

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」<sup>1)</sup>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Ⅱ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、① 輸液等用事調整が困難なもの、② 副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、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、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「② 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「④ 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「④ 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Ⅲ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 年間が 5 品目（ARB とチアジド系利尿薬との配合剤：プレミネント、エカード、コディオ、ミコンビ、イルトラ）であり、配合意義は「② 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 年間が 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「④ 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（プレミネント、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 年間が 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「④ 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「②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」<sup>2)</sup>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」<sup>2)</sup>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.jpnsnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1\\_1.pdf](http://www.jpnsnsh.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/kijunsakusei/file/guideline/new\\_drug/keikou-kettoukoukayaku-rinju-hyouka-guideline.pdf](http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/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](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)

