

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

欧米における配合剤の審査内容等に関する研究

研究分担者 成川 衛 （北里大学大学院薬学研究科 准教授）  
研究協力者 中川 久美子 （北里大学大学院薬学研究科）

研究要旨

我が国における今後の医療用配合剤の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して、欧州及び米国における医療用配合剤の承認申請データ・承認内容の整理分析、配合剤に係る先発権の保護に関する規定・運用を調査した。

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。日本では再審査期間が先発権の保護期間として機能しており、配合剤の製造販売承認から一定期間後に再審査を行う必要性があるか否かという観点から、その設定の必要性及び期間の判断がなされるべきと考える。

A．研究目的

本分担研究では、今後、我が国における医療用配合剤の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して、欧州及び米国における医療用配合剤の承認申請データ及び承認内容を整理分析するとともに、配合剤に係る先発権の保護に関する規定及び運用について調査する。

B．研究方法

1. 欧米における医療用配合剤の臨床データ及び承認内容の整理分析  
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経口医療用配合剤（日本でも承認されているもの）

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、いくつかの薬剤について、日米欧でのデータパッケージの比較を行った。

2. 欧米における配合剤に係る先発権保護に関する調査

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。

## C．研究結果

### 1. 欧米における医療用配合剤の臨床データ 及び承認内容の整理分析

#### (1) 欧州

欧州では、配合剤の臨床開発に関するガイドラインが 2009 年に公表されている<sup>1)</sup>。ガイドラインでは、配合剤の効能・効果として以下の分類が示され、それに応じた臨床開発が行われるべきとされている。

効能・効果：

- a. これまで配合各成分のいずれも投与されなかったことがない患者に対する 1 次治療
- b. 配合成分のいずれかによる単剤治療により満足のいくベネフィット／リスクが得られない場合の 2 次治療
- c. 各単剤の併用により良好なコントロールがなされている患者での置き換え治療

臨床試験：

並行群間比較試験により配合剤と各単剤の比較が行われることが望ましい。できる限りプラセボ群を加えることが推奨される。

- a. 1 次治療を効能・効果とする妥当性は、各々の治療領域における治療の推奨と臨床診療の状況より判断される。
- b. 2 次治療においては、最適に用量調整された単剤治療に反応しない又は十分にコントロールされない患者において試験が実施されるべきである。
- c. 置き換え治療においては、通常、薬物動態に関する比較データ及び必要な場合には薬力学に関する比較データで十分である。

なお、本ガイドラインについては、その見直しの必要性を指摘するコンセプトペーパーが 2013 年 2 月に公表されており<sup>2)</sup>、近々改訂される可能性がある。

欧州において承認されている代表的な医療用配合剤（降圧剤、経口血糖降下剤）の効能・

効果、主な臨床試験のデザイン等を別表 1 に整理した。いずれも 2 次治療又は置き換え治療の効能・効果で承認されている。

降圧剤については、各単剤の複数用量を組み合わせた要因試験により用量反応性及び最適な用量の組み合わせが評価され、さらに、一方の成分による単剤治療により十分なコントロールがされない患者に対してもう一方の成分を上乗せするというデザインの試験（多くは両方向の上乗せ試験）が実施されている。糖尿病の領域では、一般に、単剤治療でコントロール不良の患者に対してもう一方の成分を上乗せするというデザインの試験が実施されているが、多くの場合は単剤の承認申請時に併用試験も行われており、当該試験データを配合剤申請時にも利用するという申請形態がとられている。

#### (2) 米国

米国では、21 連邦規則 300.50 条に医療用配合剤に関する規定がある。主張する効果に各配合成分が寄与し、各成分の用量がその併用治療を必要とする患者集団の大部分に安全で有効である場合に、固定用量配合剤として組み合わせてよいと記載されている。

米国において承認されている代表的な医療用配合剤（降圧剤、経口血糖降下剤）の効能・効果、主な臨床試験のデザイン等を別表 2 に整理した。2 次治療に関する効能で承認されている配合剤が多いが、1 次治療の効能を取得している薬剤もある。実施された臨床試験のデザインは欧州と同様である。

### 2. 欧米における配合剤に係る先発権保護に関する調査

#### (1) 欧州

欧州では、欧州指令 2001/83/EC（2004/27/EC による改正後）第 10 条に基づき、新薬（新有効成分）に対して、承認後 8 年のデータ保護期間（この期間は先発医薬品

のデータを参照した後発医薬品の承認申請ができない)、その後2年の市場独占期間(この期間はたとえ承認を得ても後発医薬品の販売ができない)が与えられる。この他、最初の承認後8年以内に臨床上の有益性を伴う新規の効能が承認された場合は、1回に限り、市場独占期間が1年延長される。

既承認の有効成分同士を組み合わせた新規の配合剤についても、10年間の新たなデータ保護・市場独占期間が設定される。

## (2) 米国

米国では、連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C Act) 355条により、新薬(新有効成分)に対して、承認後5年のデータ保護期間が設定される。この間、FDAは、先発医薬品のデータを参照した後発医薬品の承認申請(ANDA: Abbreviated New Drug Application)を受理することはできない(ただし規定の証明書が添付されている場合は4年後に申請受理できる)。[FD&C Act 355条(c)(3)(E)(ii) 及び(j)(5)(F)(ii)]

また、既承認医薬品の用途を拡大するために新たな臨床試験(生物学的同等性試験は含まない)の結果を提出した申請者には、用途拡大に係る承認後3年の市場独占期間が与えられる。この間、FDAは後発医薬品に係る当該用途拡大の承認申請を受理はできるが承認はできない。既承認の有効成分同士を組み合わせた新規の配合剤についても、この条件を満たせば、3年の市場独占期間が設定される。[FD&C Act 355条(c)(3)(E)(iii) 及び(j)(5)(F)(iii)]

## D. 考察

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ることが確認できた。配合剤の対象患者としては、単剤でコントロールが不良な患者への上乗せ(2次治療)と、既に単

剤同士を併用している患者における配合剤への置き換えが中心であった。米国では、限定的な状況において配合剤による初期治療を認める承認も見られた。

臨床試験デザインについては、高血圧症に関し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ることが原則であった。糖尿病に関しては、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。糖尿病については、多くの場合は単剤の承認申請時に実施された併用試験のデータを配合剤申請時にも利用するという申請形態がとられていた。

これらを日本の状況と比較すると、高血圧症については、国内では要因試験又は単剤でコントロールが不十分な患者での上乗せ試験のいずれか一方のみとなっていることが多い。これは、降圧剤についてはICH-E12ガイドライン(降圧薬の臨床評価に関する原則)で両試験の実施を必須としていないような記載になっていることが影響している可能性がある。糖尿病については、これまで国内においても、併用効能を取得する際に単剤でコントロールが不十分な患者を対象とした試験が実施されており、当該データを参照する形で配合剤の申請が行われたケースが多く、欧米と同様の状況にあると考えられる。

既承認の有効成分同士を組み合わせた新規配合剤に対する先発権の保護については、欧州及び米国のいずれにおいても、その期間は異なるが、新たなデータ保護・市場独占期間が設定されることがわかった(米国においては、配合剤の承認申請に際して生物学的同等性試験のみが実施された場合を除く)。

日本は、新薬の承認時に指示される「再審査期間」が先発権の保護期間として機能している。これまで承認された配合剤については、多くの場合において6年又は4年の再審査期間が与えられてきた。また、高血圧症又は糖

尿病の領域ではなく、事例も少ないが、新規の配合剤であっても新たな再審査期間が与えられない品目もみられる<sup>注)</sup>。再審査の趣旨に鑑みれば、製造販売承認から一定期間が経過した後に、医療の場で集積された安全性や有効性に関する情報を踏まえて再審査を行う必要があるか否かという観点から、個々の配合剤の新規性の程度や市販後のリスク管理計画の内容（安全性監視、リスク最小化）に応じて判断がなされるべきであろう。

注）クロピドグレル硫酸塩／アスピリンの配合剤、アスピリン／ランソプラゾールの配合剤

## E．結論

我が国における今後の医療用配合剤の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して、欧州及び米国における医療用配合剤の承認申請データ・承認内容の整理分析、配合剤に係る先発権の保護に関する規定・運用を調査した。

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。日本では再審査期間が先発権の保護期間として機能しており、配合剤の製造販売承認から一定期間後に再審査を行う必要があるか否かという観点から、その設定の必要性及び期間の判断がなされるべきと考える。

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

謝辞

調査にご協力いただいた鈴木頼子氏（アステラス製薬）、稲葉敦宏氏（武田薬品工業）に深く感謝申し上げます。

（参考資料）

- 1) European Medicines Agency. Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products. 19 February 2009.
- 2) European Medicines Agency. Concept paper on the need to revise the Guideline on the clinical development of fixed dose combinations of medicinal products regarding dossier content requirements. 11 February 2013.

