

OTC 医薬品と情報

第 11 回『スイッチ OTC 医薬品の承認に必要な情報』

日本医薬品情報学会会長 慶應義塾大学薬学部

望月 眞弓

スイッチ OTC の承認時に必要とされる情報の現状

スイッチ OTC 医薬品(以下、スイッチ OTC)は、医療用医薬品としての再審査又は再評価が終了している成分であって、セルフメディケーションにおける必要度が高く生活者が直接使用するのに適した成分が候補となる。その製造販売承認申請時に必要とされる情報は、現在は、表 1 に示すように、一般用医薬品としての使用を想定した臨床試験成績(150 症例)に加えて、医療用医薬品の先発会社が有する詳細な情報、すなわち発見の経緯・起原、外国における使用状況が求められ、個別には非臨床試験の成績なども求められている。

表 1 スイッチ OTC 医薬品(申請区分(4))の製造販売承認申請時に必要とされる情報

資料の種類	申請区分	(4)
イ-1	起源又は発見の経緯	○
イ-2	外国における使用状況	○
イ-3	特性及び他の医薬品との比較検討等	○
ロ-3	規格及び試験方法	○
ハ-1	長期保存試験	△
ハ-3	加速試験	△
ホ-1	吸収	△
ヘ-1	単回投与毒性	△
ヘ-2	反復投与毒性	△
ヘ-6	局所刺激性	△
ヘ-7	その他の毒性	△
ト	臨床試験成績	○ (150 例以上)

○:添付すること △:個々の医薬品により判断されること

スイッチ OTC に求められる承認情報をどう考えるか

前述したように、スイッチ OTC は、再審査が終了した医療用医薬品の中から一般用医薬品として適切と考えられる成分を候補成分とし、医療用医薬品の効能効果を生活者が自ら使用することを想定した効能に読み替えて承認されるのが基本である。医療用医薬品は、はじめに医師が診断し患者に適した医薬品を処方し、薬剤師が処方内容を鑑査したうえで調剤して患者に交付される。一方、スイッチ OTC では生活者が直接購入し使用する点が医療用医薬品とは大きく異なる。したがって、スイッチ OTC として承認するには、一般用医薬品として妥当であることを示す情報が必要と考えられる。

一般に求められる有効性・安全性については、一般用にスイッチした場合であっても生活者が適用を間違えない限り、医療用医薬品で確認されているものと大きく異ならないはずである。この点でスイッチ OTC は医療用医薬品のジェネリック医薬品によく似ている。

ジェネリック医薬品の承認時には、規格・試験方法、加速試験、生物学的同等性試験の提出は求められているが、非臨床試験の成績や有効性・安全性を検証した臨床試験成績は求められてはいない。これは、成分が同じであれば非臨床試験は同じ結果となり、さらに製剤が生物学的に同等であれば、効果も同等であるという合理的な考えに基づく。

スイッチ OTC についても生活者が正しく使用できるという前提があれば、後発医薬品と同じ考え方を適用できるのではないだろうか。すなわち、スイッチ OTC であれ、ジェネリック医薬品であれ、適切に使用されれば有効性は保証されるという考え方である。こういう考え方に立てば、スイッチ OTC の承認にあたっては、非臨床試験の情報は必要がなくなり、臨床効果についても単なる有効性の情報は必要ではなく、生活者が正しく使用できるということを保証するための情報のほうが必要となると考えられる。

これからのスイッチ OTC 承認時に求められる情報は何か

生活者が正しく使用できるということを保証するとはどういうことか。「どのような時に使うのか (Self-selection)」、「どのような時は使ってはいけないのか (De-selection)」、「どのような時は注意して使うのか」などについて、添付文書に従うことによって、生活者が適切な判断をできるのか、安全に使用できるのかを確認するということである。現在求められている試験はそのような情報をつくるのに必ずしも十分ではない。

このような情報を創出するには2つの試験が考えられる。1つは添付文書の理解度を調査する試験 (Label Comprehension study)、もう1つは使用実態試験 (Actual Use Study ; AUS) と呼ばれる試験である。米国では 1990 年代後半から、医療用医薬品を OTC にスイッチする際には表 2 に示す Consumer Research を求めており^{1 2}、添付文書の理解度調査や使用実態試験が行われている。理解度調査では、発売後を想定した添付文書について理解度を調査し適宜改善を行う。使用実態試験では、理解度調査によって改善した最終案の添付文書を使って、使用実態下 (Naturalistic/Real-life Setting) で生活者が使用した結果を評価する。この試験の主たる目的は有効性の検証ではなく、安全に適切に使用できるかというところにある。

理解度調査は日本においても導入が可能と考えられ、われわれも日本版理解度調査法を開発中である³。一方、使用実態試験については、清水⁴が日本における使用実態試験について提案している。現在の GCP (good clinical practice ; 医薬品の臨床試験の実施に関する基準) のもとで、医師が関与しつつ Self-selection にバイアスが入らないかたちでどのように実施できるかが課題であると考えられる。

以上のような考え方は、あくまでも医療用の成分を効能は生活者に分かるよう読みかえ、用法・用量は同じ使い方の場合に通用することであり、日本の一般用医薬品にありがちな、用法・用量を安全に配慮して医療用の 3 分の 2 程度に落とす、他の成分との配合剤とするなどの変更を加える場合には通用しない。そのような場合には、有効性と安全性を検証するための通常の臨床試験が必要となると考える。

表 2 米国で行われているスイッチ OTC の Consumer Research

種類	内容
添付文書の理解度調査 Label Comprehension study	効能、使用上の注意などの添付文書の情報が生活者に正しく理解され、適切な医薬品を選択できるのかを薬を投与することなく調査し、添付文書の改善を行う。
自己選択試験 Self-selection Study	添付文書の情報を生活者自身の既往歴などに基づいて、実際の使用の場において製品を適切に選択できるかを評価する。
使用実態試験 Actual Use Study	実際の使用の場において、医療者の監視が最低限あるいはまったく関与のない状況で、自己選択、販売の中止、添付文書に従った服薬の履行、安全性がどのようになるか評価する。

承認に直接必要ではないが発売前に準備すべき情報には何があるか

理解度調査によって適切な添付文書ができあがり、それに基づいて使用実態下で生活者が正しく使えて良好な効果が得られたという情報があれば、スイッチ OTC を発売するに足りうるであろうか。近年のスイッチ OTC は、医師から一度診断を受けた疾病の再発時に自己治療するための医薬品や、重篤な疾患(がんなど)を隠蔽するリスクがある医薬品など、生活者が自己選択することが難しい医薬品が増えてきている。新しい販売制度では、こうした医薬品の販売時には薬剤師等の専門家がトリアージをすることによって適正使用を支援することになっている。

これまで、薬剤師等の専門家が適切な販売を行う際に利用していた情報は、一般用医薬品の添付文書が中心であった。しかしながら、一般用医薬品の添付文書は生活者が利用するものであり、専門家向けの情報としては不十分である。このため、現在、スイッチ OTC 承認時には薬剤師向説明書と使用者向説明書の作成が求められている。これらに加えて、2010 年度厚生労働科学研究「スイッチ OTC 医薬品の選定要件及び一般使用が求められる検査薬等に関する研究」報告書(研究代表者:望月眞弓)においては、製造販売業者(製販業者)は薬剤師等の専門家が適切なトリアージを行うために必要な情報として、従来からの薬剤師向説明書に加えて、販売時の情報提供手順書、セルフチェックシート(医薬品選択に必要な生活者情報の収集)、登録カード(生活者の背景情報の登録)などのツールを提案している(表 3)。また、薬剤師向け製品説明会や研修会など開催の必要性についても言及している。

表 3 スイッチ OTC 販売のために製造販売業者に求められる情報など

- 販売時における情報提供の手順書
- 薬剤師向説明書
- 使用者向説明書
- セルフチェックシート
- 登録カード
- 製品説明会・薬剤師研修

[2010 年度厚生労働科学研究報告書(研究代表者:望月眞弓)より]

おわりに

新しい一般用医薬品の販売制度の導入により、販売時の専門家の関与が充実することが期待され、それによって、一般用医薬品の守備範囲が広がり、これまでにはない効能を有するスイッチ OTC が承認される可能性もでてきた。スイッチ OTC の対象集団が変化することにより、従来にも増して製造販売後の安全管理が重要になると考えられる。製販業者には、発売前の情報の充実とあわせて製造販売後調査の適切な実施が求められる。そして、収集した情報が適時適切に解析され、添付文書改訂等に反映されなければならない。前述の厚生労働科学研究においては、特に新規性の高い領域のスイッチ OTC に対して、その適正使用実態の検証を目的に「適正使用調査(仮称)」の実施も提案され、使用実態下での安全性と有効性の確認が行われることが期待される。一方、薬剤師等の販売者においては副作用情報などの収集に努め、報告することが求められる。スイッチ OTC が生活者にとって有益な存在となるには、このような製造販売後の情報も承認時の情報以上に大切にしなければならない。

医薬品は情報の塊である。情報がなければ有用性は確保できない。製販業者、薬剤師等の販売者、生活者それぞれが情報を創出する立場でもあり、利用する立場でもある。お金と時間を投じて創られた情報をそれぞれが有効利用することは、医薬品から益を得る者の責務であると考えらる。

参考文献

- ¹ FDA Manual of Policies and Procedures, Center for Drug Evaluation and Research, Review Management, Over-the-Counter(OTC)Labeling and Use Studies(MAPP 6532.1, 26 July 1996)
- ² Aker J: Getting Approval for an Rx-to-OTC Switch Involves Real-World Consumer Research. Appl Clin Trials, 11(5) : 64, 2002
- ³ 金子梨沙,保坂藍,橋口正行,小寺典子,植田恵子,中村眞弓,望月眞弓: 一般用医薬品の添付文書の理解度調査法に関する研究(II)~同効薬の形式の異なる2種類の添付文書の比較検討~. 第20回日本医療薬学会年会講演要旨集 280, 2010
- ⁴ 清水直容:セルフメディケーションを視野に入れた新一般用医薬品の開発と評価. 臨床評価, 27(SupplXIV) : 1-19, 2000

※『調剤と情報 2011(vol.17 No.12)』に掲載した原稿を著者および株式会社じほうの許諾を得て改変しました。