

# 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「日医工」

アマリエット®配合錠 2 番「日医工」

アマリエット®配合錠 3 番「日医工」

アマリエット®配合錠 4 番「日医工」

AMALUET®

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

本IFは2018年10月改訂（第6版）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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	2. 薬理作用 .....	35
1. 開発の経緯 .....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	36
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	36
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	42
1. 販売名 .....	2	3. 吸収 .....	42
2. 一般名 .....	2	4. 分布 .....	42
3. 構造式又は示性式 .....	2	5. 代謝 .....	42
4. 分子式及び分子量 .....	3	6. 排泄 .....	43
5. 化学名（命名法） .....	3	7. トランスポーターに関する情報 .....	43
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	3	8. 透析等による除去率 .....	43
7. CAS 登録番号 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	44
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	1. 警告内容とその理由 .....	44
1. 物理化学的性質 .....	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	44
3. 有効成分の確認試験法 .....	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	44
4. 有効成分の定量法 .....	5	5. 慎重投与内容とその理由 .....	45
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	46
1. 剤形 .....	6	7. 相互作用 .....	47
2. 製剤の組成 .....	7	8. 副作用 .....	50
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	7	9. 高齢者への投与 .....	52
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	52
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	20	11. 小児等への投与 .....	53
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	20	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	53
7. 溶出性 .....	21	13. 過量投与 .....	53
8. 生物学的試験法 .....	31	14. 適用上の注意 .....	53
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	31	15. その他の注意 .....	53
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	31	16. その他 .....	53
11. 力価 .....	31	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	54
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	31	1. 薬理試験 .....	54
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	31	2. 毒性試験 .....	54
14. その他 .....	31	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	55
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	32	1. 規制区分 .....	55
1. 効能又は効果 .....	32	2. 有効期間又は使用期限 .....	55
2. 用法及び用量 .....	33	3. 貯法・保存条件 .....	55
3. 臨床成績 .....	34	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	55
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	35	5. 承認条件等 .....	55
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 ..	35	6. 包装 .....	55

7. 容器の材質.....	55
8. 同一成分・同効薬.....	55
9. 国際誕生年月日.....	55
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	56
11. 薬価基準収載年月日.....	56
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.....	56
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	56
14. 再審査期間.....	56
15. 投与期間制限医薬品に関する情報.....	56
16. 各種コード.....	56
17. 保険給付上の注意.....	56
<b>X I. 文献</b> .....	<b>57</b>
1. 引用文献.....	57
2. その他の参考文献.....	57
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>57</b>
1. 主な外国での発売状況.....	57
2. 海外における臨床支援情報.....	57
<b>X III. 備考</b> .....	<b>58</b>
<b>付表 1—1</b> .....	<b>65</b>
<b>付表 1—2</b> .....	<b>66</b>
<b>付表 1—3</b> .....	<b>67</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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

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

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はアムロジピンベシル酸塩及びアトルバスタチンカルシウム水和物を有効成分とする持続性 Ca 拮抗薬/HMG - CoA 還元酵素阻害剤である。
- (2) インクジェット印字により, 錠剤の両面に販売名・番号・会社名を印字した。
- (3) PTP シートのオモテ面にポリプロピレンを採用しており, 錠剤の確認が可能である。
- (4) PTP シートはピッチコントロールを行い, 1 錠ごとに成分名・含量を表示した。
- (5) 重大な副作用(頻度不明)として, アムロジピンで劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少, 房室ブロック, 横紋筋融解症が報告されている。アトルバスタチンで横紋筋融解症, ミオパチー, 免疫介在性壊死性ミオパチー, 劇症肝炎, 肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 過敏症, 無顆粒球症, 汎血球減少症, 血小板減少症, 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群), 多形紅斑, 高血糖, 糖尿病, 間質性肺炎が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アマリエット®配合錠 1 番「日医工」

アマリエット®配合錠 2 番「日医工」

アマリエット®配合錠 3 番「日医工」

アマリエット®配合錠 4 番「日医工」

#### (2) 洋名

AMALUET®

#### (3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)

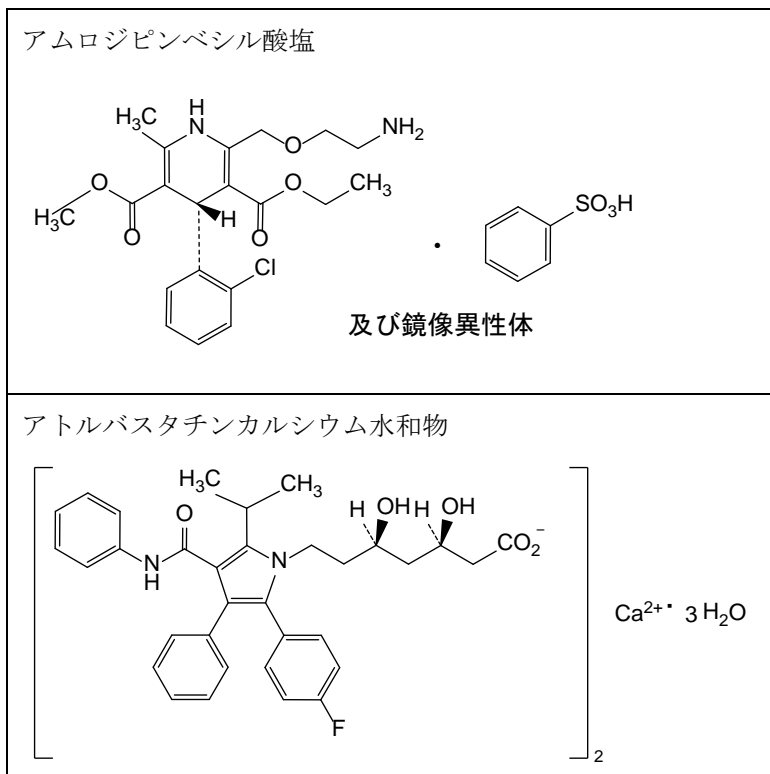
#### (2) 洋名 (命名法)

Amlodipine Besilate・Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)

#### (3) ステム

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

### 3. 構造式又は示性式



#### 4. 分子式及び分子量

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

#### 5. 化学名（命名法）

アムロジピンベシル酸塩	3-Ethyl 5-methyl(4 <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>B</i> )-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbonyl)-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
アトルバスタチンカルシウム水和物	特になし

#### 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。
アトルバスタチンカルシウム水和物	白色～微黄白色の結晶性の粉末である。 光によって徐々に黄白色となる。 結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

アムロジピンベシル酸塩	メタノールに溶けやすく，エタノール（99.5）にやや溶けにくく，水に溶けにくい。
アトルバスタチンカルシウム水和物	メタノールに極めて溶けやすく，ジメチルスルホキシドに溶けやすく，水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

アムロジピンベシル酸塩	融点：約 198℃（分解）
-------------	---------------

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

アムロジピンベシル酸塩	メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。
アトルバスタチンカルシウム水和物	旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-7～-10°（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）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

<p>アムロジピンベシル酸塩</p> <p>(1) 紫外可視吸光度測定法 本品につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアムロジピンベシル酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(3) 沈殿反応 本品に硝酸ナトリウム及び無水炭酸ナトリウムを加えてよく混ぜ合わせ、徐々に強熱する。冷後、残留物を希塩酸及び水に溶かし、塩化バリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。</p>
<p>アトルバスタチンカルシウム水和物</p> <p>(1) 紫外可視吸光度測定法 本品につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアトルバスタチンカルシウム標準品について得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(2) 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はアトルバスタチンカルシウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(3) 定性反応 本品は、カルシウム塩の定性反応(1)及び(3)を呈する。</p>













### 4. 有効成分の定量法

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

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

##### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形 状			本体表示 包装コード
		質量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	
アマルエット配合 錠 1 番「日医工」	白色のフィルム コーティング錠	 94.2	 6.1	 2.6	本体：アマルエット 1 番 日医工 包装：㊄ 195
アマルエット配合 錠 2 番「日医工」	淡紅色のフィルム コーティング錠	 141	 7.1	 3.0	本体：アマルエット 2 番 日医工 包装：㊄ 196
アマルエット配合 錠 3 番「日医工」	微黄色のフィルム コーティング錠	 141	 7.1	 3.1	本体：アマルエット 3 番 日医工 包装：㊄ 197
アマルエット配合 錠 4 番「日医工」	白色のフィルム コーティング錠	 187	 8.1	 3.1	本体：アマルエット 4 番 日医工 包装：㊄ 198

##### (2) 製剤の物性

(「IV-4.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

##### (3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

##### (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

1 番	1錠中以下の成分を含有する。 ・アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg)
2 番	1錠中以下の成分を含有する。 ・アムロジピンベシル酸塩 3.47mg (アムロジピンとして 2.5mg) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg)
3 番	1錠中以下の成分を含有する。 ・アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg (アトルバスタチンとして 5mg)
4 番	1錠中以下の成分を含有する。 ・アムロジピンベシル酸塩 6.94mg (アムロジピンとして 5mg) ・アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg (アトルバスタチンとして 10mg)

### (2) 添加物

添加目的	添加物
賦形剤	結晶セルロース, 沈降炭酸カルシウム, アルファー化デンプン
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, ステアリン酸マグネシウム
コーティング剤	ヒプロメロース, タルク, 酸化チタン, ヒドロキシプロピルセルロース
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

該当記載事項なし

## 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<sup>1)</sup>

##### (1) 加速試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃，75%RH，6ヵ月）の結果より，アマルエット配合錠 1 番「日医工」，アマルエット配合錠 2 番「日医工」，アマルエット配合錠 3 番「日医工」及びアマルエット配合錠 4 番「日医工」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

##### ◇アマルエット配合錠 1 番「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

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

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

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

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

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

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 3 番「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

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

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

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 4 番「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

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

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

※2: 表示量に対する含有率 (%)



## (2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25℃, 60%RH, 3年) の結果より, アマルエット配合錠 1 番「日医工」, アマルエット配合錠 2 番「日医工」, アマルエット配合錠 3 番「日医工」及びアマルエット配合錠 4 番「日医工」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

### ◇アマルエット配合錠 1 番「日医工」 長期保存試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

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

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

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

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 長期保存試験〔最終包装形態 (PTP 包装) 〕

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

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

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 3 番「日医工」 長期保存試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

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

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

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 4 番「日医工」 長期保存試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

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

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

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

### (3) 無包装の安定性試験

本試験は、「(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」を参考に評価した。

#### ◇アマレット配合錠1番「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <30 分, 75%以上>	PV0425	79~86	82~90	86~89
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <45 分, 70%以上>	PV0425	77~83	74~82	74~83
含量 (%) * [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.6	99.5	98.9
含量 (%) * [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	100.2	101.0	98.8
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	136.1	133.7	135.0

※: 表示量に対する含有率 (%)

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <30 分, 75%以上>	PV0425	79~86	77~83	77~82
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <45 分, 70%以上>	PV0425	77~83	73~79	73~82
含量 (%) * <sup>1</sup> [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.6	99.5	98.4
含量 (%) * <sup>1</sup> [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	100.2	101.8	99.1
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	136.1	<b>80.5</b> (規格内) * <sup>2</sup>	<b>78.6</b> (規格内) * <sup>2</sup>

※<sup>1</sup>: 表示量に対する含有率 (%) ※<sup>2</sup>: 30%以上の硬度変化を認めたが, 参考値 (19.6N) 以上であった。  
変化あり: 太字

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <30 分, 75%以上>	PV0425	79~86	78~89	77~84
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <45 分, 70%以上>	PV0425	77~83	74~83	77~81
含量 (%) * [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.6	99.4	98.5
含量 (%) * [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	100.2	101.3	101.3
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	136.1	121.5	102.4

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇アマレット配合錠 2 番「日医工」 無包装 40°C [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <淡紅色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <45 分, 70%以上>	PV0425	79~82	78~79	75~83
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <15 分, 70%以上>	PV0425	75~83	83~86	79~82
含量 (%) * [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	100.0	99.1	99.0
含量 (%) * [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.8	100.8	98.3
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	135.3	132.1	129.4

※: 表示量に対する含有率 (%)

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <淡紅色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <45 分, 70%以上>	PV0425	79~82	74~77	79~84
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <15 分, 70%以上>	PV0425	75~83	79~92	74~85
含量 (%) *1 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	100.0	98.9	98.8
含量 (%) *1 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.8	101.2	99.2
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	135.3	<b>77.3</b> (規格内) *2	<b>76.0</b> (規格内) *2

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 30%以上の硬度変化を認めたが, 参考値 (19.6N) 以上であった。  
変化あり: 太字

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 <淡紅色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	<b>わずかに退色</b> (規格内) *2
溶出性 (%) [アムロジピン] <45 分, 70%以上>	PV0425	79~82	74~78	72~82
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <15 分, 70%以上>	PV0425	75~83	79~83	81~85
含量 (%) *1 [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	100.0	98.8	98.4
含量 (%) *1 [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.8	101.3	101.1
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	135.3	112.3	112.8

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 30%以上の硬度変化を認めたが, 参考値 (19.6N) 以上であった。  
変化あり: 太字

◇アマレット配合錠 3 番「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜45 分, 70%以上＞	PV0425	79～86	78～86	83～86
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜30 分, 70%以上＞	PV0425	82～85	83～85	87～88
含量 (%) * [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.5	99.8	99.7
含量 (%) * [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	101.2	100.5	100.2
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	PV0425	153.8	155.1	154.5

※：表示量に対する含有率 (%)

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

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜45 分, 70%以上＞	PV0425	79～86	77～80	71～82
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜30 分, 70%以上＞	PV0425	82～85	81～85	86～90
含量 (%) *1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.5	99.5	99.3
含量 (%) *1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	101.2	100.5	100.5
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	PV0425	153.8	<b>88.5</b> (規格内) *2	<b>86.4</b> (規格内) *2

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：30%以上の硬度変化を認めたが、参考値 (19.6N) 以上であった。

変化あり：太字

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

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 ＜微黄色のフィルムコーティング錠＞	PV0425	適合	<b>わずかに退色</b> (規格内) *2	<b>わずかに退色</b> (規格内) *2
溶出性 (%) [アムロジピン] ＜45 分, 70%以上＞	PV0425	79～86	78～84	77～83
溶出性 (%) [アトルバスタチン] ＜30 分, 70%以上＞	PV0425	82～85	83～84	83～89
含量 (%) *1 [アムロジピン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	99.5	99.5	99.1
含量 (%) *1 [アトルバスタチン] ＜95.0～105.0%＞	PV0425	101.2	100.6	100.2
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	PV0425	153.8	118.9	119.2

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：外観変化を認めたが、規格の範囲内であった。

変化あり：太字

◇アマレット配合錠 4 番「日医工」 無包装 40°C [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <60 分, 70%以上>	PV0425	77~92	79~90	84~88
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <30 分, 70%以上>	PV0425	80~84	81~86	82~86
含量 (%) * [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.4	99.8	99.9
含量 (%) * [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.8	100.2	99.0
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	167.8	167.2	167.9

※: 表示量に対する含有率 (%)

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <60 分, 70%以上>	PV0425	77~92	77~86	72~81
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <30 分, 70%以上>	PV0425	80~84	82~86	82~84
含量 (%) * <sup>1</sup> [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.4	99.8	99.6
含量 (%) * <sup>1</sup> [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.8	100.7	99.9
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	167.8	<b>103.3</b> (規格内) * <sup>2</sup>	<b>102.3</b> (規格内) * <sup>2</sup>

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 30%以上の硬度変化を認めたが, 参考値 (19.6N) 以上であった。

変化あり: 太字

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状 <白色のフィルムコーティング錠>	PV0425	適合	同左	同左
溶出性 (%) [アムロジピン] <60 分, 70%以上>	PV0425	77~92	74~87	75~87
溶出性 (%) [アトルバスタチン] <30 分, 70%以上>	PV0425	80~84	81~83	81~84
含量 (%) * [アムロジピン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.4	99.5	99.2
含量 (%) * [アトルバスタチン] <95.0~105.0%>	PV0425	99.8	100.2	100.3
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	PV0425	167.8	156.5	151.3

※: 表示量に対する含有率 (%)



**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）**

該当しない

## 7. 溶出性

### (1) 溶出試験<sup>2)</sup>

＜アマレット配合錠 2 番「日医工」＞

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

### (アマロジピン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

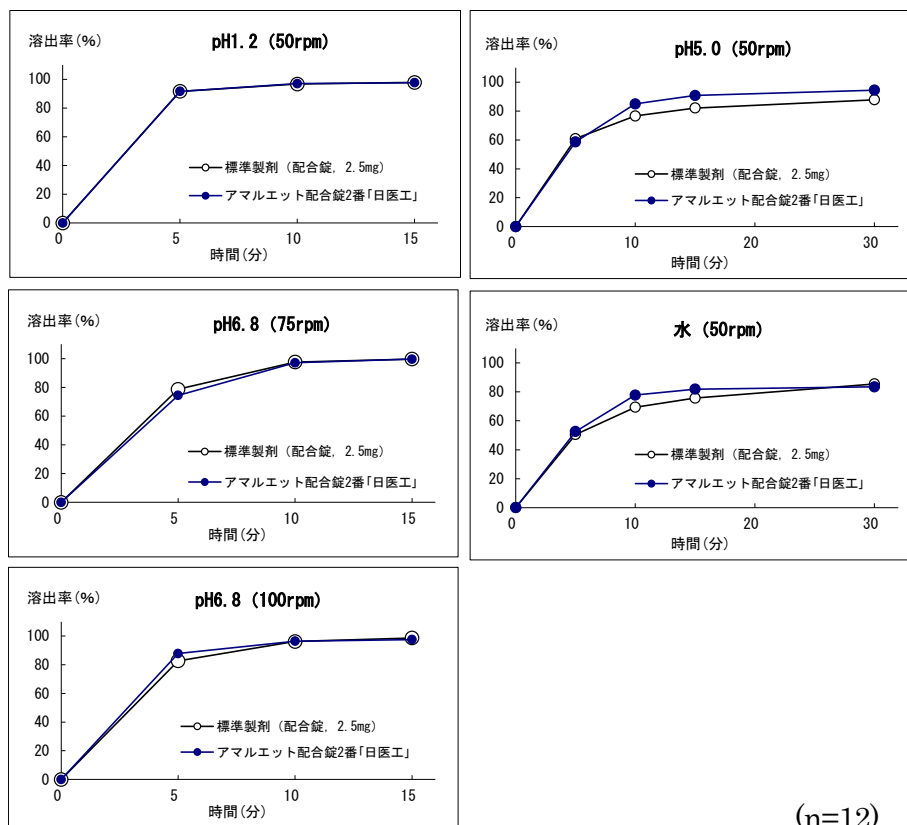
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, 水) , 75rpm (pH6.8) , 100rpm (pH6.8)

[判定]

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

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

(溶出曲線)



(n=12)

## (アトルバスタチン)

### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

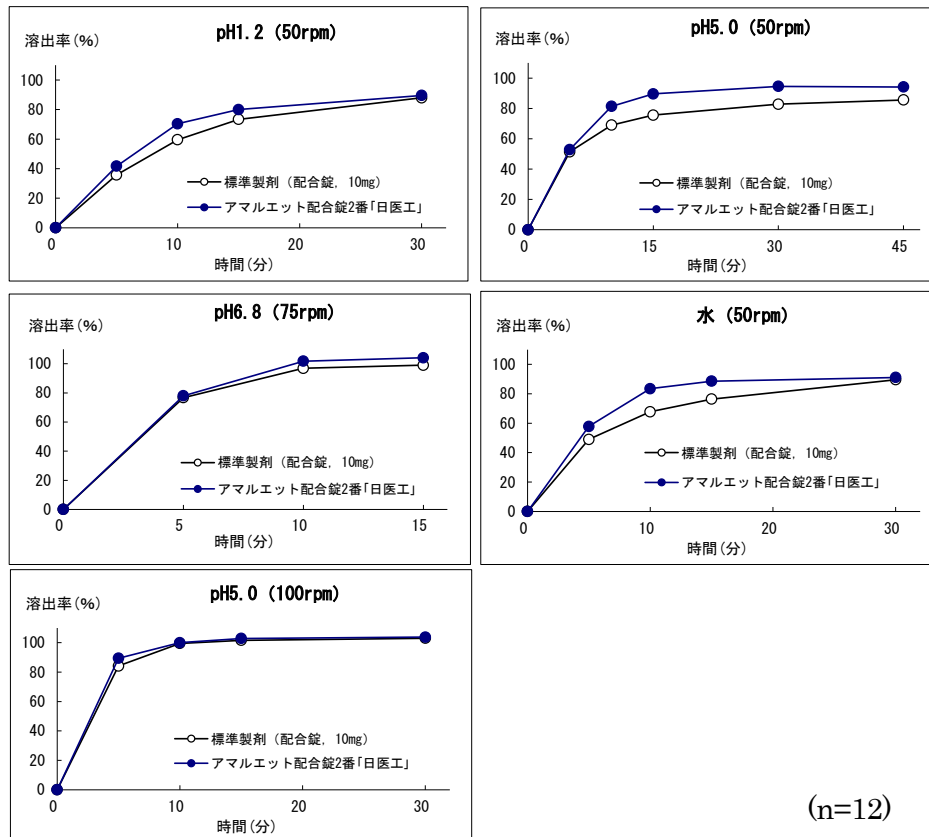
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, 水), 75rpm (pH6.8), 100rpm (pH5.0)

### [判定]

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

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

### (溶出曲線)



(n=12)

<アマレット配合錠3番「日医工」>

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

**(アマロジピン)**

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

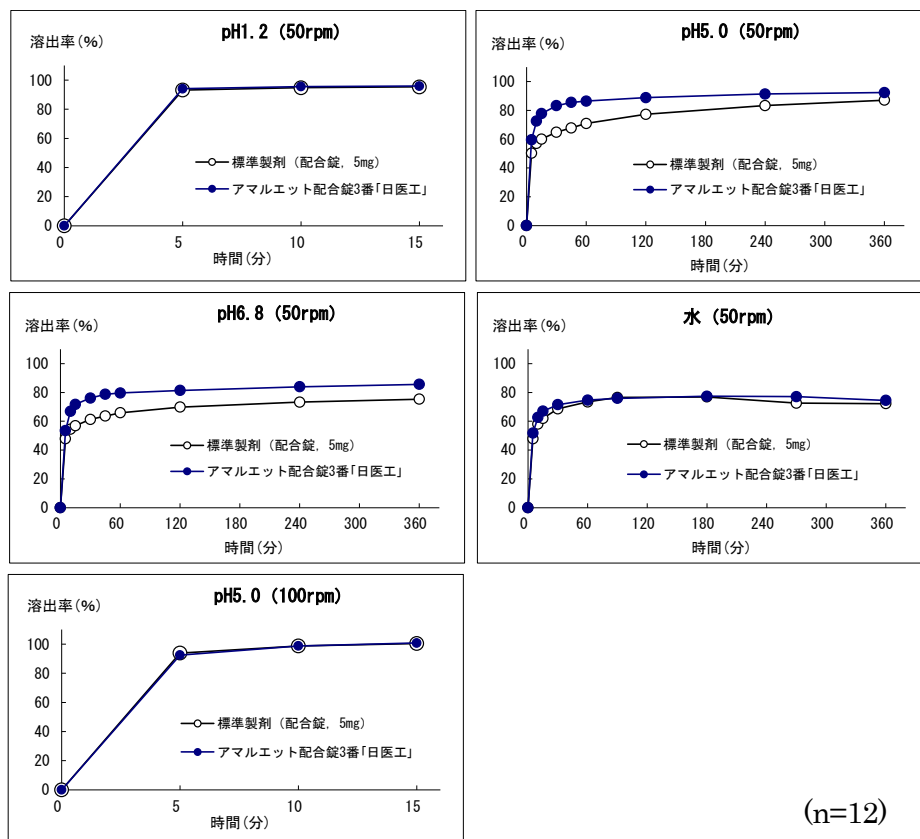
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH5.0)

[判定]

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

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

(溶出曲線)



(n=12)

**(アトルバスタチン)**

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

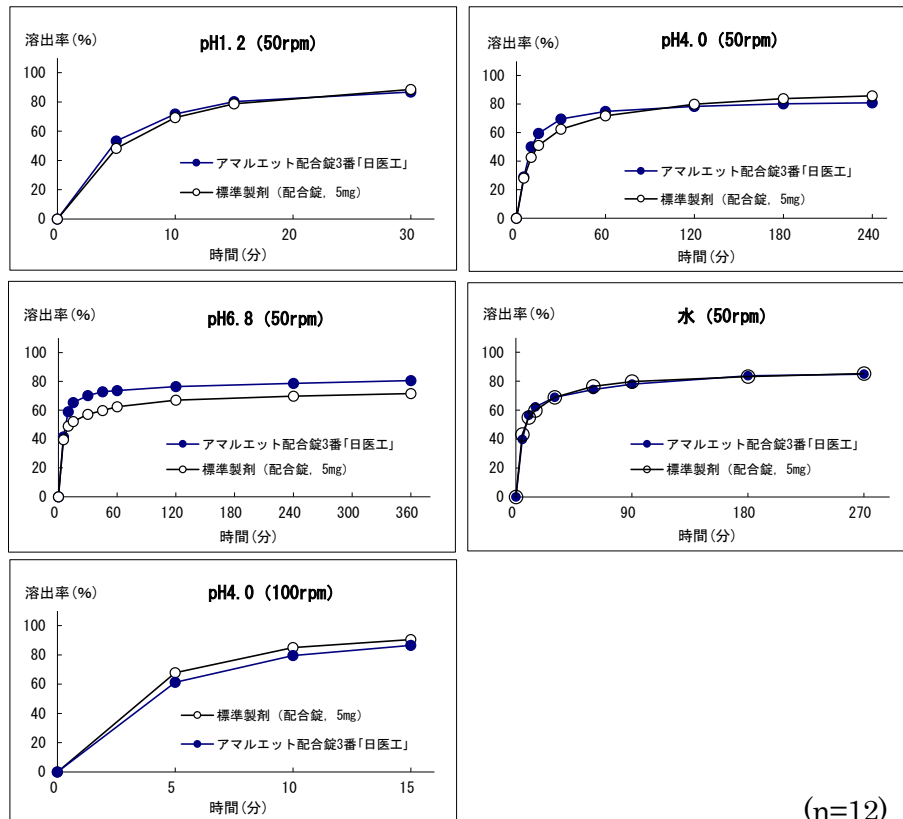
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水) , 100rpm (pH4.0)

[判定]

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

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

(溶出曲線)



(n=12)

<アマレット配合錠 4 番「日医工」>

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

**(アマロジピン)**

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

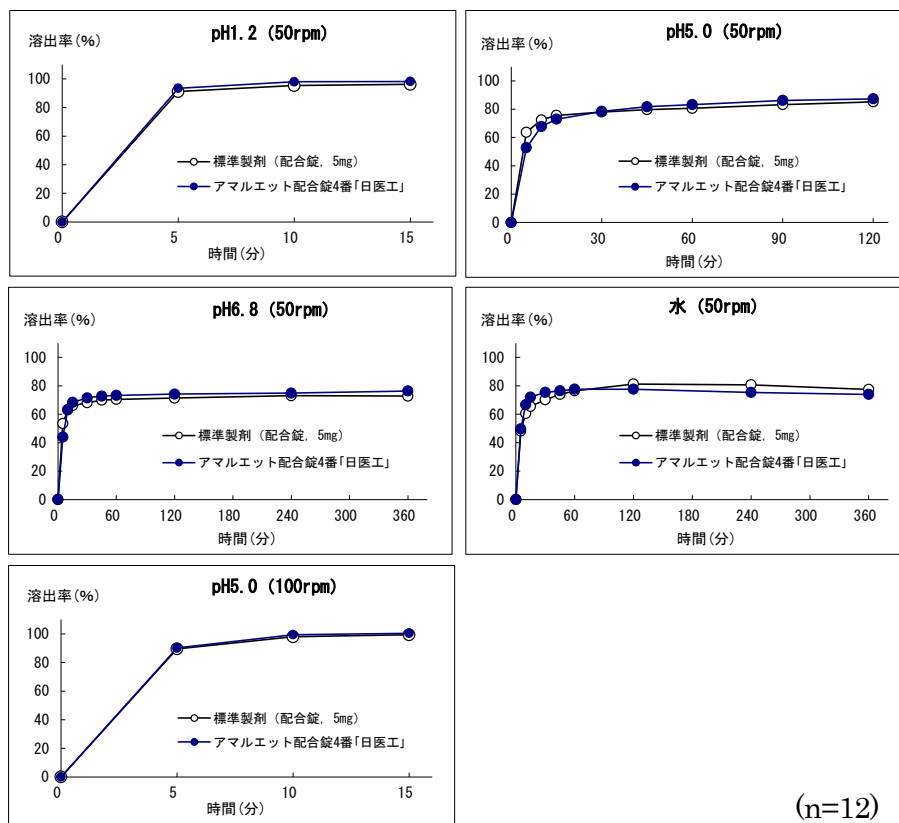
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH5.0)

[判定]

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

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

(溶出曲線)



(n=12)

**(アトルバスタチン)**

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

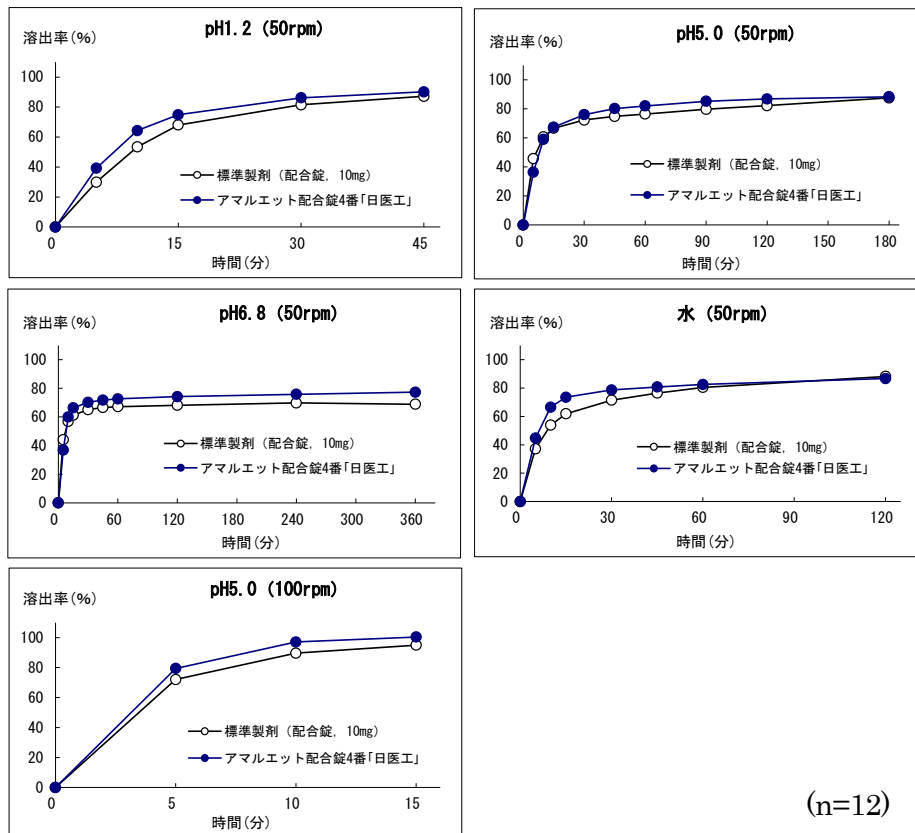
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水) , 100rpm (pH5.0)

[判定]

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

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

(溶出曲線)



(n=12)

## (2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験<sup>3)</sup>

＜アマルエット配合錠 1 番「日医工」＞

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

### (アムロジピン)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

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

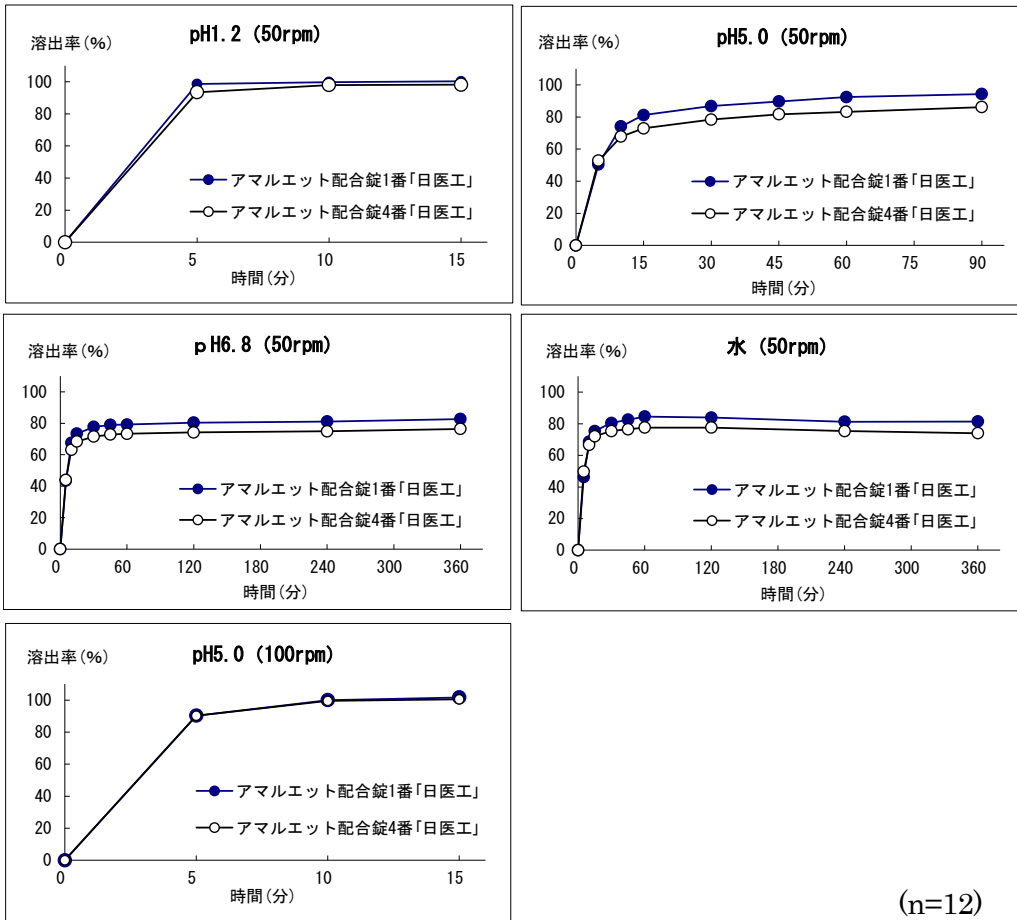
[判定]

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

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



(溶出曲線)



(n=12)

## (アトルバスタチン)

### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

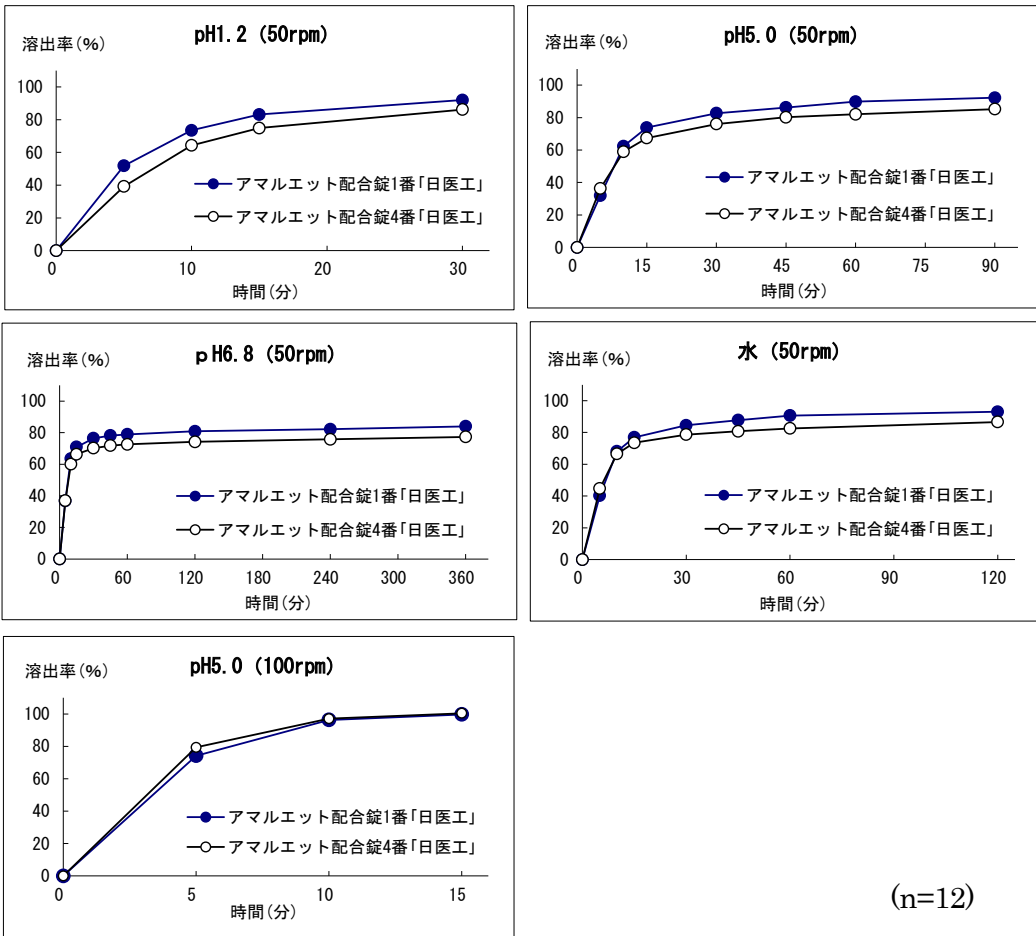
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水) , 100rpm (pH5.0)

### [判定]

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

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

(溶出曲線)



(n=12)

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 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

試料溶液及び標準溶液のアムロジピン及びアトルバスタチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの紫外可視吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計

移動相：クエン酸一水和物，水，アンモニア水，アセトニトリル，テトラヒドロフラン  
混液

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

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

なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。

#### アムロジピン

高血圧症

狭心症

#### アトルバスタチン

高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

##### アムロジピン

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

##### アトルバスタチン

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

## 2. 用法及び用量

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

### アムロジピン

高血圧症

通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5 mg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5 mg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2.5mg／アトルバスタチン5 mg

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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ニフェジピン，ニカルジピン塩酸塩等）  
HMG - CoA 還元酵素阻害剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

##### 1) アムロジピン

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

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

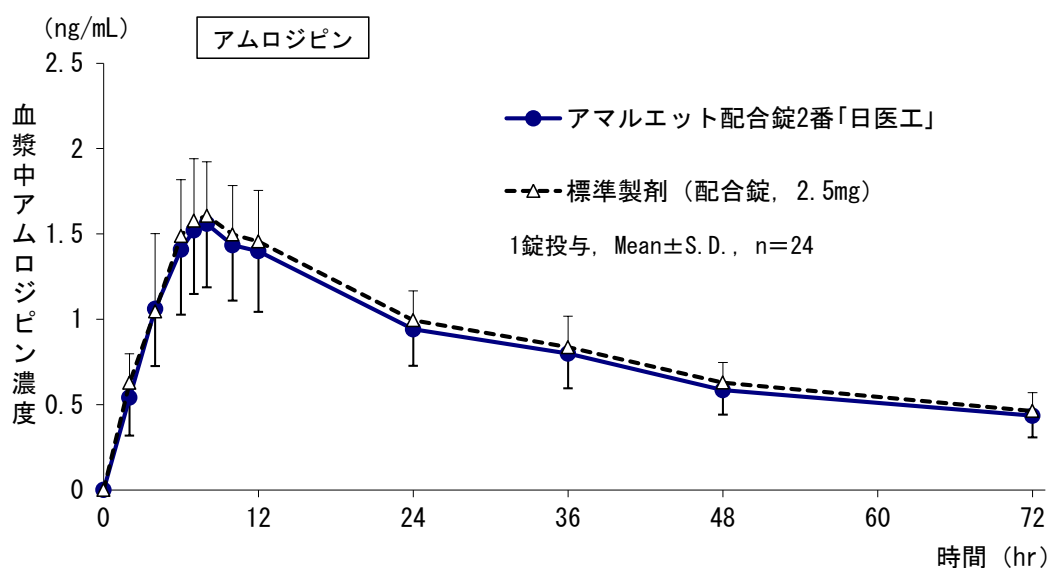
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>5)</sup>

<アマルエット配合錠 2 番「日医工」>

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

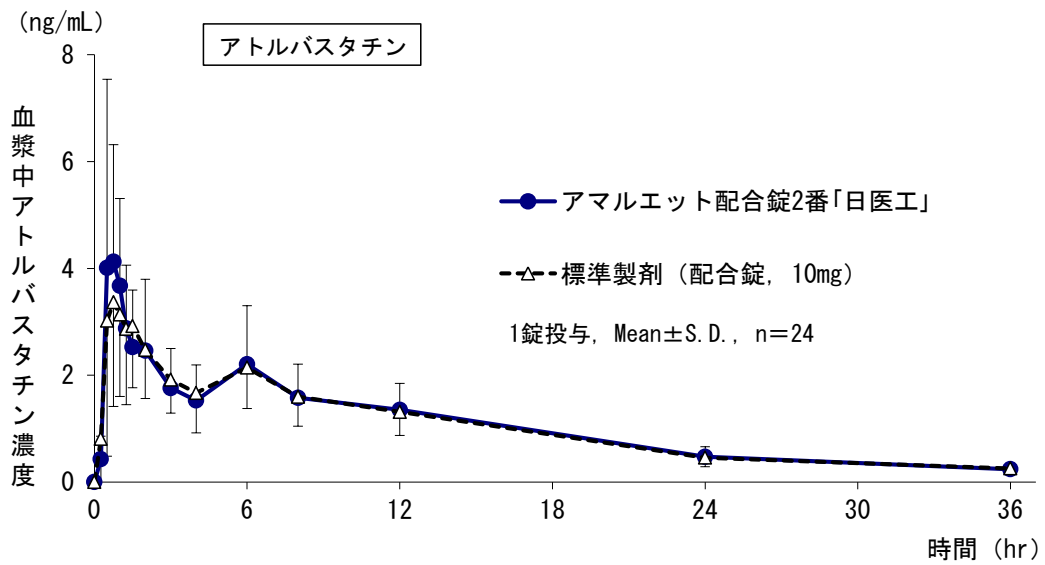
アマルエット配合錠 2 番「日医工」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 2.5mg 及びアトルバスタチンとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について統計解析を行った。その結果、アムロジピンにおいては、AUC 及び Cmax について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$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



[薬物速度論的パラメータ：アムロジピン]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アマルエット配合錠 2 番「日医工」	58.47±14.76	1.6230±0.3935	7.8±1.7	41.39±10.15
標準製剤 (配合錠, 2.5mg)	61.60±16.12	1.6815±0.4156	7.8±1.2	41.10±8.35

(2.5mg 投与, Mean±S.D., n=24)



[薬物速度論的パラメータ：アトルバスタチン]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アマルエット 配合錠 2 番 「日医工」	37.70±13.53	5.6267±2.8216	1.000±1.118	9.79±1.55
標準製剤 (配合錠, 10mg)	37.27±11.38	4.8213±1.9969	1.375±1.238	10.05±1.84

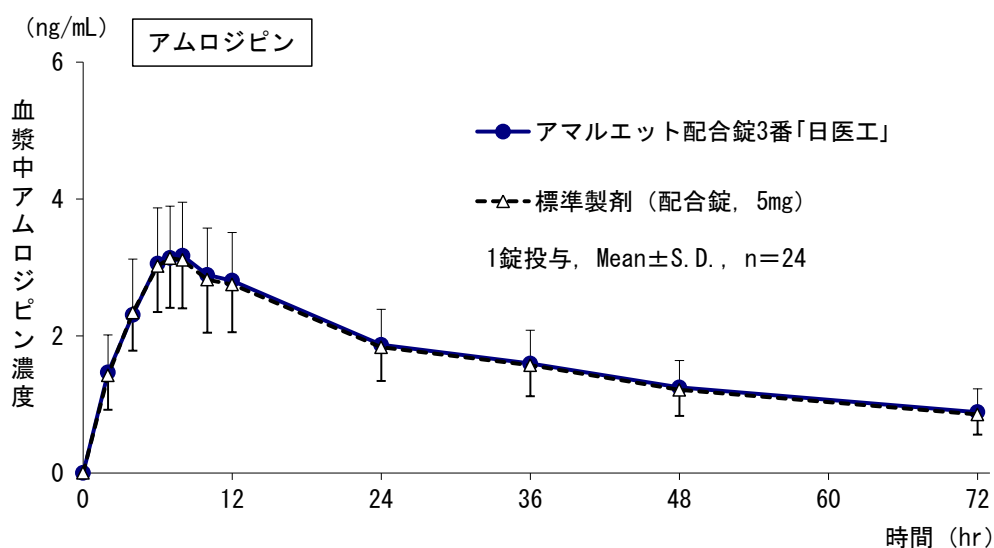
(10mg 投与, Mean±S.D., n=24)

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

<アマレット配合錠 3 番「日医工」>

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

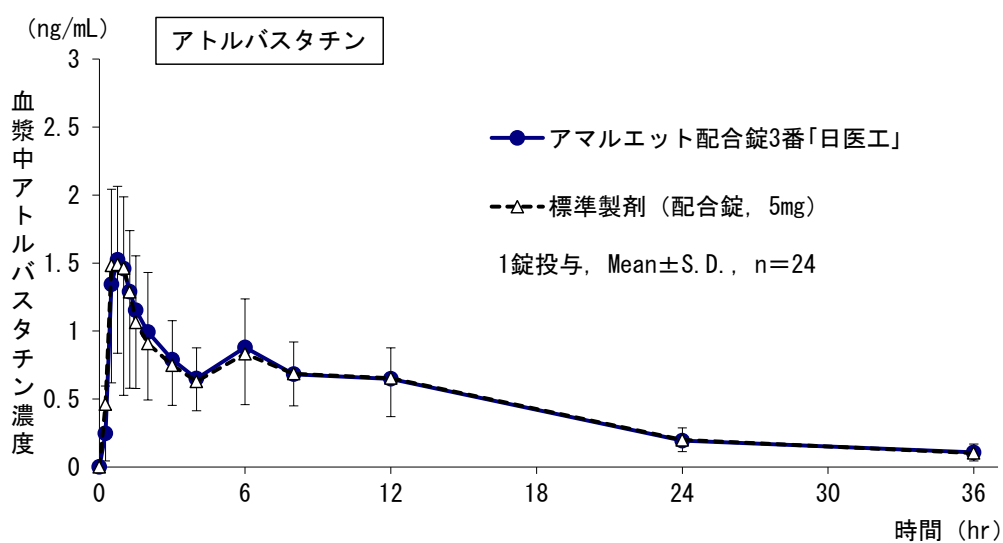
アマレット配合錠 3 番「日医工」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アマロジピンとして 5mg 及びアトルバスタチンとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、アマロジピン及びアトルバスタチンともに、AUC 及び Cmax について対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ：アマロジピン]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アマレット 配合錠 3 番「日医工」	120.2±33.0	3.3240±0.7886	7.4±1.4	43.41±10.84
標準製剤 (配合錠, 5mg)	117.7±30.7	3.2508±0.7379	7.4±1.6	40.33±9.26

(5mg 投与, Mean±S.D., n=24)



[薬物速度論的パラメータ：アトルバスタチン]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アマルエット 配合錠 3 番「日医工」	16.37±4.91	1.9318±0.5573	1.333±1.539	9.83±2.61
標準製剤 (配合錠, 5mg)	16.27±5.62	2.0398±0.9570	0.740±0.365	9.72±2.81

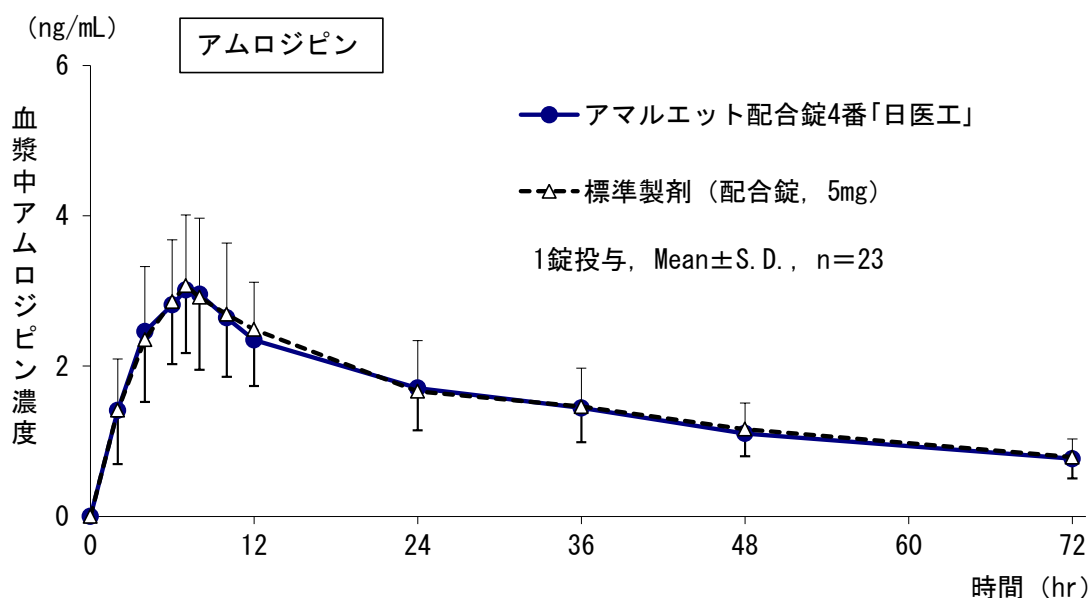
(5mg 投与, Mean±S.D., n=24)

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

<アマレット配合錠 4 番「日医工」>

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

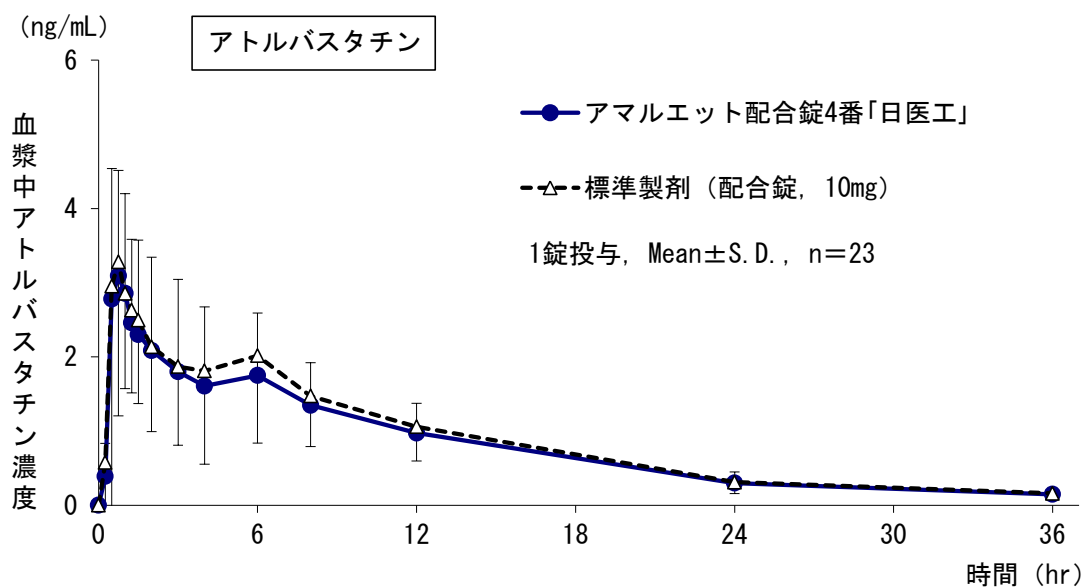
アマレット配合錠 4 番「日医工」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アマロジピンとして 5mg 及びアトルバスタチンとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について統計解析を行った。その結果、アマロジピンにおいては、AUC 及び Cmax について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80)\sim\log(1.25)$  の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が  $\log(0.80)\sim\log(1.25)$  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。



[薬物速度論的パラメータ：アマロジピン]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アマレット 配合錠 4 番「日医工」	108.0±37.1	3.1404±1.0101	6.7±1.4	40.70±8.59
標準製剤 (配合錠，5mg)	109.9±33.2	3.1582±0.9611	7.0±1.0	40.95±10.93

(5mg 投与，Mean±S.D.，n=23)



[薬物速度論的パラメータ：アトルバスタチン]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
アマルエット 配合錠4番「日医工」	29.34±12.09	4.1257±1.5689	1.076±0.610	8.67±1.39
標準製剤 (配合錠，10mg)	31.83±14.87	4.6222±2.8007	1.337±1.326	8.72±1.54

(10mg 投与，Mean±S.D.，n=23)

血漿中濃度並びに 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

(「Ⅷ - 7. 相互作用」の項参照)

#### (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

該当資料なし

### (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

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

(「VIII - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 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

該当記載事項なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

### 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）

## 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。]

#### 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

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]

### 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、本剤とフィブレ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
テラプレビル (テラビック)	アトルバスタチンとの併用において、アトルバスタチンのAUCが7.9倍に上昇したとの報告がある。 アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こるおそれがある。	機序：テラプレビルによるCYP3A4の阻害が考えられている。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)	アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。
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：グレカプレビル及びピブレンタスビルによる本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白(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。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

### アトルバスタチン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブレート系薬剤とHMG - CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール等		機序：ニコチン酸製剤とHMG - CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンのAUC <sub>0-24h</sub> 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によるHMG - CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇 (C <sub>max</sub> : +55.9%, AUC <sub>0-Tlast</sub> : +81.8%) がみられた。	機序：クラリスロマイシンによるHMG - CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル等	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。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グラゾプレビル	グラゾプレ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 : 5.66 倍, AUC <sub>0-∞</sub> : 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 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害が考えられている。
レテルモビル	レテルモビルとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した (Cmax : 2.17 倍, AUC <sub>0-∞</sub> : 3.29 倍) との報告がある。	機序 : レテルモビルによる CYP3A の阻害, アトルバスタチンの肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白 (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 <sub>0-72h</sub> 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 <sub>0-24h</sub> : -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 10mg 投与で Cmax : +9.9%, AUC <sub>0-24h</sub> : +3.6%, CLr : 129→128mL/min, 80mg 投与で Cmax : +20.0%, AUC <sub>0-24h</sub> : +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 - 糖蛋白質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 <sub>0-24h</sub> : +28%) 及びエチニルエストラジオール (Cmax : +30%, AUC <sub>0-24h</sub> : +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（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）， $\gamma$ -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。

続き

- 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

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
<b>過 敏 症</b> <sup>注2)</sup>	そう痒, 光線過敏, 発疹, 多形紅斑, 蕁麻疹, 血管炎, 血管浮腫
<b>皮 膚</b>	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
<b>血 液</b>	好酸球増加, 血小板減少, 白血球減少, 白血球増加, 貧血, 紫斑
<b>肝 臓</b>	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
<b>消 化 器</b>	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 <sup>注2)</sup> , 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
<b>呼 吸 器</b>	咳, 呼吸困難, 咽頭不快感, 肺炎, 鼻炎, 鼻出血
<b>筋 骨 格 系</b>	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
<b>感 覚 器</b>	視力異常, 霧視, 耳鳴, 味覚異常
<b>精神・神経系</b>	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
<b>内 分 泌</b>	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
<b>代 謝 異 常</b>	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
<b>循 環 器</b>	動悸, 浮腫 <sup>注1)</sup> , 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
<b>腎臓・泌尿器</b>	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
<b>そ の 他</b>	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1) アムロジピン10mgへの増量により高頻度に認められた。

注2) 発現した場合には投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし



## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：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には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：
  - ①アトルバスタチンにおいて、免疫性介在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。
  - ②アトルバスタチンにおいて、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。
  - ③アトルバスタチンにおいて、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3) **その他の副作用**：
  - ①過敏症（そう痒、光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫）が発現した場合には投与を中止すること。
  - ②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）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。

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、アムロジピン及びアトルバスタチンの血中濃度が増加することがある。高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、アムロジピンは低用量（2.5mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（アムロジピンによる）

副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔高齢者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある（アトルバスタチンによる）。〕

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩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 ヶ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。<sup>6)</sup>アトルバスタチンの動物実験において、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

## 11. 小児等への投与

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

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

## 13. 過量投与

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

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

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

## 14. 適用上の注意

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

[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を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

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	アマレット配合錠 1 番「日医工」 アマレット配合錠 2 番「日医工」 アマレット配合錠 3 番「日医工」 アマレット配合錠 4 番「日医工」	劇薬，処方箋医薬品（注意－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 <sup>注)</sup>
	アトルバスタチンカルシウム水和物	該当しない

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

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3 年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」の項参照）

#### (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）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照）

#### (3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

アマレット配合錠 1 番「日医工」	100 錠（10 錠×10；PTP）
アマレット配合錠 2 番「日医工」	100 錠（10 錠×10；PTP）
アマレット配合錠 3 番「日医工」	100 錠（10 錠×10；PTP）
アマレット配合錠 4 番「日医工」	100 錠（10 錠×10；PTP）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔

### 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

### 9. 国際誕生年月日

不明

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

販売名	製造承認年月日	承認番号
アマルエット配合錠 1 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00852000
アマルエット配合錠 2 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00853000
アマルエット配合錠 3 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00854000
アマルエット配合錠 4 番「日医工」	2015 年 8 月 17 日	22700AMX00855000

**11. 薬価基準収載年月日**

販売名	薬価基準収載年月日
アマルエット配合錠 1 番「日医工」	2015 年 12 月 11 日
アマルエット配合錠 2 番「日医工」	2015 年 12 月 11 日
アマルエット配合錠 3 番「日医工」	2015 年 12 月 11 日
アマルエット配合錠 4 番「日医工」	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. 投与期間制限医薬品に関する情報**

本剤は，投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9 桁) コード
アマルエット配合錠 1 番「日医工」	2190101F1110	622465301	124653701
アマルエット配合錠 2 番「日医工」	2190102F1114	622465401	124654401
アマルエット配合錠 3 番「日医工」	2190103F1119	622465501	124655101
アマルエット配合錠 4 番「日医工」	2190104F1113	622465601	124656801

**17. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験 : 2 番, 3 番, 4 番)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 : 1 番)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 C-284, C-168, 廣川書店, 東京 (2016)
- 5) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 : 2 番, 3 番, 4 番)
- 6) Naito T, et al. : J Hum Lact 31 (2) : 301, 2015

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

##### 粉碎物の安定性試験

##### アマレット配合錠1番「日医工」

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

##### アマレット配合錠2番「日医工」

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

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

#### ● 粉碎物 25℃ [遮光・気密容器]

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

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

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

※3：表示量に対する含有率（%）

● 粉碎物 25℃・60%RH [遮光・シャーレをラップで覆う]

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29；0.5%以下，②RRT 約 1.18；0.2%以下，③RRT 約 1.25；0.2%以下，  
④RRT 約 1.40；0.2%以下，⑤左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下，⑥総類縁物質；1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

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

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29；0.5%以下，②RRT 約 1.18；0.2%以下，③RRT 約 1.25；0.2%以下，  
④RRT 約 1.40；0.2%以下，⑤左記以外の個々の類縁物質；0.2%以下，⑥総類縁物質；1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字



### アマレット配合錠 3 番「日医工」

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

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

#### ● 粉砕物 25℃ [遮光・気密容器]

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下, ②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下, ③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下,  
④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下, ⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下, ⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

#### ● 粉砕物 25℃・60%RH [遮光・シャーレをラップで覆う]

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下, ②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下, ③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下,  
④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下, ⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下, ⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

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

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

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

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

※3：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

#### アマルエット配合錠 4 番「日医工」

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

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

● 粉砕物 25°C [遮光・気密容器]

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

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

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

※3：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25°C・60%RH [遮光・シャーレをラップで覆う]

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下, ②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下, ③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下,  
④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下, ⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下, ⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

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

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

※1：淡紅色のフィルムの破片が混在

※2：①RRT 約 1.29 ; 0.5%以下, ②RRT 約 1.18 ; 0.2%以下, ③RRT 約 1.25 ; 0.2%以下,  
④RRT 約 1.40 ; 0.2%以下, ⑤左記以外の個々の類縁物質 ; 0.2%以下, ⑥総類縁物質 ; 1.5%以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

変化あり：太字

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### アマレット配合錠1番「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

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

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

##### [通過性試験]

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

#### 2) 試験結果

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

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

### アマレット配合錠2番「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

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

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

##### [通過性試験]

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

#### 2) 試験結果

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

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

## アマレット配合錠 3 番「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

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

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

#### [通過性試験]

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

### 2) 試験結果

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

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

## アマレット配合錠 4 番「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

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

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

#### [通過性試験]

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

### 2) 試験結果

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

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

## 2. その他の関連資料

なし

付表 1—1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される