

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

