

アマルエット®配合錠1番「TCK」

アマルエット®配合錠2番「TCK」

アマルエット®配合錠3番「TCK」

アマルエット®配合錠4番「TCK」

AMALUET Combination Tablets 「TCK」

	承認番号	販売開始
配合錠1番	22700AMX00981000	2015年12月
配合錠2番	22700AMX00982000	2015年12月
配合錠3番	22700AMX00983000	2015年12月
配合錠4番	22700AMX00984000	2015年12月

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
アマルエット配合錠1番「TCK」	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）	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン
アマルエット配合錠2番「TCK」	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）	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三酸化鉄
アマルエット配合錠3番「TCK」	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）	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄
アマルエット配合錠4番「TCK」	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）	結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	外形			色調 剤形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
アマルエット配合錠1番「TCK」	 6.1	 2.6	 94.2	白色 フィルム コーティング錠
アマルエット配合錠2番「TCK」	 7.1	 3.0	 141	淡紅色 フィルム コーティング錠
アマルエット配合錠3番「TCK」	 7.1	 3.1	 141	微黄色 フィルム コーティング錠
アマルエット配合錠4番「TCK」	 8.1	 3.1	 187	白色 フィルム コーティング錠

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

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。

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。

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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¹⁾。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]

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²⁾。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]

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。

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³⁾。

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]

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。

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・ピブレンタスピル（マヴィレット） [2.4 参照]	グレカプレビル・ピブレンタスピル（400mg・120mg）との併用により、アトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、C _{max} が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルの OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害、ピブレンタスピルの 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。

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
ニコチン酸製剤 ニセリトール等 [11.1.5 参照]		機序：ニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン等 [11.1.5 参照]	1) 筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUC _{0-24h} 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により、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 _{max} : +55.9%、AUC _{0-Tlast} : +81.8%）がみられた。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用が考えられている。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ロピナビル・リトナビル等	ロピナビル・リトナビルとの併用によりアトルバスタチンの AUC が 5.88 倍に上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。
ニルマトレルビル・リトナビル	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。アトルバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	機序：アトルバスタチンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エンシトレルビル フマル酸	併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：エンシトレルビル・フマル酸の CYP3A に対する阻害作用が考えられている。
グラゾプレビル	グラゾプレビル（200mg）との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した（C _{max} : 5.66 倍、AUC _{0-∞} : 3.00 倍）との報告がある。	機序：グラゾプレビルによる腸管の CYP3A 及び BCRP の阻害が考えられている。
レテルモビル	レテルモビルとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が上昇した（C _{max} : 2.17 倍、AUC _{0-∞} : 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
エファピレンツ	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：エファピレンツによる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。

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]

11.1 重大な副作用 (アムロジピン)

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

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

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

11.1.3 房室ブロック(0.1%未満)

徐脈、めまい等があらわれることがある。

11.1.4 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

(アトルバスタチン)

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)、ミオパチー(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCKの上昇が

あらわれた場合には投与を中止すること。[9.1.3, 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]

11.2 その他の副作用

	1% ~ 2% 未満 ^{a)}	1% 未満 ^{a)}	頻度不明 ^{b)}
過敏症	—	そう痒	光線過敏、発疹、多形紅斑、蕁麻疹、血管炎、血管浮腫
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

	1% ~ 2% 未満 ^{a)}	1% 未満 ^{a)}	頻度不明 ^{b)}
内分泌	—	甲状腺腫	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH上昇、ACTH上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常	—	—	血清コレステロール上昇、HbA1c上昇、高血糖、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、低血糖症、血清鉄低下
循環器	動悸	浮腫 ^{c)} 、ほてり(熱感、顔面潮紅等)、期外収縮、血圧上昇	洞房又は房室ブロック、洞停止、心房細動、頻脈、徐脈、血圧低下、失神
腎臓・泌尿器	—	—	BUN上昇、クレアチニン上昇、血中カリウム増加、血中カリウム減少、頻尿・夜間頻尿、排尿困難、勃起障害、尿管結石、尿潜血陽性、尿中蛋白陽性
その他	—	—	脳梗塞、全身倦怠感、脱力感、疲労、しびれ、発熱、体重増加、体重減少、疼痛、異常感覚、胸痛、着色尿

- a) 本剤国内臨床試験において報告された副作用
b) アムロジピン製剤あるいは(及び) アトルバスタチン製剤で報告された副作用
c) アムロジピン 10mg への増量により高頻度に認められた。[17.1.3 参照]

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⁴⁾。

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。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

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⁵⁾。

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 _{0-Tlast} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
2.5mg/5mg (N=16)	アムロジピン	1.46±0.347	6.3±1.2	55.4±19.9	43.5±10.6
	アトルバスタチン	1.42±0.708	1.0±1.4	9.51±4.77	NC
	M-2	0.568±0.295	5.5±3.1	9.11±4.67	NC
5mg/10mg (N=16)	アムロジピン	3.15±0.545	6.6±1.0	125±31.8	43.2±6.6
	アトルバスタチン	3.61±1.54	1.0±0.7	21.4±8.73	11.0±3.6 ^{a)}
	M-2	1.57±0.943	2.6±2.8	21.4±10.7	NC

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

(2) 生物学的同等性

健康成人(4 試験の合計 170 例)にアムロジピン/アトルバスタチン配合錠(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^{6)~9)}。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)。

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 80mg¹⁰⁾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-∞} 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¹⁰⁾(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80mg²⁾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¹¹⁾(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日目以降に定常状態に達した。最終投与日(14日目)のC_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ3.5ng/mL及び61.8ng・h/mLであり、初回投与時(1.4ng/mL及び19.3ng・h/mL)の約3倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止5日目には0.24ng/mLとなった¹²⁾。

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¹³⁾。

16.1.5 生物学的同等性試験

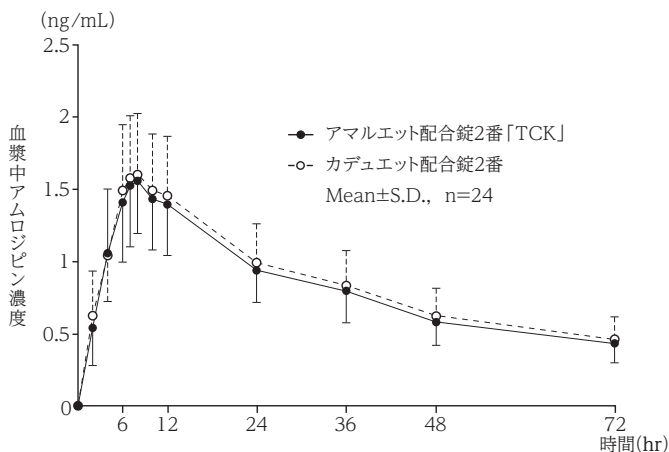
〈アマレット配合錠2番「TCK」〉

アマレット配合錠2番「TCK」とカデュエット配合錠2番を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アムロジピンとして2.5mg及びアトルバスタチンとして10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った。その結果、アムロジピンにおいては、AUC及びC_{max}について対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUCについては対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、C_{max}については対数値の平均値の差がlog(0.90)~log(1.11)の範囲内であり、かつ溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁴⁾。

〈アムロジピン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠2番「TCK」	58.47±14.76	1.6230±0.3935	7.8±1.7	41.39±10.15
カデュエット配合錠2番	61.60±16.12	1.6815±0.4156	7.8±1.2	41.10±8.35

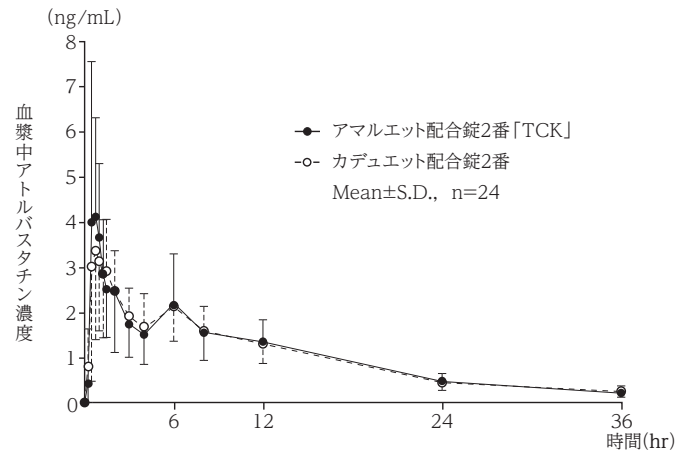
(Mean ± S.D., n=24)



〈アトルバスタチン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠2番「TCK」	37.70±13.53	5.6267±2.8216	1.000±1.118	9.79±1.55
カデュエット配合錠2番	37.27±11.38	4.8213±1.9969	1.375±1.238	10.05±1.84

(Mean ± S.D., n=24)



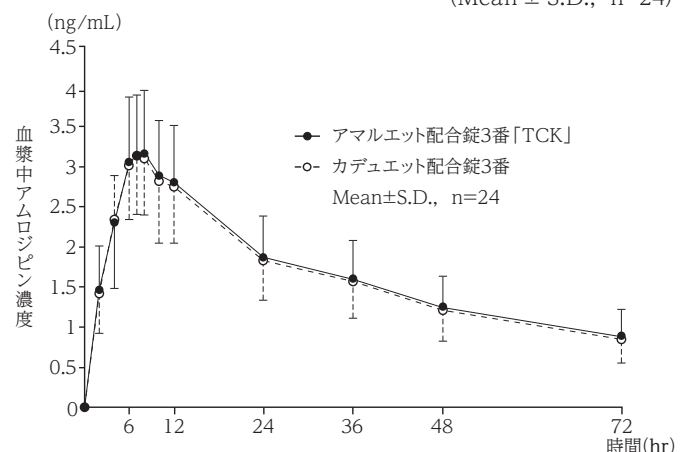
〈アマレット配合錠3番「TCK」〉

アマレット配合錠3番「TCK」とカデュエット配合錠3番を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(アムロジピンとして5mg及びアトルバスタチンとして5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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¹⁵⁾。

〈アムロジピン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠3番「TCK」	120.2±33.0	3.3240±0.7886	7.4±1.4	43.41±10.84
カデュエット配合錠3番	117.7±30.7	3.2508±0.7379	7.4±1.6	40.33±9.26

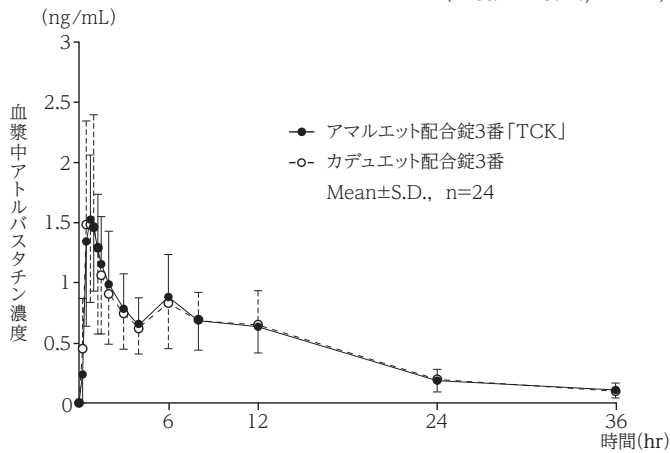
(Mean ± S.D., n=24)



〈アトルバスタチン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 3番 [TCK]	16.37±4.91	1.9318±0.5573	1.333±1.539	9.83±2.61
カデュエット配合錠 3番	16.27±5.62	2.0398±0.9570	0.740±0.365	9.72±2.81

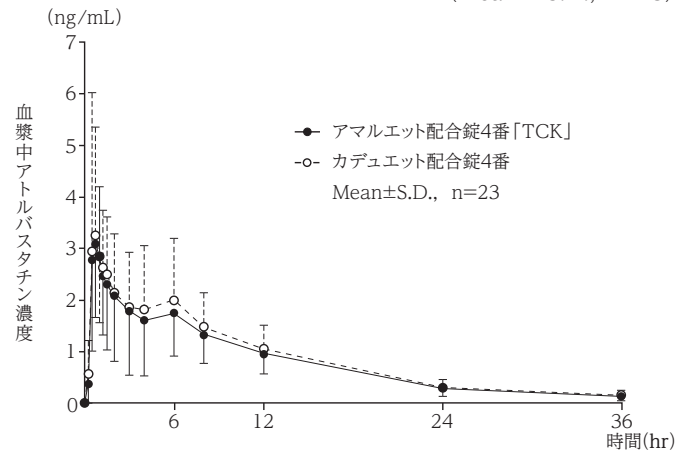
(Mean ± S.D., n=24)



〈アトルバスタチン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→36hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 4番 [TCK]	29.34±12.09	4.1257±1.5689	1.076±0.610	8.67±1.39
カデュエット配合錠 4番	31.83±14.87	4.6222±2.8007	1.337±1.326	8.72±1.54

(Mean ± S.D., n=23)



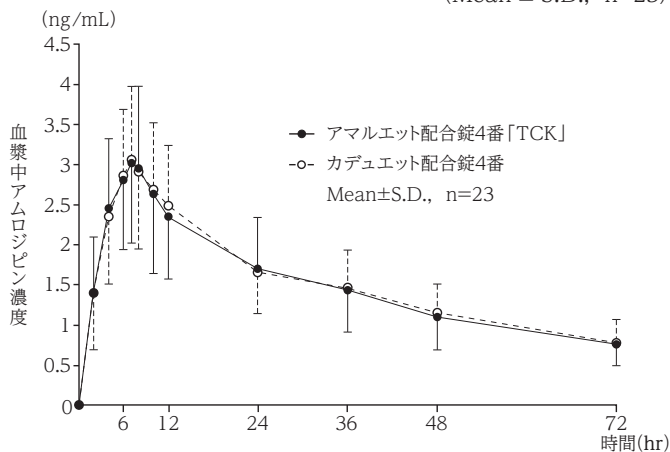
〈アマレット配合錠 4番 [TCK]〉

アマレット配合錠4番 [TCK]とカデュエット配合錠4番を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (アムロジピンとして5mg及びアトルバスタチンとして10mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について統計解析を行った。その結果、アムロジピンにおいては、AUC及びC_{max}について対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog (0.80) ~log (1.25) の範囲内であった。また、アトルバスタチンにおいて、AUC については対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、C_{max}については対数値の平均値の差がlog (0.90) ~log (1.11) の範囲内で、かつ溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁶⁾。

〈アムロジピン〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アマレット配合錠 4番 [TCK]	108.0±37.1	3.1404±1.0101	6.7±1.4	40.70±8.59
カデュエット配合錠 4番	109.9±33.2	3.1582±0.9611	7.0±1.0	40.95±10.93

(Mean ± S.D., n=23)



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

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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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¹²⁾。

健康成人2例に¹⁴C-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²¹⁾。

16.5.2 アトルバスタチン単独投与での成績

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極めて低く (<2%)²²⁾、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²³⁾。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²⁴⁾。

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²⁵⁾ (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²⁶⁾。[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²⁷⁾ (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³⁾。[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²⁸⁾。[9.8 参照]

16.8 その他

〈アマルエット配合錠 1 番 [TCK]〉

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

17. 臨床成績

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)^{注)} とアムロジピン単独投与 (5mg, 10mg) 又はアトルバスタチン単独投与 (10mg, 20mg, 40mg, 80mg)^{注)} を比較した。投与 8 週後の SBP 降圧作用及び LDL-C 低下作用は以下のとおりであり、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用投与した場合でも、アムロジピンの SBP 降圧作用及びアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に臨床上問題となる影響は認められなかった。

アトルバスタチンがアムロジピンの SBP 降圧作用に及ぼす影響

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

アムロジピンがアトルバスタチンの LDL-C 低下作用に及ぼす影響

パラメータ / 解析		アトルバスタチン				
		10mg	20mg	40mg	80mg	
アムロジピン	0mg	平均変化率 (%)	-33.5	-39.5	-43.1	-47.0
		アトルバスタチン単独投与との差	-5.5	-2.8	-1.8	-1.2
	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	-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³⁰⁾ (外国人データ)。

〈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^{31)~37)}。

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³⁸⁾。

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³⁹⁾。[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 (Δ mg/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)、一般的な全身症状 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^{40), 41)}。

〈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^{42), 43)}。

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⁴⁴⁾。

18. 薬効薬理

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 Ca²⁺ 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^{45), 46)}。

18.1.2 アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する⁴⁷⁾。

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⁴⁸⁾。

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⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。

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 Ca²⁺ 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⁵¹⁾。

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⁵²⁾。

18.5 アトルバスタチンのコレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した⁵³⁾。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⁵⁴⁾。

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^{55), 56)}。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^{57), 58)}。

18.6.2 トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた^{56), 59)}。

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^{55), 58)}。

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⁶⁰⁾。

18.9 リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝 LDL 受容体 mRNA 発現量及び肝 LDL 受容体活性を増加させ、アポ B 分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた^{61), 62)}。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⁶³⁾。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⁵⁶⁾。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⁵⁷⁾。ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた⁵⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：アムロジピンベシル酸塩 (Amlodipine Besilate)

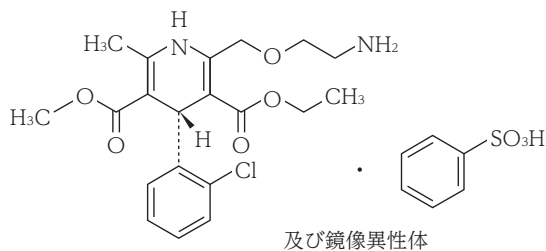
化学名：3-Ethyl 5-methyl(4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monobenzenesulfonate

分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅・C₆H₆O₃S

分子量：567.05

融 点：約 198℃ (分解)

構 造 式：



性 状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。
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。
メタノール溶液 (1 → 100) は旋光性を示さない。

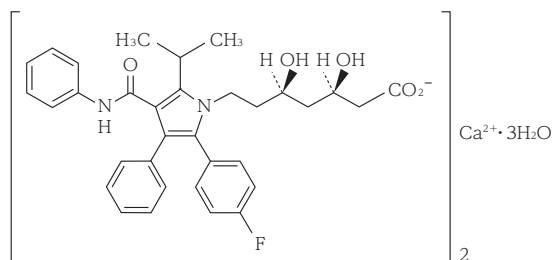
一般的名称：アトルバスタチンカルシウム水和物 (Atorvastatin Calcium Hydrate)

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

分 子 式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O

分 子 量：1209.39

構 造 式：



性 状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
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。
光によって徐々に黄白色となる。
結晶多形が認められる。

22. 包装

〈アマルエット配合錠 1 番 [TCK]〉

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り)

〈アマルエット配合錠 2 番 [TCK]〉

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り)

〈アマルエット配合錠 3 番 [TCK]〉

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り)

〈アマルエット配合錠 4 番 [TCK]〉

100 錠 (10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) 堀本政夫ほか：応用薬理. 1991；42 (2)：167-176
- 2) Naito T, et al.：J Hum Lact. 2015；31 (2)：301-306
- 3) 桑島巖ほか：Geriatric Medicine. 1991；29 (6)：899-902
- 4) Laine K, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1997；43 (1)：29-33
- 5) 健康成人における単回投与時の安全性と薬物動態ならびに食事の影響 (カデュエット配合錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.2.3)
- 6) 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)

- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 中島光好ほか：臨床医薬. 1991；7 (7)：1407-1435
- 13) 大石紫満子ほか：薬理と治療. 1998；26 (8)：1279-1293
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験 (配合錠 2 番)
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験 (配合錠 3 番)
- 16) 社内資料：生物学的同等性試験 (配合錠 4 番)
- 17) 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)
- 18) 根本裕之ほか：薬理と治療. 1998；26 (8)：1229-1240
- 19) 大石紫満子ほか：薬理と治療. 1998；26 (8)：1253-1266
- 20) 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))
- 21) Beresford, A. P. et al.：Xenobiotica, 1998；18 (2)：245-254
- 22) ¹⁴C-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))
- 23) ¹⁴C-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))
- 24) ¹⁴C-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))
- 25) Stern, R.H. et al.：J Clin Pharmacol. 1997；37 (9)：816-819
- 26) 足立幸彦ほか：薬理と治療. 1991；19 (7)：2923-2932
- 27) 肝機能障害例における検討 (リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ .3. (6) .5))
- 28) 大石紫満子ほか：薬理と治療. 1998；26 (8)：1295-1305
- 29) 社内資料：生物学的同等性試験 (配合錠 1 番)
- 30) 高血圧症及び高脂血症併発患者に対するアムロジピンとアトルバスタチン併用の臨床効果 (カデュエット配合錠：2009年7月7日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.4.2)
- 31) 増山善明ほか：薬理と治療. 1991；19 (7)：2853-2871
- 32) 増山善明ほか：薬理と治療. 1991；19 (7)：2873-2893
- 33) 増山善明ほか：薬理と治療. 1991；19 (7)：2895-2908
- 34) 増山善明ほか：臨床評価. 1991；19 (2)：213-241
- 35) 猿田享男ほか：薬理と治療. 1993；21 (2)：505-526
- 36) 山田和生ほか：薬理と治療. 1991；19 (8)：3189-3203
- 37) 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)
- 38) Fujiwara, T. et al.：J Hum Hypertens. 2009；23 (8)：521-529
- 39) 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 の長期投与試験 (ノルバスク錠・OD 錠、アムロジピン錠・OD 錠：2009年2月23日承認、審査報告書)
- 40) 中村治雄ほか：Progress in Medicine, 1998；18 (7)：1690-1723
- 41) 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))

- 42) 山村卓ほか：臨床医薬．1998；14（11）：2031-2054
- 43) アトルバスタチンの家族性高コレステロール血症患者へテロ対象試験(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))
- 44) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対するアトルバスタチンの臨床効果（リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.(7).2))
- 45) 第十八改正 日本薬局方解説書．廣川書店．2021：C306-C311
- 46) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌．1991；97（3）：167-178
- 47) 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)
- 48) 山中教造ほか：日本薬理学雑誌．1991；97（2）：115-126
- 49) Fleckenstein, A. et al. : Am. J. Cardiol. 1989;64（17）：211-341
- 50) Suzuki, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1993;228（5-6）：269-274
- 51) Nayler, W. G. : Am. J. Cardiol. 1989；64（17）：651-701
- 52) 田村裕男ほか：薬理と治療．1990；18（Suppl.2）：S339-S345
- 53) 船津敏之ほか：薬理と治療．1998；26（9）：1435-1441
- 54) 田中秀行ほか：薬理と治療．1998；26（9）：1451-1454
- 55) Bocan, T. M. et al. : Atherosclerosis. 1994；111（1）：127-142
- 56) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997；17（11）：2589-2600
- 57) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid Res. 1997；38（12）：2502-2515
- 58) 荒井幸規ほか：薬理と治療．1998；26（9）：1475-1481, 1483-1486
- 59) 鈴木雅徳ほか：薬理と治療．1998；26（9）：1469-1474
- 60) 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)
- 61) 船津敏之ほか：薬理と治療．1998；26（9）：1443-1450
- 62) Funatsu, T. et al. : Atherosclerosis. 2001；157（1）：107-115
- 63) 角田裕俊ほか：薬理と治療．1998；26（9）：1461-1468

24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社 薬事・学術課
 〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地
 TEL 076-247-2132
 FAX 076-247-5740

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



辰巳化学株式会社

金沢市久安3丁目406番地