

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

. 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

成川 衛

. 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 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 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 成川 衛
4. 国内外での配合剤の開発動向に関する研究 小林 江梨子

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て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て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）。欧洲については、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、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、当該取扱いは平成 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、輸液等用時調製が困難なもの、副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、患者の利便性の向上に明らかに資するもの、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、現在までに欧洲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。

今後も、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て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て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て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て、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て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、要因試験、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。

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。

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の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）

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、薬剤師にとし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たため、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】

プレミネット錠 LD,HD (ロサルタン/ HCTZ)
 コディオ配合錠 MD,EX (バルサルタン/ HCTZ)
 エカード配合錠 LD,HD (カンデサルタン/ HCTZ)
 ミコンビ配合錠 AP,BP (テルミサルタン/ HCTZ)
 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)
 アティディオ配合錠 (バルサルタン/シリニジピン)
 ザクラス配合錠 LD,HD (アジルサルタン/アムロジピン)

【2型糖尿病】

メタクト配合錠 LD,HD (ピオグリタゾン/メトホルミン)
 ソニアス配合錠 LD,HD (ピオグリタゾン/グリメビリド)
 グルベス配合錠 (ミチグリニド/ボグリボース)
 リオベル配合錠 LD,HD (アログリプチン/ピオグリタゾン)

【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)

【別紙2】

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きます。

【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】

プレミネット錠 LD,HD (ロサルタン/ HCTZ)
 コディオ配合錠 MD,EX (バルセラルタン/ HCTZ)
 エカード配合錠 LD,HD (カンデサルタン/ HCTZ)
 ミコンビ配合錠 AP,BP (テルミサルタン/ HCTZ)
 エックスフォージ配合錠 (バルセラルタン/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)
 アティディオ配合錠 (バルセラルタン/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)

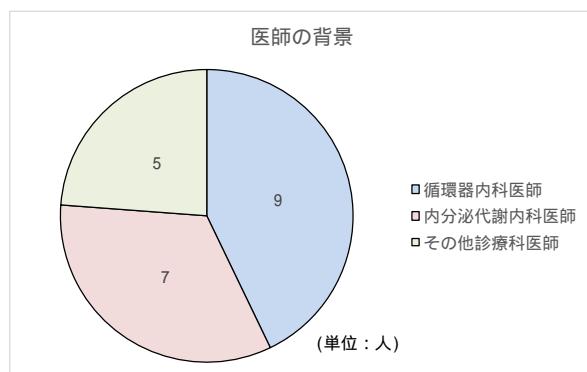
【2型糖尿病】

メタク配合錠 LD,HD (ビオグリタゾン/メトホルミン)
 ソニアス配合錠 LD,HD (ビオグリタゾン/グリメビリド)
 グルベス配合錠 (ミチグリニド/ボグリボース)
 リオベル配合錠 LD,HD (アログリブチン/ビオグリタゾン)
 【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)

【別紙3】

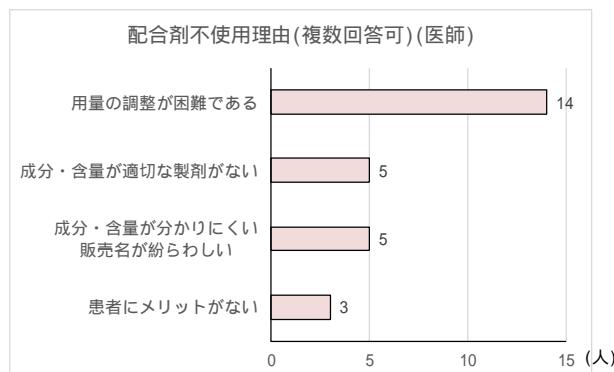
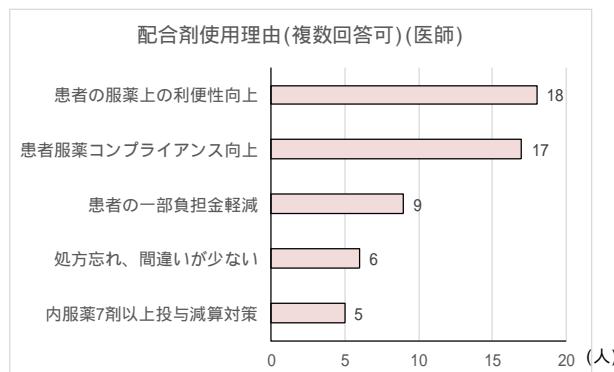
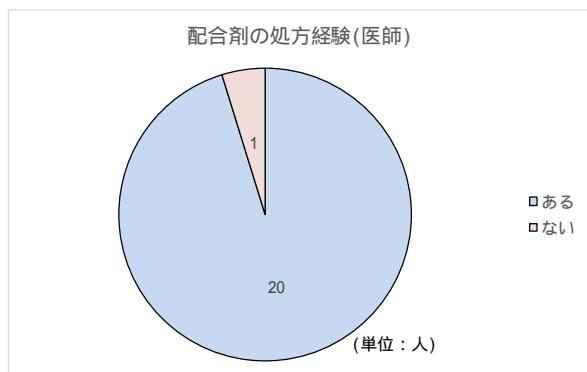
医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査結果【医師】

回収率：100% (21/21)



男性医師：13名
女性医師：8名

経験年数：10.6年 (2~36年)



その他の配合剤不使用理由
 • が入ってくるので使いにくい
 • 希望されない場合

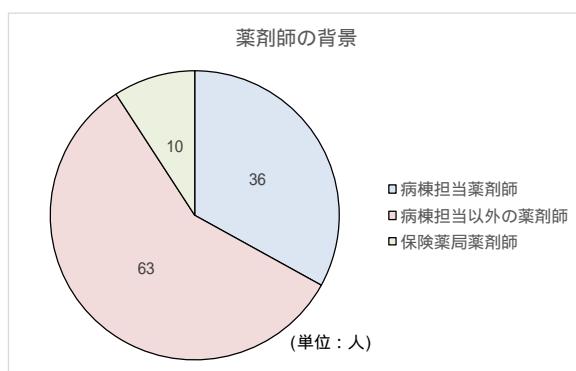
開発を希望する配合剤

- アスピリン + PPI or H2プロッカー……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

【別紙4】

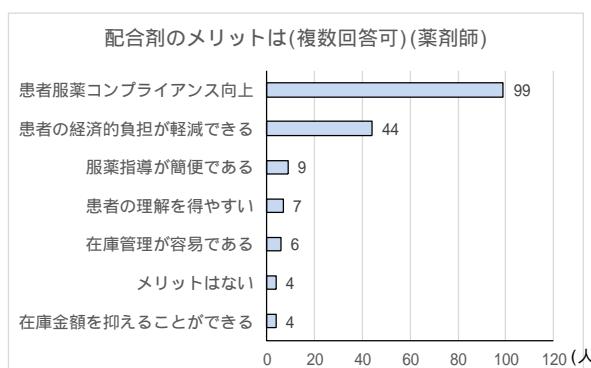
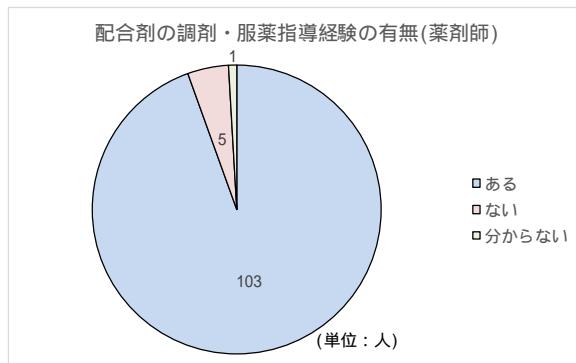
医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査結果【薬剤師】

回収率：98.2% (109/111)



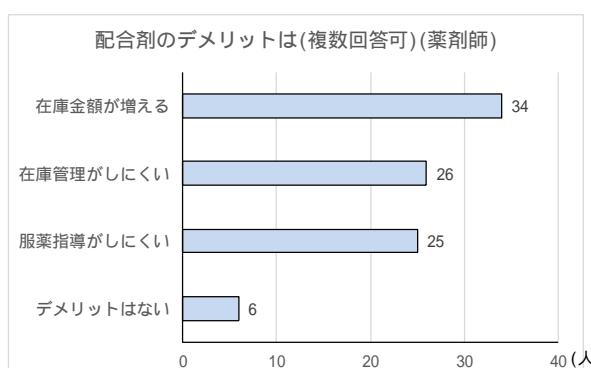
男性薬剤師：50名
女性薬剤師：59名

経験年数：10.9年 (1 ~ 40年)



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



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がある・・・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（例えばアブレピタント + デカドロン）
- ・UFT + LV など治療上セットで処方される薬剤の場合
- ・スンペプラ/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であれば配合剤とする利点がある（ダクラタスピル+アスナブレビル）
- ・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ト剤の配合剤
- ・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
- ・Loding 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。

- ✓ 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」と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、輸液等用事調整が困難なもの、副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、患者の利便性の向上に明らかに資するもの、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「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「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「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、リオペ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：プレミネット、エカード、コディオ、ミコンビ、イルトラ）であり、配合意義は「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「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（プレミネット、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 力月重複、6 年間、レザルタス：2 年重複、4 年間、ミカムロ：3 力月重複、4 年間、アイミクス：3 年 7 力月重複、4 年間、イルトラ：3 年重複、6 年間、ラジムロ：3 年 3 力月重複、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

オペル)であり、配合意義はいずれも「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(リオペル: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「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型糖尿病領域では效能・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、效能・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り、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.jpnsh.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/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/keikou-kettoukoukyaku-rijinhyouka-guide.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/medicine_tenpu_base.html

表 1

配合剤名	プレミント配合錠LD, HD	エカード配合錠LD, HD	コディオ配合錠MD, EX	ミゴビ配合錠BP	エックスフォージ配合錠	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	ノハリティスマーファ株式会社	日本ペーリング・インゲルハイム株式会社	ノハリティスマーファ株式会社	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	カルテサルタン・シレキセチル/ヒドロクロロチアジド	カルサルタン/ヒドロクロロチアジド	カルサルタン/ヒドロクロロチアジド	カルサルタン/アムロジビン	カルサルタン・シレキセチル/アムロジビン	カルサルタン・シレキセチル/アムロジビン
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10月20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28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9日～2004年7月1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8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
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:50/125 HD:100/125	LD:4/8.25 HD:5/6.25	MD:90/6.25 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(錠剤)							
		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60mg/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(カルテサルタン・シレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/8.25mg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(バルサルタニン/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(テルミサルタニン/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(バルサルタニン/ヒドロクロロチアジドとして80mg及びアムロジビンとして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(カルテサルタン・シレキセチル/アムロジビンとして10mg/5mg又は20mg/16mg)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。
	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
配合剤承認時における单剤の効能・効果(関連する効能を抜粋)							
	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
配合剤承認時における单剤の用法・用量(錠剤)							
	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、症状により適宜増量するが、1日100mgまで増量できる。	通常、成人には1日1回カルテサルタン・シレキセチルとして4～8mgを経口投与し、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ニンとして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量するが、1日160mgまで増量できる。	通常、成人にはテルミサルタニンとして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、症状に応じて適宜増量するが、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ニンとして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が、1日最大投与量は80mgまでとする。	通常、成人にはオルメサルタニン/アムロジビンとして10～20mgを経口投与し、必要に応じ12mg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5～100mgを1日1～2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増量する。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5～100mgを1日1～2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増量する。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、症状により適宜増量する。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、症状により適宜増量する。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、成人にはアゼルニンピントして5～16mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増量するが、1回最大16mgまでとする。	通常、成人にはアムロジビンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増量するが、効果不十分な場合には日1回10mgまで増量することができる。
配合剤承認時における单剤の用法・用量(粉粒)							
	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、症状により適宜増量するが、1日100mgまで増量できる。	通常、成人にはカルテサルタン・シレキセチルとして4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増量する。	通常、成人にはバルサルタニンとして40～80mg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、症状に応じて適宜増量するが、1日最大投与量は80mgまでとする。	通常、成人にはテルミサルタニンとして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が、1日最大投与量は80mgまでとする。	通常、成人にはオルメサルタニン/アムロジビンとして10～20mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。	通常、成人にはカルテサルタン・シレキセチルとして4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増量するが、効果不十分な場合には日1回10mgまで増量することができる。
	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5～100mgを1日1～2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増量する。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5～100mgを1日1～2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増量する。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、症状により適宜増量する。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、症状により適宜増量する。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、成人にはアゼルニンピントして5～16mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増量するが、効果不十分な場合には日1回10mgまで増量することができる。	通常、成人にはアムロジビンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増量するが、効果不十分な場合には日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
BE試験	LD:○, HD:○	○(8/125で実施)	○	○(審査を踏まえて追加実施)	○(単剤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	○	○(8/125で実施)	○	○(160/25で外因性対象に実施)	○?(VALの既承認時資料)	○(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)	○(HDで実施)
臨床試験データパッケージ第Ⅲ相試験	要因試験 1成分の効果不十分例に対する上乗せ	LD:○, HD:○ ? (LD効果不十分例に対する上乗せ)	○	○	○	○	○
	2成分の効果不十分例に対する上乗せ	×	×	×	AP:○, BP:×	○	×
長期投与試験	○	○	○	○	○	○	○

表 1

表 1

配合剤名	メタクル配合錠LD, HD	ソニアス配合錠LD, HD	リオペル配合錠LD, HD	グルペス配合錠
申請者名 成分	武田薬品工業株式会社 メトホルミン塩酸塩/ビオグリタジン塩酸塩	武田薬品工業株式会社 グリメビド/ビオグリタジン塩酸塩	武田薬品工業株式会社 ビオグリタジン塩酸塩/アログリブチノ/安息香酸塩	キッセイ薬品工業株式会社 ボクリポース/ミチグリード
配合剤の申請日	2008年10月30日	2009年7月27日	2008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～2016年1月20日 (4年)	2011年7月1日～2018年4月15日(ヨシーナ錠) (アログリブチノ/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	グリメビド: 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)	ビオグリタジン: 1999年7月22日～2006年9月21日 (再審査結果公表年月日:2009年12月21日)	ボクリポース: 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 ビオグリタジン: 1999年7月22日～2006年9月21日 (再審査結果公表年月日:2009年12月21日)	ビオグリタジン: 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)	アログリブチノ: 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、ビオグリタジ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、ビオグリタジン塩酸塩及びグリメビ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、アログリブチノ/安息香酸塩及びビオグリタジ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クリポ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	02/10
配合剤の用法・用量(抹摺)	通常、成人には1日1回(ビオグリタジン/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(ビオグリタジン/グリメビドとして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(アログリブチノ/ビオグリタジンとして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回1錠(ミチグリニドカルシウム水和物とボクリポースとして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	グリメビド: 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。)	ビオグリタジン: 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・運動療法に加えてピガニアード系薬剤を使用 (5) 食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用	ボクリポース: 糖尿病の食後過血糖の改善 (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・運動療法に加えてピガニアード系薬剤を使用 ⑤ 食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用
	2成分目 ビオグリタジン: 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 (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・運動療法に加えてピガニアード系薬剤を使用 (5) 食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用	ビオグリタジン: 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・運動療法に加えてピガニアード系薬剤を使用 (5) 食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用	アログリブチノ: 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 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・運動療法に加えてチアソ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ソリジン系薬剤を使用
配合剤承認における単剤の用法・用量(抹摺)	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): 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。	グリメビド: 通常、グリメビドとして1日0.5～1mgより開始し、1日1～2回朝または朝食、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。	ビオグリタジン: 通常、成人にはビオグリタジンとして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1回10 mg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 ビオグリタジン: 通常、成人にはビオグリタジンとして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。	ビオグリタジン: 通常、成人にはビオグリタジンとして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。	アログリブチノ: 通常、成人にはアログリブチノとして25mgを1日1回経口投与する。	ボクリポース: 通常、成人にはボクリポースとして1回0.2 mg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0.3 mgまで增量することができる。
併用効能の有無	あり	あり	あり	あり
臨床試験データーパッケージ 第Ⅲ相試験	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	×	×	×
	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)
2成分目の効果不十分例に対する上乗せ	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)
	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)
長期投与試験	×	×	○(併用効能取得時)	○(併用効能取得時)

表 2

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、欧洲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。

欧洲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。欧洲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性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、欧洲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、欧洲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（欧洲医薬品庁）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新たに臨床試験(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、既に单

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る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

尿病の領域ではなく、事例も少ないが、新規の配合剤であっても新たな再審査期間が与えられない品目もみられる^{注)}。再審査の趣旨に鑑みれば、製造販売承認から一定期間が経過した後に、医療の場で集積された安全性や有効性に関する情報を踏まえて再審査を行う必要性があるか否かという観点から、個々の配合剤の新規性の程度や市販後のリスク管理計画の内容（安全性監視、リスク最小化）に応じて判断がなされるべきであろう。

注) クロピドグレル硫酸塩／アスピリンの配合剤、アスピリン／ランソプラゾールの配合剤

E . 結論

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性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。

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

謝辞

調査にご協力いただいた鈴木賴子氏（アステラス製薬）、稻葉敦宏氏（武田薬品工業）に深く感謝申し上げる。

（参考資料）

- 1) European Medicines Agency. Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products. 19 February 2009.
- 2) European Medicines Agency. Concept paper on the need to revise the Guideline on the clinical development of fixed dose combinations of medicinal products regarding dossier content requirements. 11 February 2013.

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/ グリメビリド	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・グリメビリドの既併用例)	[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
Incresynct (Takeda)	アログリブチン/ 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、アログリブチン・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ブ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ブ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、單 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

米国

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/ グリメビリド	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)	アログリブチン/ 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	アログリブ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ブチン上乗 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 グリブ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。

欧洲で承認された医療用配合剤は、欧洲医薬品庁（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	東証一部上場
大日本住友製薬株	H26.3 期売上
協和発酵キリン株	1,000 億円超
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	
キヨーリン製薬ホールディ ングス株	
持田製薬株	
科研製薬株	
日本新薬株	
キッセイ薬品工業株	東証一部上場
ゼリア新薬工業株	同 1,000 億円未満
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	

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smithkline株	製薬企業売上ラン キング
アストラゼネカ株	上位 20 社
日本ベーリングガーインゲル	
ハイム株	(東証一部上場企 業を除く)
バイエル薬品株	
日本イーライリリー株	
Meiji Seika ファルマ株	

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 受容体阻害薬、カルシウムチャンネルブロッcker+アンジオテンシン 受容体阻害薬+利尿薬、利尿薬+アンジオテンシン 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、ビグニアイド系薬剤+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、刺激薬+ステロイド、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ァン+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 5α-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+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+SGLT2 阻害薬の配合剤、COPD を対象とした 刺激薬+ステロイド、刺激薬+抗コリン薬、さらに、刺激薬+ステロイド+ムスカリ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+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+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 剂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 剂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つた品目の中にも、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。

今後とも慢性的な疾患を対象として広く使用されている薬剤同士の配合剤が開発されてくると考えられる。しかし、配合される薬剤数の増加や、異種疾患を適応とした配合剤の可能性にも留意していく必要があると考えられた。

E . 結論

現在までに欧米で承認され市場に流通している配合剤と、国内製薬企業が開発予定の配合剤は、いずれも同じ適応の範囲内の配合剤であり、適応は高血圧症、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が多く、同様であった。配合剤数は2剤が大半であるが、高血圧を適応とする配合剤では3剤のものもあった。また欧米で承認取り下げとなった品目の中には異種疾患を適応とした配合剤もあり、配合剤数の増加や異種疾患を適応とした配合剤の開発の可能性も留意していく必要がある。

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

(参考資料)

- 1) U.S. Food and Drug Administration, Drug Approval Reports
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Reports.ReportsMenu>)
- 2) European Medicines Agency, Human Medicines/European public assessment reports
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

3) 日本製薬工業協会 平成26年3月期決算の概要と平成27年3月期業績見込み 薬業各社業績

(http://www.jpma.or.jp/event_media/release/pdf/140610_01.pdf)

4) 株メディサーチ 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
(http://www.medisearch.co.jp/doukou_kakukaihatuhi.html)

表2 FDAにより承認された配合剤

Drug Name	Active Ingredients	Company	Approval Date	Indication		prescription/OTC
TEKTURN HCT	ALISKIREN HEMIFUMARATE; HYDROCHLOROTHIAZIDE	NOVARTIS	01/18/2008	Hypertension	高血圧	prescription
SIMCOR	NIACIN; SIMVASTATIN	ABBVIE	02/15/2008	primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia	高コレステロール血症、脂質異常症	prescription
TREXIMET	NAPROXEN SODIUM; SUMATRIPTAN SUCCINATE	SMITHKLINE BEECHAM	04/15/2008	Acute treatment of Migraine	片頭痛の急性治療	prescription
PRANDIMET	METFORMIN HYDROCHLORIDE; REPAGLINIDE	NOVO NORDISK INC	06/23/2008	type 2 diabetes mellitus	型糖尿病	prescription
EPIDUO	ADAPALENE; BENZOYL PEROXIDE	GALDERMA LABS LP	12/08/2008	Treatment of acne vulgaris	尋常性座瘡	prescription
EXFORGE HCT	AMLODIPINE BESYLATE; HYDROCHLOROTHIAZIDE; VALSARTAN	NOVARTIS	04/30/2009	treatment of hypertension	高血圧	prescription
XERESE	ACYCLOVIR; HYDROCORTISONE	VALEANT BERMUDA	07/31/2009	for the early treatment of recurrent herpes labialis (cold sores) to reduce the likelihood of ulcerative cold sores and to shorten the lesion healing time in adults and children (6 years of age and older)	口唇ヘルペス	prescription
EMBEDA	MORPHINE SULFATE; NALTREXONE HYDROCHLORIDE	ALPHARMA PHARMS	08/13/2009	the management of moderate to severe pain when a continuous, around-the-clock opioid analgesic is needed for an extended period of time	持続する疼痛	prescription
TWYNSTA	AMLODIPINE BESYLATE; TELMISARTAN	BOEHRINGER INGELHEIM	10/16/2009	for the treatment of hypertension alone or with other antihypertensive agents	高血圧	prescription
ORABLOC	ARTICAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE	PIERREL	02/26/2010	for local, infiltrative, or conductive anesthesia in both simple and complex dental procedures	歯科治療の際の麻酔	prescription
VIMOVO	ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM; NAPROXEN	HORIZON PHARMA	04/30/2010	Treatment of signs and symptoms of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis in patients at risk for developing NSAID-associated	変形性関節炎、関節リウマチ、硬直性脊椎炎	prescription
JALYN	DUTASTERIDE; TAMLUOSIN HYDROCHLORIDE	GLAXOSMITHKLINE	06/14/2010	Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with an enlarged prostate	良性前立腺過形成	prescription
DULERA	FORMOTEROL FUMARATE; MOMETASONE FUROATE	MERCK SHARP DOHME	06/22/2010	Asthma	喘息	prescription
TRIBENZOR	AMLODIPINE BESYLATE; HYDROCHLOROTHIAZIDE; OLMESARTAN MEDOXOMIL	DAIICHI SANKYO	07/23/2010	for the treatment of hypertension	高血圧	prescription
SUPREP BOWEL PREP KIT	MAGNESIUM SULFATE ANHYDROUS; POTASSIUM SULFATE; SODIUM SULFATE	BRAINTREE LABS	08/05/2010	osmotic laxative indicated for cleansing of the colon in preparation for colonoscopy in adults	大腸内視鏡検査のための緩下剤	prescription
SUBOXONE	BUPRENORPHINE HYDROCHLORIDE; NALOXONE HYDROCHLORIDE	RECKITT BENCKISER	08/30/2010	for maintenance treatment of opioid dependence	オピオイド依存の維持療法	prescription
TEKAMLO	ALISKIREN HEMIFUMARATE; AMLODIPINE BESYLATE	NOVARTIS	08/26/2010	for the treatment of hypertension	高血圧	prescription
BEYAZ	DROSPIRENONE; ETHINYL ESTRADIOL; LEVOMEFOLATE CALCIUM	BAYER HLTHCARE	09/24/2010	1. prevent pregnancy 2. treat symptoms of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) 3. treat	1. 避妊 2. 月経前不快気分障害 3. にきび 4. 葉酸補充	prescription
NUEDEXTA	DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE; QUINIDINE SULFATE	AVANIR PHARMS	10/29/2010	for the treatment of pseudobulbar affect (PBA)	仮性球情動	prescription
KOMBIGLYZE XR	METFORMIN HYDROCHLORIDE; SAXagliptin HYDROCHLORIDE	ASTRAZENECA AB	11/05/2010	As an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both saxagliptin and metformin is appropriate	型糖尿病	prescription
AMTURNIDE	ALISKIREN HEMIFUMARATE; AMLODIPINE BESYLATE; HYDROCHLOROTHIAZIDE	NOVARTIS	12/21/2010	for the treatment of hypertension	高血圧	prescription
DUEXIS	FAMOTIDINE; IBUPROFEN	HORIZON PHARMA	04/23/2011	for the relief of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and osteoarthritis and to decrease the risk of developing upper gastrointestinal ulcers	関節リウマチ、変形性関節炎の症状緩和、胃潰瘍予防	prescription
ZUTRIPRO	CHLORPHENIRAMINE MALEATE; HYDROCODONE BITARTRATE; PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	CYPRESS PHARM	06/08/2011	1. Relief of cough and nasal congestion associated with common cold 2. Relief of symptoms including nasal congestion associated with upper respiratory allergies	1. 風邪による鼻づまり、咳の緩和 2. アレルギーによる鼻づまりの緩和	prescription

REZIRA	HYDROCODONE BITARTRATE; PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	CYPRESS PHARM	06/08/2011	Relief of cough and nasal congestion associated with common cold	風邪による咳、鼻づまりの緩和	prescription
COMPLERA	EMTRICITABINE; RILPIVIRINE HYDROCHLORIDE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	GILEAD SCIENCES INC	08/10/2011	A complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in treatment-naïve adult patients	HIV-1感染	prescription
EDARBECLOL	AZILSARTAN KAMEDOXOMIL; CHLORTHALIDONE	ARBOR PHARMS IRELAND	12/20/2011	for the treatment of hypertension, to lower blood pressure	高血圧	prescription
JENTADUETO	LINAGLIPTIN; METFORMIN HYDROCHLORIDE	BOEHRINGER INGELHEIM	01/30/2012	To improve glycemic control in adults patients with type2 diabetes mellitus	型糖尿病	prescription
DYMISTA	AZELASTINE HYDROCHLORIDE; FLUTICASONE PROPIONATE	MEDA PHARMS	05/01/2012	for the relief of symptoms of seasonal allergic rhinitis in patients	季節性アレルギー性鼻炎	prescription
QSYMIA	PHENTERMINE HYDROCHLORIDE; TOPIRAMATE	VIVUS	07/17/2012	Chronic Weight Management	長期体重管理	prescription
LUPANETA PACK	LEUPROLIDE ACETATE; NORETHINDRONE ACETATE	ABBVIE ENDOCRINE	12/14/2012	1. Initial management of the painful symptoms of endometriosis 2. Management of recurrence of symptoms	1. 子宮内膜症の初期疼痛管理 2. 再発管理	prescription
SUCLEAR	MAGNESIUM SULFATE; POLYETHYLENE GLYCOL 3350; POTASSIUM CHLORIDE; POTASSIUM SULFATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE	BRAINTREE LABS	01/18/2013	for cleansing of the colon in preparation for colonoscopy in adults	大腸内視鏡検査のための緩下剤	prescription
OSENI	ALOGLIPTIN BENZOATE; PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE	TAKEDA PHARMS USA	01/25/2013	an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus	型糖尿病	prescription
KAZANO	ALOGLIPTIN BENZOATE; METFORMIN HYDROCHLORIDE	TAKEDA PHARMS USA	01/25/2013	an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus	型糖尿病	prescription
SIMBRINZA	BRIMONIDINE TARTRATE; BRINZOLAMIDE	ALCON RES LTD	04/19/2013	for the reduction of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension	開放隅角緑内障、高眼圧症の眼圧低下	prescription
LIPTRUZET	ATORVASTATIN CALCIUM; EZETIMIBE	MERCK SHARP DOHME	05/03/2013	treatment of primary hypercholesterolemia and homozygous familial hypercholesterolemia	高コレステロール血症	prescription
OMIDRIA	KETOROLAC TROMETHAMINE; PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	OMEROS	05/30/2014	1. Maintaining pupil size by preventing intraoperative miosis 2. Reducing postoperative pain	1. 手術中の縮瞳を防ぐための瞳孔サイズ維持 2. 術後の疼痛緩和	prescription
TARGINIQ	NALOXONE HYDROCHLORIDE; OXYCODONE HYDROCHLORIDE	PURDUE PHARMA LP	07/23/2014	1. the management of pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate	疼痛管理	prescription
TRIUMEQ	ABACAVIR SULFATE; DOLUTEGRAVIR SODIUM; LAMIVUDINE	VIIV HLTHCARE	08/22/2014	HIV-1 injection	HIV-1感染	prescription
CONTRAVE	BUPROPION HYDROCHLORIDE; NALTREXONE HYDROCHLORIDE	TAKEDA PHARMS USA	09/10/2014	an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for chronic weight management	体重管理	prescription
XIGDUO XR	DAPAGLIFLOZIN:METFORMIN HYDROCHLORIDE	ASTRAZENECA AB	10/29/2014	an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus	型糖尿病	prescription
OBREDON	HYDROCOCONA BITARTRATE; GUAIFENESIN	SOVEREIGN PHARMA LLC	11/14/2014	symptomatic relief of cough and to loosen mucus associated with the common cold	風邪の諸症状	prescription

表3 EMAにより承認された配合剤

Medicine Name	Active Substance	Marketing Authorisation Holder	Authorisation date	Indication	
Brimica Genuair	aclidinium / formoterol fumarate dihydrate	Almirall S.A	19/11/2014	Brimica Genuair is indicated as a maintenance bronchodilator treatment for airflow obstruction and relief of symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Budesonide/Formoterol Teva	budesonide / formoterol fumarate dihydrate	Teva Pharma B.V.	19/11/2014	Budesonide/Formoterol Teva is indicated in adults 18 years of age and older only. Asthma Budesonide/Formoterol Teva is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting 2 adrenoceptor agonist) is appropriate: in patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and as needed inhaled short-acting 2 adrenoceptor agonists. or in patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting 2 adrenoceptor agonists. COPD Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V.	budesonide / formoterol	Teva Pharma B.V.	19/11/2014	Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V. is indicated in adults 18 years of age and older only. Asthma Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V. is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting 2 adrenoceptor agonist) is appropriate: in patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and as needed inhaled short-acting 2 adrenoceptor agonists. or in patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting 2 adrenoceptor agonists.	喘息
Duaklir Genuair	aclidinium bromide / formoterol fumarate dihydrate	Almirall S.A	19/11/2014	Duaklir Genuair is indicated as a maintenance bronchodilator treatment for airflow obstruction and relief of symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Rezolsta	darunavir / cobicistat	Janssen-Cilag International N.V.	19/11/2014	Rezolsta, is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus 1 (HIV 1) infection in adults aged 18 years or older. Genotypic testing should guide the use of Rezolsta	HIV1
Vylaer Spiromax	budesonide / formoterol fumarate dihydrate	Teva Pharma B.V.	19/11/2014	Vylaer Spiromax is indicated in adults 18 years of age and older only. Asthma Vylaer Spiromax is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting 2 adrenoceptor agonist) is appropriate: in patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and as needed inhaled short-acting 2 adrenoceptor agonists. or in patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting 2 adrenoceptor agonists. COPD Symptomatic treatment of patients with severe COPD (FEV1 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.	喘息
Harvoni	sofosbuvir / ledipasvir	Gilead Sciences International Ltd	17/11/2014	Harvoni is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults.	慢性C型肝炎

Xultophy	insulin degludec / liraglutide	Novo Nordisk A/S	18/09/2014	Xultophy is indicated for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control in combination with oral glucose-lowering medicinal products when these alone or combined with basal insulin do not provide adequate glycaemic control.	型糖尿病
Clopidogrel/Acetyl salicylic acid Teva	clopidogrel / acetylsalicylic acid	Teva Pharma B.V.	01/09/2014	Clopidogrel/Acetyl salicylic acid Teva is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). Clopidogrel/Acetyl salicylic acid Teva is a fixed-dose combination medicinal product for continuation of therapy in: Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction) including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention ST segment elevation acute myocardial infarction in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy	アテローム血栓症
Triumeq	abacavir sulfate / dolutegravir sodium / lamivudine	ViIV Healthcare UK Limited	01/09/2014	Triumeq is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg. Before initiating treatment with abacavir-containing products, screening for carriage of the HLA-B*5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin (see section 4.4). Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B*5701 allele.	HIV
Simbrinza	brinzolamide / brimonidine tartrate	Alcon Laboratories (UK) Ltd	18/07/2014	Decrease of elevated intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction.	開放隅角緑内障、高眼圧症
Anoro	umeclidinium bromide / vilanterol trifenatate	Glaxo Group Ltd	08/05/2014	Anoro is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Laventair	umeclidinium bromide / vilanterol	Glaxo Group Ltd	08/05/2014	Laventair is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Revinty Ellipta	fluticasone furoate / vilanterol trifenatate	Glaxo Group Ltd	02/05/2014	Asthma Indication Revinty Ellipta is indicated in the regular treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older, where use of a combination product (long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid) is appropriate: patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and as needed inhaled short acting beta2-agonists. COPD Indication Revinty Ellipta is indicated for the symptomatic treatment of adults with COPD with a FEV1 70% predicted normal (post-bronchodilator) in patients with an exacerbation history despite bronchodilator therapy.	喘息

BiResp Spiromax	budesonide / formoterol fumarate dihydrate	Teva Pharma B.V.	28/04/2014	<p>BiResp Spiromax is indicated in adults 18 years of age and older only.</p> <p>Asthma</p> <p>BiResp Spiromax is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting 2 adrenoceptor agonist) is appropriate: -in patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and as needed inhaled short-acting 2 adrenoceptor agonists.or-in patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting 2 adrenoceptor agonists.</p> <p>Chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>Symptomatic treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease - COPD (FEV1 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.</p>	喘息
DuoResp Spiromax	budesonide / formoterol fumarate dihydrate	Teva Pharma B.V.	28/04/2014	<p>DuoResp Spiromax is indicated in adults 18 years of age and older only.</p> <p>Asthma</p> <p>DuoResp Spiromax is indicated in the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting 2 adrenoceptor agonist) is appropriate: -in patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and as needed inhaled short-acting 2 adrenoceptor agonists.or-in patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting 2 adrenoceptor agonists.</p> <p>Chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>Symptomatic treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease - COPD (FEV1 50% predicted normal) and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite regular therapy with long-acting bronchodilators.</p>	喘息
Uluunar Breezhaler	glycopyrronium bromide / indacaterol maleate	Novartis Europharm Ltd	23/04/2014	Uluunar Breezhaler is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Vokanamet	canagliflozin / metformin hydrochloride	Janssen-Cilag International N.V.	23/04/2014	<p>Vokanamet is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in patients not adequately controlled on their maximally tolerated doses of metformin alone - in patients on their maximally tolerated doses of metformin along with other glucose lowering medicinal products including insulin, when these do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5, and 5.1 for available data on different add on therapies) - in patients already being treated with the combination of canagliflozin and metformin as separate tablets 	型糖尿病

Xigduo	metformin hydrochloride / dapagliflozin propanediol monohydrate	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG	16/01/2014	Xigduo is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control: in patients inadequately controlled on their maximally tolerated dose of metformin alone in combination with other glucose lowering medicinal products, including insulin, in patients inadequately controlled with metformin and these medicinal products/li in patients already being treated with the combination of dapagliflozin and metformin as separate tablets.	型糖尿病
Fortacin	lidocaine / prilocaine	Plethora Solutions Limited	15/11/2013	Treatment of primary premature ejaculation in adult men.	早漏
Relvar Ellipta	fluticasone furoate / vilanterol	Glaxo Group Ltd	13/11/2013	Asthma Indication: Relvar Ellipta is indicated in the regular treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older, where use of a combination product (long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid) is appropriate: patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and as needed inhaled short acting beta2-agonists. COPD Indication: Relvar Ellipta is indicated for the symptomatic treatment of adults with COPD with a FEV1 70% predicted normal (post-bronchodilator) in patients with an exacerbation history despite bronchodilator therapy.	喘息 / 慢性閉塞性肺疾患(COPD)
(previously Levodopa/Carbidopa/Entacapone Sandoz)	levodopa / carbidopa / entacapone	Orion Corporation	11/11/2013	Corbipta is indicated for the treatment of adult patients with Parkinsons disease and end-of-dose motor fluctuations not stabilised on levodopa/dopa decarboxylase (DDC) inhibitor treatment.	パーキンソン病
Evarrest	human fibrinogen / human thrombin	Omrix Biopharmaceuticals N. V.	25/09/2013	Evarrest is indicated in adults for supportive treatment in surgery where standard surgical techniques are insufficient, for improvement of haemostasis.	手術時の止血
Inresync	alogliptin / pioglitazone	Takeda Pharma A/S	19/09/2013	Inresync is indicated as a second- or third-line treatment in adult patients aged 18years and older with type-2 diabetes mellitus: as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients (particularly overweight patients) inadequately controlled on pioglitazone alone, and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance; in combination with metformin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients (particularly overweight patients) inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and pioglitazone. In addition, Inresync can be used to replace separate tablets of alogliptin and pioglitazone in those adult patients aged 18years and older with type-2 diabetes mellitus already being treated with this combination. After initiation of therapy with Inresync, patients should be reviewed afterthreetosixmonths to assess adequacy of response to treatment (e.g. reduction in HbA1c). In patients who fail to show an adequate response, Inresync should be discontinued. In light of potential risks with prolonged pioglitazone therapy, prescribers should confirm at subsequent routine reviews that the benefit of Inresync is maintained (see section4.4).	型糖尿病

Ultibro Breezhaler	indacaterol / glycopyrronium bromide	Novartis Europharm Ltd	19/09/2013	Ultibro Breezhaler is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Vipdomet	alogliptin benzoate / metformin hydrochloride	Takeda Pharma A/S	19/09/2013	Vipdomet is indicated in the treatment of adult patients aged 18 years and older with type-2 diabetes mellitus: as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients, inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone, or those already being treated with the combination of alogliptin and metformin; in combination with pioglitazone (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and pioglitazone; in combination with insulin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.	型糖尿病
Xoterna Breezhaler	indacaterol / glycopyrronium bromide	Novartis Europharm Ltd	19/09/2013	Xoterna Breezhaler is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	慢性閉塞性肺疾患(COPD)
Cholib	fenofibrate / simvastatin	Abbott Healthcare Products Ltd.	26/08/2013	Cholib is indicated as adjunctive therapy to diet and exercise in high cardiovascular risk adult patients with mixed dyslipidaemia to reduce triglycerides and increase HDL C levels when LDL C levels are adequately controlled with the corresponding dose of simvastatin monotherapy.	脂質代謝異常症
Voncento	human coagulation factor VIII / von Willebrand factor	CSL Behring GmbH	12/08/2013	Von Willebrand disease (VWD) Treatment of haemorrhage or prevention and treatment of surgical bleeding in patients with VWD, when desmopressin (DDAVP) treatment alone is ineffective or contraindicated. Haemophilia A (congenital factor-VIII deficiency) Prophylaxis and treatment of bleeding in patients with haemophilia A.	ファン・ウィルブランド病
Nuedexta	dextromethorphan / quinidine	Jenson Pharmaceutical Services Limited	24/06/2013	Nuedexta is indicated for the symptomatic treatment of pseudobulbar affect (PBA) in adults (see section 4.4). Efficacy has only been studied in patients with underlying amyotrophic lateral sclerosis or multiple sclerosis.	仮性球情動
Stribild	elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate	Gilead Sciences International Limited	24/05/2013	Treatment of human immunodeficiency virus 1 (HIV 1) infection in adults aged 18 years and over who are antiretroviral treatment-naïve or are infected with HIV 1 without known mutations associated with resistance to any of the three antiretroviral agents in Stribild.	HIV

Actelsar HCT	telmisartan / hydrochlorothiazide	Actavis Group hf	13/03/2013	Treatment of essential hypertension. Actelsar HCT fixed-dose combination (40 mg telmisartan / 12.5 mg hydrochlorothiazide) is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on telmisartan alone. Actelsar HCT fixed-dose combination (80 mg telmisartan / 12.5 mg hydrochlorothiazide) is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on telmisartan alone. Actelsar HCT fixed-dose combination (80 mg telmisartan / 25 mg hydrochlorothiazide) is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on Actelsar HCT 80 mg / 12.5 mg (80 mg telmisartan / 12.5 mg hydrochlorothiazide) or adults who have been previously stabilised on telmisartan and hydrochlorothiazide given separately.	本態性高血圧
Tolucombi	telmisartan / hydrochlorothiazide	Krka, d.d., Novo mesto	13/03/2013	Tolucombi fixed-dose combination (80 mg telmisartan/25 mg hydrochlorothiazide) is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on Tolucombi 80 mg/12.5 mg (80 mg telmisartan/12.5 mg hydrochlorothiazide) or adults who have been previously stabilised on telmisartan and hydrochlorothiazide given separately.	高血圧
Ryzodeg	insulin degludec / insulin aspart	Novo Nordisk A/S	21/01/2013	Treatment of diabetes mellitus in adults	糖尿病
Jentadueto	linagliptin / metformin	Boehringer Ingelheim International GmbH	20/07/2012	Treatment of adult patients with type-2 diabetes mellitus: Jentadueto is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone, or those already being treated with the combination of linagliptin and metformin. Jentadueto is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.	型糖尿病
Eviplera	emtricitabine / rilpivirine hydrochloride /tenofovir disoproxil fumarate	Gilead Sciences International Ltd.	28/11/2011	Eviplera is indicated for the treatment of adults infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) without known mutations associated with resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class, tenofovir or emtricitabine, and with a viral load < 100,000 HIV-1 RNA copies/mL (see sections 4.2, 4.4 and 5.1). As with other antiretroviral medicinal products, genotypic resistance testing and/or historical resistance data should guide the use of Eviplera (see sections 4.4 and 5.1).	HIV1
Komboglyze	metformin hydrochloride /saxagliptin hydrochloride	AstraZeneca AB	24/11/2011	Komboglyze is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients aged 18 years and older with type-2 diabetes mellitus inadequately controlled on their maximally tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of saxagliptin and metformin as separate tablets. Komboglyze is also indicated in combination with insulin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients aged 18 years and older with type-2 diabetes mellitus when insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.	型糖尿病

Eurartesim	piperaquine tetraphosphate / dihydroartemisinin	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A	27/10/2011	Eurartesim is indicated for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in adults, children and infants 6 months and over and weighing 5 kg or more. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antimalarial agents.	マラリア
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion	levodopa / carbidopa / entacapone	Orion Corporation	24/08/2011	Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion is indicated for the treatment of adult patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations not stabilised on levodopa / dopa-decarboxylase (DDC)-inhibitor treatment.	パーキンソン病
Zoely	nomegestrol acetate / estradiol	Teva B.V.	27/07/2011	Oral contraception	避妊
Pravafenix	fenofibrate / pravastatin	Laboratoires SMB S.A.	14/04/2011	Pravafenix is indicated for the treatment of high-coronary-heart-disease (CHD)-risk adult patients with mixed dyslipidaemia characterised by high triglycerides and low HDL-cholesterol (C)levels whose LDL-C levels are adequately controlled while on a treatment with pravastatin-40-mg monotherapy.	冠動脈疾患
Rasilamlo	aliskiren / amlodipine	Novartis Europharm Ltd.	14/04/2011	Rasilamlo is indicated for the treatment of essential hypertension in adult patients whose blood pressure is not adequately controlled with aliskiren or amlodipine used alone.	本態性高血圧
Teysono	tegafur / gimeracil / oteracil	Nordic Group BV	14/03/2011	Teysono is indicated in adults for the treatment of advanced gastric cancer when given in combination with cisplatin.	進行性胃がん
Ifirmacombi	irbesartan / hydrochlorothiazide	Krka, d.d., Novo mesto	04/03/2011	Treatment of essential hypertension. This fixed dose combination is indicated in adult patients whose blood pressure is not adequately controlled on irbesartan or hydrochlorothiazide alone.	本態性高血圧
Lamivudine/Zidovudine Teva	lamivudine / zidovudine	Teva Pharma B.V.	28/02/2011	Lamivudine/Zidovudine Teva is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of human-immunodeficiency-virus (HIV) infection.	HIV
Twynsta	telmisartan / amlodipine	Boehringer Ingelheim International GmbH	07/10/2010	Treatment of essential hypertension in adults: Add-on therapy Twynsta is indicated in adults whose blood pressure is not adequately controlled on amlodipine. Replacement therapy Adult patients receiving telmisartan and amlodipine from separate tablets can instead receive tablets of Twynsta containing the same component doses.	本態性高血圧
DuoCover	clopidogrel / acetylsalicylic acid	Sanofi-aventis groupe	15/03/2010	DuoCover is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). DuoCover is a fixed-dose combination medicinal product for continuation of therapy in: non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction) including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention; ST-segment-elevation acute myocardial infarction in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy.	アテローム血栓症

DuoPlatin	clopidogrel / acetylsalicylic acid	Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC	15/03/2010	DuoPlatin is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). DuoPlatin is a fixed-dose combination medicinal product for continuation of therapy in: non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction) including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention; ST-segment-elevation acute myocardial infarction in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy.	アテローム血栓症
Ristfor	sitagliptin / metformin hydrochloride	Merck Sharp & Dohme Ltd.	15/03/2010	For patients with type-2 diabetes mellitus: Ristfor is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin. Ristfor is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea. Ristfor is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated-receptor-gamma (PPAR) agonist (i.e. a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR agonist. Ristfor is also indicated as add-on to insulin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.	型糖尿病
Irbesartan/Hydrochlorothiazide Teva	irbesartan / hydrochlorothiazide	Teva Pharma B.V.	26/11/2009	Treatment of essential hypertension. This fixed-dose combination is indicated in adult patients whose blood pressure is not adequately controlled on irbesartan or hydrochlorothiazide alone.	本態性高血圧
Copalia HCT	amlodipine / valsartan / hydrochlorothiazide	Novartis Europharm Ltd.	04/11/2009	Treatment of essential hypertension as substitution therapy in adult patients whose blood pressure is adequately controlled on the combination of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide (HCT), taken either as three single-component formulations or as a dual-component and a single-component formulation.	本態性高血圧
Dafiro HCT	amlodipine besylate / valsartan / hydrochlorothiazide	Novartis Europharm Ltd.	04/11/2009	Treatment of essential hypertension as substitution therapy in adult patients whose blood pressure is adequately controlled on the combination of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide (HCT), taken either as three single-component formulations or as a dual-component and a single-component formulation.	本態性高血圧
Exforge HCT	amlodipine besylate / valsartan / hydrochlorothiazide	Novartis Europharm Limited	16/10/2009	Treatment of essential hypertension as substitution therapy in adult patients whose blood pressure is adequately controlled on the combination of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide (HCT), taken either as three single-component formulations or as a dual-component and a single-component formulation.	本態性高血圧

Vantavo (previously Alendronate sodium and colecalciferol, MSD)	alendronic acid / colecalciferol	Merck Sharp & Dohme Ltd.	16/10/2009	Treatment of postmenopausal osteoporosis in patients at risk of vitamin-D insufficiency. Vantavo reduces the risk of vertebral and hip fractures. Treatment of postmenopausal osteoporosis in patients who are not receiving vitamin-D supplementation and are at risk of vitamin-D insufficiency. Vantavo reduces the risk of vertebral and hip fractures.	閉経後骨粗しょう症
Rasilez HCT	aliskiren / hydrochlorothiazide	Novartis Europharm Ltd.	16/01/2009	Treatment of essential hypertension in adults. Rasilez HCT is indicated in patients whose blood pressure is not adequately controlled on aliskiren or hydrochlorothiazide used alone. Rasilez HCT is indicated as substitution therapy in patients adequately controlled with aliskiren and hydrochlorothiazide, given concurrently, at the same dose level as in the combination.	本態性高血圧
Icandra (previously Vildagliptin / metformin hydrochloride Novartis)	vildagliptin / metformin hydrochloride	Novartis Europharm Ltd.	01/12/2008	Icandra is indicated in the treatment of type-2 diabetes mellitus: Icandra is indicated in the treatment of adult patients who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets. Icandra is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea. Icandra is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.	型糖尿病
Zomarist	vildagliptin / metformin hydrochloride	Novartis Europharm Ltd.	01/12/2008	Zomarist is indicated in the treatment of type-2 diabetes mellitus: Zomarist is indicated in the treatment of adult patients who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets. Zomarist is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea. Zomarist is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.	型糖尿病
Azarga	brinzolamide / timolol	Alcon Laboratories (UK) Ltd	25/11/2008	Decrease of intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction.	開放隅角緑内障、高眼圧症
Evicel	human fibrinogen / human thrombin	Omrix Biopharmaceuticals S.A.	06/10/2008	Evicel is used as supportive treatment in surgery where standard surgical techniques are insufficient, for improvement of haemostasis. Evicel is also indicated as suture support for haemostasis in vascular surgery.	手術時の止血

Efficib	sitagliptin / metformin hydrochloride	Merck Sharp & Dohme Ltd.	16/07/2008	<p>For patients with type-2 diabetes mellitus:</p> <p>Efficib is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Efficib is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Efficib is indicated as triple combination therapy with a PPAR agonist (i.e. a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR agonist.</p> <p>Efficib is also indicated as add on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dosage of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	型糖尿病
Janumet	sitagliptin / metformin hydrochloride	Merck Sharp & Dohme Ltd.	16/07/2008	<p>For patients with type-2 diabetes mellitus:</p> <p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a PPAR agonist (i.e. a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add on to insulin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dosage of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	型糖尿病
Velmetia	sitagliptin / metformin hydrochloride	Merck Sharp & Dohme Ltd.	16/07/2008	<p>For patients with type-2 diabetes mellitus:</p> <p>Velmetia is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Velmetia is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Velmetia is indicated as triple combination therapy with a PPAR agonist (i.e. a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR agonist.</p> <p>Velmetia is also indicated as add on to insulin (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dosage of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	型糖尿病

表4 国内製薬企業が開発中の配合剤

開発企業名	開発コード 又は製品名	成分名	効能又は効果	開発段階*	剤型
アステラス製薬(株)	EB178	ソリフェナシン、ミラベグロン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	P	経口
大塚ホールディングス(株)	ASC-01	アリピラゾール、セルトラリン	大うつ病	P	経口
	S-1 ティーエスワン	テガフルール、ギメラシル、オテラシル	子宮頸がん	P	経口
	TAS-102 ロンサーフ	トリフルリジン、チピラシル	結腸・直腸がん	P	経口
	TAS-118	テガフルール、ギメラシル、オテラシル、ホリナート	膵がん	P	経口
	YP-18 ゾジン	タゾバクタム、ピペラシリン	発熱性好中球減少症 / 抗生物質	申請中	注射剤
	OPC-1085EL	カルテオロール、ラタノプロスト	緑内障	P	点眼剤
田辺三菱製薬(株)	MT-2412	テネリグリブチン、カナグリフロジン	型糖尿病	P	
塩野義製薬(株)		ドルテグラビルナトリウム、アバカビル硫酸塩、ラミブジン	HIV感染症	米国・欧州承認	経口
参天製薬(株)	DE-111	タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩	緑内障、高眼圧症	承認	点眼剤
小野薬品(株)	ONO-2160/CD	レボドパプロドラッグ、カルビドパ	パーキンソン病	P	経口
キヨーリン製薬ホールディングス(株)	KRP-AB1102F	アクリジニウム、ホルモテロール	慢性閉塞性肺疾患	P	吸入
	フルティフォーム	フルチカゾン、ホルモテロール	気管支喘息	承認	吸入
ノバルティスファーマ(株)	LMF237	ビルダグリブチン、メトホルミン	型糖尿病	P	経口
グラクソsmithkline(株)		ウメクリジニウム臭化物、ビランテロールトリフェニル酢酸塩	慢性閉塞性肺疾患	申請中	DS
		クリンダマイシン、過酸化ベンゾイル	尋常性ざ瘡	申請中	ゲル化剤
		クラブラン酸カリウム、アモキシシリン	急性副鼻腔炎	申請中	DS
		アトバコン、プログアニル塩酸塩	マラリア(小児)	申請準備中	経口
		フルチカゾンカルボン酸エステル、ビランテロ - ルトリフェニル酢酸塩	慢性閉塞性肺疾患	P	DP
		フルチカゾンカルボン酸エステル、ビランテロ - ルトリフェニル酢酸塩	気管支喘息(小児)	P	DP
アストラゼネカ(株)	CAZ-AVI	ラクタマーゼ阻害薬、セファロスボリン系抗生物質	複雑性膀胱炎	P	
	CAZ-AVI	ラクタマーゼ阻害薬、セファロスボリン系抗生物質	肺炎	P	
	AZD9291 + MEDI4736 or 剤	チロシンキナーゼ阻害剤、抗PD-L1抗体 or MEK阻害	EGFR遺伝子変異陽性進行非細胞肺がん	P /	
	PT010	吸入ステロイド剤、長時間作用性 2刺激剤、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗剤	慢性閉塞性肺疾患	P /	
	PT003	長時間作用性 2刺激剤、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗剤	慢性閉塞性肺疾患	P /	
日本ベーリングガーイングルハイム		チオトロビウム、オロダテロール	慢性閉塞性肺疾患	P	吸入
バイエル薬品(株)		アナストロゾール、レボノルゲストレル	子宮内膜症	P	

*:開発段階は、各出典資料による。

委託業務題目「医療用配合剤の評価のあり方に関する研究」

機関名 学校法人北里研究所

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目・口頭・ ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
該当なし				

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
該当なし				