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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

持続性 Ca 拮抗薬／HMG-CoA 還元酵素阻害剤
アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤

アマルエット®配合錠１番「トーワ」
アマルエット®配合錠２番「トーワ」
アマルエット®配合錠３番「トーワ」
アマルエット®配合錠４番「トーワ」

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

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)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	配合錠１番：１錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 3.47mg 含有(アムロジピンとして 2.5mg) 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg 含有(アトルバスタチンとして 5mg) 配合錠２番：１錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 3.47mg 含有(アムロジピンとして 2.5mg) 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg 含有(アトルバスタチンとして 10mg) 配合錠３番：１錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.94mg 含有(アムロジピンとして 5mg) 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg 含有(アトルバスタチンとして 5mg) 配合錠４番：１錠中 日局 アムロジピンベシル酸塩 6.94mg 含有(アムロジピンとして 5mg) 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg 含有(アトルバスタチンとして 10mg)
一般名	和名：アムロジピンベシル酸塩（JAN）、アトルバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Amlodipine Besilate（JAN）、Atorvastatin Calcium Hydrate （JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015 年　8 月　17 日 薬価基準収載年月日：2015 年 12 月　11 日 販売開始年月日：2015 年 12 月　11 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：　東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2026 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……1
6．RMP の概要 ……1

Ⅱ. 名称に関する項目 ……2
1．販売名 ……2
2．一般名 ……2
3．構造式又は示性式 ……2
4．分子式及び分子量 ……3
5．化学名（命名法）又は本質 ……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……3

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……4
1．物理化学的性質 ……4
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……4
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……5

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……6
1．剤形 ……6
2．製剤の組成 ……7
3．添付溶解液の組成及び容量 ……7
4．力価 ……7
5．混入する可能性のある夾雑物 ……8
6．製剤の各種条件下における安定性 ……8
7．調製法及び溶解後の安定性 ……14
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……14
9．溶出性 ……15
10. 容器・包装 ……31
11. 別途提供される資材類 ……31
12. その他 ……31

Ⅴ. 治療に関する項目 ……32
1．効能又は効果 ……32
2．効能又は効果に関連する注意 ……32
3．用法及び用量 ……32
4．用法及び用量に関連する注意 ……33
5．臨床成績 ……33

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……36
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……36
2．薬理作用 ……36

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……38
1．血中濃度の推移 ……38
2．薬物速度論的パラメータ ……45
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……46
4．吸収 ……46
5．分布 ……46
6．代謝 ……47
7．排泄 ……47
8．トランスポーターに関する情報 ……47
9．透析等による除去率 ……47
10. 特定の背景を有する患者 ……48
11. その他 ……48

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……49
1．警告内容とその理由 ……49
2．禁忌内容とその理由 ……49
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……49
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……49
5．重要な基本的注意とその理由 ……49
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……49
7．相互作用 ……51
8．副作用 ……54
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……56
10. 過量投与 ……56
11. 適用上の注意 ……56
12. その他の注意 ……56

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……57
1．薬理試験 ……57
2．毒性試験 ……57

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……58
1．規制区分 ……58
2．有効期間 ……58
3．包装状態での貯法 ……58
4．取扱い上の注意 ……58
5．患者向け資材 ……58
6．同一成分・同効薬 ……58
7．国際誕生年月日 ……58
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……58
9．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 ……58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……58
11. 再審査期間 ……59
12. 投薬期間制限に関する情報 ……59
13. 各種コード ……59
14. 保険給付上の注意 ……59

ⅩⅠ. 文献 ……60
1．引用文献 ……60
2．その他の参考文献 ……62

ⅩⅡ. 参考資料 ……62
1．主な外国での発売状況 ……62
2．海外における臨床支援情報 ……62

ⅩⅢ. 備考 ……63
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 ……63
2．その他の関連資料 ……65

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤は持続性 Ca 拮抗薬／HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、本邦では 2009 年から製造販売されている。
東和薬品株式会社が後発医薬品として､アマルエット配合錠 1 番/2 番/3 番/4 番｢トーワ｣の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 8 月に承認を取得、2015 年 12 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、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り「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、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」への使用の効能又は効果を有する。
（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 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、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝炎、過敏症、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、重症筋無力症が報告されている。　（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

・錠剤の表面に製品名と規格、裏面に配合成分略名と含量を印刷
・規格間の識別性を考慮し、1 番/2 番/3 番/4 番を大きく表示（錠剤及び PTP シート）
（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）
・ PTP シートに 1 錠ごとに GS1 コードを表示（裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名

アマルエット®配合錠１番「トーワ」
アマルエット®配合錠２番「トーワ」
アマルエット®配合錠３番「トーワ」
アマルエット®配合錠４番「トーワ」

(2) 洋　　名

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

(3) 名称の由来

一般社団法人 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会が保有する登録商標「アマルエット」を使用。
アマルエット＋配合錠＋1 番/2 番/3 番/4 番＋「屋号」

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

カルシウム拮抗薬、nifedipine 誘導体：-dipine
抗高脂血症物質、HMG-CoA 還元酵素阻害薬：-vastatin

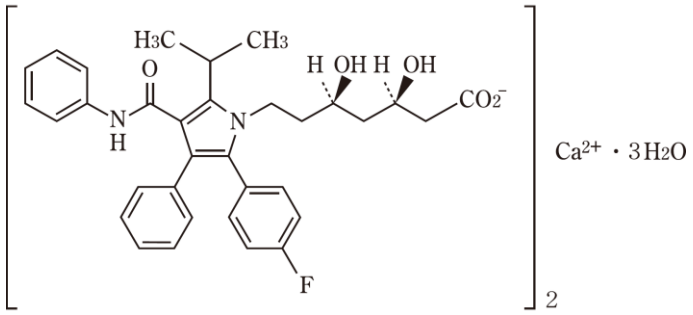
３．構造式又は示性式

アムロジピンベシル酸塩



及び鏡像異性体

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：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5$・$C_6H_6O_3S$

分子量：567.05

アトルバスタチンカルシウム水和物

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

分子量：1209.39

５．化学名（命名法）又は本質

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（JAN）

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（JAN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

旋光度〔α〕$_{D}^{25}$：－7～－10°（脱水物に換算したもの 0.2g、ジメチルスルホキシド、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

アムロジピンベシル酸塩

日局「アムロジピンベシル酸塩」の確認試験による

アトルバスタチンカルシウム水和物

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験による

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アマルエット配合錠１番「トーワ」	アマルエット配合錠２番「トーワ」
性状・剤形		白色のフィルムコーティング錠	淡紅色のフィルムコーティング錠
本体表示	表	アマルエット １番 トーワ	アマルエット ２番 トーワ
	裏	2.5 アムロジ アトルバ 5	2.5 アムロジ アトルバ 10
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)		6.1	7.1
厚さ(mm)		2.7	3.1
質量(mg)		94.2	141

販売名		アマルエット配合錠３番「トーワ」	アマルエット配合錠４番「トーワ」
性状・剤形		微黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
本体表示	表	アマルエット ３番 トーワ	アマルエット ４番 トーワ
	裏	5 アムロジ アトルバ 5	5 アムロジ アトルバ 10
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)		7.1	8.1
厚さ(mm)		3.2	3.2
質量(mg)		141	187

(3) 識別コード
該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	アマルエット配合錠1番「トーワ」	アマルエット配合錠2番「トーワ」	アマルエット配合錠3番「トーワ」	アマルエット配合錠4番「トーワ」
硬度	136N	135N	154N	168N

(5) その他
該当しない

2．製剤の組成
(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	アマルエット配合錠1番「トーワ」	アマルエット配合錠2番「トーワ」
1錠中の有効成分	日局 アムロジピンベシル酸塩…3.47mg（アムロジピンとして2.5mg） 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物…5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）	日局 アムロジピンベシル酸塩…3.47mg（アムロジピンとして2.5mg） 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物…10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）
添加剤	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、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	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

販売名	アマルエット配合錠3番「トーワ」	アマルエット配合錠4番「トーワ」
1錠中の有効成分	日局 アムロジピンベシル酸塩…6.94mg（アムロジピンとして5mg） 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物…5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）	日局 アムロジピンベシル酸塩…6.94mg（アムロジピンとして5mg） 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物…10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）
添加剤	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、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	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

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4．力価
該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

アムロジピンベシル酸塩

該当資料なし

アトルバスタチンカルシウム水和物

主にラクトン体

６．製剤の各種条件下における安定性

アマルエット配合錠１番「トーワ」

(1) 加速試験 [63)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
アムロジピンベシル酸塩	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	82.3～99.3	77.9～101.2
	含量(%)	99.7～100.2	98.9～99.6
アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.4～92.9	75.1～104.0
	含量(%)	100.1～101.2	100.9～101.8

(2) 長期保存試験 64)

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	3 年
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
アムロジピンベシル酸塩	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	82.3～99.3	81.5～104.4
	含量(%)	99.7～100.2	99.1～100.2
アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.4～92.9	66.7～96.2*
	含量(%)	100.1～101.2	99.7～101.1

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

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、アマルエット配合錠 1 番「トーワ」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。

(3) 無包装状態における安定性 65)

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

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

アマルエット配合錠 2 番「トーワ」

(1) 加速試験 [66]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		淡紅色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
アムロジピンベシル酸塩	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	72.1～92.1	80.8～96.3
	含量(%)	100.1～101.0	98.9～99.7
アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.4～94.8	86.4～97.2
	含量(%)	100.7～101.6	100.7～101.3

(2) 長期保存試験 [67]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	3 年
性状		淡紅色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
アムロジピンベシル酸塩	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	72.1～92.1	77.1～92.5
	含量(%)	100.1～101.0	98.8～100.0
アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	73.4～94.8	74.1～96.7
	含量(%)	100.7～101.6	100.1～101.2

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、アマルエット配合錠 2 番「トーワ」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。

(3) 無包装状態における安定性 [68]

試験項目		開始時	温度 (40℃、3箇月)	湿度 (25℃、75%RH、 3箇月)	光	
					30万lx・hr	60万lx・hr
外観		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし*
硬度		問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アムロジピンベシル酸塩	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
アトルバスタチンカルシウム水和物	含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
	純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

＊：わずかに退色（規格内）
注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」に準じて試験を実施した。

アマルエット配合錠3番「トーワ」

(1) 加速試験 [69]

包装形態：PTPにアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6箇月
性状		微黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
アムロジピンベシル酸塩	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	80.4～93.8	76.9～87.6
	含量(%)	99.4～100.3	98.3～99.2
アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	83.8～93.2	79.0～92.6
	含量(%)	101.4～102.3	97.9～99.4

(2) 長期保存試験 [70]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	3 年
性状		微黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
アムロジピンベシル酸塩	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	80.4～93.8	76.9～92.1
	含量(%)	99.4～100.3	99.0～100.2
アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	83.8～93.2	84.3～91.5
	含量(%)	101.4～102.3	100.5～101.5

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、アマルエット配合錠 3 番「トーワ」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。

(3) 無包装状態における安定性 [71]

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

＊わずかに退色（規格内）
注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

アマルエット配合錠 4 番「トーワ」

(1) 加速試験 [72)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験		規格内	同左
アムロジピンベシル酸塩	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	80.5～92.9	73.5～88.1
	含量(%)	98.5～101.3	99.7～100.3
アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	規格内	同左
	製剤均一性	規格内	同左
	溶出率(%)	81.2～88.8	79.6～87.6
	含量(%)	100.4～101.2	101.0～101.3

(2) 長期保存試験 [73)]

包装形態：PTP にアルミピロー包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

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

最終包装製品を用いた長期保存試験の結果、アマルエット配合錠 4 番「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性 [74)]

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

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化 [75)]

アマルエット配合錠 4 番「トーワ」

■方法

(1)配合方法

アマルエット配合錠 4 番「トーワ」(1 錠) と服薬補助ゼリー（大さじ 1（およそ 15mL)）を配合した。

(2)保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光（600～1000 lx）

保存形態：無色ガラス製容器（密栓）

■結果

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

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法

アマルエット配合錠 1 番/2 番/3 番/4 番「トーワ」は設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

1) アムロジピンベシル酸塩

方　法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液　900mL（配合錠 1 番/3 番/4 番）
　　水　900mL（配合錠 2 番）

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規　格：30 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。（配合錠 1 番）
　　45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。（配合錠 2 番/3 番）
　　60 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。（配合錠 4 番）

2) アトルバスタチンカルシウム水和物

方　法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水　900mL（配合錠 1 番/2 番）
　　溶出試験第 1 液　900mL 配合錠 3 番/4 番）

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規　格：45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。（配合錠 1 番）
　　15 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。（配合錠 2 番）
　　30 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。（配合錠 3 番/4 番）

(2) 溶出挙動における同等性

16.8 その他

〈アマルエット配合錠１番「トーワ」〉

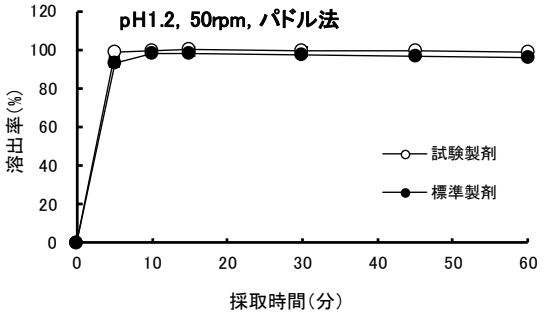
アマルエット配合錠１番「トーワ」は、アマルエット配合錠４番「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。[15)]

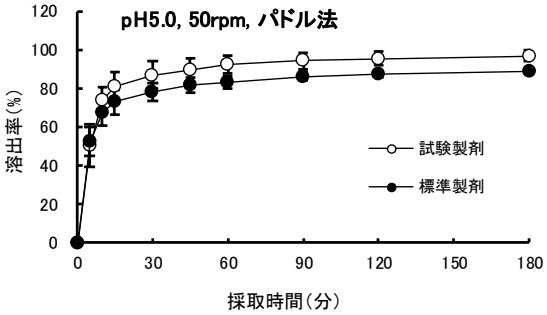
アマルエット配合錠 1 番「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたアマルエット配合錠 4 番「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

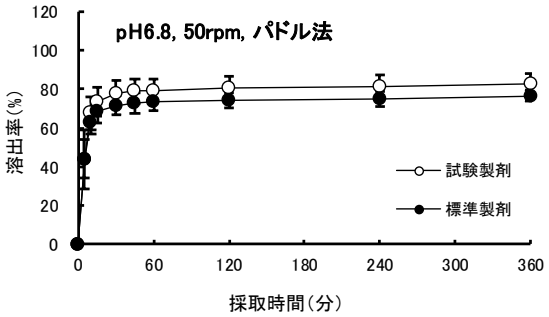
１．アムロジピンベシル酸塩

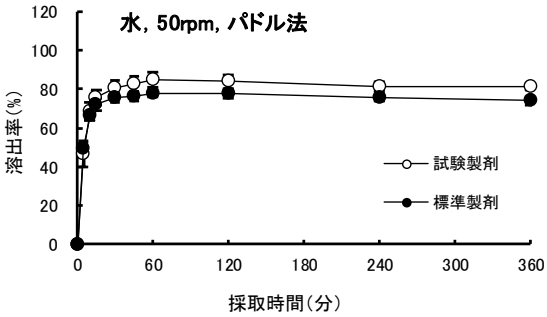
＜測定条件＞

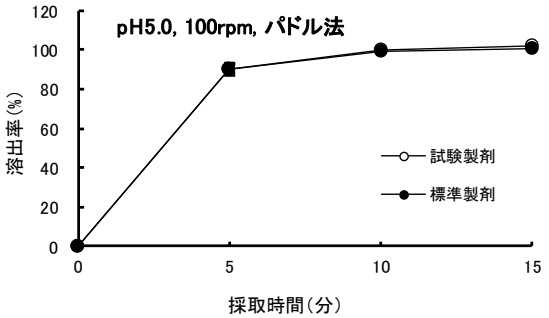
試 験 液　：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
回 転 数　：50rpm、100rpm
試験製剤　：アマルエット配合錠1番「トーワ」
検 体 数　：n=12
試 験 法　：パドル法
標準製剤　：アマルエット配合錠4番「トーワ」











平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	100.3	98.2		15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH5.0	15	81.2	72.9	8.3	標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		90	94.3	86.2	8.1		
	pH6.8	15	73.4	68.4	5.0	標準製剤の平均溶出率の±8%以内	適
		360	82.7	76.4	6.3		
	水	15	75.4	72.1	3.3		適
		360	81.4	74.0	7.4		
パドル法 100rpm	pH5.0	15	101.7	100.5		15 分以内に平均 85%以上溶出	適

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

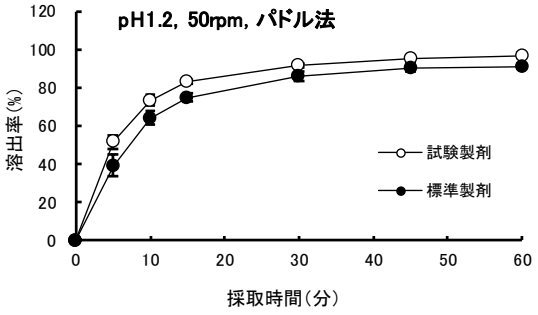
試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	97.8～101.9	85.3～115.3	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH5.0	90	85.4～100.5	79.3～109.3	0		適
パドル法 100rpm	pH5.0	15	98.9～104.6	86.7～116.7	0		適

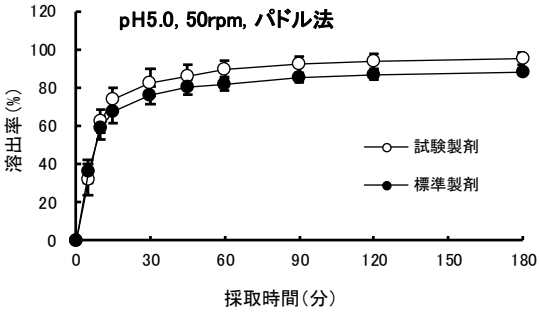
試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH6.8	360	73.3～90.1	70.7～94.7	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適
	水	360	78.9～84.9	69.4～93.4	0		適

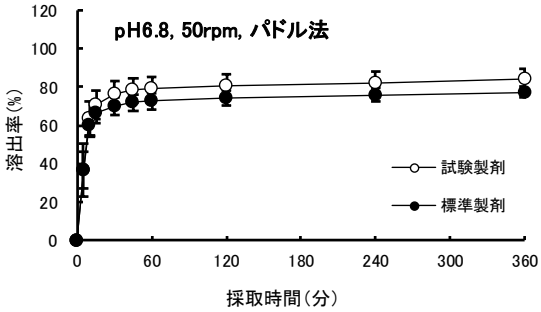
２．アトルバスタチンカルシウム水和物

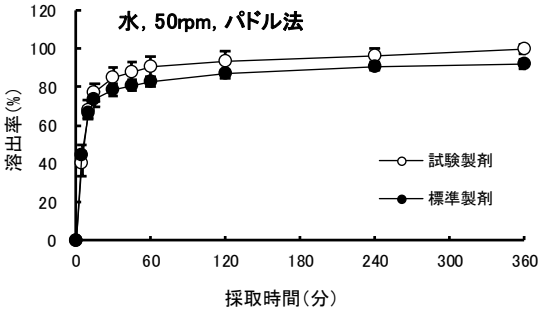
＜測定条件＞

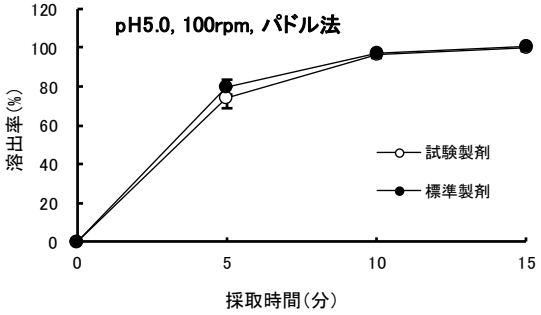
試 験 液　：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
回 転 数　：50rpm、100rpm
試験製剤　：アマルエット配合錠1番「トーワ」
検 体 数　：n=12
試 験 法　：パドル法
標準製剤　：アマルエット配合錠4番「トーワ」











平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

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

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	30	89.8～93.6	77.0～107.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH5.0	90	84.1～99.1	77.2～107.2	0		適
	水	120	86.4～104.0	78.0～108.0	0		適
パドル法 100rpm	pH5.0	15	97.4～102.5	84.7～114.7	0		適

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±12%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH6.8	360	74.7～91.0	72.0～96.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。
従って、アマルエット配合錠 1 番「トーワ」と、標準製剤(アマルエット配合錠 4 番「トーワ」)は、生物学的に同等とみなされた。

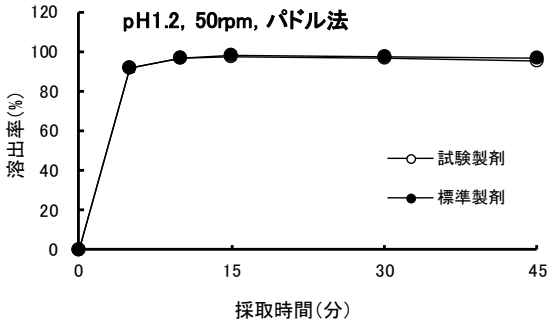
アマルエット配合錠 2 番「トーワ」[76)]

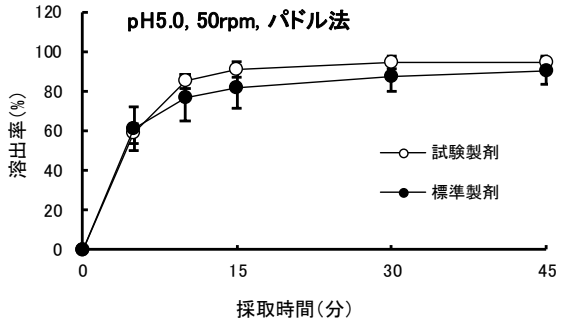
アマルエット配合錠 2 番「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

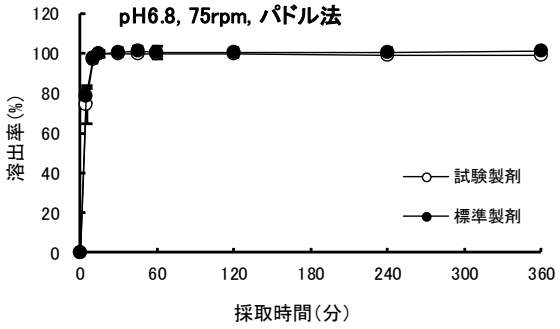
1．アムロジピンベシル酸塩

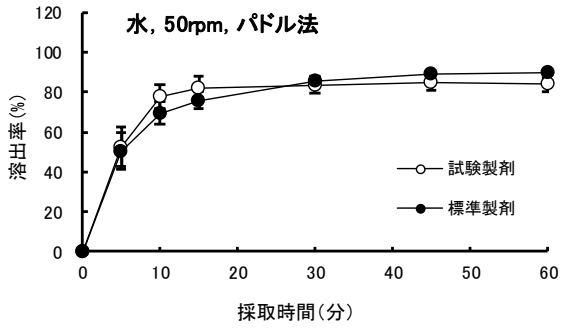
＜測定条件＞

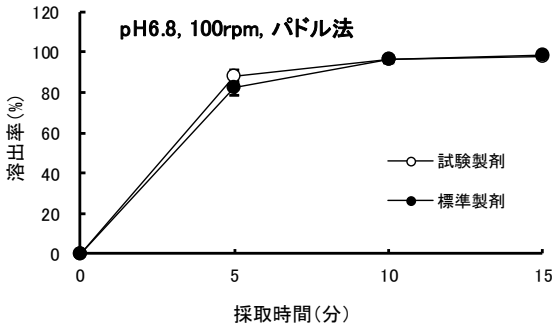
試 験 液	：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水	検 体 数	：n=12
回 転 数	：50rpm、75rpm、100rpm	試 験 法	：パドル法
試験製剤	：アマルエット配合錠2番「トーワ」	標準製剤	：カデュエット配合錠2番











平均溶出率(%)±S.D.

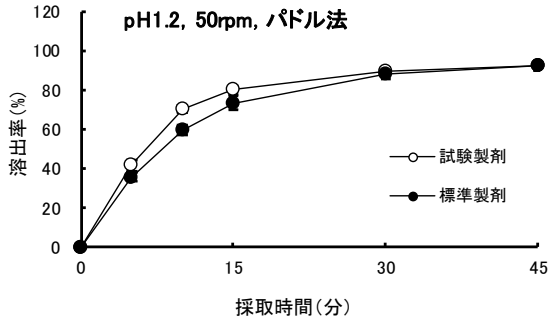
類似性の判定基準及び判定結果

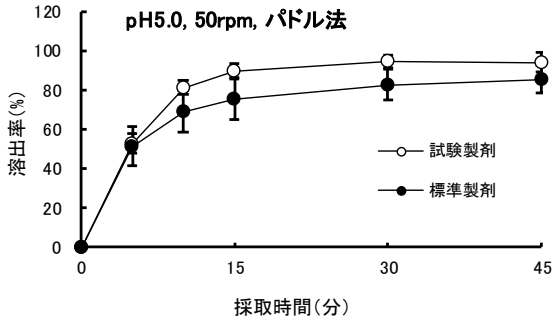
試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	97.6	97.8		15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH5.0	15	90.8	82.1	8.7	標準製剤の平均溶出率の±15 %以内	適
		30	94.5	87.8	6.7		
パドル法 75rpm	pH6.8	15	99.6	99.7		15 分以内に平均 85%以上溶出	適
パドル法 50rpm	水	15	81.9	75.7	6.2	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		30	83.5	85.5	-2.0		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

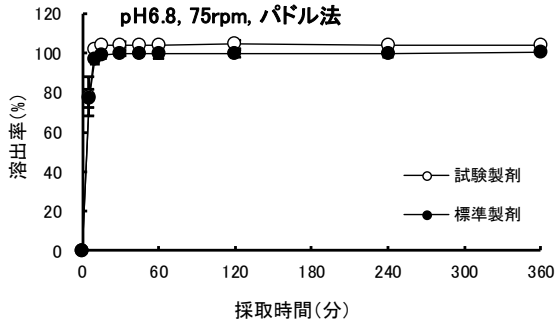
２．アトルバスタチンカルシウム水和物

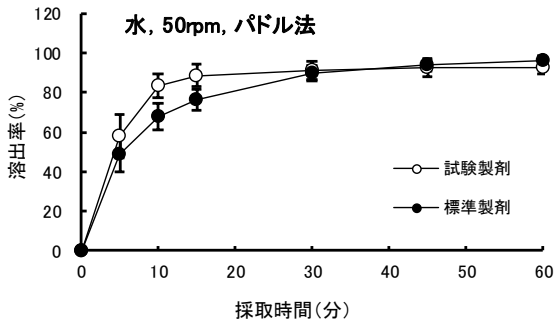
＜測定条件＞

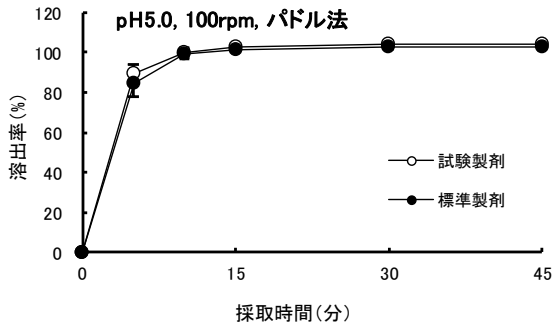
試 験 液　：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
回 転 数　：50rpm、75rpm、100rpm
試験製剤　：アマルエット配合錠2番「トーワ」
検 体 数　：n=12
試 験 法　：パドル法
標準製剤　：カデュエット配合錠2番











平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

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

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、アマルエット配合錠 2 番「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、アマルエット配合錠 2 番「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

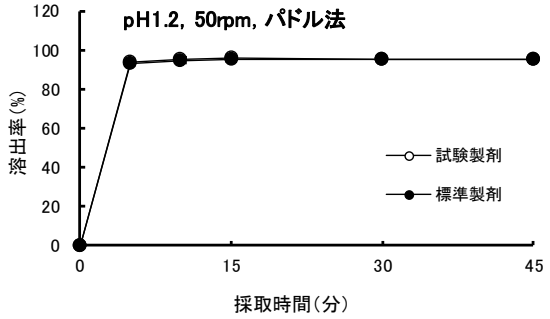
アマルエット配合錠 3 番「トーワ」[77]

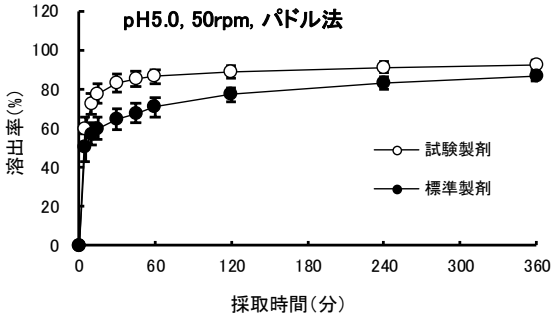
アマルエット配合錠 3 番「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

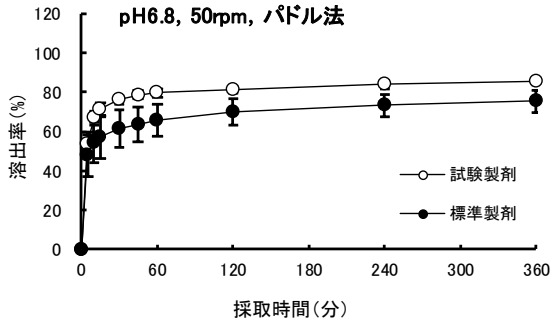
1．アムロジピンベシル酸塩

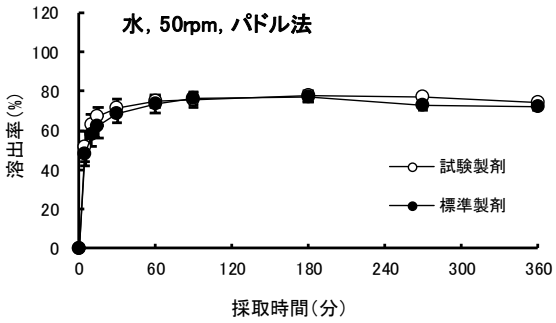
＜測定条件＞

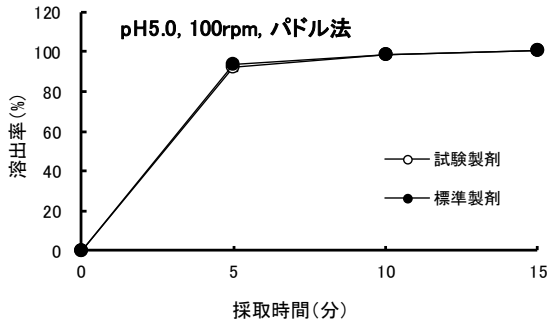
試 験 液	： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水	検 体 数	： n=12
回 転 数	： 50rpm、100rpm	試 験 法	： パドル法
試験製剤	： アマルエット配合錠3番「トーワ」	標準製剤	： カデュエット配合錠3番











平均溶出率(%)±S.D.

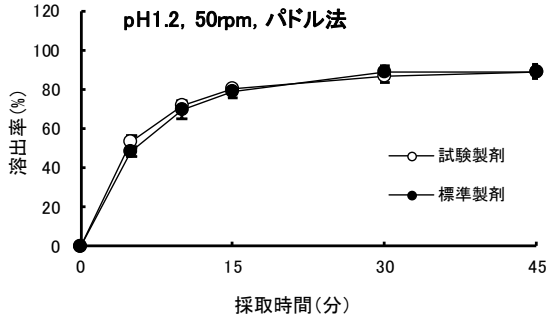
類似性の判定基準及び判定結果

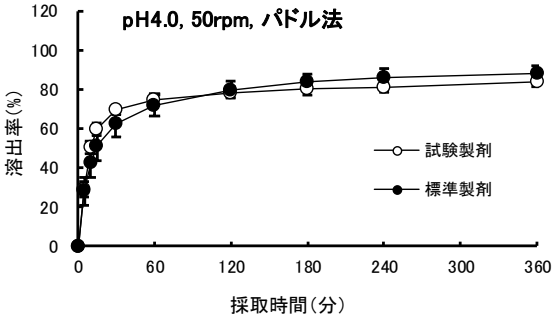
試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	95.9	95.4		15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH5.0	5	59.5	50.2	9.3	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		240	91.3	83.3	8.0		
	pH6.8	5	53.5	47.8	5.7	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	適
		360	85.6	75.3	10.3		
	水	5	51.8	47.9	3.9		適
		360	74.5	72.2	2.3		
パドル法 100rpm	pH5.0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

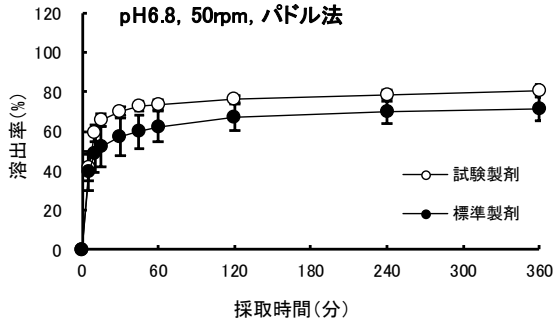
２．アトルバスタチンカルシウム水和物

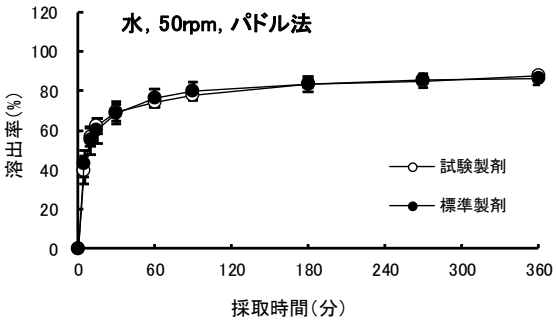
＜測定条件＞

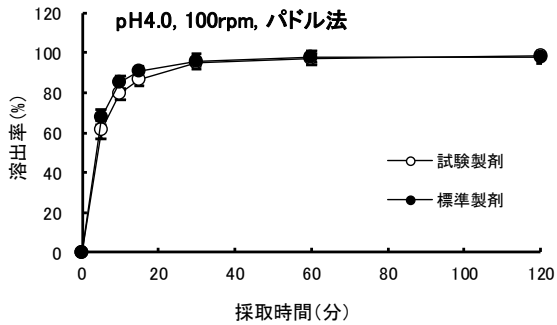
試 験 液	： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水	検 体 数	： n=12
回 転 数	： 50rpm、100rpm	試 験 法	： パドル法
試験製剤	： アマルエット配合錠3番「トーワ」	標準製剤	： カデュエット配合錠3番











平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

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

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、アマルエット配合錠 3 番「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、アマルエット配合錠 3 番「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

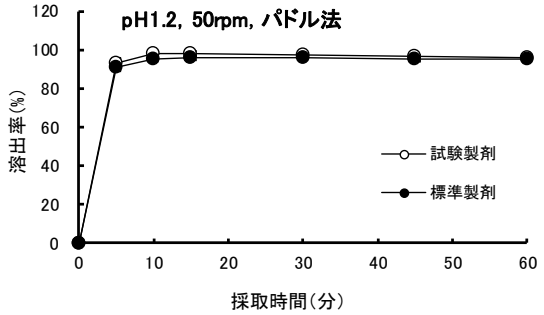
アマルエット配合錠４番「トーワ」[78)]

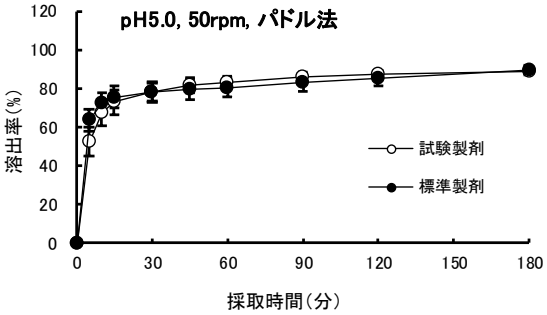
アマルエット配合錠４番「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

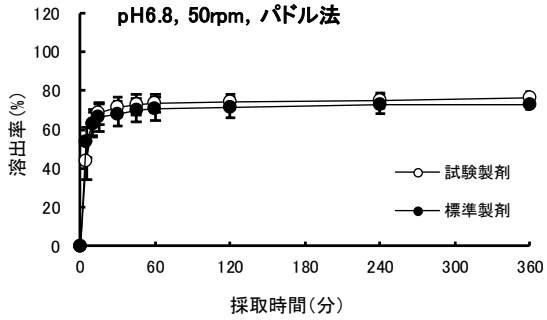
１．アムロジピンベシル酸塩

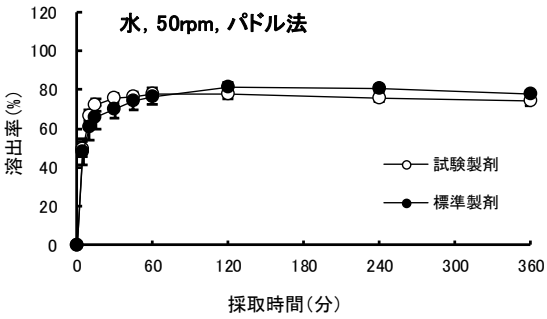
＜測定条件＞

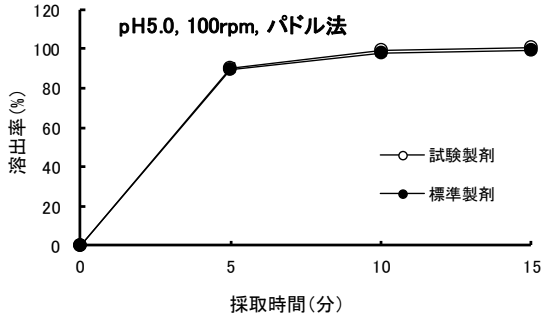
試 験 液	：	pH1.2、pH5.0、pH6.8、水	検 体 数	：	n=12
回 転 数	：	50rpm、100rpm	試 験 法	：	パドル法
試験製剤	：	アマルエット配合錠4番「トーワ」	標準製剤	：	カデュエット配合錠4番











平均溶出率(%)±S.D.

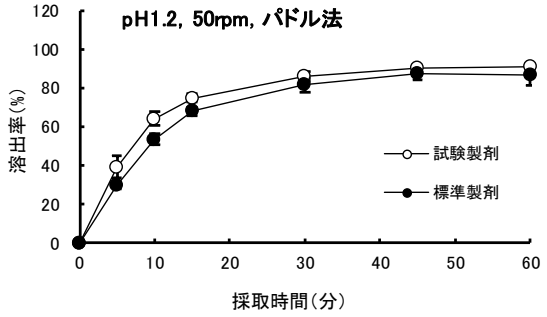
類似性の判定基準及び判定結果

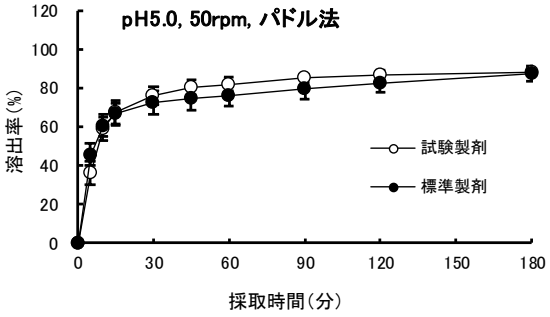
試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	98.2	96.2		15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH5.0	15	72.9	75.6	-2.7	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
		120	87.3	85.2	2.1		
	pH6.8	15	68.4	66.1	2.3	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	適
		360	76.4	72.8	3.6		
	水	15	72.1	65.5	6.6		適
		360	74.0	77.5	-3.5		
パドル法 100rpm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

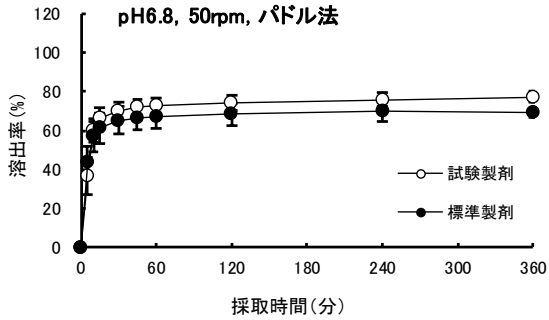
２．アトルバスタチンカルシウム水和物

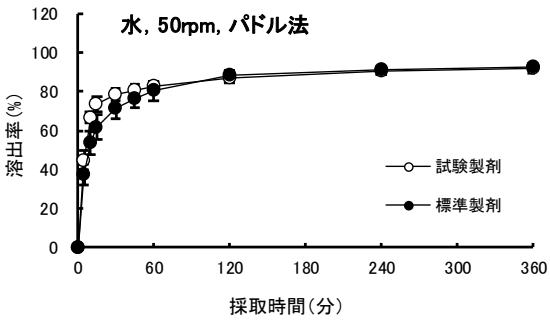
＜測定条件＞

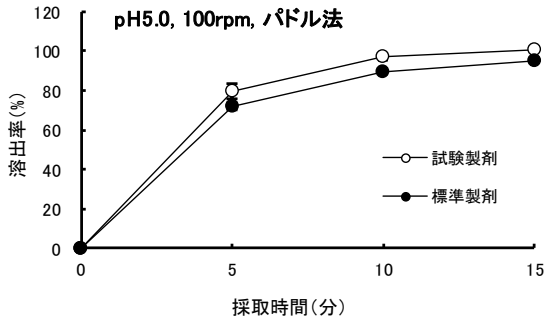
試 験 液	： pH1.2、pH5.0、pH6.8、水	検 体 数	： n=12
回 転 数	： 50rpm、100rpm	試 験 法	： パドル法
試験製剤	： アマルエット配合錠4番「トーワ」	標準製剤	： カデュエット配合錠4番











平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

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

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、アマルエット配合錠 4 番「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、アマルエット配合錠 4 番「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アマルエット配合錠 1 番「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP、乾燥機能付き脱酸素剤入り］
〈アマルエット配合錠 2 番「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP、乾燥機能付き脱酸素剤入り］
〈アマルエット配合錠 3 番「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP、乾燥機能付き脱酸素剤入り］
〈アマルエット配合錠 4 番「トーワ」〉
100 錠［10 錠×10：PTP、乾燥機能付き脱酸素剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP　：ポリプロピレン、アルミニウム
ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

4. 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

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。
5.2 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。
5.3 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。
5.4 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。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
該当資料なし

4．用法及び用量に関連する注意
7. 用法及び用量に関連する注意
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。
1 番：アムロジピン 2.5mg/アトルバスタチン 5mg
2 番：アムロジピン 2.5mg/アトルバスタチン 10mg
3 番：アムロジピン 5mg/アトルバスタチン 5mg
4 番：アムロジピン 5mg/アトルバスタチン 10mg
上記配合用量以外の用量を投与する場合は、個別のアムロジピン製剤又はアトルバスタチン製剤を用いることができるが、それぞれの成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

5．臨床成績
(1) 臨床データパッケージ
該当資料なし

(2) 臨床薬理試験
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験
該当資料なし

(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験
17.1.1 海外第Ⅲ相試験
高血圧症と高脂血症を併発している患者 1660 例を対象とした二重盲検試験において、アムロジピンとアトルバスタチンの併用投与（5mg＋10mg、5mg＋20mg、5mg＋40mg、5mg＋80mg、10mg＋10mg、10mg＋20mg、10mg＋40mg、10mg＋80mg）[注)]とアムロジピン単独投与（5mg、10mg）又はアトルバスタチン単独投与（10mg、20mg、40mg、80mg）[注)]を比較した。投与 8 週後の SBP 降圧作用及び LDL-C 低下作用は以下のとおりであり、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用投与した場合でも、アムロジピンの SBP 降圧作用及びアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に臨床上問題となる影響は認められなかった。

アトルバスタチンがアムロジピンの SBP 降圧作用に及ぼす影響

パラメータ/解析			アトルバスタチン				
			0mg	10mg	20mg	40mg	80mg
アムロジピン	5mg	平均変化量（mmHg）	-12.6	-13.6	-15.3	-12.8	-12.6
		アムロジピン単独投与との差	-	-1.0	-2.7	-0.2	0.1
	10mg	平均変化量（mmHg）	-16.5	-15.9	-16.0	-16.5	-17.5
		アムロジピン単独投与との差	-	0.6	0.5	0.0	-1.1

アムロジピンがアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に及ぼす影響

パラメータ/解析			アトルバスタチン			
			10mg	20mg	40mg	80mg
アムロジピン	0mg	平均変化率（%）	-33.5	-39.5	-43.1	-47.0
	5mg	平均変化率（%）	-39.0	-42.2	-44.9	-48.2
		アトルバスタチン単独投与との差	-5.5	-2.8	-1.8	-1.2
	10mg	平均変化率（%）	-36.6	-38.6	-43.2	-49.2
		アトルバスタチン単独投与との差	-3.2	0.9	-0.2	-2.2

注）アトルバスタチンの国内承認用量は、高コレステロール血症では 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症では 1 日 40mg までである。

副作用の発現率は、アトルバスタチン群（18%）及びプラセボ群（17%）と比較して、アムロジピン＋アトルバスタチン群及びアムロジピン群で 10%程度高かったが、アムロジピン＋アトルバスタチン群（29%）とアムロジピン群（27%）の発現率は同程度であった。アムロジピン＋アトルバスタチン群で認められた主な副作用は、末梢性浮腫（8.1%）、頭痛（3.6%）、浮動性めまい（2.1%）及びγ-GTP 増加（1.8%）であった（外国人データ）。[28)]

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.5 家族性高コレステロール血症患者ヘテロ対象試験（国内）

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者 24 例にアトルバスタチン 10mg を 8 週間投与し、その後、8 週間毎に 20mg、40mg へと漸増し検討した。その結果、10mg 及び 40mg で総コレステロールはそれぞれ-31.8%、-41.1%、LDL-コレステロールはそれぞれ-37.7%、-48.3%と低下し増量効果が得られた。副作用は 16.7%（4/24 例）、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 41.7%（10/24 例）に認められた。主な副作用は、軟便傾向・軟便（2 例）であった。なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。[40),41)]

17.1.6 家族性高コレステロール血症患者ホモ対象試験（国内）

LDL-アフェレーシスを施行している家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者 9 例に、アトルバスタチン 10mg を 8 週間投与し、その後 20mg（8 週間）、40mg（8～20 週）へと漸増投与した。その結果、6 例で総コレステロールが-31.4～-4.9%、LDL-コレステロールが-39.3～-4.6%と低下した。他の 3 例では総コレステロールが 1.2～15.2%、LDL-コレステロールが 3.1～11.8%と増加した。低下が認められた症例のうち 4 例ではアトルバスタチン投与前に 2 剤以上を併用した薬物療法とほぼ同程度の総コレステロール及び LDL-コレステロール低下が認められた。副作用は 11.1%（1/9 例）、関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は 44.4%（4/9 例）に認められ、副作用は、右手しびれ（感）であった。なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。[42)]

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

＜アムロジピン単独投与での成績＞

〈高血圧症〉

17.1.2 国内臨床試験

高血圧症に対する有効率（「下降」以上）は 85.5%（503/588 例）であった。また、腎障害を伴う高血圧症に対しては 80.0%（28/35 例）、重症高血圧症に対しては 88.9%（8/9 例）の有効率を示した。[29)~35)]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

アムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回 8 週間投与後に、収縮期血圧が 140mmHg 以上を示す患者 305 例を 2 群に分けて、アムロジピンとして 10mg 又は 5mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、10mg 群で 13.7mmHg の低下、5mg 群で 7.0mmHg の低下であり、両群間に統計的に有意な差がみられた。

臨床検査値異常を含む副作用の発現率は、5mg 群では 3.9%（6/154 例）に、10mg 群では 9.9%（15/151 例）に認められた。高用量（10mg）投与時に浮腫が高い頻度で認められ、10mg 群で 3.3%であった。[36)]

さらに、継続試験として実施した長期投与試験でアムロジピンとして 10mg を 1 日 1 回通算して 52 週間投与した際、収縮期血圧のベースラインからの変化量の平均値は、15.6mmHg の低下を示した。[37)]［11.2 参照］

＜アトルバスタチン単独投与での成績＞

〈高コレステロール血症〉

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

高脂血症患者 243 例を対象に、アトルバスタチンを 1 日 1 回夕食後 12 週間投与した際の血清脂質改善作用の用量反応関係及び安全性を 4 用量（2.5mg、5mg、10mg 又は 20mg）による二重盲検群間比較法により実施した。アトルバスタチン 5～20mg を 1 日 1 回夕食後に投与した際の血清脂質値の変化率及び総コレステロール＜220mg/dL となった症例の割合（総コレステロール＜220mg/dL 割合）、LDL-コレステロール＜150mg/dL となった症例の割合（LDL-コレステロール＜150mg/dL 割合）は下記の通りである。

用量（mg）	例数	総コレステロール（%）	トリグリセリド（%）	HDL-コレステロール（Δmg/dL）
5	51	-25.0	-19.7	3.2
10	51	-30.2	-16.7	5.2
20	52	-33.8	-12.0	6.1

用量（mg）	例数	LDL-コレステロール（%）	総コレステロール＜220mg/dL 割合（%）	LDL-コレステロール＜150mg/dL 割合（%）
5	51	-32.0	56.9	74.5
10	51	-39.6	72.5	86.3
20	52	-49.5	86.5	90.4

副作用及び関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ 5.0～12.1%及び 33.3～46.6%であり、臨床検査値異常変動発現率が 20mg 群でやや高かったものの、用量依存性は認められなかった。主な副作用は胃部不快感 2 例（2.5mg, 10mg 各 1 例）、一般的全身症状 2 例（2.5mg, 20mg 各 1 例）であった。なお、重篤な副作用及び臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。[38),39)]

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アムロジピン　　：1,4-ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（ニフェジピン、ニカルジピン等）
アトルバスタチン：HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチン、シンバスタチン等）
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

18.1.1 アムロジピンは細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内への Ca^{2+}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。カルシウム拮抗作用の発現は緩徐であり、持続的である。また、心抑制作用は弱く、血管選択性が認められている。[43),44),45)]

18.1.2 アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する。[46)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 アムロジピンの降圧作用

各種高血圧病態モデル（高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット・イヌ）においてアムロジピン 1 日 1 回投与により持続的な降圧作用が認められ、20 日間の連続投与によっても耐性は生じなかった。[47)]

18.3 アムロジピンの高血圧に伴う心血管障害への作用

食塩感受性 Dahl ラットにアムロジピンを 10 週間以上連続投与することにより､加齢に伴う血圧上昇及び腸間膜動脈の石灰沈着、フィブリン沈着等の血管病変が抑制された。脳卒中易発症高血圧ラットにアムロジピン 3mg/kg/日を最大 79 週間連続投与することにより、血圧上昇の抑制及び延命効果が認められた。また、心筋の線維化、腎の増殖性動脈炎、糸球基底膜肥厚、尿細管萎縮等の病変の発生も明らかに抑制された。[48),49)]

18.4 アムロジピンの抗狭心症作用

アムロジピンは摘出ラット心臓において、虚血/再灌流時の心筋保護作用を調べた結果、アムロジピン投与群では対照群に比べて心収縮力の回復が促進され、組織内 Ca^{2+}量の増加が抑制された。組織内 ATP 量及びクレアチンリン酸量の回復も促進され、心筋保護作用が示された。[50)]

ネコ血液灌流摘出心臓において、左室 dp/dt 及び左室収縮期圧は低下し、心筋酸素消費量も減少した。[51)]

18.5 アトルバスタチンのコレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し､酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した。更にアトルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した。[52),53)]

18.6 高脂血症モデル動物におけるアトルバスタチンの脂質低下作用

18.6.1 コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポ B 値を低下させた。LDL 受容体欠損マウス及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させた。[54)~57)]

18.6.2 トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた。[55),58)]

18.7 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた。[54),57)]

18.8 代謝物の薬理作用

ラット肝ミクロソームにおいて、ヒトにおける主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体（M-1）及び 2 位の水酸化体（M-2）は、アトルバスタチンと同程度の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を示した。[59)]

18.9 リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝 LDL 受容体 mRNA 発現量及び肝 LDL 受容体活性を増加させ、アポ B 分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝 LDL 受容体活性を増加させるとともに、VLDL-アポ B 分泌速度を低下させた。コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは VLDL-アポ B 産生速度を低下させた。LDL 受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた。ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた。[55),56),58),60),61),62)]

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 アムロジピン・アトルバスタチン配合剤の成績

(1) 健康成人 16 例ずつにアムロジピン・アトルバスタチン配合剤（アムロジピン 2.5mg/アトルバスタチン 5mg 又はアムロジピン 5mg/アトルバスタチン 10mg；以下、配合剤）をそれぞれ空腹時に単回投与したときのアムロジピン、アトルバスタチン未変化体及び主代謝物であるアミド結合位置のベンゼン環の 2 位の水酸化体（M-2）の血漿中薬物動態パラメータを表に示した。アムロジピン及びアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加し、両薬剤の T_{max} 及びアムロジピンの $T_{1/2}$ は投与量に依存せず同様の値を示した。健康成人 16 例に配合剤（アムロジピン 5mg/アトルバスタチン 10mg）を空腹時及び食後に単回投与した結果、アムロジピンの薬物動態に食事による大きな影響は認められず、アトルバスタチンの C_{max} は食事により低下するものの AUC は影響を受けなかった。なお、日本人と外国人において配合剤投与時のアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態を比較した結果、両薬剤の薬物動態に民族差は認められなかった。[6)]

健康成人における配合剤単回投与時の薬物動態パラメータ

配合剤投与量	薬物名	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}Tlast}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
2.5mg/5mg (N＝16)	アムロジピン	1.46±0.347	6.3±1.2	55.4±19.9	43.5±10.6
	アトルバスタチン	1.42±0.708	1.0±1.4	9.51±4.77	NC
	M-2	0.568±0.295	5.5±3.1	9.11±4.67	NC
5mg/10mg (N＝16)	アムロジピン	3.15±0.545	6.6±1.0	125±31.8	43.2±6.6
	アトルバスタチン	3.61±1.54	1.0±0.7	21.4±8.73	11.0±3.6[a)]
	M-2	1.57±0.943	2.6±2.8	21.4±10.7	NC

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$AUC_{0\text{-}Tlast}$：血漿中濃度-時間曲線下面積、$T_{1/2}$：血漿中濃度半減期、NC：算出せず
算術平均値±標準偏差、a）N＝8

(2) 生物学的同等性

健康成人（4 試験の合計 170 例）にアムロジピン・アトルバスタチン配合剤（アムロジピン/アトルバスタチンとして 2.5mg/5mg、2.5mg/10mg、5mg/5mg 又は 5mg/10mg を含有；以下、配合剤）1 錠と、アムロジピン錠（配合剤と同量のアムロジピンを含有）及びアトルバスタチン錠（配合剤と同量のアトルバスタチンを含有）各 1 錠を空腹時に単回投与した結果、配合剤投与とアムロジピン錠及びアトルバスタチン錠の併用投与は生物学的に同等であった。配合剤投与時のアムロジピン及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータを表に示した（外国人データを含む）。[7)~10)]

生物学的同等性試験における配合剤単回投与時の薬物動態パラメータ

配合剤投与量	アムロジピン		アトルバスタチン	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng・h/mL)
2.5mg/5mg (N＝36)	1.26	50.5	1.40	11.5
2.5mg/10mg (N＝40)	1.18	50.4	3.31	24.9
5mg/5mg (N＝39)	3.32	125	1.34	8.84
5mg/10mg (N＝55)	2.84	124	3.18	21.3

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_t：血漿中濃度-時間曲線下面積
調整済み幾何平均値

16.1.2 アムロジピンとアトルバスタチン併用投与での成績

（1）単回投与

健康成人 25 例にアムロジピン 10mg 及びアトルバスタチン 80mg [注)]の併用と、各製剤を単独で単回投与した結果、アムロジピンの薬物動態に対するアトルバスタチン併用投与の影響は認められなかった。アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$はアムロジピン併用投与時に 18%増加したが、C_{max} に対する影響は認められなかった（外国人データ）。[11)]

（2）反復投与

健康成人 16 例にアムロジピン 10mg 及びアトルバスタチン 80mg [注)]の併用と、アトルバスタチン 80mg を単独で 1 日 1 回 8 日間反復投与した結果、アトルバスタチンの C_{max} に対するアムロジピン併用投与の影響は認められず、AUC_{0-last} は 16%増加したが有意差は認められなかった（外国人データ）。[12)]

注）アトルバスタチンの国内承認用量は、高コレステロール血症では 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症では 1 日 40mg までである。

16.1.3 アムロジピン単独投与での成績

健康成人 6 例にアムロジピン 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の血清中濃度は投与開始 6 日目以降に定常状態に達した。最終投与日（14 日目）の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 3.5ng/mL 及び 61.8ng・h/mL であり、初回投与時（1.4ng/mL 及び 19.3ng・h/mL）の約 3 倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止 5 日目には 0.24ng/mL となった。[13)]

16.1.4 アトルバスタチン単独投与での成績

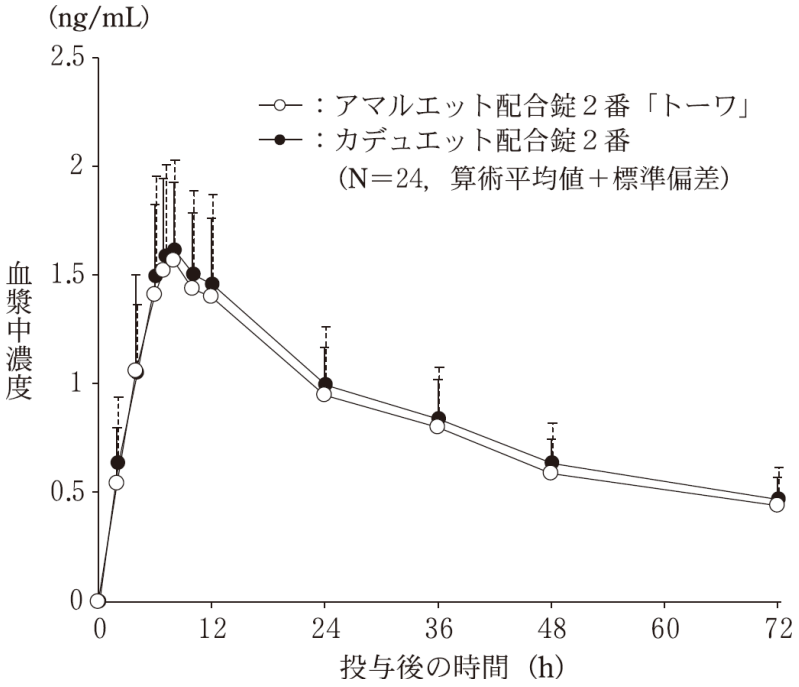
健康成人 6 例にアトルバスタチン 10mg 及び 20mg を 1 日 1 回朝食後、7 日間反復投与した結果、血漿中薬物濃度は投与開始後 4 日目までに定常状態に到達した。また、1 日目と 7 日目の血漿中薬物濃度を比較すると、20mg 投与群で上昇しているものの有意な差ではなく、蓄積性は認められなかった。[14)]

16.1.5 生物学的同等性試験

〈アマルエット配合錠 2 番「トーワ」〉

アマルエット配合錠 2 番「トーワ」とカデュエット配合錠 2 番を、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、C_{max}）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 C_{max} について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、C_{max} については対数値の平均値の差が log(0.90)～log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。これより両剤の生物学的同等性が確認された。[15)]

(1) アムロジピン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
アマルエット配合錠 2 番「トーワ」	58.47±14.76	1.623±0.394	7.8±1.7	41.39±10.15
カデュエット配合錠 2 番	61.60±16.12	1.682±0.416	7.8±1.2	41.10±8.35

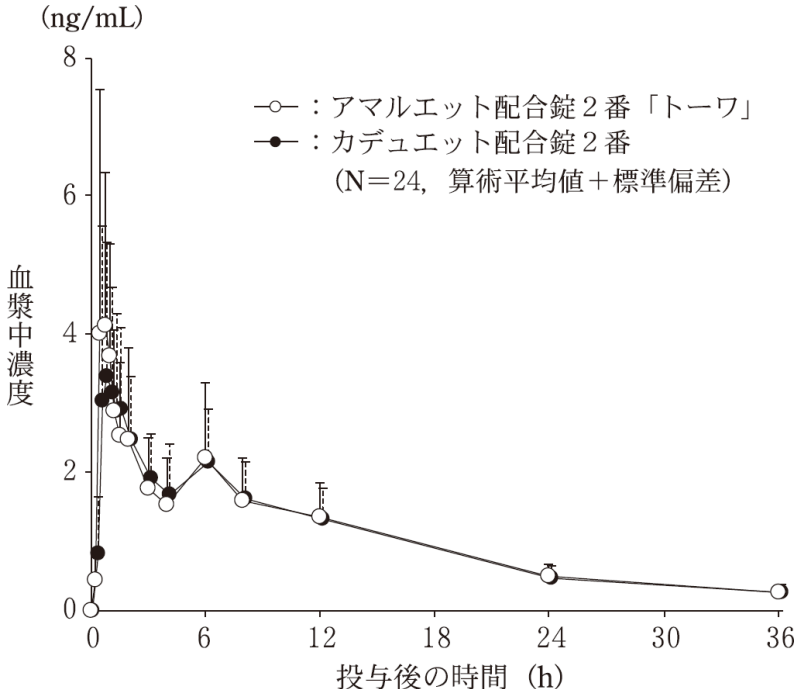
N＝24，算術平均値±標準偏差

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72h}$	C_{max}
平均値の差	log(0.9501)	log(0.9658)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9049)～log(0.9976)	log(0.9213)～log(1.0125)

(2) アトルバスタチン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}36h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
アマルエット配合錠２番「トーワ」	37.70±13.53	5.627±2.822	1.00±1.12	9.79±1.55
カデュエット配合錠２番	37.27±11.38	4.821±1.997	1.38±1.24	10.05±1.84

N＝24，算術平均値±標準偏差

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

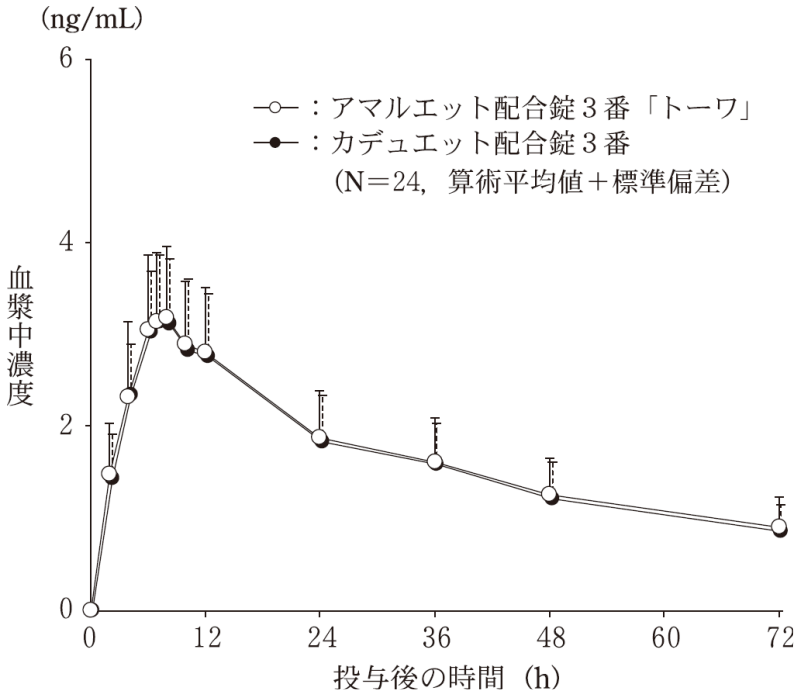
両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}36h}$	C_{max}
平均値の差	log(0.9908)	log(1.1147)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9330)～log(1.0522)	log(0.9346)～log(1.3295)

〈アマルエット配合錠３番「トーワ」〉

アマルエット配合錠３番「トーワ」とカデュエット配合錠３番を、クロスオーバー法によりそれぞれ１錠（アムロジピンとして 5mg 及びアトルバスタチンとして 5mg）健康成人男子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、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、アムロジピン及びアトルバスタチンともに、AUC 及び C_{max} について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。[15)]

(1) アムロジピン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
アマルエット配合錠３番「トーワ」	120.2±33.0	3.324±0.789	7.4±1.4	43.41±10.84
カデュエット配合錠３番	117.7±30.7	3.251±0.738	7.4±1.6	40.33±9.26

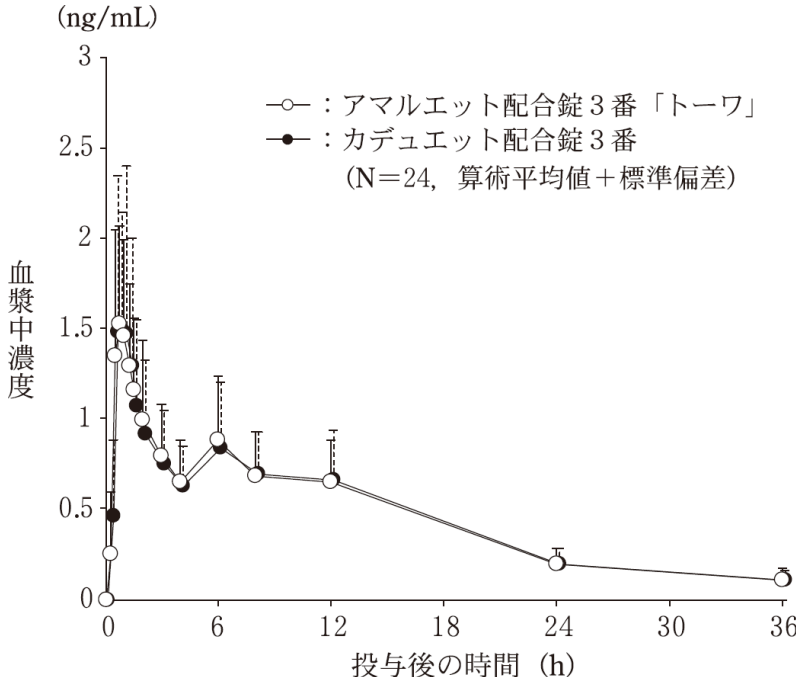
N＝24，算術平均値±標準偏差

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72h}$	C_{max}
平均値の差	log(1.0174)	log(1.0223)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9846)～log(1.0514)	log(0.9957)～log(1.0496)

(2) アトルバスタチン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}36h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
アマルエット配合錠３番「トーワ」	16.37±4.91	1.932±0.557	1.33±1.54	9.83±2.61
カデュエット配合錠３番	16.27±5.62	2.040±0.957	0.74±0.37	9.72±2.81

N＝24, 算術平均値±標準偏差
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

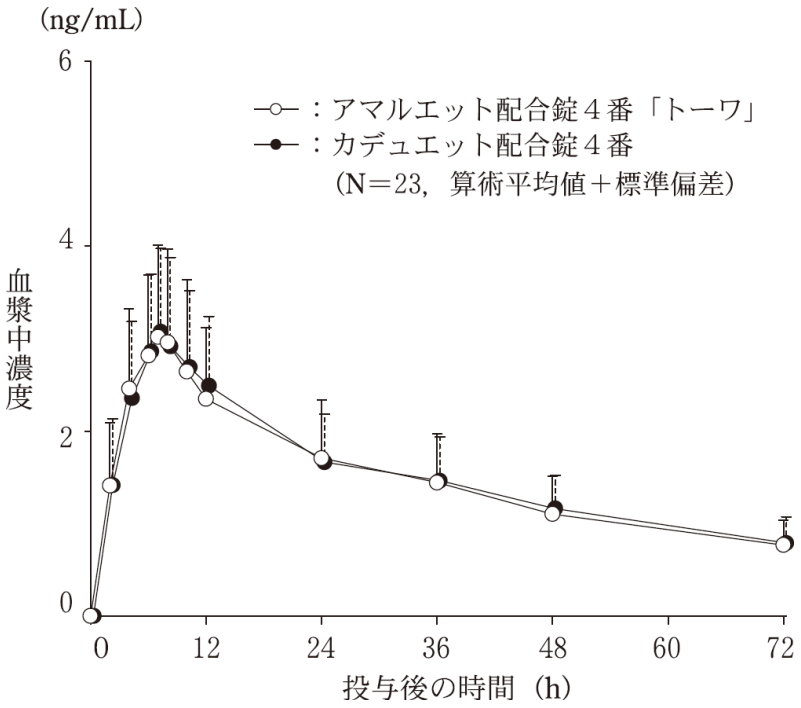
両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}36h}$	C_{max}
平均値の差	log(1.0149)	log(1.0098)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9662)～log(1.0661)	log(0.8495)～log(1.2004)

〈アマルエット配合錠４番「トーワ」〉

アマルエット配合錠４番「トーワ」とカデュエット配合錠４番を、クロスオーバー法によりそれぞれ１錠（アムロジピンとして 5mg 及びアトルバスタチンとして 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、C_{max}）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 C_{max} について対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、C_{max} については対数値の平均値の差が log(0.90)～log(1.11)で、かつ、溶出試験で規定するすべての条件で溶出挙動が類似していた。これより両剤の生物学的同等性が確認された。[15)]

(1) アムロジピン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
アマルエット配合錠４番「トーワ」	108.0±37.1	3.140±1.010	6.7±1.4	40.70±8.59
カデュエット配合錠４番	109.9±33.2	3.158±0.961	7.0±1.0	40.95±10.93

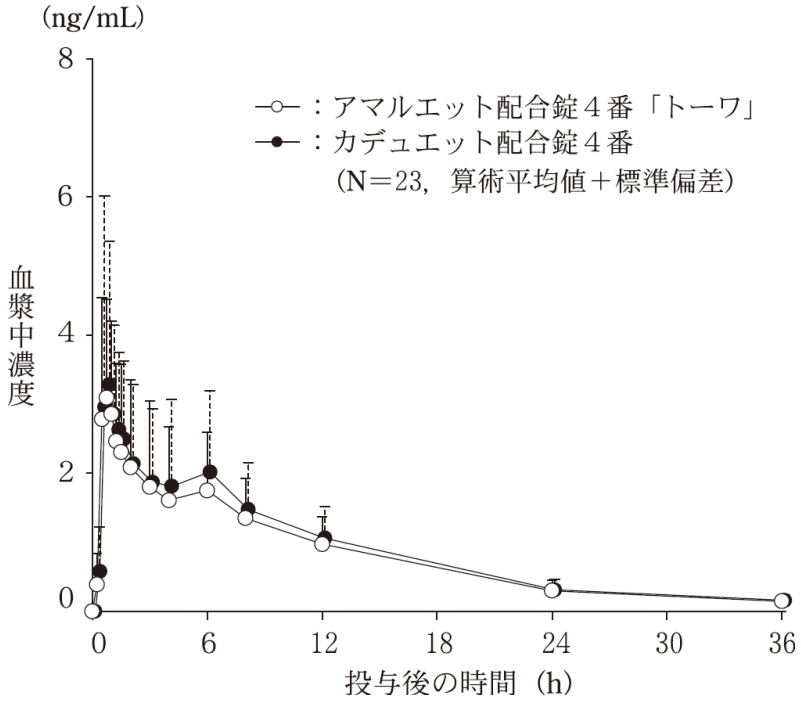
N＝23，算術平均値±標準偏差

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}72h}$	C_{max}
平均値の差	log(0.9740)	log(0.9922)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9248)～log(1.0259)	log(0.9354)～log(1.0525)

(2) アトルバスタチン



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}36h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
アマルエット配合錠 4 番「トーワ」	29.34±12.09	4.126±1.569	1.08±0.61	8.67±1.39
カデュエット配合錠 4 番	31.83±14.87	4.622±2.801	1.34±1.33	8.72±1.54

N＝23，算術平均値±標準偏差

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

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}36h}$	C_{max}
平均値の差	log(0.9373)	log(0.9434)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8550)～log(1.0275)	log(0.7733)～log(1.1508)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ．7．相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

アマルエット配合錠 2 番「トーワ」[15)]

アムロジピン

kel：0.01771±0.00422hr^{-1}(健康成人男子、絶食単回経口投与)

アトルバスタチン

kel：0.0724±0.0107hr^{-1}(健康成人男子、絶食単回経口投与)

アマルエット配合錠 3 番「トーワ」[15)]

アムロジピン

kel：0.01685±0.00375hr^{-1}(健康成人男子、絶食単回経口投与)

アトルバスタチン

kel：0.0755±0.0207hr^{-1}(健康成人男子、絶食単回経口投与)

アマルエット配合錠 4 番「トーワ」[15)]

アムロジピン

kel：0.01765±0.00320hr^{-1}(健康成人男子、絶食単回経口投与)

アトルバスタチン

kel：0.0816±0.0112hr^{-1}(健康成人男子、絶食単回経口投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ．6．(6) 授乳婦」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

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 アムロジピン単独投与での成績

アムロジピンのヒト血漿蛋白との結合率は 97.1%（*in vitro*、平衡透析法）であった。[16)]

16.3.2 アトルバスタチン単独投与での成績

ヒト血漿を用いた *in vitro* の実験で、アトルバスタチンの血漿蛋白結合率は 95.6～99.0%以上を示した。[17)]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10mg 及び 40mg を単回投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体（M-1）及び 2 位の水酸化体（M-2）の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった。[18)]

アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされている。[19)]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

「Ⅶ．6.（1）代謝部位および代謝経路」の項参照

(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活性比、存在比率

「Ⅶ．6.（1）代謝部位および代謝経路」「Ⅶ．7．排泄」の項参照

７．排泄

16.5.1 アムロジピン単独投与での成績

アムロジピン 2.5mg 又は 5mg を健康成人 6 例に単回経口投与した場合の投与後 6 日目までの尿中累積排泄率は、いずれの用量においても約 8%であった。またアムロジピン 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目でほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3～7.4%であった。[13)]

健康成人 2 例に ^{14}C-標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3%は尿中、23.4%は糞中に排泄され、尿中放射能の 9%は未変化体であり、その他に 9 種の代謝物が認められた（外国人データ）。[20)]

なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。[20)]

16.5.2 アトルバスタチン単独投与での成績

健康成人に ^{14}C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く（＜2%）、糞中に未変化体、M-1 及び M-2 がそれぞれ糞中放射能の 8.3%、11.7%及び 18.2%排泄された。更に、^{14}C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の 43.7～70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体のほかに M-1、M-2 及び M-2 のグルクロン酸抱合体が同定された。[21),22),23)]

８．トランスポーターに関する情報

「Ⅷ．7．相互作用」の項参照

９．透析等による除去率

「Ⅷ．10．過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者 8 例及び腎機能障害者 11 例にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。[24)]

16.6.2 肝機能障害患者

（1）アムロジピン単独投与での成績

肝硬変患者（Child 分類 A,B）5 例にアムロジピン 2.5mg を単回投与した結果、健康成人に比し、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、$T_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$はやや高値を示したが有意差は認められなかった。[25)] ［9.3.2 参照］

（2）アトルバスタチン単独投与での成績

健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつにアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh A 患者及び Child-Pugh B 患者において、C_{max} ではそれぞれ 5.5 倍及び 14.4 倍、AUC_{0-24h} ではそれぞれ 4.4 倍及び 9.8 倍の増加、T_{max} ではいずれも 1/2 の短縮が認められたが $T_{1/2}$ はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった（外国人データ）。[26)] ［2.2、9.3.1、9.3.3 参照］

16.6.3 高齢者

（1）アムロジピン単独投与での成績

高齢高血圧患者 6 例（平均年齢 79.7 歳）にアムロジピン 5mg を単回、及び 8 日間反復投与した結果、若年健康者（平均 22.3 歳）に比し、C_{max}、AUC_{0-48h} は有意に高値を示したが、$T_{1/2}$ に有意差は認められなかった。[4)] ［9.8 参照］

（2）アトルバスタチン単独投与での成績

健康高齢者（66～73 歳）6 例及び若年者（20～22 歳）6 例に、アトルバスタチン 10mg を空腹時に単回投与した結果、高齢者は若年者に比べて C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 2 倍に増加したが、T_{max} 及び $T_{1/2}$ に差は認められなかった。[27)] ［9.8 参照］

11. その他

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

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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
2.2 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［9.3.1、16.6.2 参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］
2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者［10.1 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 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。［11.参照］
8.2 アムロジピンの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。
8.3 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。
8.4 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。
8.5 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。
8.6 アトルバスタチン投与により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。［11.1.7 参照］
8.7 アトルバスタチン投与により無顆粒球症、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うこと。［11.1.9 参照］
8.8 アトルバスタチン投与により高血糖、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うこと。［11.1.11 参照］

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 過度に血圧の低い患者
アムロジピン投与により、さらに血圧が低下するおそれがある。

9.1.2 心不全のある患者

非虚血性心筋症による重度心不全患者[注)]を対象としたアムロジピンの海外臨床試験において、プラセボ群と比較してアムロジピン投与群で肺水腫の発現頻度が高かったとの報告がある[1)]。

注)アムロジピンの承認された効能又は効果は「高血圧症」及び「狭心症」である。

9.1.3 糖尿病の患者

アトルバスタチン投与により、糖尿病を悪化させることがある。

9.1.4 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

・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
・アルコール中毒の患者

［10.2、11.1.5 参照］

9.1.5 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

アトルバスタチン投与により重症筋無力症（眼筋型、全身型）が悪化又は再発することがある。［11.1.13 参照］

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

アムロジピンによる降圧に伴い腎機能が低下することがある。

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

アトルバスタチン投与による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。［11.1.5 参照］

9.2.3 腎機能検査値異常のある患者

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。アトルバスタチンとフィブラート系薬剤を併用すると、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 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。［10.2、11.1.5 参照］

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

投与しないこと。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。［2.2、16.6.2 参照］

9.3.2 肝機能障害患者

増量時には慎重に投与すること。アムロジピン高用量（10mg）において副作用の発現率が高まる可能性がある。本剤は主に肝で代謝されるため、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。［16.6.2 参照］

9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1 に該当する患者を除く）

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。［16.6.2 参照］

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。アムロジピンの動物実験において、妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが認められている[2]。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。［2.3 参照］

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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[3]。アトルバスタチンの動物実験（ラット）において、乳汁中へ移行することが報告されている。［2.3 参照］

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に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[4]。

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。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

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、アトルバスタチン投与により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。［11.1.5、16.6.3 参照］

7．相互作用

10. 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

10.1 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） ［2.4 参照］	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、C_{max} 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

10.2 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	降圧作用が増強されるおそれがある。	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 ニルマトレルビル・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。	グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。
タクロリムス	併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等のタクロリムスの副作用が発現するおそれがある。併用時にはタクロリムスの血中濃度をモニターし、必要に応じてタクロリムスの用量を調整すること。	アムロジピンとタクロリムスは、主として CYP3A4 により代謝されるため、併用によりタクロリムスの代謝が阻害される可能性が考えられる。

〈アトルバスタチン〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 ［9.1.4、9.2.3、11.1.5 参照］	筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤 ニセリトロール等 ［11.1.5 参照］		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 ［11.1.5 参照］	1）筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2）シクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}24h}$ が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序：1）シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2）シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、3）シクロスポリンによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等	筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴と	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

エリスロマイシン ［11.1.5 参照］	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。	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_{max}：＋55.9%、$AUC_{0\text{-}Tlast}$：＋81.8%）がみられた。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用が考えられている。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル・リトナビル等	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。
ニルマトレルビル・リトナビル	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。アトルバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	機序：アトルバスタチンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エンシトレルビル フマル酸	併用によりアトルバスタチン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：エンシトレルビル　フマル酸の CYP3A に対する阻害作用が考えられている。
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_{max}：5.66 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$：3.00 倍）との報告がある。	機序：グラゾプレビルによる腸管の CYP3A 及び BCRP の阻害が考えられている。
レテルモビル	レテルモビルとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した（C_{max}：2.17 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$：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。
フチバチニブ	併用によりアトルバスタチン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：フチバチニブによる BCRP の阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}72h}$ が約 2.5 倍に上昇したとの報告がある。	機序：グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
エファビレンツ	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-12%、$AUC_{0\text{-}24h}$： -43%）との報告がある。	機序：エファビレンツによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与 17 時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-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 C_{max}：＋9.9%、$AUC_{0\text{-}24h}$：＋3.6%、CLr：129→128mL/min、80mg 投与で C_{max}：＋20.0%、$AUC_{0\text{-}24h}$：＋14.8%、CLr：160→149mL/min）ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシンの P-gp を介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン（C_{max}：＋24%、$AUC_{0\text{-}24h}$：＋28%）及びエチニルエストラジオール（C_{max}：＋30%、$AUC_{0\text{-}24h}$：＋19%）の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序：アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

８．副作用

11.副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈アムロジピン〉

11.1.1 **劇症肝炎**（頻度不明）、**肝機能障害**（0.1%未満）、**黄疸**（0.1%未満）

AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.2 **無顆粒球症**（頻度不明）、**白血球減少**（0.1%未満）、**血小板減少**（頻度不明）

11.1.3 **房室ブロック**（0.1%未満）

徐脈、めまい等があらわれることがある。

11.1.4 **横紋筋融解症**（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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〉

11.1.5 **横紋筋融解症**（頻度不明）、**ミオパチー**（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。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 の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。[9.1.4、9.2.2、9.2.3、9.8、10.2 参照]

11.1.6 **免疫介在性壊死性ミオパチー**（頻度不明）

近位筋脱力、CK 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。

11.1.7 **劇症肝炎**（頻度不明）、**肝炎**（頻度不明）、**肝機能障害**（0.1%未満）、**黄疸**（頻度不明）[8.6 参照]

11.1.8 **過敏症**（頻度不明）

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。

11.1.9 **無顆粒球症**（頻度不明）、**汎血球減少症**（頻度不明）、**血小板減少症**（頻度不明）[8.7 参照]

11.1.10 **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

水疱性発疹があらわれたとの報告がある。

11.1.11 **高血糖**（0.1%未満）、**糖尿病**（頻度不明）

［8.8 参照］

11.1.12 **間質性肺炎**（頻度不明）

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。

11.1.13 **重症筋無力症**（頻度不明）

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が発症又は悪化することがある。［9.1.5 参照］

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%～2%未満 a)	1%未満 a)	頻度不明 b)
過敏症		そう痒	光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管性浮腫
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 上昇	AST 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、腹水
消化器		歯肉障害、膵炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹部膨満、過敏性腸症候群、嘔気・嘔吐、便秘	口内炎、舌痛、舌炎、舌のしびれ、口のしびれ、口唇炎、口渇、（連用により）歯肉肥厚、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 上昇、血中ミオグロビン上昇、無力症、筋痙攣、筋緊張亢進、筋炎、関節痛、背部痛、腱炎、腱痛
感覚器			視力異常、霧視、耳鳴、味覚異常
精神・神経系	頭痛、眩暈・ふらつき	片頭痛、不眠症	振戦、眠気、気分動揺、末梢神経障害、健忘症、抑うつ、悪夢、錐体外路症状
内分泌		甲状腺腫	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常			血清コレステロール上昇、HbA1c 上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、低血糖症、血清鉄低下
循環器	動悸	浮腫 c)、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

a）本剤国内臨床試験において報告された副作用

b）アムロジピン製剤あるいは（及び）アトルバスタチン製剤で報告された副作用

c）アムロジピン 10mg への増量により高頻度に認められた。［17.1.3 参照］

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

また、非心原性肺水腫が、アムロジピンの過量投与の 24～48 時間後に発現することがある。

なお、循環動態、心拍出量維持を目的とした救急措置（輸液の過負荷等）が要因となる可能性もある。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。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[5]。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1．規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アムロジピンベシル酸塩　劇薬

アトルバスタチンカルシウム水和物　該当しない

2．有効期間

3 年

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

設定されていない

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

・アマルエット配合錠「トーワ」を服用される患者さんへ

（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：カデュエット配合錠 1 番/2 番/3 番/4 番

アムロジピン：ノルバスク錠 2.5mg/5mg/10mg・OD 錠 2.5mg/5mg/10mg、アムロジン錠 2.5mg/5mg/10mg・OD 錠 2.5mg/5mg/10mg

アトルバスタチン：リピトール 5mg/10mg

7．国際誕生年月日

2004 年 1 月 30 日（米国）

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年　月　日	承認番号	薬価基準収載 年　月　日	販売開始 年 月 日
アマルエット配合錠 1番「トーワ」	2015年8月17日	22700AMX00860000	2015年12月11日	2015年12月11日
アマルエット配合錠 2番「トーワ」	2015年8月17日	22700AMX00861000	2015年12月11日	2015年12月11日
アマルエット配合錠 3番「トーワ」	2015年8月17日	22700AMX00862000	2015年12月11日	2015年12月11日
アマルエット配合錠 4 番「トーワ」	2015年8月17日	22700AMX00863000	2015年12月11日	2015年12月11日

9．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

10．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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（9 桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
アマルエット配合錠 1 番「トーワ」	2190101F1101	2190101F1101	124476201	622447601
アマルエット配合錠 2 番「トーワ」	2190102F1017	2190102F1106	124477901	622934200 （統一名） 622447701 （個別）
アマルエット配合錠 3 番「トーワ」	2190103F1011	2190103F1100	124478601	622893000 （統一名） 622447801 （個別）
アマルエット配合錠 4 番「トーワ」	2190104F1016	2190104F1105	124479301	622893100 （統一名） 622447901 （個別）

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

電子添文の主要文献

1) Packer,M.et al.：JACC Heart Fail. 2013；1(4)：308-314
2) 堀本政夫ほか：応用薬理. 1991；42(2)：167-176
3) Naito,T.et al.：J Hum Lact. 2015；31(2)：301-306
4) 桑島巖ほか：Geriatric Medicine. 1991；29(6)：899-902
5) Laine,K.et al.：Br J Clin Pharmacol. 1997；43(1)：29-33
6) 健康成人における単回投与時の安全性と薬物動態ならびに食事の影響（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.2.3）
7) 2.5mg/5mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
8) 2.5mg/10mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
9) 5mg/5mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
10) 5mg/10mg の生物学的同等性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
11) アムロジピンとアトルバスタチンとの薬物相互作用（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
12) アムロジピンのアトルバスタチンに対する作用（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
13) 中島光好ほか：臨床医薬. 1991；7(7)：1407-1435
14) 大石紫満子ほか：薬理と治療. 1998；26(8)：1279-1293
15) 陶易王ほか：医学と薬学. 2015；72(10)：1723-1762
16) 分布（ユニシア配合錠：2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
17) 根本裕之ほか：薬理と治療. 1998；26(8)：1229-1240
18) 大石紫満子ほか：薬理と治療. 1998；26(8)：1253-1266
19) アトルバスタチンのヒトミクロソームにおける *in vitro* 代謝（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要へ.3.(7).4)）
20) Beresford,A.P.et al.：Xenobiotica. 1988；18(2)：245-254
21) ^{14}C-アトルバスタチン投与時の尿及び糞中排泄率（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要へ.3.(8)）
22) ^{14}C-アトルバスタチン投与時の糞中排泄率（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要へ.3.(7)）
23) ^{14}C-アトルバスタチン投与時の胆汁中排泄率（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.5.3.(2)）
24) Stern,R.H.et al.：J Clin Pharmacol. 1997；37(9)：816-819
25) 足立幸彦ほか：薬理と治療. 1991；19(7)：2923-2932
26) 肝硬変患者におけるアトルバスタチンの薬物動態（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要へ.3.(6).5)）
27) 大石紫満子ほか：薬理と治療. 1998；26(8)：1295-1305
28) 高血圧症及び高脂血症併発患者に対するアムロジピンとアトルバスタチン併用の臨床効果（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.6.2）
29) 増山善明ほか：薬理と治療. 1991；19(7)：2853-2871
30) 増山善明ほか：薬理と治療. 1991；19(7)：2873-2893
31) 増山善明ほか：薬理と治療. 1991；19(7)：2895-2908
32) 増山善明ほか：臨床評価. 1991；19(2)：213-241
33) 猿田享男ほか：薬理と治療. 1993；21(2)：505-526
34) 山田和生ほか：薬理と治療. 1991；19(8)：3189-3203
35) アムロジピンの高血圧症に対する有効性および安全性（カデュエット配合錠：2009 年 7 月 7

日承認、申請資料概要 2.7.3.4）
36) Fujiwara,T.et al.：J Hum Hypertens. 2009；23(8)：521-529
37) アムロジピン 5mg で効果不十分な患者に対するアムロジピン 10mg 長期投与時の安全性及び有効性（ノルバスク錠/OD 錠・アムロジン錠/OD 錠：2009 年 2 月 23 日承認、審査報告書）
38) 中村治雄ほか：Progress in Medicine. 1998；18(7)：1690-1723
39) アトルバスタチンの後期第Ⅱ相試験(用量設定試験)（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1.(3)）
40) 山村卓ほか：臨床医薬. 1998；14(11)：2031-2054
41) 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対するアトルバスタチンの臨床効果（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1.(7).1)）
42) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対するアトルバスタチンの臨床効果（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ト.1.(7).2)）
43) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌. 1991；97(3)：167-178
44) Yamada,S.et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1994；23(3)：466-472
45) Burges,R.A.et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1987；9(1)：110-119
46) アトルバスタチンの作用機序（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ホ.1.7、ホ.1.8）
47) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌. 1991；97(2)：115-126
48) Fleckenstein,A.et al.：Am J Cardiol. 1989；64(17)：21 I -34 I
49) Suzuki,M.et al.：Eur J Pharmacol. 1993；228(5-6)：269-274
50) Nayler,W.G.：Am J Cardiol. 1989；64(17)：65 I -70 I
51) 田村裕男ほか：薬理と治療. 1990；18(Suppl.2)：S339-S345
52) 舩津敏之ほか：薬理と治療. 1998；26(9)：1435-1441
53) 田中秀行ほか：薬理と治療. 1998；26(9)：1451-1454
54) Bocan,T.M.et al.：Atherosclerosis. 1994；111(1)：127-142
55) Burnett,J.R.et al.：Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997；17(11)：2589-2600
56) Bisgaier,C.L.et al.：J Lipid Res. 1997；38(12)：2502-2515
57) 荒井幸規ほか：薬理と治療. 1998；26(9)：1475-1481,1483-1486
58) 鈴木雅徳ほか：薬理と治療. 1998；26(9)：1469-1474
59) アトルバスタチン代謝物の薬理作用（リピトール錠：2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ホ.1.7）
60) 舩津敏之ほか：薬理と治療. 1998；26(9)：1443-1450
61) Funatsu,T.et al.：Atherosclerosis. 2001；157(1)：107-115
62) 角田裕俊ほか：薬理と治療. 1998；26(9)：1461-1468

その他の引用文献
63) 社内資料：加速試験（配合錠 1 番）
64) 社内資料：長期保存試験（配合錠 1 番）
65) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 1 番）
66) 社内資料：加速試験（配合錠 2 番）
67) 社内資料：長期保存試験（配合錠 2 番）
68) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 2 番）
69) 社内資料：加速試験（配合錠 3 番）
70) 社内資料：長期保存試験（配合錠 3 番）
71) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 3 番）
72) 社内資料：加速試験（配合錠 4 番）
73) 社内資料：長期保存試験（配合錠 4 番）
74) 社内資料：無包装状態における安定性試験（配合錠 4 番）
75) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）（配合錠 4 番）
76) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 2 番）
77) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 3 番）
78) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（配合錠 4 番）
79) 社内資料：粉砕後の安定性試験（配合錠 2 番/3 番/4 番）

80) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当資料なし

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

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

(1) 粉砕 [79)]

アマルエット配合錠 1 番「トーワ」

有効成分及び添加剤の組成比が同一であるアマルエット配合錠 4 番「トーワ」の結果を参照。

アマルエット配合錠 2 番/3 番/4 番「トーワ」

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・散光
条件：25℃、60%RH、1000lx
（累積照度は 3 箇月時点で 120 万 lx・hr 以上）
保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

・遮光
条件：25℃、60%RH、遮光
保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

・遮光・防湿
条件：25℃、60%RH、遮光
保存形態：無色ガラス瓶（密栓）

■ 結果

販売名	保存条件	試験項目		粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
アマルエット配合錠 2 番「トーワ」	散光	外観		白色の粉末*	表層:微黄白色の粉末 内層：白色の粉末*	表層：淡黄白色の粉末 内層：白色の粉末*
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	97.3	90.8	85.4
			アトルバスタチンカルシウム水和物	98.2	95.7	93.3
	遮光	外観		白色の粉末*	同左	同左
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	97.3	96.3	96.2
			アトルバスタチンカルシウム水和物	98.2	97.2	97.7
	遮光・防湿	外観		白色の粉末*	同左	同左
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	97.3	96.7	96.0
			アトルバスタチンカルシウム水和物	98.2	97.6	97.4

＊：淡紅色のフィルムの破片が混在

販売名	保存条件	試験項目		粉砕直後	1箇月後	3箇月後
アマルエット配合錠3番「トーワ」	散光	外観		白色の粉末*1	表層:微黄白色の粉末 内層：白色の粉末*1	表層：微黄色の粉末 内層：白色の粉末*1
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	95.3	90.5	85.0
			アトルバスタチンカルシウム水和物	97.0	94.4	90.7
	遮光	外観		白色の粉末*1	同左	同左
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	95.3	94.6	94.0
			アトルバスタチンカルシウム水和物	97.0	96.9	96.5
	遮光・防湿	外観		白色の粉末*1	同左	同左
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	95.3	94.2	93.8
			アトルバスタチンカルシウム水和物	97.0	96.4	96.1
アマルエット配合錠4番「トーワ」	散光	外観		白色の粉末*2	表層:微黄白色の粉末 内層：白色の粉末*2	表層：淡黄色の粉末 内層：白色の粉末*2
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	95.9	92.1	86.8
			アトルバスタチンカルシウム水和物	98.2	96.7	93.6
	遮光	外観		白色の粉末*2	同左	同左
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	95.9	95.2	95.1
			アトルバスタチンカルシウム水和物	98.2	97.6	97.6
	遮光・防湿	外観		白色の粉末*2	同左	同左
		含量(%)	アムロジピンベシル酸塩	95.9	95.9	95.3
			アトルバスタチンカルシウム水和物	98.2	98.5	97.7

＊1：微黄色のフィルムの破片が混在
＊2：白色のフィルムの破片が混在

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [80)]

■ 方法

①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）を 20mL 吸い取る。

②5 分間放置後、シリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。

③崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。

④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）

シリンジ：Exacta-Med オーラルディスペンサー60mL サイズ

■ 結果

販売名	試験項目	水(55℃)
アマルエット配合錠 1 番「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）
	残存	ほとんどなかった
	懸濁液 pH	pH 8.26
アマルエット配合錠 2 番「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）
	残存	ほとんどなかった
	懸濁液 pH	pH 8.30
アマルエット配合錠 3 番「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）
	残存	ほとんどなかった
	懸濁液 pH	pH 8.31
アマルエット配合錠 4 番「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した（全量を押し出せた）
	残存	シリンジにのみわずかに認められた（目視で残留物が確認できるが微量であった）＊
	懸濁液 pH	pH 8.36

＊：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

２．その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト

https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

11版－1