

201451023A

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

(H26-医薬-B-一般-023)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 成 川 衛

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学委託事業による委託業務として、学校法人北里研究所が実施した平成26年度「医療用配合剤の評価のあり方に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

医療用配合剤の評価のあり方に関する研究	1
成川 衛	

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 医療用配合剤に対する医療現場の評価に関する研究	9
松原 肇	
2. 日本における配合剤の審査内容等に関する研究	17
細木 るみこ	
3. 欧米における配合剤の審査内容等に関する研究	31
成川 衛	
4. 国内外での配合剤の開発動向に関する研究	39
小林 江梨子	

I. 平成26年度 委託業務成果報告(総括)

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」

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者	成川 衛	北里大学大学院薬学研究科 准教授
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
	細木るみこ	医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部
	松原 肇	北里大学薬学部 教授
研究協力者	小室美子	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部
	西岡絹恵	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
	中川久美子	北里大学大学院薬学研究科

研究要旨

医療用配合剤について、臨床現場の評価や今後のニーズ、日本及び欧米における開発・承認の状況等に関する情報の収集及び整理・分析を行った。その結果を踏まえて、既承認の医薬品有効成分を組み合わせ高血圧症や糖尿病等の生活習慣病に対する経口医療用配合剤を開発しようとする際に留意すべき事項を整理し、文書にとりまとめた。今後、これを参考にしながら、複数の医薬品有効成分の各々を固定用量として組み合わせ製剤化することの科学的合理性を有し、医療の向上に役立つ配合剤が開発・上市されていくことが望まれる。

A. 研究目的

近年、高血圧症や糖尿病等の疾病領域において、医療用配合剤（有効成分を2以上含有する医薬品）が数多く開発されている。本研究は、この医療用配合剤について、臨床現場の評価や今後のニーズ、欧米における承認の要件や審査内容、日本での審査内容、国内外における今後の開発動向等に関する情報の収集及び整理・分析を行い、今後、我が国における医療用配合剤の開発・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する。

B. 研究方法

本研究では、医療用配合剤の中でも特に高血圧症や糖尿病等の生活習慣病に対する経口

剤を主な研究対象とし、それらに対する臨床現場の評価や今後のニーズ、日本及び欧米における開発・承認の状況等に関する情報の収集及び整理・分析を行った。それらを踏まえて、今後の我が国における経口医療用配合剤の開発・評価のあり方等について考察した。

課題ごとの主な研究分担者と研究方法の概要を以下に示す。

(1) 医療用配合剤に対する医療現場の評価に関する研究（松原研究分担者）

配合剤に対する医療現場の評価や今後のニーズを把握するため、医療従事者（医師、薬剤師）に対してアンケート調査を行い、結果を整理・分析した。

(2) 日本における配合剤の審査内容等に関する研究（細木研究分担者他）

2006 年度から 2014 年度の間に日本で承認された経口の医療用配合剤のうち、併用療法が行われる領域であり、併用投与されている医薬品の成分同士を組み合わせで配合剤とされたものが比較的多い高血圧症及び 2 型糖尿病領域の配合剤について、審査報告書等の公表情報に基づいて臨床データパッケージの内容を調査するとともに、配合剤及び各成分単剤の承認内容（効能・効果、用法・用量、承認時期、再審査期間など）並びに両者の関係を整理・分析した。

(3) 欧米における配合剤の審査内容等に関する研究（成川研究代表者他）

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医療用配合剤について、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、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。

(4) 国内外での配合剤の開発動向に関する研究（小林研究分担者他）

海外での配合剤の承認状況について、米国については、FDA のウェブサイトから、2008 年から 2014 年末までに承認された配合剤

（Chemical Type：4 New Combination）をリストアップした（承認取り下げ品目、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く）。欧州については、EMA のウェブサイトから、2008 年から 2014 年末までに承認された配合剤をリストアップした

（不承認品目、保留品目、承認取り下げ品目及びワクチンを除く）。

国内企業が開発予定の医療用配合剤について、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）、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 社を抽出し、重複を除いた 36 社を調査対象とした。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。

C. 研究結果

(1) 医療用配合剤に対する医療現場の評価に関する研究

21 名の医師（北里大学病院又は北里大学北里研究所病院に勤務）、109 名の薬剤師（北里大学病院、北里大学東病院、北里大学北里研究所病院に勤務、あるいは港区薬剤師会に所属）から回答を得た。ほとんどの医師が配合剤を処方した経験があり、薬剤師のほとんどが配合剤の調剤あるいは服薬指導の経験を有していた。

配合剤のメリットとして「患者服薬上の利便性向上」、「患者服薬コンプライアンス向上」が多く得られており、デメリットとして、医師からは「成分・含量が分かりにくい」、「販売名が紛らわしい」、薬剤師からは「在庫金額が増える」、「在庫管理がしにくい」、「服薬指導がしにくい」との回答が多かった。

今後開発を望む配合剤としては、「NSAIDs＋胃粘膜保護剤」が最も多く、通常同時服用する医薬品が配合剤として望まれていることが窺える。

(2) 日本における配合剤の審査内容等に関する研究

調査対象期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ものは、高血圧症領域

が 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 型糖尿病領域が 4 品目であった。

本検討結果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が、配合剤は第一選択薬としないことが適切であること、配合意義についてはデータに基づく適切な説明が必要であること、適切な配合成分及び配合量の組み合わせを選択することが重要であること、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こと、配合剤と単剤併用時の生物学的同等性試験は必要であることが示唆された。

(3) 欧米における配合剤の審査内容等に関する研究

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。

(4) 国内外での配合剤の開発動向に関する研究

現在までに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、喘息又は COPD、高眼圧症といった疾患領域を対象としたものが多く、同様であった。その他には、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。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。

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、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、欧米で承認された後に承認取り下げとなった品目の中でも、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、このような配合剤の開発にも今後留意していく必要があると考えられた。

D. 考察

医療用配合剤については、古くは「医療用配合剤の取扱いについて」（昭和 55 年 6 月 25 日薬審 第 804 号）により配合剤としての要件（事由）が示され、それが長く厳密に運用されてきた結果、我が国で開発・承認される配合剤は限られてきた。その後、当該取扱いが平成 11 年 4 月及び平成 17 年 3 月に改訂され、現在に至っている。現在の取扱いでは、その配合意義に関し、①輸液等用時調製が困難なもの、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の、いずれかの事由に該当することが求められている。

近年、我が国における医療用配合剤の開発は活発化し、高血圧症や糖尿病をはじめとする疾病領域において、既存の医薬品の成分を組み合わせた医薬品（特に経口剤）が数多く

開発・承認されている。このような配合剤については、患者の利便性・コンプライアンスの向上や既存薬（の組合せ）の適正使用の観点から肯定的にとらえる意見がある一方で、各医薬品成分の組合せ及び用量の固定化の必要性・妥当性、医療費の効率化、薬局での在庫管理等の観点から、配合剤の必要性や意義に疑問を呈する声もある。

このような状況を踏まえ、本研究では、医療用配合剤について、臨床現場の評価や今後のニーズ、日本及び欧米における開発・承認の状況等に関する情報の収集及び整理・分析を行った。医療従事者は、医療用配合剤に対してメリット及びデメリット感の双方を有していることが明らかになり、今後の開発に当たってはこれらを念頭に置くことが重要と考えられる。また、現在までに欧州及び米国で承認され市場に存在している配合剤と、国内で承認されている又は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、喘息又は COPD、高眼圧症といった疾患領域を対象としたものが多く、概ね同様であった。

今後、このような配合剤の開発が行われることを想定し、特に既承認の医薬品有効成分を組み合わせた形での高血圧症や糖尿病等の生活習慣病に対する経口医療用配合剤を念頭に、これらを開発しようとする際に留意すべき事項を記した「経口医療用配合剤の開発における留意事項（案）」（別添資料）をとりまとめた。今後、これを参考にしながら、複数の医薬品有効成分の各々を固定用量として組み合わせる製剤化することの科学的合理性を有し、医療の向上に資する配合剤が開発・上市されていくことが望まれる。

E. 結論

医療用配合剤について、臨床現場の評価や今後のニーズ、日本及び欧米における開発・承認の状況等に関する情報の収集及び整理・

分析を行った。その結果を踏まえて、既承認の医薬品有効成分を組み合わせる高血圧症や糖尿病等の生活習慣病に対する経口医療用配合剤を開発しようとする際に留意すべき事項を整理し、文書にとりまとめた。今後、これを参考にしながら、複数の医薬品有効成分の各々を固定用量として組み合わせる製剤化することの科学的合理性を有し、医療の向上に役立つ配合剤が開発・上市されていくことが望まれる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

経口医療用配合剤の開発における留意事項（案）

本文書は、既承認の医薬品有効成分を組み合わせ、高血圧症や糖尿病等の生活習慣病に対する経口医療用配合剤を開発しようとする際に留意すべき事項をまとめたものである。

1. 総論

経口医療用配合剤（以下「配合剤」と略す）の開発においては、複数の有効成分の各々を固定用量として組み合わせ、製剤化することの科学的合理性が求められる。また、この際には、用途（投与対象とする患者集団）に応じた開発計画を立案する必要がある。

2. 配合剤の用途

配合剤の用途は以下に大別できる。一般に、本文書の対象とする疾患領域における配合剤の用途は、置き換え治療と2次治療が中心になると考えられる。1次治療として用いる配合剤を開発する場合は、対象とする疾患領域の治療指針や臨床診療の状況を十分に踏まえる必要がある。

(1) 置き換え治療

既に各々の配合成分の単味製剤の併用により病状が良好にコントロールされている患者に対して、当該併用からの置き換えで配合剤を用いること

(2) 2次治療

配合成分の一部の単味製剤を使用している場合であって、当該単味製剤で十分な効果が得られない患者に対して、配合剤を用いること

(3) 1次治療

いずれの配合成分の単味製剤についても使用経験がない患者に対して、最初から配合剤を用いること

3. 配合剤の用法・用量、各有効成分の配合量

配合剤の用法・用量は、基本的には各単味製剤の用法・用量の範囲内とすることが望ましいが、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。

配合剤中の各有効成分の配合量については、各単味製剤で承認されている推奨用量を踏まえつつ、併用に係る臨床試験成績を踏まえてその組み合わせを選択し、根拠とともに説明する必要がある。また、配合剤の規格数については、主要な患者集団をカバーするという視点とともに、医療機関での在庫管理や薬剤取り違えの可能性といった面にも配慮した判断が望まれる。

4. 臨床データパッケージ

(1) 臨床薬理学的検討

配合剤と単味製剤の生物学的同等性試験を実施する。

薬物相互作用が懸念される場合には、薬物間相互作用試験を実施する。

(2) 有効性・安全性の検討

配合剤の有効性と安全性を評価するための臨床試験として、①要因試験、②単味製剤に対する効果が不十分な患者を対象とした上乗せ試験の2つが考えられる。

- ① 要因試験では、プラセボ及び各有効成分の一用量又は複数用量を組み合わせた群を設け、有効性と安全性を評価する。適切に計画・実施されれば、これにより各成分の適切な用量の組み合わせに関する情報を得ることができる。
- ② 上乗せ試験では、単味製剤で十分な効果が得られない患者に対して、もう一方の成分の製剤を上乗せ投与することにより、それらの薬剤を組み合わせた際の有効性と安全性を評価する。両方向からの上乗せ試験が行われることが原則であるが、対象疾患領域の治療指針や薬剤の特性によっては一方向からの検討でよい場合もある。

(3) 臨床データパッケージの組み立て

これらの試験をどのように組み合わせてデータパッケージを組み立てるかを検討する際には、以下の要因が考慮される。

- 配合剤の用途
- 単味製剤の承認取得時等に実施した併用に係る臨床試験データの質と量
- 単味製剤としての使用実績（市販後調査等の結果を含む）
- 単味製剤同士の併用に関する臨床現場での使用実態（医療情報データベースから得られる情報も利用する）

原則として、要因試験及び／又は上乗せ試験等を適切に組み合わせて実施し、目的とする用途における配合剤の有効性と安全性を評価することが必要である。ただし、単味製剤として長期間の使用経験がある* 成分同士の配合剤を開発する場合であって、過去に両剤の併用に関する検証的な試験成績が得られているなど併用に係る十分なエビデンスが蓄積されている場合には、当該試験成績等を承認申請資料として用いることが可能であることから、追加して実施するのは臨床薬理学的検討のみで十分な場合がある。（* 例えば両成分とも再審査期間が満了している場合）

なお、いずれの場合でも、配合剤と単味製剤の生物学的同等性試験の実施は必要である。

(4) 配合意義

配合剤の有効性・安全性の検討を目的とした臨床試験において、単味製剤に比した臨床上的有用性が示されることが原則であるが、国内外の診療ガイドライン等における記述内容、単味

製剤の承認内容（効能・効果、用法・用量等に併用が規定されているなど）をもって配合意義の説明に代えることができる場合がある。

5. 市販後安全対策

4.(3) に示した要因も考慮した上で適切なリスク管理計画を策定し、実施する。なお、単味製剤として長期間の使用経験がある成分同士の配合剤であって、既に両剤の併用に関する十分なエビデンスが蓄積されているものについては、市販後に追加の安全性監視活動を実施する必要性は低い。

（参考資料）

「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」

（平成 17 年 3 月 31 日 薬食審査発第 0331009 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項のうち、経口医療用配合剤の取扱いに関する質疑応答（Q&A）について」（平成 23 年 3 月 15 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

Ⅱ．平成26年度 委託業務成果報告(業務項目)

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

医療用配合剤に対する医療現場の評価に関する研究

研究分担者 松原 肇（北里大学薬学部 教授）

研究要旨

医師，薬剤師に対して配合剤に関するアンケート調査を実施し，医療用配合剤の医療現場での使用実態，メリット，デメリットを抽出し，また，今後開発を希望する配合剤に関するニーズを調査した。

その結果，ほとんどの医師が配合剤を処方した経験があり，薬剤師のほとんどが配合剤の調剤あるいは服薬指導の経験を有していた。

また，メリットとして『患者服薬上の利便性向上』，『患者服薬コンプライアンス向上』が多く得られており，デメリットとして，医師からは『成分・含量が分かりにくい』，販売名が紛らわしい』，薬剤師からは『在庫金額が増える』，『在庫管理がしにくい』，『服薬指導がしにくい』との回答が多かった。

今後開発を望む配合剤としては，『NSAIDs + 胃粘膜保護剤』が最も多かったが，このように，通常同時服用する医薬品が配合剤として望まれていることが窺える。

A. 研究目的

本研究では，医療用配合剤（主として循環器用薬，糖尿病用薬）の医療現場での使用実態・評価を調査することを目的とし，医師および薬剤師にアンケート調査を行い，現状での評価および今後の医療用配合剤のありかたについて考察する。

B. 研究方法

1. アンケート調査内容

医師および薬剤師（病院薬剤師ならびに保険薬局薬剤師）に対して，それぞれ別紙 1，2 に示すアンケート調査を無記名にて実施した。

2. 対象

(1)医師：北里大学病院および北里大学北里研究所病院に勤務する医師

(2)薬剤師：北里大学病院，北里大学東病院，北里大学北里研究所病院に勤務する薬剤師および港区薬剤師会に所属する保険薬局薬剤師

C. 研究結果

1. アンケート調査結果

(1) 医師へのアンケート調査結果

医師からのアンケート調査結果を別紙 3 に示す。なお，医師に関しては，外勤先での経験も含めて回答を依頼した。

医師へのアンケートは，21 名に対して行い，21 名から回答があった（回収率 100%）。

その内訳は，循環器内科医師 9 名，内分泌代謝内科医師 7 名，その他 5 名であった。

配合剤の処方経験がある医師は 21 名中 20 名であり，処方経験のない医師は 1 名のみであった。

配合剤を使用する理由としては、『患者服薬上の利便性向上』、『患者服薬コンプライアンス向上』が多く得られた。

逆に、配合剤を使用しない理由としては、『用量の調整が困難である』が最も多い回答であった。

今後開発を希望する配合剤としては、別紙 3 に示す配合剤があった。

(2) 薬剤師へのアンケート調査結果

薬剤師からのアンケート調査結果を別紙 4 に示す。

薬剤師へのアンケートは、111 名に対して行い、109 名から回答が得られた（回収率 98.2%）。

その内訳は、病院薬剤師 99 名、保険薬局薬剤師 10 名であった。病院薬剤師の内、病棟担当薬剤師は 36 名であった。

配合剤の調剤あるいは服薬指導を行った経験のある薬剤師は、103 名であり、いずれの経験もない薬剤師は 5 名のみであった。

薬剤師の立場からの配合剤のメリットは、『患者服薬コンプライアンス向上』が最も多く、次いで多かった『患者の経済的負担が軽減できる』の 2 倍以上の回答が得られた。

また、配合剤のデメリットとしては、『在庫金額が増える』、『在庫管理がしにくい』、『服薬指導がしにくい』との回答が多く、自由記載では『用量調節がしにくい』が選択回答とほぼ同数得られた。

今後開発を希望する配合剤としては、『NSAIDs + 胃粘膜保護剤』が最も多く 6 件あった。その他に別紙 4 に示すものがあった。

D. 考察

アンケート調査の結果、ほとんどの医師・薬剤師が、配合剤を処方、調剤あるいは服薬指導した経験があることが明らかとなった

（医師：20/21，薬剤師：103/109）。

医師、薬剤師とも、配合剤のメリットとして、『患者服薬上の利便性向上』、『患者服薬コンプライアンス向上』といった医療上のメリットが最も多い回答であった。次いで多かった回答は、『患者の一部負担金軽減』、『患者の経済的負担が軽減できる』という経済的な理由からであった。

配合剤は、病態が安定しており、それぞれ単剤でのコントロールができている患者に使用すべきものであるため、医師、薬剤師双方から、『用量調節がしにくい』との回答が多く得られているが、配合剤のデメリットとしては当然のことと考えられる。

薬剤師からは、メリットとして『服薬指導が簡便である』、『理解を得やすい』という回答がそれぞれ 9 件、7 件得られているが、デメリットとして『（配合剤から単剤への切り替え時など）服薬指導がしにくい』が 25 件とメリットを上回る回答であった。

また、平成 26 年度の診療報酬改定で『内服薬 7 剤以上投与時の減算』が設けられたため、その対策として配合剤を使用するという回答が医師から 5 件得られた。

薬剤師からは、在庫に関する回答がメリット、デメリットの両方から得られており、『在庫管理が容易である』（6 件）、『在庫金額を抑えることができる』（4 件）というメリットを『在庫金額が増える』（34 件）、『在庫管理がしにくい』（26 件）というデメリットの方が上回っていた。

医薬分業率 67.0%（2013 年度）と院外処方が普及している状況では、病院・診療所の実情として、配合剤は院外処方せん限定採用し、院内（入院医療）では単剤を使用することとして、院内には配合剤を在庫しない施設が比較的多いことが推察される。この場合、入院時の配合剤持参薬を服用し終わった段階で、単剤が処方・調剤される。このため、医師にとっては名称・用量両方での処方間違いの可能性、薬剤師にとっては処方鑑査および薬剤

変更に伴う服薬指導の煩雑化が伴うと考えられる。アンケート調査では、医師からは『成分・含量が分かりにくい。販売名が紛らわしい』との回答が5件、薬剤師からは『（術前等の）中止薬として気付けない』という回答が得られており、医療現場では、一般的に配合剤は、成分、含量が名称から判断しにくい医薬品であることが明らかとなった。

また、有害事象が発現した場合に、原因薬が特定しにくいとの回答が薬剤師から得られている（『有害事象の判定がしにくい』7件）。

国の政策として後発医薬品使用が促進されているが、配合剤の承認・販売によって後発医薬品への流れが阻害されると感じている薬剤師もいた。さらに、保険薬局では、先発医薬品、対応する数銘柄の後発医薬品に加え、配合剤も在庫しなければならないことから

『薬を減らさないで増やすだけ。薬局は薬品増、在庫数 up』という意見が配合剤のデメリットとして挙がっている。

今後開発を希望する配合剤としては、『抗血小板薬2剤併用療法 + PPI』、『NSAIDs + 胃粘膜保護剤』など常にあるいは多くの場合併用する必要のある医薬品同士の組み合わせが挙げられている。

E. 結論

今回の配合剤に関するアンケート調査から、配合剤は医療現場で広く使用されていることが明らかとなった。

医師が配合剤を使用する理由、薬剤師が考える配合剤のメリットとしては、『患者服薬上の利便性向上』、『患者服薬コンプライアンス向上』など医療上のメリットが最も多く、次いで患者の経済的負担軽減、診療報酬請求上のメリットであった。

病態が安定しており、それぞれ単剤でのコントロールができている患者に使用すべき配合剤の用法・用量から考え、多く回答が得られている『用量調節が困難である』を配合剤

のデメリットとして結論することは難しいと考える。

医師が配合剤に処方変更する際あるいは単剤に戻す際に配合剤の名称が、その成分・含量を反映していないことはデメリットとして挙げることはできる。また、配合剤の名称が、その成分・含量を反映していないことは、薬剤師側からは、2種類以上含有するため、有害事象発現時の判定が難しくなり、術前等の中止薬を見逃す可能性があることが医療上のデメリットとして大きいと思われる。

また、経営サイドから在庫金額を減らすように常々言われている薬剤師、特に保険薬局薬剤師にとっては、配合剤の使用が進めば、従来の在庫に加えさらに配合剤の在庫が増えるため、問題視している薬剤師が多いことが明らかとなった。

今後の配合剤の開発に関して多くの意見が得られたが、『抗血小板薬2剤併用療法 + PPI』、『NSAIDs + 胃粘膜保護剤』など、必ずあるいはほとんどの場合に併用する医薬品同士など、ある程度限定することも必要ではないか。

国の政策として後発医薬品使用が促進されているが、配合剤がこの流れを阻害する以上のメリットがあるか否かは疑問である。いずれにしても、先発医薬品メーカーの後発医薬品対策に止まらないような医療用配合剤を開発していく必要があると考える。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

調査票

【医師用】

医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査

本調査の趣旨：近年、高血圧症や糖尿病等の疾病領域において、配合剤（有効成分を2以上含有する医薬品）が数多く開発されています。本調査は、今後、日本における医療用配合剤の開発・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、配合剤に対する臨床現場の評価や今後のニーズなどを把握させていただくものです。

【背景情報】（該当する項目に☑、または数字を記入してください）

職種	☐	循環器内科医師
	☐	内分泌代謝内科医師
	☐	その他診療科医師
性別	☐	男
	☐	女
経験年数		年

【調査事項】 ※ 外勤先でのご経験も併せてご回答ください。

質問1 これまでに配合剤を処方されたことはありますか？
(いずれか1つに☑してください)

☐	ある
☐	ない
☐	分からない

質問2 配合剤を処方されたことがある場合の使用理由をお聞かせください。
(該当する項目に☑してください。複数回答可)

☐	患者の服薬上の利便性が向上する
☐	患者の服薬コンプライアンスが向上する
☐	患者の一部負担金の軽減になる
☐	処方忘れ、あるいは間違いが少ない
☐	内服薬7剤以上投与減算対策
☐	その他：

質問3 配合剤の使用を検討されたものの結果的に処方しなかったことがある場合の、不使用理由をお聞かせください。
(該当する項目に☑してください。複数回答可)

☐	患者にメリットがない
☐	用量の調整が困難である
☐	成分・含量が分かりにくい、販売名が紛らわしい
☐	成分・含量が適切な製剤がない
☐	その他：

質問4 今後、開発を希望される配合剤があればお書きください。

ご協力いただきどうもありがとうございました。

(参考)

本アンケートで想定している配合剤は以下のような薬剤です。

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| 【高血圧症】 | 【2型糖尿病】 |
| プレミント錠 LD,HD (ロサルタン/ HCTZ) | メタクト配合錠 LD,HD (ピオグリタゾン/メトホルミン) |
| コディオ配合錠 MD,EX (バルサルタン/ HCTZ) | ソニアス配合錠 LD,HD (ピオグリタゾン/グリメビド) |
| エカード配合錠 LD,HD (カンデサルタン/ HCTZ) | グルベス配合錠 (ミチグリニド/ボグリボース) |
| ミコンビ配合錠 AP,BP (テルミサルタン/ HCTZ) | リオベル配合錠 LD,HD (アログリプチン/ピオグリタゾン) |
| エックスフォージ配合錠 (バルサルタン/アムロジピン) | |
| レザルタス配合錠 LD,HD (オルメサルタン/アゼルニジピン) | |
| ユニシア配合錠 LD,HD (カンデサルタン/アムロジピン) | |
| ミカムロ配合錠 AP,BP (テルミサルタン/アムロジピン) | |
| アイミクス配合錠 LD,HD (イルベサルタン/アムロジピン) | |
| イルトラ配合錠 LD,HD (イルベサルタン/ TCM) | |
| アテディオ配合錠 (バルサルタン/シルニジピン) | |
| ザクラス配合錠 LD,HD (アジルサルタン/アムロジピン) | |
- | |
|-----------------------------------|
| 【高血圧症、高コレステロール血症】 |
| カデュエット配合錠 1番-4番 (アムロジピン/アトルバスタチン) |

調査票

【薬剤師用】

医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査

本調査の趣旨：近年、高血圧症や糖尿病等の疾病領域において、配合剤（有効成分を2以上含有する医薬品）が数多く開発されています。本調査は、今後、日本における医療用配合剤の開発・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、配合剤に対する臨床現場の評価や今後のニーズなどを把握させていただくものです。

【背景情報】（該当する項目に☑、または数字を記入してください）

職種	☐	病棟担当薬剤師
	☐	病棟担当以外の薬剤師
	☐	保険薬局薬剤師
性別	☐	男
	☐	女
経験年数		年

【調査事項】

質問1 これまでに配合剤の調剤あるいは服薬指導をしたことはありますか？
(いずれか1つに☑してください)

☐	ある
☐	ない
☐	分からない

質問2 配合剤のメリットは何ですか。
(該当する項目に☑してください。複数回答可)

☐	服薬指導が簡便である
☐	患者の理解を得やすい
☐	患者の服薬コンプライアンスが向上する
☐	患者の経済的負担が軽減できる
☐	在庫金額を抑えることができる
☐	在庫管理が容易である
☐	メリットはない
☐	その他：

質問3 配合剤のデメリットは何ですか。
(該当する項目に☑してください。複数回答可)

☐	患者にメリットがない
☐	服薬指導がしにくい
☐	在庫金額が増える
☐	在庫管理がしにくい
☐	デメリットはない
☐	その他：

質問4 今後、開発を希望される配合剤があればお書きください。

--

ご協力いただきどうもありがとうございました。

(参考)

本アンケートで想定している配合剤は以下のような薬剤です。

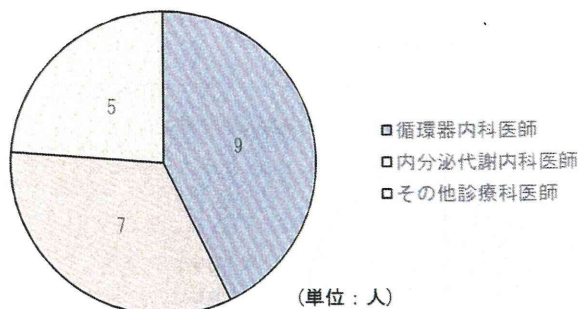
【高血圧症】	【2型糖尿病】
プレミネット錠 LD,HD (ロサルタン/ HCTZ)	メタクト配合錠 LD,HD (ピオグリタゾン/メトホルミン)
コディオ配合錠 MD,EX (バルサルタン/ HCTZ)	ソニアス配合錠 LD,HD (ピオグリタゾン/グリメピリド)
エカード配合錠 LD,HD (カンデサルタン/ HCTZ)	グルベス配合錠 (ミチグリニド/ボグリボース)
ミコンビ配合錠 AP,BP (テルミサルタン/ HCTZ)	リオベル配合錠 LD,HD (アログリプチン/ピオグリタゾン)
エックスフォージ配合錠 (バルサルタン/アムロジピン)	
レザルタス配合錠 LD,HD (オルメサルタン/アゼルニジピン)	
ユニシア配合錠 LD,HD (カンデサルタン/アムロジピン)	
ミカムロ配合錠 AP,BP (テルミサルタン/アムロジピン)	
アイミクス配合錠 LD,HD (イルベサルタン/アムロジピン)	
イルトラ配合錠 LD,HD (イルベサルタン/ TCM)	
アデディオ配合錠 (バルサルタン/シルニジピン)	
ザクラス配合錠 LD,HD (アジルサルタン/アムロジピン)	

【高血圧症、高コレステロール血症】
カデュエット配合錠 1番-4番 (アムロジピン/アトルバスタチン)

医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査結果【医師】

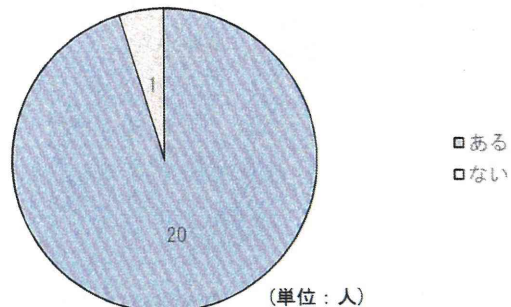
回収率：100% (21/21)

医師の背景

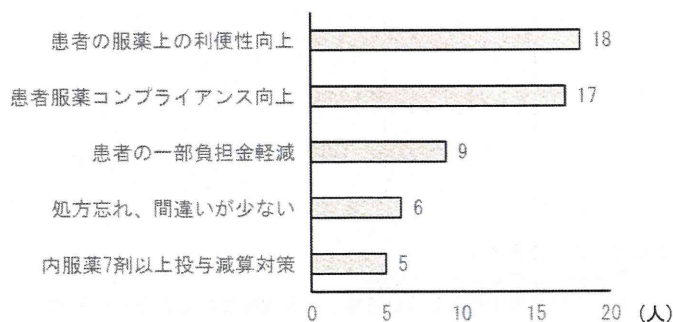
男性医師：13名
女性医師：8名

経験年数：10.6年 (2～36年)

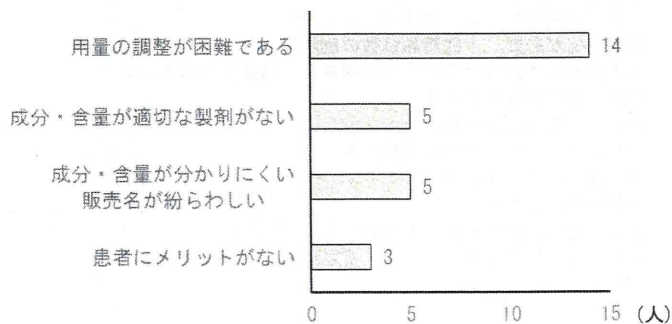
配合剤の処方経験(医師)



配合剤使用理由(複数回答可)(医師)



配合剤不使用理由(複数回答可)(医師)



その他の配合剤不使用理由

- ・ β が入ってくるので使いにくい
- ・希望されない場合

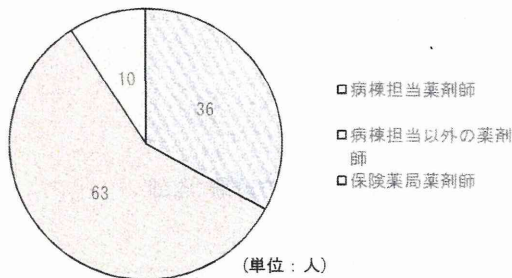
開発を希望する配合剤

- ・アスピリン+PPI or H2ブロッカー・・・2件
- ・ACE阻害薬とCa拮抗薬の配合剤
- ・DAPT(抗血小板薬2剤併用療法)+PPI
- ・コンプラビン(クロピドグレル+アスピリン)+PPI
- ・スタチン+バイアスピリン
- ・スタチン+DPP-4阻害薬
- ・スタチン+ARB・ACE阻害薬
- ・スタチン+ゼチーア
- ・サムスカ+ラシックス
- ・ルミガン+アイファガン

医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査結果【薬剤師】

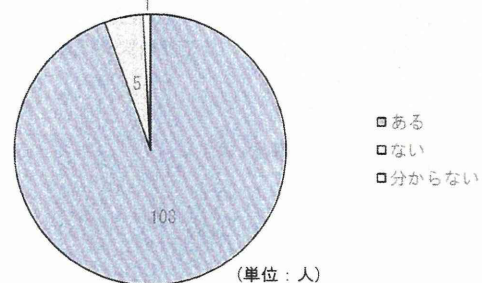
回収率：98.2% (109/111)

薬剤師の背景

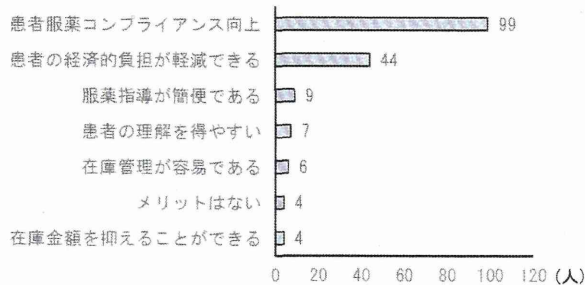
男性薬剤師：50名
女性薬剤師：59名

経験年数：10.9年 (1～40年)

配合剤の調剤・服薬指導経験の有無(薬剤師)



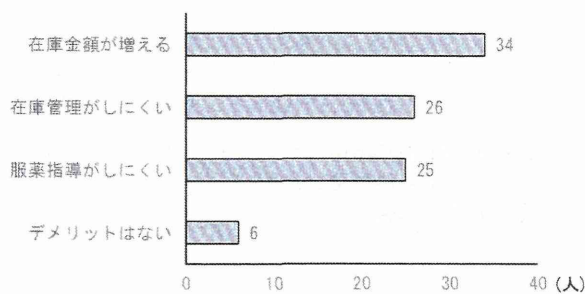
配合剤のメリットは(複数回答可)(薬剤師)



その他の配合剤のメリット

- ・患者の服用錠数を減らすことができる
- ・一長一短、Doなら良いが、処方変更時患者が理解しにくい

配合剤のデメリットは(複数回答可)(薬剤師)



その他の配合剤のデメリット

- ・用量調節がしにくい・・・26件
- ・配合剤を院外限定採用している場合、入院時複雑化する・・・9件
- ・調剤上の問題点・・・9件
- ・処方変更時患者が理解しにくい・・・7件
- ・有害事象の判定がしにくい・・・7件
- ・重複処方となるリスクが高い・・・3件
- ・錠剤が大きくなることもある・・・2件
- ・複数規格が必要、・採用品目数の制限
- ・中止薬として気付けない、入力間違い、服薬忘れ等のリスク
- ・粉碎に不向きなものが多い
- ・粉碎できないことが多い
- ・病態が安定しない患者には不向き
- ・後発品への流れを阻害
- ・分割調剤ができない
- ・増減する時に残薬があると無駄になる
- ・薬を減らさないで増やすだけ、薬局は薬品増、在庫数up

開発を希望する配合剤

- ・NSAIDsと胃粘膜保護・・・6件
- ・抗がん剤に対する制吐剤（例えばアプレピタント+デカドロン）
- ・UFT + LV など治療セットで処方される薬剤の場合
- ・スベプラ/ダクルインザ（用法が異なるため難しいかも）
- ・常に併用する必要がある薬どうしてであれば配合剤とする利点がある（ダクラタスビル+アスナプレビル）
- ・DPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬の配合剤
- ・DPP-4阻害薬とビグアナイド剤の配合剤
- ・アムロジピン+ARB全てのラインナップを希望する
- ・抗潰瘍薬（除菌薬）
- ・HIV、高血圧など重症時3種以上服薬する薬剤
- ・心不全、不整脈（多剤併用が多い）
- ・精神科領域
- ・Loading Doseが必要な注射剤、速効性+懸濁性など
- ・白内障術後に使用する点眼剤（例えば抗菌剤+ステロイド剤）
- ・白内障術後点眼液（ステロイド+NSAIDs）
- ・外用剤（塗り薬）
- ・特に配合剤は必要ないと思います

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

日本における配合剤の審査内容等に関する研究

研究分担者：細木 るみこ（（独）医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部）

研究協力者：小室 美子（（独）医薬品医療機器総合機構新薬審査第二部）

研究協力者：西岡 絹恵（（独）医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部）

研究要旨

近年、高血圧症や2型糖尿病などの疾患領域において、併用投与されている医薬品成分同士を組み合わせた配合剤（特に経口剤）が数多く開発されており、患者の利便性等の観点から肯定的に捉えられている一方、その必要性及び妥当性に疑問を呈する声もある。そこで、本研究では、2006～2014年度に日本で承認された両領域の経口医療用配合剤について、審査報告書等の公表情報に基づき、配合剤及び各成分単剤の承認内容（効能・効果、用法・用量、再審査期間等）について一覧表を作成し、整理・分析を行った。本検討結果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が、第一選択薬としないことが適切であること、配合意義についてはデータに基づく適切な説明が必要であること、適切な配合成分及び配合量の組み合わせを選択することが重要であること、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こと、配合剤と単剤併用時の生物学的同等性試験は必要であることが示唆された。

A. 研究目的

近年、高血圧症や2型糖尿病をはじめとする疾病領域において、併用投与されている医薬品の成分同士を組み合わせた配合剤（特に経口剤）が数多く開発・承認されている。このような配合剤については、患者の利便性等の観点から肯定的にとらえる意見がある一方で、配合剤とすることの必要性・妥当性に疑問を呈する声もある。このような背景において、本研究は、医療用配合剤について、日本における承認の状況等に関する情報を収集し、整理・分析を行う。

B. 研究方法

2006年度から2014年度の間に日本で承認された経口の医療用配合剤のうち、併用療法が行われる領域であり、併用投与されている医薬品の成分同士を組み合わせて配合剤とされたものが比較的多い高血圧症及び2型糖尿病領域の配合剤について、審査報告書等の公表情報に基づいて臨床データパッケージの内容を調査するとともに、配合剤及び各成分単剤の承認内容（効能・効果、用法・用量、承認時期、再審査期間など）並びに両者の関係を、以下の方法で整理・分析した。