

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

持続性Ca拮抗薬／HMG-CoA還元酵素阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

アマリエット®配合錠1番「DSEP」

アマリエット®配合錠2番「DSEP」

アマリエット®配合錠3番「DSEP」

アマリエット®配合錠4番「DSEP」

AMALUET® COMBINATION TABLETS「DSEP」

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

| | |
|---------------------------|---|
| 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「DSEP」：1錠中アムロジピンベシル酸塩（日局）3.47mg（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（日局）5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）を含有</p> <p>配合錠2番「DSEP」：1錠中アムロジピンベシル酸塩（日局）3.47mg（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（日局）10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）を含有</p> <p>配合錠3番「DSEP」：1錠中アムロジピンベシル酸塩（日局）6.94mg（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（日局）5.425mg（アトルバスタチンとして5mg）を含有</p> <p>配合錠4番「DSEP」：1錠中アムロジピンベシル酸塩（日局）6.94mg（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（日局）10.85mg（アトルバスタチンとして10mg）を含有</p> |
| 一般名 | <p>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）</p> <p>洋名：Amlodipine Besilate（JAN）／Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）</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 | <p>製造販売元：第一三共エスファ株式会社</p> <p>販売提携：第一三共株式会社</p> |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | <p>第一三共エスファ株式会社 お客様相談室</p> <p>TEL：0120-100-601</p> <p>医療関係者向けホームページ：http://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</p> |

本IFは2017年5月改訂（第5版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

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

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただ

し、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|---------------------------------------|----|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 27 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 27 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 11. 力 価 | 28 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 28 |
| 1. 販売名 | 2 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報 | 28 |
| (1) 和 名 | 2 | 14. その他 | 28 |
| (2) 洋 名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 29 |
| (3) 名称の由来 | 2 | 1. 効能又は効果 | 29 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 用法及び用量 | 29 |
| (1) 和 名 (命名法) | 2 | 3. 臨床成績 | 30 |
| (2) 洋 名 (命名法) | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 30 |
| (3) ステム | 2 | (2) 臨床効果 | 30 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (3) 臨床薬理試験 | 30 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | (4) 探索的試験 | 30 |
| 5. 化学名 (命名法) | 3 | (5) 検証的試験 | 30 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 30 |
| 7. CAS 登録番号 | 3 | 2) 比較試験 | 30 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 3) 安全性試験 | 30 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 4) 患者・病態別試験 | 30 |
| (1) 外観・性状 | 4 | (6) 治療的使用 | 30 |
| (2) 溶解性 | 4 | 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) | 30 |
| (3) 吸湿性 | 4 | 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 | 30 |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 31 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 4 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 31 |
| (6) 分配係数 | 4 | 2. 薬理作用 | 31 |
| (7) その他の主な示性値 | 4 | (1) 作用部位・作用機序 | 31 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 31 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 31 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 32 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 32 |
| 1. 剤 形 | 6 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 32 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 6 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 32 |
| (2) 製剤の物性 | 6 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 32 |
| (3) 識別コード | 6 | (4) 中毒域 | 35 |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定な pH 域等 | 6 | (5) 食事・併用薬の影響 | 35 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | (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 | 35 |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量 | 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 35 |
| (2) 添加物 | 7 | (1) 解析方法 | 35 |
| (3) その他 | 7 | (2) 吸収速度定数 | 35 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | (3) バイオアベイラビリティ | 35 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | (4) 消失速度定数 | 35 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | (5) クリアランス | 36 |
| 6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 8 | | |
| 7. 溶出性 | 8 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 27 | | |

| | | | |
|--|----|---|----|
| (6) 分布容積..... | 36 | 16. その他..... | 48 |
| (7) 血漿蛋白結合率..... | 36 | | |
| 3. 吸 収..... | 36 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 49 |
| 4. 分 布..... | 36 | 1. 薬理試験..... | 49 |
| (1) 血液－脳関門通過性..... | 36 | (1) 薬効薬理試験..... | 49 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性..... | 36 | (2) 副次的薬理試験..... | 49 |
| (3) 乳汁への移行性..... | 36 | (3) 安全性薬理試験..... | 49 |
| (4) 髄液への移行性..... | 36 | (4) その他の薬理試験..... | 49 |
| (5) その他の組織への移行性..... | 36 | 2. 毒性試験..... | 49 |
| 5. 代 謝..... | 36 | (1) 単回投与毒性試験..... | 49 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路..... | 36 | (2) 反復投与毒性試験..... | 49 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種..... | 37 | (3) 生殖発生毒性試験..... | 49 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合..... | 37 | (4) その他の特殊毒性..... | 49 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率..... | 37 | X. 管理的事項に関する項目 | 50 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ..... | 37 | 1. 規制区分..... | 50 |
| 6. 排 泄..... | 37 | 2. 有効期間又は使用期限..... | 50 |
| (1) 排泄部位及び経路..... | 37 | 3. 貯法・保存条件..... | 50 |
| (2) 排泄率..... | 37 | 4. 薬剤取扱い上の注意点..... | 50 |
| (3) 排泄速度..... | 37 | (1) 薬局での取扱い上の留意点について..... | 50 |
| 7. トランスポーターに関する情報..... | 37 | (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）..... | 50 |
| 8. 透析等による除去率..... | 38 | (3) 調剤時の留意点について..... | 50 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 39 | 5. 承認条件等..... | 50 |
| 1. 警告内容とその理由..... | 39 | 6. 包 装..... | 50 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）..... | 39 | 7. 容器の材質..... | 50 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..... | 39 | 8. 同一成分・同効薬..... | 51 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..... | 40 | 9. 国際誕生年月日..... | 51 |
| 5. 慎重投与内容とその理由..... | 40 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... | 51 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法..... | 41 | 11. 薬価基準収載年月日..... | 51 |
| 7. 相互作用..... | 41 | 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容..... | 51 |
| (1) 併用禁忌とその理由..... | 42 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... | 51 |
| (2) 併用注意とその理由..... | 43 | 14. 再審査期間..... | 51 |
| 8. 副作用..... | 44 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... | 51 |
| (1) 副作用の概要..... | 44 | 16. 各種コード..... | 51 |
| (2) 重大な副作用と初期症状..... | 44 | 17. 保険給付上の注意..... | 51 |
| (3) その他の副作用..... | 46 | XI. 文 献 | 52 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧..... | 46 | 1. 引用文献..... | 52 |
| (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..... | 46 | 2. その他の参考文献..... | 52 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法..... | 46 | XII. 参考資料 | 53 |
| 9. 高齢者への投与..... | 47 | 1. 主な外国での発売状況..... | 53 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... | 47 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 53 |
| 11. 小児等への投与..... | 47 | XIII. 備 考 | 54 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 47 | その他の関連資料..... | 54 |
| 13. 過量投与..... | 48 | | |
| 14. 適用上の注意..... | 48 | | |
| 15. その他の注意..... | 48 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本邦において、近年、脳血管疾患と心疾患などの循環器疾患は、がんと並ぶ主要な死因となっている。循環器疾患の危険因子としては高血圧症、脂質異常症、喫煙及び糖尿病があり、循環器疾患の予防は、これらの危険因子の管理が重要となる。持続性 Ca 拮抗薬であるアムロジピンベシル酸塩（1993 年 12 月に上市）と 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（2000 年 5 月に上市）の配合剤は、1 日 1 回 1 錠の経口投与で、これら危険因子のうち高血圧症及び脂質異常症を同時に治療する薬剤として開発され、2009 年 9 月に上市されている。

アマルエット配合錠 1 番「DSEP」、アマルエット配合錠 2 番「DSEP」、アマルエット配合錠 3 番「DSEP」及びアマルエット配合錠 4 番「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号に基づき、規格及び試験方法を設定して長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 8 月に承認を取得し、2015 年 12 月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 持続性 Ca 拮抗薬と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の配合剤であり、1 剤で高血圧症又は狭心症と高コレステロール血症を同時に治療することが可能である。
- (2) 1 錠で 2 種類の薬剤投与を可能にし、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。
- (3) 錠剤に、製品名と販売名規格番号（1～4）を両面印刷し、判別しやすくしている。また、アトルバスタチンの含量により錠剤の色を、アムロジピンの含量により錠剤の形を変え、判別しやすくしている。
【含有量別の錠剤の色と形】
 - ・アトルバスタチン 5mg：うすい黄色
 - ・アトルバスタチン 10mg：白色
 - ・アムロジピン 2.5mg：円形錠
 - ・アムロジピン 5mg：楕円錠
- (4) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と販売名規格番号（1 番～4 番）の表示を識別しやすくしている。また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルと、その中に有効成分の含量を表示している。
- (5) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーコードを表示している。
- (6) PTP シートの表面に PP を採用し、中身の確認が可能である。
- (7) 重大な副作用として、アムロジピンでは劇症肝炎、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、アトルバスタチンでは横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、過敏症、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、高血糖、糖尿病、間質性肺炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

アマルエット®配合錠 1 番 「DSEP」

アマルエット®配合錠 2 番 「DSEP」

アマルエット®配合錠 3 番 「DSEP」

アマルエット®配合錠 4 番 「DSEP」

(2)洋 名

AMALUET® COMBINATION TABLETS 「DSEP」

(3)名称の由来

「医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて（平成 20 年 9 月 22 日薬食審査発第 0922001 号、薬食安発第 0922001 号）別添 1 医療用配合剤の販売名命名の取扱い」に準拠し設定した。

「アマルエット®」は、一般社団法人日本ジェネリック医薬品学会により商標登録された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の配合剤の統一ブランド名である。

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）

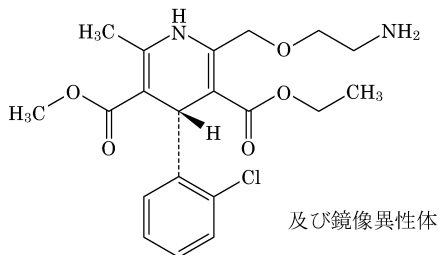
Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）、Atorvastatin（INN）

(3)ステム

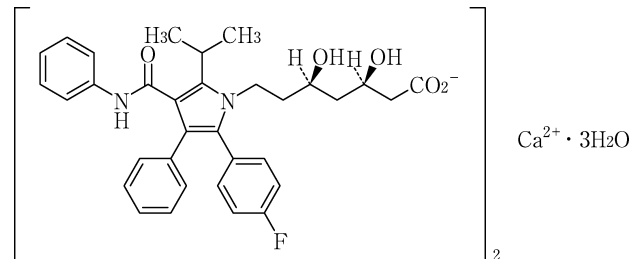
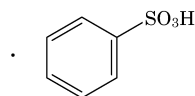
ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

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：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

アトルバスタチンカルシウム水和物

分子式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀・3H₂O

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-(phenylcarbonyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate} trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：NAS-XAA1 番（アマルエット配合錠 1 番「DSEP」）

NAS-XAA2 番（アマルエット配合錠 2 番「DSEP」）

NAS-XAA3 番（アマルエット配合錠 3 番「DSEP」）

NAS-XAA4 番（アマルエット配合錠 4 番「DSEP」）

7. CAS 登録番号

111470-99-6 (Amlodipine Besilate)

88150-42-9 (Amlodipine)

344423-98-9 (Atorvastatin Calcium Hydrate)

134523-03-8 (Atorvastatin Calcium)

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。本品は、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

アトルバスタチンカルシウム水和物

白色～微黄色の結晶性の粉末である。光によって徐々に黄白色になる。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。

溶解度（37℃）¹⁾

| | |
|-------|----------|
| pH1.2 | 3.3mg/mL |
| pH4.0 | 3.3mg/mL |
| pH6.8 | 1.0mg/mL |
| 水 | 3.5mg/mL |

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

アムロジピンベシル酸塩¹⁾

pKa：8.85（アミノ基、滴定法、25℃）

アトルバスタチンカルシウム水和物

該当資料なし

(6) 分配係数

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

旋光度：本品のメタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （237nm）：約 342（本品の塩酸酸性メタノール溶液）

アトルバスタチンカルシウム水和物

紫外可視吸光度：246nm 付近に吸収極大を有する。

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アムロジピンベシル酸塩¹⁾

溶解後の安定性 (37℃)

| | |
|-------|---------------|
| pH1.2 | 6時間で約5%分解する。 |
| pH4.0 | 26時間で約3%分解する。 |
| pH6.8 | 26時間は安定である。 |
| 水 | 26時間は安定である。 |

アトルバスタチンカルシウム水和物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

アムロジピンベシル酸塩：

日本薬局方アムロジピンベシル酸塩の確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化バリウム試液による沈殿反応

アトルバスタチンカルシウム水和物：

日本薬局方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。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) カルシウム塩の定性反応(1)、(3)

4. 有効成分の定量法

アムロジピンベシル酸塩：

日本薬局方アムロジピンベシル酸塩の定量法による。

液体クロマトグラフィー

アトルバスタチンカルシウム水和物：













日本薬局方アトルバスタチンカルシウム水和物の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 販売名 | 有効成分 | 剤形 | 色 | 外形 | | |
|---------------------------|--|-----------------|-----------|--|--|---|
| | | | | 大きさ (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) |
| アマルエット 配合錠1番 「DSEP」 | 1錠中 アムロジピンベシル酸塩(日局) 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) 5.425mg(アトルバスタチンとして5mg) | フィルム コーティング錠 | うすい 黄色 |  |  |  |
| | | | | 6.6(直径) | 2.7 | 103 |
| アマルエット 配合錠2番 「DSEP」 | 1錠中 アムロジピンベシル酸塩(日局) 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) 10.85mg(アトルバスタチンとして10mg) | フィルム コーティング錠 | 白色 |  |  |  |
| | | | | 6.6(直径) | 2.6 | 98 |
| アマルエット 配合錠3番 「DSEP」 | 1錠中 アムロジピンベシル酸塩(日局) 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) 5.425mg(アトルバスタチンとして5mg) | フィルム コーティング錠 | うすい 黄色 |  |  |  |
| | | | | 8.1(長径) 4.6(短径) | 2.8 | 103 |
| アマルエット 配合錠4番 「DSEP」 | 1錠中 アムロジピンベシル酸塩(日局) 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) 10.85mg(アトルバスタチンとして10mg) | フィルム コーティング錠 | 白色 |  |  |  |
| | | | | 8.1(長径) 4.6(短径) | 2.9 | 103 |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

アマルエット配合錠1番「DSEP」：アマルエット 1 DSEP

アマルエット配合錠2番「DSEP」：アマルエット 2 DSEP

アマルエット配合錠3番「DSEP」：アマルエット 3 DSEP

アマルエット配合錠4番「DSEP」：アマルエット 4 DSEP

(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「DSEP」：1錠中に日本薬局方アムロジピンベシル酸塩 3.47mg

(アムロジピンとして 2.5mg)

日本薬局方アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg

(アトルバスタチンとして 5mg) を含有

アマルエット配合錠2番「DSEP」：1錠中に日本薬局方アムロジピンベシル酸塩 3.47mg

(アムロジピンとして 2.5mg)

日本薬局方アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg

(アトルバスタチンとして 10mg) を含有

アマレット配合錠 3 番「DSEP」：1 錠中に日本薬局方アムロジピンベシル酸塩 6.94mg
(アムロジピンとして 5mg)
日本薬局方アトルバスタチンカルシウム水和物 5.425mg
(アトルバスタチンとして 5mg) を含有

アマレット配合錠 4 番「DSEP」：1 錠中に日本薬局方アムロジピンベシル酸塩 6.94mg
(アムロジピンとして 5mg)
日本薬局方アトルバスタチンカルシウム水和物 10.85mg
(アトルバスタチンとして 10mg) を含有

(2) 添加物

アマレット配合錠 1 番「DSEP」、アマレット配合錠 3 番「DSEP」：

結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

アマレット配合錠 2 番「DSEP」、アマレット配合錠 4 番「DSEP」：

結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

(1) 長期保存試験

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

PTP 包装

| 試験項目〔規格値〕 | | 開始時 | 3 ヶ月後 | 6 ヶ月後 | 9 ヶ月後 | 1 年後 | 1.5 年後 | 2 年後 | |
|-------------------------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| 性状〔※1〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | |
| 確認試験 | | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | |
| 製剤均一性試験〔15.0%以内〕 | | 適 | ／ | ／ | ／ | ／ | ／ | 適 | |
| 溶出試験〔※2〕 | | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | 適 | |
| 定量 (%) 〔95.0～105.0%〕 | アムロジピン | 1 番 | 100.0 | 99.9 | 99.2 | 100.1 | 99.6 | 100.1 | 99.5 |
| | | 2 番 | 99.9 | 99.6 | 99.6 | 99.9 | 99.7 | 99.9 | 99.9 |
| | | 3 番 | 99.8 | 99.7 | 99.8 | 99.3 | 99.6 | 99.7 | 99.5 |
| | | 4 番 | 100.0 | 100.0 | 100.1 | 100.4 | 99.9 | 100.0 | 99.8 |
| | アトルバスタチン | 1 番 | 100.1 | 100.5 | 99.7 | 99.7 | 100.3 | 100.5 | 99.2 |
| | | 2 番 | 100.4 | 100.6 | 100.7 | 99.9 | 99.9 | 100.6 | 99.7 |
| | | 3 番 | 100.2 | 100.2 | 100.5 | 98.7 | 100.1 | 100.6 | 99.7 |
| | | 4 番 | 100.1 | 100.6 | 100.5 | 99.9 | 100.4 | 100.9 | 99.6 |

※1：1 番、3 番：うすい黄色のフィルムコーティング錠、2 番、4 番：白色のフィルムコーティング錠

※2：アムロジピン：pH4.0、50rpm、15 分、70%以上

アトルバスタチン：pH4.0、50rpm、45 分、70%以上

(2)無包装状態の安定性

アマルエット配合錠 1 番「DSEP」、アマルエット配合錠 2 番「DSEP」、アマルエット配合錠 3 番「DSEP」、及びアマルエット配合錠 4 番「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、硬度、溶出試験、類縁物質、定量）を行った。

| 試験条件 | | 結 果 |
|------|------------------------|--|
| 温度 | 40℃、3 ヶ月、遮光、気密容器 | 変化なし |
| 湿度 | 25℃、75%RH、3 ヶ月、遮光、開放 | 硬度がやや低下、その他の測定項目は変化なし |
| 光 | 総照射量 120 万 Lux・hr、シャーレ | 1 番・3 番：硬度やや低下、その他の測定項目は変化なし 2 番・4 番：変化なし |

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性³⁾

(1)アマルエット配合錠 1 番「DSEP」

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に基づく溶出試験

アマルエット配合錠 1 番「DSEP」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）」に従い、アマルエット配合錠 3 番「DSEP」を標準製剤として有効成分ごとに試験を行った結果、アムロジピン及びアトルバスタチンは規定されたすべての溶出試験条件において判定基準に適合し、アマルエット配合錠 1 番「DSEP」と標準製剤の溶出挙動は同等であるとみなされた。

1) アムロジピン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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 (pH6.8)

標準製剤：アマルエット配合錠 3 番「DSEP」

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。なお、標準製剤の平均溶出率が極大となった 10 分を最終比較時点とした。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【pH5.0、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【水、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上である。なお、標準製剤の平均溶出率が極大となった120分を最終比較時点とした。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【pH6.8、100rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における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。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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。

試験結果：すべての溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

IV. 製剤に関する項目

溶出挙動における同等性（アマルエット配合錠1番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

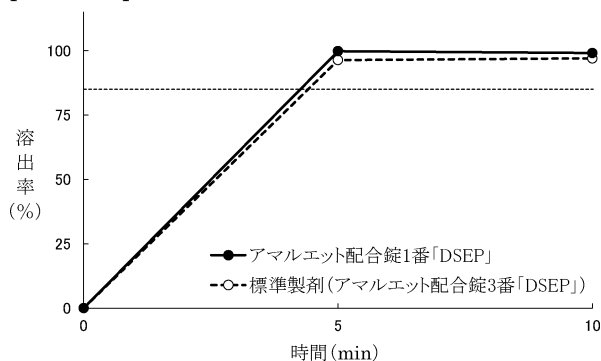
| 試験条件 | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | 判定 | 判定基準 (アマルエット配合錠1番「DSEP」の溶出条件) | |
|--------|----------|-------------------|-----------|---------|------|----------------------------------|--------------|
| | | アマルエット配合錠1番「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤) | 差 (絶対値) | | | |
| 50rpm | pH1.2 | 10 | 99.06 | 96.98 | 2.08 | 適 | ≥85%又は±10% |
| | pH5.0 | 5 | 74.82 | 72.28 | 2.54 | | 適 |
| | | 30 | 88.11 | 85.73 | 2.38 | | |
| | pH6.8 | 5 | 69.73 | 62.25 | 7.48 | 適 | |
| | | 90 | 88.86 | 84.18 | 4.68 | | |
| | 水 | 5 | 57.97 | 54.30 | 3.67 | 適 | ±8%又はf2関数≥55 |
| 120 | | 83.65 | 83.36 | 0.29 | | | |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 97.27 | 93.75 | 3.52 | 適 | ≥85%又は±10% |

最終比較時点でのアマルエット配合錠1番「DSEP」の個々の溶出率 (%)

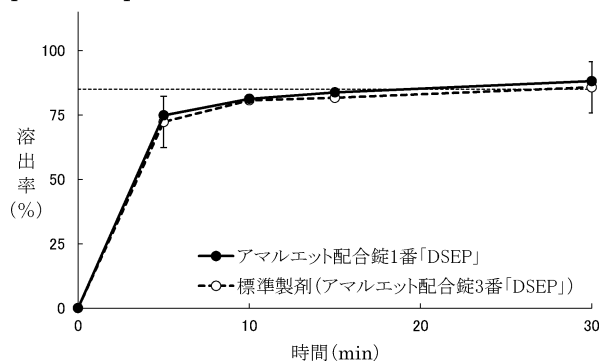
| 試験条件 | 最終比較時点 | | | 平均溶出率 (%) | | | 上限 (%) | | | 下限 (%) | | | 判定 |
|------------------|-------------|------|------|--------------|-------|-------|------------|------|-------|-----------|------|------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| pH1.2/ 50rpm | 最終比較時点：10分 | | | 平均溶出率：99.06% | | | 上限：114.06% | | | 下限：84.06% | | | 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| | 97.8 | 99.0 | 96.6 | 99.3 | 100.9 | 100.5 | 98.8 | 99.2 | 100.5 | 100.7 | 96.7 | 98.7 | |
| pH5.0/ 50rpm | 最終比較時点：30分 | | | 平均溶出率：88.11% | | | 上限：103.11% | | | 下限：73.11% | | | 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| | 91.4 | 87.7 | 88.7 | 82.3 | 84.3 | 86.8 | 93.6 | 88.5 | 87.3 | 83.5 | 93.4 | 89.8 | |
| pH6.8/ 50rpm | 最終比較時点：90分 | | | 平均溶出率：88.86% | | | 上限：100.86% | | | 下限：76.86% | | | 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| | 87.0 | 84.2 | 86.7 | 88.5 | 87.7 | 85.5 | 88.7 | 88.8 | 92.4 | 95.6 | 89.7 | 91.5 | |
| 水/ 50rpm | 最終比較時点：120分 | | | 平均溶出率：83.65% | | | 上限：95.65% | | | 下限：71.65% | | | 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| | 84.8 | 82.1 | 82.4 | 83.2 | 84.4 | 82.8 | 83.4 | 83.6 | 85.8 | 85.0 | 82.0 | 84.3 | |
| pH6.8/ 100rpm | 最終比較時点：15分 | | | 平均溶出率：97.27% | | | 上限：112.27% | | | 下限：82.27% | | | 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| | 95.1 | 96.9 | 99.1 | 94.5 | 97.8 | 99.1 | 96.4 | 97.6 | 97.9 | 95.2 | 98.9 | 98.7 | |

(溶出曲線)

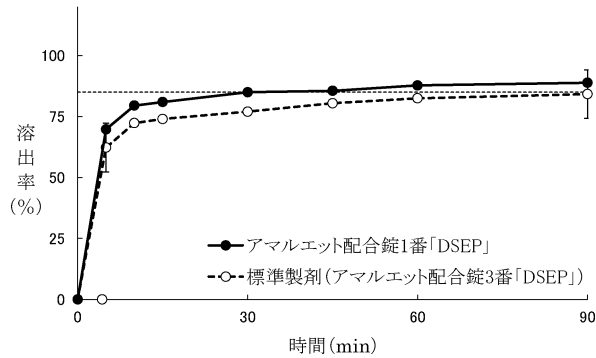
pH1.2/50rpm



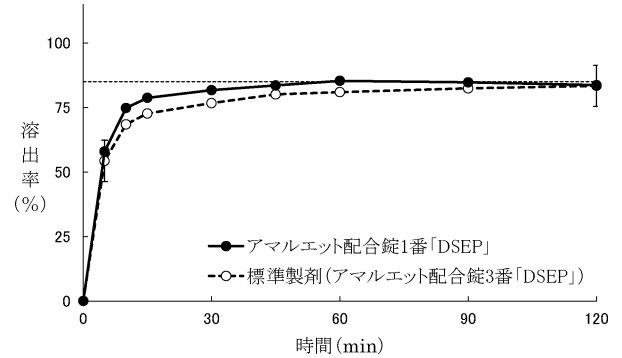
pH5.0/50rpm



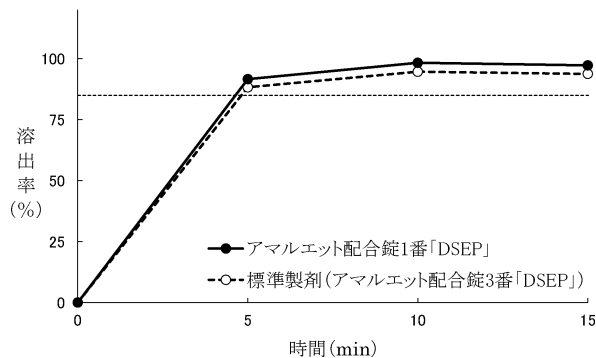
pH6.8/50rpm



水 /50rpm



pH6.8/100rpm



2) アトルバスタチン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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 (pH6.8)

標準製剤：アマルエット配合錠3番「DSEP」

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上である。なお、標準製剤の平均溶出率が極大となった15分を最終比較時点とした。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【pH5.0、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【pH6.8、100rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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。

試験結果：すべての溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（アマルエット配合錠 1 番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

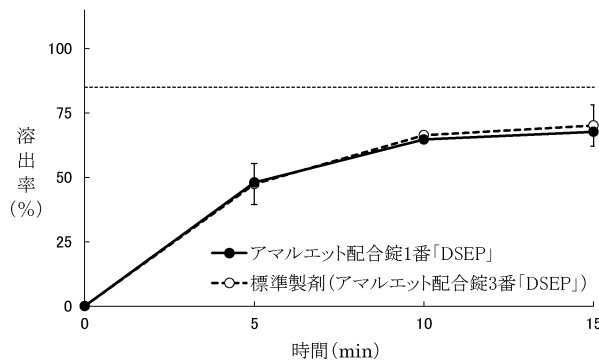
| 試験条件 | 溶出時間(分) | 平均溶出率(%) | | | | 判定 | 判定基準 (アマルエット配合錠 1 番「DSEP」の溶出条件) |
|--------|---------|---------------------|-----------|---------|-----------|-----------|------------------------------------|
| | | アマルエット配合錠 1 番「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤) | 差 (絶対値) | f2 関数 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 5 | 48.00 | 47.38 | 0.62 | 適 | ±8%又は f2 関数 ≥ 55 |
| | | 15 | 67.65 | 70.10 | 2.45 | | |
| | pH5.0 | 5 | 60.73 | 57.31 | 3.42 | 適 | ±10%又は f2 関数 ≥ 50 |
| | | 45 | 84.85 | 85.84 | 0.99 | | |
| | pH6.8 | 5 | 60.69 | 48.78 | 11.91 | 71.2 適 | |
| | | 180 | 87.94 | 84.52 | 3.42 | | |
| 水 | 5 | 62.89 | 48.58 | 14.31 | 68.9 適 | | |
| | 60 | 85.23 | 83.83 | 1.40 | | | |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 95.78 | 93.93 | 1.85 | 適 | ≥85%又は±10% |

最終比較時点でのアマルエット配合錠1番「DSEP」の個々の溶出率 (%)

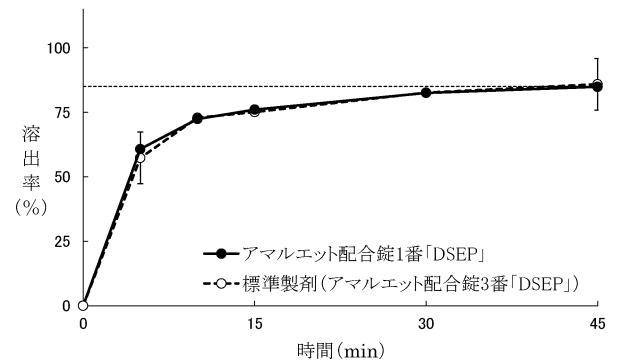
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|------|------|------|------|------|--------------|------|------|------------|------|------|-----------|--|--|---------|
| pH1.2/ 50rpm | 最終比較時点：15分 | | | | | | 平均溶出率：67.65% | | | 上限：79.65% | | | 下限：55.65% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 66.1 | 66.6 | 69.1 | 67.5 | 70.0 | 67.2 | 66.1 | 67.7 | 65.8 | 70.1 | 69.5 | 66.1 | | | | |
| pH5.0/ 50rpm | 最終比較時点：45分 | | | | | | 平均溶出率：84.85% | | | 上限：99.85% | | | 下限：69.85% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 82.5 | 85.6 | 85.1 | 79.5 | 83.9 | 83.8 | 87.5 | 85.6 | 86.2 | 83.3 | 87.7 | 87.5 | | | | |
| pH6.8/ 50rpm | 最終比較時点：180分 | | | | | | 平均溶出率：87.94% | | | 上限：99.94% | | | 下限：75.94% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 86.7 | 85.1 | 83.4 | 89.5 | 87.4 | 85.1 | 90.4 | 89.9 | 88.5 | 89.4 | 88.4 | 91.5 | | | | |
| 水/ 50rpm | 最終比較時点：60分 | | | | | | 平均溶出率：85.23% | | | 上限：97.23% | | | 下限：73.23% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 86.1 | 86.5 | 84.4 | 85.0 | 88.8 | 84.4 | 82.5 | 84.6 | 85.7 | 88.6 | 82.4 | 83.8 | | | | |
| pH6.8/ 100rpm | 最終比較時点：15分 | | | | | | 平均溶出率：95.78% | | | 上限：110.78% | | | 下限：80.78% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 95.8 | 99.1 | 94.9 | 93.5 | 93.9 | 95.8 | 97.6 | 94.1 | 94.7 | 93.6 | 98.1 | 98.2 | | | | |

(溶出曲線)

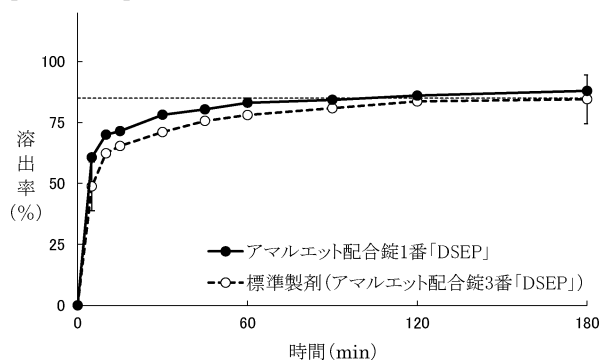
pH1.2/50rpm



pH5.0/50rpm

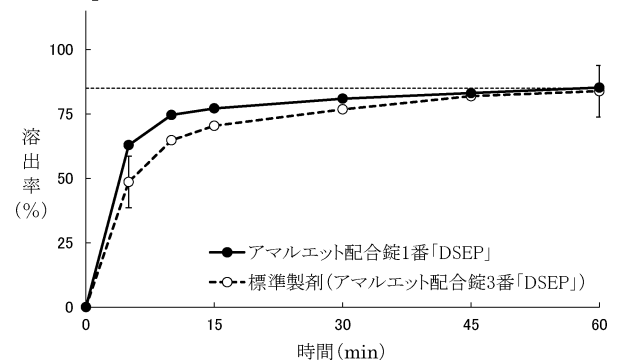


pH6.8/50rpm

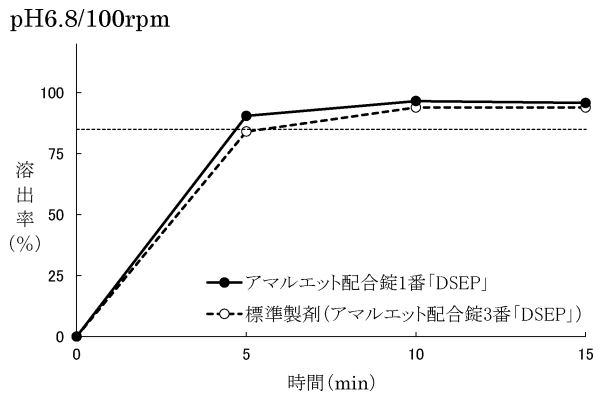


f2 関数 ≥ 50

水/50rpm



f2 関数 ≥ 50



(2)アマルエット配合錠 2 番「DSEP」

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に基づく溶出試験

アマルエット配合錠 2 番「DSEP」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）」に従い、アマルエット配合錠 4 番「DSEP」を標準製剤として各有効成分ごとに試験を行った結果、アムロジピン及びアトルバスタチンは規定されたすべての溶出試験条件において判定基準に適合し、アマルエット配合錠 2 番「DSEP」と標準製剤の溶出挙動は同等であるとみなされた。

1) アムロジピン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±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 (pH6.8)

標準製剤：アマルエット配合錠 4 番「DSEP」

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。なお、標準製剤の平均溶出率が極大となった 5 分を最終比較時点とした。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、100rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【水、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

試験結果：すべての溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（アマレット配合錠 2 番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

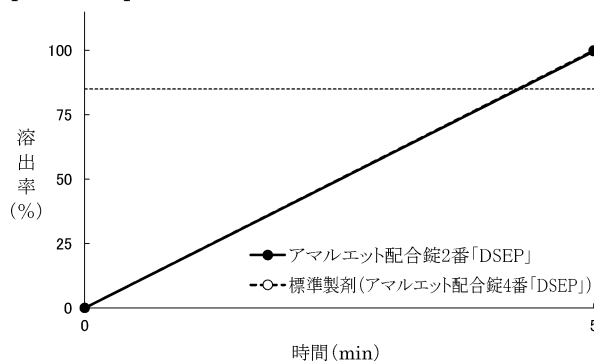
| 試験条件 | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | 判定 | 判定基準 (アマレット配合錠 2 番「DSEP」の溶出条件) |
|--------|----------|--------------------|-----------|---------|-------|------|-----------------------------------|
| | | アマレット配合錠 2 番「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤) | 差 (絶対値) | f2 関数 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 5 | 99.63 | 99.95 | 0.32 | 適 | ≥85%又は±10% |
| | pH5.0 | 15 | 94.58 | 87.36 | 7.22 | 適 | |
| | pH6.8 | 5 | 64.17 | 44.33 | 19.84 | 52.9 | ±10%又は f2 関数 ≥ 50 |
| | | 270 | 90.83 | 86.08 | 4.75 | | |
| | 水 | 5 | 55.34 | 47.82 | 7.52 | 適 | |
| | | 90 | 83.86 | 84.89 | 1.03 | | |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 97.43 | 98.20 | 0.77 | 適 | ≥85%又は±10% |

最終比較時点でのアマレット配合錠2番「DSEP」の個々の溶出率 (%)

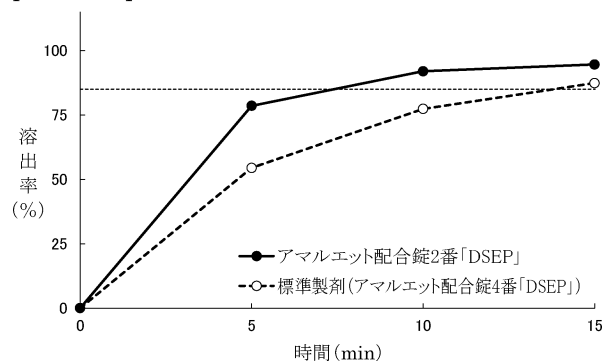
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------|-------|------|------|------|--------------|-------|-------|------------|------|-------|-----------|--|--|---------|
| pH1.2/ 50rpm | 最終比較時点：5分 | | | | | | 平均溶出率：99.63% | | | 上限：114.95% | | | 下限：84.95% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 101.1 | 100.9 | 101.5 | 98.3 | 97.2 | 98.9 | 102.0 | 100.3 | 99.9 | 99.5 | 98.6 | 97.3 | | | | |
| pH5.0/ 50rpm | 最終比較時点：15分 | | | | | | 平均溶出率：94.58% | | | 上限：109.58% | | | 下限：79.58% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 91.1 | 94.7 | 93.1 | 95.3 | 91.8 | 93.7 | 97.5 | 100.7 | 96.7 | 101.3 | 93.3 | 95.8 | | | | |
| pH6.8/ 50rpm | 最終比較時点：270分 | | | | | | 平均溶出率：90.83% | | | 上限：105.83% | | | 下限：75.83% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 86.1 | 94.9 | 87.1 | 89.4 | 89.4 | 85.5 | 90.6 | 94.6 | 96.5 | 91.5 | 94.3 | 90.1 | | | | |
| 水/ 50rpm | 最終比較時点：90分 | | | | | | 平均溶出率：83.86% | | | 上限：95.86% | | | 下限：71.86% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 85.4 | 86.3 | 79.5 | 83.4 | 80.1 | 75.9 | 86.6 | 88.9 | 79.9 | 87.3 | 88.1 | 84.9 | | | | |
| pH6.8/ 100rpm | 最終比較時点：15分 | | | | | | 平均溶出率：97.43% | | | 上限：112.43% | | | 下限：82.43% | | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | |
| | 96.2 | 92.7 | 93.5 | 96.3 | 95.9 | 95.2 | 99.2 | 101.6 | 100.8 | 97.2 | 97.4 | 103.2 | | | | |

(溶出曲線)

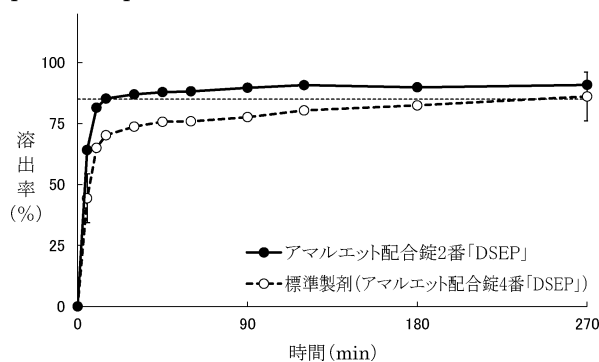
pH1.2/50rpm



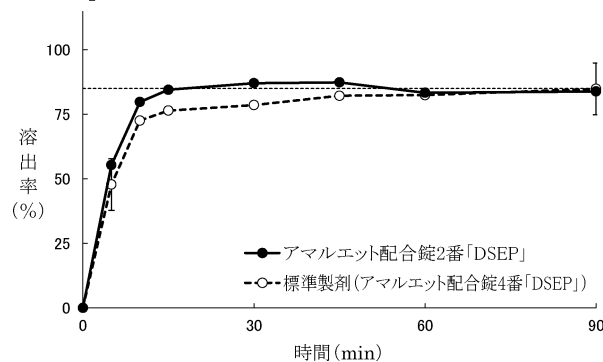
pH5.0/50rpm



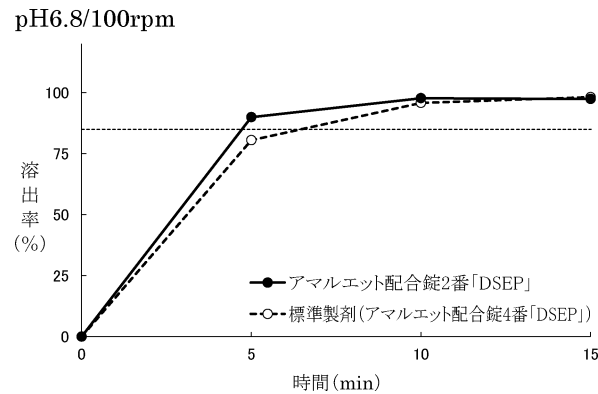
pH6.8/50rpm



水/50rpm



f2 関数 ≥ 50



2) アトルバスタチン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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 (pH6.8)

標準製剤：アマルエット配合錠4番「DSEP」

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が55以上である。なお、標準製剤の平均溶出率が極大となった30分を最終比較時点とした。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【pH5.0、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が50以上である。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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、50rpm】、【水、50rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±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。

【pH6.8、100rpm】：

平均溶出率：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

個々の溶出率：

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±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。

試験結果：すべての溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性（アマルエット配合錠 2 番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

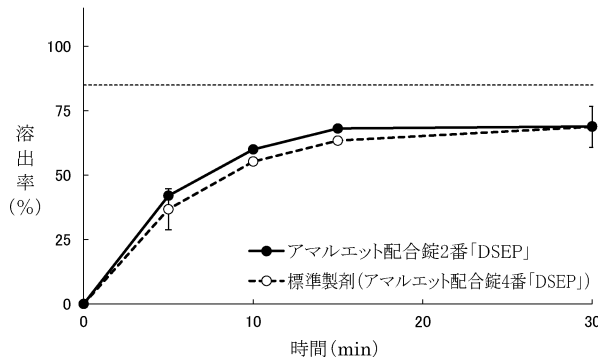
| 試験条件 | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | 判定 | 判定基準 (アマルエット配合錠 2 番「DSEP」の溶出条件) |
|--------|----------|---------------------|-----------|---------|-------|----|------------------------------------|
| | | アマルエット配合錠 2 番「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤) | 差 (絶対値) | f2 関数 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 5 | 42.04 | 36.78 | 5.26 | 適 | ±8%又は f2 関数 ≥ 55 |
| | | 30 | 68.93 | 68.78 | 0.15 | | |
| | pH5.0 | 10 | 84.95 | 63.46 | 21.49 | 適 | ±10%又は f2 関数 ≥ 50 |
| | | 15 | 88.75 | 80.37 | 8.38 | | |
| | pH6.8 | 5 | 62.15 | 36.52 | 25.63 | 適 | |
| | | 180 | 91.61 | 84.53 | 7.08 | | |
| 水 | 5 | 57.69 | 42.44 | 15.25 | 適 | | |
| | 45 | 90.83 | 84.42 | 6.41 | | | |
| 100rpm | pH6.8 | 15 | 97.92 | 96.95 | 0.97 | 適 | ≥85%又は±10% |

最終比較時点でのアマレット配合錠2番「DSEP」の個々の溶出率 (%)

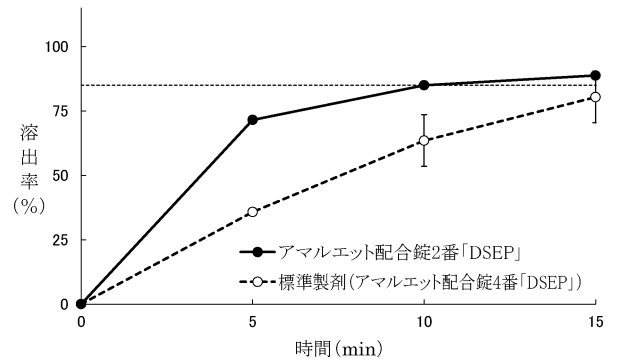
| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|------|------|------|------|------|--------------|------|------|------------|------|-------|-----------|--|---------|
| pH1.2/ 50rpm | 最終比較時点：30分 | | | | | | 平均溶出率：68.93% | | | 上限：80.93% | | | 下限：56.93% | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| | 71.8 | 67.6 | 68.6 | 67.1 | 65.6 | 67.1 | 70.6 | 70.7 | 67.7 | 71.7 | 70.8 | 67.8 | | | |
| pH5.0/ 50rpm | 最終比較時点：15分 | | | | | | 平均溶出率：88.75% | | | 上限：100.75% | | | 下限：76.75% | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| | 85.5 | 90.0 | 91.1 | 87.2 | 86.5 | 84.5 | 91.0 | 95.8 | 88.3 | 96.8 | 85.5 | 82.8 | | | |
| pH6.8/ 50rpm | 最終比較時点：180分 | | | | | | 平均溶出率：91.61% | | | 上限：103.61% | | | 下限：79.61% | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| | 92.2 | 89.7 | 88.6 | 94.7 | 93.7 | 89.3 | 92.2 | 88.7 | 97.7 | 90.7 | 89.6 | 92.2 | | | |
| 水/ 50rpm | 最終比較時点：45分 | | | | | | 平均溶出率：90.83% | | | 上限：102.83% | | | 下限：78.83% | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| | 95.5 | 95.1 | 87.0 | 90.0 | 90.1 | 84.8 | 93.4 | 94.2 | 85.9 | 90.4 | 94.3 | 89.3 | | | |
| pH6.8/ 100rpm | 最終比較時点：15分 | | | | | | 平均溶出率：97.92% | | | 上限：112.92% | | | 下限：82.92% | | 判定 適 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| | 97.1 | 94.2 | 97.8 | 93.7 | 96.1 | 98.9 | 99.5 | 98.7 | 99.4 | 98.6 | 98.5 | 102.5 | | | |

(溶出曲線)

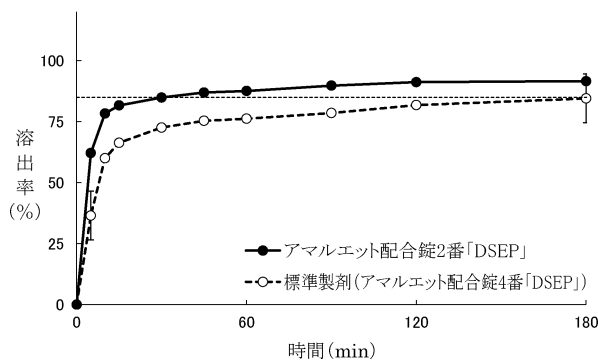
pH1.2/50rpm



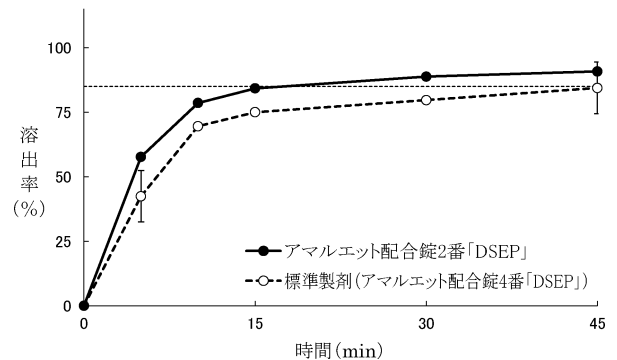
pH5.0/50rpm

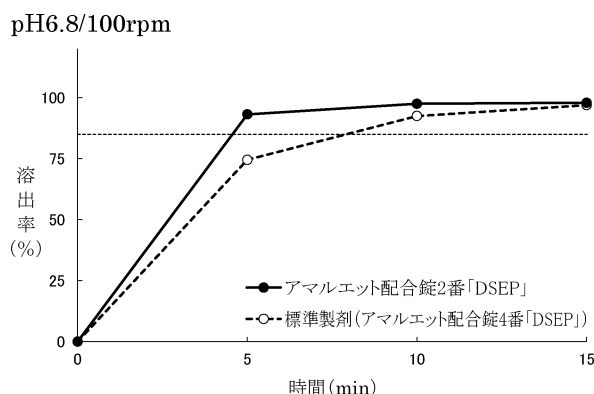
f2 関数 ≥ 50

pH6.8/50rpm

f2 関数 ≥ 50

水/50rpm

f2 関数 ≥ 50



(3)アマルエット配合錠 3 番 「DSEP」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

アマルエット配合錠 3 番 「DSEP」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）」に従い、各有効成分ごとに試験を行った結果、アトルバスタチンについては規定されたすべての溶出試験条件において判定基準に適合し、アマルエット配合錠 3 番 「DSEP」と標準製剤の溶出挙動は類似していることが検証されたが、アムロジピンについては、規定された溶出試験条件の中で、pH6.8（50rpm）において判定基準に適合せず、溶出挙動が類似していることが検証できなかった。

1) アムロジピン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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：配合錠（アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 5mg）

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、100rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

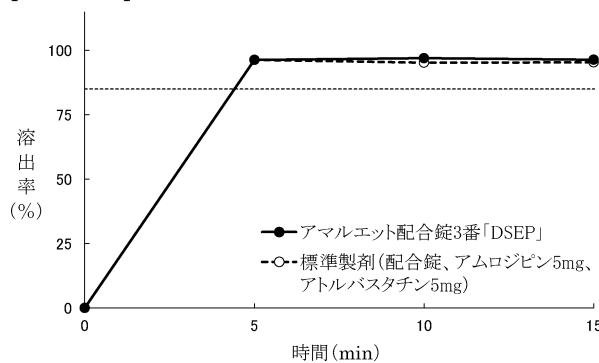
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、1種類の試験液（pH6.8(50rpm)）において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

溶出挙動における類似性（アマレット配合錠3番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

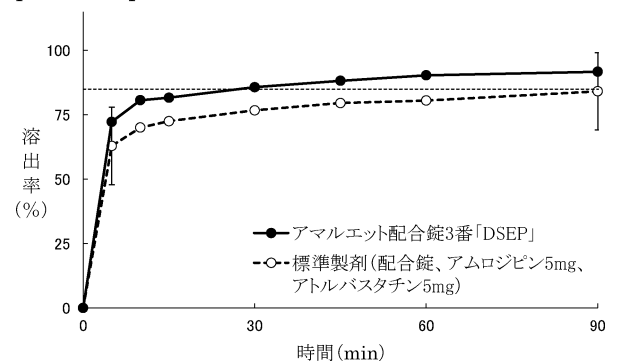
| 試験条件 | | 溶出時間(分) | 平均溶出率(%) | | | | 判定 | 判定基準 (アマレット配合錠3番「DSEP」の溶出条件) |
|--------|-------|---------|------------------|----------|--------|------|----|---------------------------------|
| | | | アマレット配合錠3番「DSEP」 | 標準製剤(錠剤) | 差(絶対値) | f2関数 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 96.37 | 95.36 | 1.01 | | 適 | ≥85%又は±15% |
| | pH5.0 | 5 | 72.28 | 62.93 | 9.35 | / | 適 | ±15%又はf2関数≥42 |
| | | 90 | 91.73 | 84.11 | 7.62 | | | |
| | pH6.8 | 5 | 62.25 | 47.07 | 15.18 | 41.4 | 不適 | ±12%又はf2関数≥46 |
| | | 360 | 89.93 | 77.69 | 12.24 | | | |
| | 水 | 5 | 54.30 | 43.63 | 10.67 | / | 適 | |
| 360 | | 79.13 | 75.96 | 3.17 | | | | |
| 100rpm | pH5.0 | 15 | 95.01 | 96.55 | 1.54 | / | 適 | ≥85%又は±15% |

(溶出曲線)

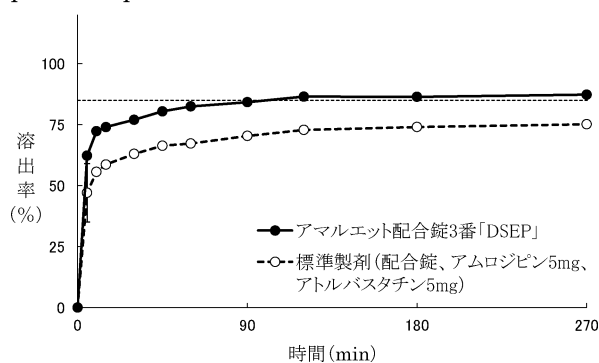
pH1.2/50rpm



pH5.0/50rpm

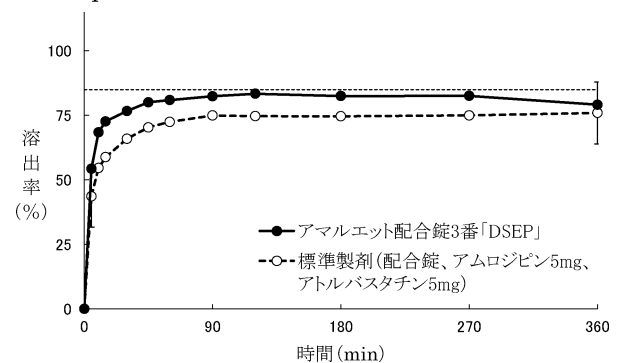


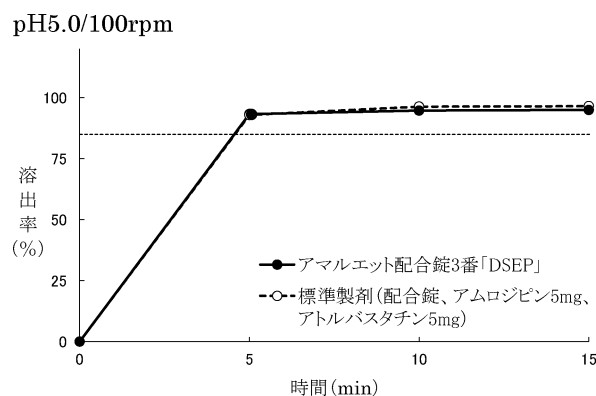
pH6.8/50rpm



f2 関数 < 42

水 /50rpm





2) アトルバスタチン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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：配合錠 (アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 5mg)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。なお、標準製剤の平均溶出率が極大となった30分を最終比較時点とした。

【pH6.8、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

【pH5.0、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

【pH5.0、100rpm】：

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における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。

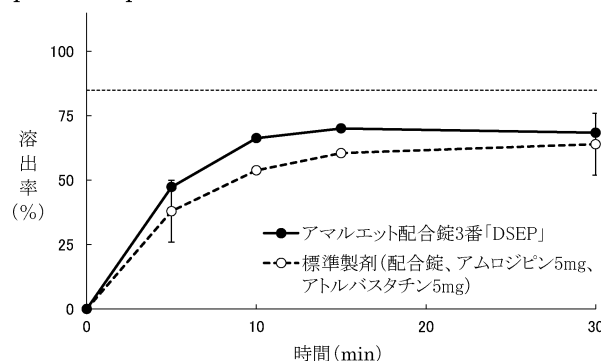
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（アマレット配合錠3番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

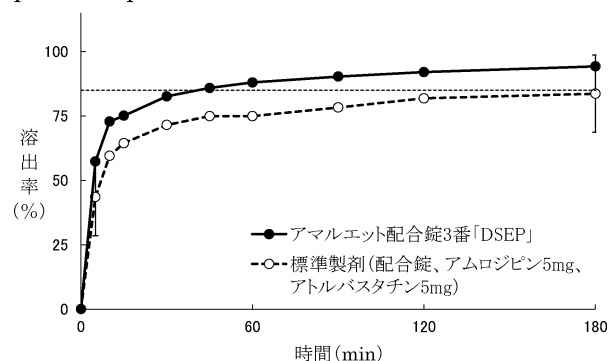
| 試験条件 | | 溶出時間(分) | 平均溶出率(%) | | | 判定 | 判定基準 (アマレット配合錠3番「DSEP」の溶出条件) |
|--------|-------|---------|------------------|----------|--------|---------------|---------------------------------|
| | | | アマレット配合錠3番「DSEP」 | 標準製剤(錠剤) | 差(絶対値) | | |
| 50rpm | pH1.2 | 5 | 47.38 | 37.99 | 9.39 | 適 | ±12%又はf2関数≥46 |
| | | 30 | 68.44 | 63.98 | 4.46 | | |
| | pH5.0 | 5 | 57.31 | 43.53 | 13.78 | 適 | ±15%又はf2関数≥42 |
| | | 180 | 94.24 | 83.63 | 10.61 | | |
| | pH6.8 | 5 | 48.78 | 37.90 | 10.88 | 適 | ±12%又はf2関数≥46 |
| | | 360 | 88.93 | 75.96 | 12.97 | | |
| 水 | 5 | 48.58 | 35.55 | 13.03 | 適 | ±15%又はf2関数≥42 | |
| | 360 | 96.23 | 86.34 | 9.89 | | | |
| 100rpm | pH5.0 | 15 | 95.75 | 93.38 | 2.37 | 適 | ≥85%又は±15% |

(溶出曲線)

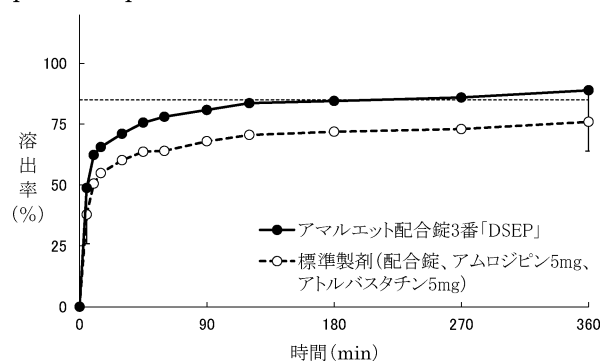
pH1.2/50rpm



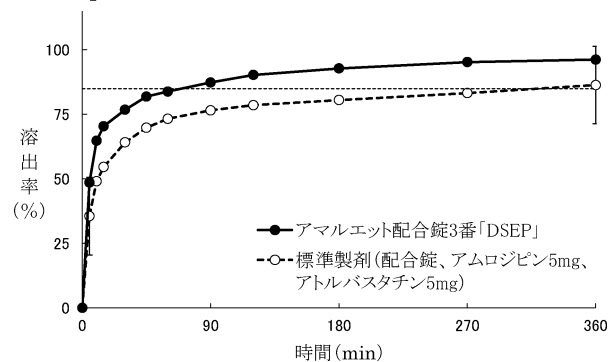
pH5.0/50rpm

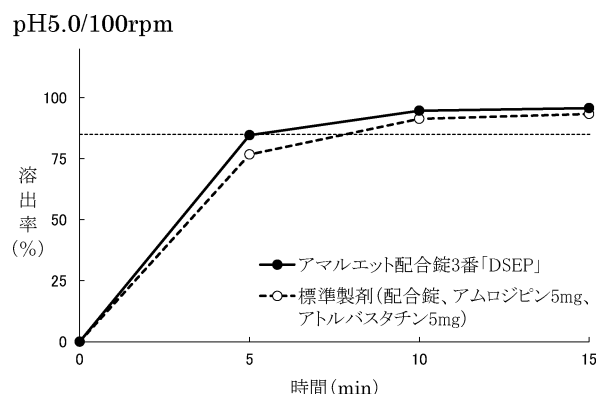


pH6.8/50rpm



水/50rpm





(4) アマレット配合錠 4 番 「DSEP」

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

アマレット配合錠 4 番 「DSEP」 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）」に従い、各有効成分ごとに試験を行った結果、アムロジピンについては規定されたすべての溶出試験条件において判定基準に適合し、アマレット配合錠 4 番 「DSEP」と標準製剤の溶出挙動は類似していることが検証されたが、アトルバスタチンについては、規定された溶出試験条件の中で、pH1.2 (50rpm) において判定基準に適合せず、溶出挙動が類似していることが検証できなかった。

1) アムロジピン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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)

標準製剤：配合錠 (アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 10mg)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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】：

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

【pH6.8、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

【水、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

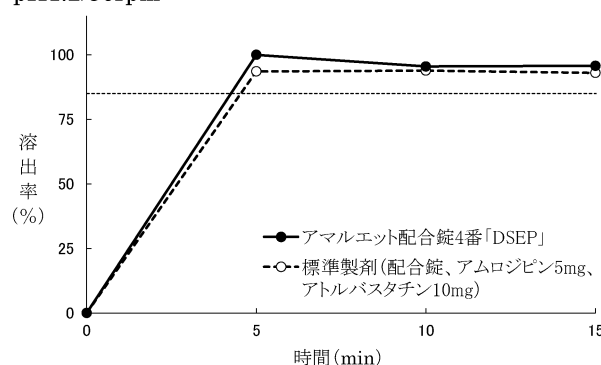
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（アマレット配合錠 4 番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

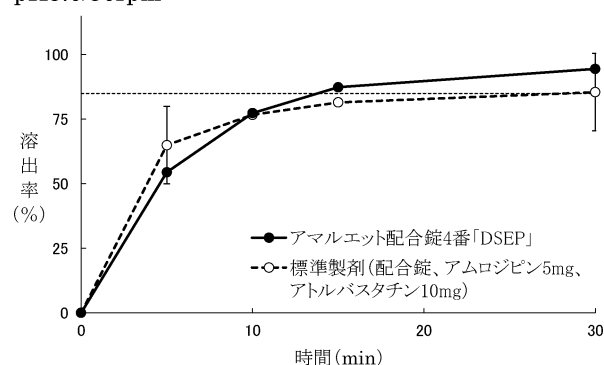
| 試験条件 | | 溶出時間 (分) | 平均溶出率(%) | | | 判定 | 判定基準 (アマレット配合錠 4 番「DSEP」の溶出条件) |
|-------|-------|----------|--------------------|-----------|---------|-------------------------------|-----------------------------------|
| | | | アマレット配合錠 4 番「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤) | 差 (絶対値) | | |
| 50rpm | pH1.2 | 15 | 95.73 | 92.98 | 2.75 | 適 | $\geq 85\%$ 又は $\pm 15\%$ |
| | | 5 | 54.44 | 64.94 | 10.50 | | |
| | pH5.0 | 30 | 94.46 | 85.45 | 9.01 | 適 | $\pm 15\%$ 又は f2 関数 ≥ 42 |
| | | 5 | 44.33 | 52.24 | 7.91 | | |
| | pH6.8 | 360 | 88.57 | 78.01 | 10.56 | 適 | $\pm 12\%$ 又は f2 関数 ≥ 46 |
| | | 5 | 47.82 | 46.28 | 1.54 | | |
| 水 | 90 | 84.89 | 84.76 | 0.13 | 適 | $\pm 15\%$ 又は f2 関数 ≥ 42 | |
| | 5 | 47.82 | 46.28 | 1.54 | | | |

(溶出曲線)

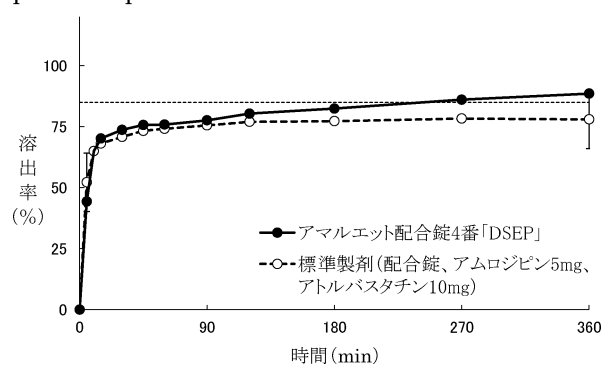
pH1.2/50rpm



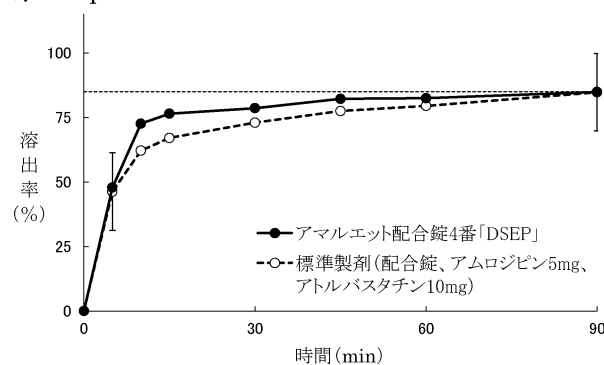
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水 /50rpm



2) アトルバスタチン

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

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

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、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

標準製剤：配合錠 (アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 10mg)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH6.8、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

【pH4.0、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

【pH4.0、100rpm】：

標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

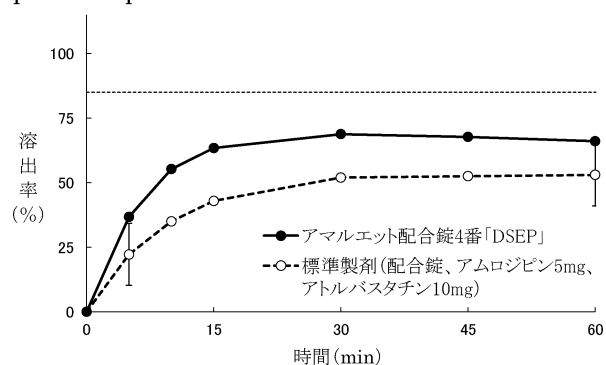
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、1種類の試験液 (pH1.2(50rpm)) において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

溶出挙動における類似性 (アマルエット配合錠4番「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | 溶出時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | | 判定 | 判定基準 (アマルエット配合錠4番「DSEP」の溶出条件) | |
|--------|----------|-------------------|-----------|---------|-------|------|----------------------------------|--------------------|
| | | アマルエット配合錠4番「DSEP」 | 標準製剤 (錠剤) | 差 (絶対値) | f2 関数 | | | |
| 50rpm | pH1.2 | 5 | 36.78 | 22.22 | 14.56 | 37.5 | 不適 | ±12% 又は f2 関数 ≥ 46 |
| | | 60 | 66.06 | 53.03 | 13.03 | | | |
| | pH4.0 | 10 | 59.35 | 48.28 | 11.07 | / | 適 | ±15% 又は f2 関数 ≥ 42 |
| | | 45 | 95.88 | 86.16 | 9.72 | | | |
| | pH6.8 | 5 | 36.52 | 40.54 | 4.02 | 76.2 | 適 | ±12% 又は f2 関数 ≥ 46 |
| | | 360 | 91.23 | 73.88 | 17.35 | | | |
| 水 | 5 | 42.44 | 35.44 | 7.00 | / | 適 | ±15% 又は f2 関数 ≥ 42 | |
| | 60 | 86.08 | 82.22 | 3.86 | | | | |
| 100rpm | pH4.0 | 5 | 63.00 | 50.42 | 12.58 | / | 適 | ±15% 又は f2 関数 ≥ 42 |
| | | 15 | 94.58 | 84.97 | 9.61 | | | |

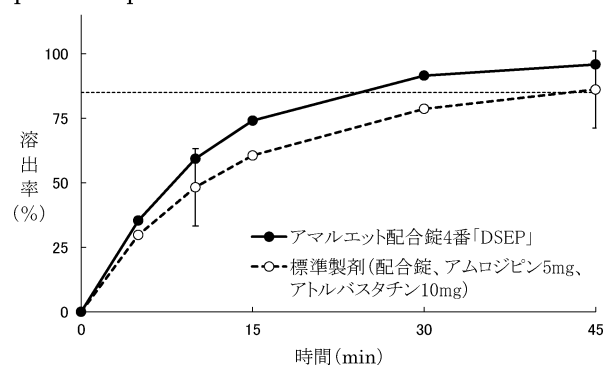
(溶出曲線)

pH1.2/50rpm

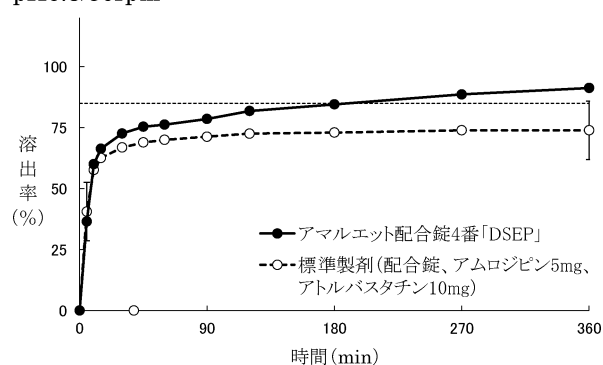


f2 関数 < 46

pH4.0/50rpm

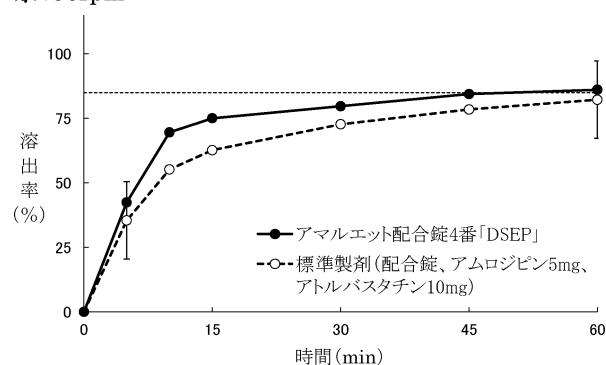


pH6.8/50rpm

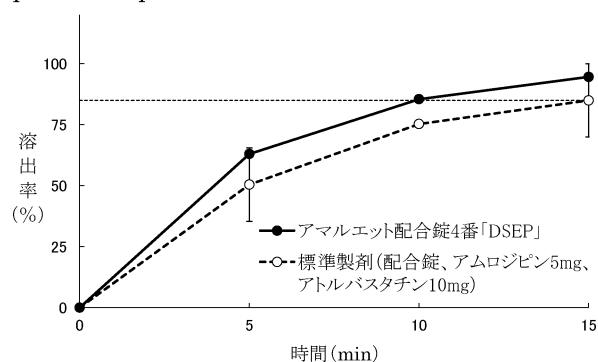


f2 関数 ≥ 42

水 /50rpm



pH4.0/100rpm



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
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

11.力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

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・効果は以下の通りである。

アムロジピン

- ・高血圧症
- ・狭心症

アトルバスタチン

- ・高コレステロール血症
- ・家族性高コレステロール血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

アムロジピン

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

アトルバスタチン

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

2. 用法及び用量

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

アムロジピン

- ・高血圧症

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

- ・狭心症

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

アトルバスタチン

- ・高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

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

- ・家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

(2) 本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は次の4製剤がある。

アマルエット配合錠「DSEP」

1 番：アムロジピン 2.5mg／アトルバスタチン 5mg

2 番：アムロジピン 2.5mg／アトルバスタチン 10mg

3 番：アムロジピン 5mg／アトルバスタチン 5mg

4 番：アムロジピン 5mg／アトルバスタチン 10mg

上記配合用量以外の用量を投与する場合は、個別のアムロジピン製剤又はアトルバスタチン製剤を用いることができるが、それぞれの成分の用法・用量の範囲内で投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

1.4-ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（アゼルニジピン、ベニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等）
HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン等）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

アムロジピン⁴⁾

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⁵⁾

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⁶⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

| 薬剤名 | T _{max} | |
|--------------------|------------------|----------------|
| | アムロジピン | アトルバスタチン |
| アマレット配合錠 1 番「DSEP」 | 該当資料なし | 該当資料なし |
| アマレット配合錠 2 番「DSEP」 | 該当資料なし | 該当資料なし |
| アマレット配合錠 3 番「DSEP」 | 6.73 時間 (n=30) | 0.80 時間 (n=30) |
| アマレット配合錠 4 番「DSEP」 | 6.33 時間 (n=30) | 1.14 時間 (n=30) |

(3)臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

1) アマレット配合錠 1 番「DSEP」³⁾

アマレット配合錠 1 番「DSEP」は「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、アマレット配合錠 3 番「DSEP」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。

「IV.7.(1)溶出挙動における類似性 1)」の項を参照

2) アマレット配合錠 2 番「DSEP」³⁾

アマレット配合錠 2 番「DSEP」は「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、アマレット配合錠 4 番「DSEP」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。

「IV.7.(1)溶出挙動における類似性 2)」の項を参照

3) アマレット配合錠 3 番「DSEP」⁶⁾

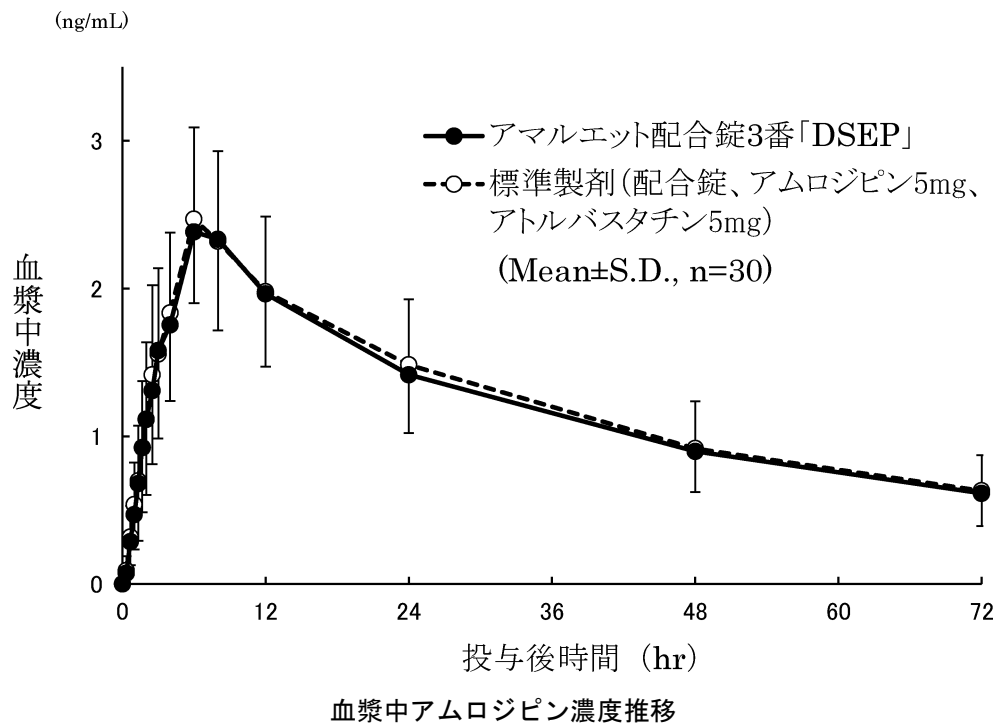
アマレット配合錠 3 番「DSEP」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg、アトルバスタチンとして 5mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体（アムロジピン及びアトルバスタチン）濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、アムロジピン濃度及びアトルバスタチン濃度はいずれも log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

i) 血漿中アムロジピン濃度推移

薬物動態パラメータ

| | AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| アマレット配合錠 3 番「DSEP」 | 87.63±23.44 | 2.46±0.53 | 6.73±0.98 | 38.9±8.5 |
| 標準製剤(配合錠、アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 5mg) | 89.97±25.66 | 2.51±0.62 | 6.53±1.04 | 38.1±7.5 |

(Mean±S.D., n=30)

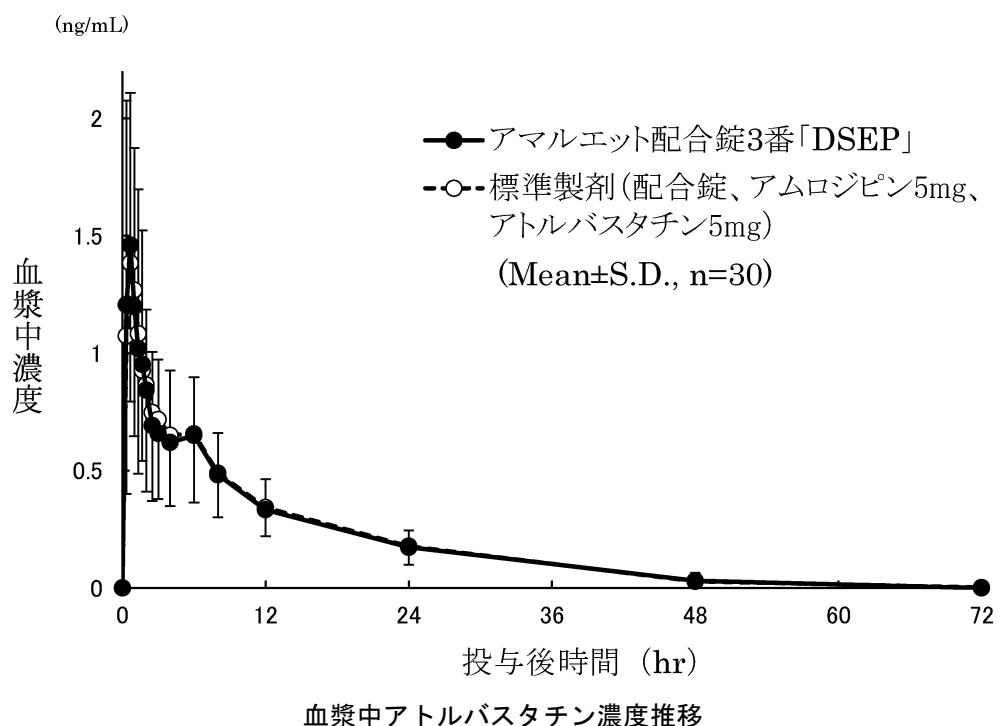


ii) 血漿中アトルバスタチン濃度推移

薬物動態パラメータ

| | AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| アマルエット配合錠 3 番 「DSEP」 | 13.33±4.97 | 1.75±0.82 | 0.80±0.48 | 12.0±2.9 |
| 標準製剤(配合錠、アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 5mg) | 13.57±4.57 | 1.69±0.66 | 0.91±0.89 | 12.0±3.6 |

(Mean±S.D., n=30)



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、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) アマルエット配合錠 4 番「DSEP」⁶⁾

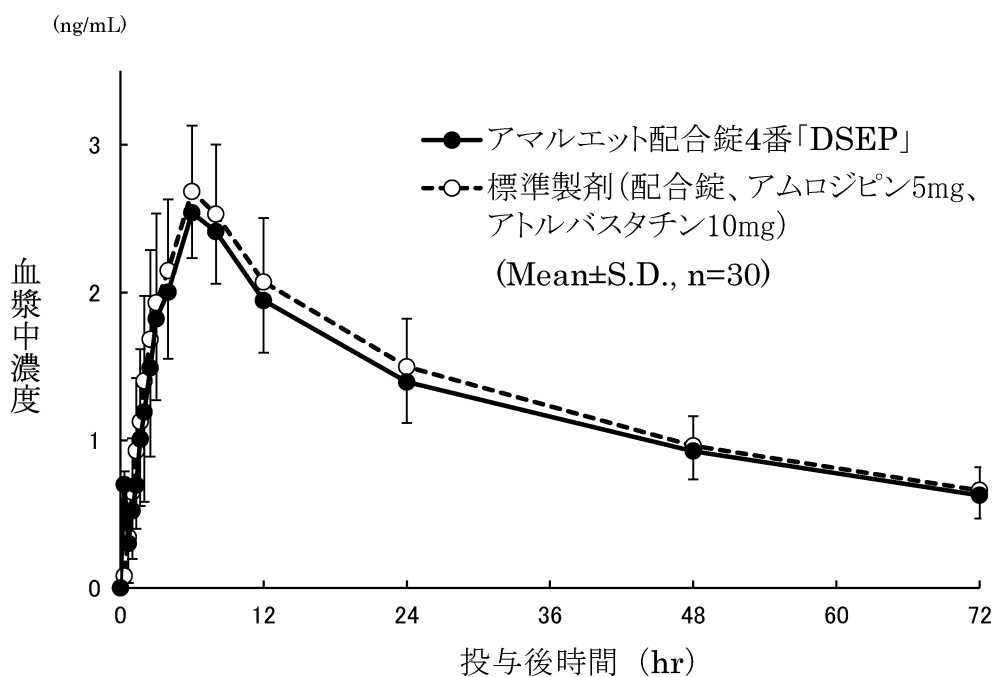
アマルエット配合錠 4 番「DSEP」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アムロジピンとして 5mg、アトルバスタチンとして 10mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体（アムロジピン及びアトルバスタチン）濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、アムロジピン濃度及びアトルバスタチン濃度はいずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

i) 血漿中アムロジピン濃度推移

薬物動態パラメータ

| | AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| アマルエット配合錠 4 番「DSEP」 | 89.23±15.07 | 2.61±0.33 | 6.33±1.37 | 43.0±11.6 |
| 標準製剤(配合錠、アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 10mg) | 94.64±17.30 | 2.75±0.46 | 6.27±1.34 | 41.1± 8.1 |

(Mean±S.D., n=30)



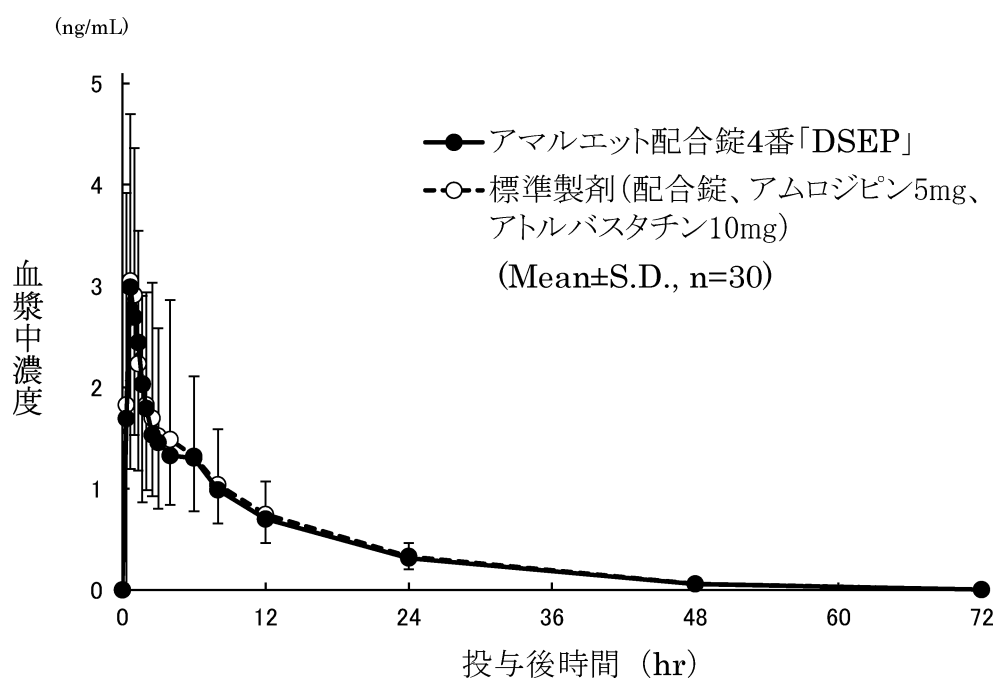
血漿中アムロジピン濃度推移

ii) 血漿中アトルバスタチン濃度推移

薬物動態パラメータ

| | AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| アマルエット配合錠 4 番「DSEP」 | 26.84± 7.74 | 4.20±1.42 | 1.41±0.69 | 10.8±2.3 |
| 標準製剤(配合錠、アムロジピン 5mg、アトルバスタチン 10mg) | 28.19±11.99 | 4.37±2.01 | 1.13±0.88 | 10.8±2.4 |

(Mean±S.D., n=30)



血漿中アトルバスタチン濃度推移

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、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数⁶⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

| 薬剤名 | Kel (hr ⁻¹) | |
|-------------------|-------------------------|----------------------|
| | アムロジピン | アトルバスタチン |
| アマルエット配合錠1番「DSEP」 | 該当資料なし | 該当資料なし |
| アマルエット配合錠2番「DSEP」 | 該当資料なし | 該当資料なし |
| アマルエット配合錠3番「DSEP」 | 0.0185±0.0033 (n=30) | 0.0611±0.0160 (n=30) |
| アマルエット配合錠4番「DSEP」 | 0.0171±0.0040 (n=30) | 0.0676±0.0163 (n=30) |

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

アムロジピン

該当資料なし

アトルバスタチン⁵⁾

95.6%～99.0%以上

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

<参考>

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

アムロジピン⁴⁾

本剤は主として肝で代謝される。

アトルバスタチン⁵⁾

代謝部位：肝臓

代謝経路：健康成人に本薬 10 及び 40mg を単回経口投与したとき、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) が確認され、血漿中主活性代謝物は M-2 であった。胆汁中には、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。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。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

アムロジピン⁴⁾

本剤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。

アトルバスタチン⁵⁾

主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。

(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

アムロジピン

該当資料なし

アトルバスタチン⁵⁾

血漿中主活性代謝物は M-2 であった。

(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

アムロジピン

該当資料なし

アトルバスタチン⁵⁾

健康成人に¹⁴C-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きわめて低く (<2%)、ふん中に未変化体、M-1 及びM-2 がそれぞれふん中放射能の 8.3%、11.7%及び 18.2%排泄された。更に、¹⁴C-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。

(2)排泄率

アムロジピン⁴⁾

尿中未変化体排泄率は 8%である。

アトルバスタチン

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

アムロジピン

該当資料なし

アトルバスタチン

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

アムロジピン⁴⁾

本剤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。

アトルバスタチン

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

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。〔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〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

アムロジピン

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

アトルバスタチン

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

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

5. 慎重投与内容とその理由

1. 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

2. 重要な基本的注意

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

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) 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）
- (4) 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

3. 相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。またアムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与していると考えられている。

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用

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

(2)原則併用禁忌（原則として併用しないこと）

アトルバスタチン

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

| 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 | 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。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）の上昇、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。 | 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 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 |

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

(3) 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 |

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 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等 | 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 | 機序：フィブラート系薬剤又はニコチン酸製剤と 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 _{0-24h} が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。 | 機序：1)シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2)シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、3)シクロスポリンによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害 |
| アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン | 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 | 機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 危険因子：腎機能障害 |
| クラリスロマイシン | アトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇（C _{max} ：+55.9%、AUC _{0-Tlast} ：+81.8%）がみられた。 | 機序：クラリスロマイシンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 |
| HIV プロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル等 | メシル酸ネルフィナビルとの併用によりアトルバスタチンの AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。 | 機序：これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。 |

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| グラゾプレビル | グラゾプレビルとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した（ C_{max} ：5.66倍、 $AUC_{0-\infty}$ ：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及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が考えられている。 |
| グレープフルーツジュース | グレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、本剤の AUC_{0-72hr} 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 | 本剤の血漿中薬物濃度が低下した（ C_{max} ：-12%、 AUC_{0-24hr} ：-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 時間後に本剤を投与したところ本剤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 | 本剤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。 |
| ジゴキシシン | 定常状態において血漿中ジゴキシシン濃度が上昇する（本剤 10mg 投与で C_{max} ：+9.9%、 AUC_{0-24hr} ：+3.6%、 CLr ：129→128mL/min、80mg 投与で C_{max} ：+20.0%、 AUC_{0-24hr} ：+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：本剤によるジゴキシシンの P-糖蛋白質を介した排出の抑制が示唆されている。 |
| 経口避妊薬 ノルエチンドロン - エチニルエストラジオール | ノルエチンドロン（ C_{max} ：+24%、 AUC_{0-24hr} ：+28%）及びエチニルエストラジオール（ C_{max} ：+30%、 AUC_{0-24hr} ：+19%）の血漿中濃度の上昇が認められた。 | 機序：本剤によるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。 |

8. 副作用

(1) 副作用の概要

| |
|--|
| <p>4. 副作用</p> <p>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。</p> |
|--|

(2) 重大な副作用と初期症状

| |
|---|
| <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>アムロジピン</p> <p>1) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> |
|---|

- 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、適切な処置を行なうこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全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、急性腎不全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

4. 副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 |
|--------------------|---|
| 過敏症 ^{注1)} | そう痒、光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫 |
| 皮膚 | 脱毛、帯状疱疹、発赤、皮膚変色、皮膚乾燥、皮膚亀裂、多汗、爪の障害 |
| 血液 | 好酸球増加、血小板減少、白血球減少、白血球増加、貧血、紫斑 |
| 肝臓 | 肝機能障害、ALP 上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、黄疸、腹水 |
| 消化器 | 歯肉障害、腭炎、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃不快感、腹部膨満、過敏性腸症候群、嘔気・嘔吐、便秘、口内炎、舌痛、舌炎、舌のしびれ、口のしびれ、口唇炎、口渇、（連用により）歯肉肥厚 ^{注1)} 、消化不良、アミラーゼ上昇、食欲不振、腹痛、下痢・軟便、排便回数増加、胃腸炎 |
| 呼吸器 | 咳、呼吸困難、咽頭不快感、肺炎、鼻炎、鼻出血 |
| 筋骨格系 | 筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中ミオグロビン上昇、無力症、筋痙攣、筋緊張亢進、筋炎、関節痛、背部痛、腱炎、腱痛 |
| 感覚器 | 視力異常、霧視、耳鳴、味覚異常 |
| 精神神経系 | 頭痛、眩暈・ふらつき、片頭痛、不眠症、振戦、眠気、気分動揺、末梢神経障害、健忘症、抑うつ、悪夢、錐体外路症状 |
| 内分泌 | 甲状腺腫、テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下、女性化乳房 |
| 代謝異常 | 血清コレステロール上昇、HbA _{1c} 上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、低血糖症、血清鉄低下 |
| 循環器系 | 動悸、浮腫 ^{注2)} 、ほてり（熱感、顔面潮紅等）、期外収縮、血圧上昇、洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、頻脈、徐脈、血圧低下、失神 |
| 腎臓・泌尿器 | BUN 上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム増加、血中カリウム減少、頻尿・夜間頻尿、排尿困難、勃起障害、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性 |
| その他 | 脳梗塞、全身倦怠感、脱力感、疲労、しびれ、発熱、体重増加、体重減少、疼痛、異常感覚、胸痛、着色尿 |

注 1) 発現した場合には投与を中止すること

注 2) アムロジピン 10mg への増量により高頻度に認められた

(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

【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

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

アトルバスタチン

- 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。
- 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。

4. 副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 |
|--------------------|-------------------------------|
| 過敏症 ^{注1)} | そう痒、光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫 |

注1) 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

5. 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

6. 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 カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔アムロジピンはヒト母乳中に移行することが報告されている⁷⁾。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

7. 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

8. 過量投与

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

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

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

14. 適用上の注意

9. 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

10. 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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（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

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取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）

患者向け医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

アマルエット配合錠 1 番「DSEP」：（PTP） 100 錠

アマルエット配合錠 2 番「DSEP」：（PTP） 100 錠

アマルエット配合錠 3 番「DSEP」：（PTP） 100 錠

500 錠

アマルエット配合錠 4 番「DSEP」：（PTP） 100 錠

500 錠

7. 容器の材質

P T P 包装：ポリプロピレンフィルム、アルミ箔

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

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

同効薬：アムロジピン：アゼルニジピン、ベニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン 等

アトルバスタチン：プラバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン 等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|---------------------|-----------------|------------------|
| アマルエット配合錠 1 番「DSEP」 | 2015 年 8 月 17 日 | 22700AMX00750000 |
| アマルエット配合錠 2 番「DSEP」 | 2015 年 8 月 17 日 | 22700AMX00751000 |
| アマルエット配合錠 3 番「DSEP」 | 2015 年 8 月 17 日 | 22700AMX00752000 |
| アマルエット配合錠 4 番「DSEP」 | 2015 年 8 月 17 日 | 22700AMX00753000 |

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT（9 桁）番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|---------------------|------------|-----------------------|-----------|
| アマルエット配合錠 1 番「DSEP」 | 124530101 | 2190101F1039 | 622453001 |
| アマルエット配合錠 2 番「DSEP」 | 124531801 | 2190102F1033 | 622453101 |
| アマルエット配合錠 3 番「DSEP」 | 124532501 | 2190103F1038 | 622453201 |
| アマルエット配合錠 4 番「DSEP」 | 124533201 | 2190104F1032 | 622453301 |

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2007;27:167
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C284-289
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C168-174
- 6) 社内資料 (生物学的同等性)
- 7) Naito T,et al. : J Hum Lact.2015;31(2):301-306

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601