RH

①アマレット配合錠1番「ニプロ」⁵⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレンフィルム・アルミ箔（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋））

項目及び規格	試験 開始時	3カ 月後	6カ 月後	9カ 月後	12カ 月後	18カ 月後	24カ 月後
性状（うすい黄色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	—	—	—	—	—	適合

製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	—	—	—	—	—	適合
溶出試験（15 分間の溶出率：70%以上） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験（45 分間の溶出率：70%以上） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	99.5 ～ 100.7	99.7 ～ 100.2	98.9 ～ 99.6	99.8 ～ 100.4	98.8 ～ 100.1	99.9 ～ 100.2	98.8 ～ 100.3
含量（95.0～105.0%） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	99.4 ～ 100.9	100.0 ～ 100.8	99.2 ～ 100.1	98.9 ～ 100.1	100.0 ～ 100.6	99.7 ～ 100.9	98.3 ～ 100.1

(n=3)

②アマルエット配合錠 2 番「ニプロ」⁶⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋））

項目及び規格	試験開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	—	—	—	—	—	適合
製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	—	—	—	—	—	適合
溶出試験（15 分間の溶出率：70%以上） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験（45 分間の溶出率：70%以上） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合

含量 (95.0~105.0%) 〈アムロジピンベシル酸塩〉	99.1 ~ 100.8	99.1 ~ 100.4	99.4 ~ 100.0	99.5 ~ 100.7	99.1 ~ 100.8	99.5 ~ 100.6	99.2 ~ 100.9
含量 (95.0~105.0%) 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	100.2 ~ 100.6	100.5 ~ 100.7	100.3 ~ 101.1	99.6 ~ 100.1	99.5 ~ 100.2	100.6 ~ 100.7	99.5 ~ 99.9

(n=3)

③アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」⁷⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋））

項目及び規格	試験開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後	18カ月後	24カ月後
性状（うすい黄色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	—	—	—	—	—	適合
製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	—	—	—	—	—	適合
溶出試験（15 分間の溶出率：70%以上） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験（45 分間の溶出率：70%以上） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%) 〈アムロジピンベシル酸塩〉	99.3 ~ 100.4	99.5 ~ 99.9	99.3 ~ 100.5	98.8 ~ 99.6	98.9 ~ 100.7	99.0 ~ 100.4	98.8 ~ 100.5
含量 (95.0~105.0%) 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	99.8 ~ 100.5	100.1 ~ 100.4	100.1 ~ 100.7	99.3 ~ 100.3	99.6 ~ 100.6	100.5 ~ 100.6	99.7

(n=3)

④アマレット配合錠4番「ニプロ」⁸⁾

PTP包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋））

項目及び規格	試験開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後	18カ月後	24カ月後
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	—	—	—	—	—	適合
製剤均一性試験（15.0%以下） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	—	—	—	—	—	適合
溶出試験（15分間の溶出率：70%以上） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験（45分間の溶出率：70%以上） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%） 〈アムロジピンベシル酸塩〉	99.8 ～ 100.4	99.7 ～ 100.4	100.0 ～ 100.2	100.3 ～ 100.5	99.3 ～ 100.6	99.9 ～ 100.1	99.4 ～ 100.1
含量（95.0～105.0%） 〈アトルバスタチンカルシウム水和物〉	99.5 ～ 101.0	100.5 ～ 100.7	100.0 ～ 100.8	99.3 ～ 100.2	100.1 ～ 100.7	100.7 ～ 101.1	99.1 ～ 100.0

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、2年間）の結果、通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

①アマルエット配合錠 1 番「ニプロ」⁹⁾

溶出挙動における同等性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」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12年2月14日 医薬審第64号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液

pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0、6.8 及び水

回転数 100rpm の場合 pH6.8

判定基準 : 溶出試験それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1)平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 :

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。

②標準製剤が15~30分に平均85%以上溶出する場合 :

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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合、下記のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、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 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値は50以上である。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、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 $\pm 8\%$ の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

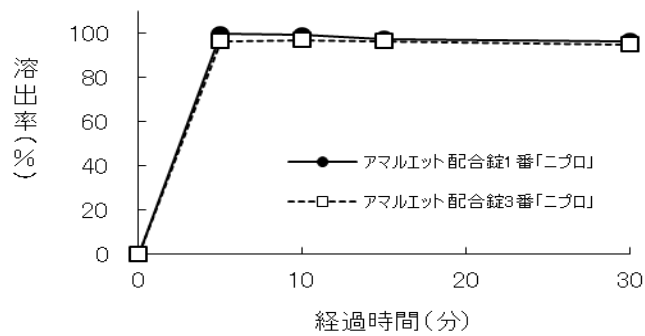
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
- b. 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。

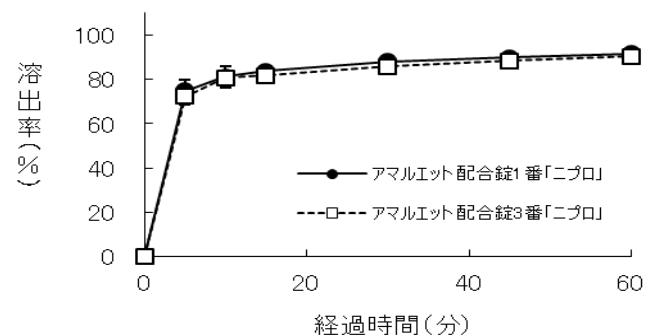
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってアマルエット配合錠1番「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

(1) アムロジピン

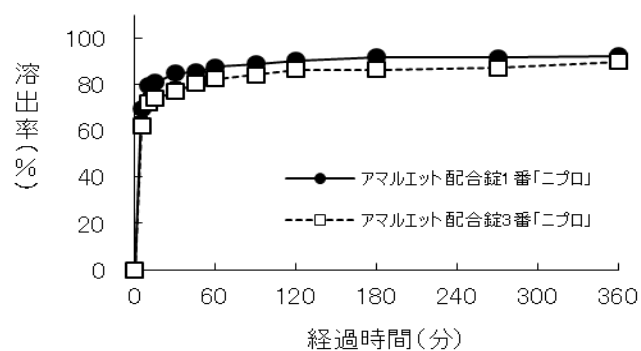
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



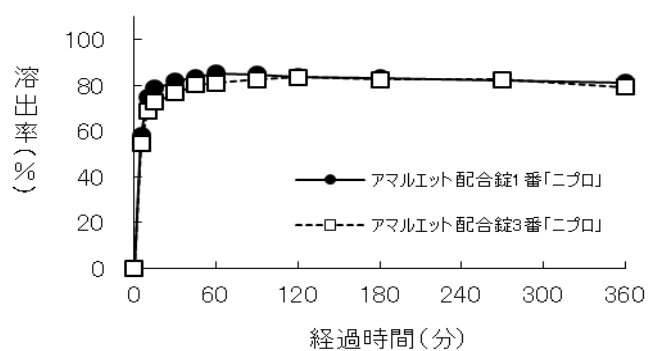
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



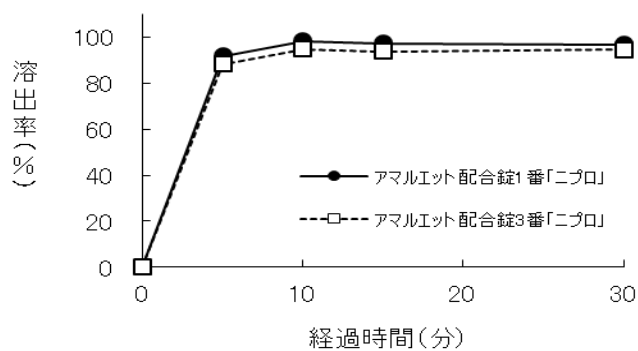
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

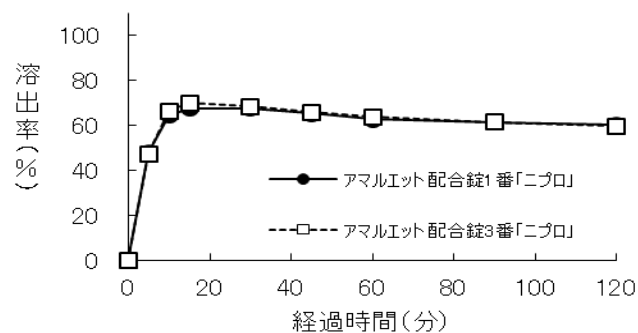


試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

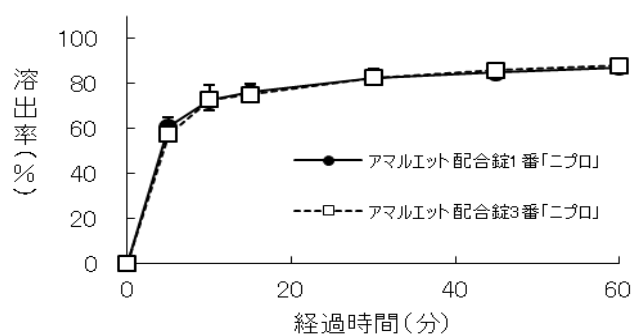


(2) アトルバスタチン

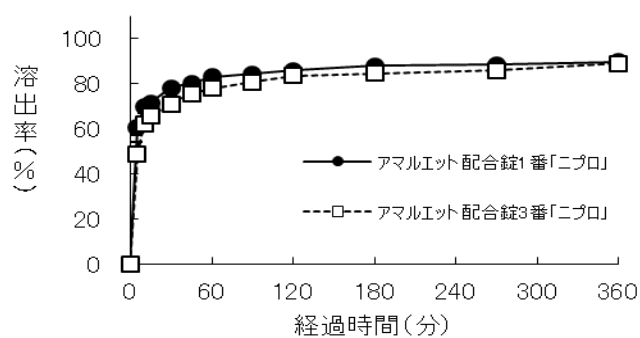
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



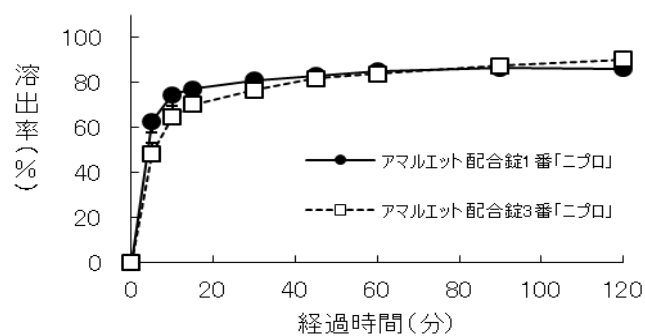
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



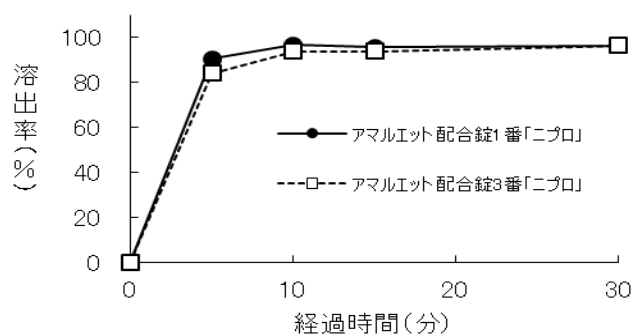
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



②アマレット配合錠 2 番「ニプロ」¹⁰⁾

溶出挙動における同等性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」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 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液
pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液
水

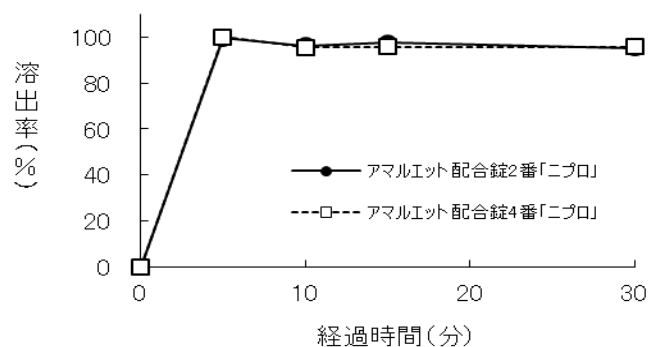
試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0、6.8 及び水
回転数 100rpm の場合 pH6.8

判定基準 : アマレット配合錠 1 番「ニプロ」の判定基準と同じ

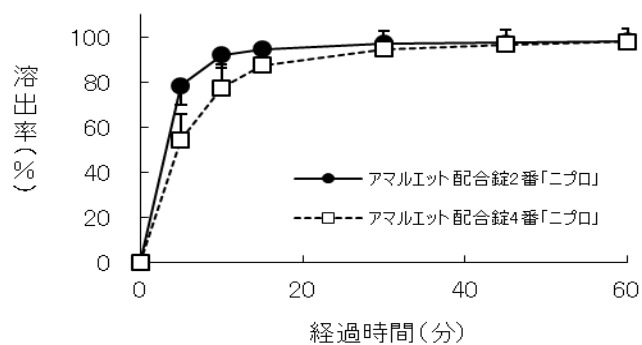
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってアマレット配合錠 2 番「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

(1) アムロジピン

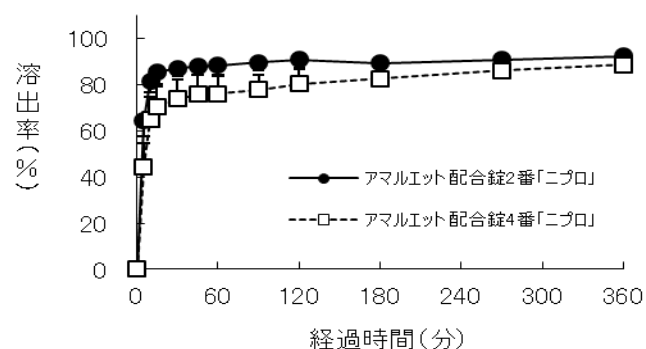
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



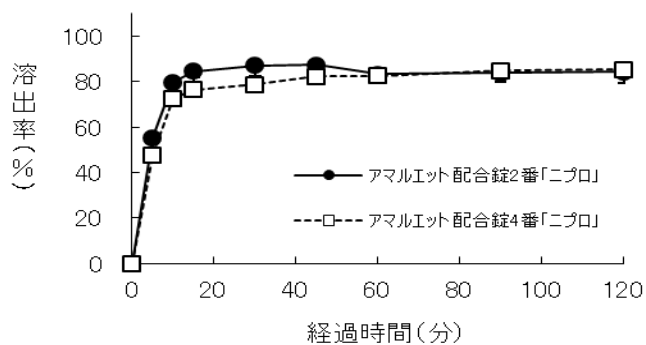
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



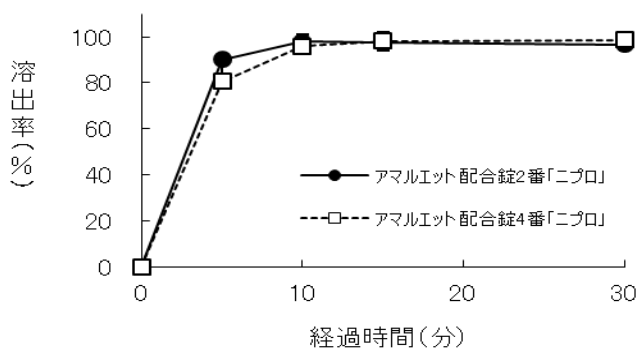
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

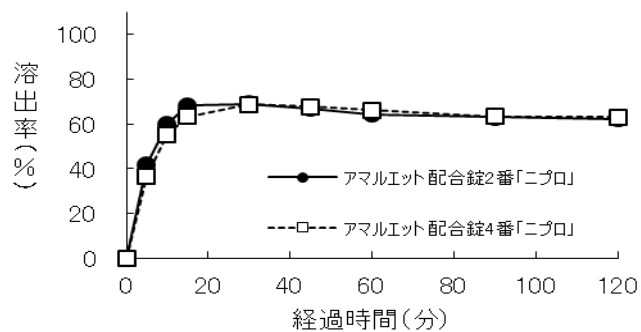


試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

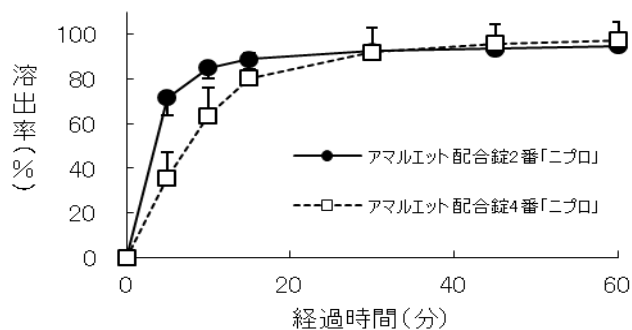


(2) アトルバスタチン

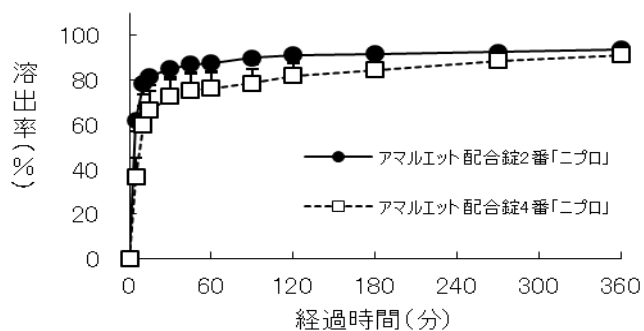
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



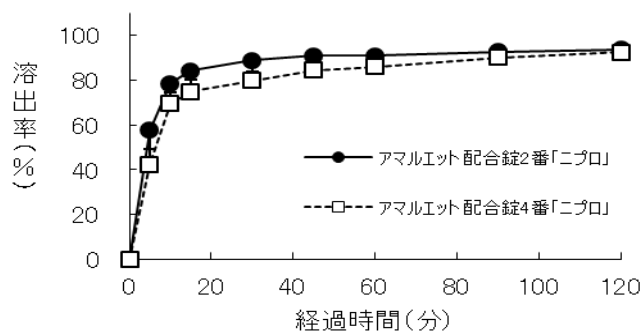
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



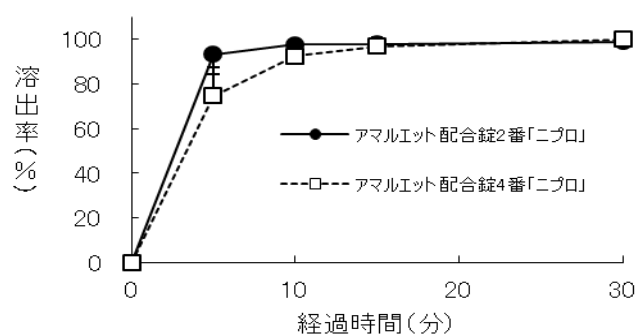
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



③アマレット配合錠3番「ニプロ」¹¹⁾

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5°C

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2=日本薬局方溶出試験第1液

pH5.0=薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験第2液

水

試験液の種類 : 1)アムロジピン

回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0 及び水

回転数 75rpm の場合 pH6.8

回転数 100rpm の場合 pH5.0

2)アトルバスタチン

回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0、6.8 及び水

回転数 100rpm の場合 pH5.0

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 :

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。

②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

以下の基準に適合する。

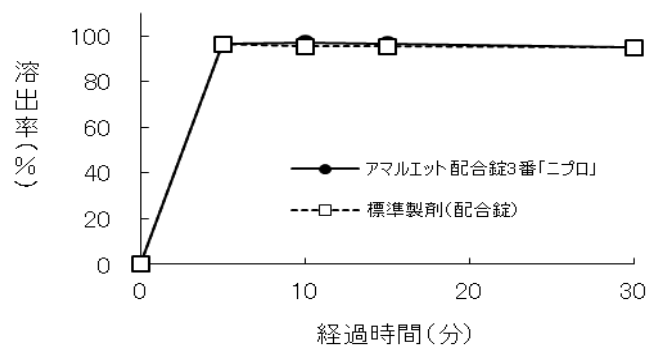
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、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 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。

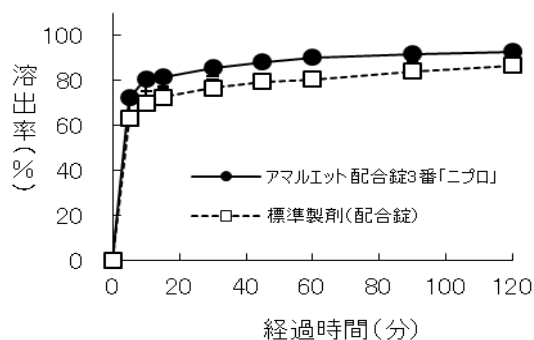
試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってアマルエット配合錠 3 番「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(1) アムロジピン

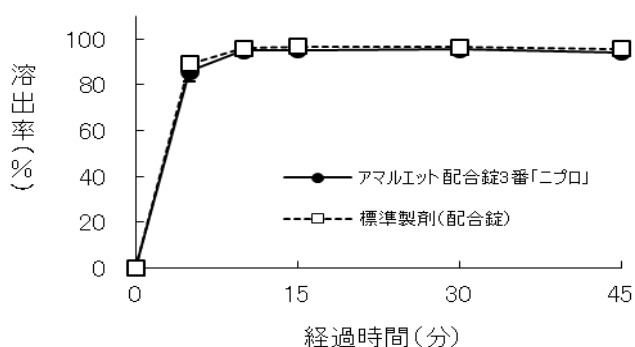
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



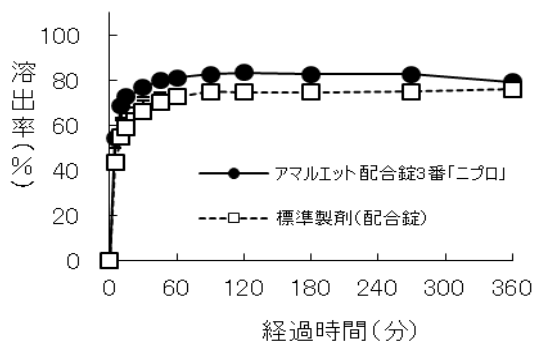
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



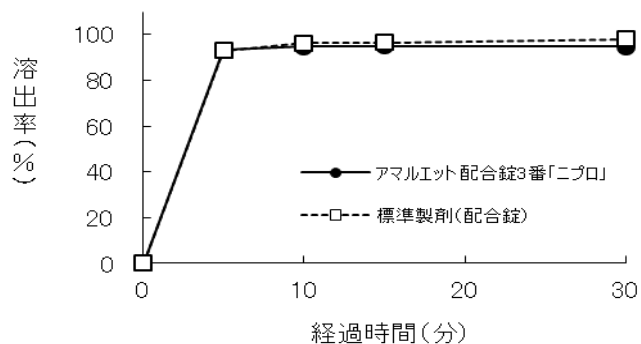
試験液 pH6.8 (75rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

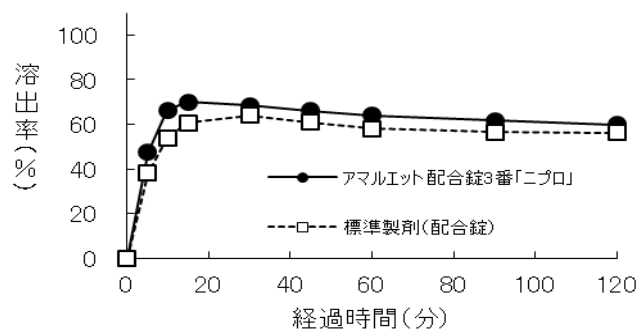


試験液 pH5.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

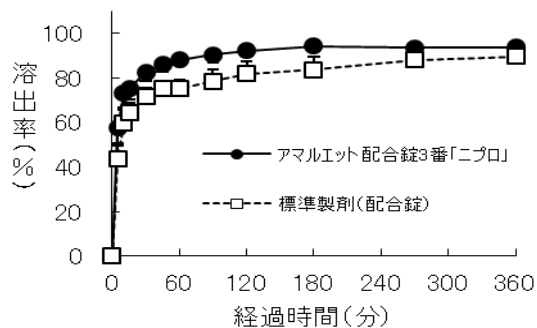


(2) アトルバスタチン

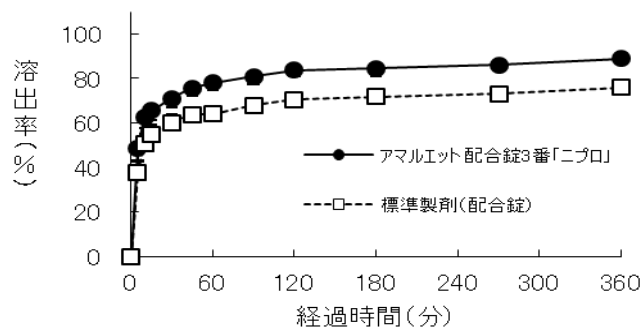
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



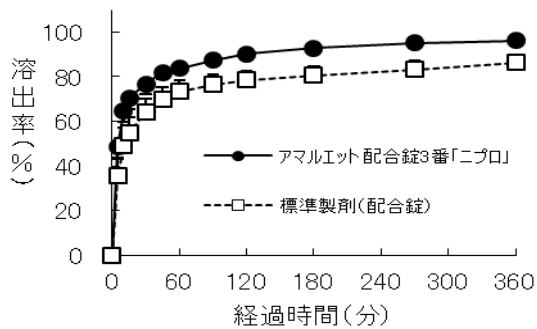
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



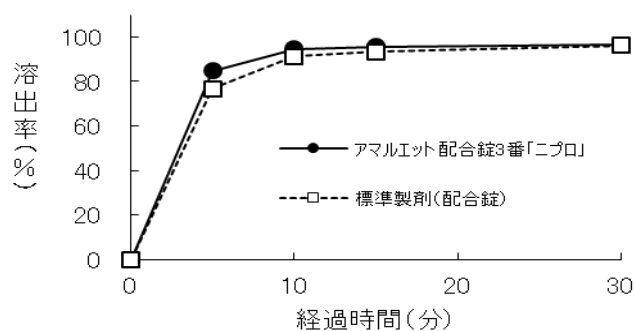
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH5.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



④アマルエット配合錠 4 番「ニプロ」¹²⁾

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2=日本薬局方溶出試験第1液
pH4.0=薄めた McIlvaine の緩衝液
pH5.0=薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8=日本薬局方溶出試験第2液
水

試験液の種類 : 1)アムロジピン

回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.0、6.8 及び水

2)アトルバスタチン

回転数 50rpm の場合 pH1.2、4.0、6.8 及び水

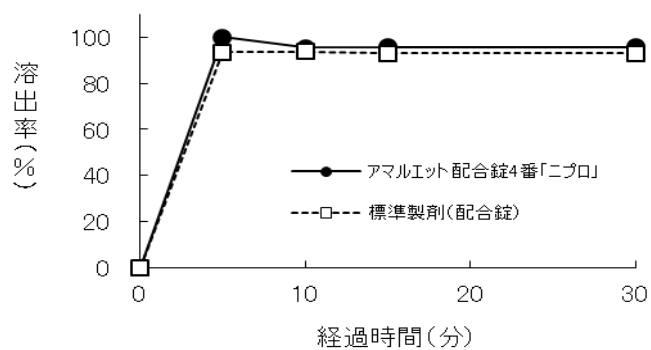
回転数 100rpm の場合 pH4.0

判定基準 : アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」の判定基準と同じ

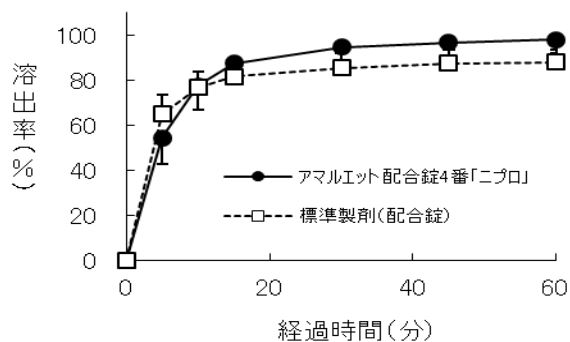
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってアマルエット配合錠 4 番「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、アトルバスタチンの pH1.2 試験液 (50rpm) では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

(1) アムロジピン

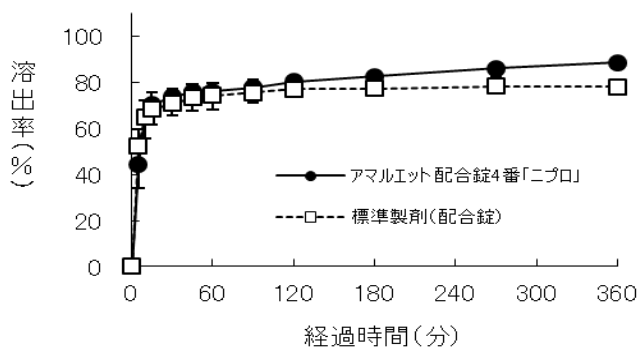
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



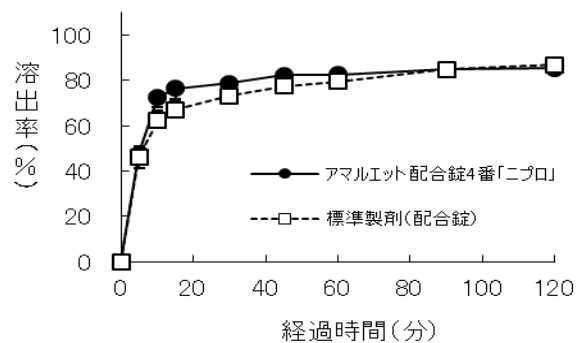
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

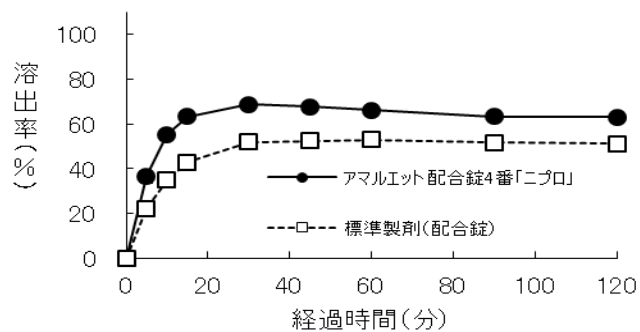


試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

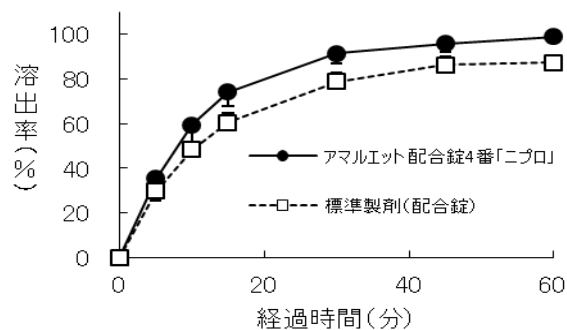


(2) アトルバスタチン

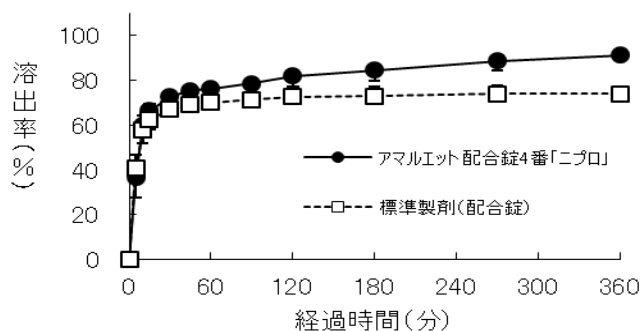
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



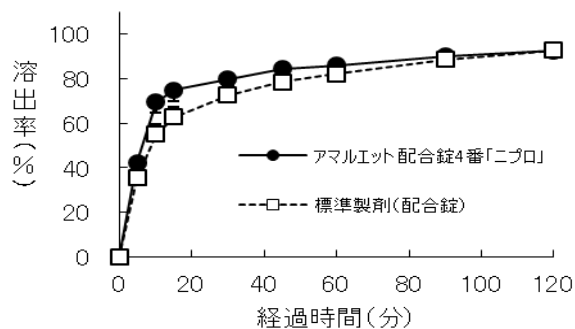
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



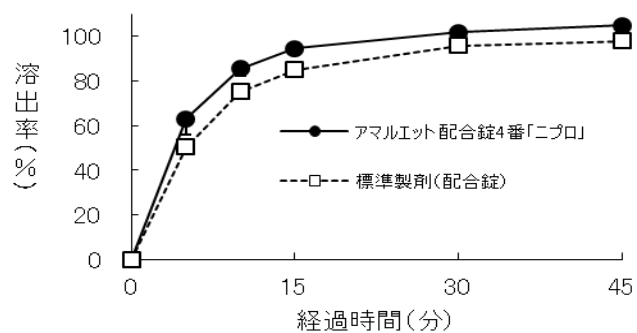
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH4.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



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

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

該当資料なし

14. その他

該当しない

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・効果に関連する使用上の注意〉

1)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。

2)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・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「ニプロ」

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

該当資料なし

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 : ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 (ニフェジピン、ニカルジピン 他)

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. アムロジピンベシル酸塩¹⁾

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. アトルバスタチンカルシウム水和物²⁾

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

健康成人男子に、アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」を 1 錠（アムロジピンとして 5mg、アトルバスタチンとして 5mg、n=30）絶食時に経口投与した時のアムロジピンの T_{max} は約 6.73 時間、アトルバスタチンの T_{max} は約 0.80 時間¹¹⁾、アマルエット配合錠 4 番「ニプロ」を 1 錠（アムロジピンとして 5mg、アトルバスタチンとして 10mg、n=30）絶食時に経口投与した時のアムロジピンの T_{max} は約 6.33 時間、アトルバスタチンの T_{max} は約 1.14 時間¹²⁾であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

①アマルエット配合錠 1 番「ニプロ」⁹⁾

（「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）」）

アマルエット配合錠 1 番「ニプロ」は、アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

②アマルエット配合錠 2 番「ニプロ」¹⁰⁾

（「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）」）

アマルエット配合錠 2 番「ニプロ」は、アマルエット配合錠 4 番「ニプロ」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

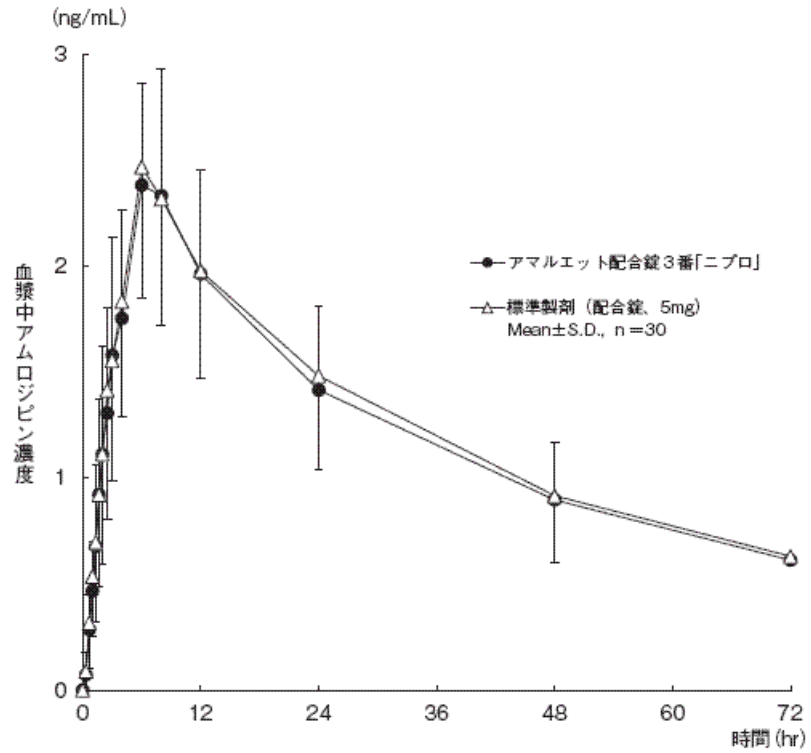
③アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」¹¹⁾

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号）」）

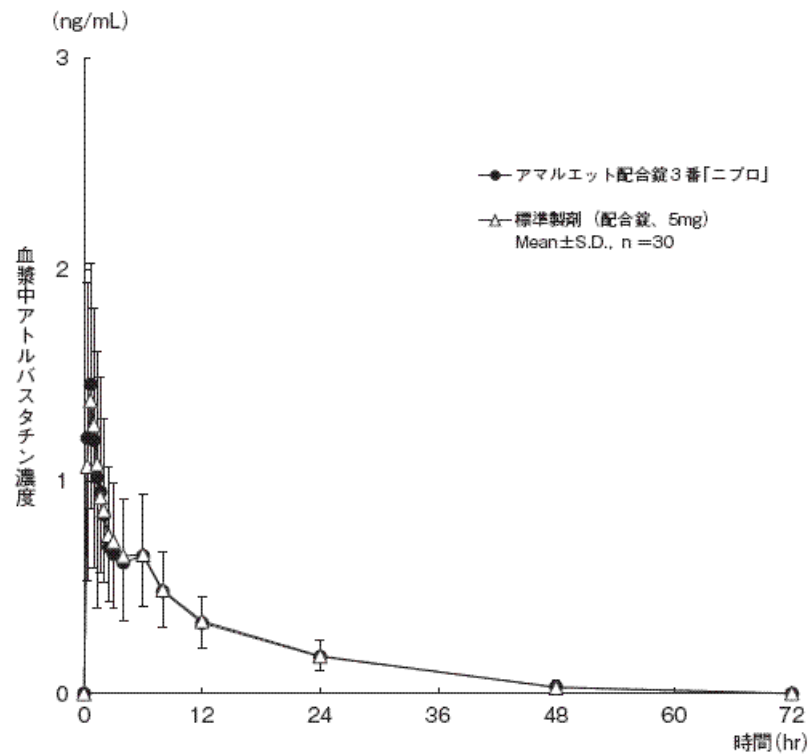
アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」と標準剤のそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg、アトルバスタチンとして 5mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中アムロジピン濃度及びアトルバスタチン濃度を測定した。得られたそれぞれの薬物動態パラメータ（AUC_{0→72hr}、C_{max}）について 90%信頼区間法に

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。

(1) アムロジピン濃度



(2) アトルバスタチン濃度



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アムロジピン	アマレット配合錠 3番「ニプロ」	87.63± 23.44	2.4630± 0.5333	6.73± 0.98	38.88± 8.49
	標準製剤 (配合錠、5mg)	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「ニプロ」	13.33± 4.97	1.7466± 0.8162	0.80± 0.48	12.04± 2.93
	標準製剤 (配合錠、5mg)	13.57± 4.57	1.6898± 0.6612	0.91± 0.89	12.00± 3.62

(Mean±S. D., n=30)

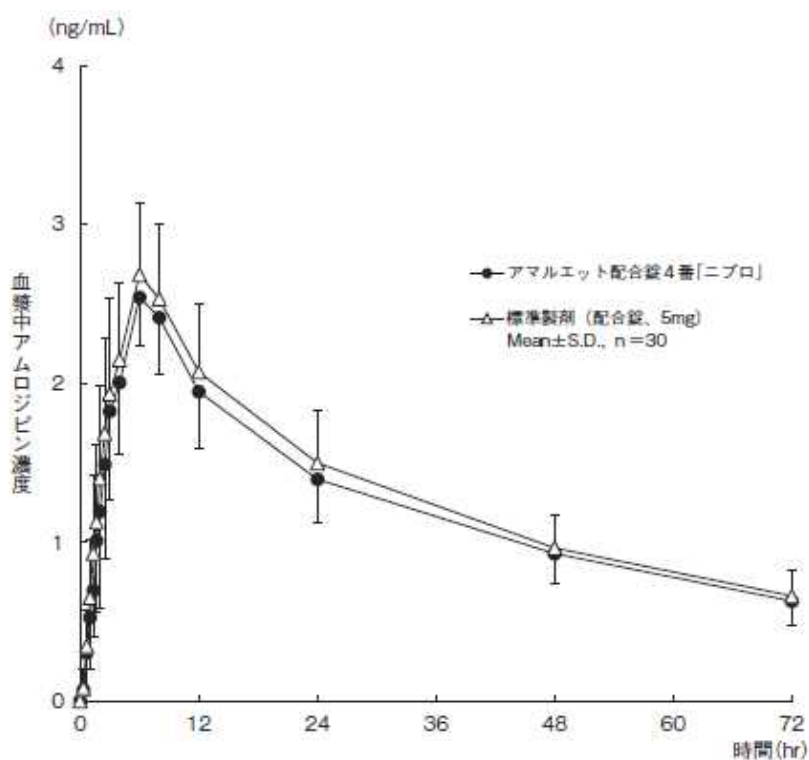
生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

④アマレット配合錠 4 番「ニプロ」¹²⁾

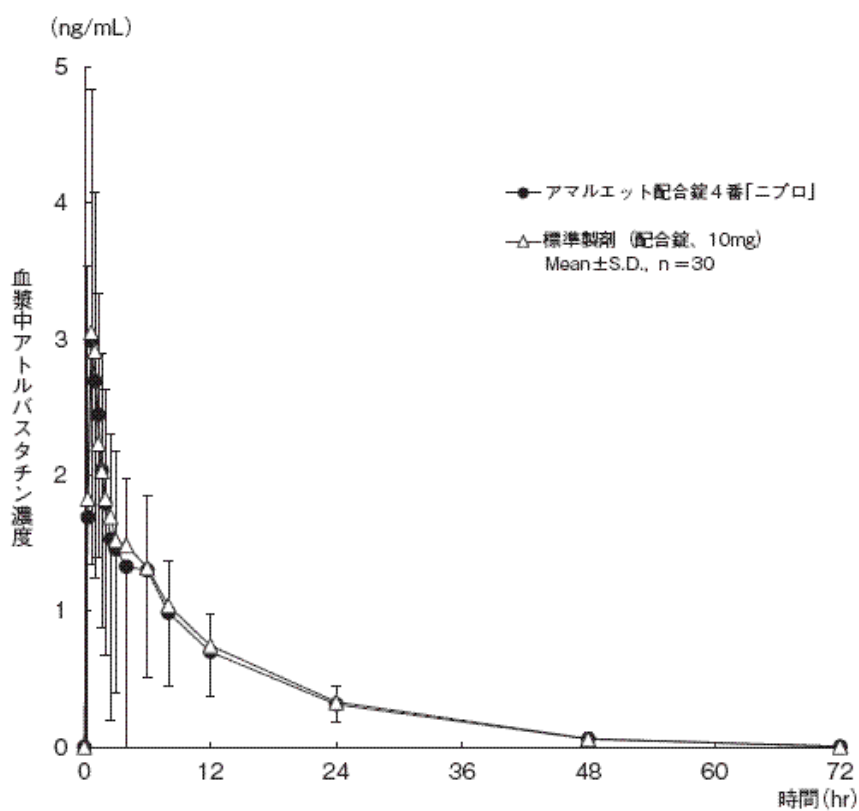
(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)」

アマレット配合錠 4 番「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg、アトルバスタチンとして 10mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中アムロジピン濃度及びアトルバスタチン濃度を測定した。得られたそれぞれの薬物動態パラメータ（AUC_{0→72hr}、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。

(1) アムロジピン濃度



(2) アトルバスタチン濃度



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→72hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アムロジピン	アマレット配合錠 4番「ニプロ」	89.23± 15.07	2.6067± 0.3284	6.33± 1.37	43.00± 11.56
	標準製剤 (配合錠、5mg)	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「ニプロ」	26.84± 7.74	4.1982± 1.4189	1.14± 0.69	10.77± 2.32
	標準製剤 (配合錠、10mg)	28.19± 11.99	4.3683± 2.0086	1.13± 0.88	10.78± 2.41

(Mean±S. D., n=30)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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

①アマレット配合錠3番「ニプロ」

健康成人単回経口投与

投与量	アムロジピン [5mg×1錠、n=30]	アトルバスタチン [5mg×1錠、n=30]
kel (/hr)	0.018493±0.003289	0.061109±0.015992

(Mean±S. D.)

②アマレット配合錠4番「ニプロ」

健康成人単回経口投与

投与量	アムロジピン [5mg×1錠、n=30]	アトルバスタチン [10mg×1錠、n=30]
kel (/hr)	0.017131±0.003983	0.067588±0.016270

(Mean±S. D.)

(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

アムロジピン：血漿タンパク結合率は97.1%である。¹⁾

アトルバスタチン：ヒト血漿タンパク結合率は95.6%～99.0%以上である。²⁾

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

アムロジピン：ヒト母乳汁中に移行することが報告されている。¹³⁾

〈参考〉

アトルバスタチン：動物試験において、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

アムロジピン：主に肝臓

アトルバスタチン：主に肝臓

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種
アムロジピン：主として薬物代謝酵素 CYP3A4。
アトルバスタチン：主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4。
- (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
アムロジピン：尿中未変化体排泄率は 8% である。¹⁾
アトルバスタチン：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

アムロジピン：蛋白結合率が高いため、透析による除去は有効ではない。
アトルバスタチン：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】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）他社の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（「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」を参照すること。

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」を参照すること。

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）

1) アムロジピン

- (1) 過度に血圧の低い患者〔更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〔アムロジピン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一時間曲線下面積（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。〕（「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。〕

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

1) 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。

2) 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。(「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

1) 併用禁忌 (併用しないこと)		
アトルバスタチン		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル (マヴィレット)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（アトルバスタチン 10mg 投与で 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 ・ノルエチンドロンー 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、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）

(1) 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。

(2) 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

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。

種類\頻度	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	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、A1-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1)} 、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

種類\頻度	頻度不明
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) 発現した場合には投与を中止すること。
注 2) アムロジピン 10mg への増量により高頻度に認められたとの報告がある。

(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

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

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試験において、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試験において、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。¹³⁾ アトルバスタチンの動物試験において、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

1) 症状

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

2) 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

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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 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
〈参考〉
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照。
- (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：アマレット配合錠 1 番「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注3)}
アマレット配合錠 2 番「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注3)}
アマレット配合錠 3 番「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注3)}
アマレット配合錠 4 番「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注3)}
有効成分：日本薬局方 アムロジピンベシル酸塩	毒薬、処方箋医薬品 ^{注3)}
日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム水和物	処方箋医薬品 ^{注3)}

注3) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 2 年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

（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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アマレット配合錠 1 番「ニプロ」	: 100 錠 (PTP)
アマレット配合錠 2 番「ニプロ」	: 100 錠 (PTP)
アマレット配合錠 3 番「ニプロ」	: 100 錠 (PTP)
	500 錠 (PTP)
アマレット配合錠 4 番「ニプロ」	: 100 錠 (PTP)
	500 錠 (PTP)

7. 容器の材質

ポリプロピレン、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カデュエット配合錠 1 番、同 2 番、同 3 番、同 4 番（ファイザー） 他

同 効 薬：アムロジピン

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤（ニフェジピン、ニカルジピン 他）

アトルバスタチン

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム 他）

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

製造販売承認年月日：2015 年 8 月 17 日

承認番号 ：アマルエット配合錠 1 番「ニプロ」：22700AMX00741000
 アマルエット配合錠 2 番「ニプロ」：22700AMX00742000
 アマルエット配合錠 3 番「ニプロ」：22700AMX00743000
 アマルエット配合錠 4 番「ニプロ」：22700AMX00744000

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（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

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
アマレット配合錠 1番「ニプロ」	124678001	2190101F1128	622467801
アマレット配合錠 2番「ニプロ」	124679701	2190102F1122	622467901
アマレット配合錠 3番「ニプロ」	124680301	2190103F1127	622468001
アマレット配合錠 4番「ニプロ」	124681001	2190104F1121	622468101

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-284 (2016)
- 2) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-168 (2016)
- 3) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2016 (じほう) 47 (2016)
- 4) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2016 (じほう) 27 (2016)
- 5) ニプロ (株) 社内資料：安定性 (長期保存) 試験
- 6) ニプロ (株) 社内資料：安定性 (長期保存) 試験
- 7) ニプロ (株) 社内資料：安定性 (長期保存) 試験
- 8) ニプロ (株) 社内資料：安定性 (長期保存) 試験
- 9) ニプロ (株) 社内資料：生物学的同等性 (溶出) 試験
- 10) ニプロ (株) 社内資料：生物学的同等性 (溶出) 試験
- 11) ニプロ (株) 社内資料：生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 12) ニプロ (株) 社内資料：生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 13) 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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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試験において、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試験において、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。¹¹⁾アトルバスタチンの動物試験において、乳汁中へ移行することが報告されている。]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	アムロジピン : C (2020年) アトルバスタチン : D (2020年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

- C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.
- D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ。ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号