

## 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

<p>持続性Ca拮抗薬／HMG-CoA還元酵素阻害剤</p> <p><b>アマレット<sup>®</sup>配合錠1番「TCK」</b></p> <p><b>アマレット<sup>®</sup>配合錠2番「TCK」</b></p> <p><b>アマレット<sup>®</sup>配合錠3番「TCK」</b></p> <p><b>アマレット<sup>®</sup>配合錠4番「TCK」</b></p> <p>《アマロジピンベシル酸塩／アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤》</p> <p><b>AMALUET</b></p>
---

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	<p>配合錠1番: 1錠中にアマロジピンベシル酸塩(日局)3.47mg(アマロジピンとして2.5mg)及びアトルバスタチンカルシウム水和物(日局)5.425mg(アトルバスタチンとして5mg)含有する。</p> <p>配合錠2番: 1錠中にアマロジピンベシル酸塩(日局)3.47mg(アマロジピンとして2.5mg)及びアトルバスタチンカルシウム水和物(日局)10.85mg(アトルバスタチンとして10mg)含有する。</p> <p>配合錠3番: 1錠中にアマロジピンベシル酸塩(日局)6.94mg(アマロジピンとして5mg)及びアトルバスタチンカルシウム水和物(日局)5.425mg(アトルバスタチンとして5mg)含有する。</p> <p>配合錠4番: 1錠中にアマロジピンベシル酸塩(日局)6.94mg(アマロジピンとして5mg)及びアトルバスタチンカルシウム水和物(日局)10.85mg(アトルバスタチンとして10mg)含有する。</p>
一般名	<p>和名: アマ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</p> <p>洋名: Amlodipine Besilate Atorvastatin Calcium Hydrate</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	<p>製造販売承認年月日: 2015年 8月17日</p> <p>薬価基準収載年月日: 2015年12月11日</p> <p>発売年月日: 2015年12月11日</p>
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元: 辰巳化学株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	<p>辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部</p> <p>TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740</p> <p>医療関係者向けホームページ</p> <p><a href="https://www.tatsumi-kagaku.com">https://www.tatsumi-kagaku.com</a></p>

本IFは2020年5月改訂(第7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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-servies/0001.html> にてご確認ください。

## I F 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、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、添付文書で赤字・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。
- ②I 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]

- ①I 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。
- ②I 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（P D F）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、P D F 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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	1. 警告内容とその理由.....	43
1. 開発の経緯.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	43
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	43
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	43
1. 販売名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	43
2. 一般名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	44
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 相互作用.....	45
4. 分子式及び分子量.....	3	8. 副作用.....	48
5. 化学名（命名法）.....	3	9. 高齢者への投与.....	50
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	50
7. CAS登録番号.....	3	11. 小児等への投与.....	50
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	50
1. 物理化学的性質.....	4	13. 過量投与.....	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	14. 適用上の注意.....	50
3. 有効成分の確認試験法.....	4	15. その他の注意.....	50
4. 有効成分の定量法.....	4	16. その他.....	51
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	52
1. 剤形.....	5	1. 薬理試験.....	52
2. 製剤の組成.....	5	2. 毒性試験.....	52
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	53
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	1. 規制区分.....	53
5. 調製法及び溶解後の安全性.....	15	2. 有効期間又は使用期限.....	53
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	15	3. 貯法・保存条件.....	53
7. 溶出性.....	15	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	53
8. 生物学的試験法.....	31	5. 承認条件等.....	53
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	31	6. 包装.....	53
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	31	7. 容器の材質.....	53
11. 力価.....	31	8. 同一成分・同効薬.....	54
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	31	9. 国際誕生年月日.....	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	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	54
14. その他.....	31	11. 薬価基準収載年月日.....	54
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	32	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.....	54
1. 効能又は効果.....	32	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	54
2. 用法及び用量.....	32	14. 再審査期間.....	54
3. 臨床成績.....	33	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	54
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	34	16. 各種コード.....	54
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	34	17. 保険給付上の注意.....	55
2. 薬理作用.....	34	<b>XI. 文献</b> .....	56
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	35	1. 引用文献.....	56
1. 血中濃度の推移・測定法.....	35	2. その他の参考文献.....	56
2. 薬物速度論的パラメータ.....	41	<b>XII. 参考資料</b> .....	56
3. 吸収.....	41	1. 主な外国での発売状況.....	56
4. 分布.....	42	2. 海外における臨床支援情報.....	56
5. 代謝.....	42	<b>XIII. 備考</b> .....	57
6. 排泄.....	42		
7. トランスポーターに関する情報.....	42		
8. 透析等による除去率.....	42		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	43		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

持続性Ca拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩及びHMG-CoA還元酵素阻害剤であるアトルバスタチンカルシウム水和物の配合剤であり、本邦では2009年に上市されている。アマルエット配合錠1番「TCK」、同2番「TCK」、同3番「TCK」及び同4番「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号（2005年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015年8月に承認を得て、2015年12月発売に至った。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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し、「高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者」に効能を有するフィルムコーティング錠（配合錠1番及び4番は白色、配合錠2番は淡紅色及び配合錠3番は微黄色）である。
- アムロジピンを服用した際の重大な副作用として劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、房室ブロック、横紋筋融解症が、アトルバスタチンを服用した際の重大な副作用として横紋筋融解症、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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名 : アマルエット配合錠1番「TCK」  
アマルエット配合錠2番「TCK」  
アマルエット配合錠3番「TCK」  
アマルエット配合錠4番「TCK」
- (2) 洋名 : AMALUET Combination Tablets 1Ban「TCK」  
AMALUET Combination Tablets 2Ban「TCK」  
AMALUET Combination Tablets 3Ban「TCK」  
AMALUET Combination Tablets 4Ban「TCK」
- (3) 名称の由来 : 日本ジェネリック医薬品学会導入の統一ブランド名称に基づき設定した。

### 2. 一般名

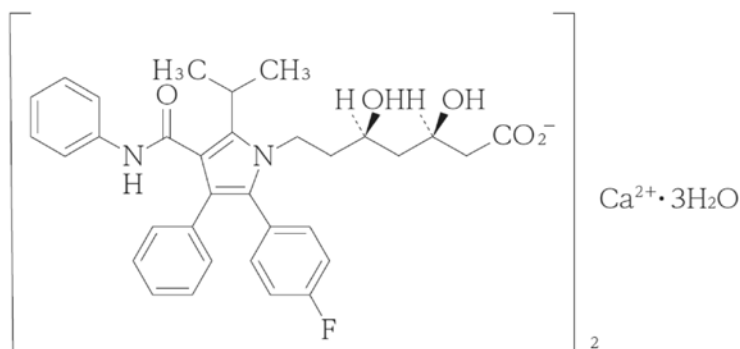
- (1) 和名(命名法) : アムロジピンベシル酸塩 (JAN)  
アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)
- (2) 洋名(命名法) : Amlodipine Besilate (JAN)  
Amlodipine (INN)  
Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)  
Atorvastatin (INN)
- (3) ステム : Ca拮抗薬、ニフェジピン誘導体 : -dipine  
高脂血症治療剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤 : -vastatin

### 3. 構造式又は示性式

●アムロジピンベシル酸塩



●アトルバスタチンカルシウム水和物



#### 4. 分子式及び分子量

- アムロジピンベシル酸塩

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

分子量 : 567.05

- アトルバスタチンカルシウム水和物

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

分子量 : 1209.39

#### 5. 化学名 (命名法)

- アムロジピンベシル酸塩

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

- アトルバスタチンカルシウム水和物

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

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

#### 7. CAS登録番号

- アムロジピンベシル酸塩

111470-99-6 (Amlodipine Besilate)

88150-42-9 (Amlodipine)

- アトルバスタチンカルシウム水和物

344423-98-9 (Atorvastatin Calcium Hydrate)

134523-00-5 (Atorvastatin)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

- 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)
- アトルバスタチンカルシウム水和物  
該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

- アムロジピンベシル酸塩  
メタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。
- アトルバスタチンカルシウム水和物  
該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

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

#### 4. 有効成分の定量法













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



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

	外 形			色 調 剤 形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
アマルエット 配合錠1番 「TCK」	 6. 1	 2. 6	 94. 2	白色 フィルム コーティング錠
アマルエット 配合錠2番 「TCK」	 7. 1	 3. 0	 141	淡紅色 フィルム コーティング錠
アマルエット 配合錠3番 「TCK」	 7. 1	 3. 1	 141	微黄色 フィルム コーティング錠
アマルエット 配合錠4番 「TCK」	 8. 1	 3. 1	 187	白色 フィルム コーティング錠

#### (2) 製剤の物性

#### (3) 識別コード

	本体	包装材料
アマルエット配合錠1番「TCK」		
アマルエット配合錠2番「TCK」		
アマルエット配合錠3番「TCK」		
アマルエット配合錠4番「TCK」		

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

##### ●アマルエット配合錠1番「TCK」

1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）を3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）を5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）含有する。

##### ●アマルエット配合錠2番「TCK」

1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）を3.47mg（アムロジピンとして2.5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）を10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）含有する。

- アマルエット配合錠3番「TCK」  
1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）を6.94mg（アムロジピンとして5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）を5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）含有する。
- アマルエット配合錠4番「TCK」  
1錠中にアムロジピンベシル酸塩（日局）を6.94mg（アムロジピンとして5mg）、アトルバスタチンカルシウム水和物（日局）を10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）含有する。

## (2) 添加物

- アマルエット配合錠1番「TCK」  
結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン
- アマルエット配合錠2番「TCK」  
結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄
- アマルエット配合錠3番「TCK」  
結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
- アマルエット配合錠4番「TCK」  
結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン

## (3) その他

該当資料なし

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

- アマルエット配合錠1番「TCK」  
最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、3年）及び加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、アマルエット配合錠1番「TCK」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。

<長期保存試験>

試験条件：25℃、相対湿度60%、3年、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後
性状	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適	/	/	/
純度試験	(2)		適	適	適	適
製剤均一性	含量	※1	適	/	/	/
	均一性試験	※2	適	/	/	/
溶出試験	(3)	※1	適	/	/	/
	(4)	※2	適	/	/	/
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	99.9	99.3	98.3	99.7
			100.1	99.7	98.6	100.2
			99.8	99.2	98.5	99.9
		※2	100.4	100.3	100.1	100.4
			101.0	100.7	100.9	101.1
			100.8	100.7	100.7	101.1

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

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
- (2) アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
- (3) 30分間の溶出率は75%以上（パドル法、50rpm、pH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液）
- (4) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）

※1：アムロジピンベシル酸塩

※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<加速試験>

試験条件：40℃、相対湿度75%、6か月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	1か月後	3か月後	6か月後
性状	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適			適
純度試験	(2)		適	適	適	適
製剤均一性	含量	※1	適			適
	均一性試験	※2	適			適
溶出試験	(3)	※1	適			適
	(4)	※2	適			適
定量 (%)	表示量の95.0~105.0%を含む	※1	99.9	99.8	98.6	99.2
			100.1	99.8	98.8	99.6
			99.8	99.2	98.5	99.3
		※2	100.4	100.8	100.1	100.9
			101.0	100.7	100.4	101.3
			100.8	100.2	100.2	101.4

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
  - (2) アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
  - (3) 30分間の溶出率は75%以上（パドル法、50rpm、pH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液）
  - (4) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）
- ※1：アムロジピンベシル酸塩  
 ※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<無包装状態での安定性試験>

アマルエット配合錠1番「TCK」について、無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

条件	結果	
温度 (40℃、気密容器、遮光・密栓、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし
湿度 (25℃・75%RH、シャーレ開放、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化あり（規格内） 溶出性：変化なし
光 (室温保存、シャーレ+ラップ、累積60万lux・hr)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし

●アマルエット配合錠2番「TCK」

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、3年）及び加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、アマルエット配合錠2番「TCK」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。

<長期保存試験>

試験条件：25℃、相対湿度60%、3年、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後
性状	淡紅色のフィルムコーティング錠		淡紅色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適			
純度試験	(2)		適	適	適	適
製剤均一性	含量均一性試験	※1	適			
		※2	適			
溶出試験	(3)	※1	適			
	(4)	※2	適			
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	100.9	98.8	101.3	99.6
			100.7	98.7	101.2	99.6
		※2	100.2	98.1	100.8	99.1
			101.4	100.8	101.7	100.3
		101.2	100.6	101.7	100.3	
		101.0	100.4	101.7	100.1	

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

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
- (2) アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
- (3) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）
- (4) 15分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）

※1：アムロジピンベシル酸塩

※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<加速試験>

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡紅色のフィルムコーティング錠		淡紅色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適			適
純度試験	(2)		適	適	適	適
製剤均一性	含量	※1	適			適
	均一性試験	※2	適			適
溶出試験	(3)	※1	適			適
	(4)	※2	適			適
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	100.9	100.0	99.6	99.5
			100.7	100.3	99.5	99.2
			100.2	99.8	99.2	99.1
		※2	101.4	100.7	100.3	101.2
			101.2	101.1	100.5	101.0
			101.0	100.8	100.6	100.9

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
- (2) アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
- (3) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）
- (4) 15分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、水）

※1：アムロジピンベシル酸塩

※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<無包装状態での安定性試験>

アマルエット配合錠2番「TCK」について、無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

条件	結果	
温度 (40℃、気密容器、遮光・密栓、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし
湿度 (25℃・75%RH、シャーレ開放、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化あり（規格内） 溶出性：変化なし
光 (室温保存、シャーレ+ラップ、累積60万lux・hr)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし

●アマルエット配合錠3番「TCK」

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、3年）及び加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、アマルエット配合錠3番「TCK」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。

<長期保存試験>

試験条件：25℃、相対湿度60%、3年、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後
性状	微黄色のフィルムコーティング錠		微黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適	/	/	/
純度試験	(2)		適	適	適	適
製剤均一性	含量	※1	適	/	/	/
	均一性試験	※2	適			
溶出試験	(3)	※1	適	/	/	/
	(4)	※2	適			
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	100.3	98.4	100.2	100.2
			99.6	97.8	99.0	99.5
			99.5	97.1	99.6	99.5
		※2	101.7	101.4	101.7	101.7
			102.1	101.2	100.6	102.0
		102.2	100.8	102.2	101.3	

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

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
- (2) アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
- (3) 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、pH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液）
- (4) 30分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、溶出試験第1液）

※1：アムロジピンベシル酸塩

※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<加速試験>

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	微黄色の フィルムコーティング錠		微黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認 試験	(1)		適			適
純度 試験	(2)		適	適	適	適
製剤 均一性	含量	※1	適			適
	均一性試験	※2	適			適
溶出 試験	(3)	※1	適			適
	(4)	※2	適			適
定量 (%)	表示量の 95.0~ 105.0% を含む	※1	100.3	99.8	99.5	99.1
			99.6	99.0	99.3	98.6
			99.5	98.7	99.0	98.4
		※2	101.7	101.1	101.2	98.5
			102.1	101.3	101.3	99.1
			102.2	101.2	101.4	99.1

(3ロット、各ロットn=3)

- 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
- アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
- 45分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、pH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液）
- 30分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、溶出試験第1液）

※1：アムロジピンベシル酸塩

※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<無包装状態での安定性試験>

アマルエット配合錠3番「TCK」について、無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

条件	結果	
温度 (40℃、気密容器、 遮光・密栓、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし
湿度 (25℃・75%RH、 シャーレ開放、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化あり（規格内） 溶出性：変化なし
光 (室温保存、シャーレ+ラップ、 累積60万lux・hr)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし



●アマルエット配合錠4番「TCK」

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、3年）及び加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、アマルエット配合錠4番「TCK」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。

<長期保存試験>

試験条件：25℃、相対湿度60%、3年、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後
性状	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適	/	/	/
純度試験	(2)		適	適	適	適
製剤均一性	含量	※1	適	/	/	/
	均一性試験	※2	適	/	/	/
溶出試験	(3)	※1	適	/	/	/
	(4)	※2	適	/	/	/
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	98.9	100.0	100.3	98.9
			100.9	100.4	100.6	99.1
			101.1	100.1	100.4	99.0
		※2	101.0	100.8	101.2	99.6
			100.5	101.3	101.6	99.7
			100.8	101.3	101.7	100.2

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

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
- (2) アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
- (3) 60分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、pH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液）
- (4) 30分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、溶出試験第1液）

※1：アムロジピンベシル酸塩

※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<加速試験>

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装（PTP+アルミ袋）

	規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)		適			適
純度試験	(2)		適	適	適	適
製剤均一性	含量	※1	適			適
	均一性試験	※2	適			適
溶出試験	(3)	※1	適			適
	(4)	※2	適			適
定量 (%)	表示量の95.0～105.0%を含む	※1	98.9	98.8	99.4	100.1
			100.9	100.6	99.9	100.2
			101.1	100.2	99.3	99.9
		※2	101.0	101.6	100.2	101.2
			100.5	100.5	100.7	101.2
			100.8	100.4	100.5	101.1

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た2個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得たスポットとRf値が等しい。
- (2) アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、相対保持時間約1.25及び相対保持時間約1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。
- (3) 60分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、pH5.0のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液）
- (4) 30分間の溶出率は70%以上（パドル法、50rpm、溶出試験第1液）

※1：アムロジピンベシル酸塩

※2：アトルバスタチンカルシウム水和物

<無包装状態での安定性試験>

アマルエット配合錠4番「TCK」について、無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

条件	結果	
温度 (40℃、気密容器、遮光・密栓、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし
湿度 (25℃・75%RH、シャーレ開放、3ヶ月)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化あり（規格内） 溶出性：変化なし
光 (室温保存、シャーレ+ラップ、累積60万lux・hr)	外観：変化なし 含量：変化なし	硬度：変化なし 溶出性：変化なし

※無包装状態での安定性試験結果を以下のように評価した。

・評価基準

分類	評価基準
変化なし	【外観】 外観上の変化を、ほとんど認めない場合 【硬度】 硬度変化が30%未満の場合 【溶出】 規格値内の場合 【含量】 含量低下が3%未満の場合
変化あり (規格内)	【外観】 わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 【硬度】 硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重以上の場合 【含量】 含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり (規格外)	【外観】 形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合 【硬度】 硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重未満の場合 【溶出】 規格値外の場合 【含量】 規格値外の場合

1999年8月20日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(日本病院薬剤師会)一部改変

5. 調製法及び溶解後の安全性

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<sup>2)</sup>、4)

【溶出挙動における同等性及び類似性】

●アマレット配合錠1番「TCK」

(「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：2012年2月29日付薬食審査発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

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

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 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm(pH5.0)

標準剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

・アマロジピンベシル酸塩

判定基準

平均溶出率

pH1.2、pH5.0(100rpm)

試験剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH5.0(50rpm)

標準剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注</sup>及び90分)において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

pH6.8、水

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

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

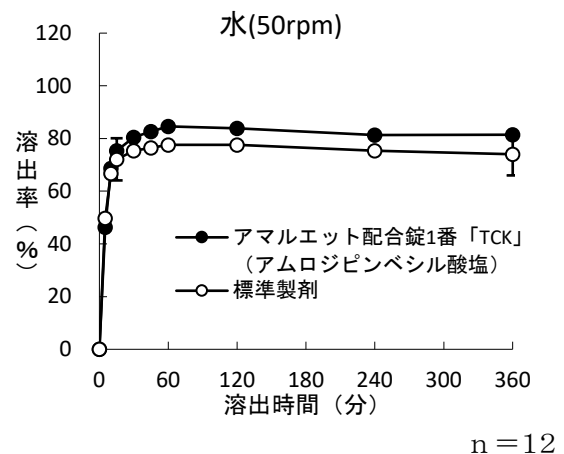
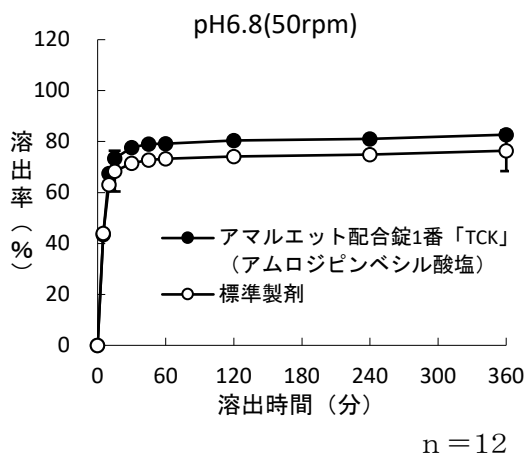
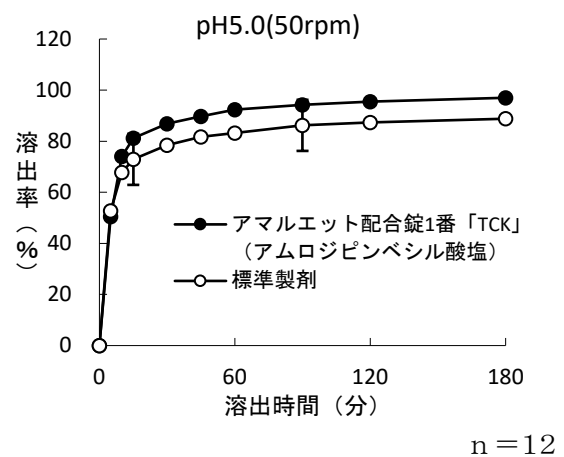
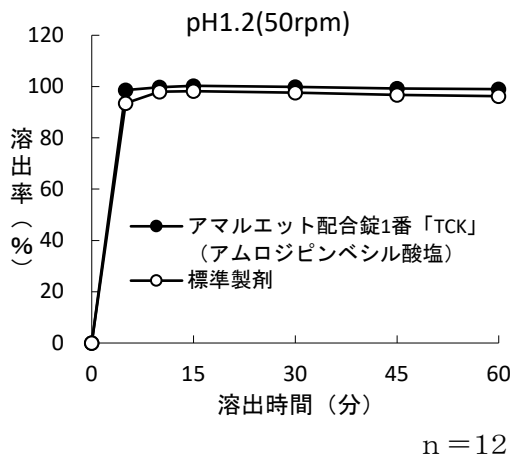
個々の溶出率

pH1.2、pH5.0(50rpm、100rpm)

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

pH6.8、水

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



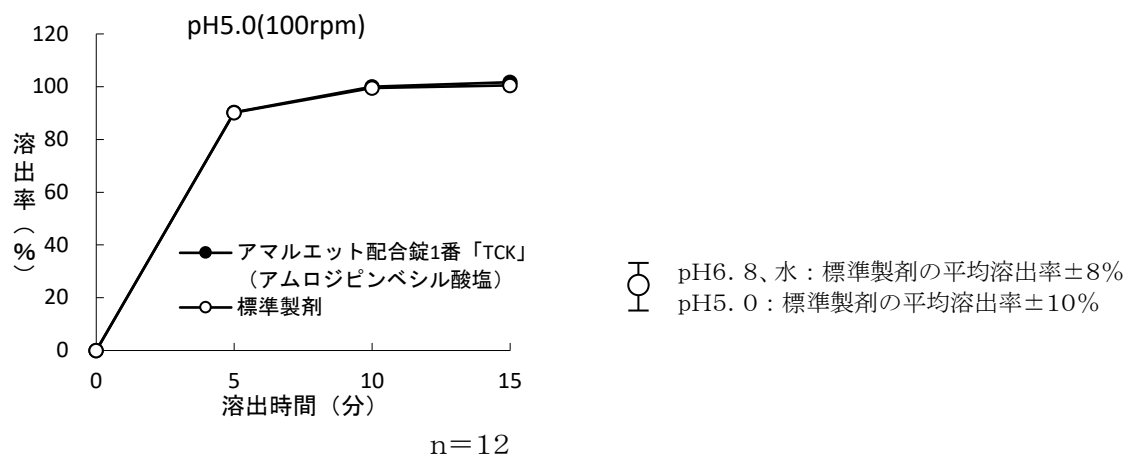


表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 <sup>注)</sup>	アマルエット配合錠1番「TCK」	結果
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	98.2	100.3	範囲内
			15分	72.9	81.2	範囲内
		pH5.0	90分	86.2	94.3	範囲内
			15分	68.4	73.4	範囲内
		pH6.8	360分	76.4	82.7	範囲内
			15分	72.1	75.4	範囲内
	水	360分	74.0	81.4	範囲内	
100rpm		pH5.0	15分	100.5	101.7	範囲内

(n=12)

注) 標準製剤としてアマルエット配合錠4番「TCK」を使用

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±15%を超える個数	±25%を超える個数	
50rpm	pH1.2	15分	100.3	97.8～101.9	0	0	適合
	pH5.0	90分	94.3	85.4～100.5	0	0	適合
100rpm	pH5.0	15分	101.7	98.9～104.6	0	0	適合

(n=12)

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±12%を超える個数	±20%を超える個数	
50rpm	pH6.8	360分	82.7	73.3～90.1	0	0	適合
	水	360分	81.4	78.9～84.9	0	0	適合

(n=12)

・アトルバスタチンカルシウム水和物

判定基準

平均溶出率

pH1.2

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点（15分<sup>注</sup>）及び30分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

pH5.0(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（15分<sup>注</sup>）及び90分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

pH6.8

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

水

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（15分<sup>注</sup>）及び120分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

pH5.0(100rpm)

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

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

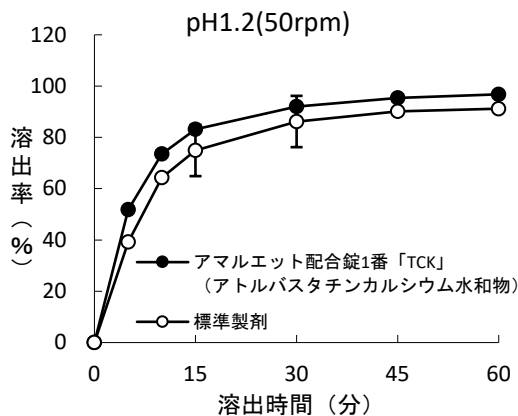
個々の溶出率

pH1.2、pH5.0(50rpm、100rpm)、水

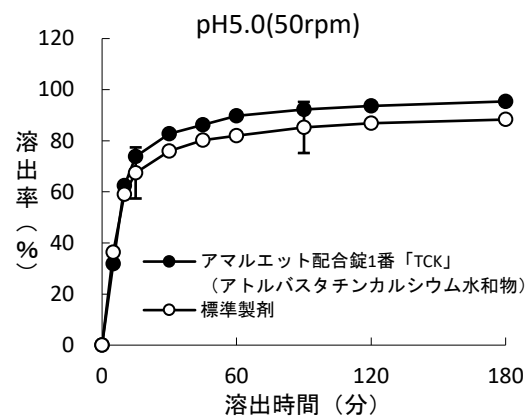
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

pH6.8

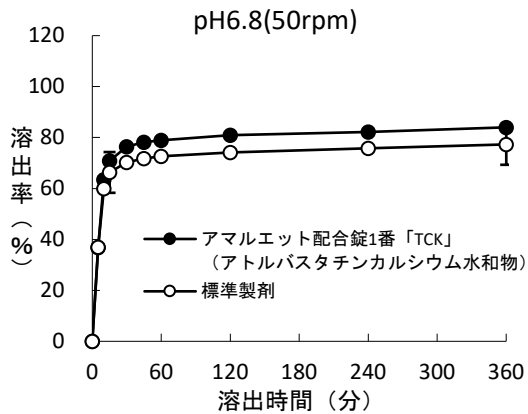
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。



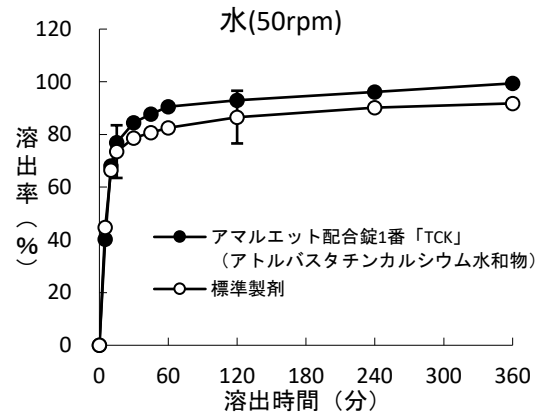
n = 12



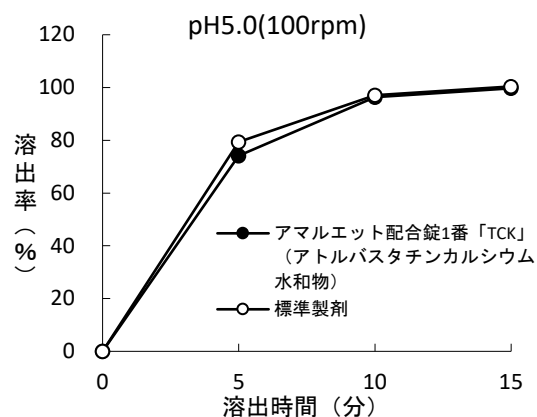
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

○ pH6.8 : 標準製剤の平均溶出率±8%  
 ⊕ pH1.2、pH5.0、水 : 標準製剤の平均溶出率±10%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 <sup>注)</sup>	アマルエット配合錠1番「TCK」	結果
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	74.9	83.2	範囲内
			30分	86.2	92.0	範囲内
		pH5.0	15分	67.4	73.8	範囲内
			90分	85.2	92.2	範囲内
		pH6.8	15分	66.3	70.9	範囲内
			360分	77.3	84.0	範囲内
	水	15分	73.5	76.9	範囲内	
		120分	86.6	93.0	範囲内	
100rpm	pH5.0	15分	100.4	99.7	範囲内	

(n=12)

注) 標準製剤としてアマルエット配合錠4番「TCK」を使用

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の 平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±15%を 超える個数	±25%を 超える個数	
50rpm	pH1. 2	30分	92. 0	89. 8～93. 6	0	0	適合
	pH5. 0	90分	92. 2	84. 1～99. 1	0	0	適合
	水	120分	93. 0	86. 4～104. 0	0	0	適合
100rpm	pH5. 0	15分	99. 7	97. 4～102. 5	0	0	適合

(n=12)

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	試験製剤の 平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)			結果
				最小～最大	±12%を 超える個数	±20%を 超える個数	
50rpm	pH6. 8	360分	84. 0	74. 7～91. 0	0	0	適合

(n=12)

●アマルエット配合錠2番「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 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

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0. 5 °C

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 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1. 2、pH5. 0、水)

75rpm(pH6. 8)

100rpm(アムロジピンベシル酸塩:pH6. 8、アトルバスタチンカルシウム水和物:  
pH5. 0)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

・アムロジピンベシル酸塩

判定基準

pH1. 2、pH6. 8(75rpm、100rpm)

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

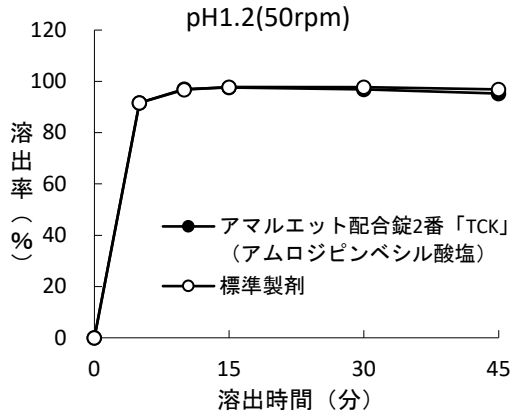
pH5. 0、水

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注)</sup>及び30分)

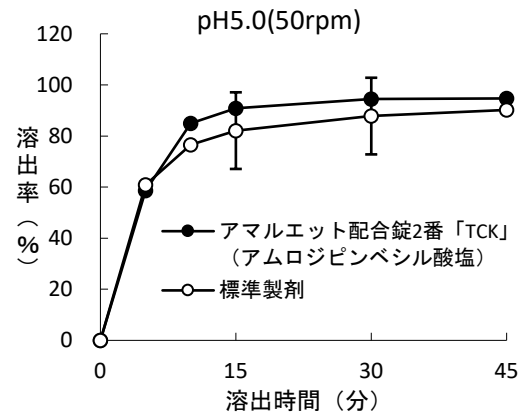
において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

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

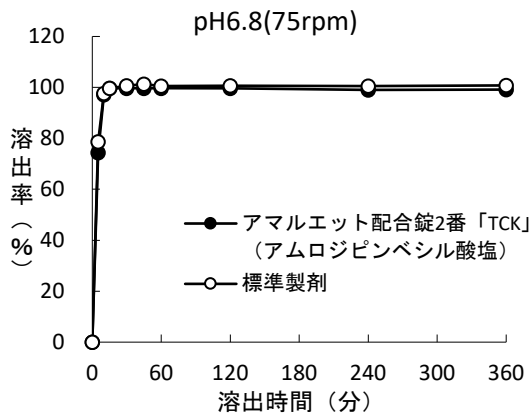




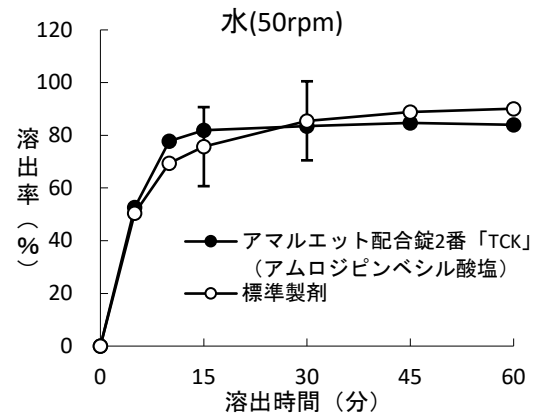
n = 12



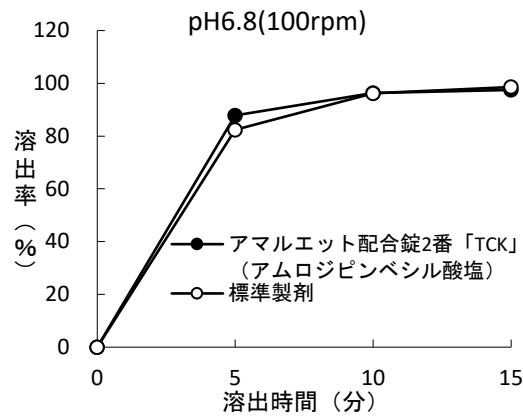
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

○ 標準製剤の平均溶出率±15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、2.5mg)	アマルエット 配合錠2番「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	97.8	97.6	範囲内
			30分	82.1	90.8	範囲内
		pH5.0	15分	87.8	94.5	範囲内
	75rpm	pH6.8	15分	99.7	99.6	範囲内
	50rpm	水	15分	75.7	81.9	範囲内
			30分	85.5	83.5	範囲内
	100rpm	pH6.8	15分	98.6	97.5	範囲内

(n=12)

・アトルバスタチンカルシウム水和物

判定基準

pH1.2、水

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注</sup>)及び30分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

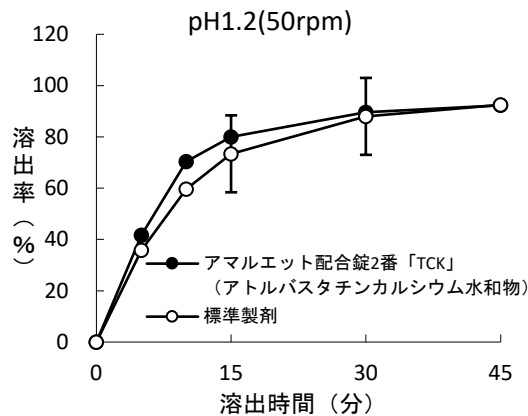
pH5.0(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注</sup>)及び45分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

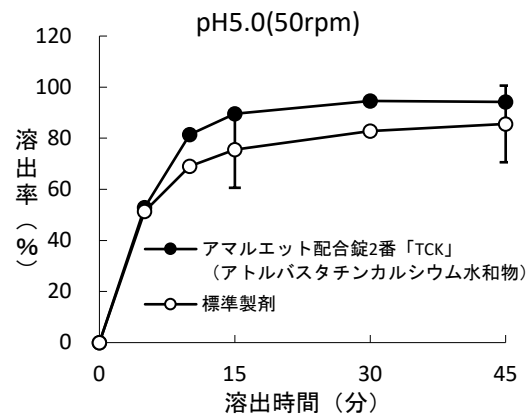
pH6.8、pH5.0(100rpm)

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

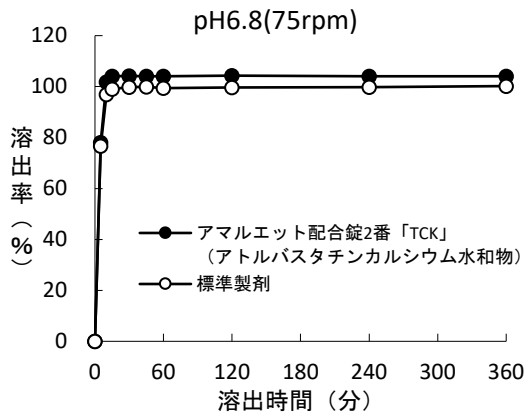
(注) 比較時点が15分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。



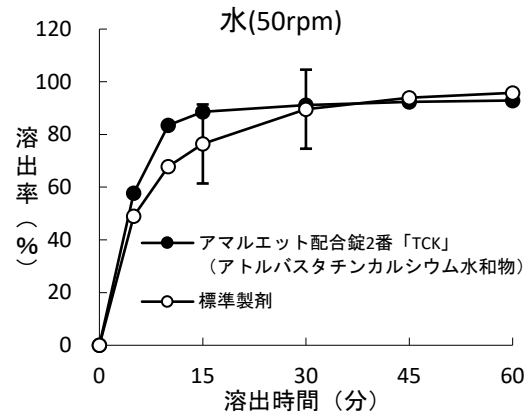
n = 12



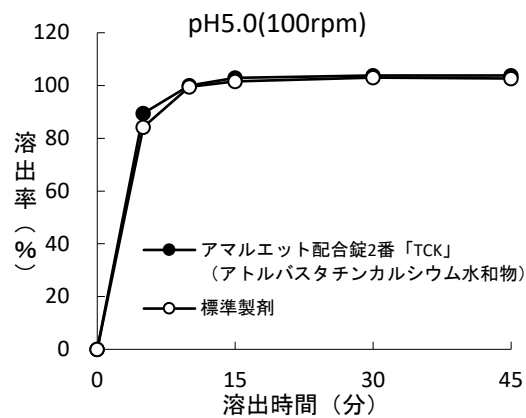
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

○ 標準製剤の平均溶出率 ± 15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、10mg) 平均溶出率%	アマルエット 配合錠2番「TCK」 平均溶出率%	判定
方法	回転数	試験液	採取時間			
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	73.4	80.0	範囲内
			30分	88.0	89.6	範囲内
		pH5.0	15分	75.6	89.6	範囲内
			45分	85.6	94.2	範囲内
	75rpm	pH6.8	15分	99.0	104.1	範囲内
	50rpm	水	15分	76.4	88.6	範囲内
			30分	89.6	91.1	範囲内
100rpm	pH5.0	15分	101.6	102.9	範囲内	

(n=12)

●アマルエット配合錠3番「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 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

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

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 (アトルバスタチンカルシウム水和物)

pH5.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液 (アムロジピンベシル酸塩)

pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH4.0、pH5.0、pH6.8、水)

100rpm(pH4.0、pH5.0)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

・アムロジピンベシル酸塩

判定基準

pH1.2、pH5.0(100rpm)

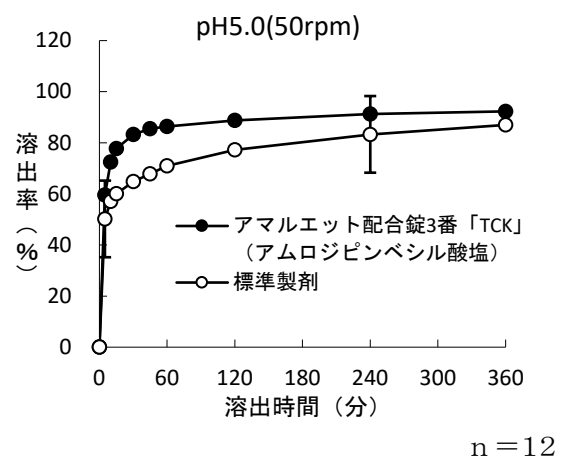
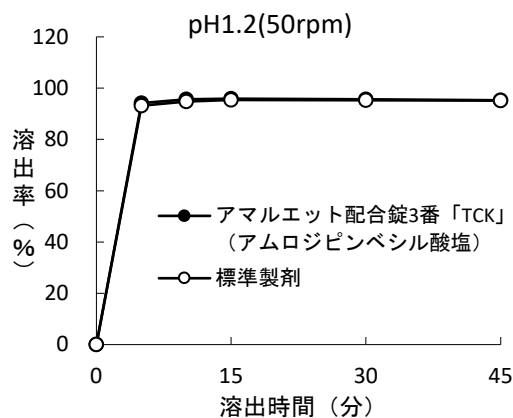
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

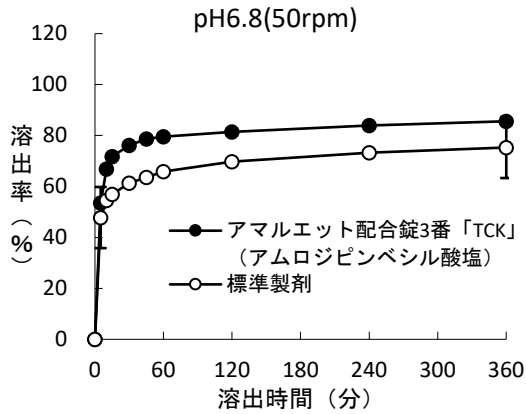
pH5.0(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点 (5分及び240分) において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

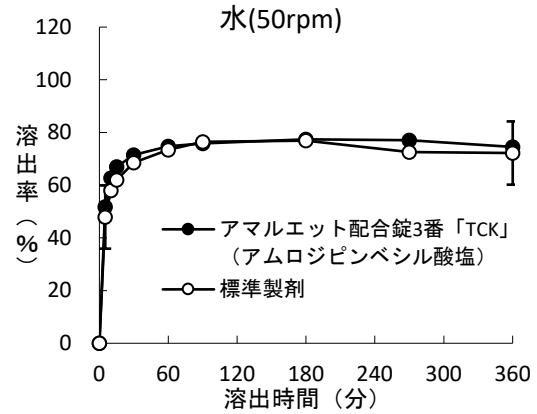
pH6.8、水

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

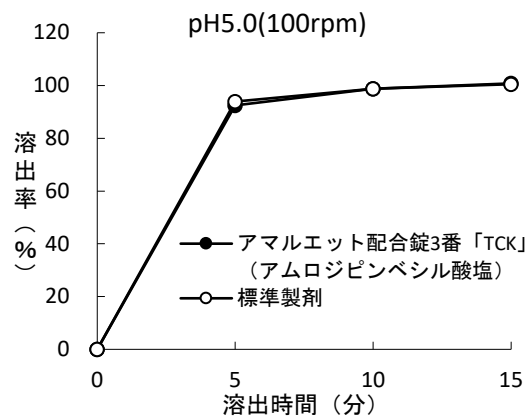




n = 12



n = 12



n = 12

○ pH6. 8、水：標準製剤の平均溶出率±12%  
○ pH5. 0：標準製剤の平均溶出率±15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、5mg)	アマレット 配合錠3番「TCK」	判定	
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%		
パドル法	50rpm	pH1. 2	15分	95. 4	95. 9	範囲内	
			pH5. 0	5分	50. 2	59. 5	範囲内
		240分		83. 3	91. 3	範囲内	
		pH6. 8		5分	47. 8	53. 5	範囲内
				360分	75. 3	85. 6	範囲内
		水	5分	47. 9	51. 8	範囲内	
	360分		72. 2	74. 5	範囲内		
100rpm	pH5. 0	15分	100. 5	100. 8	範囲内		

(n=12)

・アトルバスタチンカルシウム水和物

判定基準

pH1.2

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び30分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH4.0(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び240分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH6.8

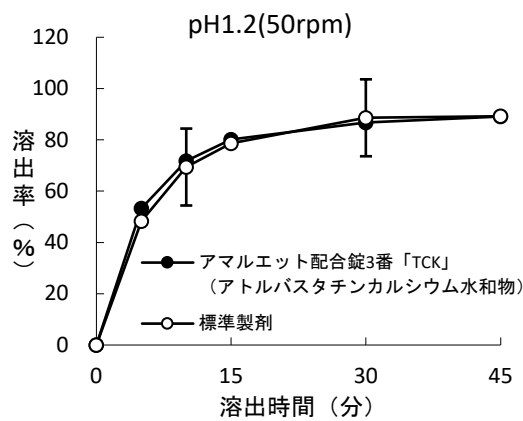
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点（5分）、及び規定された試験時間（360分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。

水

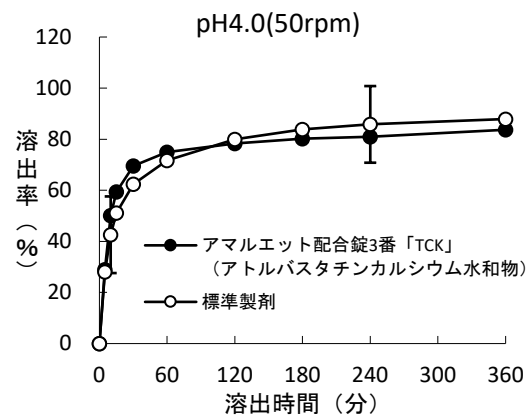
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（5分及び270分）において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH4.0(100rpm)

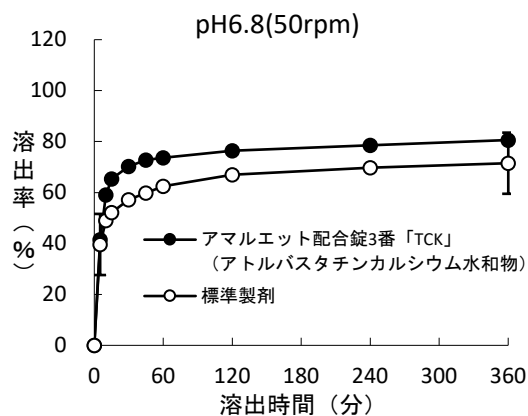
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。



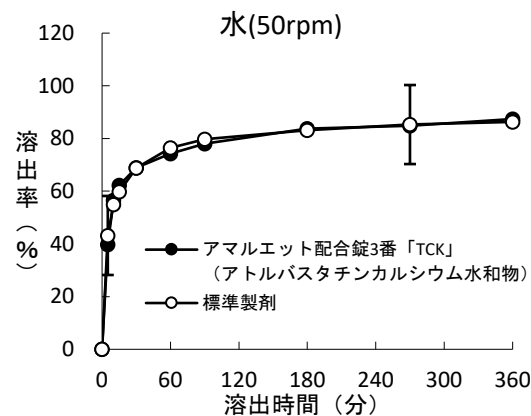
n = 12



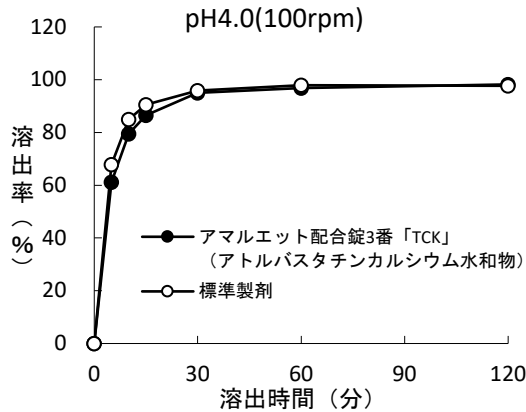
n = 12



n = 12



n = 12



n=12

○ pH6.8 : 標準製剤の平均溶出率±12%  
 □ pH1.2、pH4.0(50rpm)、水 : 標準製剤の平均溶出率±15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、5mg)	アマルエット 配合錠3番「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	10分	69.4	71.8	範囲内
			30分	88.6	86.8	範囲内
		pH4.0	10分	42.6	50.1	範囲内
			240分	85.8	80.9	範囲内
		pH6.8	5分	39.6	41.5	範囲内
			360分	71.5	80.6	範囲内
	水	5分	43.2	39.8	範囲内	
		270分	85.3	84.8	範囲内	
100rpm	pH4.0	15分	90.5	86.5	範囲内	

(n=12)

●アマルエット配合錠4番「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 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

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

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 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm(pH5.0)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

・アムロジピンベシル酸塩

判定基準

pH1.2、pH5.0(100rpm)

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

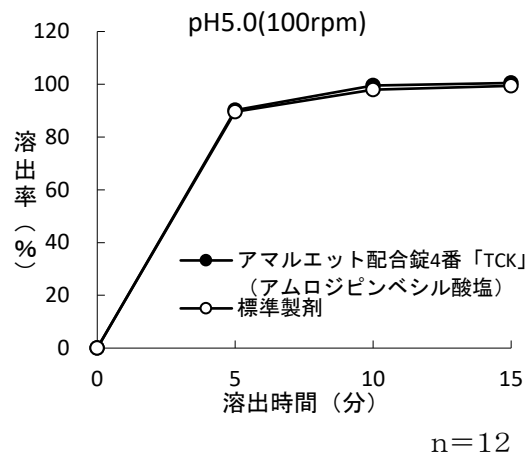
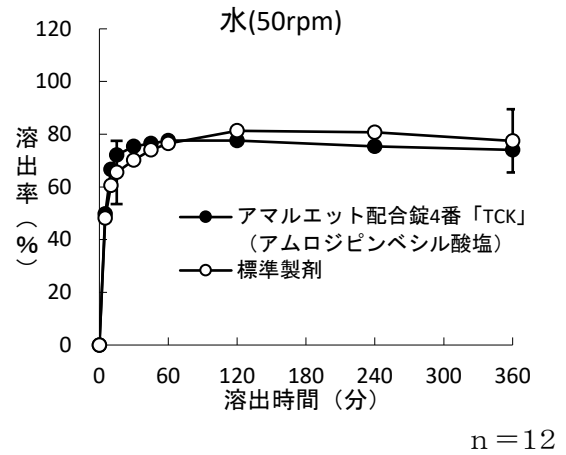
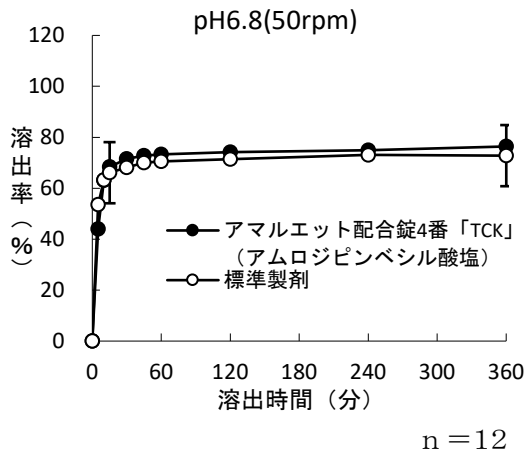
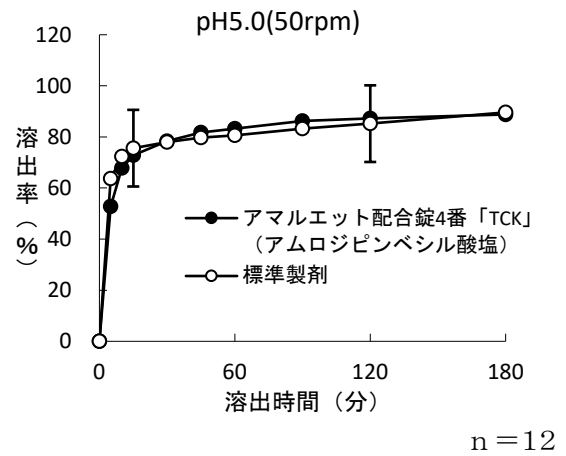
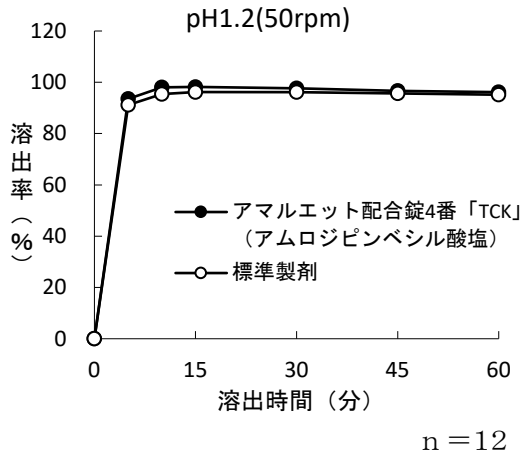
pH5.0(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注</sup>)及び120分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH6.8、水

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点（15分<sup>注</sup>）、及び規定された試験時間（360分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。

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



○ pH6.8、水：標準製剤の平均溶出率±12%  
 ⊕ pH5.0(50rpm)：標準製剤の平均溶出率±15%



表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、5mg)	アマレット 配合錠4番「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	96.2	98.2	範囲内
		pH5.0	15分	75.6	72.9	範囲内
			120分	85.2	87.3	範囲内
		pH6.8	15分	66.1	68.4	範囲内
			360分	72.8	76.4	範囲内
		水	15分	65.5	72.1	範囲内
	360分		77.5	74.0	範囲内	
100rpm	pH5.0	15分	99.4	100.5	範囲内	

(n=12)

・アトルバスタチンカルシウム水和物

判定基準

pH1.2

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注</sup>)及び45分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH5.0(50rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注</sup>)及び180分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

pH6.8

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点(15分<sup>注</sup>)、及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。

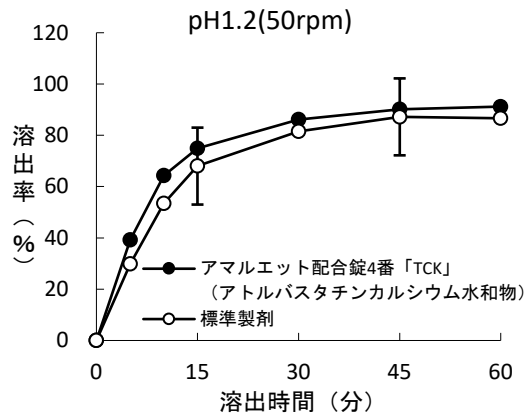
水

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点(15分<sup>注</sup>)及び120分)において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

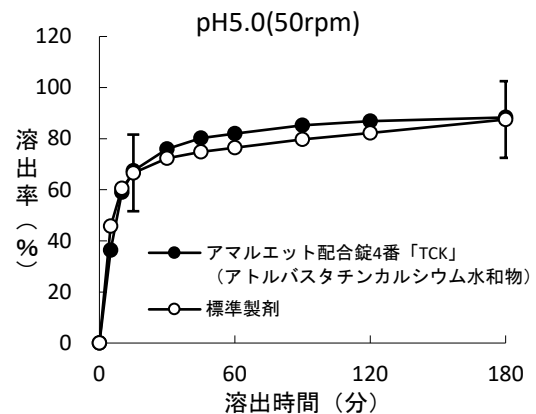
pH5.0(100rpm)

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

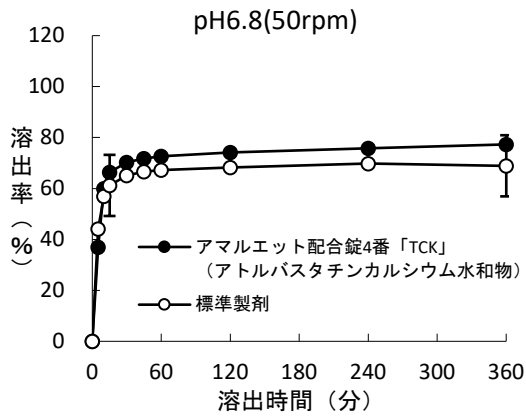
注) 比較時点が15分未満となるため、ガイドラインに従って比較時点を15分として溶出挙動の評価を行った。



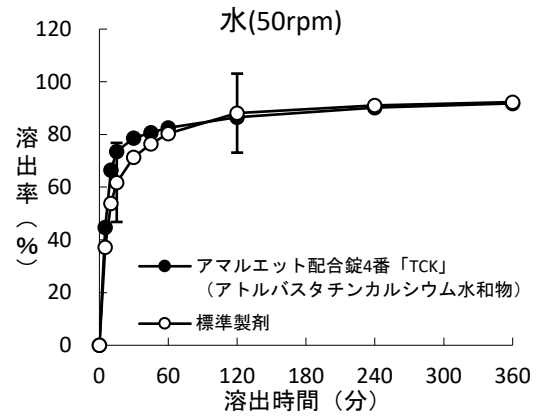
n = 12



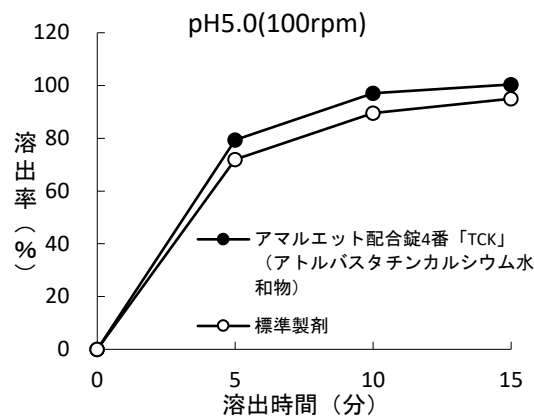
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12



 pH6. 8 : 標準製剤の平均溶出率±12%  
 pH1. 2、pH5. 0 (50rpm)、水 : 標準製剤の平均溶出率±15%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、10mg)	アマルエット 配合錠4番「TCK」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1. 2	15分	68. 0	74. 9	範囲内
			45分	87. 2	90. 2	範囲内
		pH5. 0	15分	66. 6	67. 4	範囲内
			180分	87. 5	88. 3	範囲内
		pH6. 8	15分	61. 2	66. 3	範囲内
			360分	68. 9	77. 3	範囲内
	水	15分	61. 8	73. 5	範囲内	
		120分	88. 1	86. 6	範囲内	
100rpm	pH5. 0	15分	95. 0	100. 4	範囲内	

(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**

(1) 液体クロマトグラフィー

判定：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

(2) 紫外可視吸光度測定法

判定：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

**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**

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

#### [効能又は効果に関連する使用上の注意]

##### アムロジピン

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

##### アトルバスタチン

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

### 2. 用法及び用量

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

#### アムロジピン

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

#### アトルバスタチン

- ・高コレステロール血症  
通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。
- ・家族性高コレステロール血症  
通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

**[用法及び用量に関連する使用上の注意]**

1. 原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。なお、両有効成分のいずれか一方を服用している患者に本剤を使用する場合は、患者の状態を十分に考慮した上で、各単剤の併用よりも本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
2. 本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は次の4製剤がある。  
 アマルエット配合錠  
 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**

- アマルエット配合錠1番「TCK」

該当しない

- アマルエット配合錠2番「TCK」／同3番「TCK」／同4番「TCK」

表中の◎：評価資料    —：非検討もしくは評価の対象とせず    を表す

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
生物学的同等性試験	日本人健康成人男子	—	◎	◎	非盲検化 単回経口投与

**(2) 臨床効果**

該当資料なし

**(3) 臨床薬理試験**

該当資料なし

**(4) 探索的試験**

該当資料なし

**(5) 検証的試験**

**1) 無作為化並行用量反応試験**

該当資料なし

**2) 比較試験**

該当資料なし

**3) 安全性試験**

該当資料なし

**4) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カルシウム拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩 など  
HMG-CoA還元酵素阻害剤：プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、フルバスタチンカルシウム など

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>3)</sup>

##### 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型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。

##### 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<sup>4)</sup>

		Tmax(hr)	
アマレット配合錠 2番「TCK」	アムロジピン	7.8±1.7	(Mean±S. D. ,n=24)
	アトルバスタチン	1.000±1.118	(Mean±S. D. ,n=24)
アマレット配合錠 3番「TCK」	アムロジピン	7.4±1.4	(Mean±S. D. ,n=24)
	アトルバスタチン	1.333±1.539	(Mean±S. D. ,n=24)
アマレット配合錠 4番「TCK」	アムロジピン	6.7±1.4	(Mean±S. D. ,n=23)
	アトルバスタチン	1.076±0.610	(Mean±S. D. ,n=23)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

##### 【生物学的同等性試験】

##### ●アマレット配合錠2番「TCK」

アムロジピン・アトルバスタチン配合剤であるアマレット配合錠2番「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はアマレット配合錠2番「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のアムロジピン及びアトルバスタチン濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

##### ・治験デザイン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は21日間とする。

##### ・投与条件

被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして2.5mg及びアトルバスタチンカルシウム水和物をアトルバスタチンとして10mg含有するアマレット配合錠2番「TCK」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに経口投与する。

##### ・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、7、8、10、12、24、36、48及び72時間後の19時点(アムロジピン:投与前、投与後2、4、6、7、8、10、12、24、36、48及び72時間 アトルバスタチン:投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24及び36時間)とする。

採血量は1回につき2mLとする。

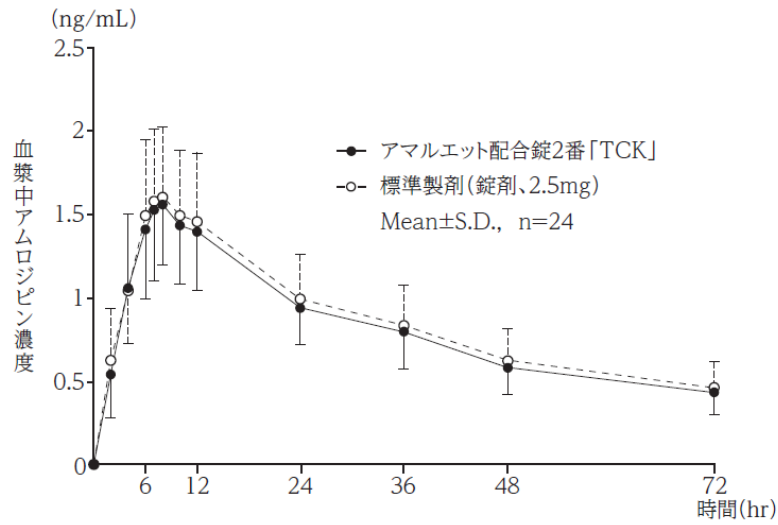
##### ・分析法:液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー

#### <薬物動態パラメータ>

##### ・アムロジピン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→72hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アマレット配合錠 2番「TCK」	58.47± 14.76	1.6230± 0.3935	7.8±1.7	41.39± 10.15
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	61.60± 16.12	1.6815± 0.4156	7.8±1.2	41.10± 8.35

(Mean±S. D. ,n=24)

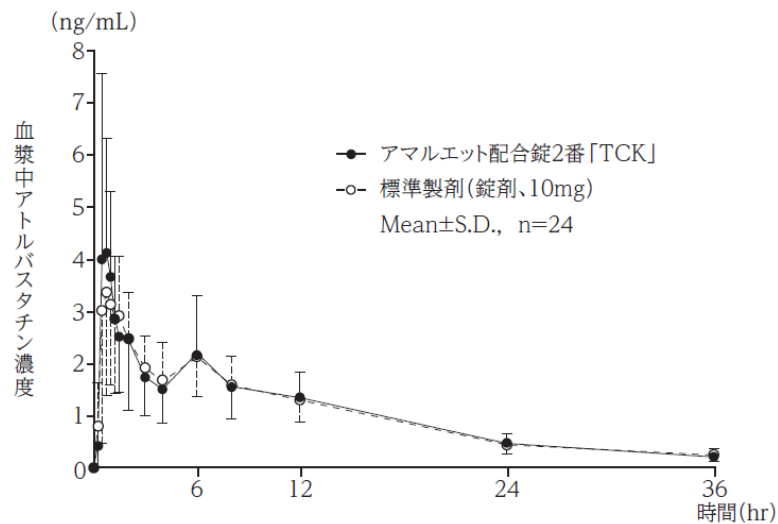


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

・アトルバスタチン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→36hr</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アマルエット配合錠 2番「TCK」	37.70 ± 13.53	5.6267 ± 2.8216	1.000 ± 1.118	9.79 ± 1.55
標準製剤 (錠剤、10mg)	37.27 ± 11.38	4.8213 ± 1.9969	1.375 ± 1.238	10.05 ± 1.84

(Mean ± S. D. ,n=24)



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。



得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、アムロジピンにおいてAUC、Cmaxともに $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲外であったが、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内で、かつ溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

表 アマルエット配合錠2番「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

		90%信頼区間	
		$\log(0.80) \sim \log(1.25)$	
アムロジピン	AUC <sub>0→72hr</sub>	$\log(0.90) \sim \log(1.00)$	
	Cmax	$\log(0.92) \sim \log(1.01)$	
アトルバスタチン	AUC <sub>0→36hr</sub>	$\log(0.93) \sim \log(1.05)$	
	Cmax	$\log(0.93) \sim \log(1.33)$	

●アマルエット配合錠3番「TCK」

アムロジピン・アトルバスタチン配合剤であるアマルエット配合錠3番「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はアマルエット配合錠3番「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のアムロジピン及びアトルバスタチン濃度を測定して、薬物動態から両剤の生物学的同等性を検証した。

・治験デザイン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期間の休薬期間は21日間とする。

・投与条件

被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして5mg及びアトルバスタチンカルシウム水和物をアトルバスタチンとして5mg含有するアマルエット配合錠3番「TCK」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに経口投与する。

・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、7、8、10、12、24、36、48及び72時間後の19時点 (アムロジピン：投与前、投与後2、4、6、7、8、10、12、24、36、48及び72時間 アトルバスタチン：投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24及び36時間) とする。

採血量は1回につき2mLとする。

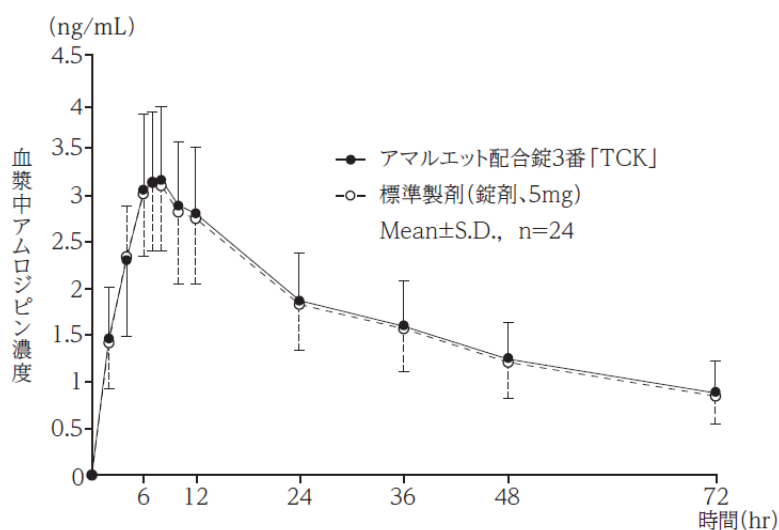
・分析法：液体クロマトグラフィー／タンデムマスマスペクトロメトリー

<薬物動態パラメータ>

・アムロジピン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→72hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アマルエット配合錠 3番「TCK」	120.2±33.0	3.3240± 0.7886	7.4±1.4	43.41±10.84
標準製剤 (錠剤、5mg)	117.7±30.7	3.2508± 0.7379	7.4±1.6	40.33±9.26

(Mean±S. D., n=24)

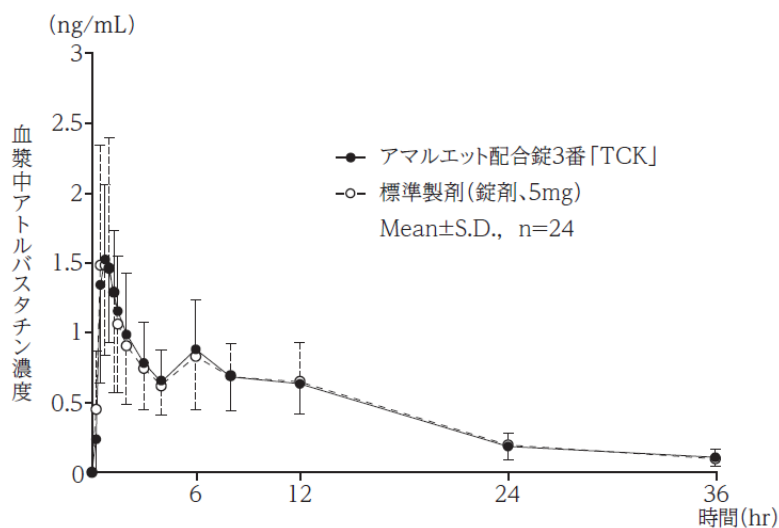


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### ・アトルバスタチン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→36hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アマルエット配合錠 3番「TCK」	16.37±4.91	1.9318± 0.5573	1.333± 1.539	9.83±2.61
標準製剤 (錠剤、5mg)	16.27±5.62	2.0398± 0.9570	0.740± 0.365	9.72±2.81

(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。

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

表 アマルエット配合錠3番「TCK」と標準剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

		90%信頼区間
		$\log(0.80) \sim \log(1.25)$
アムロジピン	AUC <sub>0→72hr</sub>	$\log(0.98) \sim \log(1.05)$
	Cmax	$\log(1.00) \sim \log(1.05)$
アトルバスタチン	AUC <sub>0→36hr</sub>	$\log(0.97) \sim \log(1.07)$
	Cmax	$\log(0.85) \sim \log(1.20)$

●アマルエット配合錠4番「TCK」

アムロジピン・アトルバスタチン配合剤であるアマルエット配合錠4番「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準剤又はアマルエット配合錠4番「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のアムロジピン及びアトルバスタチン濃度を測定して、薬物動態から両剤の生物学的同等性を検証した。

・治験デザイン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は21日間とする。

・投与条件

被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にアムロジピンベシル酸塩をアムロジピンとして5mg及びアトルバスタチンカルシウム水和物をアトルバスタチンとして10mg含有するアマルエット配合錠4番「TCK」1錠又は標準剤1錠を150 mLの水とともに経口投与する。

・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、7、8、10、12、24、36、48及び72時間後の19時点 (アムロジピン：投与前、投与後2、4、6、7、8、10、12、24、36、48及び72時間 アトルバスタチン：投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24及び36時間) とする。採血量は1回につき2mLとする。

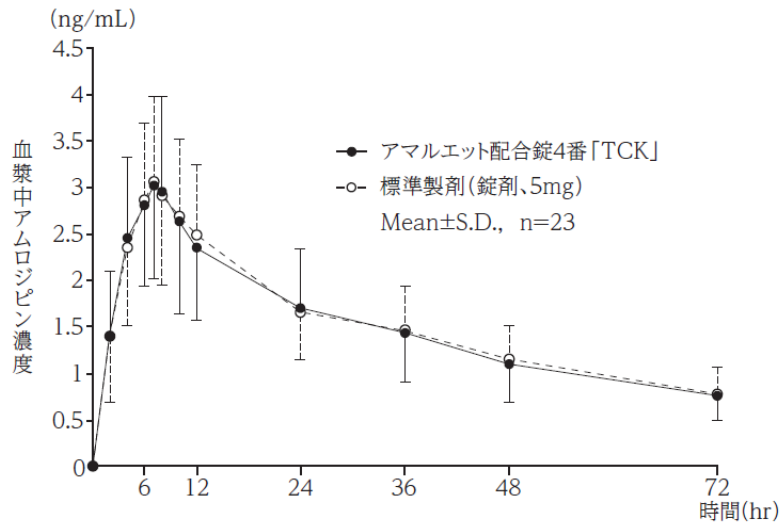
・分析法：液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメリー

<薬物動態パラメータ>

・アムロジピン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→72hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アマルエット配合錠 4番「TCK」	108.0±37.1	3.1404± 1.0101	6.7±1.4	40.70±8.59
標準剤 (錠剤、5mg)	109.9±33.2	3.1582± 0.9611	7.0±1.0	40.95±10.93

(Mean±S. D. ,n=23)

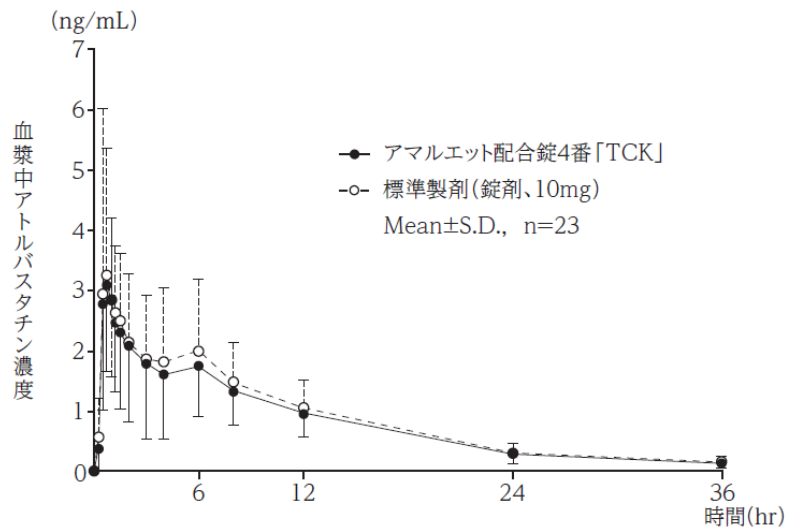


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

・アトルバスタチン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→36hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
アマルエット配合錠 4番「TCK」	29.34± 12.09	4.1257± 1.5689	1.076± 0.610	8.67±1.39
標準製剤 (錠剤、10mg)	31.83± 14.87	4.6222± 2.8007	1.337± 1.326	8.72±1.54

(Mean±S. D. ,n=23)



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。

得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、アムロジピンにおいてAUC、Cmaxともに $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲外であったが、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内で、かつ溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

表 アマルエット配合錠4番「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

		90%信頼区間
		$\log(0.80) \sim \log(1.25)$
アムロジピン	AUC <sub>0→72hr</sub>	$\log(0.92) \sim \log(1.03)$
	Cmax	$\log(0.94) \sim \log(1.05)$
アトルバスタチン	AUC <sub>0→36hr</sub>	$\log(0.86) \sim \log(1.03)$
	Cmax	$\log(0.77) \sim \log(1.15)$

●アマルエット配合錠1番「TCK」

アマルエット配合錠1番「TCK」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（2012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「TCK」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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

(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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### 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

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

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HGM-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) 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）

アムロジピン

- (1) 過度に血圧の低い患者〔さらに血圧が低下するおそれがある。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝で代謝されるため、肝機能障害患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。高用量（10mg）において副作用の発現率が高まる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること。（「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、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (4) 近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「重大な副作用」の項参照）
- (5) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、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。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン ジルチアゼム リトナビル イトラコナゾール等	エリスロマイシン及びジルチアゼムとの併用により、アムロジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	アムロジピンの代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	アムロジピンの血中濃度が低下するおそれがある。	アムロジピンの代謝が促進される可能性が考えられる。
グレープフルーツジュース	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主としてCYP3A4により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

アトルバスタチン		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序: フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール等		機序: ニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンのAUC <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のCYP3Aに対する阻害作用が考えられている。 危険因子: 腎機能障害
クラリスロマイシン	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇 (C <sub>max</sub> : +55.9%、AUC <sub>0-12h</sub> : +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 (C <sub>max</sub> : 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 <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、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 <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→128 mL/min、80mg投与でCmax: +20.0%、AUC <sub>0-24h</sub> : +14.8%、CLr: 160→149 mL/min) ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序: アトルバスタチンによるジゴキシンのP-gpを介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン-エチニル 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

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

##### アムロジピン

- 1) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -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。
- 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。

	頻度不明
過敏症 <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
皮膚	脱毛、帯状疱疹、発赤、皮膚変色、皮膚乾燥、皮膚亀裂、多汗、爪の障害
血液	好酸球増加、血小板減少、白血球減少、白血球増加、貧血、紫斑
肝臓	肝機能障害、Al-P上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、LDH上昇、黄疸、腹水
消化器	歯肉障害、膣炎、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
呼吸器	咳、呼吸困難、咽頭不快感、肺炎、鼻炎、鼻出血
筋骨格系	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中ミオグロビン上昇、無力症、筋痙攣、筋緊張亢進、筋炎、関節痛、背部痛、腱炎、腱痛
感覚器	視力異常、霧視、耳鳴、味覚異常
精神・神経系	頭痛、眩暈・ふらつき、片頭痛、不眠症、振戦、眠気、気分動揺、末梢神経障害、健忘症、抑うつ、悪夢、錐体外路症状
内分泌	甲状腺腫、テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH上昇、ACTH上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常	血清コレステロール上昇、HbA <sub>1c</sub> 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 <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
腎臓・泌尿器	BUN上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム増加、血中カリウム減少、頻尿・夜間頻尿、排尿困難、勃起障害、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性
その他	脳梗塞、全身倦怠感、脱力感、疲労、しびれ、発熱、体重増加、体重減少、疼痛、異常感覚、胸痛、着色尿

注1) アムロジピン10mgへの増量により高頻度に認められた。

注2) 発現した場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)  
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. 重大な副作用  
**アトルバスタチン**  
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。
3. その他の副作用

過敏症<sup>注)</sup>：そう痒、光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫  
注)発現した場合には投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

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

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、アムロジピンは低用量（2.5mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（アムロジピンによる）。

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

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の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>5)</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

該当資料なし

## 13. 過量投与

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

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

また、アムロジピン服用直後に活性炭を投与した場合、アムロジピンのAUCは99%減少し、服用2時間後では49%減少したことから、アムロジピン過量投与時の呼吸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

(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「TCK」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
アマレット配合錠2番「TCK」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
アマレット配合錠3番「TCK」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
アマレット配合錠4番「TCK」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：アムロジピンベシル酸塩 毒薬、処方箋医薬品  
アトルバスタチンカルシウム水和物 処方箋医薬品

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外装に表示（3年）

### 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

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。  
患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

- アマレット配合錠1番「TCK」  
PTP包装：100錠
- アマレット配合錠2番「TCK」  
PTP包装：100錠
- アマレット配合錠3番「TCK」  
PTP包装：100錠
- アマレット配合錠4番「TCK」  
PTP包装：100錠

### 7. 容器の材質

- アマレット配合錠1番「TCK」  
PTP包装：ポリプロピレン、アルミ箔、アルミ袋
- アマレット配合錠2番「TCK」  
PTP包装：ポリプロピレン、アルミ箔、アルミ袋
- アマレット配合錠3番「TCK」  
PTP包装：ポリプロピレン、アルミ箔、アルミ袋
- アマレット配合錠4番「TCK」  
PTP包装：ポリプロピレン、アルミ箔、アルミ袋

## 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

同効薬：Ca拮抗薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩 など  
HMG-CoA還元酵素阻害剤：プラバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、フルバスタチンカルシウム など

## 9. 国際誕生年月日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- アマルエット配合錠1番「TCK」  
製造販売承認年月日：2015年8月17日  
承認番号：22700AMX00981000
- アマルエット配合錠2番「TCK」  
製造販売承認年月日：2015年8月17日  
承認番号：22700AMX00982000
- アマルエット配合錠3番「TCK」  
製造販売承認年月日：2015年8月17日  
承認番号：22700AMX00983000
- アマルエット配合錠4番「TCK」  
製造販売承認年月日：2015年8月17日  
承認番号：22700AMX00984000

## 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番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アマルエット配合錠1番 「TCK」	124524001	2190101F1063	622452401
アマルエット配合錠2番 「TCK」	124525701	2190102F1068	622452501
アマルエット配合錠3番 「TCK」	124526401	2190103F1062	622452601
アマルエット配合錠4番 「TCK」	124527101	2190104F1067	622452701

**17. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## **X I . 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十六改正 日本薬局方解説書
- 4) 辰巳化学株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 5) 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**

### **2. 海外における臨床支援情報**

## 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。

#### <崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性>

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

#### 試験方法

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

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

#### 判定方法

水（約55℃）

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

破壊→水

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

○：経管チューブを通過

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

×：通過困難

結果

●アマルエット配合錠1番「TCK」

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

●アマルエット配合錠2番「TCK」

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

●アマルエット配合錠3番「TCK」

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

●アマルエット配合錠4番「TCK」

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

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



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地  
電話 (076) 247-1231 代表