

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）