

## 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配合錠

アマルエット<sup>®</sup> 配合錠1番「サワイ」アマルエット<sup>®</sup> 配合錠2番「サワイ」アマルエット<sup>®</sup> 配合錠3番「サワイ」アマルエット<sup>®</sup> 配合錠4番「サワイ」AMALUET<sup>®</sup> Combination Tablets [SAWAI]

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 <sup>注)</sup> 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(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)含有 配合錠2番：1錠中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)含有 配合錠3番：1錠中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)含有 配合錠4番：1錠中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)含有
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 薬価基準収載年月日 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：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： <a href="https://med.sawai.co.jp/">https://med.sawai.co.jp/</a>

本IFは2023年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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て、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	38
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	38
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	40
1. 販売名	3	8. 副作用	44
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	46
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	46
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	46
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	47
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	47
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	48
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	48
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	48
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	48
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	48
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	48
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	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	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	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	49
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	49
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	49
10. 容器・包装	22	12. 投薬期間制限に関する情報	49
11. 別途提供される資材類	23	13. 各種コード	49
12. その他	23	14. 保険給付上の注意	49
V. 治療に関する項目	24	XI. 文献	50
1. 効能又は効果	24	1. 引用文献	50
2. 効能又は効果に関連する注意	24	2. その他の参考文献	52
3. 用法及び用量	25	XII. 参考資料	53
4. 用法及び用量に関連する注意	25	1. 主な外国での発売状況	53
5. 臨床成績	25	2. 海外における臨床支援情報	53
VI. 薬効薬理に関する項目	29	XIII. 備考	54
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29	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	54
2. 薬理作用	29	2. その他の関連資料	54
VII. 薬物動態に関する項目	31		
1. 血中濃度の推移	31		
2. 薬物速度論的パラメータ	34		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	35		
4. 吸収	35		
5. 分布	35		
6. 代謝	36		
7. 排泄	36		
8. トランスポーターに関する情報	37		
9. 透析等による除去率	37		
10. 特定の背景を有する患者	37		
11. その他	37		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

アマレット配合錠 1 番/配合錠 2 番/配合錠 3 番/配合錠 4 番「サワイ」は、日局アムロジピンベシル酸塩及び日局アトルバスタチンカルシウム水和物を含有する持続性Ca拮抗薬/HMG-CoA還元酵素阻害剤である。

本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は、高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者に使用する。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号(平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一部改正)
承認	2015年8月
上市	2015年12月

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤の用法は、「1日1回投与」である。(V. -3. 参照)
- 2) 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<sup>2+</sup>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。(VI. -2. 参照)<sup>1)</sup>
- 3) 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。(VI. -2. 参照)<sup>2)</sup>
- 4) 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、重症筋無力症が報告されている。(VIII. -8. 参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- 1) 錠剤片面に、製品名「アマレット」と規格を印字している。(IV. -1. 参照)
- 2) 円形錠は、規格ごとに色調を変えている。[配合錠 1 番/配合錠 2 番/配合錠 3 番](IV. -1. 参照)
- 3) 錠剤が見えるPTPシートを採用している。
- 4) 個装箱はSカード仕様(1枚の切り取り両面カード)で、使用期限の管理あるいは調剤棚カードとして利用可能である。(表面: 製造番号、使用期限、変動情報付GS 1コード、裏面: 製品名、配合成分・含量)

I. 概要に関する項目

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

(2025年2月3日時点)

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「サワイ」  
 アマルエット配合錠 2 番「サワイ」  
 アマルエット配合錠 3 番「サワイ」  
 アマルエット配合錠 4 番「サワイ」

#### 2) 洋名

AMALUET Combination Tablets [サワイ]

#### 3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

### 2. 一般名 .....

#### 1) 和名(命名法)

アムロジピンベシル酸塩(JAN)  
 アトルバスタチンカルシウム水和物(JAN)

#### 2) 洋名(命名法)

アムロジピンベシル酸塩  
 Amlodipine Besilate(JAN)  
 Amlodipine(INN)  
 アトルバスタチンカルシウム水和物  
 Atorvastatin Calcium Hydrate(JAN)  
 Atorvastatin(INN)

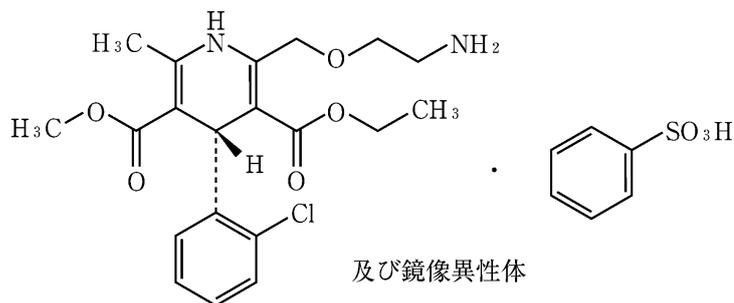
#### 3) ステム(stem)

アムロジピンベシル酸塩  
 -dipine(x) : calcium channel blockers, nifedipine derivatives  
 アトルバスタチンカルシウム水和物  
 -vastatin : antihyperlipidaemic substances, HMG CoA reductase inhibitors

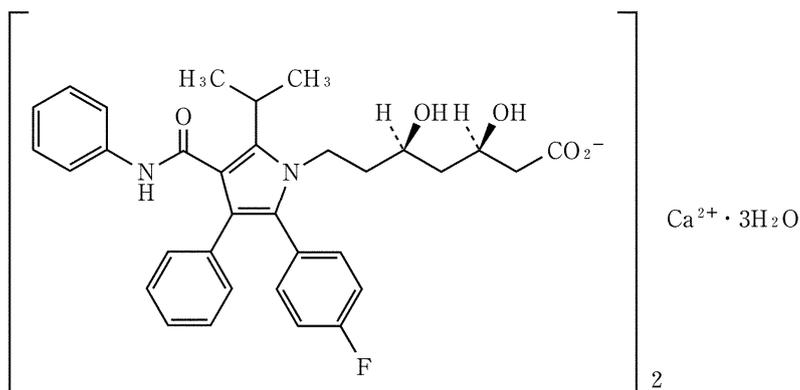
## II. 名称に関する項目

### 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： $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$

分子量：567.05

アトルバスタチンカルシウム水和物

分子式： $\text{C}_{66}\text{H}_{68}\text{CaF}_2\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

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 (IUPAC)

アトルバスタチンカルシウム水和物

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

## 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。

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℃)<sup>3)</sup> : 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

アムロジピンベシル酸塩

水分 : 0.5%以下(1g、容量滴定法、直接滴定)

アトルバスタチンカルシウム水和物

水分 : 3.5～5.5%(50mg、電量滴定法)

#### 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

pKa : 8.85(25℃、アミノ基、滴定法)<sup>3)</sup>

アトルバスタチンカルシウム水和物

pKa : 4.2<sup>4)</sup>

#### 6) 分配係数

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 7) その他の主な示性値

アムロジピンベシル酸塩

旋光性：メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

アトルバスタチンカルシウム水和物

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

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

アムロジピンベシル酸塩

水<sup>3)</sup>：37℃、26時間は安定である。

液性(pH)<sup>3)</sup>：pH1.2、37℃、6時間で約5%分解する。

pH4.0、37℃、26時間で約3%分解する。

pH6.8、37℃、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

光によって徐々に黄白色となる。

保存条件：遮光して保存する。

#### 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」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法

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

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法

3) カルシウム塩の定性反応

##### <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」の定量法に準ずる。(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

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

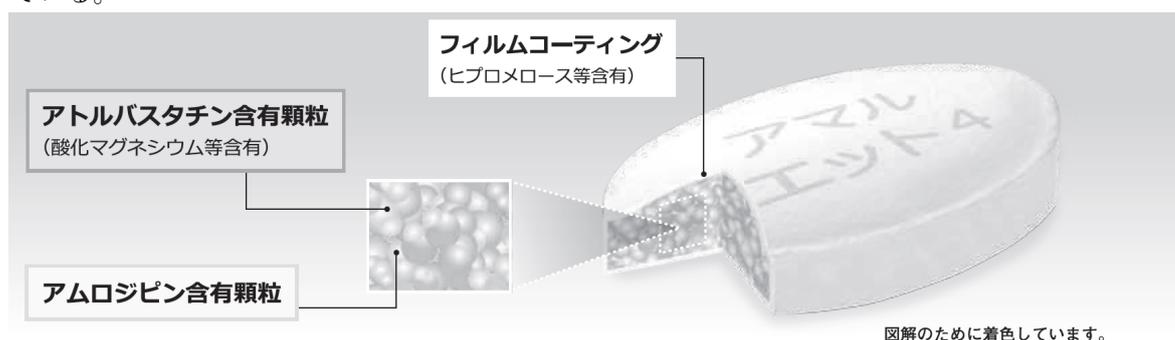
## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## 1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

アマルエット配合錠「サワイ」は、アトルバスタチン含有顆粒及びアムロジピン含有顆粒の2顆粒からなる配合錠であり、これら2顆粒を圧縮形成した素錠部にフィルムコーティングを施している。



図解のために着色しています。

透明 PTP シートを採用するため、添加物の選択・配合量について幾多の処方検討を重ねました。

(イメージ)

## 2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
アマルエット配合錠 1番「サワイ」	アマル エット1 5.6	○ 約72	○ 2.7	黄色
アマルエット配合錠 2番「サワイ」	アマル エット2 6.6	○ 約103	○ 2.9	白色
アマルエット配合錠 3番「サワイ」	アマル エット3 5.6	○ 約72	○ 2.7	うすい紅色
アマルエット配合錠 4番「サワイ」	アマル エット4 8.6×4.9	○ 約103	○ 3.0	白色

## 3) 識別コード

## ●アマルエット配合錠1番「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)

表示内容：アマルエット 1

IV. 製剤に関する項目

●アマルエット配合錠2番「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)

表示内容：アマルエット 2

●アマルエット配合錠3番「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)

表示内容：アマルエット 3

●アマルエット配合錠4番「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)

表示内容：アマルエット 4

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	アマルエット 配合錠1番 「サワイ」	アマルエット 配合錠2番 「サワイ」	アマルエット 配合錠3番 「サワイ」	アマルエット 配合錠4番 「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局アムロジピンベシル酸塩 (アムロジピンとして)			
	3.47mg (2.5mg)		6.94mg (5mg)	
	日局アトルバスタチンカルシウム水和物 (アトルバスタチンとして)			
	5.425mg (5mg)	10.85mg (10mg)	5.425mg (5mg)	10.85mg (10mg)
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、酸化Mg、ステアリン酸Mg、タルク、炭酸Ca、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポリソルベート80、D-マンニトール			
	三二酸化鉄	—	三二酸化鉄	—

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

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 .....  
該当資料なし

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「サワイ」

1)長期保存試験<sup>5)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。  
その結果、規格に適合した。

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

		イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状		黄色のフィルムコーティング錠	同左
純度試験		規格に適合	同左
溶出試験		規格に適合	同左
定量試験 ※	アムロジピン ベシル酸塩	99.4	99.0
	アトルバスタチン カルシウム水和物	99.4	97.8

※：表示量に対する含有率(%)

ロット数：3，繰り返し回数：3

2)無包装下の安定性試験<sup>6)</sup>

掲載準備中

3)PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験<sup>7)</sup>

掲載準備中

●アマルエット配合錠2番「サワイ」

1)長期保存試験<sup>8)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。  
その結果、規格に適合した。

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

		イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
純度試験		規格に適合	同左
溶出試験		規格に適合	同左
定量試験 ※	アムロジピン ベシル酸塩	98.8	97.8
	アトルバスタチン カルシウム水和物	102.0	100.3

※：表示量に対する含有率(%)

ロット数：3，繰り返し回数：3

IV. 製剤に関する項目

2) 無包装下の安定性試験<sup>9)</sup>

掲載準備中

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験<sup>10)</sup>

掲載準備中

●アマルエット配合錠3番「サワイ」

1) 長期保存試験<sup>11)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。  
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

		イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状		うすい紅色のフィルムコーティング錠	同左
純度試験		規格に適合	同左
溶出試験		規格に適合	同左
定量試験※	アムロジピン ベシル酸塩	101.0	99.7
	アトルバスタチン カルシウム水和物	100.4	99.5

※：表示量に対する含有率(%)

ロット数：3，繰り返し回数：3

2) 無包装下の安定性試験<sup>12)</sup>

掲載準備中

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験<sup>13)</sup>

掲載準備中

●アマルエット配合錠4番「サワイ」

1) 長期保存試験<sup>14)</sup>

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。  
その結果、規格に適合した。

PTP： [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔  
[ピロー]アルミ袋、乾燥剤

		イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状		白色のフィルムコーティング錠	同左
純度試験		規格に適合	同左
溶出試験		規格に適合	同左
定量試験※	アムロジピン ベシル酸塩	98.7	97.3
	アトルバスタチン カルシウム水和物	99.4	99.4

※：表示量に対する含有率(%)

ロット数：3，繰り返し回数：3

2) 無包装下の安定性試験<sup>15)</sup>

掲載準備中

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験<sup>16)</sup>

掲載準備中

## 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(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

&lt;溶出挙動における同等性及び類似性&gt;

●アマルエット配合錠1番「サワイ」<sup>17)</sup>

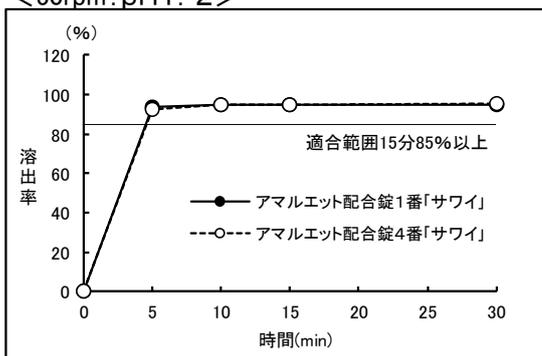
通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号		
試験条件	パドル法	アムロジピンベシル酸塩	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、 100rpm(pH6.8)
		アトルバスタチン カルシウム水和物	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、 100rpm(pH4.0)
試験回数	12ベッセル		
試験製剤	アマルエット配合錠1番「サワイ」		
標準製剤	アマルエット配合錠4番「サワイ」		
結果及び考察	<p><b>アムロジピンベシル酸塩</b></p> <p>&lt;50rpm : pH1.2&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : pH5.0&gt; f2関数の値が50以上であった。 最終比較時点(240分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : pH6.8&gt; 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(360分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt; f2関数の値が50以上であった。 最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p>		

IV. 製剤に関する項目

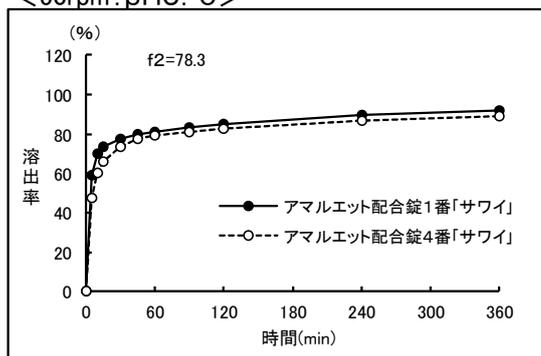
<p>結果及び考察</p>	<p>&lt;100rpm : pH6.8&gt;          両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。          最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><b>アトルバスタチンカルシウム水和物</b></p> <p>&lt;50rpm : pH1.2&gt;          標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。          最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : pH4.0&gt;          標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。          最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : pH6.8&gt;          標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。          最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt;          標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。          最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;100rpm : pH4.0&gt;          標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。          最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。          本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>
---------------	--

アムロジピンベシル酸塩

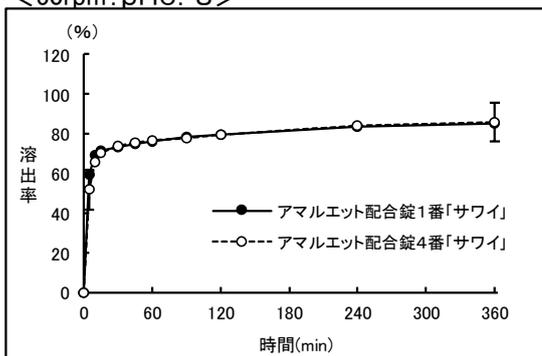
<50rpm:pH1. 2>



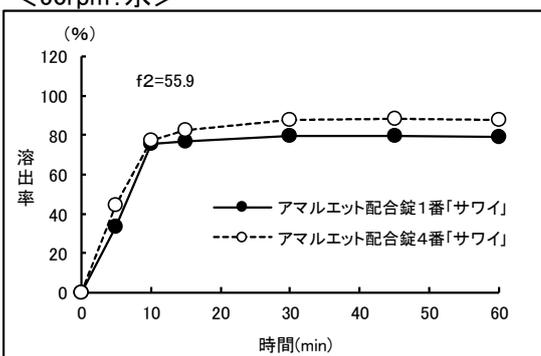
<50rpm:pH5. 0>



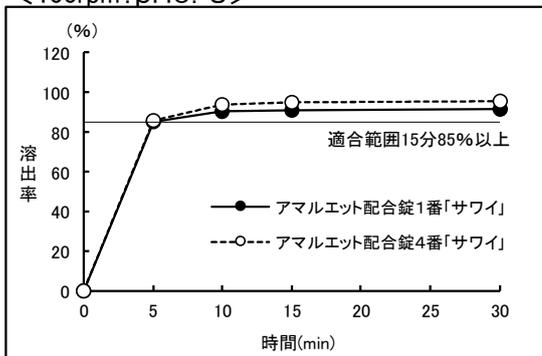
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



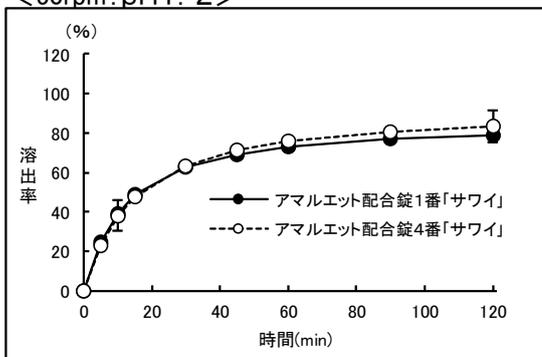
<100rpm:pH6. 8>



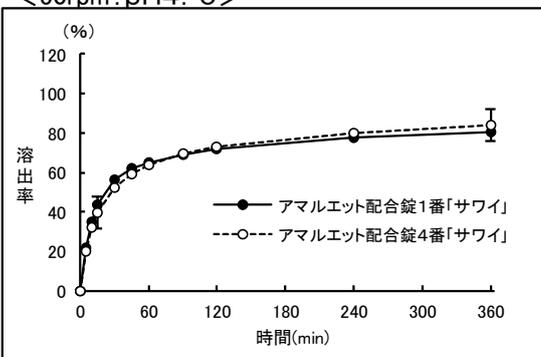
( [ ] : 判定基準の適合範囲)

アトルバスタチンカルシウム水和物

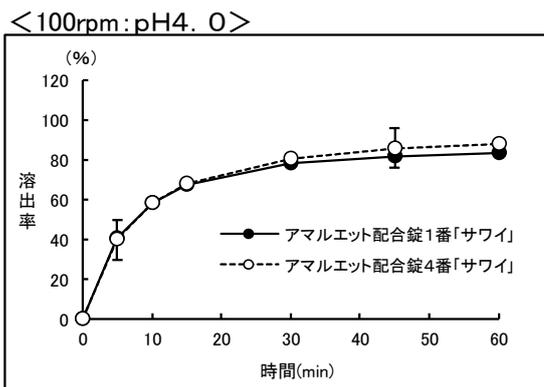
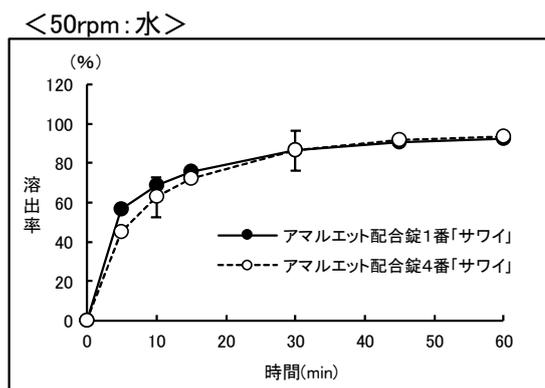
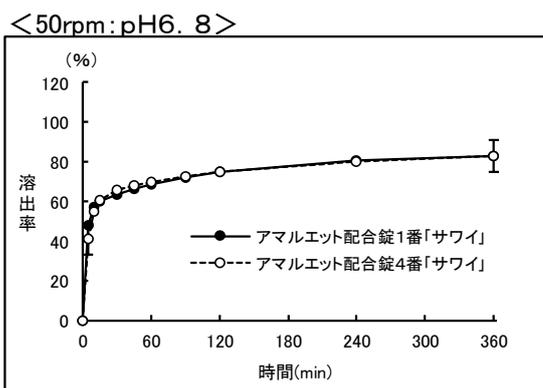
<50rpm:pH1. 2>



<50rpm:pH4. 0>



IV. 製剤に関する項目



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

●アマルエット配合錠2番「サワイ」<sup>18)</sup>

通知等	「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 「経口固形製剤の処方変更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		
試験条件	パドル法	アムロジピンベシル酸塩	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、 100rpm (pH6.8)
		アトルバスタチン カルシウム水和物	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)、 100rpm (pH4.0)
試験回数	12ベッセル		
試験製剤	アマルエット配合錠2番「サワイ」		
標準製剤	アマルエット配合錠4番「サワイ」		
結果及び考察	<p><b>アムロジピンベシル酸塩</b></p> <p>&lt;50rpm: pH1.2&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm: pH5.0&gt; 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(240分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(240分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p>		

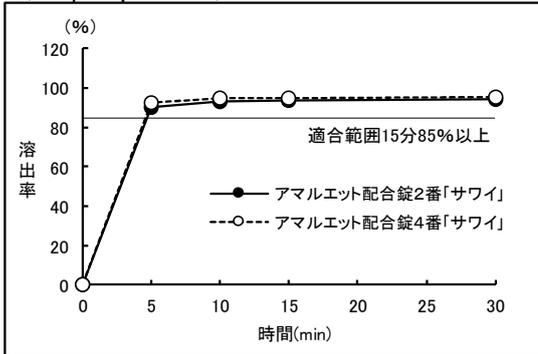
結果及び考察	<p>&lt;50rpm : pH6.8&gt;  標準製剤の平均溶出率が40% (5分)及び85% (360分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。  最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt;  標準製剤の平均溶出率が60% (5分)及び85% (30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。  最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;100rpm : pH6.8&gt;  両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。  最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p><b>アトルバスタチンカルシウム水和物</b></p> <p>&lt;50rpm : pH1.2&gt;  標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。  最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : pH4.0&gt;  標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。  最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : pH6.8&gt;  f2関数の値が55以上であった。  最終比較時点(60分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt;  f2関数の値が50以上であった。  最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p>
--------	--

IV. 製剤に関する項目

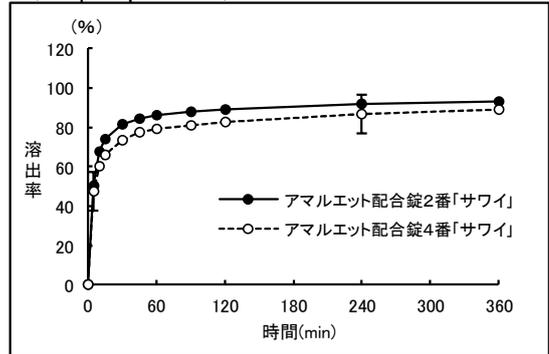
結果及び考察	<p>&lt;100rpm : pH4.0&gt;                  標準製剤の平均溶出率が40% (5分)及び85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。                  最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。                  本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>
--------	--

アムロジピンベシル酸塩

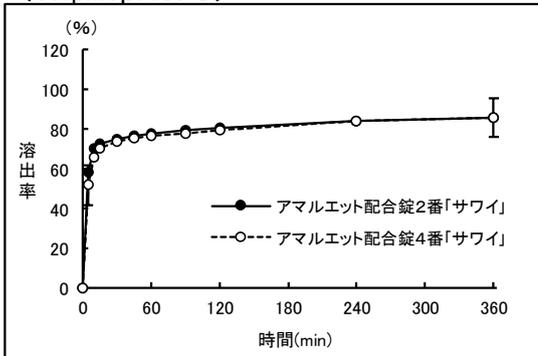
<50rpm:pH1.2>



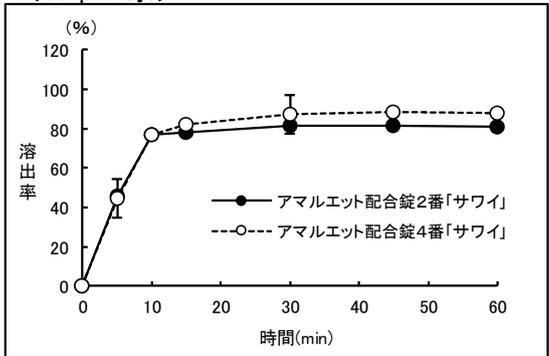
<50rpm:pH5.0>



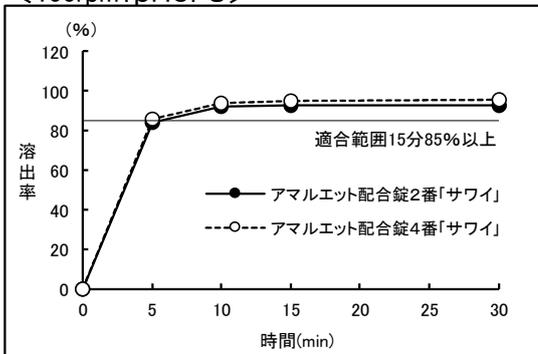
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



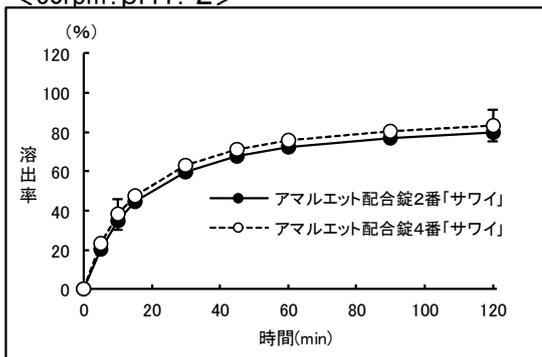
<100rpm:pH6.8>



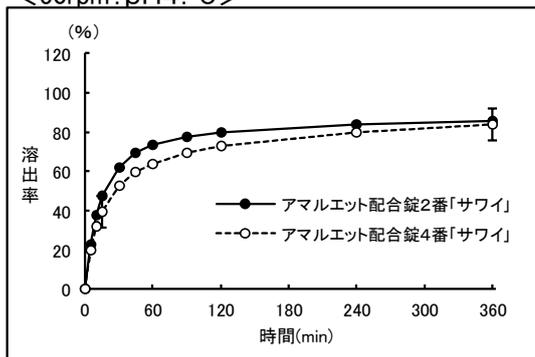
( [ ] : 判定基準の適合範囲)

アトルバスタチンカルシウム水和物

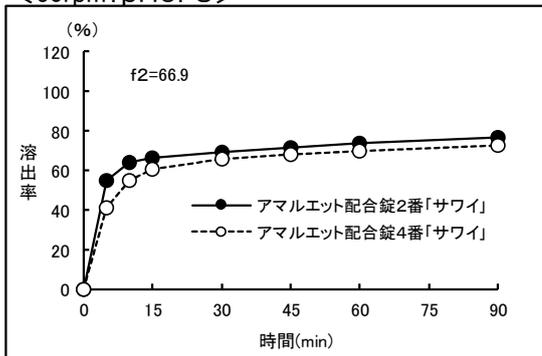
<50rpm:pH1.2>



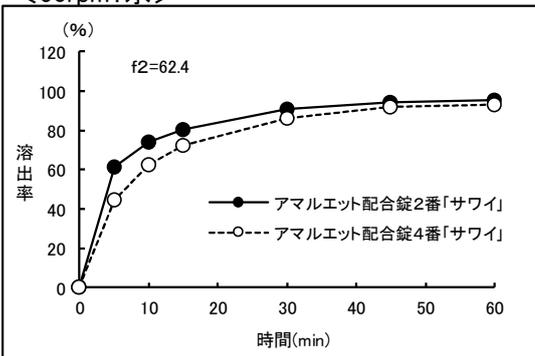
<50rpm:pH4.0>



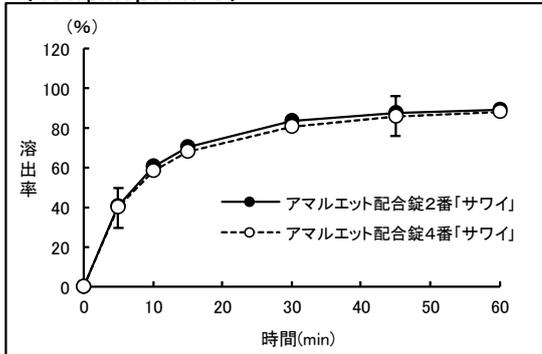
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4.0>



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

●アマルエット配合錠3番「サワイ」<sup>19)</sup>

通知等	「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 「経口固形製剤の処方変更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		
試験条件	パドル法	アムロジピンベシル酸塩	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、 100rpm (pH6.8)
		アトルバスタチン カルシウム水和物	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)、 100rpm (pH4.0)
試験回数	12ベッセル		
試験製剤	アマルエット配合錠3番「サワイ」		
標準製剤	アマルエット配合錠4番「サワイ」		

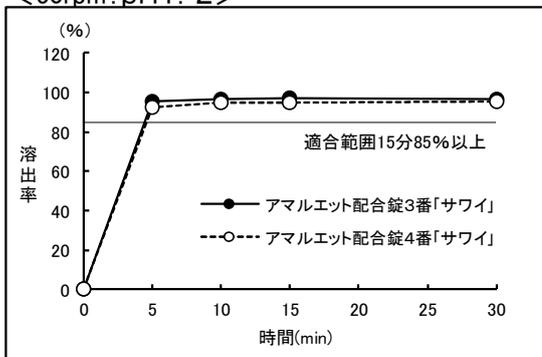
IV. 製剤に関する項目

<p>結果及び考察</p>	<p><b>アムロジピンベシル酸塩</b>          &lt;50rpm : pH1. 2&gt;          両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。          最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。          &lt;50rpm : pH5. 0&gt;          標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(240分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。          最終比較時点(240分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。          &lt;50rpm : pH6. 8&gt;          標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(360分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。          最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。          &lt;50rpm : 水&gt;          f 2 関数の値が50以上であった。          最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。          &lt;100rpm : pH6. 8&gt;          両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。          最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。  <b>アトルバスタチンカルシウム水和物</b>          &lt;50rpm : pH1. 2&gt;          標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。          最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。          &lt;50rpm : pH4. 0&gt;          標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。          最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p>
---------------	---

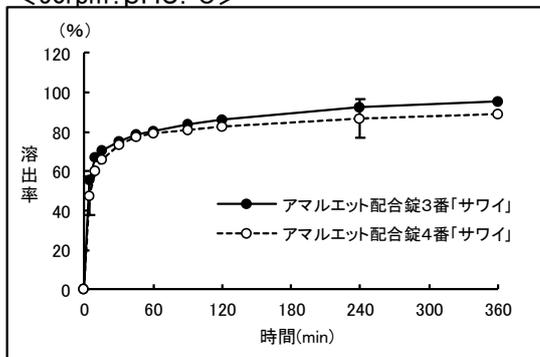
結果及び考察	<p>&lt;50rpm : pH6. 8&gt;                  標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。                  最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>&lt;50rpm : 水&gt;                  標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。                  最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>&lt;100rpm : pH4. 0&gt;                  標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。                  最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。                  本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>
--------	---

**アムロジピンベシル酸塩**

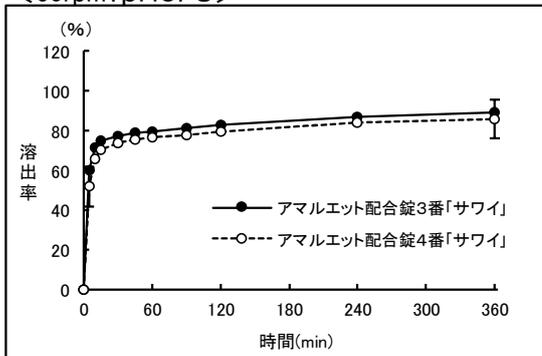
<50rpm : pH1. 2>



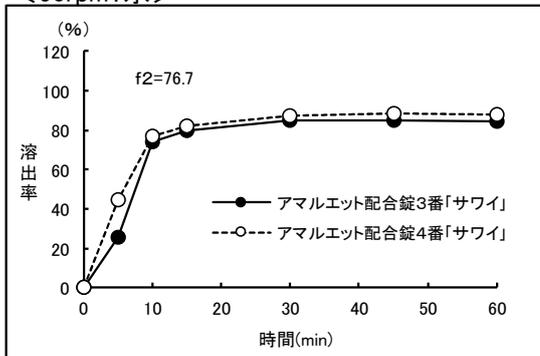
<50rpm : pH5. 0>



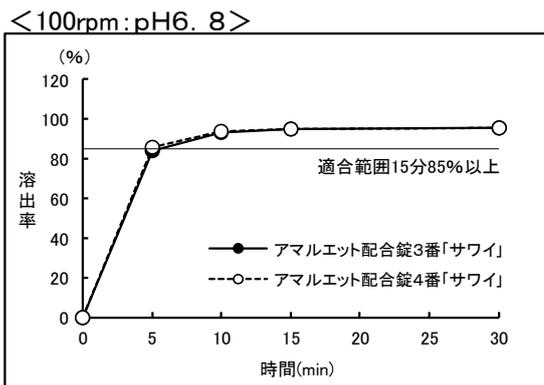
<50rpm : pH6. 8>



<50rpm : 水>

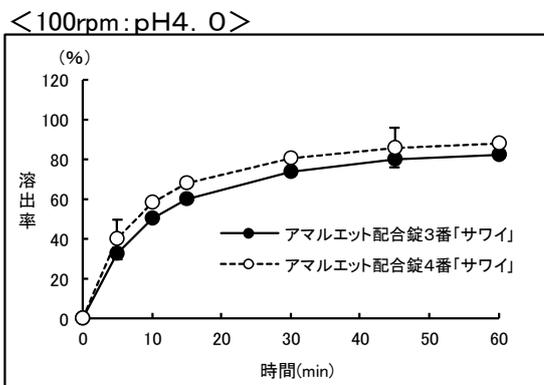
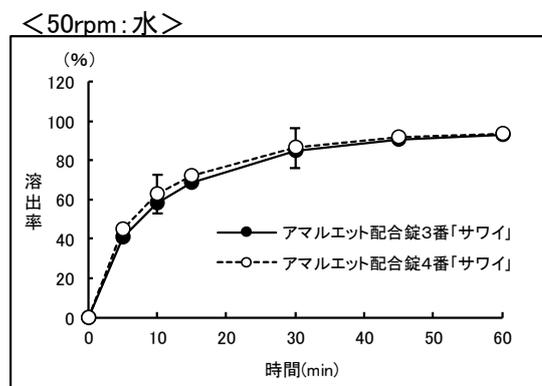
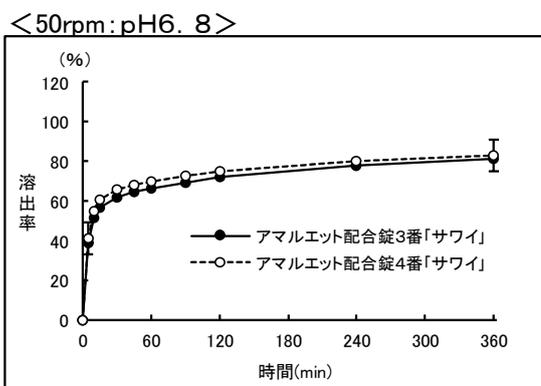
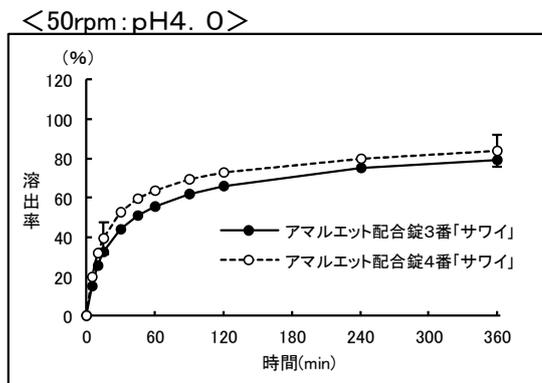
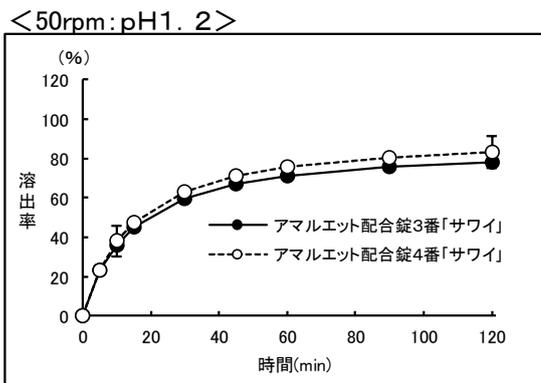


IV. 製剤に関する項目



( I : 判定基準の適合範囲)

アトルバスタチンカルシウム水和物



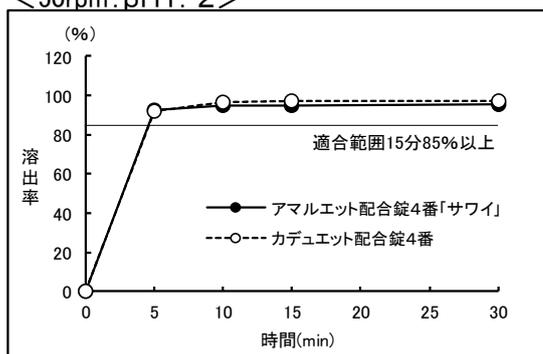
( I : 判定基準の適合範囲)

●アマルエット配合錠4番「サワイ」<sup>20)</sup>

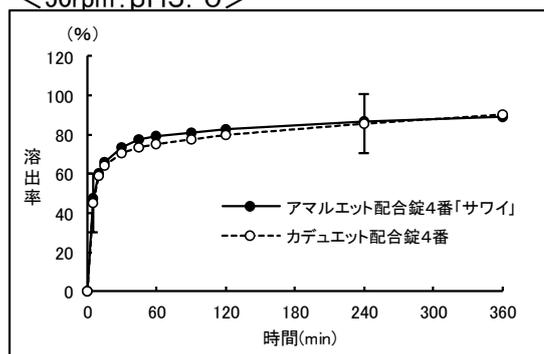
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号		
試験条件	パドル法	アムロジピンベシル酸塩	50rpm(pH1.2、5.0)、 75rpm(pH6.8、水)
		アトルバスタチンカルシウム水和物	50rpm(pH1.2、5.0)、 75rpm(pH6.8、水)、 100rpm(pH1.2)
試験回数	12ベッセル		
試験製剤	アマルエット配合錠4番「サワイ」		
標準製剤	カデュエット配合錠4番		
結果及び考察	<p><b>アムロジピンベシル酸塩</b></p> <p>&lt;50rpm：pH1.2&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50rpm：pH5.0&gt; 標準製剤の平均溶出率が40%（5分）及び85%（240分）付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>&lt;75rpm：pH6.8&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;75rpm：水&gt; f2関数の値が42以上であった。</p> <p><b>アトルバスタチンカルシウム水和物</b></p> <p>&lt;50rpm：pH1.2&gt; 標準製剤が規定された試験時間（120分）における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点（10分）及び規定された試験時間（120分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p>&lt;50rpm：pH5.0&gt; 標準製剤の平均溶出率が40%（10分）及び85%（360分）付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>&lt;75rpm：pH6.8&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;75rpm：水&gt; 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;100rpm：pH1.2&gt; 標準製剤の平均溶出率が40%（5分）及び85%（45分）付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>		

## アムロジピンベシル酸塩

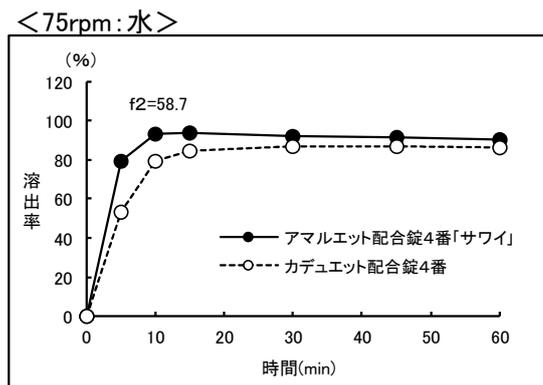
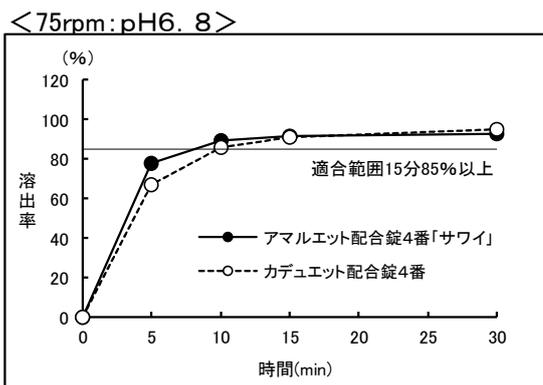
&lt;50rpm：pH1.2&gt;



&lt;50rpm：pH5.0&gt;

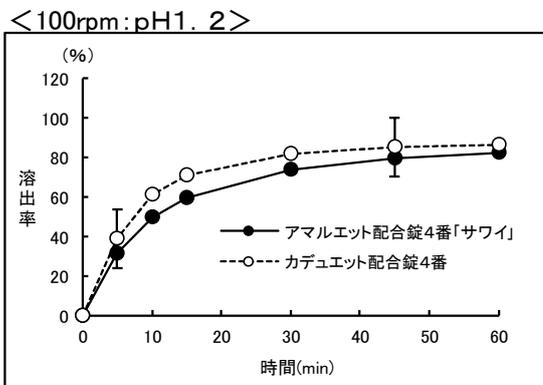
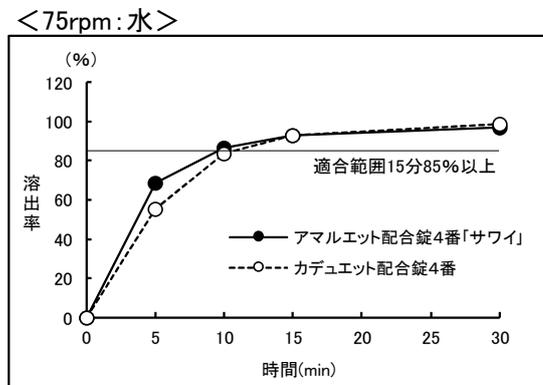
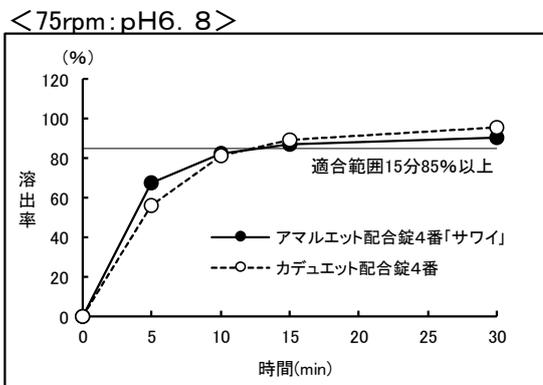
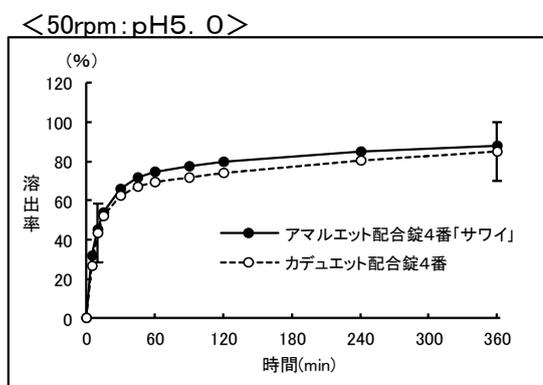
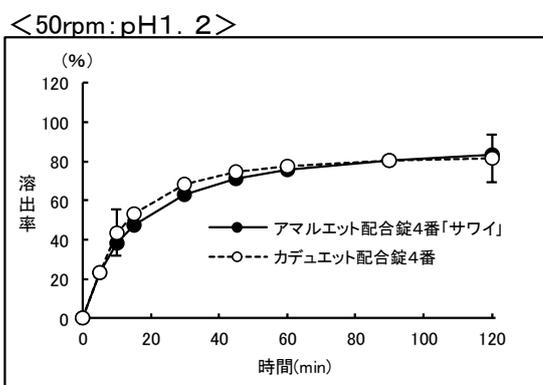


IV. 製剤に関する項目



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

アトルバスタチンカルシウム水和物



( [ ] : 判定基準の適合範囲)

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

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

〈アマレット配合錠 1 番「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り] : 100錠(10錠×10)

〈アマレット配合錠 2 番「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り] : 100錠(10錠×10)

〈アマレット配合錠 3 番「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り] : 100錠(10錠×10)

〈アマレット配合錠 4 番「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り] : 100錠(10錠×10)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミ袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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)<sup>注)</sup>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)<sup>注)</sup>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低下作用に临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
アムロジピン	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<sup>21)</sup>(外国人データ)。

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 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(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

## 〈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<sup>22~28)</sup>。

## 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。

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<sup>29,30)</sup>。[11.2参照]

## 〈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<sup>31,32)</sup>。

## V. 治療に関する項目

### 〈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<sup>33,34)</sup>。

#### 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<sup>35)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

#### アムロジピンベシル酸塩

Caチャンネル遮断作用：ニフェジピン、ニトレンジピン、ベニジピン塩酸塩、ニルバジピン、マニジピン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、エホニジピン塩酸塩、フェロジピン、シルニジピン、アゼルニジピン<sup>36)</sup>

#### アトルバスタチンカルシウム

HMG-CoA還元酵素阻害作用：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム<sup>36)</sup>

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<sup>2+</sup>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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

#### 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<sup>37)</sup>。

##### 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<sup>38)</sup>。脳卒中易発症高血圧ラットにアムロジピン3mg/kg/日を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<sup>39)</sup>。

##### 18.4 アムロジピンの抗狭心症作用

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<sup>2+</sup>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<sup>40)</sup>。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<sup>41)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 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HepG 2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<sup>42)</sup>。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<sup>43)</sup>。

### 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<sup>44, 45)</sup>。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<sup>46, 47)</sup>。

#### 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ヨ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<sup>45, 48)</sup>。

### 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<sup>44, 47)</sup>。

### 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<sup>49)</sup>。

### 18.9 リポ蛋白代謝に対する作用

HepG 2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<sup>50, 51)</sup>。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<sup>52)</sup>。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<sup>45)</sup>。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<sup>46)</sup>。シヨ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<sup>48)</sup>。

## 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 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錠(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)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例にアムロジピン/アトルバスタチン配合錠(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アムロジピン/アトルバスタチン配合錠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<sup>53)</sup>。

健康成人におけるアムロジピン/アトルバスタチン配合錠単回投与時の薬物動態パラメータ

アムロジピン/ アトルバスタチン配合錠 投与量	薬物名	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	AUC <sub>0-Tlast</sub> (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 <sup>a)</sup>
	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<sub>0-Tlast</sub>：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錠(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)1錠と、アムロジピン錠(アムロジピン/アトルバスタチン配合錠と同量のアムロジピンを含有)及びアトルバスタチン錠(アムロジピン/アトルバスタチン配合錠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、アムロジピン/アトルバスタチン配合錠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<sup>54~57)</sup>。アムロジピン/アトルバスタチン配合錠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)。

## VII. 薬物動態に関する項目

生物学的同等性試験におけるアムロジピン/アトルバスタチン配合錠単回投与時の薬物動態パラメータ

アムロジピン/ アトルバスタチン 配合錠投与量	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<sup>注)</sup>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<sup>58)</sup> (外国人データ)。

#### (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<sup>注)</sup>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、 $AUC_{0-Tlast}$ は16%増加したが有意差は認められなかった<sup>59)</sup> (外国人データ)。

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<sup>60)</sup>。

### 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<sup>61)</sup>。

## &lt;生物学的同等性試験&gt;

●アマレット配合錠1番/配合錠2番/配合錠3番「サワイ」<sup>17~19)</sup>

## 16.8 その他

## &lt;アマレット配合錠1番「サワイ」&gt;

アマレット配合錠1番「サワイ」は溶出挙動に基づき、アマレット配合錠4番「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

## &lt;アマレット配合錠2番「サワイ」&gt;

アマレット配合錠2番「サワイ」は溶出挙動に基づき、アマレット配合錠4番「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

## &lt;アマレット配合錠3番「サワイ」&gt;

アマレット配合錠3番「サワイ」は溶出挙動に基づき、アマレット配合錠4番「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

## IV. -9. 参照

●アマレット配合錠4番「サワイ」<sup>62)</sup>

「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)に準じ、アマレット配合錠4番「サワイ」とカデュエット配合錠4番を健康成人男子にそれぞれ1錠(アムロジピンとして5mg、アトルバスタチンとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、アムロジピン及びアトルバスタチンの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

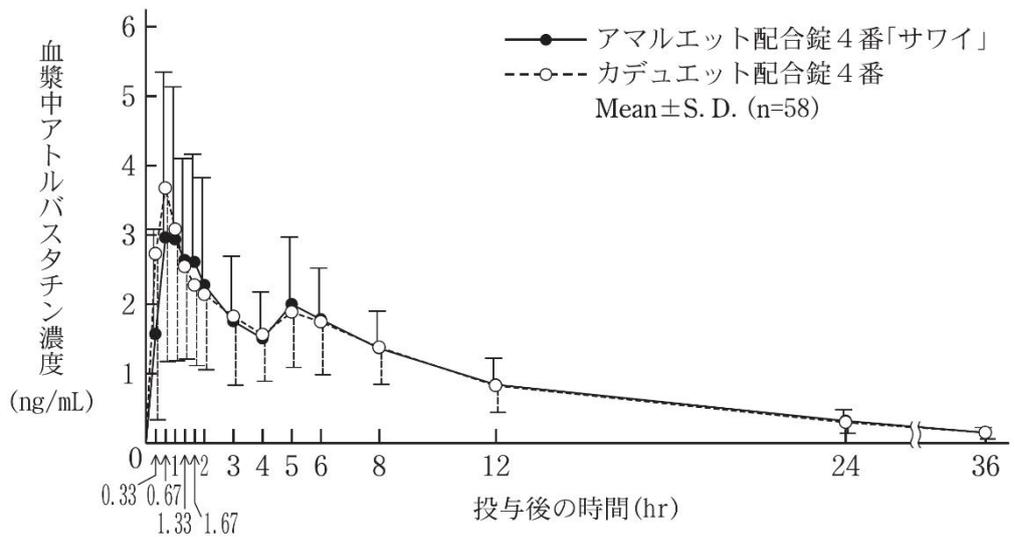
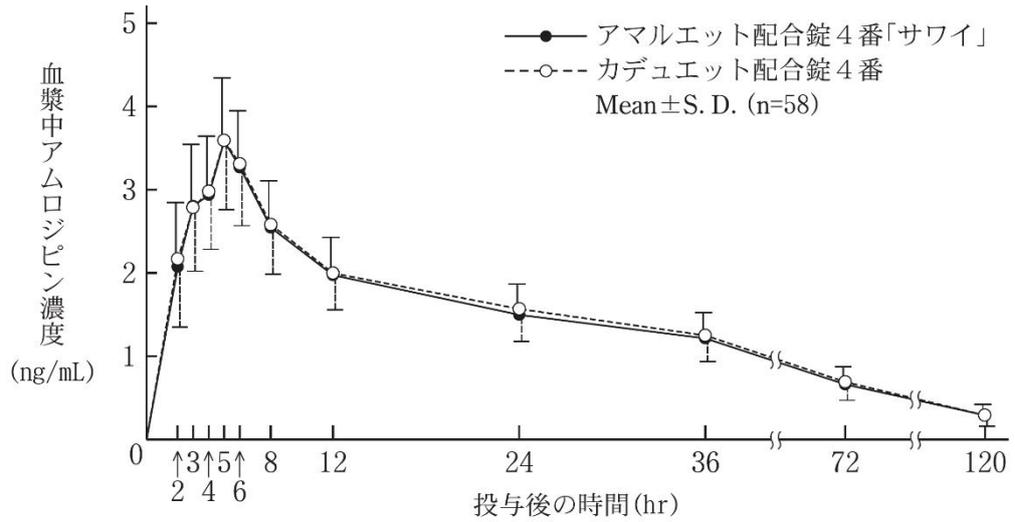
採血時点	アムロジピン	0、2、3、4、5、6、8、12、24、36、72、120hr
	アトルバスタチン	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、3、4、5、6、8、12、24、36hr
休薬期間	14日間	
測定方法	LC/MS法	
試験製剤	アマレット配合錠4番「サワイ」	
標準製剤	カデュエット配合錠4番	

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> <sup>※</sup> (ng・hr/mL)
アムロジピン (n=58)	アマレット配合錠4番「サワイ」	3.64±0.76	4.9±0.8	40.2±6.9	122.6±30.5
	カデュエット配合錠4番	3.68±0.79	4.8±0.9	39.7±7.4	125.9±30.8
アトルバスタチン (n=58)	アマレット配合錠4番「サワイ」	4.74±2.54	1.6±1.2	9.6±2.2	29.25±11.39
	カデュエット配合錠4番	4.88±2.28	1.2±1.0	9.4±1.9	29.38±10.38

※アムロジピン：AUC<sub>0-120hr</sub>、アトルバスタチン：AUC<sub>0-36hr</sub>  
(Mean±S.D.)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
アムロジピン	AUC <sub>0-120hr</sub>	log (0.97)	log (0.95) ~ log (1.00)
	Cmax	log (0.99)	log (0.96) ~ log (1.02)
アトルバスタチン	AUC <sub>0-36hr</sub>	log (0.99)	log (0.95) ~ log (1.03)
	Cmax	log (0.94)	log (0.83) ~ log (1.07)

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

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

Ⅶ. -1. 2) 及びⅧ. -7. 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 4 番「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(アムロジピンとして 5 mg、アトルバスタチンとして 10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>62)</sup>

アムロジピン :  $0.018 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

アトルバスタチン :  $0.075 \pm 0.015 \text{hr}^{-1}$

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

VIII. -6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6) 血漿蛋白結合率

#### 16.3 分布

##### 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<sup>63)</sup>。

##### 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<sup>64)</sup>。

## 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<sup>65)</sup>。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<sup>66)</sup>。

### 2) 代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

アムロジピン

VIII. -7. 参照

アトルバスタチン

VII. -6. -1)及びVIII. -7. 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

アムロジピン

該当資料なし

アトルバスタチン

VI. -2. -2)及びVII. -6. -1)参照

## 7. 排泄

#### 16.5 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日目では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<sup>60)</sup>。

健康成人2例に<sup>14</sup>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)。

なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのご薬理作用は認められていない<sup>67)</sup>。

**16.5.2 アトルバスタチン単独投与での成績**

健康成人に<sup>14</sup>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%)<sup>68)</sup>、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<sup>69)</sup>。更に、<sup>14</sup>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<sup>70)</sup>。

**8. トランスポーターに関する情報**

アムロジピン

該当資料なし

アトルバスタチン

VIII. -7. 参照

**9. 透析等による除去率**

アムロジピン

VIII. -10. 参照

アトルバスタチン

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者****16.6 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<sup>71)</sup>(外国人データ)。

**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<sup>72)</sup>。[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<sup>73)</sup>(外国人データ)。[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<sup>74)</sup>。[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<sup>75)</sup>。[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. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………  
V. -4. 参照

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 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。

## 9.1.3 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]

## 9.1.4 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]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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<sup>76)</sup>。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<sup>77)</sup>。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<sup>74)</sup>。  
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 <sub>max</sub> 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 [9.1.3、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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸製剤 ニセリトロール等 [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：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 <sub>0-24h</sub> が8.7倍に上昇したとの報告がある。	機序：1)シクロスポリンとHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、 2)シクロスポリンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、 3)シクロスポリンによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン [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：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	アトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇(C <sub>max</sub> ：+55.9%、AUC <sub>0-Tlast</sub> ：+81.8%)がみられた。	機序：クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用が考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ロピナビル・リトナビル等	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 <sub>max</sub> ：5.66倍、AUC <sub>0-∞</sub> ：3.00倍)との報告がある。	機序：グラゾプレビルによる腸管のCYP3A及びBCRPの阻害が考えられている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レテルモビル	レテルモビルとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した( $C_{max}$ : 2.17倍、 $AUC_{0-\infty}$ : 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 $AUC_{0-72h}$ 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%、 $AUC_{0-24h}$ : -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%、 $AUC_{0-24h}$ : +3.6%、 $CLr$ : 129→128mL/min、80mg投与で $C_{max}$ : +20.0%、 $AUC_{0-24h}$ : +14.8%、 $CLr$ : 160→149mL/min)ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序: アトルバスタチンによるジゴキシンのP-gpを介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン- エチニルエストラジ オール	ノルエチンドロン( $C_{max}$ : +24%、 $AUC_{0-24h}$ : +28%)及びエチニルエストラジオール( $C_{max}$ : +30%、 $AUC_{0-24h}$ : +19%)の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序: アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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、 $\gamma$ -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。[9.1.3、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。[9.1.4参照]

## 2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%～2%未満 <sup>a)</sup>	1%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>b)</sup>
過敏症		そう痒	光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫
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 <sup>c)</sup> 、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、期外収縮、血圧上昇	洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、頻脈、徐脈、血圧低下、失神
腎臓・泌尿器			BUN上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム増加、血中カリウム減少、頻尿・夜間頻尿、排尿困難、勃起障害、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性
その他			脳梗塞、全身倦怠感、脱力感、疲労、しびれ、発熱、体重増加、体重減少、疼痛、異常感覚、胸痛、着色尿

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。  
**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<sup>78)</sup>。

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」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) 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

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
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

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

**XIII. -2. 参照**

6. 同一成分・同効薬

同一成分：カデュエット配合錠1番/配合錠2番/配合錠3番/配合錠4番

同効薬：該当なし

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製品名	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 「サワイ」	2015年8月17日	22700AMX00846000	2015年12月11日	2015年12月11日
アマルエット配合錠2番 「サワイ」	2015年8月17日	22700AMX00847000	2015年12月11日	2015年12月11日
アマルエット配合錠3番 「サワイ」	2015年8月17日	22700AMX00848000	2015年12月11日	2015年12月11日
アマルエット配合錠4番 「サワイ」	2015年8月17日	22700AMX00849000	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 .....

製品名	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 「サワイ」	2190101F1080	2190101F1080	124569101	622456901
アマルエット配合錠2番 「サワイ」	2190102F1017	2190102F1084	124570701	622457001
アマルエット配合錠3番 「サワイ」	2190103F1011	2190103F1089	124571401	622457101
アマルエット配合錠4番 「サワイ」	2190104F1016	2190104F1083	124572101	622457201

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。

## X I . 文 献

- 1) 山中教造他：日本薬理学雑誌，1991；97(3)：167-178
- 2) 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.1.8)
- 3) 日本公定書協会編，医療用医薬品 品質情報集，No.27，薬事日報社，2007，p.167.
- 4) 医療用医薬品最新品質情報集(ブルーブック) <<https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>> (2025/2/3 アクセス)
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] アマルエット配合錠1番「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アマルエット配合錠1番「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アマルエット配合錠1番「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] アマルエット配合錠2番「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アマルエット配合錠2番「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アマルエット配合錠2番「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] アマルエット配合錠3番「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アマルエット配合錠3番「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アマルエット配合錠3番「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] アマルエット配合錠4番「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アマルエット配合錠4番「サワイ」
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アマルエット配合錠4番「サワイ」
- 17) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アマルエット配合錠1番「サワイ」
- 18) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アマルエット配合錠2番「サワイ」
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アマルエット配合錠3番「サワイ」
- 20) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アマルエット配合錠4番「サワイ」
- 21) 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, 2.7.4.2)
- 22) 増山善明他：薬理と治療，1991；19(7)：2853-2871
- 23) 増山善明他：薬理と治療，1991；19(7)：2873-2893
- 24) 増山善明他：薬理と治療，1991；19(7)：2895-2908
- 25) 増山善明他：臨床評価，1991；19(2)：213-241
- 26) 猿田享男他：薬理と治療，1993；21(2)：505-526
- 27) 山田和生他：薬理と治療，1991；19(8)：3189-3203
- 28) アムロジピンの高血圧症に対する有効性(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)
- 29) Fujiwara, T. et al. : J. Hum. Hypertens., 2009；23(8)：521-529
- 30) 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(アムロジン錠/OD錠/ノルバスク錠/OD錠：2009年2月23日承認、審査報告書)
- 31) 中村治雄他：Progress in Medicine, 1998；18(7)：1690-1723

- 32) アトルバスタチンの国内後期第Ⅱ相試験(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.(3))
- 33) 山村卓他：臨床医薬，1998；14(11)：2031-2054
- 34) アトルバスタチンの家族性高コレステロール血症患者ヘテロ対象試験(国内)(リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.(7).1))
- 35) 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)
- 36) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2025/2/3 アクセス)
- 37) 山中教造他：日本薬理学雑誌，1991；97(2)：115-126
- 38) Fleckenstein, A. et al. : Am. J. Cardiol., 1989；64(17)：21I-34I
- 39) Suzuki, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1993；228(5-6)：269-274
- 40) Nayler, W. G. : Am. J. Cardiol., 1989；64(17)：65I-70I
- 41) 田村裕男他：薬理と治療，1990；18(Suppl. 2)：S339-S345
- 42) 船津敏之他：薬理と治療，1998；26(9)：1435-1441
- 43) 田中秀行他：薬理と治療，1998；26(9)：1451-1454
- 44) Bocan, T. M. et al. : Atherosclerosis, 1994；111(1)：127-142
- 45) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997；17(11)：2589-2600
- 46) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid Res., 1997；38(12)：2502-2515
- 47) 荒井幸規他：薬理と治療，1998；26(9)：1475-1481, 1483-1486
- 48) 鈴木雅徳他：薬理と治療，1998；26(9)：1469-1474
- 49) 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)
- 50) 船津敏之他：薬理と治療，1998；26(9)：1443-1450
- 51) Funatsu, T. et al. : Atherosclerosis, 2001；157(1)：107-115
- 52) 角田裕俊他：薬理と治療，1998；26(9)：1461-1468
- 53) 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2.7.1.2.2.1, 2.7.2.3.2, 2.7.2.3.3)
- 54) 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2.7.1.2.1.3)
- 55) 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2.7.1.2.1.4)
- 56) 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2.7.1.2.1.2)
- 57) 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2.7.1.2.1.1)
- 58) 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2.7.2.2.1.1)
- 59) 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2.7.2.2.1.2)
- 60) 中島光好他：臨床医薬，1991；7(7)：1407-1435
- 61) 大石紫満子他：薬理と治療，1998；26(8)：1279-1293
- 62) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アマルエット配合錠4番「サワイ」
- 63) 分布(アムロジピン単独投与での成績)(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)
- 64) 根本裕之他：薬理と治療，1998；26(8)：1229-1240

## X I . 文 献

- 65)大石紫満子他：薬理と治療，1998；26(8)：1253-1266
- 66)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))
- 67)Beresford, A. P. et al. : *Xenobiotica*, 1998 ; 18(2) : 245-254
- 68)<sup>14</sup>C-アトルバスタチン投与時の尿及び糞中排泄率(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))
- 69)<sup>14</sup>C-アトルバスタチン投与時の糞中排泄率(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))
- 70)<sup>14</sup>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))
- 71)Stern, R. H. et al. : *J. Clin. Pharmacol.*, 1997 ; 37(9) : 816-819
- 72)足立幸彦他：薬理と治療，1991；19(7)：2923-2932
- 73)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))
- 74)桑島巖他：Geriatric Medicine, 1991；29(6)：899-902
- 75)大石紫満子他：薬理と治療，1998；26(8)：1295-1305
- 76)堀本政夫他：応用薬理，1991；42(2)：167-176
- 77)Naito, T. et al. : *J. Hum. Lact.*, 2015 ; 31(2) : 301-306
- 78)Laine, K. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1997 ; 43(1) : 29-33

## 2. その他の参考文献 .....

---

## XII. 参考資料

---

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

#### 1) 粉碎

該当資料なし

#### 2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料……………

#### 患者向け資材

- ・気をつけよう！コレステロールと生活習慣
- ・サワイの降圧薬を服用される方へ 血圧手帳【数値式】
- ・気をつけよう！血圧と生活習慣
- ・自動車運転等は注意してください・お知らせ指導箋

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照



