

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

分担研究報告書

国内外での配合剤の開発動向に関する研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1. 米国及び欧州において承認された医療用配合剤調査

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

（Chemical Type：4 New Combination）を調査した¹⁾。配合剤をすべてリストアップし、承認取り下げ品目（discontinued）、医薬品単剤と容器の配合剤、一般用医薬品及びワクチンを除いた。

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年 12 月までに承認された配合剤を調査した。一般用医薬品又は医療用医薬品の別は、当該 Website からは不明であるため、配合剤をすべてリストアップし、不承認品目（refused）保留品目（suspended）、承認取り下げ品目（withdrawn）及びワクチンを除いた。

2. 国内製薬企業が開発予定の医療用配合剤調査

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

表 1 調査対象製薬企業

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

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

C. 研究結果

1. 米国及び欧州において承認された配合剤調査

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

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

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

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

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

ビグアナイド系薬剤+DPP4 阻害剤、チアゾリジン系薬剤+DPP4 阻害剤、ビグアナイド系薬剤+SGLT-2 阻害剤、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、 β 刺激薬+ステロイド、 β 刺激薬+抗コリン薬が配合されていた。

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

（GnRH）アゴニスト+合成黄体ホルモンの配合剤、高眼圧症を適応とした炭酸脱水素酵素阻害薬+ α 2 阻害薬の配合剤、アテローム血栓症を適応としたチエノピリジン系抗血小板薬+アセチルサリチル酸の配合剤、パーキンソン病を適応としたレボドパブドドラッグ+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 β 刺激薬+ステロイド、 β 刺激薬+抗コリン薬、さらに、 β 刺激薬+ステロイド+ムスカリン受容体拮抗薬の配合剤、高眼圧症を対象とした炭酸脱水素酵素阻害薬+ α 2 阻害薬の配合剤、パーキンソン病を対象とした対象としたレボドパブドドラッグ+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+ β 3 アゴニストの配合剤、子宮内膜症を対象としたアロマターゼ阻害薬+黄体ホルモンの配合剤、尋常性ざ瘡を対象とした抗生物質+過酸化ベンゾイルの配合剤が臨床試験に入っていた。

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

D. 考察

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

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

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)

