

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、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）を取りまとめた。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ることで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ことで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、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、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、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）

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が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】

プレミント錠 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)
 レザルトス配合錠 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)

【2型糖尿病】

メタクト配合錠 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/グリメピリド)
 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/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)

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 | <input type="checkbox"/> | 病棟担当薬剤師 |
| | <input type="checkbox"/> | 病棟担当以外の薬剤師 |
| | <input type="checkbox"/> | 保険薬局薬剤師 |
| 性別 | <input type="checkbox"/> | 男 |
| | <input type="checkbox"/> | 女 |
| 経験年数 | <input type="text"/> 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）

| | |
|--------------------------|-------|
| <input type="checkbox"/> | ある |
| <input type="checkbox"/> | ない |
| <input type="checkbox"/> | 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）

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

| | |
|--------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | 患者にメリットがない |
| <input type="checkbox"/> | 服薬指導がしにくい |
| <input type="checkbox"/> | 在庫金額が増える |
| <input type="checkbox"/> | 在庫管理がしにくい |
| <input type="checkbox"/> | デメリットはない |
| <input type="checkbox"/> | 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。

| |
|----------------------|
| <input type="text"/> |
|----------------------|

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】
 プレミネント錠 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)

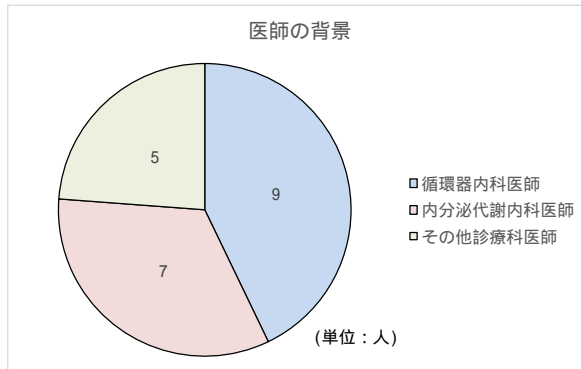
【2型糖尿病】
 メタクト配合錠 LD,HD (ビオグリタゾン/メトホルミン)
 ソニアス配合錠 LD,HD (ビオグリタゾン/グリメピリド)
 グルベス配合錠 (ミチグリニド/ボグリボース)
 リオベル配合錠 LD,HD (アログリプチン/ビオグリタゾン)

【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】

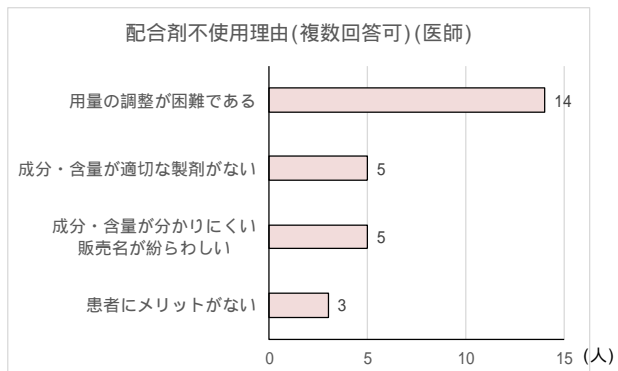
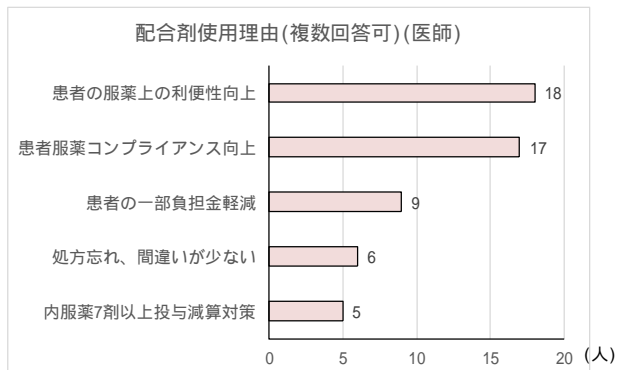
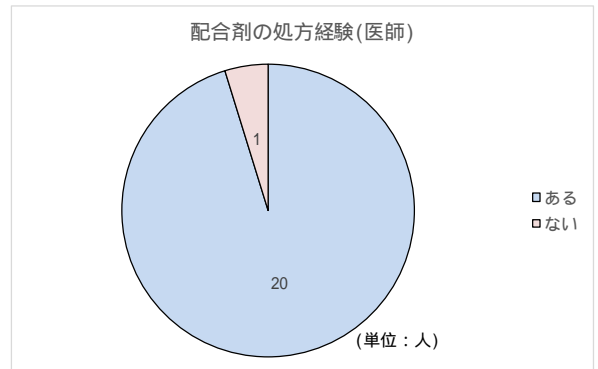
医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査結果【医師】

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

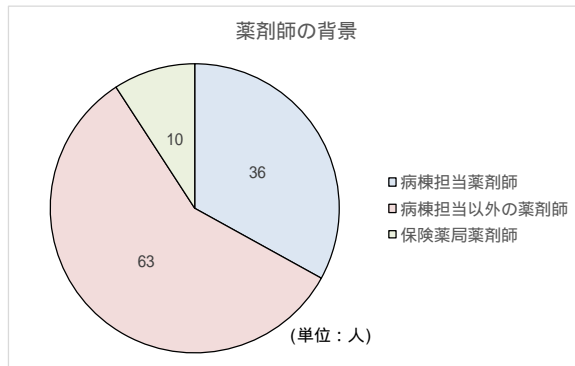
開発を希望する配合剤

- ・ 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(クロビドグレル + 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】

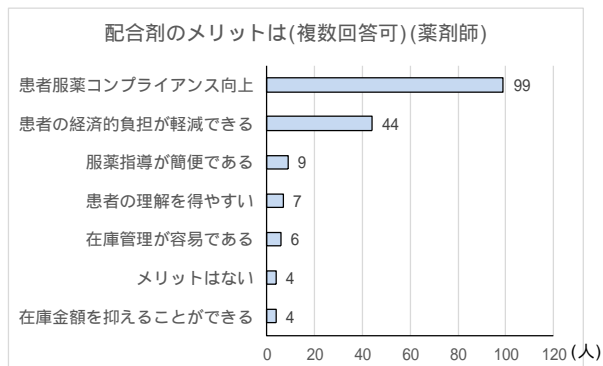
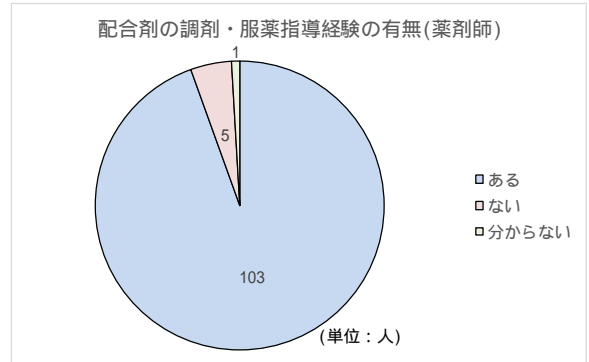
医療用配合剤に対する医療現場の評価に関するアンケート調査結果【薬剤師】

回収率：98.2% (109/111)



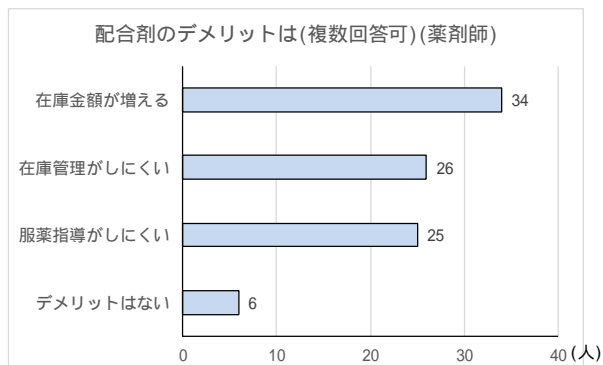
男性薬剤師：50名
女性薬剤師：59名

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（例えばアプレピタント＋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阻害薬とビッグアニド剤の配合剤
- ・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。

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

C . 研究結果

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

1. 効能・効果について

(1) 高血圧症

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

また、高血圧症と高コレステロール血症に対する有効成分(アムロジピン及びアトルバスタチン)を配合した異種効能配合剤であるカデュエット配合錠(以下、カデュエット)の効能・効果は、「本剤(アムロジピン・アトルバスタチン)は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者」とされている

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

(2) 2 型糖尿病

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

2. 配合剤の位置づけについて

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

(1) 高血圧症

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

異種効能配合剤であるカデュエットでは、用法・用量に関連する使用上の注意において「原則として、アムロジピン及びアトルバスタチンを併用、あるいはいずれか一方を使用している場合に、本剤の使用を検討すること。」と記載されており、第一選択薬ではないことを注意喚起していると考えられる。

(2) 2 型糖尿病

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

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

3. 用法・用量及び注意喚起について

(1) 高血圧症

チアジド系利尿薬を除いて、全ての配合剤で用法・用量が各単剤における用法・用量の範囲内であった。アンジオテンシン受容体拮抗薬（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、リオベルで実施されていた。

7. 再審査期間について

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

(1) 高血圧症

配合剤の再審査期間は、6 年間で 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 年間で 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 カ月重複、6 年間、レザルタス：2 年重複、4 年間、ミカムロ：3 カ月重複、4 年間、アイミクス：3 年 7 カ月重複、4 年間、イルトラ：3 年重複、6 年間、ラジムロ：3 年 3 カ月重複、4 年間）であった。

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

(2) 2 型糖尿病

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

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

D. 考察

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

1. 配合意義について

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

2. 位置づけについて

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

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

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

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

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

3. 用法・用量について

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

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

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

4. 規格数について

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

績に関する使用実態データを用いて説明されていることが多い。

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

5. 臨床データパッケージについて

(1) 単剤の開発について

単剤の開発について、高血圧症領域における効能・効果は「高血圧症」であった。

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

(2) 配合剤の開発について

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

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

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

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

6. 再審査期間について

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

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

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

E．結論

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

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

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

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

（参考資料）

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

集、日本高血圧学会発行）

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

- 3) 審査報告書：

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

- 4) 医療用医薬品の添付文書情報：

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

表 1

| | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------|--|--|--|--|---|---|---|
| 配合剤名 | | プレミネット 配合錠LD, HD | エカード 配合錠LD, HD | コディオ 配合錠MD, EX | ミコンビ 配合錠AP, BP | エックスフォージ 配合錠 | レザルタス 配合錠LD, HD | ユニシア 配合錠LD, HD |
| 申請者名 | | MSD株式会社 | 武田薬品工業株式会社 | ノバルティスファーマ株式会社 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | ノバルティスファーマ株式会社 | 第一三共株式会社 | 武田薬品工業株式会社 |
| 成分 | | ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド | カンデサルタン シレキセチル/ヒドロクロロチアジド | バルサルタン/ヒドロクロロチアジド | テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド | バルサルタン/アムロジピンベシル塩塩 | オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン | カンデサルタン シレキセチル/アムロジピンベシル塩塩 |
| 配合剤の申請日 | | LD:2003年6月30日 HD:2012年10月29日 | 2008年3月14日 | 2007年12月10日 | 2006年4月28日 | 2008年11月7日 | 2008年12月5日 | 2009年3月30日 |
| 配合剤の承認日 | | LD:2006年6月30日 HD:2013年9月20日 | 2009年1月21日 | 2009年1月21日 | 2009年4月22日 | 2010年1月20日 | 2010年1月20日 | 2010年4月16日 |
| 配合剤の再審査期間 | | LD:2006年10月20日～2012年10月19日(6年) 再審査結果公表年月日:2014年6月27日 HD:なし | 2009年1月21日～2015年1月20日(6年) | 2009年1月21日～2015年1月20日(6年) | 2009年4月22日～2015年4月31日(6年) | 2010年1月20日～2014年1月19日(4年) | 2010年1月20日～2014年1月19日(4年) | 2010年4月16日～2014年4月15日(4年) |
| 単剤の再審査期間 | 1成分目 | 1998年7月3日～2004年7月2日(6年) 再審査結果公表年月日:2009年9月29日 | 1999年3月12日～2005年3月11日(6年) 再審査結果公表年月日:2009年12月21日 | 2000年9月22日～2006年9月21日(6年) 再審査結果公表年月日:2010年10月1日 | 2002年10月8日～2010年10月7日(8年) 再審査結果公表年月日:2013年6月13日 | 2000年9月22日～2006年9月21日(6年) 再審査結果公表年月日:2010年10月1日 | 2004年1月29日～2012年1月28日(8年) 再審査結果公表年月日:2013年12月19日 | 1999年3月12日～2005年3月11日(6年) 再審査結果公表年月日:2009年12月21日 |
| | 2成分目 | 1959年承認。先薬品は2009年に販売終了 | 1959年承認。先薬品は2009年に販売終了 | 1959年承認。先薬品は2009年に販売終了 | 1959年承認。先薬品は2009年に販売終了 | 1959年承認。先薬品は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12月19日 | 1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日:2002年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:50/12.5 HD:100/12.5 | LD:4/6.25 HD:6/6.25 | MD:80/6.25 EX:80/12.5 | AP:40/12.5 BP:80/12.5 | 30/5 | LD:10/8 HD:20/16 | LD:8/2.5 HD:8/5 |
| 配合剤の用法・用量(抜粋) | | 成人には1日1回1錠(ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジドとして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(カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジドとして4mg/6.25mg又は8mg/6.25mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして80mg/6.25mg又は80mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(テルミサルタン/ヒドロクロロチアジドとして40mg/12.5mg又は80mg/12.5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(バルサルタン/ヒドロクロロチアジドとして80mg及びアムロジピンとして5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 通常、成人には1日1回1錠オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして10mg/8mg又は20mg/16mgを朝食後経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(カンデサルタンシレキセチル/アムロジピンとして8mg/2.5mg又は8mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 |
| 配合剤承認時における単剤の効能・効果(関連する効能を抜粋) | 1成分目 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 |
| | 2成分目 | 高血圧症(本態性、腎性等) | 高血圧症(本態性、腎性等) | 高血圧症(本態性、腎性等) | 高血圧症(本態性、腎性等) | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 |
| 配合剤承認時における単剤の用法・用量(抜粋) | 1成分目 | 通常、成人にはロサルタンカリウムとして20～40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日100mgまで増量できる。 | 通常、成人には1日1回カンデサルタンシレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じて12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。 | 通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。 | 通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し、漸次増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。 | 通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。 | 通常、成人にはオルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンとして10～20mgを1日1回経口投与する。なお、1日8～10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。 | 通常、成人には1日1回カンデサルタンシレキセチルとして4～8mgを経口投与し、必要に応じて12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、1日1回2mgから投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量する。 |
| | 2成分目 | 通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。 | 通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。 | 通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。 | 通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。 | 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、1回0.5mgから投与を開始し、必要に応じて適宜増減するが、1日最大10mgまで増量することができる。 | 通常、成人にはアゼルニジピンとして8～16mgを1日1回朝食後経口投与する。なお、1回0.5mgから投与を開始し、必要に応じて適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 | |
| 併用効能の有無 | | なし | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| 臨床試験データパッケージ | B/E試験 | | LD:○、HD:○ | ○(8/125で実施) | ○ | ○(腎臓を踏まえて追加実施) | ○ | ○ |
| | 薬物相互作用試験 | | ○ | ○(8/125で実施) | ○ | ○?(160/25で外国人対象に実施) | ○(HDで実施) | ○(HDで実施) |
| | 食事の影響試験 | | LD:○、HD:○ | HDで実施 | ○(腎臓を踏まえて実施) | ○(腎臓を踏まえて実施) | ○ | ○(HDで実施) |
| | 第Ⅲ相試験 | 要因試験 | LD:○、HD:○?(LD効果不十分例を対象にHD投与) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | 1成分目の効果不十分例に対する上乗せ | LD:×、HD:○ | × | × | × | AP:○、BP:× | × |
| | 2成分目の効果不十分例に対する上乗せ | | × | × | × | × | × | × |
| 長期投与試験 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

表 1

| ミカモロ配合錠AP、BP 日本ペーパードアインゲルハイム株式会 社 | アイミクス配合錠LD、HD | イストラ配合錠LD、HD | アデティオ 配合錠 | ザクス配合錠LD、HD | ラジムロ配合錠LD、HD | カデュエット 配合錠1番、2番、3番、4番 |
|---|--|---|---|--|--|--|
| テルミサルタン/アムロジピンベシル 酸塩 | イルベサルタン/アムロジピンベシル 酸塩 | イルベサルタン/トリクロルメチアジド | バルサルタン/シルニジピン | アジルサルタン/アムロジピンベシル 酸塩 | アリスキレン/ファマル 酸塩/アムロジピンベシル 酸塩 | アムロジピンベシル 酸塩/アトルバスタチンカルシウム水 和物 |
| AP:2009年6月30日 BP:2012年2月29日 AP:2010年7月23日 BP:2012年12月21日 | 2011年11月18日 | 2012年7月30日 | 2012年10月17日 | 2013年4月24日 | 2012年12月19日 | 2007年11月29日 |
| | 2012年9月28日 | 2013年6月28日 | 2014年3月24日 | 2014年3月24日 | 2014年3月24日 | 2009年7月7日 |
| 2010年7月23日～2014年7月22日(4年) | 2012年9月28日～2016年9月27日(4年) | 2013年6月28日～2019年6月27日(6年) | 2014年3月24日～2018年3月23日(4年) | 2014年3月24日～2020年1月17日(ア ジルの残余期間) | 2014年3月24日～2018年3月23日(4年) | 2009年7月7日～2013年7月6日(4年) |
| 2002年10月8日～2010年10月7日(8年) 再審査結果公表年月日:2013年6月13日 | 2008年4月16日～2016年4月15日(8年) | 2008年4月16日～2015年4月15日(8年) | 2000年9月22日～2006年9月21日(6年) 再審査結果公表年月日:2010年10月1日 | 2012年1月18日～2020年1月17日(8年) | 2009年7月7日～2017年7月6日(8年) | 1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日:2002年8月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 | 1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日:2002年8月8日 | 2 mgは1960年承認、1 mgは2009年承認 再評価結果通知年月日:1998年3月12日 | 1995年9月25日～2001年9月28日(6年) 再審査結果公表年月日:2008年2月26日 | 1993年10月1日～1999年9月30日(6年) 再審査結果公表年月日:2002年8月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 | 2000年3月10日～2006年3月9日(6年) 再審査結果公表年月日:2010年3月24日 |
| 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適宜である以下の患者に使用する。 高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者 なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。 アムロジピン ・高血圧症 ・狭心症 アトルバスタチン ・高コレステロール血症 ・家族性高コレステロール血症 |
| AP:40/5 BP:80/5 | LD:100/5 HD:100/10 | LD:100/1 HD:200/1 | 80/10 | LD:20/2.5 HD:20/5 | LD:150/2.5 HD:150/5 | 1番:2.5/5 2番:2.5/10 3番:5/5 4番:5/10 |
| 成人には1日1回1錠(テルミサルタン/アムロジピン)として40mg/5mg又は80mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 通常、成人には1日1回1錠(イルベサルタン/アムロジピン)として100mg/5mg又は100mg/10mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(イルベサルタン/トリクロルメチアジド)として100mg/1mg又は200mg/1mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(バルサルタンとして80mg及びシルニジピンとして10mg)を朝食後に経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(アジルサルタン/アムロジピン)として20mg/2.5mg又は20mg/5mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 成人には1日1回1錠(アリスキレン/アムロジピン)として150 mg/2.5 mg又は150 mg/5 mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。 | 本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は、1日1回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。 アムロジピン ・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 ・狭心症 通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。 アトルバスタチン ・高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。 ・家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。 |
| 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 |
| 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症(本態性、腎性等) | 高血圧症 | 高血圧症 | 高血圧症 | 高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症 |
| 通常、成人にはテルミサルタンとして40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日20mgから投与を開始し漸次増量する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は80mgまでとする。 | 通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 | 通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減すること。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、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 | 通常、成人にはアジルサルタンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgとする。 | 通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、300mgまで増量することができる。 | 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 |
| (AP承認時には成人のみ) 成人への投与 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 | 成人への投与 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 | 通常、成人にはトリクロルメチアジドとして1日2～8mgを1～2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。 | 通常、成人にはシルニジピンとして1日1回5～10mgを朝食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。効果不十分な場合には、1日1回20mgまで増量することができる。ただし、重症高血圧症には1日1回10～20mgを朝食後経口投与する。 | 成人への投与 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 | 成人への投与 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 小児への投与 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 | 高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。 家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。 |
| なし | なし | なし | なし | なし | なし | なし |
| AP:○、BP:○ | ○(HDで実施) | ○ | ○ | ○(HDで実施) | ○(HDで実施) | ○?(日本人対象は5/5のみ) |
| ○?(APBPとは異なる用量で外国人対象に実施) | ○?(300/10で外国人対象に単回で実施) | ○(HDで実施) | ○ | ○(国内は40/5単回で実施) | ×(Aiiの既承認資料として提出) | ○?(10/80で外国人対象に実施) |
| AP:○、BP:○ | ○(HDで実施) | ○(HDで実施) | ○ | ○(HDで実施) | ○(HDで実施) | ○(5/10、5/20単回で実施) |
| AP:×、BP:○?(APとBPの比較のみ) | × | ○?(HDのLDIに対する優越性) | ○ | ○ | ○ | ○(日本人対象試験では、単剤群の設定なし、外国人対象試験ではあり) |
| AP:○、BP:○ | ○ | LD:○、HD:× | × | × | × | × |
| AP:○ | LD:○、HD:× | × | × | × | × | × |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○(外国人対象に実施) |

表 1

| 配合剤名 | | メタ外 配合錠LD, HD | ソニース 配合錠LD, HD | リオベル 配合錠LD, HD | グルベス 配合錠 |
|-------------------------------|--------------------|--|--|---|--|
| 申請者名 | | 武田薬品工業株式会社 | 武田薬品工業株式会社 | 武田薬品工業株式会社 | キッセイ薬品工業株式会社 |
| 成分 | | メトホルミン塩酸塩/ピオグリタニン塩酸塩 | グリメビド/ピオグリタニン塩酸塩 | ピオグリタニン塩酸塩/アログリプチン安息香酸塩 | ボグリボース/ミチグリニド |
| 配合剤の申請日 | | 2008年10月30日 | 2009年7月27日 | 2009年6月29日 | 2010年4月6日 |
| 配合剤の承認日 | | 2010年4月16日 | 2011年1月21日 | 2011年7月1日 | 2011年4月22日 |
| 配合剤の再審査期間 | | 2010年4月16日～2014年4月16日 (4年) | 2011年1月21日～2015年1月20日 (4年) | 2011年7月1日～2018年4月15日(ネシーナ錠 (アログリプチン安息香酸塩)の残存期間) | 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) | ピオグリタニン: 1999年9月22日～2005年9月21日 (再審査結果公表年月日:2009年12月21日) | ボグリボース: 1994年7月1日～2000年6月30日 (再審査結果公表年月日:2004年9月9日) |
| | 2成分目 | ピオグリタニン: 1999年9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) | ピオグリタニン: 1999年9月22日～2005年9月21日 (再審査結果公表年月日:2009年12月21日) | アログリプチン: 2010年4月16日～2019年4月15日 | ミチグリニド: 2004年1月29日～2012年1月29日 |
| 配合剤の効能・効果 | | 2型糖尿病 ただし、ピオグリタニン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。 | 2型糖尿病 ただし、ピオグリタニ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、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタニン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。 | 2型糖尿病 ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。 |
| 配合量(1成分目/2成分目)(mg) | | LD:500/15 HD:500/30 | LD:1/15 HD:3/30 | LD:15/25 HD:30/25 | 0.2/10 |
| 配合剤の用法・用量(抜粋) | | 通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタニン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg)を朝食後に経口投与する。 | 通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタニン/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1錠(アログリプチン/ピオグリタニンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。 | 通常、成人には1日1回1錠(ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして10mg/0.2mg)を1日3回毎食直前に経口投与する。 |
| 配合剤承認時における単剤の効能・効果(関連する効能を抜粋) | 1成分目 | メトホルミン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 | グリメビド: 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。) | ピオグリタニン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1) 食事療法、運動療法のみ (2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 | ボグリボース: 糖尿病の食後過血糖の改善(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る) |
| | 2成分目 | ピオグリタニン: 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-グルコシターゼ阻害剤を使用 (4) 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用 | ピオグリタニン: 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-グルコシターゼ阻害剤を使用 (4) 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用 | アログリプチン: 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法、運動療法のみ (2) 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシターゼ阻害剤を使用 (3) 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 | ミチグリニド: 2型糖尿病における食後血糖推移の改善(ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ① 食事療法・運動療法のみ ② 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシターゼ阻害剤を使用 ③ 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 |
| 配合剤承認時における単剤の用法・用量(抜粋) | 1成分目 | メトホルミン(グリコラン;この当時はメグルコ承認前): 通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、1日2～3回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1日最高投与量は750mgとする。 | グリメビド: 通常、グリメビドとして1日0.5～1mgより開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。 | ピオグリタニン: 通常、成人にはピオグリタニンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。 | ミチグリニド: 通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 |
| | 2成分目 | ピオグリタニン: 通常、成人にはピオグリタニンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。 | ピオグリタニン: 通常、成人にはピオグリタニンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。 | アログリプチン: 通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。 | ボグリボース: 通常、成人にはボグリボースとして1回2mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を0.3mgまで増量することができる。 |
| 併用効能の有無 | | あり | あり | あり | あり |
| 臨床試験データパッケージ | BE試験 | | ○ | ○ | ○ |
| | 薬物相互作用試験 | | × | × | × |
| | 食事の影響試験 | | △(国内申請製剤ではない) | △(国内申請製剤ではない) | × |
| | 要因試験 | | × | × | × |
| | 第Ⅲ相試験 | | ○(併用効能取得時) | ○(臨床薬理試験) | ○(併用効能取得時) |
| | 1成分目の効果不十分例に対する上乗せ | | ○ (メトホルミンの用法が1日2～3回から1日1回に変更となるため、ピオグリタニン/メトホルミン塩酸塩においてメトホルミンの用法に関する非劣性試験が実施されている。) | × | × |
| 長期投与試験 | | × | × | ○(併用効能取得時) | ○(併用効能取得時) |

表 2

[illegible]

[illegible]

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

分担研究報告書

欧米における配合剤の審査内容等に関する研究

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

研究要旨

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

欧州及び米国においても、高血圧症及び2型糖尿病の領域で多数の経口医療用配合剤が承認されていた。承認取得のための臨床試験のデザインについては、一般に、高血圧症については各単剤の複数用量群を組み合わせた要因試験、単剤でコントロール不十分な患者を対象とした上乗せ試験が実施されており、糖尿病については単剤でコントロール不良の患者への上乗せ試験が多く実施されていた。これらはこれまでの日本の状況と同様である。欧州及び米国のいずれにおいても、既承認の有効成分同士を組み合わせた新規配合剤に対して一定のデータ保護・市場独占期間が設定されていた。日本では再審査期間が先発権の保護期間として機能しており、配合剤の製造販売承認から一定期間後に再審査を行う必要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、欧州及び米国における医療用配合剤の承認申請データ及び承認内容を整理分析するとともに、配合剤に係る先発権の保護に関する規定及び運用について調査する。

B．研究方法

1. 欧米における医療用配合剤の臨床データ及び承認内容の整理分析
高血圧症及び2型糖尿病の領域において、欧州及び米国で承認されている代表的な経口医療用配合剤（日本でも承認されているもの）

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

2. 欧米における配合剤に係る先発権保護に関する調査

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

C . 研究結果

1. 欧米における医療用配合剤の臨床データ 及び承認内容の整理分析

(1) 欧州

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

効能・効果：

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

臨床試験：

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

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

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

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

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

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

(2) 米国

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

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

2. 欧米における配合剤に係る先発権保護に関する調査

(1) 欧州

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

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

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

(2) 米国

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

また、既承認医薬品の用途を拡大するために新たな臨床試験(生物学的同等性試験は含まない)の結果を提出した申請者には、用途拡大に係る承認後3年の市場独占期間が与えられる。この間、FDAは後発医薬品に係る当該用途拡大の承認申請を受理はできるが承認はできない。既承認の有効成分同士を組み合わせた新規の配合剤についても、この条件を満たせば、3年の市場独占期間が設定される。[FD&C Act 355条(c)(3)(E)(iii) 及び(j)(5)(F)(iii)]

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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頼子氏（アステラス製薬）、稲葉敦宏氏（武田薬品工業）に深く感謝申し上げます。

（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) |
| Rasiamlo (Novartis) | アリスキレン/ アムロジピン | 150/5 150/10 300/5 300/10 | 14/04/2011 | 本態性高血圧症の治療 (アリスキレン又はアムロジピン単剤でコントロール不良例) | ・3×3要因試験 ・アリスキレン不応例に対するアムロジピン上乗せ比較試験 ・アムロジピン不応例に対するアリスキレン上乗せ比較試験 |
| | | | | | |
| Competact (Takeda) | ピオグリタゾン/ メトホルミン | 15/850 | 28/07/2006 | 2型糖尿病の2次治療 (メトホルミン単剤でコントロール不良例) | [単剤申請時及びその後に実施] ・メトホルミンでコントロール不良例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験(3本) |
| Tandemact (Takeda) | ピオグリタゾン/ グリメピリド | 30/4 45/4 30/2 | 08/01/2007 | 2型糖尿病の2次治療 (メトホルミンに不耐容例、メトホルミンが禁忌で ピオグリタゾン・グリメピリドの既併用例) | [単剤申請時及びその後に実施] ・SU剤でコントロール不良例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験 ・SU剤でコントロール不良例へのピオグリタゾン又はメトホルミン上乗せ比較試験 ・SU剤で安定している症例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験 |
| Incresync (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/ ヒドロクロチアジド | 40/12.5 80/12.5 80/25 | 17/11/2000 | 高血圧症の治療 (初期治療には用いない) | ・5×4要因試験 ・HCTZ不応例に対するテルミサルタン上乗せ比較試験 ・テルミサルタン不応例に対するHCTZ上乗せ比較試験 |
| Exforge (Novartis) | バルサルタン/ アムロジピン | 160/5 160/10 320/5 320/10 | 20/06/2007 | 高血圧症の治療 (単剤でコントロール不良例、血圧 目標の達成のために複数薬剤が必要 な患者の初期治療) | ・4×2要因試験 ・3×2要因試験 ・バルサルタン不応例に対するアムロジピン上乗せ比較試験 ・アムロジピン不応例に対するバルサルタン上乗せ比較試験 |
| Twynsta (Boehringer Ingelheim) | テルミサルタン/ アムロジピン | 40/5 40/10 80/5 80/10 | 16/10/2009 | 高血圧症の治療 (単剤又は他剤との併用、複数薬 剤の投与が必要な初期治療) | ・4×4要因試験 ・アムロジピン不応例に対するテルミサルタン上乗せ比較試験(2本) |
| Tekamlo (Novartis) | アリスキレン/ アムロジピン | 150/5 150/10 300/15 300/10 | 26/08/2010 | 高血圧症の治療 (複数薬剤の投与が必要な初期治 療、単剤でコントロール不良例、単 剤同士併用者での置き換え) | ・3×3要因試験 ・アリスキレン不応例に対するアムロジピン上乗せ比較試験 ・アムロジピン不応例に対するアリスキレン上乗せ比較試験 |
| Caduet (Takeda) | アムロジピン/ アトルバスタチン | 2.5/10, 2.5/20 2.5/40 5/10, 5/20 5/40, 5/80 10/10, 10/20 10/40, 10/80 | 30/01/2004 | アムロジピンとアトルバスタチン の両剤による治療が適切な患者 | ・3×5要因試験 |

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/ グリメピリド | 30/2 30/4 | 28/07/2006 | チアゾリジン系薬剤及びSU剤で 治療されている患者、チアゾリジ ン系薬剤又はSU剤単剤でコント ロール不良な 2型糖尿病 | [単剤申請時に実施] ・SU剤でコントロール不良例へのピオグリタゾン上乗せ比較試験(2本) |
| Oseni (Takeda) | アログリブチン/ 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。

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

2．国内製薬企業が開発予定の医療用配合剤調査

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

表 1 調査対象製薬企業

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

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

C．研究結果

1. 米国及び欧州において承認された配合剤調査

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

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

高血圧症を適応とする配合剤では、利尿薬+レニン阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー+レニン阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー+レニン阻害剤+利尿薬、カルシウムチャンネルブロッカー+アンジオテンシン 受容体阻害薬、カルシウムチャンネルブロッカー+アンジオテンシン 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ト系薬剤+HMG-CoA 還元酵素阻害薬、エゼチミブ+HMG-CoA 還元酵素阻害薬が配合されていた。

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

ビグアナイド系薬剤+DPP4 阻害剤、チアゾリジン系薬剤+DPP4 阻害剤、ビグアナイド系薬剤+SGLT-2 阻害剤、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アン+キニジンの配合剤、関節リウマチを適応とした鎮痛剤+胃腸保護薬の配合剤、良性前立腺過形成を適応とした 5 α -還元酵素阻害薬+排尿改善薬の配合剤、長期体重管理を適応とした配合剤、子宮内膜症を適応としたゴナドトロピン放出ホルモン

（GnRH）アゴニスト+合成黄体ホルモンの配合剤、高眼圧症を適応とした炭酸脱水素酵素阻害薬+ 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ブドドラッグ+カルビドパ+カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害剤の配合剤が承認されていた。

2. 国内製薬企業が開発予定の配合剤調査

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

欧米の承認品目にもあった、糖尿病を対象とした DPP4 阻害薬+SGLT 2 阻害薬の配合剤、COPD を対象とした 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+ムスカリン受容体拮抗薬の配合剤、高眼圧症を対象とした炭酸脱水素酵素阻害薬+ 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ブドドラッグ+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 剤のものが大半であるが、高血圧症を適応とした配合剤では 3 剤の配合剤も開発されていたことから、配合薬剤数にも留意が必要であると考えられる。

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

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での配合剤であり、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 |
|-----------------------|---|----------------------|---------------|--|--------------------------------------|--------------------|
| TEKTRNA 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; TAMSULOSIN 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 |
| EDARBYCLOR | 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; FLUTICASON 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 opioin 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 |
| CONTRACE | 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 | HYDROCOONE 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 E M A 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. AsthmaBudesonide/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. COPDSymptomatic 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. AsthmaBudesonide/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. AsthmaVylaer 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. COPDSymptomatic 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/Acetylsalicylic acid Teva | clopidogrel / acetylsalicylic acid | Teva Pharma B.V. | 01/09/2014 | Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva is a fixed dose combination medicinal product for continuation of therapy in: NonST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or nonQ-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 trifenate | 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 trifenate | 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 |
| Ulnar Breezhaler | glycopyrronium bromide / indacaterol maleate | Novartis Europharm Ltd | 23/04/2014 | <p>Ulnar Breezhaler is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).</p> | 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 | Corbilta 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 |
| Incresync | alogliptin / pioglitazone | Takeda Pharma A/S | 19/09/2013 | Incresync 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, Incresync 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 Incresync, patients should be reviewed after threetosixmonths to assess adequacy of response to treatment (e.g. reduction in HbA1c). In patients who fail to show an adequate response, Incresync should be discontinued. In light of potential risks with prolonged pioglitazone therapy, prescribers should confirm at subsequent routine reviews that the benefit of Incresync 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. | フォン・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 | <p>Treatment of essential hypertension.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> | 本態性高血圧 |
| Tolucombi | telmisartan / hydrochlorothiazide | Krka, d.d., Novo mesto | 13/03/2013 | <p>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.</p> | 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 | <p>Treatment of adult patients with type-2 diabetes mellitus:</p> <p>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.</p> <p>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.</p> | 型糖尿病 |
| Eviplera | emtricitabine / rilpivirine hydrochloride /tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences International Ltd. | 28/11/2011 | <p>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).</p> | HIV1 |
| Komboglyze | metformin hydrochloride /saxagliptin hydrochloride | AstraZeneca AB | 24/11/2011 | <p>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.</p> <p>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.</p> | 型糖尿病 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|--|---|------------|---|----------|
| Eurartesim | piperazine 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 | norgestrel 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 |
| Rasilemlo | aliskiren / amlodipine | Novartis Europharm Ltd. | 14/04/2011 | Rasilemlo 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 |
| Teysuno | tegafur / gimeracil / oteracil | Nordic Group BV | 14/03/2011 | Teysuno 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 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|---|--|------------|--|----------|
| DuoPlavin | clopidogrel / acetylsalicylic acid | Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC | 15/03/2010 | DuoPlavin is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). DuoPlavin 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 colecalfiferol, MSD) | alendronic acid / colecalfiferol | 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 | Omrrix 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: 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. 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. 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. 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: 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. 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. 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. 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: 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. 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. 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. 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 | アリピプラゾール、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、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、ギメラシル、オテラシル、ホリナート | 膵がん | P | 経口 |
| | YP-18 ソジン | 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 | テネリグリプチン、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、アパカビル硫酸塩、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 | レボドパブロドラッグ、カルビドパ | パーキンソン病 | P | 経口 |
| キョ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 | ビルダグリプチン、メトホルミン | 型糖尿病 | P | 経口 |
| グラクソスミスクライン(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、セファロスポリン系抗生物質 | 複雑性膀胱炎 | P | |
| | CAZ-AVI | ラクタマーゼ阻害薬、セファロスポリン系抗生物質 | 肺炎 | P | |
| | AZD9291 + MEDI4736 or | チロシンキナーゼ阻害剤、抗PD-L1抗体 or MEK阻害剤 | 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 / | |
| 日本ベーリンガーインゲルハイム | | チオトロピウム、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 | | | | |