日本価値創造 ERM 学会誌

# JAVCERM Journal

[論文]

加藤　晃

# 継続的イノベーションによる価値創造

## ― 配合剤の事例分析―

Rev.A

第 1 号　＃2010_01

投稿受領日：2010 年 5 月 24 日

査読採択日：2010 年 12 月 4 日

# 継続的イノベーションによる価値創造
## ― 配合剤の事例分析―

加藤　晃[1]

受理：2010 年 5 月 24 日
採択：2010 年 12 月 4 日

＜目次＞

1　はじめに
2　先行研究
3　日米の審査機関と規制
4　事例選択と方法論
5　事例分析
6　考察
7　まとめ

＜要約＞

医薬品の R&D には、長い年月と膨大な研究開発投資を要する。ところが、多大な経営資源を投入した末、有効性や安全性（毒性、副作用）の問題が明らかになり、臨床試験の最終段階に至っても開発中止となることも少なくない。2000 年以降、急速に新薬 R&D に対する生産性は低下している。これに対して本論文のテーマである「新規配合剤の開発」は特許を取得した新規物質（知的財産権）の有効活用であり、製薬業界で新薬生産性低下に対する商品戦略として、最近注目を集めている。

配合剤は、ライフサイクルマネジメントにおける継続的イノベーションであり、薬効の向上、副作用の軽減、合計薬価負担の低減、アドヒアランス（治療継続）の向上など、患者を始めとした顧客に意義のある価値を提供する。企業経営の観点から考えてみると、低コスト・低リスクで開発が可能であるにも関わらず、薬害等のリスクは相対的に低く、安定的に、より長期に亘ってキャッシュフローをもたらす配合剤のメリットは大きい。

日米両市場で上市されている代表的な 6 件の配合剤（外資 4 社、内資 2 社）の事例比較を行った結果、上市時期に着目すると、「早期拡大型」と「後期延命・充足型」の両方があり、日本でしばしば指摘される知的財産権の「延命目的」だけとは言えない。オリジナル単剤と開発した配合剤の関係では、ファミリー商品としての相乗効果が認められ、カニバリゼーションは見られない。他社製品との関係では、他社から自社に乗り換えさせる「競合的アプローチ」のみならず、他社商品との併用を視野に入れた「片利共生的アプローチ」が観察された。また、同じ有効成分の配合剤でも、日米市場では有効成分含有量や剤形が異なる等の地域的な対応事例（ローカリゼーション）も確認された。



*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

配合剤の開発によって延長または拡大される利益の一部は、製薬企業の生命線である新薬の R&D に再投資される。継続的に収益をあげ成長することが求められる株式会社にとって、財務的な貢献度は小さくない。企業価値の向上に資する「商品差別化による代替戦略」と位置づけられる。ただし、商品ライフサイクルの成熟後期に配合剤を投入するケースでは、その権利保護期間は限られる。それに過度に依存することによる経営上のリスクも同時に認識しなければならないであろう。

キーワード：　配合剤、R&D、ライフサイクルマネジメント、価値創造、知的財産権

Abstract

It takes long years and requires enormous investments in pharmaceutical R&D.　But it is no rare to discontinue R&D project at even the final clinical testing stage due to its efficacy and/or safety (toxicity, side effects) problems.　Pharmaceutical R&D productivity has dramatically declined since 2000.　The theme of this paper "new Fixed Combination Drug (FCD) development" is to utilize obtained patent, intellectual property, of new molecule entity and has lately attracted considerable attention as a product strategy in the pharmaceutical industry.

FCD is a continuous innovation in the life cycle management, providing customers including patient with meaningful values such as efficacy improvement, side effects reduction, drug fee reduction, adherence (continuous treatment) improvement.　A development of FCD brings benefits to pharmaceutical company, such as low side effect risk and stable cash-in flow over a long period, despite the low development cost and low licensing risk.

Comparative case studies of typical six FCD launched in both U.S. and Japanese market shows “Early stage launched for expansion” and “Late stage launched for prolonging life or segmented patient fulfillment” over product life cycle.　In relation to an original single agent, a synergistic effect was observed and a cannibalization was not seen among product family.　In relation to other drugs, "Competitive approach" and "Commensalism approach" were observed. The former is to compete and latter is to work together with others in product design.　It is confirmed even the same brand FCD vary in dosage and formulation to meet market situation, localization.　A part of profit coming from FCD is reinvested in R&D, lifeblood for pharmaceutical company.　Such financial contribution is significant to a pharmaceutical company who are required continuous profit and growth by stockholders.　FCD contributes to a company value creation and is positioned as “Alternative strategy by product differentiation”.　However an intellectual property protected period is limited in case of a late stage launched.　Pharmaceutical companies relying too much on FCD simultaneously have to aware of the management risk.

Key words:　Combination drug, R&D, Product life cycle, Value creation, Intellectual property



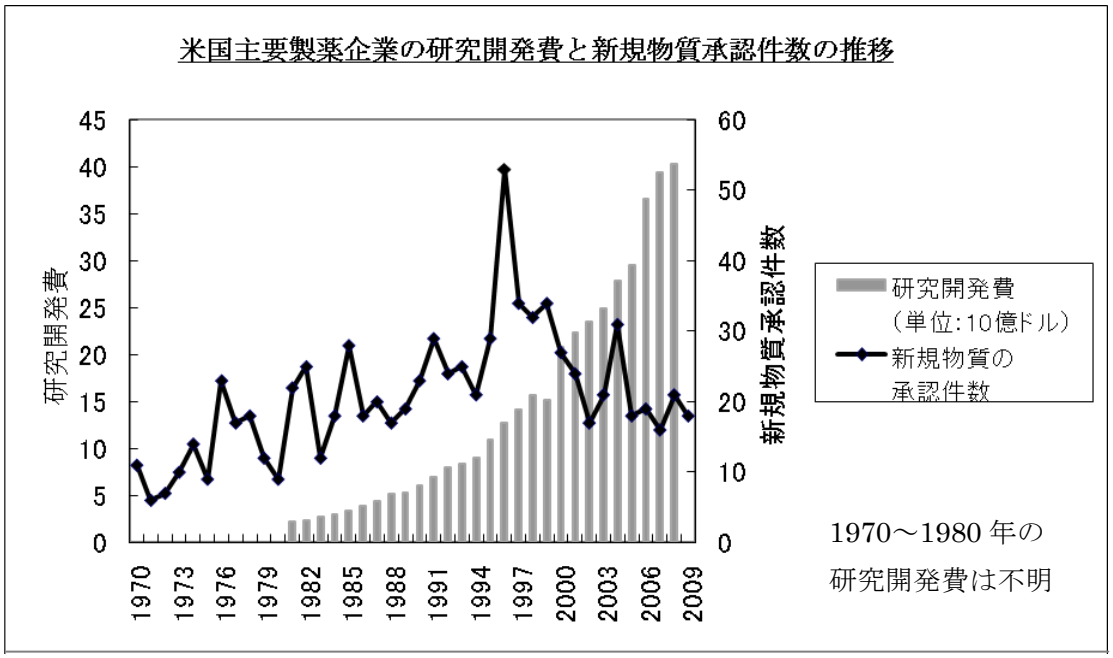
*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

## 1　はじめに

ジェネリック薬の使用促進が図られている。その背景には、日本のみならず欧米でも見られる国民医療費（絶対額、対 GNP 比）[2]の増加がある。研究開発型製薬企業にとっては逆風と言われているが、より深刻な問題はブロックバスターと呼ばれる主力商品が次々と特許切れする中、次世代を担う画期的な新薬の開発生産性が低下している「2010 年問題」にある。医薬品製造業は、研究開発費率が最も高い産業である。2008 年度の全産業（金融・保険を除く）の平均は 3.11％であるが、医薬品業界の平均は 11.74%と突出している。製薬協加盟大手 20 社の平均は、14.6%に達する[3]。企業別には、武田薬品 29.5%、小野薬品 28.1%、第一三共 21.9%、エーザイ 20.0%、塩野義 23.2%。また、世界的には、メルク 20.1%、アムジェン 19.4%、ノバルティス 17.4%、ファイザー16.5%など、軒並み高い。

図表 1 は主要な米国製薬企業の研究開発投資額と米国における新規物質の承認件数の推移を表している。研究開発費の加速度的な増加にも関わらず、新規物質の承認件数は新薬

図表 1




出典：新規物質承認件数については米国食品医薬品局（以下、FDA）のデータベース（CDER）、研究開発費については DATA BOOK (1976-2010)より筆者作成

黄金期（1996-1999 年）を境に低下している。当然のことながら、経営的には上市まで漕ぎ着けた製品は、他に失敗した候補物質に投下された投資費用も含めた研究開発費（サンクコスト）を回収して利益を上げなければならない。その為には獲得した知的財産の計画的なライフサイクル・マネジメント（以下、LCM）によって顧客（患者・患者家族・医師等医療従事者・保険者など）にとって価値のある製品を供給し続け、顧客に選ばれる必要がある。LCM には、新剤形・新配合剤・効能追加・用量追加・投与方法の追加・パッケージ



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

の工夫などいくつかの方法があるが、本稿では、相対的に低い事業リスク・低い開発コストで企業価値の創造につながり易い「配合剤」（定義は後述）を研究対象とする。すなわち、どのような会社(who)が、何をターゲット(what)に、どのタイミング(when)で、商品開発(what)を行い、如何にアプローチ(how)しているのか。日米市場(where)では何が違うのか。なぜ(why)、異なるのか。配合剤の開発リスク[4]と主として患者に対する価値創造の視点から比較することによって、その一端を明らかにすることを目的とする。なお、医薬品業界に関する研究は、これまで新薬の R&D にテーマが集中していたことから、配合剤に焦点を当てた事例研究は、筆者がデータベース（以下、DB）を検索した限り見られない。

以下、第２節で先行研究のレビューを行い、第３節で日米の審査機関と規制を比較・確認し、第４節で事例選択と方法論、第５節で事例分析、第６節で考察、第７節でまとめと今後の研究課題の提示を行う。

## ２　先行研究

医薬品業界における新規物質の研究・探索はインベンション（発明）であり、LCM は知的財産権のイノベーションである。イノベーションは日本語では「技術革新」と訳すが、本来の意味は技術に限定されるものではなく、「何か新しいものを取り入れる、既存のものを変える」[5]という意味がある。

### （１）イノベーションと LCM 関係

シュムペーターの『経済発展の理論』（1926）によれば、発展の形態と内容は「新結合」の遂行という定義によって与えられるとして、５つの場合を提示している。簡潔に記すと、①新商品の創出、②新生産方法の開発、③新市場の開拓、④原材料の新供給源の獲得、⑤新組織の実現である[6]。配合剤の開発は、①に該当する。彼の代表作である『資本主義・社会主義・民主主義』（第 3 版、1949 年）では、「創造的破壊」の過程こそ資本主義についての本質的事実であると述べている[7]。配合剤の場合は漸進的ではあるが、古いイノベーションに取って代わる商品ライフサイクルの一翼を担っている。

商品ライフサイクルは、マーケティングのどの教科書にもベル型やＳ字型で説明されている[8]。商品ライフサイクルモデルの原形は、Dean(1950)に見られるが、Levitt(1965)がそのコンセプトを、事例を挙げて実業に役立つように総括している。その中で商品ライフサイクルモデルの有用性と限界を提示している。その後、1970 年代はアカデミックな論文において賛否両論が多数見られる。しかしながら、医薬品のライフサイクルを対象とした研究したものはそう多くない。先駆的な研究としては、Cox(1963,1967)が挙げられる。同論文は処方箋薬のライフサイクルを対象にした研究で、6 種類のタイプを提示している。1955 年～1959 年の間に上市した 258 種類の処方箋薬を分析したものであるが、観察時期が 1963 年までであるため観察時間が短く中途半端な分析に終わっている。例えば、その間に成長


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

期にあった薬剤は一方的に右肩上がり（TypeⅡ）で表現されている。つまり、ライフサイクル全体を捉えていない。また、数理的に分析・証明したいという意気込みは買いたいが、ライフサイクル（カーブ）を 1 次方程式から 4 次方程式までに無理矢理当てはめている観がある。その後、Jernigan et al. (1991)は、1963 年～1972 年に上市された処方箋薬を 15 年間追っている。大きく分けて 8 種類、更に Type Ⅰは 5 種類、TypeⅥは 2 種類、TypeⅦは 4 種類、TypeⅧは 10 種類に分類している。アカデミックな観点からの分類としては十分であろう。同論文から学べることは、ライフサイクルは医薬品によって異なり一様ではなく、かつ、その到達時期も様々だというこことである。例えば、導入期一つをとっても、あるものは 1 年程度で成長期に入り、またあるものは何年も掛る。更に、成熟期の終了も上市から一概に何年とは言えない。本稿の考察に、ライフサイクルにおける「早期」「後期」というやや曖昧とも思える表現を使っているが、期間で単純に定義できない所以である。医薬品のライフサイクルを見る時、一般的に横軸は時間、縦軸は売上高であるが、米国は薬価が自由であり、評価の高い薬剤の価格は引き上げられることが知られている。一方、日本では定期的な薬価改定で引き下げられる。日米比較をする場合は、売上高は注意を要する事項である。

商品ライフサイクルをより実務的な戦略として解説しているものに、時代は下るが Moore(2005)がある。彼によれば、企業経営への貢献という観点から見たイノベーションの意義はその価格決定能力にあると言う。イノベーションがなければコモディティ化し、長期的には商品やサービスの市場価格はコストと同等かそれ以下のレベルに落ちていき、投資家は投資コストに見合うだけの利益を得られなくなり、市場から撤退する[9]。イノベーションの価値は何らかの財務的効果を上げることであり、また、競合他社の優位性を中立化したり、自社の生産性や利益率を向上させることもある。もし、商品ライフサイクルにおいて適切なイノベーションを選択しないと経営資源の浪費になる[10]。彼はイノベーションの手法を 14 に分類している。IT 分野を中心に事例（医薬品関連では、タイレノール）が豊富であることから実務家には参考になると思われるが、実証的とは言えない。

LCM の医薬品に関する研究は極めて少ない。井田・隅蔵・永田は、企業のとる戦略が占有可能性と技術機会に及ぼす影響を分析している。前者について、戦略論の a.ポジショニング・アプローチと b.リソース・ベースト・ビューというフレームワークで整理し、LCM は知的財産権の計画的な取得・権利行使により他社が模倣できない中核技術を構築する戦略であることからリソース・ベースト・ビューに分類している。その上で、製薬企業に対してアンケート調査を行い、製薬協所属企業（研究開発型）では 88.0%が LCM を実施しており、「製品寿命の長期化」と「後発品の参入排除」の項目が高くなっている事を確認した。よって、LCM は新薬から得られる利益の占有可能性を確保する上で重要な戦略であることが窺えると結論づけている。

特許の権利保護期間は基本的に 20 年間であるが、医薬品には最長 5 年の特許延長制度がある。米国における研究であるが、医薬品特許の期間延長（最長 5 年。ただし、発売から


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

14 年）について調査した結果、平均延長期間は 3.6 年、平均特許期間は 9.24 年であり、特許の延長は 15%から最大 20%の売り上げ増に貢献している[11]。

基本特許である物質特許切れを狙ってジェネリック製薬企業が参入してくる。Burden & Stoper は、従属的な特許による権利保護期間の延長策として 7 つの類型を挙げて、英国における訴訟の事例研究を行っている。訴訟はジェネリック製薬企業の参入を遅らせ、他のジェネリック製薬企業への警告（牽制）となる。成功した製品の場合は、例え結果が特許無効となっても、追加的な独占販売の期間が短い間でも、その利益は訴訟費用を容易に上回るかもしれないと結論付けている[12]。

西村は、医薬品のライフサイクル戦略として、適用拡大、剤形・投与方法追加、用量追加を対象として医薬品への需要（付加価値向上）を推計した。結果、統計的に付加価値を最も高める方法は適用拡大であり、それは同時に患者の治療満足度も高めている。また、剤形・投与方法追加は品目年齢が高い品目ほど、有効な戦略であるとしている[13]。残念ながら、配合剤については研究対象となっていない。

菊池は、LCM の重要性を整理した上で、ユーザーニーズに応えながら長期にわたって有効に活用できる環境を提供し、世界の健康文化に貢献するのが最も重要な LCM の目的であり、その結果として、メーカー側にも利益が分配される･･･海外におけるグローバル企業の LCM 課題比率は、そのテリトリーの分け方にもよるが、40～60%程度と考えられると述べている[14]。また、実務家の経験から効率的 LCM 実施・推進の Key Point として、LCM 部署の社内設置、経営上層部からのバックアップ、“早期計画”＋“複数 LCM 戦略の併用”、社会性を見極める目利き、売上ではなく ROI、モニタリングとフォローアップの継続を挙げている[15]。

（２）配合剤関係

配合剤とは、2 種以上の有効成分を含有する製剤[16]のことである。配合剤は 4 つのカテゴリーに分類される。すなわち、a. 既存承認薬によるジェネリック配合薬、b. 同じ処方に使われている別の薬剤との配合剤、c. 既存薬による新処方、かつ、または新効能の配合剤、d. １または複数の新規物質を含む配合剤[17]である。本稿では新薬を対象としているので、特に断りのない限り、配合剤とは、b.， c.， d.を意味する。

Dubey & Dubey は、戦略家は製薬企業の煌びやかな成長と利益を維持するために幾つかの方法を考案しているが、製品の差別化はそのリストのトップに登場してきており、研究開発型製薬企業のみならず、ジェネリック製薬企業も差別化された医薬品の開発競争に参加しつつある[18]と述べている。その上で、米国 FDA から承認を受けた案件を新剤型・新配合剤・効能追加に 3 分類して、それぞれの戦略に関する適用指標を要領よくまとめている。ただし、実証的なアプローチはなく、配合剤に関する突っ込んだ分析はない。実務家と学者の共著であり、筆者にとっては当該テーマ執筆のきっかとなった論文である。

谷口は、研究開発投資に対するリターンを得る上で LCM は重要であり、萬有製薬の配合



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

剤プレミネントの第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性と安全性についてデータを基に述べている。６年間の再審査期間中は後発品の申請は受け付けられない[19]ことから研究開発型製薬企業にとっての意義を暗に指摘している。

以上はDBを活用して検索したものであるが、配合剤のR&Dやマーケティング戦略に特化した研究は見当たらない。

## ３　日米の審査機関と規制

医薬品は許認可を要する商品であり、審査機関によって、その品質・有効性・安全性が審査される。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）によって、新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどの標準化が進められているが、配合剤に関わる規制は日米では異なる。ここで日米両国の審査機関とその規制について確認してみたい。

### （１）米国の場合

①審査担当部門

米国の新薬審査機関はU.S. FDA(Food and Drug Administration)であり、米国食品医薬品局と邦訳する。FDAの審査部門は、安全性と有効性の観点から製品特性及び技術的・科学的な専門性が発揮されるように以下の６部門に分かれている[20]。

a. The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
b. The Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
c. The Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
d. The Center for Food Safely and Applied Nutrition (CFSAN)
e. The Center for Veterinary Medicine (CVM)
f. The National Center for Toxicological Research (NCTR)

本稿では非バイオ（一部、例外あり）で化学的合成薬を担当するCDER（医薬品評価研究センター、定訳が見つからないので、筆者による邦訳）によって承認された配合剤で、新薬NDA (new drug application)を研究対象とする。配合剤は、FDAにおいてはCombination product（以下、コンビネーション商品）に属する。FDAが定義するコンビネーション商品[21]は、配合剤のみならず、単剤のパッケージ化商品や薬剤と機器の組み合わせなども含むより広い範囲である。コンビネーション商品を取り扱うコンビネーション商品担当室（Office of Combination Products）を設置している。その目的は内外の利害関係者に対して透明性を担保することであり、複数の部門にまたがるケースの調整やガイダンス文書および規制の作成等を担当している[22]。

②審査方針

配合剤に関するFDAの審査方針は、表題21第１章健康とヒト・サービス部門Ｄ節ヒト用


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

の薬剤第 300.50 項（筆者による訳）に「ヒト用の処方配合剤」（2010 年 4 月 10 日改訂版）[23]に明確に示されている。すなわち、配合剤に関する（a）一般的な原則は、a.受益者集団「（意義のある）患者集団」（a significant patient population）のプロファイルを明確にして、b.個々の有効成分の一定の効能、c.有効成分を組み合わせた場合の安全性と有効性を審査すると明記している。その上で、d.特例として、主たる有効成分の安全性または有効性、および濫用の可能性を最小限にするためには、有効成分が加えられる場合があるとしている。次いで、（b）と（c）では米国科学アカデミー研究評議会[24]の判断基準に基づく云々と記載されている。研究評議会とは、全米トップの科学者、エンジニア、専門家で構成され、公的に独立的な意見を保証する機関であり、健康・教育・福祉の向上を目的として、最重要かつ最新の成果をもたらすものである。つまり、FDA の審査判断基準とは、その時点における最先端の科学水準ということであろう。

③関連するガイダンス

FDA は各種のガイダンス文書を公表している。ガイダンス文書は、特定のテーマについて FDA の現在の考え方を表している。それらはいかなる人にとって、または対して、いかなる権利も新たに作り出すものではないし、付与するものでもない。また、FDA または社会を拘束するものでもない。該当する法律、規則またはその両方の要件を満たすなら、別のアプローチが用いられることもあり得る[25]と、その位置づけとスタンスを説明している。つまり、公表されているガイダンスの変更はあり得るし、その内容を盾にとって権利を主張できる法的な拘束力はないが、確実に審査における FDA の考え方（審査に当たり求められること、関心事項、どのように表現すべきか等）を示している。その内、配合剤に関する項目は、Combination Products（コンビネーション商品）が該当し、9 本のガイダンス文書[26]（2010 年 10 月 30 日現在）が公表されている。また、Procedural（手続き上）に 1 本関連するもの[27]が見られる。ここでは、本稿にとって重要と思われる 3 本のガイダンスを時系列で簡単に追ってみたい。

－2004 年 5 月

「業界ガイダンス－HIV 治療のための配合剤とパッケージ化商品（案）」

2003 年の一般教書演説において、当時のブッシュ大統領がエイズ救済の緊急計画を発表し、2004 年 3 月に開催された AIDS・結核・マラリアなどの感染症の配合剤使用に関する国際会議が開催された。また、2004 年 4 月に南アフリカ開発コミュニティ、HIV/AIDS に関する国連共同プログラム、HHS、世界保健機構（WHO）が共同で配合剤に関する原則を発表した。これらを受けて、当該ガイダンスは米国での商品開発に資するために作成されたものであり、エイズ禍に緊急対応する姿勢が読み取れる。内容的には、申請に当たり商品が具備すべき特徴や配合剤の候補リスト（添付 B）、臨床試験で斟酌すべき事項が簡潔に記されている。また、ユーザーフィーが免除される可能性にも言及している。後述する、GSK の HIV 薬「エプジコム」の承認は 2004 年 8 月なので、このガイダンス（案）の考え方に沿って審査が行われたと思われる。その後、2006 年 10 月にガイダンスの確定版[28]が出ている。



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

－2005 年 4 月

「コンビネーション商品に関するユーザーフィーの適用について」

ユーザーフィーが免除される事例（公衆衛生、オーファンドラッグ、コストとの見合い）の要件、ユーザーフィーの種類、特に画期的なコンビネーション商品の適用に関して詳述している。公衆衛生に高く寄与する商品等に対する促進策と言えよう。

－2006 年 9 月

「革新的なコンビネーション商品に関する早期開発の考慮すべき事項」

単独商品よりもコンビネーション商品が安全性や効能をより促進する可能性があることから、その開発に当たって科学的、技術的な問題を表明することが重要との認識が背景にある。コンビネーション商品の審査は、FDA 内の CBER、CDER、CDRH、OCP の 4 関連部門に跨る。効率的に審査を行えるようにプロセスを設定して、タイムリーで一貫したコミュニケーションを図っている。また、開発においては既知のデータを出来るだけ使い、重複や過剰を避け、必要なデータを収集できるように事例を示している。更に、既承認の新規物質による適用拡大の場合などは、非臨床試験の（特別な）調整にも言及している。とかく問題となる試験設計、症例数の大きさ、臨床エンドポイント、試験件数などについては、早めに FDA の担当に相談するように促している。

以上のガイダンスを字義どおりに受け取れば、コンビネーション商品に対する FDA の対応は柔軟かつ前向きと考えられる。

（2）日本の場合

①審査機関

日本の新薬審査機関は 2004 年に誕生した独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）である。改組前は医薬品副作用被害救済基金を含む医薬品副作用被害救済・研究振興機構と呼ばれていた。総合機構の業務内容は多岐に亘る。1 つ目は、医薬品・医療機器の有効性・安全性の審査と調査である。治験相談、申請前相談、有効性・安全性審査、申請資料の信頼性調査、GxP の適合性審査、医薬品の審査である。2 つ目は、医薬品・医療機器の安全対策である。3 つ目は、医薬品などの副作用・感染による健康被害救済である[29]。

②規制の変遷

配合剤の承認条件に関する規制は、過去 3 回（1980 年、1999 年、2005 年）改定されている。以下に変遷を辿ってみたい。

－ 1980 年の改定

1980 年に薬事法が改正され、施行規則として厚生省薬務局長通知薬発第 483 号が出ている。ここに承認審査の透明性の確保から「承認拒否事由」が明記された。ア）申請された効能、効果または性能があると認められないとき、イ）効能、効果または性能に比して著しく有害な作用を有することにより、使用価値がないと認められるとき、ウ）性状、品質



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

が保健衛生上著しく不適応なとき。1980 年の改定は、「承認拒否事由」の明記であり、いわゆるネガティブリストである。

－ 1999 年の改定

承認条件は 1999 年に改訂されている。医薬審第 666 号通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」において、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないとした。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減または相乗効果があるもの、③その他特に必要と認められるもの。1999 年の改定では、承認条件は限定列挙になった。①は特定分野であり、③は当局の裁量が生じる判断項目であるので、承認申請する製薬会社にとっては不確実である。残る②は、ハードルが高いことから、総じて狭き門になったと考えられる。

－ 2005 年の改定

2005 年 3 月には薬食審査発第 0331009 号通知として「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」として、1999 年改定と比べると、①と②は同じで、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの[30]、が追加となった。この内、③患者の利便性の向上の追加は、服薬回数を減らすことができる配合剤は該当する。③の条件追加は、有力な配合候補物質を有する製薬メーカーに配合剤の開発に着手させるインセンティブとなった。つまり、内外の製薬メーカーは、2005 年の承認基準の改定を確認してから、配合剤の開発・申請に向けて動き出し、タイミング的に 2009 年から 2010 年にかけて承認が集中したと考えられる。

（3）審査環境の違い

日米では、健康保険制度、薬価の設定、医療財政、国民の意識など医薬品業界を巡る環境が大きく異なり、政府による規制も異なる。本稿は規制の良し悪しを論じることを目的とはしていないが、事配合剤の開発に関する限り重要な要素であり、日米で大きな違いが確認できた。

米国では、安全性および有効性の向上または有効成分の乱用を防止するのであれば、有効成分を加える場合があることを明記しているだけである。コンビネーション商品（配合剤はその一分野）に関するガイダンスは 2004 年の HIV ガイダンスまで出ていない。つまり、配合剤に関する特段の規制も優遇もなかったのではないかと推測される。これはコンビネーション商品に関する特別な規制はない[31]との Siegel et al.（2008）の記述と一致する。上記で見てきた 2004 年の「HIV 治療ガイダンス」は、緊急対策としてコンビネーション商品を積極的に後押しており、2005 年の「ユーザーフィー免除ガイダンス」は公共衛生や希少疾病に資するコンビネーション商品に対する促進策である。また、2006 年の「早期開発の考慮すべき事項ガイダンス」では、審査当局の柔軟かつ前向きな姿勢が読み取れる。総じて、米国では、FDA のガイダンスを見る限り、2004 年までは配合剤に関する特段の規制はなく、エイズ禍以降はむしろ後押しをする政策が取られてきたと考えられる。



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

一方、日本では、配合剤はネガティブリストか限定列挙かはともかく、一貫して規制の対象である。少なくとも、2005 年の改定までは、当局が特に必要と認めない限りは、仮に申請しても認められる可能性は低い訳であり、製薬企業はコスト（非臨床試験・臨床試験の費用と時間）を掛けてまで、不確実な承認申請にチャレンジすることはなかったと思われる。そういう意味では、後述する抗 HIV 薬「エプジコム」は、世界的なエイズ禍を前にして社会的に「特に必要と認められた」例外だったと言えよう。

## ４　事例選択と方法論

配合剤は研究開発型製薬企業にとって重要な戦略になりつつあるとは言え、華やかな新規物質に比べると情報は少なく限られる。事例研究において研究対象の選択は重要な課題である。本稿における事例の選択基準は、1)日米両市場で上市されている配合剤であること、2）併用療法が有効である薬効分野[32]であること、3）ジェネリックではない新薬の配合剤を対象とするため単剤発売から概ね 10 年以内であること、4)日本における承認取得が 2000 年以降のもの、５）その他要素として、外資・内資、マーケティングの販売提携を視野に入れた。その結果、以下の 6 配合剤を選択した。（１）第一三共の「オルメサルタン」、（２）武田薬品の「アクトス」、（３）ファイザーの「カデュエット」、（４）グラクソ・スミスクライン（以下、GSK。移管後の新設会社は ViiV)の「エプジコム」、（５）万有製薬/メルク（以下、MSD[33]）の「コソプト」、（６）アストラゼネカ/アステラス製薬の「シムビコートタービュヘイラー（以下、シムビコート）」である。以下、簡潔に説明してみたい。

薬効別では、高血圧症（2 剤）、狭心症、糖尿病、高コレステロール血症・家族性高コレステロール血症、HIV、緑内障、気管支喘息の 7 種類の疾病がカバーされており、薬剤の併用療法が求められる主な薬効分野[34]は網羅されている。特に、高血圧症は単剤で効果が十分でない場合に配合剤が処方される分野であり親和性が高い。HIV ではカクテル療法がガイドラインで推奨されている治療法であることから、配合剤としては押さえておかなければならない分野である。また、緑内障の治療は点眼回数が多いため、コンプライアンスの遵守が難しい分野である。気管支喘息の病態は、気道炎症と気道狭窄であり、発作が起きた場合の即効性と長期管理が重要である。

外資・内資とは意思決定に関する項目である。本社と海外進出先という意味では、第一三共、武田薬品は国内社であり、日本本社と米国でのオペレーションをどう見るかという視点がある。ファイザー、GSK、MSD、アストラゼネカの場合は逆に、海外進出先（日本）における自由度と本社との関係が観察対象となる。

薬剤毎に周辺情報を加味して簡潔に示せば、（１）第一三共が開発したオルメサルタンは血圧降下剤であるが、米国において 2000 年代に２回の配合剤の承認を得ている薬剤であり、更に 2010 年に３回目の配合剤の承認が下り、発売が予定されている。また、後述する別の薬剤との配合剤を日本でも発売していることから、最も配合回数の多い薬剤の事例である。


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

（２）武田薬品は日本のトップ製薬企業であり、アクトスは米国における主力商品である。アクトスは糖尿病治療薬で、剤型から見ても徐放剤、口腔内崩壊錠を含めファミリー・ブランド展開がユニークな事例である。（３）ファイザーは世界最大の製薬会社であり、外資系企業（米国）の事例である。カデュエットは高コレストロール血症と高血圧症という異なる疾患の治療を一剤で可能にした世界初の配合剤である。ちなみに、配合成分であるリピトールは世界で最も売れた医薬品である[35]。（４）GSK（現、ViiV）も外資系企業（英国）の事例である。エプジコムは後述する配合剤に関する規制が緩和される 2005 年より以前に承認を得ている HIV 感染治療薬である。ViiV は HIV 治療薬分野ではリーディングカンパニーであり、世界中で単剤 7 種類と配合剤 3 種類を上市している。（５）MSD も外資系企業（米国）の事例である。コソプト配合点眼液は緑内障の治療薬で、世界約 90 カ国で販売されている。点眼必要回数のみならず、他剤との併用、販売提携がポイントとなる事例である。（６）シムビコートはアストラゼネカ（英国）が開発したドライパウダー吸入式の喘息治療薬で、100 を超える国と地域で承認されている。日本ではアステラス製薬が提携販売を行う事例である。また、特許を取っている吸入器（デバイス）を使うことに特徴がある。

なお、エプジコム以外の 5 剤は日本における承認が 2009 年または 2010 年であることから販売実績に乏しい。しかしながら、これらは米国市場およびその他の世界市場では十分な実績がある商品であり、また、オルメサルタンとアクトスは日本本社の担当者にその戦略および米国における状況をインタビューできるので一定の意義があると考える。

データは、基本的に公表されている各製薬企業のアニュアルレポート、ホームページ、強制年次報告書（日本では有価証券報告書、米国では 10－K）、日米の医薬品承認データベース（FDA、財団法人日本医薬情報センター（以下、JAPIC））、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）および業界誌に掲載されたデータ等を使用した。なお、事例研究の対象とする各配合剤に関する売上高データ等は、当該製薬企業から必ずしも情報開示されていない。したがって、事例によって情報量に一部バラツキが生じている。

方法論としては、上記の公開資料をもとに、各製薬企業担当者への半構造的インタビューを実施した。そして、顧客ターゲット、マーケティングミックス４Ｐのフレームワークで整理を行った。半構造的インタビューという手法を選択した理由は、公開されている情報に基づき予め用意した（構造的）質問項目を押さえる一方、構造的インタビューでは得られる情報が限定されるという短所をカバーするためである。実際にインタビューを行ったところ、各社の置かれている競合状況や取り扱っている薬効分野が異なることから、こぼれ話も含めて豊富な情報を引き出すことができた。一方、それ故、記述は必ずしも統一的にはなっていないことを予めご承知置きいただきたい。

## ５　事例分析

### （１）第一三共の「オルメサルタン」

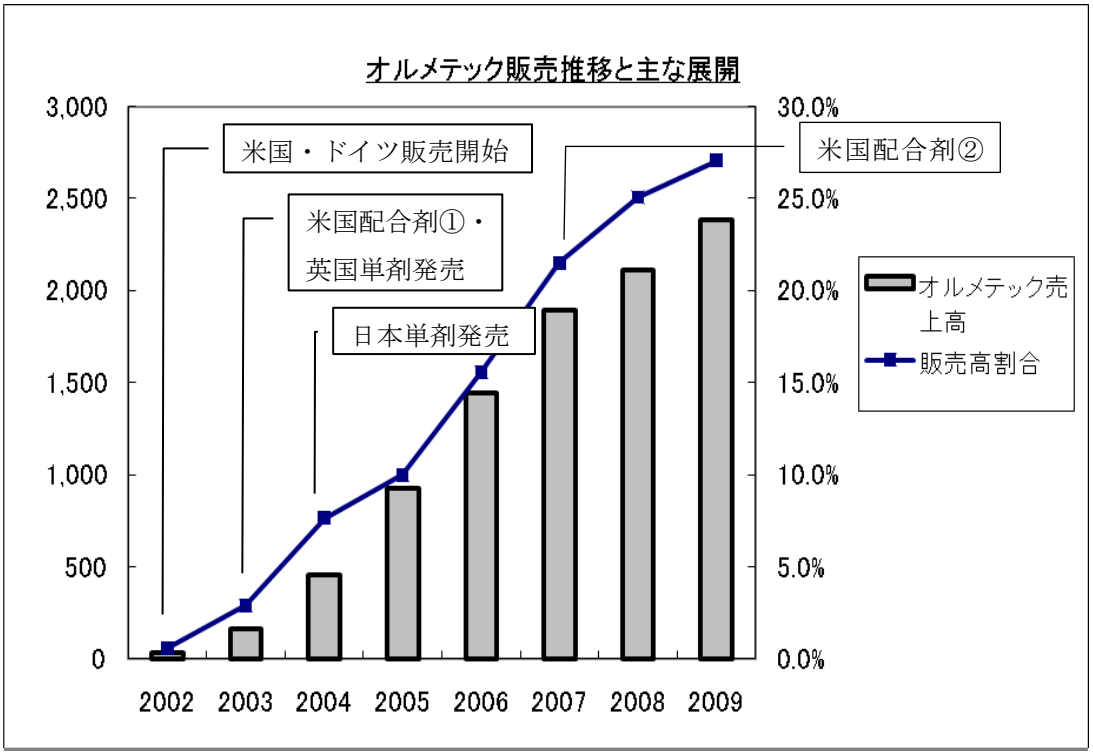


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

オルメサルタンは三共（現、第一三共）が開発した血圧降下剤（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤）で、米国では 2002 年 5 月に発売、ヨーロッパでは 2002 年 10 月のドイツを皮切りに各国で発売、2003 年 9 月にファイザー社とオーストラリア、その他地域でのライセンス販売契約を締結、日本では 2004 年 5 月にブランド名オルメテックとして発売している同社の主力商品（単剤）である。図表 2 を参照いただきたい。

LCM については英文アニュアルレポート(2005)において、Life Cycle Management Plan というタイトルで配合剤と適用拡大に関する記述が見られる。2005 年の第一製薬との合併を経て、和文アニュアルレポート(2006)の製品別戦略として、利尿剤との配合剤に言及している。棒グラフ（左側目盛）は、オルメサルタン（ブランド名は、日本・ドイツではオルメテック、米国ではベニカー）の売上高、折れ線グラフ（右側目盛）は、全社売上に対する割合を示している。配合剤について言えば、米国では 2002 年 5 月の BENICAR 単

図表２　　オルメサルタン販売高推移と主な展開　　単位：億円




出典：Annual Report 2004（三共）、2006, 2009（第一三共）より筆者作成

剤の発売、翌 2003 年 9 月にはヒドロクロロチアジドという利尿剤との配合剤 BENICAR HCT①を発売している。また、2007 年にアムロジピンという血圧降下剤との配合剤 AZOR②を発売している。更に、2010 年 7 月にオルメサルタン、ヒドロクロロチアジド、アムロジピンの３剤の配合剤（TRIBENZOR）の販売承認を取得している。

一方、日本においては 2004 年のオルメサルタン単剤の発売を経て、自社開発のカルシウム拮抗剤（カルブロック、一般名アゼルニジピン）を配合した商品（ブランド名はレザル



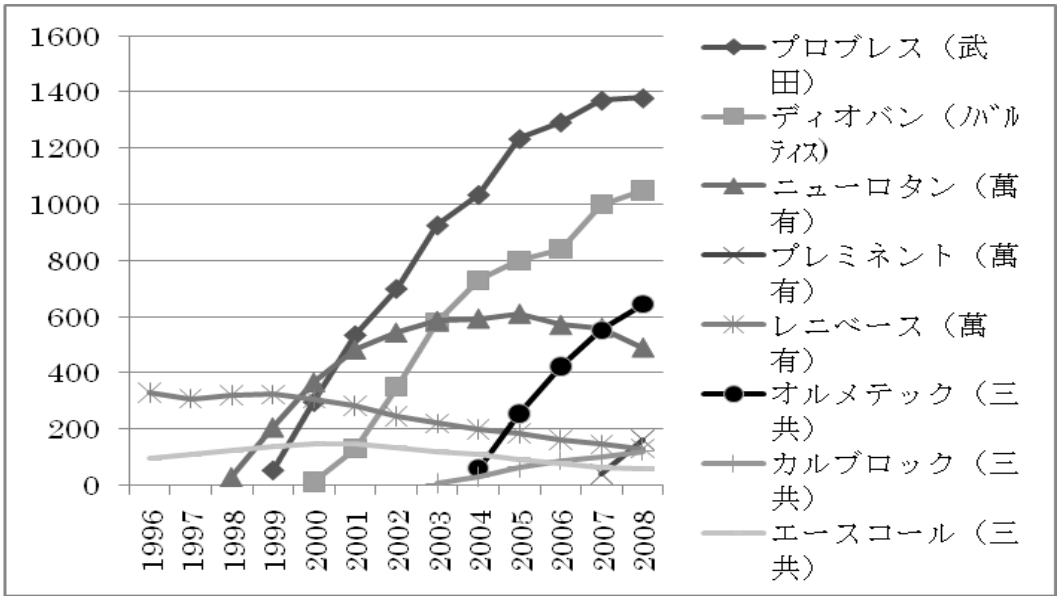
Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

タス）の承認を 2010 年 1 月に得ている。カルシウム拮抗剤との配合剤では 3 番目の上市である。アゼルニジピンはカルシウム拮抗剤のなかでも持続的な降圧効果があり交感神経系亢進作用が少ないという特徴がある。これらの配合剤は、薬効の向上、適用の拡大、副作用の減少、服薬コンプライアンスなど患者利便性の向上（配合意義）が見て取れる。一度、獲得した特許の連続的イノベーション（製品進化）の事例と言えよう。つまり、毎回毎回すべてを一からやり直すのではなく、過去の遺産を効果的に継承しながらそれをさらに発展させていく[36]戦略である。以上がオルメサルタン関連の配合剤による LCM の概略である。

１）ターゲットと競争環境

高血圧症は患者数が多く、日本においても主要 36 薬効中で最大の売上分野である[37]。ところで、製薬業界では一般的に薬効分野で遅くとも 3 番手までに上市しないと市場が押えられてしまうので成功は難しいと言われている。当時、三共のオルメサルタンは米国市場において 7 番手であったことから、当初、社内では余り売れないのではないかと思われていた。日本市場における血圧降下剤の競合状況を図表 3 で確認しておきたい。オルメテックの販売を始めた 2003 年は武田薬品のプロブレス及びノバルティスのディオバンの成長期

図表 3　　日本市場における血圧降下剤の競合状況　　単位：億円



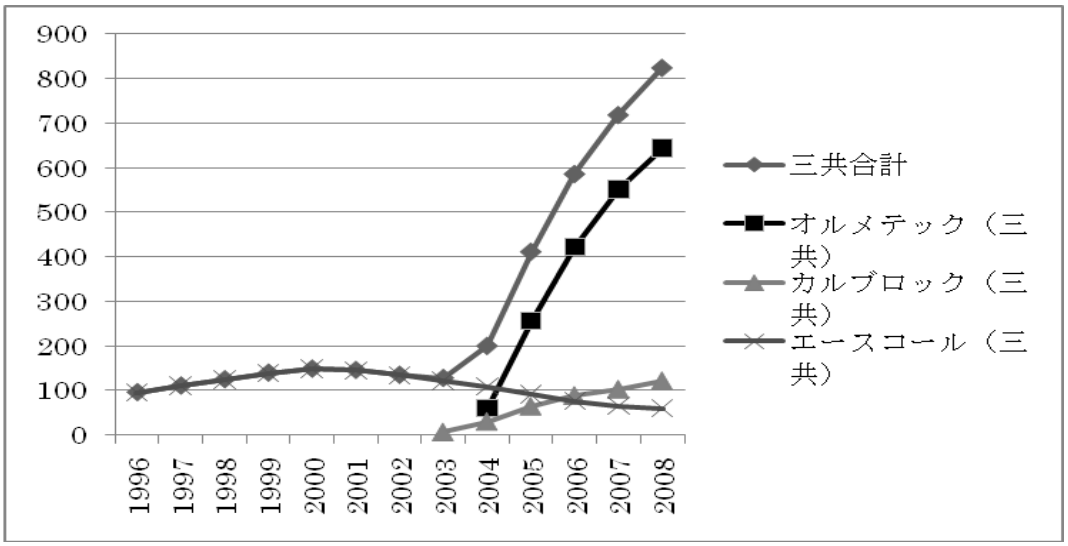

国際医薬品情報編『特別調査資料　製薬企業の実態と中期展望』1998 年～2010 年版より筆者作成

にあり、万有製薬（現、MSD）のニューロタンの成熟期、レニベースの衰退期という市場環境であった。当時、三共（現、第一三共）はエースコールを有していたが、2000 年の 148 億円をピークに漸減傾向にあった。オルメテックの上市は強豪ひしめく中での船出であった。もっとも、その後の血圧降下剤の市場成長を勘案すると、有望な領域への参入であったと言えよう。三共の商品ラインナップに着目すると図表 4 となる。エースコールが漸減



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

図表４　　日本市場における三共の血圧降下剤の売上高　　単位：億円




国際医薬品情報編『特別調査資料　製薬企業の実態と中期展望』1998 年～2010 年版より筆者作成

する中、カルブロックを上市し、オルメテックが急伸することによって三共合計としては急増した。

２）商品・ブランド(Product)とプロモーション(Promotion)

しかしながら、オルメサルタン（米国ブランド名、BENICAR）は血圧を下げる効果が競合他社製品よりも優れていた。副作用に関しては、血圧降下剤に見られる浮腫（むくみ）を軽減することができた。しかも、日常生活の中で 1 日１回の服用で済むという便益があることから、付加価値をアピールすることができた。加えて、血液を採取して専門の機関に検査を依頼しなければならないコレストロール測定などとは異なり、血圧は家庭でも簡単に計ることができることから、その効果を定量的なベンチマークで示すことができた。効果を顧客に体験させ「見える化」することは、マーケティング上、効果的である。

2003 年 9 月に発売した BENICAR HCT は前述したとおり、ヒドロクロロチアジドという利尿剤との配合剤で、HCT とはヒドロクロロチアジドを意味している。BENICAR 単剤での効果が十分ではない場合に BENICAR HCT を薦められることから、商品ラインアップにおけるカニバリゼーションはなく、むしろファミリーとしての相乗効果があると言えよう。売上高は概ね 5：5 とのことである。2007 年に発売した AZOR は、ファイザー社のアムロジピン（血圧降下剤）の独占販売権が失効するタイミングを狙って開発した商品である。ちなみに競合品であるノバルティス社の EXFORGE も同様と思われる。AZOR は糖尿病を併発している患者、65 歳以上の患者に使えるという特徴がある。また、人種によっては同じ薬剤でも効きにくいケースがあるというが、AZOR は多民族国家である米国で、アフリカ系患者に有効であることから患者となる対象が広がった。浸透している BENICAR ブランドと異なるネーミングであることから戦略的な差異化の意図が読み取れる。



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

オルメサルタンは第一三共を代表する薬剤に成長し、総売上高の 27.1%(2009)を稼ぎ出している。そのファミリーを構成する配合剤は、なんとその半分（約 14%）を占めるに至った成功事例である。

３）価格(Price)と患者負担

患者の血圧は加齢とともに上昇するケースが多い。ブランドロイヤリティが確立すれば、一度獲得した患者は生涯使用に結びつけることが可能となる。長期使用であれば配合剤の方が患者負担は少なく経済的にも優位である。日本で発売したレザルタスの薬価は、単剤の薬価合計の八掛けに設定されている。後発品が出そうになった段階で配合剤を出すと薬価引き下げ特例を回避できる[38]との指摘もある。いずれも日本独特の薬価設定ルールである。米国ではメディケケア、メディエイド以外は民間の健康保険（医療保険）が主流であり、一般的には１剤毎に患者の自己負担額が設定されている[39]。つまり、処方箋で単剤 2 剤を配合剤１剤にすれば、患者の定額自己負担は 1 / 2 となる。３剤なら 1 / 3 である。例えば、1 剤 27 ドルとすると、3 剤の場合、54 ドルの差は大きい。日本の健康保険制度の総額に対する自己負担（1 割～3 割）に比べると、配合剤の経済的インセンティブは米国においてより高い。

４）流通(Place)

診断に基づき処方箋を書くのは医師であり、医師は薬剤選定の購買意思決定者である。そこで、勢い MR を増員して医師に働きかけることになる。米国の販売チャネル政策として特徴的なのは、保険会社（健康保険制度の保険者）に対するアプローチである。民間の医療保険（健康保険）を提供する保険会社は、一般的には特定の疾病をカバーする薬剤は２～３種を指定(prefer)するようである。よって、販売量を増やすためには、医師のみならず、その指定薬リストに入れてもらうべく保険会社に働きけることが営業上重要な課題となる。もし、指定を受けられない(non-prefer)となれば、患者の自己負担額が増えるので選ばれ難くなる[40]。 保険会社の指定薬になっていることは、保険会社へのアクセスがあり、かつ、実績があるということである。それは市場において確固たる地位を占める上で重要な要素であり、法的保護以外で商品を守る補完的資産と言えよう。

５）開発に関する意思決定、臨床試験から申請

図表２においてオルメサルタン全体の売上状況を確認した。それでは、米国の状況はどうであろうか。結論から言えば、配合剤が規制で承認の得にくかった日本市場とは異なり、米国市場では配合剤による商品ファミリーを充実させる戦略を同時展開している。米国におけるマーケティングの意思決定は基本的に現地に任せている。それでは何時頃から配合剤の開発に取り組んでいたのであろうか？米国における特許満了は 2016 年 4 月である。米国 FDA の DB で調べると、BENICAR(オルメサルタン)単剤の申請は 2000 年 7 月 25 日、



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

承認は 2002 年 4 月 25 日、BENICAR HCT の申請は 2002 年 8 月 5 日、承認は 2003 年 6 月 5 日である。つまり、治験期間を考えると BENICAR HCT は BENICAR 単剤発売前に既に配合剤に取り組んでいたことになる。換言すれば、市場における反響（売上高）を確認することなく行なっていたのである。これは計画的な LCM の証拠と言えよう。

それではなぜ、市場における反響を確認することなく配合剤に取り組んだのであろうか。もちろん、競合分析をして勝算ありとの意思決定をしたのであろうが、血圧降下剤は、使っているうちに次第に効かなくなる傾向があるという。そこで、他社製品が効き難くなった患者に対して、より効く単剤をアピールして患者を他社製品から BENICAR にシフトさせ、更に効能が高い、または適用範囲の広い配合剤（BENICAR HCT, AZOR）によって囲い込む商品の進化戦略を取ったと考えられる。なお、第一三共には LCM を専門とする部署が存在している。

次に、申請に当たりどのような臨床試験等を審査当局から求められ実施したのか見てみたい。その目的は、開発に掛ったコストに関する情報開示はどの製薬メーカーも行っていないが、プロトコール（特に臨床症例数）を調べることによってある程度推し量ることができるからである。日本市場の臨床試験等のデータ（審査結果報告書）は、総合機構のホームページ[41]から取得した（以下、同様）。

日本における配合剤は、前述したとおり 2010 年 1 月に承認を取得したレザルタスである。レザルタスはメドキソミルとアゼルニジピンの配合剤であり、この組み合わせは高血圧利用ガイドラインで推奨されているが、本剤は外国における承認取得、承認申請及び販売は行われていなかった（2009 年 9 月現在）。つまり、実績のない薬剤である。非臨床試験は、ラットによる 4 件の有効性試験（合計 26 例）、2 件の安全性薬理試験（合計 9 例）、薬力学的相互作用試験、ラットとイヌによる薬物動態試験および毒性試験が行われた。臨床試験は、生物学的同等性試験（以下、BE 試験）に合計 82 例（製剤間での BE に 70 例[42]、食事の影響試験に 12 例）、第Ⅰ相臨床試験で合計 20 例、第Ⅱ相臨床試験で 4 週間の無作為二重盲検試験が目標症例数 99 例（実症例数 109 例）で行われた。第Ⅲ相臨床試験では目標症例数 760 例（同 867 例）および Add-on 長期投与試験では目標症例数 180 例（単剤投与期の症例数 364 例、併用投与期以降例 210 例）が実施され（2006 年 7 月～2008 年 3 月）、使用試験として目標症例数 175 例（同 316 例）を 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験（2007 年 8 月～2008 年 2 月）が実施された。それぞれ実績のある薬剤（メドキソミルとアゼルニジピン）の配合剤であるが、この組み合わせは初めてであり、海外での使用実績がないからであろうか、非臨床試験、第Ⅰ相臨床試験から第Ⅲ相臨床試験までフルに行って有効性と安全性を検証している。

米国における配合剤は前述した 2003 年 2 月に承認を得ている BENICAR HCT を対象とする。BENICAR HCT も単剤としては実績のあるものの、配合剤としては世界での実績はなく初めてである。米国におけるデータは、FDA のホームページ[43]から取得した（以下、同様）。米国市場の非臨床試験は、ラットとイヌで薬理学、毒物学、安全性の試験が行われ


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

た。また、日本で実施された薬物動態試験のデータが提出されている。統計的な分析計画は、それぞれの単剤よりも効果があり、次にプラセボによる治療よりも血圧を低下させ、配合割合を決めるというものである。臨床試験等のデータは、有効性と安全性に関して管理した環境下における二重盲検試験 502 例、非盲検試験(Open-label clinical trials)では合計 1,277 例を実施し、それぞれの単剤よりも効能が高いとの評価を得ている。

さて、知的財産を保護する方法として特許は最も基本であるが、日本では薬事法に基づき再審査制度がある。これは上市された医薬品の効能や安全性を一定期間後にレビューすることが目的で、その期間中は他のメーカーには承認を与えないことから、実質的に知的財産権の保護効果があると言われている。レザルタスは再審査期間 4 年が付与されているが、特許切れは 2017 年なので、再審査期間を期待したいわゆる権利期間の延命目的ではない。LCM の視点からは、早期拡大型のイノベーションである。

（２）武田薬品工業の「アクトス」

アクトスは２型糖尿病治療薬で、米国においては 1999 年 7 月に Actos 単剤、2005 年 8 月に配合剤 Actoplus Met、2006 年 7 月に配合剤 Duetact、2009 年 5 月に配合剤 Actoplus Met XR の承認を得ている。米国における主力商品であり、アクトス・ファミリー（ラインナップ）を形成している。日本においては、1999 年 9 月にアクトス単剤、2010 年 1 月にアクトス単剤の口腔内崩壊錠、2010 年 4 月に配合剤メタクトの承認を得ている。アクトス単剤は、日米とも 2011 年に物質特許切れとなる。

１）ターゲットと競合状況

アクトスは２型糖尿病患者を対象とした治療薬として開発された。武田薬品は２型糖尿病治療剤では、1994 年に日本でベイスン、1999 年に日米でアクトスを発売している。糖尿病の患者数は米国において増加傾向にあり、約 2,400 万人いると言われている[44]。日本でも糖尿病の薬効別売上高は全社で 2500 億円（2007 年）に迫る。糖尿病は慢性疾患であり長期の服薬になることから大きなターゲット市場である。

図表５は日本における競合状況を示している。発売当時の 1999 年は自社のベイスンが断トツ第 1 位であり、振り返って見ての結果論ではあるが、商品ライフサイクル上では成長期にあった。その後、2005 年のピーク(636 億円)を迎えるまで売上げは伸び続ける。第 2 位は小野薬品のキネダックが成熟後期にあった。また、ノボリン（ノボノルディスク）や、ほぼ同時期（1999 年 2 月）に承認を受けたアベンティス（当時はヘキストジャパン）のアマリールが競合品である。

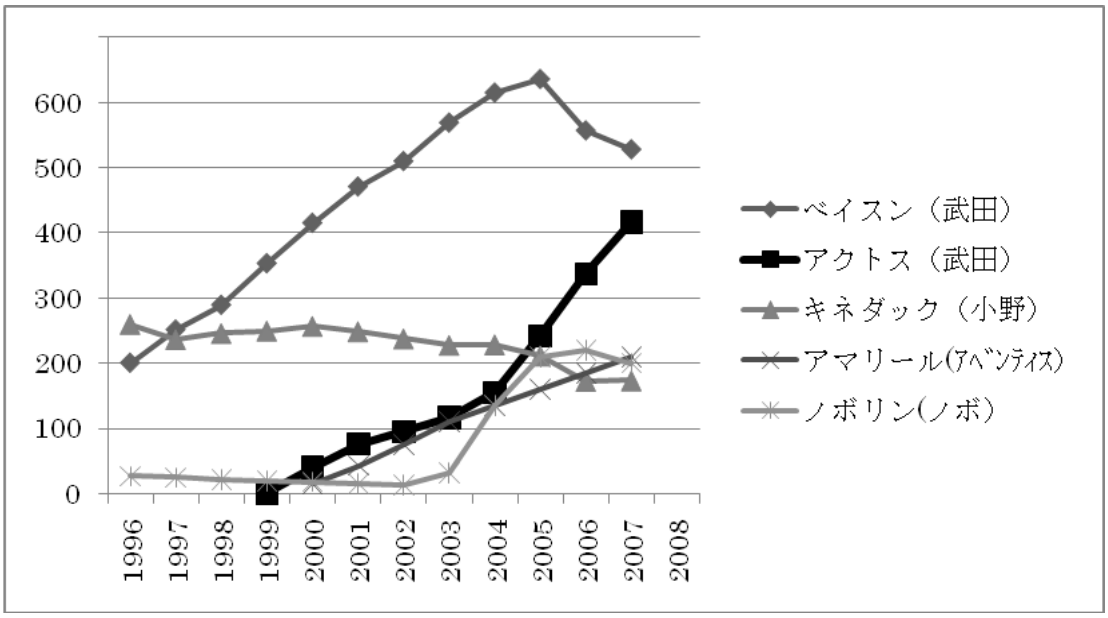
２）商品・ブランド(Product)とプロモーション(Promotion)

Actos は２型糖尿病患者に特徴的な病態であるインスリン抵抗性を改善する薬剤で、1 日 1 回の経口投与で効果がある。Actoplus Met は、アクトスとメトホルミンの配合剤で、FDA



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

図表５　　日本のおける糖尿病薬の競合状況　　単位：億円



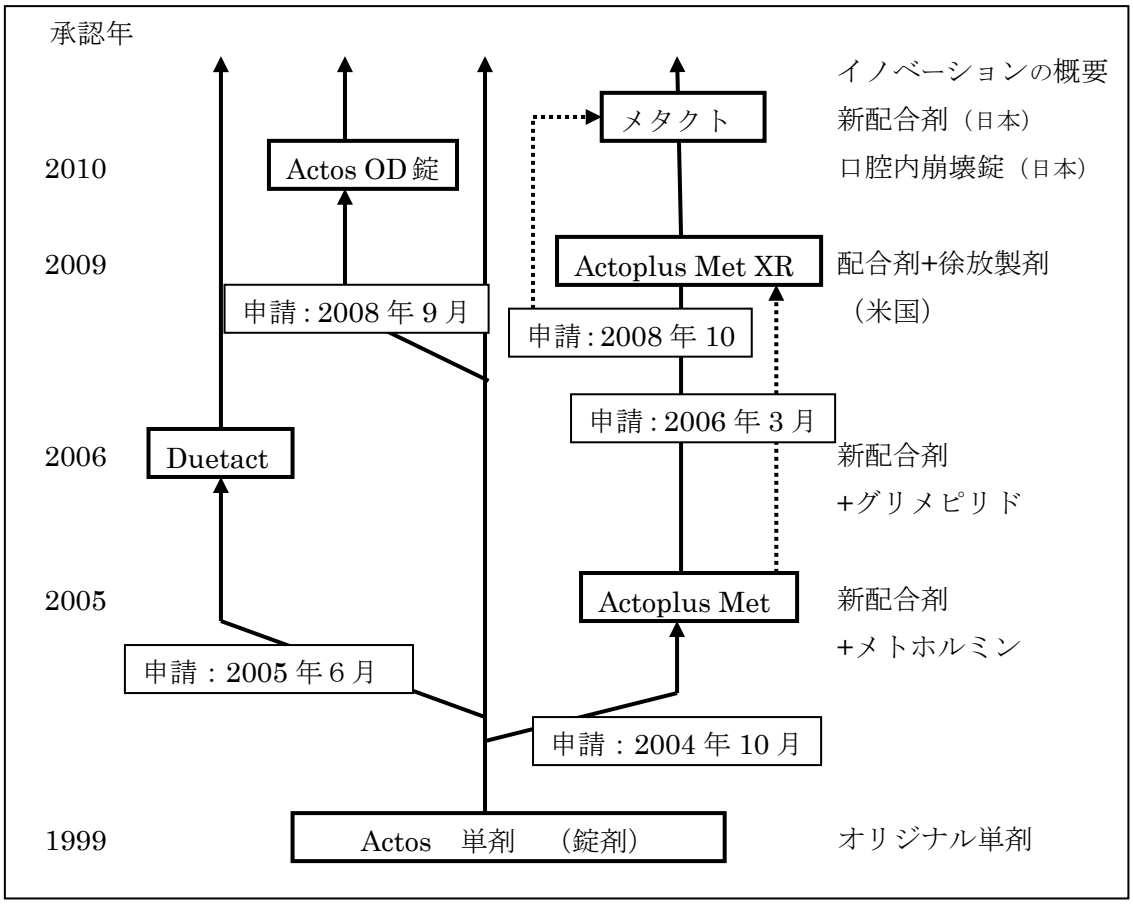

国際医薬品情報編『特別調査資料　製薬企業の実態と中期展望』1998 年～2010 年版より筆者作成

から 2005 年 8 月 29 日に承認されている。メトホルミンは主に肝臓での糖の生産を抑制する薬剤である。アクトスはインスリンの効きが悪い状態を改善するもので、メトホルミンは糖そのものの生産を抑えることから作用機序（メカニズム）が異なり、血糖コントロールに新たな治療オプションを提供することをプロモーションできた。すなわち、Actoplus Met は、食事療法、運動療法を実施していて既に Actos とメトホルミンの両方を服用している患者、または Actos もしくはメトホルミンのどちらかを服用しているが血糖コントロール不良の患者を対象とした。また、Duetact は、アクトスとグリメピリド（SU 剤）の配合剤である。グリメピリドはインスリンの分泌を促進する薬剤である。Duetact は、食事療法、運動療法を実施していて、既に Actos と SU 剤の両方を服用している患者、または Actos もしくは SU 剤のどちらかを服用しているが血糖コントロール不良の患者を対象とした。つまり、Actos、Actoplus Met、Duetact は作用機序が異なる。ちなみに、Duetact は、欧州では 2007 年 1 月に Tandemact というブランド名で承認を得ており、日本では 2009 年 7 月に申請を行っている。更に、米国では Watson Laboratories が開発したメトホルミン徐放製剤を配合した Actoplus Met XR の承認を得ている。日本では Actos の口腔内崩壊錠（OD 錠）の承認を得ている。口腔内崩壊錠とは、口の中で速やかに崩壊することから錠剤のように服薬の際に水を必要としないので、患者の利便性が向上する。日本人の患者に好まれる剤型である。さらに、2010 年 4 月にメタクトというブランド名（Actoplus Met と同じ成分、ただし、有効成分の含有量は２剤の内 1 剤は異なる[45]）で承認を得ている。これらのアクトス・ファミリー製品は、２型糖尿病患者に治療オプションを提供することによりカニバリゼーションはなく、むしろ Actos と他社の薬剤を併用している患者に他社商品から



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

図表６　　アクトス・ファミリーの日米ラインアップ承認・申請年




出典：武田薬品ホームページおよび FDA データベースより筆者作成

アクトス・ファミリー製品にシフトさせる効果が期待できる「競合的アプローチ」をとっている。以上を、承認タイミングを加味して整理すると図表 6 のようになる。アクトス・ファミリー製品のラインアップは、顧客ニーズに合わせた商品開発がなされ、市場における継続的イノベーションの工夫が見てとれる。

３）価格(Price)と売上高

日本におけるメタクトの収載時の薬価は、15mg が 84.6 円、30mg が 158.0 円である。ちなみに、有効成分で見るとアクトス単剤（約 14%引き下げ）および OD 錠も同じ薬価である。別の有効成分が入っている配合剤と単剤が同じ価格と言うのは常識的に考えて奇妙ではあるが、市場拡大再算定によるものである。見方を変えれば、それ程成功した薬剤とも言えよう。

開示されている資料によれば、米国における 2009 年 4 月～12 月の売上高は、アクトス単剤が 2,073 百万ドル、配合剤が 314 百万ドルなので、配合剤がアクトス・ファミリー全体の売上に占める割合は 13%強である。



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

４）流通(Place)とプロモーション(Promotion)

配合剤のマーケティングを語る時、医薬品購買の意思決定者（代理人）である医師の考え方は処方に大きな影響を及ぼす。ここで、一般的に言われている配合剤のメリットとデメリットを簡単に整理してみたい。メリットとしては、薬効の向上、選択肢の提供、薬価の低下、副作用の軽減、コンプライアンスの向上などが挙げられる。一方、有効成分含有量が固定されていることから微妙な調整ができにくいこと、副作用が発生した場合の特定問題などが、医師が懸念する点（デメリット）である。また、クリニックなどでは取り扱う種類が増えることによる在庫を指摘する声もある。賛否両論がある中で、製品プロモーションはＭＲによって行われている。メタクトのセールスポイントは、Actoplus Met と同じであるが、インタビューを実施して興味を持ったのは、以前に比べて日本人医師は配合剤に対するある種のアレルギーが弱くなってきているのではないかとの観察である。メルクの子会社である万有製薬（当時）が First in Class として高血圧治療薬のニューロタンを発売し、2006 年には利尿剤を配合してプレミネントを発売した。万有製薬は医師に対して積極的に啓蒙活動を行い、配合剤プレミネントは 250 億円の売り上げを上げるまでに成長した。万有製薬の営業活動が、日本において配合剤が受け入れられ易い環境を作った可能性があると言うのである。営業現場の肌感覚ではあるが、無視すべきではないと考える。もしそのような傾向にあるのであれば、プロモーション投資における外部性の事例と言えよう。

それでは米国市場はどうであろうか。2000 年～2009 年の 10 年間に承認されている配合剤の数（有効成分含有量による違いは数えない）は、日本は 22 件に対して米国 93 件と 4.2 倍である。ちなみに、米国の 1970 年代は 17 件、1980 年代は 38 件、1990 年代は 52 件なので、年代を経る毎に増えてきている[46]。Wertheimer & Morrison によれば、第二次世界大戦後に疑わしい薬剤と効能が良く知られた薬剤との配合があったことから、特定世代の医師の間では配合剤の使用について抵抗感があったようである。また、米国医師会は処方権の問題から反対に回っていた時期があったと述べている[47]。そのまま鵜呑みにすることは危険ではあるが、配合剤の承認件数が増えている事は事実なので、米国においても配合剤は世代を経て徐々に受け入れられ、市場が拡大してきたと理解する方が自然なのではないだろうか。要因としては、供給側のここ 10 年間の新薬不足もあるが、前述したとおり、需要側である患者の健康保険における自己負担制度(Co-payment)や保険者の薬剤選定と無関係ではないと考えられる。

５）開発の企画、臨床試験

米国における Actos の承認は 1999 年 7 月、Actoplus Met は 2005 年 8 月である。その間、約 6 年である。Actoplus Met の正確な企画開始時期は確認できなかったが、治験の準備期間を考えると、概ね Actos の発売前後には Actoplus Met の企画が進んでいたと考えて良いのではないだろうか。武田薬品『アニュアルレポート 2009』の「知的財産・知的財産権に



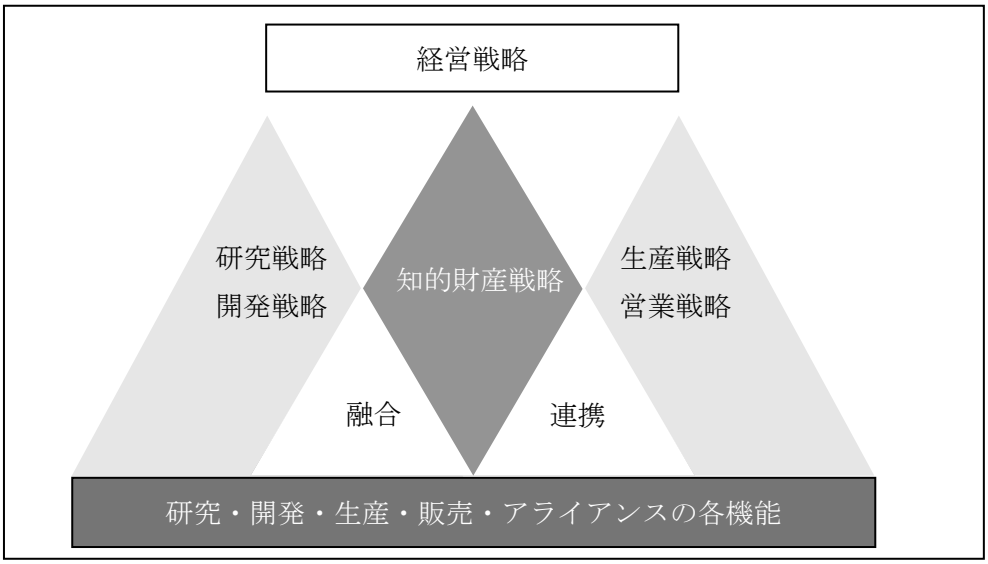
Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

関するリスク」に、「競合品の特許満了によるその後発品、および競合品のスイッチ OTC 薬の出現などにより、国内外、特に米国での競争環境が厳しいものになってきています。このような状況に対し、患者さんに有益な効能追加や剤型変更等により製品のライフサイクルを延長する努力をサポートする知的財産活動を続けています」とある。知的財産戦略の一環として LCM に取り組む姿勢が表明されている。

日本におけるメタクトの審査報告書（平成 22 年 2 月 9 日）によれば、非臨床試験に関する資料の新たな提出はない。臨床試験については、生物学的同等性試験（配合剤と単剤併用時の比較）、全投与例数 84 例（内、自発的中止 2 例）、溶出試験、食事の影響試験（外国人 28 例）が行われた。また、第Ⅲ相臨床試験は、メトホルミン塩酸塩の投与方法に関する検討では目標被験者数 386 例（実被験者数 413 例）、併用療法の検証試験ではメトホルミン塩酸塩で治療中の 2 型糖尿病患者の標被験者数 160 例（実被験者数 173 例）を対象に、12 週間の観察期間で、無作為化二重盲目並行群間比較試験が実施された。その結果、科学的合理性と患者の利便性（服薬遵守率の向上）が認められた[48]。メタクトは米国で上市している Actoplus Met と同じ配合成分であり、2009 年 11 月現在、世界 42 カ国で承認されていた。なお、再審査期間は 4 年である。

それでは米国における審査はどうであろうか。米国の Actoplus Met では薬物動態学（生物動態同等性試験 2 件、食後の影響試験 1 件、溶解度試験）を行っているが、上市実績のある薬剤の配合剤のためか、臨床試験は行っていない。

図表 7　　タケダの知的財産戦略




出典：武田薬品ホームページより抜粋作成

６）組織体制

同社には、前述した第一三共のような LCM を専門としている組織は存在しないが、図表



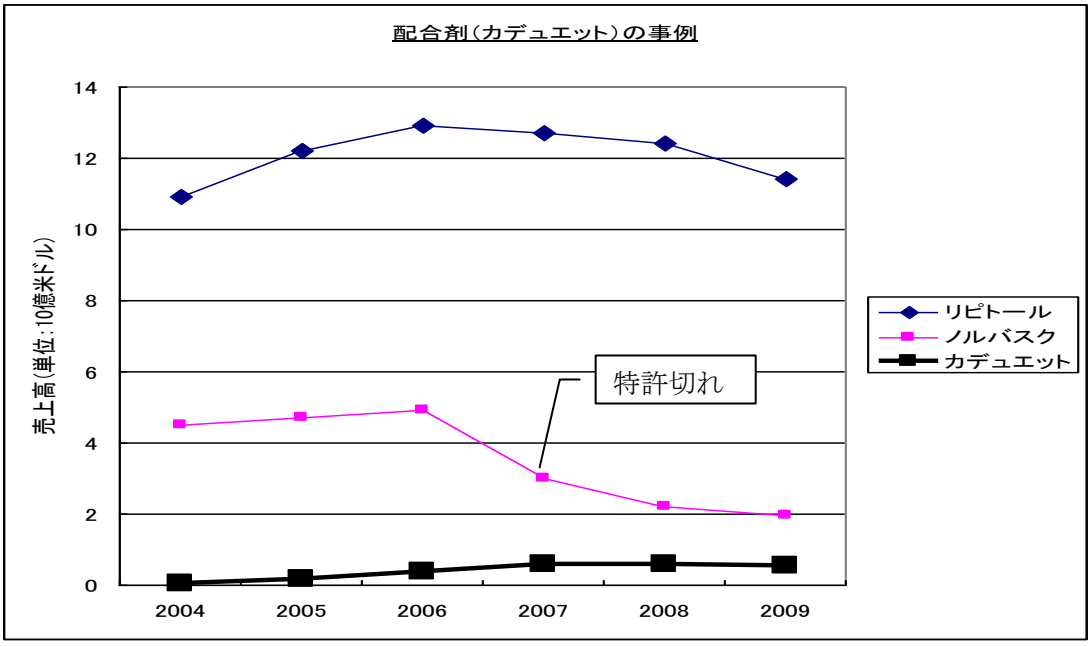
Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

７にあるように、経営戦略の下に研究・開発戦略、知的財産戦略、生産・営業戦略が位置し、それを研究・開発、生産・販売、アライアンスの各機能が横串を通すプロジェクトで全体調整を行っているようである[49]。配合剤の商品開発では、配合する薬剤の相互作用による予期せぬ副作用が発生することがあり得る。特に他社商品を導入する場合は、その情報が限られるので、開発リスクは大きくなる。

（３）ファイザーの「カデュエット」

ファイザーのカデュエット(Caduet)は、ブロックバスターであるリピトール（高コレストロール血症治療剤、家族性高コレストロール血症治療剤）とノルバスク（高血圧症・狭心症治療剤）の配合剤である。リピトールは米国ワーナーランバート社（2000 年にファイザーが吸収合併）が開発した医薬品である。米国では 1997 年、日本では 2000 年に発売さ

図表８　　単位：10 億ドル




出典：米国ファイザー社のアニュアルレポートから筆者作成

れた。物質特許の期間満了はともに 2011 年である。ノルバスクはファイザー社が開発した医薬品で、米国では 2007 年に特許が切れている。カデュエットのブランド名の由来は、「カ」は Cardiovascular（心血管の意味）＋「デュエット」（２つの異なる薬効）である。図表８は、リピトール・ノルバスク・カデュエットの売上高推移を示している。ノルバスクが特許切れと共に売上高が激減している様子が見てとれる。カデュエットはその減少分を補う程ではないが、2004 年の発売以来、2008 年までは着実に増え、2009 年は若干の減少となっている。ファイザー社のアニュアルレポート（2009）によれば、ジェネリック薬との競争および米国における高血圧市場の減少を理由として挙げている。高脂血症治療剤における競合商品は、メルクの単剤 Zocor, Zetia, 配合剤 Vytorin、アストラゼネカの Crestor、



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

アボットの Niaspan, Tricor などがある。

１）ターゲット

心血管疾患のリスク管理には血圧とコレステロールを併せてコントロールすることが、脳卒中や心筋梗塞などの抑制に大きく関与していると言われている。しかしながら、その両方をコントロールできていない、または不十分な患者が多く存在しているという医療ニーズがある。そのような患者がターゲットである。

医師は処方している薬剤を切り替える場合は患者に説明をする必要があるので、80%は前回の処方と同じ（Do 処方）で、切り替えは 5%、新患 15%とのことである。よって、主たるターゲットは新患であり、医師に対して高コレストロール患者にはリピトールを薦めるが、高血圧が有る場合、１剤で済むカデュエットを推奨している。つまり、自社商品間のカニバリゼーションはなく、相乗効果が期待できる商品ポジショニングである。

２）商品(Product)

カデュエットは高コレストロール血症/家族性高コレストロール血症と高血圧症/狭心症を一剤で治療できる点に特徴がある。一剤にすることによって服薬の遵守率が高まり、持続的かつ安定した血圧・LDL コレステロール低下作用を実現している。配合意義は、高血

図表９　　有効成分含有量の組み合わせ

米国　　単位：　mg

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アムロジピン | 5 | 5 | 5 | 5 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| アトロバスタチン | 10 | 20 | 40 | 80 | 10 | 20 | 40 | 80 |

日本

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| アムロジピン | 2.5 | 2.5 | 5 | 5 |
| アトロバスタチン | 5 | 10 | 5 | 10 |

出典：FDA データベースおよびファイザー社ニュースリリース記事より筆者作成

圧症治療及び高コレストロール血症治療のエンドポイント（脳・心血管疾患抑制）に対して各単剤を上回る有効性が示されたことである。ここで注目したいのは薬剤の含有量（錠剤の種類）である。図表９を参照いただきたい。図表中、一般名アムロジピンのブランド名はノルバスク、一般名アトロバスタチンはリピトールのことである。米国と日本では同じ薬剤なのに一錠あたりの有効成分含有量が異なる。米国では８種類あり、アトロバスタチンは最高 80 mg 含有しているのに、日本では４種類で、しかも最高含有量は 10 mg である。（ただし、添付文書によれば、効果が不十分な場合は、アムロジピンは１日１回 10mg まで増量することができるし、アトルバスタチンは重症の場合は１日 20mg まで増量できるとある。つまり、配合錠４番の２倍まで処方のアロワンスがある。）どのようにして４種類の含有量が決まっ



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

たのかと質問したところ、そもそも日本では単剤としてアムロジピンは 2.5mg と 5 mg、アトロバスタチンは 5mg と 10 mg で承認されていたことから、２ｘ２＝４種類になったとの回答であった。（ちなみに、アムロジピンの承認が 2.5mg と 5mg は世界中で日本だけとのことである。）剤形は 4 種類とも異なり、包装シートの色も異なる。これは調剤ミスを避ける目的を持っており、かつ、万一、調剤ミスがあった場合でも、患者自身が気づくように工夫されている。後述する総合機構における指摘に対応したものと推測される。これらは開発した薬剤を国際的に流通させるためにローカライズしている事例である。なお、最も日本国内で売れているのは 4 番（5mg/10mg）、次に 3 番（5mg/5mg）とのことである。

３）価格(Price)

日米では健康保険制度および薬価の決まり方が異なるので、単純な比較はできないが、収載時の一日あたりの薬価（配合剤価格／単剤合計価格）では、米国は 78%[50]、日本は約 85～86%である。ちなみに、日本における薬価の算定方式は類似薬効比較方式 I を適用し、補正加算は有用性加算Ⅱ（30%）で評価され、外国平均価格調整（引き上げ）が行われた結果である[51]。高血圧および高コレステロールの治療には、長期に服薬する必要がある。（１）３）で記したとおり、米国においては、価格は患者のみならず、保険者に選ばれる重要な要素である。一方、日本におけるプロモーションでは、あまり価格について訴求していない模様である。

４）流通(Place)とプロモーション(Promotion)

本社のカデュエット担当部門は、リピトールとノルバスクも担当しており、営業予算も薬剤毎に策定されている。当然、どちらが売れても良いわけである。日本では薬事法の規制があることから、米国のように直接的に効能を患者に訴求することはできない。主たる流通対策は MR による活動である。MR は病院担当（大学病院と一般病院）とクリニック担当に分かれている。筆者がインタビューを行った MR は大学病院の循環器・疼痛領域担当で、カデュエット以外では、リピトール・ノルバスク・チャンピックス（禁煙治療剤）・セララ（高血圧症治療薬）・セレコックス（非ステロイド性消炎・鎮痛剤）・ビビアント（閉経後骨粗鬆症治療剤）・リリカ（帯状疱疹後神経痛治療剤）であり、合計 8 種類の薬剤を担当していた。高コレステロール血症は、服薬を自己判断で中止するケースが多いので、高血圧と高脂質の両方に効くことによりアドヒアランスに有効ということが売りになっている。

プロモーションに関しては、山之内製薬（現、アステラス製薬）とコ・プロモーション契約を締結しており、有効期間は 2016 年 7 月 8 日までである。報道によれば、ファイザー社は物質特許が切れる 2011 年 7 月 8 日を契約満了日と主張したことから、アステラス製薬は、2006 年 11 月にリピトールのライセンス、開発、販売等に関する契約期間の確認を求めてファイザー社を提訴した。その後、アトルバスタチンの結晶形に関する特許満了日で


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

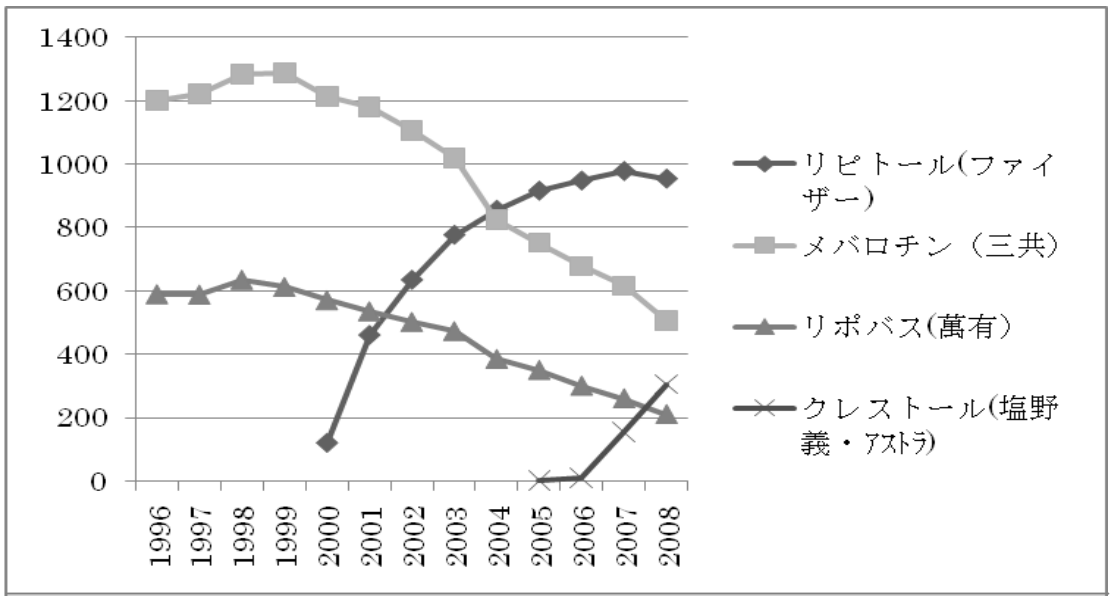
ある 2016 年 7 月 8 日を契約期間として和解した経緯がある[52]。アステラス製薬とのコ・プロモーションについては、両社の MR が活動することによってカデュエットの認知度が上がるという認識を持っていた。現場では毎月ミーティングを実施しており、訪問先の医師の反応などの情報を共有しているとのことである。

主要な大学病院で採用（処方）されることは、波及効果が期待できる[53]。一方、大学病院の医師は特定領域の専門家だけに質問のレベルは高く、固定された用量の配合剤は微妙な調整が難しいなどの反応も一部にはあるようである。

５）承認申請関係

米国におけるリピトールの FDA 承認は 1996 年 12 月 17 日で、特許切れは 2011 年 6 月である。カデュエットの FDA 承認は 2004 年 1 月 30 日であることから、図表８にあるように、未だリピトールの売り上げが伸びている段階でカデュエットを投入していることが

図表１０　日本市場のおけるリピトールの競合状況　単位：億円




国際医薬品情報編『特別調査資料　製薬企業の実態と中期展望』1998 年～2010 年版より筆者作成

わかる。その間、約 7 年である。特許切れまでも約 7 年である。それでは日本ではどうであろうか。図表 10 を参照されたい。2000 年 5 月に発売されたリピトールは、2004 年にそれまでマーケットリーダーであった三共のメバロチンを抜き、2007 年に過去最高の売り上げ（855 億円）をあげて成熟期に入ったことが確認できた。プロダクトマネジャーに確認したところ、日本におけるマーケティングに関する意思決定は基本的に日本で行われている。リピトールの承認は 2000 年 3 月、物質特許切れは 2011 年 6 月、最後の結晶形特許切れは 2016 年 7 月である。カデュエットの承認は 2009 年 7 月なので、2 剤の承認期間差は約 9 年、結晶形特許切れまでは約 7 年となる。顧客ニーズに応えた偶然の一致かもしれないが、商品ライフサイクルマネジメントの一環と考える方が自然ではないだろうか。クレストー



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

ルが成長期に入る中、カデュエットの投入はマーケットシェアを守る上では良いタイミングと思われる。ちなみに、再審査期間については、既承認製剤との相違が軽微であると判断され、４年間とされた。物質特許の期間満了後もカデュエットは 2013 年まで保護される。次に、日米の当局による審査関係を見てみよう。

米国における提出資料（Statistical Review and Evaluation　Clinical Studies）によると、第Ⅲ相臨床試験は、大きく分けて 3 種類(AVALON, ACCESS, RESPOND)が実施された。AVALON（二重盲検・プラセボ対照・非盲検、ランダム、北米の複数の箇所）では、各単剤およびプラセボと配合剤との比較が合計 848 人の患者に対して行われた。なお、試験には性別、人種別、年齢帯別のデータが示されているが、人種別におけるアジア人の症例数は極めて少ない[54]。これが後述する日本における審査結果に影響したと思われる。ACCESS（ランダム、非盲検）では、異脂肪血症患者においてアトロバスタチンと他のスタチンとの脂質低下の比較が合計 232 人の患者に対して行われた。RESPOND（二重盲検・プラセボ対照・非盲検、ランダム、複数国）では、収縮期血圧と LDL コレステロールにおける変化について 15 種類(3x5)の組み合わせ全てについて 8 週間の試験が合計 1660 人の患者に対して行われた。その結果、配合剤（カデュエット）の有効性と安全性が確認された。

次に、日本における提出資料（総合機構の審査報告（1））を少し詳しく見てみたい。非臨床試験では、薬理試験と薬物動態試験については大きな問題となる可能性は低い、毒性試験については想定可能な範囲を超えていないとの判断がなされ、新たな試験は行われなかった。臨床試験に関するデータは、第 I 相試験として、生物薬剤試験は、製剤間での国内市販製剤との BE 試験が 4 試験（国内 1 試験 39 例、海外 3 試験 131 例）と海外市販製剤との BE 試験が 2 試験（症例数は未確認）、食事の影響度試験（海外 1 試験[55]10 例）が申請時に提出された。臨床薬物動態試験は、単回投与時の薬物動態試験（海外 1 試験 20 例）、薬物相互作用試験（海外 3 試験 410 例）が提出された。また、有効性と安全性を検討する目的で、海外プラセボ対照試験 2 試験目標症例数 2,500 例、長期投与有効性試験 2 試験被験者数 508 例のデータが提出された。その後、総合機構から日本人とアジア人の薬物動態における民族差の検討が十分に行われたとは言いがたい（比較可能な製剤は N2.5/L10mg のみ）との指摘を受けて、申請後に、日本人健康成人を対象に N5/L10mg 錠の食事の影響試験 16 例（N2.5/L5mg 錠の単回投与試験を含む）及び国内第Ⅲ相試験 1 試験目標症例数 160 例（301 例が組み入れられ、165 例が基準を満たした）が新たに実施され、試験成績が追加提出された。国内第Ⅲ相試験は、6 週間の食事観察期後、8 週間の治療期が設定され、2007 年 9 月～2008 年 4 月に掛けて行われた。国内で行われた追加試験は、症例数および実施期間から判断すると小規模であることは異論がないと思われる。なお、国内試験と記した以外は海外で行われた臨床試験がブリッジデータとして利用された。

総合機構は審査報告（1）に基づき、専門委員に意見を求めた。審査報告（2）によると、配合意義については、一定の科学的合理性が認められるとしたものの、患者の利便性については委員の間で意見が分かれ、認められなかった[56]。審査結果は以上を踏まえて、科学



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

的合理性は認めて承認に至っているものの、利便性については認めていない。

（4） グラクソ・スミスクラインの「エプジコム」

GSK は、グラクソ・ウエルカムとスミスクライン・ビーチャムという会社が合併により発足した英国企業である。同社は、呼吸器系、ウイルス感染症、ワクチンにおいて業界のリーディングカンパニーであり、エプジコムはエピビルとザイアジェンという HIV 治療薬の配合剤である。ところで、2010 年 9 月からは、GSK とファイザーの共同出資で設立された ViiV Healthcare（日本では、ヴィーブヘルスケア（株））に両社が販売してきた全ての抗 HIV 薬が移管されて販売されることになった。

なお、抗 HIV 剤を語る場合は、本剤以外の商品ラインアップも分析対象にする必要があり、ViiV 移行後に増えた単剤についても若干触れることにする。

1）ターゲットと競合商品

ターゲットは HIV 感染者であり、HIV の増殖の抑制を目的としている。感染経路によるが、欧米では必ずしも教育水準の高くない患者が多いという特徴があるという。それは経済的に豊かでない、定められた用法用量を守らないという傾向があるようである。エイズに関する偏見は決して持ってはならないが、対象市場のプロフィールとしては、客観的に押さえておく必要がある。ちなみに、日本における HIV 治療薬の競合社としては、鳥居薬品、アボット、MSD、BMS 社などがある。配合剤ではアボットのカレトラ、ギリアドのツ

図表 11　GSK の HIV 関連の単剤ラインアップ

| ブランド名 | Agenerase | Lexiva | Epivir | Ziagen | Retrovir |
|---|---|---|---|---|---|
| 含有成分 | amprenavir | fosamprenavir | lamivudine | abacavir | zidovudine |
| 米国承認<br>審査区分<br>申請区分<br>特許切れ | 1999 年 4 月<br>P<br>新規物質<br>2013 年 | 2003 年 10 月<br>S<br>新エステル、他<br>2017 年 | 1995 年 11 月<br>P<br>新規物質<br>2010 年 | 1998 年 12 月<br>P<br>新規物質<br>2012 年 | 1987 年 3 月<br>P, O<br>新規物質 |
| 日本承認 | 1999 年 9 月* | 2004 年 12 月 | 1997 年 2 月 | 1999 年 9 月 | 1992 年 |

（注）米国承認年については米国 FDA のデータベース（CDER)から検索

日本承認年については（財）日本医薬情報センターのデータベースから検索

米国の審査区分： P は優先処理、 S は通常処理、 O は希少疾病指定

*日本ではキッセイ薬品が「プローゼ」という商品名で販売

出典：FDA および JAPIC データベース、GSK ホームページより筆者作成



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

ルバダ（日本では鳥居薬品が輸入販売）、また、2006 年には米国でアトリプラ(ギリアド)が FDA によって承認されている。

２）商品(Product) ラインアップ

図表 11 は GSK の HIV 関連単剤のラインナップで含有成分別に整理してある。また、米国における審査区分、米国および日本の承認年月と特許切れ年を表記した。（なお、単剤 Epivir と Ziagen は、錠剤は日米でそれぞれ承認を得て、その後に用法用量の追加承認を得ているので基本的に同じと思われる。ただし、米国では別に Oral solution の承認を得ている。） エプジコムはエピビル（一般名 lamivudine、逆転写酵素阻害剤）とザイアジェン（一般名 abacavir、逆転写酵素阻害剤）の配合剤である。GSK は世界中で、単剤 5 種類と配合剤 3 種類（日本では 2 種類）を販売していた。現在、ViiV は図表 11 以外には、Celsentri(米国では、Selzentry ブランド)、Viracept、Rescriptor という 3 種類の単剤を販売している。日本では、作用機序の異なる CCR5 阻害剤の Celsenrti（日本名は、シーエルセントリ。ファイザーが開発して 2007 年 8 月に FDA から承認取得）をラインアップに加えている。現在、ViiV は以上のように多くの抗 HIV 薬を商品ラインアップとして取り揃えている。その理由は、HIV ウイルスは増殖する際に耐性が生じやすく、治療の過程で別の薬剤にシフトさせる必要があるからである。

図表１２　　GSK の HIV 関連の配合剤ラインアップ

| ブランド名 | Epzicom/<br>Kivexa | Combivir | Trizivir |
|---|---|---|---|
| 含有成分 | lamivudine<br>abacavir | zidovudine<br>lamivudine | zidovudine<br>lamivudine<br>abacavir |
| 米国承認<br>審査区分<br>申請区分<br>特許切れ | 2004 年 8 月<br>S<br>新剤型<br>2016 年 | 1997 年 9 月<br>P<br>新規配合剤<br>2012 年 | 2000 年 11 月<br>P<br>新剤型<br>2016 年 |
| 日本承認 | 2004 年 12 月 | 1999 年 6 月 | NA |

（注）米国承認年については米国 FDA のデータベース（CDER)から検索

日本承認年については（財）日本医薬情報センターのデータベースから検索

*は VIIV　HLTHCARE が 1987 年 3 月に米国で承認取得。日本ではレトロビル名で販売

出典：FDA および JAPIC データベース、GSK ホームページより筆者作成

図表 12 は、配合剤のラインアップを示している。抗 HIV 治療ガイドライン（1997）で、逆転写酵素阻害剤を 2 剤+プロテアーゼ阻害剤 1 剤または非核酸系逆転写酵素阻害剤 1 剤を併用するカクテル療法が推奨された。エプジコムは逆転写酵素阻害剤を 2 種類配合して



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

おり、処方としてはプロテアーゼ阻害剤または非核酸系逆転写酵素阻害剤１剤を併用することになる。ViiV は HIV 治療薬を世界中で単剤 7 種類[57]と配合剤 3 種類を上市しており、エプジコムはその配合剤の１つである。HIV は人の免疫機能を低下させ、エイズを発症させる。医薬品業界全体では治療薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、CCR5 阻害剤が開発されており、これらを複数組み合わせて使用するカクテル療法が有効とされている。（なお、GSK はプロテアーゼ阻害剤としてレクシヴァを持っているが、非核酸系逆転写酵素阻害剤をラインアップとして持っていない。）つまり、エプジコムは他者の薬剤との併用がし易い「片利共生型アプローチ[58]」と言えよう。HIV は、服薬してもエイズが根治することはなく、服薬を中止すると直ちにウイルスのリバウンドが起こることから継続的な服薬が必要な疾病である。同剤は海外の工場で生産されたものを輸入している。

ところで、欧米の患者は一般的に錠剤の大きさや色はあまり気にしないが、日本人の患者は非常に敏感との意見がある。念のために、エプジコムについて米国の FDA 及び日本の JAPIC の DB で確認したところ、成分含有量、形状（かなり大きい）も同じであった。したがって、本剤においては日本人用のローカリゼーションは見られない。（もっとも、日本においては HIV 感染者数およびエイズ患者数からして希少疾病であり、日本向けにローカライズするとコストが掛りビジネスとしてはペイしないかもしれないが。）

３）プロモーション(Promotion)

エプジコムは 1 日 1 回の服用で長期副作用が少ないという特徴があり、薬物動態に対する食事の影響がほとんどないことから、患者のライフスタイルに合わせやすい治療薬である。ちなみに、JAPIC が発行している『医療薬日本医薬品集』で最初に承認された頃の用法を調べてみると、ラミブジンは 1 日 2 回（1997 年 10 月版）となっている。現在は 1 日 1 回の服用で済むので患者の負担は小さく、飲み忘れによるウイルスの増殖を防ぎやすい。製剤技術イノベーションの成果と言えよう。また、後に上市した商品ほど、副作用が軽減されており、長期に服用できるようになっている。これらはプロモーションのポイントとなる。

４）価格(Price)

発売当初の薬価は 4,014 円、2009 年 9 月では 3870.5 円であり、年間の薬剤費は相当な額に達してしまうことになる。そこで日本では、自立支援医療「ヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能の障害」を利用することによって、自己負担額が限定される公的補助制度が存在する。

一方、他の先進国では年間 100 万円相当を超えるとの報告[59]もある。テーマから外れるので、ここでは立ち入らないが、国連を巻き込んだ途上国における TRIPS 協定への批判（知的財産権と公衆衛生）と高額なエイズ治療薬を巡る動きについては、山根（2008）に詳し


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

い。

５）流通(Place)と売上高

ViiV の HIV 関連薬の担当部署は、マーケティング部である。HIV は前述したように耐性が発生しやすい疾病であり、処方する過程で自社のどの薬剤が売れてもよいことから、カニバリゼーションはない。図表 13 は、GSK 当時の HIV 関連商品の売上高である。古い薬剤の売り上げ減を、新しい単剤レクシヴァと配合剤エプジコムがカバーしている構図が観察される。エプジコムは抗 HIV 治療ガイドラインに沿っているので、他社製品との併用療法に適している。

図表 13　　GSK：　HIV 関連医薬品　全世界の売上高

単位：　百万ポンド

| | 配 合 剤 | | | 単　剤 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ブランド名 | Epzicom/ Kivexa | Combivir | Trizivir | Agener-ase | Lexiva | Epivir | Ziagen | Retrovir |
| 2007 | 324 | 455 | 233 | | 141 | 156 | 109 | 非表示 |
| 2008 | 442 | 433 | 212 | | 160 | 139 | 106 | 非表示 |
| 比率 | 136.4% | 95.2% | 91.0% | | 113.5% | 89.1% | 97.2% | |

GSK のアニュアルレポート 2009（p.55）より筆者作成

なお、2006 年以前はアーカイブが簡略化されており確認できない

６）承認申請関係

世界初のエイズ治療薬であるレトロビル(Retrovir)の米国での承認は 1987 年 3 月である。次いで、エピビル(Epivir)が 1995 年 11 月、ザイアジェンが 1998 年 12 月に承認された。これら 3 剤が現在上市されている配合剤のオリジナル薬である。配合剤コンビビル(Combivir)は 1997 年 9 月に承認を得ている。これはエピビルの承認から 2 年弱のタイミングである。次に、1998 年 12 月に承認されたザイアジェンを追加したトリジビル(Trizivir)を 2000 年 11 月に承認を得ている（日本では未発売）。これもザイアジェンの発売から 2 年弱である。エプジコムは米国では 2004 年 8 月、日本では 2004 年 12 月に承認を得ており、タイミング的にはほぼ同時期と言って良いだろう。それでは、米国の審査状況から確認してみたい。

米国での審査は優先処理（Priority）の対象となっている。これは前述したとおり、米国でのエイズ禍対策として政策的に推進された経緯がある。FDA の臨床試験資料（Medical Officer's Review NDA21-652）によれば、abacavir と lamivudine は単剤として実績のある薬剤であり、臨床試験は第Ⅲ相のみ行われた。1 件目の治験(CNA30021)は、Abacavir を 600mg1 日 1 回投与と 300mg を 1 日 2 回投与の試験（同時に lamivudine300mg と



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

Efavirenz600mg を投与）で、安全性と有効性を確認する試験である。無作為化二重盲検、複数の場所で国際的に実施された。症例数は合計 770 例[60]（内、中止扱い 24%）で 48 週間(最長 84 週間)の治験である。被験者は、性別（男性 81%、女性 19%）、年齢平均 36 歳（18－71 歳）、人種（白人 54%、黒人 27%、ヒスパニック 15%、アジア系 2%、他 2%）、進行度の階層別（HIV-1 RNA, Baseline CD4）で、90%の信頼区間で確認された。なお、人種による差異はないとの判断が示された。2 件目の治験(CAL10001)は、配合剤（abacavir600mg/ lamivudine300mg）と単剤 2 種類（配合剤と同量）の投与を、無作為化非盲検試験、3 期クロスオーバーで生物学的同等性試験を行った。健康体成人 30 例（内、5 例中止）を対象に 3 処置(Treatment)[61]の試験が 3 日間で行われ、食事の影響は問題なしと判定された。被験者の性別は男性 26 例・女性 4 例、人種は、白人 22 例・アジア系 2 例、黒人 1 例、ヒスパニック 5 例である。平均体重は 79.18kg(54.3-95.1kg)、平均年齢は 29 歳(18 歳～50 歳)[62]であった。結果は 3 処置とも想定内と判定された。1 件目の治験(CNA30021)は、患者を対象に薬剤投与回数について 600mg を 1 回と 300mg を 2 回が同等であるかという試験であり、2 件目の治験(CAL10001)は、健康体を対象に配合剤と単剤の比較試験であった。特に治験(CAL10001)は、登録 30 例（実症例数 25）であり、後述する日本の審査報告書と読み合わせると、アジア系は 1 例ということになる。有効な症例数 25 例は非常に少ない症例数であり、エイズ禍による公衆衛生のために例外的な取り扱いだったと考えられる。次に、日本の審査状況を確認したい。

日本における「審査報告書」を見ると、薬物動態、有効性、安全性に関してアジア系人種への投与事例は 1 件のみ（前述した CAL10001 試験）であるが、民族差は認められないとの判断を下している。また、体格差、年齢、性別、食事、腎機能、肝機能、疾患及び薬物相互作用等の説明を求め、単剤での実績があることから臨床薬物動態試験を辞する必要はないとする事前評価依頼者の見解に理解を示している。しかしながら、併用時の薬物動態については日本人での検討は全く行われておらず、また、アジア系人種で検討された症例もわずか 1 例であることから、市販後において日本人での薬物動態の検討は必要であると記している。なお、審査結果には、服用錠数を 1 日 2 回で合計 4 錠から 1 日 1 回で 1 錠に減少させることにより、服薬負担の軽減を通して、アドヒアランス（能動的な治療参加）の向上が期待できるとある。そして、承認されて、再審査期間は 6 年間が与えられている。本件は、前述したとおり配合剤の承認基準が緩和された 2005 年 5 月以前の承認案件である。

さて、米国の審査報告書に、次のような記載がある。抗レトロウイルス治療に対する高いアドヒアランス率は、治療成功の重要な指標として認識されている。不十分なアドヒアランスは、治療失敗の主要な理由の一つである。アドヒアランスのより低い水準は、薬剤耐性の発生、ウイルス学的失敗および増加した病的状態と大量死に大いに関係があるとされている。簡単な処方箋は、アドヒアランスの向上に資するとの証拠がある[63]。エイズ禍対策に苦慮している米国の本音が出ているのではないだろうか。以上を総合的に考えると、日米両国ともエイズ禍対策として実績ある薬剤の配合剤である「エプジコム」に期待し、


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

それが承認審査にも反映したと考えられる。

７）商品ラインアップと戦略的提携

ところで、エプジコムの承認は 2004 年 8 月であるが、有効成分数を考えると、後に承認されたエプジコムの方がトリジビル（3 剤）より少ない。不思議に感じられるが、理由はトリジビルの 3 剤の配合剤は全て逆転写酵素阻害剤であり、前述したとおり治療ガイドラインにおいて逆転写酵素阻害剤は２種類となっていることから、エプジコムはそれに対応した商品開発であったことが分かる。このように見てくると、競合する他社商品との関係もあるだろうが、研究開発した単剤を計画的に組み合わせて投入し、患者ニーズに応えている様子が窺える。

オリジナル単剤の研究開発実績に目を転じると、GSK では 2003 年のレクシヴァ以降は新規物質が出ていない。GSK は逆転写酵素阻害剤以外では、プロテアーゼ阻害剤としてレクシヴァを持っているが、前述したとおり非核酸系逆転写酵素阻害剤はラインアップとして持っていなかった。GSK は 85%を出資し米国ファイザーと合弁会社（ViiV Healthcare Limited）を設立したことにより、CCR5 阻害剤のシーエルセントリを獲得した。提携によってパイプラインの充実[64]を目指す戦略と推測される。

（５）MSD の「コソプト配合点眼液」

コソプト配合点眼液（コソプト）は、メルクによって 1998 年にメキシコで承認されて以来、現在までに米国など約 90 か国で販売している配合剤である。薬効は緑内障の治療薬で、眼圧を下げる効果がある。メルク社の 10-K（2010 年版、米国の有価証券報告書）によれば、Cosopt/Trusopt（残念ながら、単剤である Trusopt との合算表示）として売上高が情報開示されている。2007 年は、786.8 百万米ドル（対医療用医薬売上高シェア 3.53%）、2008 年は、781.2 百万米ドル（同 3.54%）、2009 年は、ジェネリックの参入により 503.5 百万米ドル（同 2.00%）と急減しているが、成熟ブランド品として位置づけられている商品である。

日本ではメルクの子会社である MSD が臨床試験を行い、申請・承認を経て、製造を行っている。2010 年 6 月からの販売である。緑内障は眼圧が高くなることによって視神経乳頭がダメージを受け、物が見える範囲が次第に狭くなる病気であり、一度壊れてしまった神経は元には戻らない。最悪の場合は失明に至る。緑内障の薬物療法では、単剤で眼圧を適切にコントロールすることは困難であることが多く、2 剤以上による併用療法が汎用されている。しかし、複数の点眼剤を併用する場合、点眼回数の増加、点眼間隔の確保が必要となり、緑内障の患者が治療薬を正しく点眼し続けることが困難となることがある。ところが、コソプトには眼圧上昇の原因となる房水の産生を抑制する 2 つの成分、炭酸脱水酵素阻害剤（CAI）とβアドレナリン受容体遮断剤（β遮断薬）が配合されており、1 製剤で眼圧下降効果を示す[65]。配合剤の限界（デメリット）[66]を認識しつつも、併用療法に比べて



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

1 日の点眼回数が軽減されることからコンプライアンスの向上というメリットは大きい。それでは市場ターゲットから始めたい。

１）ターゲット

コソプトは緑内障の治療薬である。日本市場と米国市場の特徴的な違いを尋ねたところ、米国では白人・黒人の平均眼圧は日本人より高いとのことであった。それでは日本では眼圧をコントロールする治療ニーズは低いのであろうか。答えは否である。日本眼科学会の『緑内障治療ガイドライン（第 2 版）』によれば、日本人の 40 歳以上の緑内障有病率は 5.0%（95%信頼区間）であり、その内、72%（有病率 3.6%）が正常眼圧緑内障である[6 7]。病型別治療では正常眼圧緑内障でも眼圧下降を得られた群と無治療群では視野障害進行に有意な差が報告されている[6 8]。緑内障というと老人の病気というイメージがあるが、日本では 40 歳以上の 20 人に一人の割合となっている。緑内障の視神経障害および視野障害は、基本的に進行性であり、非可逆的である。生活習慣病などに比べると薬剤の市場規模は小さいが、配合剤の意義がある分野と考えられる。以下にマーケティングミックス４Ｐで整理してみたい。

２）商品（Product）

コソプトは緑内障の治療薬であり、CAI と β 遮断薬の配合剤である。添付文書によれば、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合（単剤を優先）に使用する薬剤である。その容器（瓶）の容量は、日本では 5ml であるが、海外ではそれと異なり 10ml である。その理由は日本では水虫薬を誤って点眼するのを防止するために、水虫薬の容量を 10ml 以上、点眼薬を 5ml 以下にすることになっているからだそうである。また、有効成分のドルゾラミド塩酸塩の濃度は、日本では 1%であるが、海外（韓国を含む）では 2%と異なる。これは臨床試験において、有効成分 1%と 2%での効果に有意な差がなかったことが基本にある。第 2 に、治験の被験者から 2%の方は「しみる」との感想が寄せられたことも反映されているそうである。これらは MSD が世界共通で研究開発した商品を日本市場用にローカライズしている証拠と言えよう。

３）流通（Place）とプロモーション（Promotion）

コソプトの販売は、参天製薬が担当し、プロモーションは MSD と参天製薬が共同で行っている。これは同じ眼科において、緑内障・高眼圧治療剤であるチモプトール（1981 年）、チモプトールＸＥ（1999 年）における提携に続く第三弾と言える。10 年ぶりの新薬である。参天製薬との提携は参天製薬が持つ眼科に特化した強み（歴史・ノウハウ・医師からの信頼関係等）を評価しているからだと思われる。それでは参天製薬は自社の商品との関係をどう位置付けているのであろうか。コソプトは前述したとおり、CAI と β 遮断薬の配合剤である。参天製薬は CAI の薬剤を商品ラインナップとして持っていない。コソプトと共に


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

プロスタグランジン(PG 製剤)であるタプロス（一般名タフルプロスト）を同時に販売できる可能性がある。つまり、自社独自商品とのカニバリゼーションはなく、むしろ補完的な関係にあり、営業上は相乗効果がある。なお、タフルプロストは参天製薬が旭硝子と共同開発した薬剤で、メルクとライセンス契約（ドイツを除く西欧、北米、南米、アフリカ）を締結している[69]。メルクと参天製薬は双方が持っている商品を補完的に相互供給している関係と言えよう。図表 14 および図表 15 を参照されたい。

図表 14

単剤３剤併用の場合の点眼回数

| 朝 | 昼 | 夕 |
|---|---|---|
| ２回 | １回 | ３回 |
| CAI<br>β | CAI | CAI<br>β<br>PG |

１日合計:　　６回

図表 15

コソプトとＰＧ併用の場合の点眼回数

| 朝 | 昼 | 夕 |
|---|---|---|
| １回 | ０回 | ２回 |
| コソプト | | コソプト<br>PG |

１日合計:　　３回

コソプト担当者へのインタビューより筆者作成

単剤３剤の併用の場合が図表 14 である。単剤では房水生産抑制の CAI は１日２～３回、β遮断薬は １ 日１～２回の点眼をする必要がある。したがって、コソプトは強い眼圧を低下させる薬効に加えて、半永久的な治療を要する緑内障において点眼方法に優位性が認められる。点眼を要する薬剤の例を示してみたい。PG 製剤と合計すると１日６回の点眼が必要である。一方、コソプトと房水排出を促進する PG 製剤と併用する場合が図表 15 である。コソプトは CAI とβ遮断薬を配合剤にすることによって、朝１回、夕方に１回（この場合、機序の異なる PG 製剤を夕方に１回）、PG 製剤と合計しても１日３回を実現した。つまり、忙しい、または差し忘れ易い昼の CAI の点眼を省くことができる利点がある。目薬を差すタイミングのみならず、点眼における間隔の煩雑さを軽減している。半永久的な治療を要する緑内障においてアドヒアランスの向上に資する点をアピールできる。

４）価格（Price）

１日の薬価換算で、ドルゾラミド塩酸塩は 2/3、チモロールマレイン酸塩は同額相当での算定となった。薬価は 5ml/瓶で 3,340 円である。１回１滴、１日 2 回点眼で薬価算定上はおよそ 25 日分である。例えば、健康保険で３割負担であれば、１日約 40 円である。また、保険者としても日本の健康保険制度においては、薬剤費が占める割合は米国に比べて小さいので、マーケティング上、大きな要因とは考え難い。しかし、慢性疾患であることから



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

長期の使用による累積は無視できない。

５）臨床試験と申請

米国での臨床試験は、外国での販売実績がない中、8 種類（内、2 種類は未提出）、総症例数 1,842 例（内、脱落 161 例）の臨床試験が行われた。1997 年 7 月 25 日に申請書が提出され、1998 年 4 月 7 日に承認された。

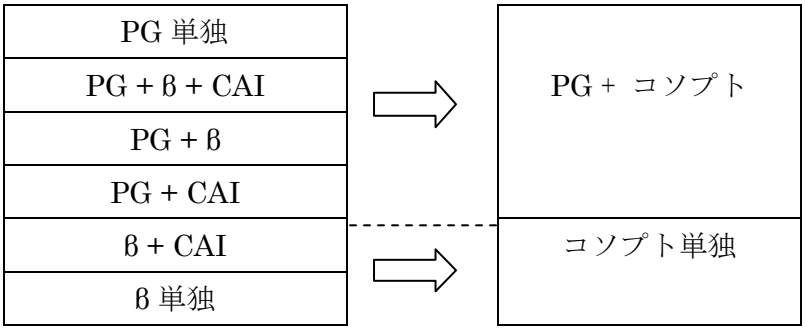
日本での臨床試験は、第Ⅲ相試験のみ 3 群で実施された。被験者 1 名に 12 週間掛かる治験を目標症例数 450（総投与症例 474 例）行い、申請から承認まで約 2 年掛かった。社内手続きがあったにせよ、米国での承認が 1998 年 4 月であることを考えると日本での発売まで 12 年を要している計算になる。コソプトの配合意義は点眼回数の減少という患者にとっての利便性にあるので、2005 年の規制緩和以前では例え申請していたとしても承認されなかったと推測される。なお、チモロールマレイン酸塩の特許は切れているが、ドルゾラミド塩酸塩の特許期間は残っている。再審査期間は 6 年間である。

６）切り替え販売

図表 16 は参天製薬がある調剤薬局に行った勉強会・研修会の資料から作成したものである。前述したとおり、コソプトは単剤での治療効果が不十分な場合に処方される配合剤である。例えば、図表 16 の左側（切り替え前）から右側（切り替え後）への下記 6 パターンが考えられる。コソプトは CAI と β 遮断薬をカバーするので点眼回数、薬剤数が減り、確かに患者のアドヒアランスは向上する。これを販売側の視点で捉えなおすと、PG 製剤としては、例えばレスキュラ・タプロス（参天製薬）、トラバタンズ（アルコン）、キサラタン（ファイザー）、ルミガン（千寿）など競合他社の薬剤との併用が可能である。

図表 16

効果不十分で切り替える事例




参天製薬による勉強会・研修会資料[70]より筆者作成

つまり、「競合的アプローチ」による All or Nothing ではなく、他者の商品との組み合わせ使用という柔軟なアプローチができる。換言すると、あえて PG 製剤を配合しないことから、本剤も「片利共生的アプローチ」の販売戦略をとっていると言えよう。



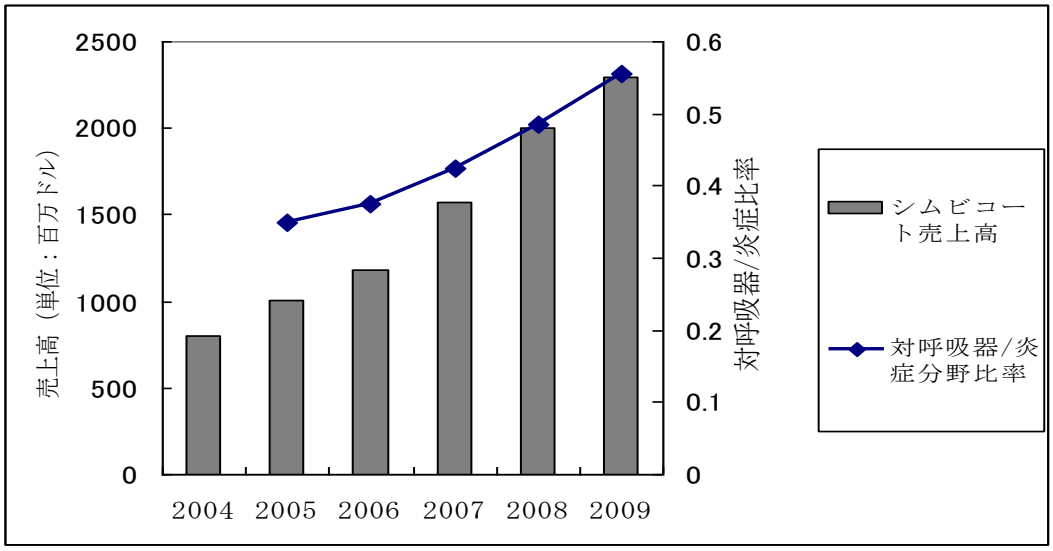
Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

（6）アストラゼネカ/アステラス製薬の「シムビコートタービュヘイラー」

シムビコートタービュヘイラー（以下、シムビコート）は、アストラゼネカが開発したドライパウダー吸入式の気管支喘息の配合剤で、気管支喘息の病態である気道炎症と気道狭窄の両方に効果がある。2000 年にスウェーデンで承認されて以来、105 カ国(2009 年 5 月末現在）で承認を取得しており、米国での承認は 2006 年 7 月、日本での承認は 2009 年 10 月である。なお、日本では国内資本のアステラス製薬が販売を行ない、アストラゼネカとアステラス製薬がコ・プロモーションを行っている。

アストラゼネカのアニュアルレポート[71]2009 によれば、世界保健機関は世界の喘息患者は 3 億人、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者は 2 億人と推定しており、同社は 540 億ドルの市場規模を予測している。シムビコートの世界中での売上高は、2009 年度が 22.94 億ドルで対前年+14.5%（恒常為替レートベースでは+23%）の伸びを見せており、シムビコート単品で呼吸器・炎症系薬剤分野の総売上高の 55.5%を占める主力商品である。米国内では pMDI が対前年+91%（恒常為替レートベース）で増加している。日本においては慢性閉塞性肺疾患は臨床試験第Ⅲ相であるが、世界中では 96 カ国で慢性閉塞性肺疾患の承認を得ており、成長が期待される分野と捉えている。図表 17 は、シムビコートの世界中の売上高の推移と呼吸器・炎症分野における売上比率を示している。シムビコートが商品ライフサイクルの成長期にあり、その存在が同分野において拡大している様子が伺える。

図表 17　シムビコートの売上高と対呼吸器・炎症分野比率　　単位：百万ドル




アストラゼネカの Annual Report 2006-2009 より筆者作成

1）商品(Product)とターゲット患者

シムビコートは、抗炎症効果のあるブデソニドと迅速かつ持続的な気管支拡張効果のあるホルモテロール（β2 刺激剤）によって長期にわたり喘息をコントロールする点に特徴が



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

ある。単剤でそれぞれ吸入するよりも簡便であり、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。日本における物質特許は 2017 年まで有効である。この商品はタービュヘイラーという専用の吸入器によって服薬する点が他の配合剤と異なる。タービュヘイラーはアストラゼネカが開発したデバイス（吸入器具）で、これによって肺内到達に適した粒子にすることにより、炎症部位に効率よく到達・沈着させることができる。つまり、薬剤の効能・利便性だけでなく、デバイスと一体になることによって価値を提供していると言える。タービュヘイラーの構造等に関する主要な特許は 2018-2019 年まで存続する。なお、米国市場ではタービュヘイラーの代わりに別のデバイス(pMDI)で承認を取得している。また、有効成分ブデソニド/ホルモテロールは、米国では 80μg/4.5μg と 160μg/4.5μg の 2 種類が販売されているが、日本ではこれまでの海外経験から 160μg/4.5μg の 1 種類のみである。

現在の適応症は、成人の気管支喘息患者である。新規患者への処方のほか、既存薬からの切り替えもあるようだ。承認取得時のプレスリリースによると、日本における成人気管支喘息患者は約 500 万人と推定されている。マーケットは 20%程度の伸びを示している状況である。競合品は GSK の配合剤アドエアである。なお、海外では成人のみならず小児への適応症も取得している。

2) 価格(Price)

シムビコート 30 吸入とシムビコート 60 吸入の 2 種類があり、薬価はそれぞれ 2,942.30 円、5,836.40 円である。薬価算定に当たっては、先発しているアドエアが比較薬になった。なお、有用性加算および外国価格調整は行われなかった。用法・用量は 1 日 1 回 1 吸入 1 日 2 回（最高量、1 回 4 吸入 1 日 2 回）吸入投与する。シムビコート６０吸入の場合、1 日 1 回 1 吸入 1 日 2 回であれば凡そ 30 日分なので、1 日薬価は約 195 円となり、健康保険で 3 割負担の場合、自己負担は 1 日約 60 円である。

3) プロモーション(Promotion)

前述したとおり、日本における開発・製造はアストラゼネカ、販売はアステラス製薬が行い、両社でコ・プロモーションを行なっている。アストラゼネカとしては、アステラスの営業力（情報提供力）を期待したと思われる。一方、アステラス製薬にとっては高い製品ポテンシャリティを有する本剤の導入により営業における「範囲の経済」が働くことから、両社の思惑が一致した相互補完的な提携と思われる。なお、本剤以外にもアストラゼネカとアステラス製薬はセロクエル（統合失調症薬）で提携をしており、アステラス製薬がライセンスを取得して単独で製造販売を行っている。

2009 年 10 月に改定された「喘息予防・管理ガイドライン」において、配合剤が喘息長期管理薬の選択肢として記載され、ステップ 2（軽症持続型相当）からステップ 4（重症持続型相当）の治療薬として推奨されており、本剤もそこに位置づけられる。



*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

4) 承認審査関係

米国におけるシムビコートの初めての申請は、申請日は2005年9月23日、承認日は2006年7月21日である。同じシムビコートでも、日米市場では図表18に示すようにいくつかの点で異なっている。それでは、米国と日本の申請審査状況を確認してみたい。

まずは、米国の申請審査状況である。2006年7月21日付承認の第Ⅲ相試験は、2種類の試験が行われた。基本的には同じ手法であるが、以下の相違がある。1件目（治験No.716）は、各単剤との比較を登録数(intent-to-treat)511患者（4グループ、実症例数480）で、ラ

図表18　　日米市場におけるシムビコート商品比較

| | 日本 | 米国 | | |
|---|---|---|---|---|
| 承認年月 | 2009年10月 | 2006年7月 | | 2009年2月 |
| ﾃﾞﾊﾞｲｽ(吸入器) | ﾀｰﾋﾞｭﾍｲﾗｰ | pMDI | | pMDI |
| 吸入量/回<br>ﾌﾞﾃﾞｿﾆﾄﾞ/<br>ﾎﾙﾓﾃﾛｰﾙ | 160μg/<br>4.5μg | 160μg/<br>4.5μg | 80μg/<br>4.5μg | 同左<br>（米国） |
| 対象 | 成人<br>喘息患者 | 12歳以上<br>喘息患者 | | 効能追加<br>注２） |

注1）デバイスにおけるタービュヘイラーは吸引式、pMDIは噴霧式

注2）慢性閉塞性肺疾患(COPD)を効能追加（日本では、臨床試験第Ⅲ相）

出典：　FDAのDBおよび総合機構のDBより筆者作成

ンダム、二重盲検、二重ダミー、プラセボコントロールで、配合剤1日2回と単剤（ブデソニド80μg/ホルモテロール4.5μg を1日2回）の比較が行われた。治験は、14日間のプラセボ単純盲検と12週間の二重盲検からなっている。2件目（治験No.717）は単剤を同時に服薬した場合との比較を登録数596患者（実症例数526）で実施した。内、480例92%が12歳以上である。人種別には、カフカス人463人、東洋人9人、その他28人、男女別では男性368人、女性228人である。ブデソニドの用量を2倍（160μg）にして単純盲検で行われた。その結果、配合成分単剤およびプラセボよりも配合剤の方が優れているとの結論に至った。その後、2007年に2回、2008年に1回の改定を経て、2009年2月に慢性閉塞性肺疾患(COPD)の適用追加を行っている。

次に、日本の申請審査状況を少し詳しく見てみたい。日本における臨床試験については、生物薬剤学試験として、配合剤と各単剤の相対的BA試験を外国人健康成人14例、配合剤と単剤併用の相対的BA試験を外国人健康成人45例、従来型及び改良型タービュヘイラーによるブデソニドの有効性の臨床的比較に外国人気管支喘息患者 589 例のデータが提出されてた。臨床薬理試験としては、ホルモテロール単剤の国内第Ⅰ相単回投与試験で日本人健康成人8例、国内第Ⅰ相反復投与試験で日本人健康成人24例、Oxis Turbuhalerの従来型及び改良製剤の肺内到達率比較で外国人健康成人15例、マスバランス試験で外国人健康



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

成人 6 例、また、配合剤の第Ⅰ相単回投与試験で日本人健康成人 42 例、国内第Ⅰ相反復投与試験で日本人健康成人 50 例、薬物相互作用試験では、外国人健康成人 28 例が実施された。有効性、安全性試験では、日本人を対象とした臨床試験が行われた。ホルモテロールの臨床試験では、第Ⅰ相単回投与試験で健康成人目標症例数 8 例、第Ⅰ相反復投与試験で健康成人目標症例数 24 例、第Ⅱ相単回投与試験で気管支喘息患者目標症例数 30 例、後期第Ⅱ相試験は気管支喘息患者目標症例数 280 例（総投与症例数 282 例）で実施された。第Ⅲ相試験では、気管支喘息患者目標症例数 340 例（総投与症例数 346 例）を対象に実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。更に、長期投与試験として成人気管支喘息患者目標症例数 120 例（総投与症例数 138 例）の非盲検非対照試験が実施された。その結果、総合機構は平成 21 年 6 月 30 日付審査報告（１）では有効性は示されているとの判断を下しているが、安全性、特に高用量長期使用時の全身性の影響について確認の必要があるとした。これを受けて専門協議の専門委員が検討を行い、同 8 月 11 日付審査報告（２）において、最高用量の投与に関する添付文書での注意喚起、使用成績調査（3000 例、12 週）および長期特定使用成績調査（1200 例、1 年間）を行うことを条件に承認された。2009 年 10 月 16 日製造販売承認取得、12 月 11 日薬価収載である。

なお、再審査期間は 6 年である。日本における物質特許は 2017 年まで有効なので、再審査期間の満了は特許切れ前であり、延命目的でなない。

## ６　考察

これまで、公開されている資料および製薬企業の担当者とのインタビューに基づき 6 件の配合剤の事例を取り上げた。限られた事例数ではあるが、価値創造とリスクの観点から横串を通すことによって共通性や違いを検討してみたい。

### ①　ターゲットと価値創造

第一三共のオルメサルタンは高血圧症、武田薬品のアクトスは糖尿病、ファイザーのカデュエットは高血圧症と高コレステロール症を対象としている。これらは主に生活習慣病患者を対象とした医薬品である。いずれも日米ともに患者数が多い慢性疾患であることから、長期服用による売上拡大が見込まれる大きな市場である。オルメサルタンは 1 日 1 回の服用で済み、副作用である浮腫（むくみ）が軽減されている。また、AZOR は高齢者やアフリカ系患者に有効である。アクトスも 1 日 1 回の服用で効果がある。Actoplus Met は、前述した条件下で血糖コントロール不良の患者に有効である。カデュエットも 1 日 1 回の服用で効果があり、高脂血症と高血圧を併発している患者が多いことから患者ニーズを充足している。

一方、エプジコム、コソプト、シムビコートは生活習慣病以外で、かつ、多剤併用療法が有効な薬効分野における配合剤である。エプジコムは HIV ウイルスの増殖を抑制する薬


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

剤で、1 日 1 回の服用で長期副作用が少ないという特徴がある。多剤併用療法が標準的な HIV 治療には、従来は大量の錠剤服用が必要であった。配合剤は煩雑な服用改善に貢献する。米国では優先審査扱いであり、日本でもほとんどドラッグラグがなく承認された。コソプトは緑内障・高眼圧の治療において併用療法の場合、3 剤 6 回点眼の場合は 3 回点眼になり、2 剤 5 回点眼は 2 回点眼となる。特に忘れがちな昼の点眼が省ける意義は大きい。HIV 感染症と緑内障の共通点は進行性の疾病であり、残念ながら治癒することはなく、進行を遅らせるだけである。長く付き合わなければならない疾患なので、アドヒアランスに資する意義は大きい。なお、これら 2 剤では、他剤との併用療法における「片利共生的アプローチ」が見られる。シムビコートは気管支喘息薬で、配合剤そのものの薬効に加えて、デバイスによって薬剤を最適な粒子径にすることによって効率よく炎症部位に到達する工夫が施されている。小野塚、他の「医薬品の価値」分類[72]に従えば、本質的価値としては、a.有効性（新しい作用機序、より高い有効性）、b.安全性（副作用の低減）、付加的価値としては、c.使いやすさ（コンプライアンス向上、飲みやすさ・投与上の工夫）が該当する。いずれも企業価値を生み出していると言えよう。

② 研究開発リスクと商品リスク

配合剤を構成する薬剤は、日米両国とも基本的にオリジナル単剤との比較等を行い、科学的データ・統計学に基づいて有効性と安全性（毒性・副作用）が確認されている。ただし、米国の配合剤の要件は、少なくとも米国社会で配合剤により実質的な利益を受けうる患者が一定の数は存在していること、そしてその集団を特定して配合剤の価値を評価することを当然の前提としている。日本も同様であるべきだ[73]との批判もある。

図表 19 にあるように、前臨床試験を通過して臨床試験まで漕ぎ着けた化合物でさえ、商品となる確率は 3 分の 1 よりも低い（7,550/25,482）。上市されている単剤はかなり篩にかけられたものと言えよう。配合剤の開発は、新規物質に比べて有効性は確認済みで未知の副作用の発現による開発中止リスクは小さく、承認要件である配合意義も統計的な有意性が期待できる。それでは実際に開発に掛るコストはどれ程であろうか。筆者が今回取り上げた企業のみならず、日米の医薬品企業十数社の IR を見た限り、いずこの会社も商品パイプラインの情報開示はあっても、臨床試験に関するコスト開示はない。医薬品セクター担

図表 19　日本の開発段階別化合物数と累積成功率（2004～2008 年）

| | 化合物 | 累積成功率 |
|---|---|---|
| 合成（抽出）化合物 | 611,576 | |
| 前臨床試験開始 | 199 | 1：3,073 |
| 臨床試験開始 | 81 | 1：7,550 |
| 承認申請（自社） | 29 | 1：21,088 |
| 承認取得（自社） | 24 | 1：25,482 |

出典：DATA BOOK 2010 から抜粋



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

当の証券アナリストに相談してみたところ、ある程度の推定は可能とのことではあるが、学術的な検証に耐えるものではない。客観的なデータとしては、日本では総合機構が開示している審査報告書の非臨床試験、臨床試験の症例数が参考と成り得るが、日本ではエントリー患者数ではなく治験費用が契約ベースとの指摘もある[74]。本稿で検証した市場実績のある薬剤での配合剤について言えば、前述したとおり第Ⅲ相試験で比較的少数の症例数を実施して承認されている。エプジコムの場合、例外的とは言え臨床試験も行っていない。配合剤の開発にいくら費用が掛っているかという具体的な金額の提示はできないものの、配合剤は新規物質の開発（非臨床試験、臨床第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ相試験）に比べると、生物学的同等性試験と第Ⅲ相試験のみ（メタクト、カデュエット、コソプト）で承認を受けていることから、開発コストは相対的に低いと言ってよいだろう。

副作用などの商品化されてからのリスクについては、本稿で取り上げた薬剤は単剤としていずれも世界の市場で十分に実績があり、かつ、日本市場への導入という意味では、例外的であった HIV 治療薬のエプジコムを除けば、ある程度のドラッグラグがある。具体的には、米国での承認からメタクト（米国ブランド名：Actosplus Met）は 4.6 年、カデュエットは 5.5 年、シムビコートは 3.3 年、コソプトでは 12.0 年に及ぶ。つまり、海外で販売して実績があり成功したものを内資・外資とも日本に持ち込んでいる[75]。したがって、副作用などの情報は相当蓄積していると思われる。以上から、開発コストは相対的に低く、承認取得リスク、商品リスクも実績があるので低い、総じて配合剤は経営リスクの低い戦略と言えよう。

③　商品ローカリゼーション

世界各地に進出している企業のグローバルマーケティングを語る時、必ず出てくる課題がグローバリゼーションとローカリゼーションのバランスである。本稿で取り上げた製薬企業はいずれも売上高でベスト 25（ドル建て）に入る上位企業であり、研究開発をグローバルに行い知的財産を創出している。それでは、販売している商品に日米で違いはあるのであろうか。医薬品の場合は、人種による効き方に差異があり、現地当局による規制を受ける。特に、日本では 2005 年の規制緩和以前は、利便性は配合意義として認められていなかった。また、薬剤の形状に関する患者の嗜好や健康保険制度（特に自己負担制度）等の影響も受けることが考えられるので、単純な比較は適切ではない。ここでは、有効成分と含有量を中心に客観的な違いを整理してみたい。

第一三共のオルメサルタンは、単剤では日米で販売している。米国では 2003 年ヒドロクロロチアジドとの配合剤 BENICAR HCT、2007 年アムロジピンとの配合剤 AZOR、2010 年ヒドロクロロチアジドとアムロジピンとの配合剤 TRIBENZOR を発売している。一方、日本では 2010 年のアゼルニジピンとの配合剤が初めてである。しかも、米国と異なる自社開発カルシウム拮抗剤との配合剤である。第一三共は、日本市場と米国市場では夫々独自の商品展開を行っていると言えよう。

武田薬品のアクトス単剤は日米で販売しているが、米国では 2005 年メトホルミンとの配


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

合剤 Actoplus Met（日本名はメタクト）、2005 年グリメピリドとの配合剤 Duetact、2009 年徐放剤化した Actoplus Met XR をラインアップとして揃えている。一方、日本では 1999 年 12 月の単剤発売から 2010 年の OD 錠までは単剤のみであった。比較可能な Actoplus Met とメタクトの有効成分含有量を比べると、米国の Actoplus Met はピオグリタゾン/メトホルミンの順で 15mg/500mg、15mg/850mg、日本のメタクトは 15mg/500mg、30mg/500mg と異なる。

ファイザーのカデュエットは、米国では 8 種類の配合剤を用意しているが、日本では有効成分量の少ない 4 種類である。また、審査報告書に対応して 4 種類とも剤形および包装シート色も変化を持たせている。基本的に日本市場と米国市場では独自の商品展開を行っていると言えよう。

GSK（現、ViiV）のエプジコムは同じものを輸入しているので差異はない。ViiV の商品ラインアップに目を移すと、米国では単剤 7 種類、配合剤 3 種類であるが、日本では夫々5 種類、2 種類である。特別なローカリゼーションは見られない。

MSD のコソプトは、米国では有効成分のドルゾミラド塩酸塩が 2%で 10ml 容器に入っている。日本では 1 %で 5ml である。かなりの商品ローカリゼーションが観察された。また、販売については眼科に強みを持つ参天製薬と提携している。

アストラゼネカのシムビコートは、米国ではブデソニドが 80μg と 160μg の 2 種類を出しているが、日本では 160μg だけである。また、米国は気管支喘息患者への適用が 12 歳以上であり、日本では成人である。更に、米国では慢性閉塞性肺疾患も効能追加し、販売対象を広げている。

④　アプローチと販売提携

オリジナル単剤から配合剤の開発において、オルメサルタンとアクトスでは、第２、第３の配合剤へと継続的なイノベーションが見られるが、自社内における商品のポジショニングが明確であることからカニバリゼーションにはなり難い。むしろ、患者の状況・変化に合わせたラインアップが揃うことにより相乗効果が期待できる。オルメサルタン、アクトス、カデュエットでは、患者が他社商品を使用している場合、配合剤によって第二選択肢として奪い取る「競合型アプローチ」をとっている。逆に言えば、配合剤を出さなければ、他社に自社の単剤シェアを奪われる可能性がある。ラインアップの充実による営業における「範囲の経済」を志向している。これが、オリジナル単剤の発売から早期（5 年以内）に配合剤を上市する誘因になっていると考えられる。なお、早期の上市は、米国におけるデータ保護期間は知的財産権の保護と言う観点から余り意味をなさない。

一方、多剤併用療法が推奨または有効な薬効分野（HIV、緑内障）では、他社商品との併用を視野に入れた「片利共生型アプローチ」をとっている。（勿論、自社商品との併用が望ましい。）多剤併用療法では複数の薬剤を使うため、必ずしも自社ラインアップが充足しているとは限らない。そこで、自社が優位性を持てる範囲で配合剤を開発していると思われる。



*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

薬剤費の経済的負担は、米国の方が日本より配合剤を使うインセンティブが高い。また、米国では保険会社の指定薬リストに載せることが重要な施策である。

販売主体に目を転じると、オルメサルタン（第一三共）、アクトス（武田薬品）、エプジコム（現、ViiV）は、日米両市場とも自社で販売を行っている。カデュエット（ファイザー）の日本市場での販売は、前述した経緯を経てアステラス製薬との提携を継続している。また、コソプト(MSD)は、眼科に強味を持つ参天製薬と提携している。シムビコートの日本市場での販売は、アステラス製薬が担当している。販売提携は、組織境界の設定問題なので、取引コスト理論による説明が可能と思われるが、残念ながら分析対象とした 6 事例からは、配合剤特有の特徴は見出せなかった。

⑤　知的財産権の取り組み

研究開発では、配合剤は単剤の売れ行きが確認される前から企画されている。ブランド名（ネーミング）、薬価から流通に至るまで現地のブランドマネージャーが責任を持っている。商品ライフサイクルに着目すると、医薬品のライフサイクルパターンについては、配合剤のオリジナル単剤からの市場投入のタイミングとしては、商品ライフサイクル上、主として米国市場で見られる導入期および成長期（オリジナル単剤上市から概ね５年以内）の「早期拡大型」と、日米両市場で見られる成熟期後期（10 年前後）の「後期延命・充足型」の２パターンがある。機能的に見ると、配合剤においても、世界的に研究開発を行い、現地の状況に合わせたマーケティングのローカリゼーションが見られた。つまり、研究開発成果（知的財産）を世界で共有することによって規模の経済を享受し（グローバル）、国ごとに異なる規制、有効成分含有量、健康保険制度、薬価、語感が関わるブランド名、宣伝広告の規制などは現地（ローカル）で行っている。いわゆる「グローカル」なオペレーションである。

LCM に関しては、専門組織を設置している場合とそうでない場合があるが、共通することは戦略的、計画的に取り組んでいるということである。インタビューを通して複数の製薬会社のベテラン社員が、2000 年代に入って画期的な新薬の創出が難しくなる中、知的財産の有効活用である LCM を普段の業務で重視するようになったと述べている。その中の一人が、商品戦略とりわけ知財戦略が「Reactive から Proactive[76]」に変化しているとの発言が印象的であったので記しておきたい。日本市場における配合剤に関して言えば、新薬の配合剤は、2005 年以前には緊急対策的な HIV 治療薬のエプジコムだけであったが、2005 年の規制緩和（患者の利便性という配合意義の追加）以来、2009 年末までに 8 件[77]が承認されている。規制緩和によって、明らかに配合剤の開発が加速したと思われる。事実、2010 年に入ってからも矢継ぎ早に配合剤が上市されている。新規物質の開発生産性が低下する中で、ホームラン（画期的な新規物質の研究開発）でなくても、ほぼ確実にヒットが打てる LCM が重視されるようになったと考えられる。

⑥　配合剤のデメリット

ここまで主として配合剤の特徴（メリット）を中心に論じてきた。それでは配合剤は良



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

いこと尽くめなのであろうか。医師の中には、配合剤は有効成分量が固定しているので、微調整が効かない。事実、配合剤で少し特定の有効成分を増やしたい場合は、その単剤を追加処方することになるが、そうであれば始めから単剤の組み合わせの方が良いとの意見があった。また、配合剤への切り替え時の処方削除忘れ、処方日数のミス、規格の指示ミス（例えば、LD と HD)、調剤時の規格取り違え（同前)、重複処方の見逃し、患者の残薬併用（前処方薬と配合剤の同時服薬)、前処法が単剤で２錠飲んでいた場合、配合剤は１錠でよいにも関わらず２錠飲むなどの服薬ミス[78]を指摘する声もある。処方ミスを防ぐ工夫としては前述したカデュエットの異なる剤型とパッケージ色の事例が挙げられる。また、しばしば指摘される配合剤を処方して、万一薬害が発生した場合の原因、因果関係探求の困難性が挙げられよう。更に、薬剤の種類が増えることによって、薬局やクリニックにおける在庫スペースの問題もある。

しかしながら、これらは日米両市場で発生し得る問題であり、どちらかの国に特有の事象とは思われない。

⑦　配合剤の経営的意義とその限界

本稿では 6 件の配合剤事例について、マーケティングの視点から主として患者にとっての価値創造（効能の向上、適用の拡大、服薬回数の減少、副作用・毒性の軽減、薬剤費負担の軽減など）を中心に検討してきた。配合剤に関しては、「延命狙う」「後発品対策」等の見出し表現が使われている報道記事を目にする。おそらく 2000 年代の日本における新薬の配合剤は、2005 年の規制緩和（配合意義に利便性を追加）以降に加速した結果、上市時期が商品ライフサイクルにおける後期展開型の商品に集中してしまったことが一因と思われる。事実、特許が切れる少し前に、制度的に 4 年ないし 6 年の再審査期間（事実上の独占販売期間）が与えられる。また、薬九層倍と揶揄されるように、製薬業は一般的に収益性が高い。そうした複合的な要因がマスコミ報道の根底にあるのかもしれない。いずれにせよ、製薬企業の社会的使命を考えると、医薬品として顧客（主として患者）にとってより高い価値を提供しているかどうかが重要であり、選ぶのも顧客（処方権を持つ医師等）である。売上高やマーケットシェアは、その価値評価の結果に過ぎない。

企業経営の観点から総合的に配合剤を考えてみると、新薬の生産性が低下する中、知的財産の活用によって、少ないコストで、安定的に、しかも、より長期に亘ってキャッシュフローをもたらす存在である。それによって生まれる利益の一部は、製薬企業の生命線である新薬の R&D に再投資される。継続的に収益をあげ成長することが求められる株式会社にとって、財務的な貢献度は小さくない。計画的な配合剤の開発は、企業価値の向上に資する「商品差別化による代替戦略」と位置づけられる。ただし、商品ライフサイクルの成熟後期に配合剤を投入するケースでは、権利保護期間の満了はそれ程遠い先のことではない。配合剤に過度に依存することによる経営上のリスクも同時に認識しなければならないであろう。



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

## ７　まとめ

医薬品の研究開発には膨大な費用と時間が掛かる。多大な経営資源を投入した末、有効性や安全性（毒性、副作用）の問題が明らかになり、臨床試験の第Ⅱ相、第Ⅲ相の段階に至っても開発を中止せざるを得ないことは珍しくない。画期的な新薬の場合、成功時の報酬（利益）は大きいが、候補物質が上市まで辿りつく確率は高くない。製薬会社はいくつかのシナリオを設定して競合分析を行い、売上予測を立てるが、期待収益に成功可能性確率を乗じて現在価値を算出すると、不確実性が高いため必ずしも高い値にならない。他方、配合剤は開発に掛かる期間が短く、治験コストは相対的に小さく、かつ、有効性や安全性には実績があるのでほぼ確認済みである。したがって、企業にとって投資リターンについては、新薬の上市に比べかなり高い確率で予見できる。しかも米国市場では、標準審査期間 10 ヶ月でほぼ確実に承認が得られる。スピードが要求されるビジネスでは、配合剤の社内評価は以前に比べて高くなっていると考えられる。

本論分において、配合剤の上市タイミングに着目すると、オリジナル単剤の上市から配合剤の上市まで概ね５年以内の「早期拡大型」と 10 年前後の「後期延命・充足型」があることが観察された。オリジナル単剤と開発した配合剤の関係を見ると、ファミリー商品としての相乗効果がありカニバリゼーションは見られない。他社製品との関係では、他者から自社に乗り換えさせる「競合的アプローチ」と他社商品との併用を念頭に置いた「片利共生的アプローチ」の両方が見られた。また、米国市場で実績のある薬剤を日本市場に投入する場合でも、有効成分配合量、剤型、パッケージが異なるなど日本市場に合わせたローカリゼーションの事例が観察された。

企業経営の観点から配合剤を総合的に考えてみると、新薬の生産性が低下する中、知的財産の活用によって、少ないコストで、安定的に、しかも、より長期に亘ってキャッシュフローをもたらす。企業価値を創造する商品差別化による代替戦略である。ただし、商品ライフサイクルの成熟後期に配合剤を投入するケースでは、その権利保護期間は限られる。その意義とともに、限界も同時に指摘しておきたい。

本稿は、配合剤の研究開発とマーケティングについて、なぜ(why)、誰が(who)、何を(what)、いつ(when)、どこで(where)、どのように(how)行っているか、また、マーケティングミックス４Ｐの視点で、6 件のケーススタディを行った。これまで見過ごされてきた分野だけに、米国市場との比較を交えて一定の貢献はできたと考える。

今後の研究課題であるが、日本においては未だに配合剤の上市件数が少ないことから、本稿では販売実績が乏しい商品もケースとして取り上げざるを得なかった。配合剤を取り巻く他のステークホルダーも視野に入れつつ、医療現場における配合剤の受け入れ状況、評価を踏まえて米国市場と比較しながらモニタリングしていきたい。



*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

＜参考文献＞

Brown Chaline, Siegel B. Evan, Barquest James, Lakings B. Duane, DeViller L. Patrick, *Development and Approval of Combination Products – A Regulatory Perspective*：John Wiley & Sons, Inc, 2008

Burdon Michael & Stoper Kristie, "The art of using secondary patents to improve protection" *International journal of Medical Marketing* Vol.3, 3, 226-238、2003

Clift Charles, "The Value of patent term extensions to the pharmaceutical industry in the USA" in *Journal of Generic Medicines*; Vol.5, No.3 201-208, 2008

Dean Joel "Pricing Policies for new Products", Harvard Business Review; Nov.-Dec. 1950

Dhalla K. Nariman & Yuspeh Sonia, "Forget the product life cycle concept !", Harvard Business Review; Jan-Feb, 1976

Dubey Rajesh& Dubey Jayashree, "Pharmaceutical product differentiation: A strategy for strengthening product pipeline and life cycle management" *Journal* of Medical Marketing; Vol.9.2,104-118, 2009

Fechtner D. Robert, "Adherence and Fixed-Combination Agent" Glaucoma Today, 2010

Graham J.H. Stuart & Higgins J. Matthew, "The Impact of Patenting on New Product Introductions in the Pharmaceutical Industry" SSRN: http://ssrn.com/abstract=984628, 2007

Harrington E. Scott & Niehaus R. Gregory, *RISK MANAGEMENT AND INSURANCE* Second Edition The McGraw-Hill Companies, Inc., 2004 （米山高生、箸方幹逸監訳『保険とリスクマネジメント』東洋経済新報社、2005 年）

Jernigan J. Martin, Smith C. Mickey, Banahan F. Benjamin, Juergens P. John, "Descriptive Analysis of the 15-Year product Life Cycles of a sample of Pharmaceutical Products", Journal of Pharmaceutical Marketing & Management, Vol.6(1), 1991

Kotler Philip, Keller L. Kevin, *Marketing Management Twelfth Edition,* Pearson Education Inc., 2006 (恩蔵直人監修、月谷真紀訳『コトラー＆ケラーのマーケティング・マネジメント（第 12 版）』 ピアソンエデュケーション、2008 年)

Kwak H. Young & Dixon K. Colleen, "Risk management framework for pharmaceutical research and development projects" *International Journal of Managing Projects in Business*: Vol.4 No.4, 552-565, 2008

Levitt Theodore "EXPLOT the Product Life Cycle", Harvard Business Review; Nov.-Dec., 1965

Moore A. Geoffrey, *Dealing with Darwin: how great companies innoviate at every phase*



*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

*of their evolution:* Penguin Group (USA) Inc., 2005 （栗原潔訳『ライフサイクルイノベーション―成熟市場+コモディティ化に効く１４のイノベーション』翔泳社、2006）

Schumpeter A. Joseph, *THEORIE DER WIRTSCHAFTLICHEN ENTWICKLUNG*, 2 Aufl., 1926 （塩野谷祐一、中山伊知郎、東畑精一訳『経済発展の理論（上）』岩波書店、1977 年）

Schumpeter A. Joseph, *Capitalism, Socialism and Democracy,* Harvard College, 1949 （中山伊知郎、東畑精一訳『新装版 資本主義・社会主義・民主主義』東洋経済新報社、1995）

Shook L. Robert, *Seven lifesaving Drugs and the People who Create Them* Portfolio, 2007 （小林力訳『新薬誕生 100 万分の１に挑む科学者たち』ダイヤモンド、2007 年）

Smith C. Mickey, Kolassa E. M. Mick, Perkins Greg, Siecker Bruce, *Pharmaceutical Marketing Principles, Environment, and Practice*: Haworth Press, Inc, 2002 （上田南人監訳 『医薬品マーケティングの基本戦略』日経ＢＰ社、2005 年）

Wertheimer I. Albert, Morrison Alan, Combination Drugs: Innovation in Pharmacotherapy, *P&T* Nol.27 No.1: P&T Community, 2002

http://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2009/2009_07_07.html

http://www.azor.com/info/about_azor/what_azor_can_do.html

http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000000250007&cycode=0

http://www.caduet.com/ask-about-caduet.aspx

http://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2007/2007_01_26_04.html

http://media.pfizer.com/files/annualreport/2009/financial/financial2009.pdf

http://www.m-junkanki.com/topics/topics29.html

http://www.chikennavi.net/word/gouzai.htm

http://www.takeda.co.jp/pdf/usr/default/ar2009j_17_35367_1.pdf

http://www.takeda.co.jp/research/intellectual-property/article_1058.html

http://www.haart-support.jp/guideline2010.pdf

http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2009_01/P1000549.html

http://news.braina.com/2007/0126/judge_20070126_001____.html

http://www.medisearch.co.jp/doukou_MRnumber.htm

http://bmctoday.net/glaucomatoday/2010/04/article.asp?f=adherence-and-fixed-combination-agents

http://www.nikkeibp.co.jp/archives/405/405932.html

http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm



*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM227351.pdf
http://www.chikennavi.net/data/chiken.htm
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_hanbaimei_index.html
http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm118332.htm
http://www.biostar.co.jp/doc050903.pdf
http://www.kutrc.org/lesson/img/3kutrc-design.pdf

磯部広貴、『アメリカの民間医療保険』、保険毎日新聞社、2006
伊藤邦雄、『ゼミナール　企業価値評価』、日本経済新聞出版社、 2007
内田伸一、『医薬品業界「特許切れ」後の挑戦』、ぱる出版、2010
小野俊介、「②配合剤の承認とエビデンス」『日病薬誌』第 46 巻 11 号、(2010)
小野塚修二、他11名、「医薬品の価値」『リサーチペーパー・シリーズ』No. 20、医薬産業政策研究所、2004
儀我壮一郎、『薬の支配者』、新日本出版社、2000
菊池正彦、「国内外製薬企業における医薬品のライフサイクルマネジメント」『第 28 回　日本臨床薬理学会年会記録』、日本臨床薬理学会、2008
菊池正彦、「医薬品のライフサイクルマネジメント―マーケットインとサイエンスの融合―」第 4 回日本薬学会記者説明会―育薬―配布資料、2009
木村廣道 監修、『医薬品産業　日本の競争力』、かんき出版、2008
河野善隆、『シュムペーター理論と継続的技術革新に関する研究』、長崎県立大学学術研究会、1995
桑嶋健一、「医薬品の研究開発プロセスにおける組織能力」『組織科学』第 33 巻第 2 号、 白桃書房、1999
国際医薬品情報編集部、『特別調査資料　製薬企業の実態と中期展望』国際商業出版、1998-2008
国際医薬品情報編集部、『国際医薬品情報』Vol. 900、国際商業出版、2009
国際医薬品情報編集部、『国際医薬品情報』Vol. 921、国際商業出版、2010
佐藤健太郎、『医薬品クライシス　78 兆円市場の激震』、新潮社、2010
杉田健一、『医薬品業界の特許事情　第 2 版』、薬事日報社、2006
谷口忠明、「配合剤開発と医薬品のライフサイクルマネージメント」『薬剤学』Vol.67 Supplement 日本薬剤学会第 22 年会講演要旨集、日本薬剤学会、2007
南部鶴彦 編、『医薬品産業組織論』、東京大学出版会、2002
日経ＢＰ編集部、「急増する「配合剤」利便性の裏にひそむ処方・調剤・服薬ミス」『NIKKEI Drug Information』、日経ＢＰ　2010
西村淳一、「改良型イノベーションと医薬品の付加価値」『政策研ニュース　No.28』、医薬


*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

産業政策研究所、2009
日本医薬品連合会編、『医薬用語事典　第 8 版』、じほう、2005
日本製薬工業協会広報委員会、『DATA BOOK』医薬出版センター、1986, 1992, 1999, 2009, 2010
野村総合研究所総合研究本部、『共生の戦略　グローバル共生企業のマネジメント革新』野村総合拳銃所、1992
一橋大学イノベーションセンター編、『イノベーション・マネジメント入門』日本経済新聞出版社、2001
平田透、「知的財産マネジメント組織の進化」永田晃也編著『知的財産マネジメント―戦略と組織構造』、中央経済社、2004
村川武雄、『創薬論　プロセスと薬事制度』、京都大学学術出版会、2007
山根裕子、『知的財産権のグローバル化―医薬品アクセスと TRIPS 協定』、岩波書店、2008
吉川洋、『いまこそ、ケインズとシュンペーターに学べ　有効需要とイノベーションの経済学』、ダイヤモンド、2009

---

1　筆者は、青山学院大学大学院国際マネジメント研究科博士課程後期在籍。
2　DATA BOOK (2009)　pp.86-87
3　総務省「科学技術研究調査報告」平成 18 年
4　リスクの定義は多様であるが、本稿では、リスクをキャッシュフロー（またはそれ以外の成果）の期待値周りの変動性、と定義する。『保険とリスクマネジメント』（邦訳）p.23
5　一橋大学イノベーションセンター編(2001)　p.2　中国語では「創新」と訳す。
6　Schumpeter(1926)　pp.182-183
7　Schumpeter(1949)　pp.83-84
8　例えば、Kotler, Keller (2006)pp.402-415　ただし、すべての製品がベル型の PLC を示すわけではない。p.403
9　Moore(2005)　邦訳 p.5
10　Moore(2005)　邦訳 pp.2-3
11　Clift(2008) pp.204-207
12　Burdon & Stoper (2003) p.238
13　西村（2009）pp.12-16
14　第 28 回　日本臨床薬理学会年会記録　p.55S
15　菊池（2009）第 4 回日本薬学会記者説明会―育薬―のスライドから抜粋
16　日本医薬品連合会編(2005)『医薬用語事典　第 8 版』じほう　p. 177
FDA による併用商品(Combination Product)の定義は、構成要素として医薬品のみならず、機器、生物学的なものを含めた組み合わせである。詳しくは、以下のＵＲＬ参照 http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm118332.htm
17　Brown(2008)pp.161-162
18　Dubey(2009)　p.107
19　谷口(2007) p.92
20　Siegel et al (2008)　p.5
21　Combination Products の FDA の定義については以下の URL を参照


Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm118332.htm

22 Siegel et al (2008) pp.19-20

23 http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=300.50

24 http://www.nasonline.org/site/PageServer?pagename=ABOUT_main_page

25 http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/default.htm

26 http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm122047.htm

27 http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079742.pdf

28 Guidance for Industry "Fixed Dose Combinations, Co-Packaged Drug products, and Single-Entity Versions of Previously Approved Antiretrovirals for the Treatment of HIV", FDA (CDER), 2006

29 木村（2008）pp.168-169

30 『国際医薬品情報』通巻第 900 号(2009) pp.3-5

31 Siegel et al (2008) p.11, p.165

32 Siegel et al (2008) p.163 HIV、糖尿病、高血圧、喘息、癌を挙げている。また、医薬品業界誌の編集長から目薬も抑えるべきとのアドバイスを受けた。

33 万有製薬は米国メルクの子会社である。メルクがシェリング・プラウを買収したことから経営統合が進んでいる。以下では、統合後の MSD と呼称する。

34 複数の薬剤が治療で用いられる分野として、Siegel et al (2008)は、HIV 感染症、糖尿病、高血圧症、喘息、癌（p.163）を挙げている。『NIKKEI DRUG INFORMATION』（2010.08）の「急増する「配合剤」」は、高血圧・高脂血症、喘息、緑内障を挙げている。また、ある業界誌の編集長からは、HIV 感染症、高血圧症、緑内障とのアドバイスをいただいた。

35 『新薬誕生 100 万分の 1 に挑む科学者たち』

36 一橋大学イノベーションセンター編(2001) p.182

37 国際医薬品情報編集部（2008）pp.320-342

38 http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20100331-00000009-cbn-soci アクセス 2010 年 5 月 11 日

39 自己負担事例：最初の 3 段階は定額制であるのが通常であるが、第 4 段階目になるとその 41%が定額制、29%が定率制となっている。一部負担は第 1 段階は GE 薬が中心で 10 ドル、第 2 段階は推奨ブランド薬が対象で 27 ドル、第 3 段階は非推奨ブランド薬が対象で 46 ドル、第 4 段階は定額制で 85 ドル、定率制で 31%となっている。『国際医薬品情報』通巻第 921 号（2010 年 9 月 13 日）pp.42-43

40 ブランド薬の場合、例えば推奨であれば、自己負担が 27 ドルで済むが、非推奨であれば 46 ドルとなる。『国際医薬品情報』通巻 921 号 pp.42-43

41 総合機構のホームページ 承認情報医薬品からアクセス http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_hanbaimei_index.html

42 製剤間での BE 試験と有効性安全性に関する BE 試験は、試験番号と添付資料が同じであることから同じ被験者に行っていると思われるが、前者は合計 70 例で後者は合計 72 例と異なる。

43 FDA のホームページに入り、薬剤名を入れて Review から該当する Medical review または Statistical Review 等を検索する http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm

44 http://www.takeda.co.jp/press/article_32740.html アクセス 2010 年 4 月 23 日

45 有効成分の含有量は、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩の順で、米国の Actoplus Met では、15mg/500mg、15mg/850mg でるのに対して、日本のメタクトでは、



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

15mg/500mg は同じであるが、30mg/500mg は異なる。

46 米国は FDA、日本は JAPIC の DB にアクセスし、筆者が集計。ただし、データの保有状況が異なるため、基準を合わせるため JAPIC 方式に FDA データを修正した。

47 Wertheimer & Morrison(2002) p.45

48 総合機構のメタクトの「審査結果」参照。

49 少し古い事例研究であるが、同社の基本的な考え方は変わっていないようなので、知的財産組織の戦略部門化については平田（2004）pp. 79−84 が参考になる。

50 『国際医薬品情報』（通巻第 900 号）p.7

51 2010 年春からは単剤の薬価合計の 80%が基準となるように改訂された。
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0212-4i.pdf　p.21 以降

52 http://news.braina.com/2007/0126/judge_20070126_001____.html

53 筆者がインタビューを行った 2010 年 11 月上旬は、カデュエット発売から 1 年が経過して、長期の処方が解禁になった時期で、これから大学病院での本格的な処方が期待されるタイミングであった。

54 詳しくは、FDA、Drug Approval、Caduet、Review、Statistical Review and Evaluation　Clinical Studies p.16 を参照

55 審査結果(平成 21 年 4 月 8 日 )の P.12 では、海外 2 試験となっているが、P.15 にある海外 1 試験しか確認できないので 1 試験と表記した。

56 審査報告（２）pp.51-52

57 Agenerase は販売を停止して、プロドラッグである Lexiva を販売している。

58 共生とは、もともと生態学や動物行動学の言葉である。本件は、共生の前提である共存と利益の享受という側面から見ると、片利共生と位置づけられる。なお、共存とは２つの主体が１つの場で対等の立場で生存を続けることであるが、おのおのの主体にはそれぞれ縄張りがあるわけで、それが重なり合っても相互に敵ではないということが分かり合っている状態。競合他社の PG 製剤にとっては、併用されることによるメリットはないので片利である。『共生の戦略』pp.60-69

59 http://tanakanews.com/a0925AIDS.htm

60 当初の登録は 784 例

61 処置 A：一晩の絶食後に配合剤を投与、処置 B　：絶食後、abacavir300mg と lamivudine150mg をそれぞれ 2 回投与、処置 C：標準的な朝食 5 分後に配合剤を投与

62 被験者の年齢情報は表記されているページによって異なる。本稿では詳細が記載されている p.65 を優先した。

63 Medical Officer’s Review (NDA21-652)　P.5

64 http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2009_01/P1000549.html 参照

65 http://www.banyu.co.jp/content/corporate/newsroom/2010/product_news_0416.html

66 http://bmctoday.net/glaucomatoday/2010/04/article.asp?f=adherence-and-fixed-combination-agents
配合剤のデメリットの事例では、１）配合割合が固定されているため、個々の患者にとって本当に理想的とは限らない。２）（非固定）併用の方が午後の遅い時間には眼圧の低下がみられるといったこと

67 http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/glaucoma2.jsp　補足資料 1

68 http://www.nichigan.or.jp/member/guideline/glaucoma2.jsp　第 5 章　Ⅰ-２

69 http://www.santen.co.jp/jp/news/20090415.jsp

70 http://www.wakabachouzai.com/page.php?p=10904&f=1&nid=1276

71 http://www.astrazeneca.com/Investors/Annual-reports

72 小野塚修二、他 11 名（2004）「医薬品の価値」pp.4-6, 21

73 小野俊介(2010) p.1486



Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.

[74] http://www.chikennavi.net/data/chiken.jtm 第 6 回北里・ハーバードシンポジウムにおける、ファイザー島谷克義常務の報告(2005 年 10 月 25 日)

[75] ただし、2010 年 1 月に日本で承認を得たオルメサルタンの配合剤レザルタスは、カルシウム拮抗剤カルブロックとの配合で、外国での実績はない。

[76] ここでは Reactive とは起こった事象に対して受け身的、反応的ということであり、proactive とは先を見越して行動する、事前対策・計画的な対応と言う意味で使用している。

[77] 7 件の内 1 件は、大塚製薬のアートセレブ脳手術用洗浄灌流液は旧基準でも配合意義があると判断されたと思われる。

[78] 「急増する「配合剤」利便性の裏にひそむ処方・調剤・服薬ミス」pp.34-37



*Copyright © 2011 JAVCERM All rights reserved.*

ERM Journal 編集委員会

Editors-in-chief

刈屋　武昭　明治大学大学院グローバル・ビジネス学科

川北　英隆　京都大学大学院経営管理研究部

米山　高生　一橋大学大学院商学研究科

Associate Editors

木村　　哲　明治大学大学院グローバル・ビジネス研究科

小暮　厚之　慶應義塾大学総合政策学部

照井　伸彦　東北大学大学院経済学研究科

藤井真理子　東京大学先端経済工学研究センター

藤原　浩一　同志社大学大学院ビジネス研究科

Assistant Editors

荒木由紀子　損保ジャパン総合研究所

小川　　康　インテグラート

池森　俊文　みずほ第一フィナンシャルテクノロジー

太田　洋子　野村證券金融経済研究所

加藤　康之　マウンテン・パシフィック

酒井　重人　ソシエテジェネラル証券会社

関　　孝哉　コーポレート･プラクティス・パートナーズ

馬渡　一浩　電通

三神　　明　三菱商事

三宅　将之　野村総合研究所

安井　　肇　あらた監査法人

吉野　太郎　東京ガス

横田　浩一　日本経済新聞社

日本価値創造 ERM 学会事務局

〒100-0005 千代田区丸の内 2-5-2 三菱ビル 9F

京都大学経済研究所分室内

TEL 03-3201-5051／FAX 03-3201-5058

E-mail: erm@kier.kyoto-u.ac.jp

URL: http://www.javcerm.org

JAVCERM