

- ✓ 高血圧症及び 2 型糖尿病に対する配合剤を選定し、基本情報をリスト化する。
- ✓ 配合剤の効能・効果及び用法・用量と各単剤の効能・効果及び用法・用量の包含関係を整理する。
- ✓ 配合剤における有効成分の配合比（量）の決定方法（臨床試験による場合はそのデザインなどを含む）、検証的試験のデザイン及び結果の概略を整理する。

C. 研究結果

2006～2014 年度の間に本邦において承認された経口の医療用配合剤のうち、高血圧症及び 2 型糖尿病を適応症とする配合剤について、承認日、再審査期間、効能・効果、用法・用量、臨床データパッケージ等の基本情報を一覧表にして示した（表 1）。2006～2014 年度の間に、高血圧症領域では 14 品目（異種効能（高コレステロール血症）との配合剤：1 品目）、2 型糖尿病領域では 4 品目の配合剤が承認された。

1. 効能・効果について

(1) 高血圧症

配合剤に配合されている有効成分の単剤での効能・効果は、基本的には「高血圧症」であり、配合剤 13 品目についても単剤と同様に「高血圧症」とされていた。

また、高血圧症と高コレステロール血症に対する有効成分（アムロジピン及びアトルバスタチン）を配合した異種効能配合剤であるカデュエット配合錠（以下、カデュエット）の効能・効果は、「本剤（アムロジピン・アトルバスタチン）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」とされている

のに加えて、アムロジピンとアトルバスタチンそれぞれの効能・効果も記載されている。

(2) 2 型糖尿病

配合剤に配合されている有効成分の単剤での効能・効果は、「2 型糖尿病 ただし、●●の治療で十分な効果が得られない場合に限る。」であるが、配合剤の効能・効果は、「2 型糖尿病 ただし、単剤 A 及び B の併用による治療が適切と判断される場合に限る。」とされていた。

2. 配合剤の位置づけについて

配合剤の位置づけは、以下のように、高血圧症及び 2 型糖尿病両領域において「配合剤を第一選択薬としない」こととされており共通していたが、添付文書等による注意喚起の方法については必ずしも一致していなかった。

(1) 高血圧症

「高血圧治療ガイドライン 2014」¹⁾では「配合剤は用量が固定されており初期投与すると過度な血圧低下のおそれがあるため、まずは単剤、ないしは 2 剤の併用から開始し用量を固定したうえで、配合剤へと切り替えることが推奨される。」とされている。配合剤を高血圧治療の第一選択薬として用いないことについては、用法・用量で規定されており、さらに、効能・効果に関連する使用上の注意においても注意喚起されていた。

異種効能配合剤であるカデュエットでは、用法・用量に関連する使用上の注意において「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。」と記載されており、第一選択薬ではないことを注意喚起していると考えられる。

(2) 2 型糖尿病

配合剤の効能・効果において「併用による治療が適切と判断される場合に限る」ことを

規定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、配合剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないことを記載し、注意喚起している。

3. 用法・用量及び注意喚起について

(1) 高血圧症

チアジド系利尿薬を除いて、全ての配合剤で用法・用量が各単剤における用法・用量の範囲内であった。アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）とカルシウム拮抗薬の配合剤では、用法・用量に関連する使用上の注意の項において単剤での用法・用量を記載し、「ARB及びカルシウム拮抗薬を併用している場合」あるいは「いずれか一方を使用し効果不十分な場合」に、投与されていた用量と両成分ともに同用量あるいは片方が同用量の配合剤への切り替えを検討することが、注意喚起されていた。一方、ARBとチアジド系利尿薬の配合剤では、「ARBで効果不十分な場合」に投与されていた用量と同用量のARBとチアジド系利尿薬の配合剤、「ARB／チアジド系利尿薬で効果不十分な場合」に片方の成分が同用量の配合剤の使用を検討することが、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起されていた。

なお、異種配合剤であるカデュエットでは、配合量の異なる4製剤があること、これら以外の用量を投与する場合には、各単剤を用いることができるが、各成分の用法・用量の範囲内とするよう注意喚起されている。

(2) 2型糖尿病

2型糖尿病領域では、配合剤の用法・用量が各単剤における用法・用量の範囲内であるものは3品目であり、1品目（メタクト）では各単剤の用法・用量と異なっていた（1成分において用法が1日2回から1日1回に変更されている）。注意喚起については、原則として、配合剤と同用量の単剤を併用し状態

が安定している場合、あるいはAまたはB単剤で効果不十分な場合に、本剤の使用を検討することとされている。なお、B剤で効果不十分な患者を対象とした臨床試験が実施されていない場合には（ソニアス、リオベル、グルベス）、その旨を効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起している。

4. 配合剤の規格数について

(1) 高血圧症

13品目（異種効能を除く）のうち、1規格のみのものは2品目（エックスフォージ、アテディオ）、2規格あるものは11品目（片方の成分の用量を固定：10品目、両成分ともに異なる配合量：1品目（レザルタス））であった。

異種効能配合剤であるカデュエットは4規格あり、2成分ともに倍量配合されていた。

(2) 2型糖尿病

2型糖尿病領域の配合剤4品目のうち、1規格のみのものは1品目（グルベス）であり、2規格あるものが3品目（片方の成分の用量を固定：2品目（メタクト、リオベル）、両成分ともに異なる配合量：1品目（ソニアス））であった。

5. 配合意義について

平成17年3月30日付審査管理課長通知により、次のいずれかの事由、① 輸液等用事調整が困難なもの、② 副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③ 患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの、に該当するものを医療用配合剤として認めている。「新医療用配合剤の申請に当たっては、配合された有効成分の配合理由の根拠を示す資料を提出すること。当該資料は原則として臨床試験及び動物試験によるものとする。」としてい

る。審査報告書に基づき、各配合剤の配合意義について調査したところ、以下のとおりであった。

(1) 高血圧症

いずれの配合剤についても、単剤を上回る降圧効果があることを臨床試験において検証した上で、配合意義を認めている。ARB とチアジド系利尿薬との配合剤の配合意義は「② 副作用(毒性)軽減又は相乗効果があるもの」であり、その他の配合剤は「④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」であった。

(2) 2 型糖尿病

いずれの配合剤についても、単剤で併用効能を取得しており、併用効能取得時に検証的試験が実施されている。いずれの配合剤も、配合意義は「④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」であった。

6. 臨床データパッケージについて

(1) 高血圧症

異種効能配合剤であるカデュエットを除き、いずれの配合剤についても、検証試験として本態性高血圧症患者を対象とした要因試験あるいは各単剤効果不十分例を対象とした第Ⅲ相試験、長期投与試験及び生物学的同等性試験が実施されている。また、薬物間相互作用試験については、全ての配合剤で実施されていた（一部は外国人で実施）。

(2) 2 型糖尿病

2 型糖尿病領域では、配合剤に係る要因試験及び長期投与試験は新たに実施されていない。いずれの配合剤においても、単剤において併用療法の効能・効果を取得していたため、配合剤の生物学的同等性試験に加えて、併用効能取得時の臨床試験成績等をもって、承認して差し支えないものと判断されている。ま

た、薬物間相互作用試験については、リオベルで実施されていた。

7. 再審査期間について

2006 年度から 2014 年度の間に本邦において承認された医療用配合剤（高血圧症及び 2 型糖尿病）について、配合剤及びその有効成分の再審査期間を調査した（表 2）。

(1) 高血圧症

配合剤の再審査期間は、6 年間が 5 品目（ARB とチアジド系利尿薬との配合剤：プレミネント、エカード、コディオ、ミコンビ、イルトラ）であり、配合意義は「② 副作用(毒性)軽減又は相乗効果があるもの」と思われる（「5. 配合意義について」の項参照）。また、4 年間が 7 品目、残余期間が 1 品目（ザクラス）であり、これらの配合意義はいずれも「④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と思われる。

また、配合剤の再審査期間が単剤の再審査期間内にある品目は 1 品目（ザクラス：残余期間）、単剤の再審査期間終了後に配合剤の再審査期間が設定された品目（重ならない品目）は 6 品目（プレミネント、エカード、コディオ：6 年間、エックスフォージ、ユニシア、アテディオ：4 年間）、単剤の再審査期間終了前に配合剤の再審査期間が設定された品目（一部分が重なる品目）は 6 品目（ミコンビ：1 年 6 カ月重複、6 年間、レザルタス：2 年重複、4 年間、ミカムロ：3 カ月重複、4 年間、アイミクス：3 年 7 カ月重複、4 年間、イルトラ：3 年重複、6 年間、ラジムロ：3 年 3 カ月重複、4 年間）であった。

異種効能の配合剤（カデュエット）については、再審査期間（4 年間）が単剤の再審査期間と重なっていなかった。

(2) 2 型糖尿病

2 型糖尿病領域における配合剤の再審査期間は、4 年間が 3 品目、残余期間が 1 品目（リ

オベル) であり、配合意義はいずれも「④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」であった(「5. 配合意義について」の項参照)。また、配合剤の再審査期間が単剤の再審査期間内にある品目は 1 品目(リオベル: 残余期間)、単剤の再審査期間終了後に配合剤の再審査期間が設定された品目(重ならない品目)は 2 品目(メタクト、ソニアス: 4 年間)、単剤の再審査期間終了前に配合剤の再審査期間が設定された品目(一部分が重なる品目)は 1 品目(グルベス: 9 カ月重複、4 年間)であった。

D. 考察

2006~2014 年度の間に承認された医療用配合剤は、高血圧症領域では 14 品目(異種効能配合剤: 1 品目)、2 型糖尿病領域では 4 品目であり、調査結果から確定的なことを言うのは困難であるが、配合意義並びに両疾患領域における単剤の開発及び配合剤の位置づけも踏まえて考えられる点について考察を試みた。

1. 配合意義について

いずれの配合剤についても、検証的な臨床試験を実施した上で、配合意義が認められている。

2. 位置づけについて

配合剤の位置づけについて、両領域ともに配合剤は第一選択薬とはされておらず、基本的には単剤の併用で安定している患者及び単剤で効果不十分な患者を対象としている。

注意喚起の記載について、高血圧症領域では用法・用量で規定し、効能・効果に関連する使用上の注意欄で注意喚起されている。なお、配合意義が「②副作用(毒性)軽減又は相乗効果があるもの」と思われる ARB とチアジド系利尿薬の配合剤では、チアジド系利

尿薬の用量が承認用量より低用量であるため、ARB とカルシウム拮抗薬の配合剤とは異なった記載となっている。いずれも、基本的には両単剤併用により安定している患者や単剤で効果不十分な患者を対象としている。

2 型糖尿病領域では効能・効果において「併用による治療が適切と判断される場合に限る」ことを規定し、効能・効果に関連する使用上の注意において、第一選択薬として用いないことを注意喚起している。

注意喚起の記載箇所は異なるが、いずれの領域でも第一選択薬とされていないことは共通している。併用療法で効果の安定した患者又は単剤で効果不十分な患者が投与対象になると考えられることから、第一選択薬としないことが適切であると考えられる。

3. 用法・用量について

配合剤の用法・用量について、単剤と用法が異なる成分を組み合わせた配合剤は、両領域 18 品目のうち 1 品目(メタクト: 1 日 1 回)のみであった。

単剤と用量が異なる成分を組み合わせた配合剤は両領域 18 品目のうち ARB とチアジド系利尿薬の配合剤である 4 品目であった。

基本的には配合剤の用法・用量は単剤の用法・用量の範囲内とすることが望ましいと考えるが、用法又は用量を変更する場合は根拠となる臨床試験データとともに、変更することの妥当性について十分な説明が必要になると考える。

4. 規格数について

配合剤として選択する配合量については、単剤で承認されている推奨用量を組み合わせるのが適切であるが、用量範囲が広く、複数用量が選択可能な場合には、どのような組み合わせを選択するのか、その根拠とともに説明する必要がある。実際、単剤同士の併用実

績に関する使用実態データを用いて説明されていることが多い。

配合剤の規格数については、必要な用量を揃えるということはあるものの、規格数が多くなることにより、製剤の在庫管理に手間がかかるようになり、取り間違い等のエラーの可能性が増加する可能性もあることに留意する必要があると考えられる。

5. 臨床データパッケージについて

(1) 単剤の開発について

単剤の開発について、高血圧症領域における効能・効果は「高血圧症」であった。

一方、2 型糖尿病領域の単剤の開発においては、以前は単独療法と併用療法で効能・効果が分かれていたため、新有効成分として承認されていても、併用療法毎に併用効能の承認を取得する必要があった。平成 22 年 7 月に「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」²⁾が策定され、経口血糖降下薬は一般に作用機序の異なる他の経口血糖降下薬と併用されることが多く、併用時の有用性の評価について、とりわけ安全性の評価に十分な配慮がなされるべきであるとのことから、新有効成分の承認申請時には単独療法長期投与試験だけでなく、併用療法長期投与試験も実施した上で、効能・効果を「2 型糖尿病」とすることとされ、平成 24 年 7 月から適用されている。

(2) 配合剤の開発について

配合剤の臨床データパッケージについて、高血圧症領域では、単剤承認時に併用療法での検証的試験が実施されていないことから、配合剤の検証的試験として要因試験あるいは単剤効果不十分例を対象とした臨床試験、長期投与試験及び生物学的同等性試験が実施されており、また、薬物間相互作用試験（一部の薬剤は外国人で実施）も実施されていた。

一方、2 型糖尿病領域では、いずれの配合剤においても単剤で併用効能を取得しており、併用効能取得時に検証的試験が実施されている。したがって、単剤併用と配合剤の生物学的同等性と併用効能取得時の検証試験等を利用して配合剤としての臨床データパッケージが構築されていた。今後、新有効成分含有医薬品が「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」²⁾に基づき承認申請された場合、単剤の新有効成分としての承認申請時には併用療法長期投与試験（非盲検試験）が実施されているが、検証試験は実施されていない。したがって、ガイドライン適応後に開発されたため、単剤で併用効能を取得していない場合には、検的証試験は必要と考える。長期投与試験については、単剤での承認申請時に併用療法長期投与試験が実施されていることを考慮すると、配合成分である各単剤の併用時の安全性が十分検討されていると考えられる場合には、配合剤による長期投与試験は不要となる可能性もあると考える。

糖尿病用薬について、併用療法毎における使用開始順序が決まっているわけではない。したがって、今後配合剤として開発される薬剤については、A 剤で効果不十分な患者を対象に B 剤の上乗せ効果を検証するだけでなく、B 剤で効果不十分な患者を対象に A 剤の上乗せ効果を検証する試験も重要と考える。

なお、いずれの領域においても、配合剤と単剤併用時の生物学的同等性試験は必要と考える。薬物間相互作用試験については、各単剤での薬物動態学的特性を踏まえて、相互作用の懸念がないのかについての説明が必要であり、必要に応じて薬物間相互作用試験の実施が必要になるであろう。また、食事の影響の有無についても説明が必要になるであろう。

6. 再審査期間について

単剤の承認時期から時間が経過している配合剤については、両単剤の再審査期間が終了

してから承認されている場合や、配合剤の再審査期間が単剤の再審査期間と一部重なる場合が多いが、単剤の承認時期が最近の品目については、配合剤の再審査期間が単剤の再審査期間と多く重なるあるいは全部重なる場合があった。

今回検討した配合剤において、配合意義が「その他の科学的合理性」である場合には、4年間の再審査期間が新たに付与されており、副作用（毒性）軽減又は相乗効果が期待されるようなものについては、6年間の再審査期間が新たに付与されている。

E. 結論

今回は、医療用配合剤として比較的開発品目の多い高血圧症及び2型糖尿病について検討したが、この検討から全ての医療用配合剤のあり方について論じることには限界がある。

配合剤を開発するにあたっては、配合意義について、基本的には臨床現場において有用なものとして受け入れられるものでなければならない。配合成分の単剤の承認内容や実臨床現場での使用状況など、多くの要素を考慮する必要がある、データに基づく適切な説明がなされる必要があると考える。また、適切な配合成分の組み合わせ及び配合量の組み合わせを選択することが重要である。

配合剤の位置づけについては、投与対象が併用療法で効果の安定した患者又は単剤で効果不十分な患者であることから、第一選択薬としないことが適切であると考ええる。

配合剤の承認申請時には、基本的には配合剤の有効性及び安全性について検証する必要がある。なお、配合剤と単剤併用時の生物学的同等性試験は必要と考える。

（参考資料）

- 1) 高血圧治療ガイドライン 2014（日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編

集、日本高血圧学会発行）

http://www.jpnsnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf

- 2) 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン

http://www.pmda.go.jp/ki_junsakusei/file/guideline/new_drug/keikou-kettoukoukayaku-rinju-hyouka-guideline.pdf

- 3) 審査報告書：

<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>

- 4) 医療用医薬品の添付文書情報：

http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

表1

配合剤名		プレミニント配合錠LD、HD	エカード配合錠LD、HD	コディオ配合錠MD、EX	ミコンビ配合錠AP、BP	エックスフォージ配合錠	レザルタス配合錠LD、HD	ユニシア配合錠LD、HD
申請者名		MSD株式会社	武田薬品工業株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	第一三共株式会社	武田薬品工業株式会社
成分		ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド	カンデサルタン シレキセテル/ヒドロクロロチアジド	バルサルタン/ヒドロクロロチアジド	テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド	バルサルタン/アムロジピンベシル塩塩	オルメサルタン マドキソミル/アゼルニジピン	カンデサルタン シレキセテル/アムロジピンベシル塩塩
配合剤の申請日		LD: 2003年6月30日 HD: 2012年10月29日	2008年3月14日	2007年12月10日	2006年4月28日	2008年11月7日	2008年12月3日	2009年3月30日
配合剤の承認日		LD: 2006年6月30日 HD: 2013年9月20日	2009年1月21日	2009年1月21日	2009年4月22日	2010年1月20日	2010年1月20日	2010年4月16日
配合剤の再審査期間		LD: 2006年10月20日～2012年10月19日(6年) 再審査結果公表年月日: 2014年6月27日 HD: なし	2009年1月21日～2015年1月20日(6年)	2009年1月21日～2015年1月20日(6年)	2009年4月22日～2015年4月31日(6年)	2010年1月20日～2014年1月19日(4年)	2010年1月20日～2014年1月19日(4年)	2010年4月16日～2014年4月15日(4年)
単剤の再審査期間	1成分目	1998年7月3日～2004年7月2日(6年) 再審査結果公表年月日: 2009年9月29日	1999年3月12日～2005年3月11日(6年) 再審査結果公表年月日: 2009年12月21日	2000年9月22日～2006年9月21日(6年) 再審査結果公表年月日: 2010年10月1日	2002年10月8日～2010年10月7日(8年) 再審査結果公表年月日: 2013年6月13日	2000年9月22日～2006年9月21日(6年) 再審査結果公表年月日: 2010年10月1日	2004年1月29日～2012年1月28日(8年) 再審査結果公表年月日: 2013年12月19日	1999年3月12日～2005年3月11日(6年) 再審査結果公表年月日: 2009年12月21日
	2成分目	1959年承認、先発品は2009年に販売終了	1959年承認、先発品は2009年に販売終了	1959年承認、先発品は2009年に販売終了	1959年承認、先発品は2009年に販売終了	1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日: 2002年9月8日	2003年1月31日～2011年1月30日(8年) 再審査結果公表年月日: 2012年12月19日	1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日: 2002年9月8日
配合剤の効能・効果		高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症
配合量(1成分目/2成分目)(mg)		LD: 50/12.5 HD: 100/12.5	LD: 4/6.25 HD: 8/6.25	MD: 80/6.25 EX: 80/12.5	AP: 40/12.5 BP: 80/12.5	80/5	LD: 10/8 HD: 20/16	LD: 8/2.5 HD: 8/5
配合剤の用法・用量(抜粋)		成人には1日1回1錠(ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして50mg/12.5mg又は100mg/12.5mg)を経口投与する。 本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(カンデサルタン シレキセテル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/6.25mg又は8mg/6.25mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/6.25mg又は80mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mg又は80mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして80mg及びアムロジピンとして5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	通常、成人には1日1回1錠(オルメサルタン マドキソミル/アゼルニジピンとして10mg/8mg又は20mg/16mg)を朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(カンデサルタン シレキセテル/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。
配合剤承認時における単剤の効能・効果(関連する効能を抜粋)	1成分目	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症
	2成分目	高血圧症(本態性、腎性等)	高血圧症(本態性、腎性等)	高血圧症(本態性、腎性等)	高血圧症(本態性、腎性等)	高血圧症	高血圧症	高血圧症
配合剤承認時における単剤の用法・用量(抜粋)	1成分目	通常、成人にはロサルタンカリウムとして25～50mg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、1日100mgまで増量できる。	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセテルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。	通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。	通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。	通常、成人にはバルサルタンとして40～80mg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、1日160mgまで増量できる。	通常、成人にはオルメサルタン マドキソミルとして10～20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5～10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。	通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセテルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じ8mgまで増量する。
	2成分目	通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。	通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。	通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。	通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。	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、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。	通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回8mgあるいは更に低用量から投与を開始し、症状により適宜増減するが、1日最大16mgまでとする。	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。
併用効能の有無		なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
臨床試験データパッケージ	BE試験		LD: ○、HD: ○	○(8/12.5で実施)	○	○(審査を踏まえて追加実施)	○(単剤併用から切り替えたときのBEが保証されていない)	○
	薬物相互作用試験		○	○(8/12.5で実施)	○	○?(160/25/外用人対象に実施)	○(HDで実施)	○(HDで実施)
	食事の影響試験		LD: ○、HD: ○	HDで実施	○(審査を踏まえて実施)	○(審査を踏まえて実施)	○	○(HDで実施)
	第Ⅲ相試験	要因試験	LD: ○、HD: ○? (LD効果不十分例を対象にHD投与)	○	○	○	○	○
		1成分目の効果不十分例に対する上乗せ	LD: ×、HD: ○	×	×	×	×	×
長期投与試験		○	○	○	○	○	○	

表1

ミカモロ配合錠AP、BP	アイミクス配合錠LD、HD	イルトラ配合錠LD、HD	アテディオ配合錠	ザクサス配合錠LD、HD	ラジモロ配合錠LD、HD	カデュエット配合錠1番、2番、3番、4番
日本ベーリンガーインゲルハ임株式会社	大日本住友製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	味の素製薬株式会社	武田薬品工業株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ファイザー株式会社
テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩	イルベサルタン/トリクロルメチアジド	バルサルタン/シルニジピン	アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩	アリスキレンツマル酸塩/アムロジピンベシル酸塩	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
AP: 2009年6月30日 BP: 2012年2月29日 AP: 2010年7月23日 BP: 2012年12月21日	2011年11月18日	2012年7月30日	2012年10月17日	2013年4月24日	2012年12月19日	2007年11月29日
	2012年9月28日	2013年6月28日	2014年3月24日	2014年3月24日	2014年3月24日	2009年7月7日
2010年7月23日～2014年7月22日(4年)	2012年9月28日～2016年9月27日(4年)	2013年6月28日～2019年6月27日(6年)	2014年3月24日～2018年3月23日(4年)	2014年3月24日～2020年1月17日(6年) (アジルバの残余期間)	2014年3月24日～2018年3月23日(4年)	2009年7月7日～2013年7月6日(4年)
2002年10月8日～2010年10月7日(8年) 再審査結果公表年月日: 2013年6月13日	2008年4月16日～2016年4月15日(8年)	2008年4月16日～2016年4月15日(8年)	2000年9月22日～2006年9月21日(6年) 再審査結果公表年月日: 2010年10月1日	2012年1月18日～2020年1月17日(8年)	2008年7月7日～2017年7月6日(8年)	1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日: 2002年8月6日
1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日: 2002年8月8日	1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日: 2002年8月8日	2 mgは1960年承認、1 mgは2009年承認 再評価結果通知年月日: 1998年3月12日	1995年9月29日～2001年9月28日(6年) 再審査結果公表年月日: 2008年2月26日	1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日: 2002年8月6日	1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日: 2002年8月6日	2000年3月10日～2006年3月9日(6年) 再審査結果公表年月日: 2010年3月24日
高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	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效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
AP: 40/5 BP: 80/5	LD: 100/5 HD: 100/10	LD: 100/1 HD: 200/1	80/10	LD: 20/2.5 HD: 20/5	LD: 150/2.5 HD: 150/5	1番: 2.5/5 2番: 2.5/10 3番: 5/5 4番: 5/10
成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピンとして40mg/5mg又は80mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	通常、成人には1日1回1錠(イルベサルタン/アムロジピンとして100mg/5mg又は100mg/10mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして100mg/1mg又は200mg/1mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(バルサルタンとして80mg及びシルニジピンとして10mg)を朝食後に経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(アジルサルタン/アムロジピンとして20mg/2.5mg又は20mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	成人には1日1回1錠(アリスキレン/アムロジピンとして150 mg/2.5 mg又は150 mg/5 mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。	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
高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高血圧症
高血圧症	高血圧症	高血圧症(本態性、腎性等)	高血圧症	高血圧症	高血圧症	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。	通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mg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。	通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mg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、1日最大投与量は200mgまでとする。	通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。	通常、成人にはアジルサルタンとして20mg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、1日最大投与量は40mgとする。	通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、300mgまで増量することができる。	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。
(AP承認時には成人のみ) 成人への投与 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。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	成人への投与 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。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	通常、成人にはトリクロルメチアジドとして1日2～8mgを1～2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。	通常、成人にはシルニジピンとして1日1回5～10mgを朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には、1日1回20mgまで増量することができる。ただし、重症高血圧症には1日1回10～20mgを朝食後経口投与する。	成人への投与 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。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	成人への投与 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。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	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。
なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
AP: ○、BP: ○	○(HDで実施)	○	○	○(HDで実施)	○(HDで実施)	○?(日本人対象は5/5のみ)
○?(AP BPとは異なる用量で外国人対象に実施)		○(HDで実施)	○	○(国内は40/5単回で実施)	×(Aiの既承認時資料として提出)	○?(10/80で外国人対象に実施)
AP: ○、BP: ○	○(HDで実施)	○(HDで実施)	○	○(HDで実施)	○(HDで実施)	○(5/10、5/20単回で実施)
AP: ×、BP: ○?(APとBPの比較のみ)	×	○?(HDのLDに対する優越性)	○	○	○	○(日本人対象試験では、単剤群の設定なし、外国人対象試験ではあり)
AP: ○、BP: ○	○	LD: ○、HD: ×	×	×	×	×
AP: ○	LD: ○、HD: ×	×	×	×	×	×
○	○	○	○	○	○	○(外国人対象に実施)

表1

配合剤名		メタクト配合錠LD、HD	ソニース配合錠LD、HD	リオベル配合錠LD、HD	グルベス配合錠
申請者名		武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	キッセイ薬品工業株式会社
成分		メトホルミン塩酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩	グリメシド/ピオグリタゾン塩酸塩	ピオグリタゾン塩酸塩/アログリプチン安息香酸塩	ボグリボース/ミチグリニド
配合剤の申請日		2008年10月30日	2009年7月27日	2009年6月29日	2010年4月6日
配合剤の承認日		2010年4月16日	2011年1月21日	2011年7月1日	2011年4月22日
配合剤の再審査期間		2010年4月16日～2014年4月15日(4年)	2011年1月21日～2015年1月20日(4年)	2011年7月1日～2018年4月15日(ネシーナ錠(アログリプチン安息香酸塩)の残余期間)	2011年4月22日～2015年4月21日(4年)
単剤の再審査期間	1成分目	メトホルミン: 再評価結果公表年月日:1993年3月4日	グリメシド: 1999年9月22日～2009年3月21日 (再審査結果公表年月日:2010年6月29日)	ピオグリタゾン: 1999年9月22日～2005年9月21日 (再審査結果公表年月日:2009年12月21日)	ボグリボース: 1994年7月1日～2000年6月30日 (再審査結果公表年月日:2004年9月9日)
	2成分目	ピオグリタゾン: 1999年9月22日～2005年9月21日 (再審査結果公表年月日:2009年12月21日)	ピオグリタゾン: 1999年9月22日～2005年9月21日 (再審査結果公表年月日:2009年12月21日)	アログリプチン: 2010年4月16日～2018年4月15日	ミチグリニド: 2004年1月29日～2012年1月28日
配合剤の効能・効果		2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメシドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。	2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	2型糖尿病 ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。
配合量(1成分目/2成分目)(mg)		LD:500/15 HD:500/30	LD:1/15 HD:3/30	LD:15/25 HD:30/25	0.2/10
配合剤の用法・用量(抜粋)		通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg)を朝食後に経口投与する。	通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタゾン/グリメシド)として15mg/1mg又は30mg/3mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。	通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾン)として25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。	通常、成人には1日1錠(ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして10mg/0.2mg)を1日3回毎食直前に経口投与する。
配合剤承認時における単剤の効能・効果(関連する効能を抜粋)	1成分目	メトホルミン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1)食事療法・運動療法のみ (2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用	グリメシド: 2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	ピオグリタゾン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1)食事療法、運動療法のみ (2)食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用	ボグリボース: 糖尿病の食後血糖の改善(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)
	2成分目	ピオグリタゾン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1)食事療法、運動療法のみ (2)食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (3)食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (4)食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2)食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	ピオグリタゾン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1)食事療法、運動療法のみ (2)食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 (3)食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (4)食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2)食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	アログリプチン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1)食事療法、運動療法のみ (2)食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (3)食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用	ミチグリニド: 2型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1)食事療法・運動療法のみ (2)食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (3)食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
配合剤承認時における単剤の用法・用量(抜粋)	1成分目	メトホルミン(グリコラン):この当時はメトグルコ承認前: 通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。	グリメシド: 通常、グリメシドとして1日0.5～1mgより開始し、1日1～2回朝または夕方、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。	ピオグリタゾン: 通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。	ミチグリニド: 通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1日10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
	2成分目	ピオグリタゾン: 通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。	ピオグリタゾン: 通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。	アログリプチン: 通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。	ボグリボース: 通常、成人にはボグリボースとして1日0.2mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を0.3mgまで増量することができる。
併用効能の有無		あり	あり	あり	あり
臨床試験データパッケージ	BE試験	○	○	○	○
	薬物相互作用試験	×	×	○	×
	食事の影響試験	△(国内申請製剤ではない)	△(国内申請製剤ではない)	○	×
	要因試験	×	×	×	×
	第Ⅲ相試験	1成分目の効果不十分例に対する上乗せ ○(併用効能取得時)	○(臨床薬理試験)	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)
	2成分目の効果不十分例に対する上乗せ	○(メトホルミンの用法が1日2～3回から1日1回に変更となるため、ピオグリタゾン不十分な患者においてメトホルミンの用法に関する非劣性試験が実施されている。)	○(ピオグリタゾンの特定使用成績調査においてピオグリタゾン不十分な場合の使用例データからある程度評価できると判断)	×	×
長期投与試験		×	×	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)

表 2

配合剤販売名 及び有効成分	年月	2006年		2007年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年		2013年		2014年		2015年		2016年		2017年		2018年		2019年		2020年			
		1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月	1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月	1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月	1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月	1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月	1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月	1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月	1～ 3月	4～ 6月	7～ 9月	10 ～ 12月
プレミネット配合錠LD	LD: 2006年10月20日～ 2012年10月19日(6年) 再審査結果公表年月 日: 2014年6月27日																																
プレミネット配合錠HD	HD: なし																																
ロサルタン	1996年7月3日～2004年 7月2日(6年)																																
ヒドロクロロチアジド	1959年承認、先発品は 2009年に販売終了																																
エカード配合錠LD、HD	2009年1月21日～2015 年1月20日(6年)																																
カンデサルタン	1999年3月12日～2005 年3月11日(6年)																																
ヒドロクロロチアジド	1959年承認、先発品は 2009年に販売終了																																
コディオ配合錠MD、EX	2009年1月21日～2015 年1月20日(6年)																																
バルサルタン	2000年9月22日～2006 年9月21日(6年)																																
ヒドロクロロチアジド	1959年承認、先発品は 2009年に販売終了																																
ミコンビ配合錠AP、BP	2009年4月22日～2015 年4月21日(6年)																																
テルミサルタン	2002年10月8日～2010 年10月7日(8年)																																
ヒドロクロロチアジド	1959年承認、先発品は 2009年に販売終了																																
エックスフォージ配合錠	2010年1月20日～2014 年1月19日(4年)																																
バルサルタン	2000年9月22日～2006 年9月21日(6年)																																
アムロジピン	1993年10月1日～1999 年9月30日(6年)																																
レザルタス配合錠LD、HD	2010年1月20日～2014 年1月19日(4年)																																
オルメサルタン	2004年1月29日～2012 年1月28日(8年)																																
アゼルニジピン	2003年1月31日～2011 年1月30日(8年)																																
ユニシア配合錠LD、HD	2010年4月16日～2014 年4月15日(4年)																																
カンデサルタン	1999年3月12日～2005 年3月11日(6年)																																
アムロジピン	1993年10月1日～1999 年9月30日(6年)																																
ミカムロ配合錠AP、BP	2010年7月23日～2014 年7月22日(4年)																																
テルミサルタン	2002年10月8日～2010 年10月7日(8年)																																
アムロジピン	1993年10月1日～1999 年9月30日(6年)																																
アイミクス配合錠LD、HD	2012年9月28日～2016 年9月27日(4年)																																
イルベサルタン	2008年4月16日～2016 年4月15日(8年)																																
アムロジピン	1993年10月1日～1999 年9月30日(6年)																																
イルトラ配合錠LD、HD	2013年6月28日～2019 年6月27日(6年)																																
イルベサルタン	2008年4月16日～2016 年4月15日(8年)																																
トリクロルメチアジド	再審査結果通知年月 日: 1998年3月12日																																
アテディオ配合錠	2014年3月24日～2018 年3月23日(4年)																																
バルサルタン	2000年9月22日～2006 年9月21日(6年)																																
シルニジピン	1995年9月29日～2001 年9月28日(6年)																																
ザクラス配合錠LD、HD	2014年3月24日～2020 年1月17日(アジルバの 後継剤)																																
アジルサルタン	2012年1月18日～2020 年1月17日(8年)																																
アムロジピンベシル酸塩	1993年10月1日～1999 年9月30日(6年)																																
ラジロ配合錠LD、HD	2014年3月24日～2018 年3月23日(4年)																																
アリスキレン	2009年7月7日～2017年 7月6日(6年)																																
アムロジピン	1993年10月1日～1999 年9月30日(6年)																																
カデュエット配合錠1番、2 番、3番、4番	2009年7月7日～2013年 7月6日(4年)																																
アムロジピン	1993年10月1日～1999 年9月30日(6年)																																
アトルバスタチン	2000年3月10日～2006 年3月9日(6年)																																

表 2

配合剤販売名 及び有効成分	年 月 承認期間	2006年			2007年			2008年			2009年			2010年			2011年			2012年			2013年			2014年			2015年			2016年			2017年			2018年			2019年			2020年		
		1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月	1～3月	4～6月	7～10月
メタクト配合錠LD、HD	2010年4月16日～2014年4月15日（4年）																																													
メトホルミン塩酸塩	再評価結果公表年月日：1993年3月4日																																													
ビオグリタゾン塩酸塩	1999年9月22日～2005年9月21日																																													
ソニアス配合錠LD、HD	2011年1月21日～2015年1月20日（4年）																																													
グリメピリド	1999年9月22日～2009年3月21日																																													
ビオグリタゾン塩酸塩	1999年9月22日～2005年9月21日																																													
リオベル配合錠LD、HD	2011年7月1日～2018年4月15日（ネブシーナ錠（アログリプチン安息香酸塩）の残余期間）																																													
ビオグリタゾン塩酸塩	1999年9月22日～2005年9月21日																																													
アログリプチン安息香酸塩	2010年4月16日～2018年4月15日																																													
グルベス配合錠	2011年4月22日～2015年4月21日（4年）																																													
ボグリボース	1994年7月1日～2000年6月30日																																													
ミチグリニド	2004年1月29日～2012年1月28日																																													

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）
「医療用配合剤の評価のあり方に関する研究」

分担研究報告書

欧米における配合剤の審査内容等に関する研究

研究分担者 成川 衛 （北里大学大学院薬学研究科 准教授）
研究協力者 中川 久美子 （北里大学大学院薬学研究科）

研究要旨

我が国における今後の医療用配合剤の評価のあり方について検討する際の基礎資料を得ることを目的として、欧州及び米国における医療用配合剤の承認申請データ・承認内容の整理分析、配合剤に係る先発権の保護に関する規定・運用を調査した。

欧州及び米国においても、高血圧症及び2型糖尿病の領域で多数の経口医療用配合剤が承認されていた。承認取得のための臨床試験のデザインについては、一般に、高血圧症については各単剤の複数用量群を組み合わせた要因試験、単剤でコントロール不十分な患者を対象とした上乗せ試験が実施されており、糖尿病については単剤でコントロール不良の患者への上乗せ試験が多く実施されていた。これらはこれまでの日本の状況と同様である。欧州及び米国のいずれにおいても、既承認の有効成分同士を組み合わせた新規配合剤に対して一定のデータ保護・市場独占期間が設定されていた。日本では再審査期間が先発権の保護期間として機能しており、配合剤の製造販売承認から一定期間後に再審査を行う必要があるか否かという観点から、その設定の必要性及び期間の判断がなされるべきと考える。

A. 研究目的

本分担研究では、今後、我が国における医療用配合剤の評価のあり方について検討する際の基礎資料を得ることを目的として、欧州及び米国における医療用配合剤の承認申請データ及び承認内容を整理分析するとともに、配合剤に係る先発権の保護に関する規定及び運用について調査する。

B. 研究方法

1. 欧米における医療用配合剤の臨床データ
及び承認内容の整理分析

高血圧症及び2型糖尿病の領域において、欧州及び米国で承認されている代表的な経口医療用配合剤（日本でも承認されているもの）

について、EMA（欧州医薬品庁）及びFDA（米国食品医薬品局）が公表している審査レポート、labeling 情報等に基づいて臨床データパッケージの内容を調査した。また、いくつかの薬剤について、日米欧でのデータパッケージの比較を行った。

2. 欧米における配合剤に係る先発権保護に
関する調査

配合剤に関する先発権保護の取り扱いについて、米国及びEUにおける規制文書等を調査するとともに、製薬企業の知的財産関係の専門家からヒアリング調査を行った。

C. 研究結果

1. 欧米における医療用配合剤の臨床データ及び承認内容の整理分析

(1) 欧州

欧州では、配合剤の臨床開発に関するガイドラインが 2009 年に公表されている¹⁾。ガイドラインでは、配合剤の効能・効果として以下の分類が示され、それに応じた臨床開発が行われるべきとされている。

効能・効果：

- a. これまで配合各成分のいずれも投与されなかったことがない患者に対する 1 次治療
- b. 配合成分のいずれかによる単剤治療により満足のいくベネフィット／リスクが得られない場合の 2 次治療
- c. 各単剤の併用により良好なコントロールがなされている患者での置き換え治療

臨床試験：

並行群間比較試験により配合剤と各単剤の比較が行われることが望ましい。できる限りプラセボ群を加えることが推奨される。

- a. 1 次治療を効能・効果とする妥当性は、各々の治療領域における治療の推奨と臨床診療の状況より判断される。
- b. 2 次治療においては、最適に用量調整された単剤治療に反応しない又は十分にコントロールされない患者において試験が実施されるべきである。
- c. 置き換え治療においては、通常、薬物動態に関する比較データ及び必要な場合には薬力学に関する比較データで十分である。

なお、本ガイドラインについては、その見直しの必要性を指摘するコンセプトペーパーが 2013 年 2 月に公表されており²⁾、近々改訂される可能性がある。

欧州において承認されている代表的な医療用配合剤（降圧剤、経口血糖降下剤）の効能・

効果、主な臨床試験のデザイン等を別表 1 に整理した。いずれも 2 次治療又は置き換え治療の効能・効果で承認されている。

降圧剤については、各単剤の複数用量を組み合わせた要因試験により用量反応性及び最適な用量の組み合わせが評価され、さらに、一方の成分による単剤治療により十分なコントロールがされない患者に対してもう一方の成分を上乗せするというデザインの試験（多くは両方向の上乗せ試験）が実施されている。糖尿病の領域では、一般に、単剤治療でコントロール不良の患者に対してもう一方の成分を上乗せするというデザインの試験が実施されているが、多くの場合は単剤の承認申請時に併用試験も行われており、当該試験データを配合剤申請時にも利用するという申請形態がとられている。

(2) 米国

米国では、21 連邦規則 300.50 条に医療用配合剤に関する規定がある。主張する効果に各配合成分が寄与し、各成分の用量がその併用治療を必要とする患者集団の大部分に安全で有効である場合に、固定用量配合剤として組み合わせてよいと記載されている。

米国において承認されている代表的な医療用配合剤（降圧剤、経口血糖降下剤）の効能・効果、主な臨床試験のデザイン等を別表 2 に整理した。2 次治療に関する効能で承認されている配合剤が多いが、1 次治療の効能を取得している薬剤もある。実施された臨床試験のデザインは欧州と同様である。

2. 欧米における配合剤に係る先発権保護に関する調査

(1) 欧州

欧州では、欧州指令 2001/83/EC（2004/27/EC による改正後）第 10 条に基づき、新薬（新有効成分）に対して、承認後 8 年のデータ保護期間（この期間は先発医薬品

のデータを参照した後発医薬品の承認申請ができない)、その後2年の市場独占期間(この期間はたとえ承認を得ても後発医薬品の販売ができない)が与えられる。この他、最初の承認後8年以内に臨床上の有益性を伴う新規の効能が承認された場合は、1回に限り、市場独占期間が1年延長される。

既承認の有効成分同士を組み合わせた新規の配合剤についても、10年間の新たなデータ保護・市場独占期間が設定される。

(2) 米国

米国では、連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C Act) 355条により、新薬(新有効成分)に対して、承認後5年のデータ保護期間が設定される。この間、FDAは、先発医薬品のデータを参照した後発医薬品の承認申請(ANDA: Abbreviated New Drug Application)を受理することはできない(ただし規定の証明書が添付されている場合は4年後に申請受理できる)。[FD&C Act 355条(c)(3)(E)(ii)及び(j)(5)(F)(ii)]

また、既承認医薬品の用途を拡大するために新たな臨床試験(生物学的同等性試験は含まない)の結果を提出した申請者には、用途拡大に係る承認後3年の市場独占期間が与えられる。この間、FDAは後発医薬品に係る当該用途拡大の承認申請を受理はできるが承認はできない。既承認の有効成分同士を組み合わせた新規の配合剤についても、この条件を満たせば、3年の市場独占期間が設定される。

[FD&C Act 355条(c)(3)(E)(iii)及び(j)(5)(F)(iii)]

D. 考察

欧州及び米国においても、高血圧症及び2型糖尿病の領域で多数の経口医療用配合剤が承認されていることが確認できた。配合剤の対象患者としては、単剤でコントロールが不良な患者への上乗せ(2次治療)と、既に単

剤同士を併用している患者における配合剤への置き換えが中心であった。米国では、限定的な状況において配合剤による初期治療を認める承認も見られた。

臨床試験デザインについては、高血圧症に関しては各単剤の複数用量群を組み合わせた要因試験、単剤でコントロール不十分な患者を対象とした上乗せ試験が実施されることが原則であった。糖尿病に関しては、単剤でコントロール不良の患者への上乗せ試験が多く実施されていた。糖尿病については、多くの場合は単剤の承認申請時に実施された併用試験のデータを配合剤申請時にも利用するという申請形態がとられていた。

これらを日本の状況と比較すると、高血圧症については、国内では要因試験又は単剤でコントロールが不十分な患者での上乗せ試験のいずれか一方のみとなっていることが多い。これは、降圧剤についてはICH-E12ガイドライン(降圧薬の臨床評価に関する原則)で両試験の実施を必須としていないような記載になっていることが影響している可能性がある。糖尿病については、これまで国内においても、併用効能を取得する際に単剤でコントロールが不十分な患者を対象とした試験が実施されており、当該データを参照する形で配合剤の申請が行われたケースが多く、欧米と同様の状況にあると考えられる。

既承認の有効成分同士を組み合わせた新規配合剤に対する先発権の保護については、欧州及び米国のいずれにおいても、その期間は異なるが、新たなデータ保護・市場独占期間が設定されることがわかった(米国においては、配合剤の承認申請に際して生物学的同等性試験のみが実施された場合を除く)。

日本は、新薬の承認時に指示される「再審査期間」が先発権の保護期間として機能している。これまで承認された配合剤については、多くの場合において6年又は4年の再審査期間が与えられてきた。また、高血圧症又は糖

販売名(会社名)	有効成分	配合量	承認日	効能・効果	主な臨床試験のデザイン
MicardisPlus他 (Boehringer Ingelheim)	テルミサルタン/ ヒドロクロロチアジド	40/12.5 80/12.5 80/25	19/04/2002	本態性高血圧症の治療 (テルミサルタン単剤でコントロール不良例)	・5×4要因試験 ・テルミサルタン不応例に対するHCTZ上乗せ比較試験(2本)
Exforge他 (Novartis)	バルサルタン/ アムロジピン	80/5 160/5 160/10	17/01/2007	本態性高血圧症の治療 (バルサルタン又はアムロジピン単剤でコントロール不良例)	・5×3要因試験 ・3×2要因試験 ・バルサルタン不応例に対するアムロジピン上乗せ比較試験 ・アムロジピン不応例に対するバルサルタン上乗せ比較試験 ・重症高血圧患者における実薬対照試験
Twynsta (Boehringer Ingelheim)	テルミサルタン/ アムロジピン	40/5 40/10 80/5 80/10	07/10/2010	本態性高血圧症の治療 (アムロジピン単剤でコントロール不良例、 単剤同士併用者での置換え)	・4×4要因試験 ・アムロジピン不応例に対するテルミサルタン上乗せ比較試験(2本)
Rasilamlo (Novartis)	アリスキレン/ アムロジピン	150/5 150/10 300/5 300/10	14/04/2011	本態性高血圧症の治療 (アリスキレン又はアムロジピン単剤でコントロール不良例)	・3×3要因試験 ・アリスキレン不応例に対するアムロジピン上乗せ比較試験 ・アムロジピン不応例に対するアリスキレン上乗せ比較試験
Competact (Takeda)	ピオグリタゾン/ メトホルミン	15/850	28/07/2006	2型糖尿病の2次治療 (メトホルミン単剤でコントロール不良例)	[単剤申請時及びその後に実施] ・メトホルミンでコントロール不良例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験(3本)
Tandemact (Takeda)	ピオグリタゾン/ グリメピリド	30/4 45/4 30/2	08/01/2007	2型糖尿病の2次治療 (メトホルミンに不耐容例、メトホルミンが禁忌でピオグリタゾン・グリメピリドの既併用例)	[単剤申請時及びその後に実施] ・SU剤でコントロール不良例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験 ・SU剤でコントロール不良例へのピオグリタゾン又はメトホルミン上乗せ比較試験 ・SU剤で安定している症例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験
Inclesync (Takeda)	アログリプチン/ ピオグリタゾン	12.5/30 12.5/45 25/30 25/45	19/09/2013	2型糖尿病の2次又は3次治療 (ピオグリタゾン単剤でコントロール不良でメトホルミンに不耐容又は禁忌例、ピオグリタゾン・メトホルミン併用でコントロール不良例におけるメトホルミンへの上乗せ、アログリプチン・ピオグリタゾンの既併用例)	[単剤と同時承認] ・ピオグリタゾン(又はメトホルミン/SU剤の併用)でコントロール不良例へのアログリプチン上乗せ比較試験 ・ピオグリタゾン・メトホルミン併用でコントロール不良例へのアログリプチン上乗せ比較試験 ・3×4要因試験(メトホルミンでコントロール不良例)

販売名(会社名)	有効成分	配合量	承認日	効能・効果	主な臨床試験のデザイン
Hyzaar (Merck&Co)	ロサルタン/ ヒドロクロロチアジド	50/12.5 100/12.5 100/25	28/04/1995	高血圧症の治療 (重症高血圧において速やかな 血圧管理の価値がリスクを上回 る場合を除き、初期治療には用 いない)	・4×4要因試験 ・ロサルタン不応例に対するHCTZ(複数用量群)上乗せ比較試験 ・HCTZ不応例に対するロサルタン(複数用量群)上乗せ比較試験
Diovan HCT (Novartis)	バルサルタン/ ヒドロクロロチアジド	80/12.5 160/12.5 160/25 320/12.5 320/25	06/03/1998	高血圧症の治療 (単剤でコントロール不良例、血 圧目標の達成のために複数薬 剤が必要な患者の初期治療)	・3×3要因試験 ・バルサルタン不応例に対するHCTZ上乗せ比較試験
Atacand HCT (AstraZeneca)	カンデサルタン/ ヒドロクロロチアジド	16/12.5 32/12.5 32/25	05/09/2000	高血圧症の治療 (初期治療には用いない)	・2×2要因試験(3本) ・3×3要因試験 ・5×3要因試験
Micardis HCT (Boehringer Ingelheim)	テルミサルタン/ ヒドロクロロチアジド	40/12.5 80/12.5 80/25	17/11/2000	高血圧症の治療 (初期治療には用いない)	・5×4要因試験 ・HCTZ不応例に対するテルミサルタン上乗せ比較試験 ・テルミサルタン不応例に対するHCTZ上乗せ比較試験
Exforge (Novartis)	バルサルタン/ アムロジピン	160/5 160/10 320/5 320/10	20/06/2007	高血圧症の治療 (単剤でコントロール不良例、血 圧目標の達成のために複数薬 剤が必要な患者の初期治療)	・4×2要因試験 ・3×2要因試験 ・バルサルタン不応例に対するアムロジピン上乗せ比較試験 ・アムロジピン不応例に対するバルサルタン上乗せ比較試験
Twynsta (Boehringer Ingelheim)	テルミサルタン/ アムロジピン	40/5 40/10 80/5 80/10	16/10/2009	高血圧症の治療 (単剤又は他剤との併用、複数 薬剤の投与が必要な初期治療)	・4×4要因試験 ・アムロジピン不応例に対するテルミサルタン上乗せ比較試験(2本)
Tekamlo (Novartis)	アリスキレン/ アムロジピン	150/5 150/10 300/15 300/10	26/08/2010	高血圧症の治療 (複数薬剤の投与が必要な初期 治療、単剤でコントロール不良 例、単剤同士併用者での置き換 え)	・3×3要因試験 ・アリスキレン不応例に対するアムロジピン上乗せ比較試験 ・アムロジピン不応例に対するアリスキレン上乗せ比較試験
Caduet (Takeda)	アムロジピン/ アトルバスタチン	2.5/10, 2.5/20 2.5/40 5/10, 5/20 5/40, 5/80 10/10, 10/20 10/40, 10/80	30/01/2004	アムロジピンとアトルバスタチ ンの両剤による治療が適切 な患者	・3×5要因試験

販売名(会社名)	有効成分	配合量	承認日	効能・効果	主な臨床試験のデザイン
Actoplus Met (Takeda)	ピオグリタゾン/ メトホルミン	15/500 15/850	29/08/2005	ピオグリタゾンとメトホルミン の両剤による治療が適切な 2型糖尿病	[単剤申請時に実施] ・メトホルミンでコントロール不良例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験 (2本) ・各単剤又は両剤投与の比較試験
Duetact (Takeda)	ピオグリタゾン/ グリメピリド	30/2 30/4	28/07/2006	チアゾリジン系薬剤及びSU 剤で治療されている患者、チ アゾリジン系薬剤又はSU剤 単剤でコントロール不良な 2型糖尿病	[単剤申請時に実施] ・SU剤でコントロール不良例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験(2本)
Oseni (Takeda)	アログリプチン/ ピオグリタゾン	12.5/15 12.5/30 12.5/45 25/15 25/30 25/45	25/01/2013	アログリプチンとピオグリタ ゾンの両剤による治療が適切 な2型糖尿病	[単剤と同時承認] ・各単剤又は両剤投与の比較試験 ・3×4要因試験(メトホルミンでコントロール不良例) ・ピオグリタゾン・メトホルミン併用でコントロール不良例へのアログリプ チン上乗せ比較試験 ・ピオグリタゾン(又はメトホルミン/SU剤の併用)でコントロール不良例 へのアログリプチン上乗せ比較試験

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）
「医療用配合剤の評価のあり方に関する研究」

分担研究報告書

国内外での配合剤の開発動向に関する研究

研究分担者 小林 江梨子（千葉大学大学院薬学研究院・准教授）
研究協力者 木村 美咲（千葉大学薬学部）

研究要旨

日米欧での医療用配合剤の開発・承認状況を明らかにすることを目的に、最近の欧米での医療用配合剤の承認品目調査、国内製薬企業による医療用配合剤の開発動向調査を行った。欧米での承認されている配合剤と、国内製薬企業により開発中の配合剤には、高血圧症、高コレステロール血症、糖尿病、喘息または COPD、高眼圧症といった疾患領域を対象とした配合剤が多く、同様であった。そのほか、仮性球情動、パーキンソン病、関節リウマチ、良性前立腺過形成、過活動膀胱などを対象とした配合剤が開発されていた。いずれも同じ適応の配合剤であった。配合されている薬剤数は、2 剤のものが大半であるが、高血圧症を適応とした配合剤では 3 剤の配合剤も開発されていた。また、欧米で承認取り下げとなった品目の中には、異種の疾患を対象とした配合剤もあり、今後留意していく必要がある。

A. 研究目的

近年、欧米のみならず、我が国においても、高血圧症や高コレステロール血症等の疾患領域において、医療用配合剤は数多く開発されている。そこで、日米欧での医療用配合剤の開発・承認状況を明らかにすることを目的に、欧米での医療用配合剤の承認品目調査、国内製薬企業による医療用配合剤の開発動向調査を行った。

B. 研究方法

1. 米国及び欧州において承認された医療用配合剤調査

米国で承認された医療用配合剤は、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration）のウェブサイト¹⁾から、2008 年以降 2014 年 12 月までに承認された配合剤

（Chemical Type：4 New Combination）

を調査した¹⁾。配合剤をすべてリストアップし、承認取り下げ品目（discontinued）、医薬品単剤と容器の配合剤、一般用医薬品及びワクチンを除いた。

欧州で承認された医療用配合剤は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）のウェブサイト²⁾から、2008 年以降 2014 年 12 月までに承認された配合剤を調査した。一般用医薬品又は医療用医薬品の別は、当該 Website からは不明であるため、配合剤をすべてリストアップし、不承認品目（refused）保留品目（suspended）、承認取り下げ品目（withdrawn）及びワクチンを除いた。

2. 国内製薬企業が開発予定の医療用配合剤調査

研究開発動向を公開している製薬企業として、日本製薬工業協会所属の東証一部上場企業であり、平成 26 年 3 月末売上高上位 16 社（売上 1000 億円以上）及びその他 11 社（売上 1000 億円未満）³⁾、さらに、医薬品企業売上ランキング 2013 年度 国内市場売上上位 20 社⁴⁾を抽出し、重複を除いた 36 社を調査対象とした（表 1）。調査対象の各社のウェブサイトから、開発中の医療用配合剤を調査した。

表 1 調査対象製薬企業

武田薬品工業(株) 大塚ホールディングス(株) アステラス製薬(株) 第一三共（株） エーザイ（株） テルモ（株） 中外製薬(株) 田辺三菱製薬(株) 大日本住友製薬(株) 協和発酵キリン(株) 大正製薬ホールディングス(株) 塩野義製薬(株) 久光製薬(株) 参天製薬(株) 小野薬品(株) キョーリン製薬ホールディングス(株)	東証一部上場 H26.3 期売上 1,000 億円超
持田製薬(株) 科研製薬(株) 日本新薬(株) キッセイ薬品工業(株) ゼリア新薬工業(株) 鳥居薬品(株) 扶桑薬品工業(株) あすか製薬(株) 日本ケミファ(株)	東証一部上場 同 1,000 億円未満

生化学工業(株) わかもと製薬(株)	
ファイザー(株) ノバルティスファーマ(株) サノフィ(株) グラクソスミスクライン(株) アストラゼネカ(株) 日本ベーリンガーインゲルハイム(株) バイエル薬品(株) 日本イーライリリー(株) Meiji Seika ファルマ(株)	製薬企業売上ランキング 上位 20 社 （東証一部上場企業を除く）

C. 研究結果

1. 米国及び欧州において承認された配合剤調査

米国 FDA 及び欧州 EMEA により承認された配合剤品目をそれぞれ表 2 及び表 3 に示した。

配合剤として承認された品目の適応としては、高血圧症、高コレステロール血症、糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）が多かった。

高血圧症を適応とする配合剤では、利尿薬+レニン阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー+レニン阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー+レニン阻害剤+利尿薬、カルシウムチャンネルブロッカー+アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬、カルシウムチャンネルブロッカー+アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬+利尿薬、利尿薬+アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬が配合されていた。

高コレステロール血症を適応とする配合剤では、ビタミン+HMG-CoA 還元酵素阻害薬フィブラート系薬剤+HMG-CoA 還元酵素阻害薬、エゼチミブ+HMG-CoA 還元酵素阻害薬が配合されていた。

糖尿病を適応とする配合剤では、ビッグアナイド系薬剤+速効型インスリン分泌促進薬、

ビグアナイド系薬剤+DPP4 阻害剤、チアゾリジン系薬剤+DPP4 阻害剤、ビグアナイド系薬剤+SGLT-2 阻害薬、インスリン+GLP-1 受容体作動薬、インスリン+インスリン（作用時間が異なる）が配合されていた。

喘息もしくは COPD を適応とする配合剤では、 β 刺激薬+ステロイド、 β 刺激薬+抗コリン薬が配合されていた。

そのほか、仮性球情動を適応としてデキストロメトルフアン+キニジンの配合剤、関節リウマチを適応とした鎮痛剤+胃腸保護薬の配合剤、良性前立腺過形成を適応とした 5 α -還元酵素阻害薬+排尿改善薬の配合剤、長期体重管理を適応とした配合剤、子宮内膜症を適応としたゴナドトロピン放出ホルモン

(GnRH) アゴニスト+合成黄体ホルモンの配合剤、高眼圧症を適応とした炭酸脱水素酵素阻害薬+ α 2 阻害薬の配合剤、アテローム血栓症を適応としたチエノピリジン系抗血小板薬+アセチルサリチル酸の配合剤、パーキンソン病を適応としたレボドパプロドラッグ+カルビドパ+カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害剤の配合剤が承認されていた。

2. 国内製薬企業が開発予定の配合剤調査

国内製薬企業 36 社の各社の開発中の医療用配合剤品目を表 4 に示した。なお、開発段階は、各出典資料作成時のものであるため、現時点の状況とは一致していない。

欧米の承認品目にもあった、糖尿病を対象とした DPP4 阻害薬+SGLT 2 阻害薬の配合剤、COPD を対象とした β 刺激薬+ステロイド、 β 刺激薬+抗コリン薬、さらに、 β 刺激薬+ステロイド+ムスカリン受容体拮抗薬の配合剤、高眼圧症を対象とした炭酸脱水素酵素阻害薬+ α 2 阻害薬の配合剤、パーキンソン病を対象とした対象としたレボドパプロドラッグ+カルビドパの配合剤が臨床試験に入っていた。また、過活動膀胱を対象とした抗コ

リン薬+ β 3 アゴニストの配合剤、子宮内膜症を対象としたアロマターゼ阻害薬+黄体ホルモンの配合剤、尋常性ざ瘡を対象とした抗生物質+過酸化ベンゾイルの配合剤が臨床試験に入っていた。

そのほか、各種がんを対象とした抗がん剤の配合剤、膀胱炎、肺炎、副鼻腔炎を対象とした抗生物質の配合剤が臨床試験に入っていた。

D. 考察

今回の調査対象期間において、欧米で承認され、市場に存在している配合剤と、国内製薬企業が開発予定の配合剤は、高血圧症、高コレステロール血症、糖尿病、喘息または COPD、高眼圧症といった疾患領域を対象とした配合剤が多く、同様であった。そのほかには、仮性球情動、パーキンソン病、関節リウマチ、良性前立腺過形成、過活動膀胱などを対象とした配合剤が開発されていた。これらの配合剤は、いずれも同じ適応の範囲で配合されていた。また、配合されている薬剤数は、2 剤のものが大半であるが、高血圧症を適応とした配合剤では 3 剤の配合剤も開発されていたことから、配合薬剤数にも留意が必要であると考えられる。

配合により、異なる疾患領域の適応を複数もつ、いわゆる、異種疾患を適応とした配合剤については、今回の調査対象期間に欧米で承認され、市場に存在している、あるいは日本で開発されているものはなかった。しかし、今回の調査対象期間前に、高コレステロール血症と高血圧症の異種疾患の適応をもつ配合剤が日米欧で承認され流通している。また、欧米で承認されたのちに承認取り下げとなった品目の中にも、高コレステロール血症と糖尿病、高コレステロール血症と高血圧といった異種疾患を適応とした配合剤があったことから、異種疾患を適応とする配合剤の開発にも留意が必要である。