

化学薬品の配合剤臨床試験に関する技術ガイドライン

2023 年 3 月

目次

一、背景と目的	1
二、適用範囲	1
三、配合剤の構成成分の合理性に関する全体的な考慮事項.....	2
四、臨床的証拠に関する全体的な考慮事項.....	3
五、臨床試験デザインに関する考慮事項.....	4
(一) 負荷療法.....	4
1. 薬物動態試験.....	4
2. 薬力学/探索的試験.....	5
3. 検証的臨床試験.....	5
(二) 初期治療.....	6
1. 薬物動態試験、薬力学/探索的試験	6
2. 検証的臨床試験.....	7
(1) 有効性の向上.....	7
1) 配合剤中のすべての有効成分は治療効果がある	7
2) 配合剤には薬物動態 (PK) エンハンサーが含まれている	7
3) 有効成分をほとんど、または全く含まない配合剤	8
(2) 安全性を向上させる.....	8
(3) 単剤療法が不適切または非倫理的である状況	9
主要な参考文献.....	10

化学薬品の配合剤臨床試験に関する技術ガイドライン

一、背景と目的

配合剤とは、有効成分を 2 つ以上含む医薬品を指す。配合剤には明らかな臨床的優位性を持っている。配合剤の明らかな臨床的優位性は次のとおりである。①配合剤を構成する 1 つ（または複数）の有効成分の治療と比較して、配合剤を使用することで、治療効果を向上させることができる。または、治療効果を向上させながら、より迅速に効果を発揮できる。②配合剤の一方の有効成分が他方の有効成分の副作用を相殺または軽減できること、または配合剤の有効成分の用量が単剤療法の標準用量よりも少ないことから、配合剤の安全性を向上させることができる。③配合剤を構成する 1 つ（または複数）の有効成分による治療と比較して、配合剤はアドヒアランスを改善することにより、臨床転帰に利益をもたらすことができる。

このガイドラインは、配合剤の開発のための臨床試験に関する技術アドバイスを提供することを目的としている。このガイドラインを適用する際には、医薬品規制調和国際会議（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）およびその他の関連する技術ガイドラインも参照する必要がある。

このガイドラインは現在のアドバイスのみを表し、科学研究の進歩に基づいてさらに更新される。このガイドラインでカバーされていない状況の場合、規制当局と意思疎通・交流を図るべきである。

二、適用範囲

このガイドラインは、主に、配合剤中の単一の有効成分が既知の有効成分（安全性と有効性の十分な証拠がある市販薬の有効成分）である配合剤の開発を目的としている。主に化学薬品に適用される一般原則は、医療用

生物由来製品にも適用される。このガイドラインは、生体内で 2 つ以上の既知の有効成分に解離する医薬品の研究開発にも参照できる。このガイドラインは、漢方薬の配合剤及びビタミン、微量元素とミネラルで構成される配合剤には適用されない。

未知の新有効成分を 1 つ以上含む配合剤の研究開発については、関連する革新的医薬品の臨床試験に関するガイドラインを参照すべきである。

三、配合剤の構成成分の合理性に関する全体的な考慮事項

配合剤を構成する単剤は既知の有効成分である必要があり、各単剤の有効性と安全性を証明するのに十分な臨床試験データがあり、各単剤は同じ作用機序を持つ医薬品の中で、臨床試験および/または臨床実践に基づいて広く認知されている医薬品である。通常、配合剤を構成する各有効成分は、有効性及び/又は安全性に一定の寄与を持っている。場合によっては、配合剤の特定の有効成分自体が目標とする適応症に対して有効性がないか、または非常に低いことがあるが、他の有効成分の薬物動態特性を改善したり、医薬品の有効性を低下させる他の要因を抑制したりすることを通じて、その他の有効成分の効果を高める。例えば、レボドパとカルビドパ（カルビドパは薬物動態増強剤）を含む配合剤、抗菌薬と酵素阻害剤からなる配合剤。

配合剤の配合成分の合理性をまず評価すべきである。疾病の発症要因及び発症メカニズム、各単剤の作用機序（作用機序が補完的であるなど）、薬物相互作用、投薬計画（投与頻度）、併用薬の普遍性（例えば、併用薬の裏付けとなる研究文献データおよび/または参照臨床診断および治療ガイドラインにおける併用薬の推奨事項）およびその他の側面から実証する必要がある。配合剤中の各単剤成分の薬物動態学的及び薬力学的特性、安全性及び有効性を十分に理解し、これに基づいて配合剤を開発する合理性と必要性を十分に評価する必要がある。異なる適応症に使用される各単剤の

成分によって配合剤を形成し、新しい目標とする適応症を開発する場合は、十分な合理性と必要性の根拠を提供することが必要である。

無関係な疾患を治療するための有効成分を配合剤に組み合わせることは推奨しない。

配合剤を構成する 1 つ（又は複数）の有効成分による治療に対する配合剤療法の臨床的優位性は、事前に評価する必要がある。その優位性は、有効性の増強または安全性の向上によって反映されるべきであり、服用する錠剤の数を減らすことのみに基づき、配合剤の明らかな臨床上的優位性を証明するのに十分ではない。

四、臨床的証拠に関する全体的な考慮事項

配合剤の研究開発では、配合剤を構成する 1 つ（または複数）の有効成分の治療に対する配合剤療法の明らかな臨床上の優位性を確認する。配合剤に含まれる各有効成分が有効性および/または安全性に寄与し、配合剤が有効性の増強および/または安全性の向上により、ベネフィット/リスク比を改善することを証明する。

上市申請時に提供できる臨床的証拠には、配合剤の臨床試験または併用薬の臨床試験、または文献データと組み合わせた臨床試験が含まれる。十分な薬物動態（Pharmacokinetics, PK）、薬力学（Pharmacodynamics, PD）および有効性/安全性研究データを提供して、配合剤の様々な規格・容量の評価をサポートする。提出された証拠が併用薬の臨床試験である場合、配合剤と単剤の併用薬の生物学的同等性試験を通じて、併用薬と配合剤の薬物動態特性が類似していることを証明し、併用薬と配合剤の橋渡しの証拠を提供する。生物学的同等性試験に加えて、関連する要件に従って臨床試験を実施し、その明らかな臨床上の優位性を証明することが必要である。局所投与で局所作用する医薬品から構成される配合剤については、局所投

与で局所作用する医薬品の臨床試験に関連するガイドラインにも従うべきである。

五、臨床試験デザインに関する考慮事項

配合剤の対象となる治療集団には、通常、次の 2 種類が含まれる。①負荷療法：配合剤を構成する 1 つ（または複数）有効成分のいずれかによる治療効果が満足できない患者。②初期治療：配合剤を構成する単剤のいずれかの投与歴がない患者。

（一）負荷療法

1. 薬物動態試験

その他の証拠（*In vitro* 試験のデータ、相互作用メカニズムの理解、またはその他の公開された臨床試験データより）によって、配合剤中の有効成分間に薬物動態学的相互作用がないことを立証されない限り、有効成分間のヒトにおける薬物相互作用試験を実施する必要がある。併用薬が臨床安全性に重大な影響を及ぼさないと判断される場合、有効成分間の薬物相互作用試験を免除できる。

場合によっては、配合剤が他の併用薬の薬物動態に潜在的な影響を与える可能性があり、配合剤と他の併用薬のヒトにおける薬物間相互作用試験を実施するかどうかは実証すべきであり、特に配合剤には薬物動態のエンハンサー（代謝酵素またはトランスポーターの阻害剤/誘導剤等）を含む場合。

特殊な集団（肝機能や腎機能に障害のある患者、高齢者など）が併用薬を服用する際に、潜在的な薬物相互作用にも注意を払う必要がある。母集団薬物動態データは、有効性/安全性試験の解析に使用できる。*In vitro* 試験および/または臨床データにより、薬物動態学的相互作用がないことが確認された場合、特殊な集団における特別な薬物間相互作用試験または母集団薬物動態解析を免除できる。

2. 薬力学/探索的試験

薬力学データは、配合剤の有効成分間の薬力学的相互作用を理解するのに役立ち、配合剤の用量選択および配合割合の根拠を提供できる。

要因試験を使用して、配合剤の異なる有効成分間に相加効果または相乗効果があるかどうかを証明できる。単一の有効成分に複数の有効量レベルが存在する場合、要因デザインでは、異なる用量の単剤及び異なる配合割合の配合剤の有効性と安全性を同時に比較できる。薬力学的指標をエンドポイントとする要因試験（単剤のすべての有効量群を含む）は、用量探索データを提供できる。通常、要因デザインに基づいて、複数の用量レベルを十分に探索した後、試験結果に従って、適切な配合割合と用量の配合剤を検証的臨床試験用を選択する。

配合剤が承認された単剤の治療用量の組み合わせを使用する場合、配合剤の配合割合と用量選択の合理性を説明するのに十分な証拠を提供する必要がある。

3. 検証的臨床試験

配合剤を構成する 1 つ（または複数）の有効成分の治療効果が満足できない患者では、優越性デザインを用いてランダム化比較試験を実施し、配合剤が各単剤（または複数の有効成分）による治療よりも優れた効果を発揮することを証明する。例えば、A 単剤療法によく反応しない患者は、ランダムに AB 配合剤（または A+B の併用薬）、A 単剤療法+プラセボを受けることができる。一般に、単剤療法に対する反応性不良とは、十分な期間、最適な用量に十分に反応しない患者を指す。臨床の合理性の根拠がある場合、AB 配合剤を A のみ、又は B のみと比較できるが、AB 配合剤の適用対象は A のみ、又は B のみに対する治療効果がよくない患者に限られる。3 つの有効成分から構成される配合剤の場合、2 つの有効成分から構成される配合剤または併用薬よりも優れた治療効果があることを証明することを推奨する。

一部の治療分野では、配合剤を既存の標準治療と比較することが必要または望ましい場合がある。例えば、当該標準治療薬は通常、配合剤の単剤成分と同じ治療カテゴリーに属し、同様の効果がある。また、関連する臨床試験の証拠、臨床ガイドラインなどに基づいて実証する必要がある。

対象適応症集団が長期投与を必要とする慢性疾患である場合、併用薬または配合剤の長期安全性データを提供して上市申請をサポートする必要がある。申請資料には信頼でき、評価に使用できるデータを提供する必要がある。

有効性エンドポイントや試験周期など、試験デザインに関するその他の考慮事項については、関連するガイドラインを参照すべきである。

（二）初期治療

1. 薬物動態試験、薬力学/探索的試験

「（一）負荷療法」の該当する内容を参照する。

2. 検証的臨床試験

初期治療とは、治療効果に基づいて個別化された別の有効成分を段階的に追加するのではなく、配合剤を患者に即座に投与することを指す。初期治療のための適切な対象集団を事前に評価し、特定する必要がある。

試験の具体的なデザインは、配合剤のトピックと治療目標に依存し、配合剤を構成する 1 つ（または複数）の有効成分の治療と比較して、配合剤がより優れた有効性または安全性を証明できることが必要である。

対象適応症集団が長期投与を必要とする慢性疾患である場合、併用薬または配合剤の長期安全性データを提供して上市申請をサポートする必要がある、申請資料には信頼でき、評価に使用できるデータを提供する必要がある。

以下は、異なる原理に基づく配合した配合剤に関する考慮事項である。

(1) 有効性の向上

1) 配合剤中のすべての有効成分は治療効果がある

通常、ランダム化比較試験が必要である。事前に指定された時点での配合剤の臨床転帰は優れており、安全性プロファイルは許容範囲内であることを実証する。通常、並行群間比較試験を採用することができる。例えば、AB 配合剤（または A+B 配合剤）を A 及び B 単剤と比較するサードアームランダム化、並行群間比較試験デザインである。完全実施要因計画を使用して、より多くのデータサポートを提供できる。

場合によっては（高血圧など）、配合剤の初期治療により治療効果が向上し、期待される治療効果がより早く達成されるこれは、臨床試験で証明する必要がある。

2) 配合剤には薬物動態（PK）エンハンサーが含まれている

活性成分が既知の PK エンハンサーを配合剤に添加する場合、試験デザインは上記の項目「1)」の要件を参照できる。この場合、*in vitro*、前臨床試験、および/または薬物動態学、薬力学データに基づく合理的な根拠がある場合、ランダム化比較試験では、薬物動態エンハンサー群を設定することなく、配合剤に既知の有効成分を含む薬物を陽性対照薬として使用し、優越性試験を実施できる。

3) 有効成分をほとんど、または全く含まない配合剤

配合剤中の 1 つ（または複数）の有効成分が目標適応症に対して有効性がない、または低い有効性しかない場合でも、十分なメカニズム研究データ（バイオマーカーを使用するなど）は、配合剤を構成するその他の有効成分との相乗効果を示唆している。メカニズム研究データ（*In vitro* データ等）、前臨床試験、およびヒトにおける薬力学データは、配合剤が有効性を増強できることを示唆している。そのような場合、有効性が証明されている配合剤の単剤の成分と比較して、配合剤が薬物の有効性を高めることを証明する必要がある。

(2) 安全性を向上させる

配合剤の治療目的が安全性の向上である場合、配合剤が単剤療法よりも有効性を低下させることなく、安全性/耐性が優れていることを証明するために、ランダム化比較試験を実施する必要がある。配合剤を構成する有効成分の用量が単剤療法の標準用量よりも低い場合、配合剤と単剤療法の標準用量の有効性と安全性を比較する必要がある。配合剤の一方の有効成分が他方の有効成分によって引き起こされる特定の副作用を相殺または改善できる場合、ランダム化比較試験の主要評価項目は事前に明確に定義された副作用でなければならない、配合剤は単剤療法よりも治療効果が低下しないことを証明する必要がある。

In vitro 試験データ、前臨床データ及び/又はヒトにおける薬力学データにより、安全性を向上させることができる有効成分が目標適応症に対して効力を示さないか又は低いことが示される場合、その有効成分群をランダム化比較試験で設定する必要はない。

(3) 単剤療法が不適切または非倫理的である状況

HIV 感染症または一部の抗感染症治療の分野では、単剤療法は効果がな
いか、薬剤耐性の急速な発生につながる可能性があるため、対照群として
単剤療法を使用することは不適切または非倫理的である。この場合、検証
的臨床試験において、新配合剤と既存の配合剤または標準的な併用療法と
を比較し、新配合剤が既存の配合剤または標準的な併用療法と比較して優
れた有効性/安全性、又は同程度の有効性/安全性（非劣性）を有すること
を実証すべきである。新配合剤は、対照薬と同程度または異なる量の有効
成分を含む可能性がある。

主要な参考文献

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. 1 October 2017.
2. European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. 1 January 2017.
3. FDA, Hypertension: Developing Fixed-Combination Drug Products for Treatment Guidance for Industry (2018).