

決定結果を Medicines Classification Committee 会議の議事録という形で Medsafe ウェブサイトに公表する（その理由も公表）。

↓

(6) 異議申し立て

結果に反対がある場合は、その異議の根拠を Medsafe ウェブサイトで示される日付までに提出する（およそ 10 日以内）。異議がしっかりした根拠でなされた場合には、その問題が解決されるまで、ニュージーランド官報には公表しない。Medsafe は異議を支持して提出される証拠について検討し、問題が MCC に再付託されなければならないかどうか決める。通常、異議を支持するに値する新しい証拠がある時だけ、異議は MCC に再付託される。

↓

(7) 承認

↓

(8) 告知

会議結果が Medsafe ウェブサイトに公表されたおよそ 4 週間後に、最終的な内容について、ニュージーランド官報に公表される。

↓

(9) 実施

◆OTC 医薬品審査

Medicines Classification Committee (MCC) は、保健大臣に対して助言を行う。その後、Medsafe によって対応が進められ、保健大臣によって最終的な決定がなされる。

◆スイッチ化の条件

処方薬から OTC 医薬品への変更を考慮するための条件

- ・少なくとも 3 年以上、市場に出ていること
- ・その市場に出ている期間において、広く使用されていること
- ・重篤な事象の発現が非常に稀であり、副作用が低度な医薬品であり、OTC 医薬品販売に適していること

◆スイッチ化に際して考慮すべき項目

- ・毒性 (Toxicity)
- ・中毒の可能性 (Abuse Potential)
- ・不適切な使用 (Inappropriate use)
- ・警告 (Precautions)
- ・社会への危害性 (Communal Harm)

- ・利便性 (Convenience)
- ・力価 (Potency)
- ・現在の有効性 (Current Availability)
- ・治療指数 (Therapeutic Index)

◆申請者

誰でも可

◆承認前のパブコメ

委員会は、審議を開始する前に、一般からのコメントを受け付ける。

◆情報開示

委員会の内容は、記録され、一般に公表される。(協議事項、申請内容、議事録)

◆先発権

なし

4 オーストラリアとニュージーランド間の OTC 医薬品に関する統合計画

◆ 薬分類委員会・トランス・タスマン・スケジューリング調和化の原則

以下の原則は、オーストラリア、ニュージーランド間のトランスタスマン・スケジューリング調和化の作業部会で推薦され、National Drugs and Poisons Schedule Committee と Medicines Classification Committee により認められた。

1. ニュージーランドとオーストラリアの両国は、以下の点を適用する：

- 医薬品と毒物に関する同様のスケジューリング
- スケジューリングからの適用除外が同じであること
- 共通の定義と、スケジューリングの基準・ガイドラインがあること
- スケジューリング基準の一致した解説
- 医薬品と毒物に対する共通の専門用語を用いる
- スケジュール内では、ジェネリック医薬品、毒物分類や他の一般的な分類への共通の説明を使用する
- ラベル表示、包装、安全性管理、注意事項、応急処置の説明に関する調和

2. ニュージーランドとオーストラリア間で現在医薬品と毒物のスケジューリングに関して異なる場合には、以下の点が適用される：

- 分類に関しては、共通の結果が得られる視点から、共通の定義とスケジューリング基準を用いて再評価されるべきである
- 基本的な原則は、公衆衛生、安全性の問題や管轄の責務への十分な配慮をした上で、より制限の緩和されたスケジュールを調和することである

3. 医薬品と毒物のスケジューリングを調和する過程において、他の組織などで広く使われている規制条件を認識する必要がある、また、スケジュールの調和によって複雑な点がより深刻なものとならないように注意する必要がある

両国ともに、医薬品名について国際的に使用されている一般名を用いるよう努力すること。この暫定的なガイドラインは、新規または変更になった OTC 医薬品の承認に関する規制プロセスを詳しく述べたものである。新しいプロセスは段階的に実施される予定である。このガイドラインは完全に実行された場合に適用されるプロセスを示しており、それぞれの段階的な実施地点において、新しいプロセスへのガイドとして用いられるべきである。実行するにあたり、初期の段階では過程に関して柔軟性があるため、間違っ提出される申請を改善することのできる機会である。実行するにあたり、現在のガイドラインに示されている詳細が異なる場合は、随時浮き彫りになるだろう。

このガイドラインは新しいプロセスの段階的な実行を通して、必要であれば更新、修正される。

新しいプロセスでは、OTC 医薬品の規制に関してリスクに基づく手法を用いており、以下の点を目標としている：

- ・ より効率が良く、費用効率の高い OTC 医薬品の評価を遂行する

- ・ 規制プロセスの透明性と予測可能性をより高くする
- ・ 消費者にとって時宜にかなった、安全で効果的な OTC 医薬品の利用を確保する
- ・ オーストラリアとニュージーランドの OTC 医薬品評価プロセスを調和する
- ・ OTC 医薬品適用の質を向上する
- ・ OTC 医薬品の承認に関して適切なベネフィットリスクモデルが用いられることを確保する
- ・ OTC 医薬品規制の適切な費用回収を実行する

◆リスクに基づいた適用レベル

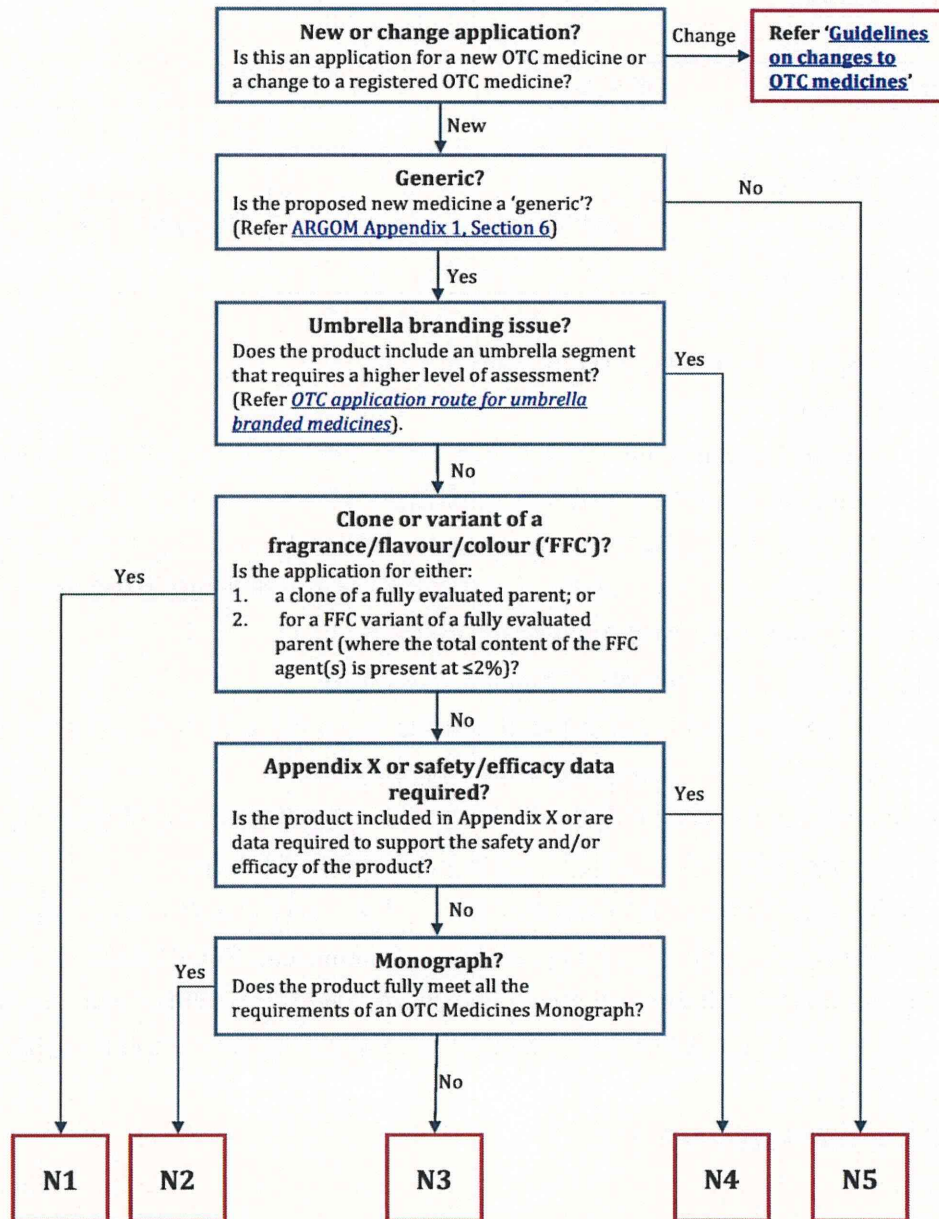
新商品の適用に関して、N1 から N5 の 5 段階のリスクレベルがある。OTC 医薬品の変更を適用する場合は、C1 から C4 の 4 段階のリスクレベルがある。

適用レベルに関して、TGA のウェブサイトで定められている時系列、OTC application categorization framework と OTC dossier documents matrix で定められている提出条件がある。十分に解明された有効成分を含んでいる OTC 医薬品や、既存の OTC 医薬品の複製品は低リスクレベルに該当する。新しい有効成分を含むものや新しい適応のあるものは高リスクレベルに該当し、適用が複雑である。低リスクレベルの医薬品の申請では、高レベルの医薬品より、提出を求められる情報が少なく、また時間もそれほどかからない。

適用レベルは以下の点を含む：

- ・ N1. 複製品または味、香り、色の変化
- ・ N2. 特定の OTC モノグラフと一般的な条件を全て満たしたジェネリック医薬品
- ・ N3. 製品の安全性または有効性を支持するデータを必要としないジェネリック医薬品
- ・ N4. 以下のジェネリック医薬品を含む：
 - 安全性または有効性のデータ、あるいはそれらのデータを提出しないことの証明がある（例 生物学的同等性のデータ、新しい添加剤の安全性に関するデータ、ラベル表示の新しい内容に関するデータ）
 - down-scheduling に沿って以前に OTC 医薬品として評価されたことがない
 - 製品名の包括的な区分により、高レベルでの評価を必要とする
- ・ N5. ジェネリックではない新薬（例 新しい化学物質、新しい適応症）
- ・ C1. 詳細に関する変更（自己評価の可能な要求、安全性に関連した要求）事前に ARGOM による通知として分類されていたもの
- ・ C2. 質的または質的でない要素に関する変更（安全性または有効性に関するデータが必要ないもの）
- ・ C3. 製品名の変更（包括的なブランド設定により高レベルでの評価が必要）質的でない内容の変更（C4 以外で、一部は安全性または有効性に関するデータを必要とする）
- ・ C4. 適応症または用法に関する変更（安全性や有効性に関するデータを必要とする）

OTC application placement flowchart



(<http://www.tga.gov.au/pdf/otc-tools-ap-flowchart.pdf> より)

5. 米国における一般用医薬品承認システムの概要

1. 医薬品分類

◆ 医薬品の販売制度

医薬品分類	販売業態	販売形態
処方せん医薬品 (prescription medicine)	薬局	薬剤師による対面販売
非処方せん医薬品 (nonprescription medicine)	小売販売店 (スーパーマーケットでも可)	供給制限を必要としない

◆ 非処方せん薬（一般用医薬品、OTC 医薬品）

・ Nonprescription

アメリカ Prescription medicine（医師の管理が必要な薬）に対して、Nonprescription medicine の分類しかない。1951年食品医薬品化粧品法にドラム-ハンフリー改正案により、供給制限を必要としない医薬品は、Nonprescription にしてよいということになっている。医薬品によっては、登録した店でなければ販売できないもの、販売記録を残さなければならぬものなど、販売の過程で規定を受けるものがある。

◆ 一般用医薬品は、以下の点に関して処方せん薬と異なる

- ・ 安全性: 医師や処方医師の指示による使用目的ではないため、OTC 医薬品は医療用医薬品に比べて、より広範囲の安全性を考慮する必要がある。

ラベル表示: 法律により、OTC 医薬品のラベル表示は一般消費者が製品を安全かつ有効的に利用するための全ての情報を含まなければならない。

宣伝: 医療用医薬品の宣伝は FDA の権限である。一方で、OTC 医薬品の宣伝に関しては、他の消費者製品と同じく U.S. Federal Trade Commission(FTC)に権限がある。

区分: 米国では OTC 医薬品のほとんどは約 750,000 ある販売店での販売が可能である（スーパーマーケット、大型小売店、薬局など）。医療用医薬品は薬 55,000 の薬局での販売に限られている。

2. 非処方せん薬の承認プロセス

◆ 所管庁

FDA 医薬品評価研究センター (The FDA Center for Drug Evaluation and Research)

◆ 諮問委員会

OTC 医薬品諮問委員会 (The Nonprescription Drugs Advisory Committee, NDAC)

◆ NDAC 諮問委員の選出

NDAC 委員会は座長を含む 14 人の投票会員から成る。メンバーと座長は、知識豊富な権威

(内科、家族医療、臨床中毒学、臨床薬理学、薬学、歯科学の専門)の中からコミッショナーによって指名される。

Rx to OTC スイッチの新薬申請(NDA)プロセスは、同じ処方せん医薬品 (Prescription drug) の申請に対して要求されるプロセスに従っている。

(1) FDA 医薬品評価研究センターが諮問委員を召集する。

↓

(2) 非処方せん薬, OTC 医薬品製剤 Rx to OTC のスイッチの判断 :
非処方せん薬諮問委員会(NDAC) が少なくとも1つの他の治療薬分類諮問委員会と一緒に
なって、OTC 化に対する新薬申請 (NDAs) について審議し、FDA に承認について
推薦をする。

↓

(3) FDA によって承認される。

◆OTC 医薬品の審査

FDA 医薬品評価研究センターによって召集された諮問委員会が FDA に対し。承認について推薦する

◆申請者

誰でも可 (主に企業)

◆承認前のパブコメ

委員会は、審議を開始する前に、一般からのコメントを受け付ける。

◆情報開示

委員会の内容は、記録され、一般に公表される。

◆先発権

3年間 (米国連邦食品医薬品化粧品法 セクション 505 新薬)

◆OTC 医薬品の申請に必要なデータ

承認審査のポイントは、医薬品の Rx to OTC スイッチが、OTC 医薬品において、安全、かつ有効に使用されるかどうかにかかっている。そのためには、消費者が自身で正しく認識し、対応できるかどうか、特に消費者が製品ラベルの使用法、適用、警告を理解できるかなど、消費者の能力に関する考慮が必要となっている。

Rx to OTC スイッチに対する新薬申請(NDA)の基本 :

- ・ オリジナルの処方せん医薬品の安全性と有効性データ
- ・ (処方薬として使用されたときの) 副作用情報
- ・ 他の国で OTC 薬として使われていれば、その情報
- ・ 消費者の行動に関する研究データ (ラベルに関する理解度、自己選択能力、実際の使用状況) (これらのデータは常に要求される訳ではないが、この薬物が OTC になったときに安全かつ有効に使用されるかどうかを予測するのに役立つ)

◆ 処方せん薬と非処方せん薬の大きな相違点 :

非処方せん薬は、安全性と有効性の両方の視点から、強く特徴付けられること (すでに処方薬での臨床での長い使用経験があるので、それを元に有効性と安全性に重点を置いて検討することが必要である)

◆ 非処方せん薬の申請データ :

- ・ オリジナルの処方薬申請で提出された RCT 臨床試験データ
- ・ 市販後安全性データ
- ・ 報告されている参考文献
- ・ もし、OTC での適用や用量などが (その処方薬と) 異なってくる場合は、新たに有効性と安全に関する臨床試験データが必要

◆ OTC の環境下で製品が安全、かつ有効に使用されることができるかどうかについては、下記のデータが企業から提出される :

- ・ OTC 状況下でその製品の有効性と安全性に関することは、消費者に適切に把握されるものであるか? (たとえ仲介者による説明がない状況でも)
- ・ その製品が間違っ使用される可能性や、消費者が中毒になる可能性は低いと言えるか?
- ・ その製品の OTC 化は、消費者がラベルに書かれた使用法や警告に従わない場合や、不適切な自己選択をした場合に起こりえる事態より、価値のあることと言えるか
- ・ その状況は、十分に自己認識できるものであるか?
- ・ 消費者は、製品のラベルをみて、その製品を正しく選択し、使用することができるか?

これらの試験は、企業によって行われる :

- ・ ラベル理解度試験 (Label Comprehension Studies)
- ・ 自己選択試験 (Self-selection Studies)
- ・ 消費者行動 : 実際使用試験 (Consumer Behavior: Consumer Actual Use Studies)

特に、その製品が新しい適用に関して the first-in-class であつたり、新しい作用メカニズムを有していたり、特殊な配慮が必要である場合には、Advisory Committee の前に FDA

に持ち込まれる。この新薬申請プロセスは、他の多くの OTC 製品での規制プロセスとは異なったものである。たとえば、アスピリンは FDA では、OTC Drug Monograph system (1972 年策定された OTC 市場での有効成分に関する分類システム) で規制を受けている。そして、Generally Recognized As Safe and Effective (GRASE)として認められている。

◆OTC 医薬品の承認・販売制度

米国では、事前承認を受けなくても製造販売できる OTC 医薬品の基準 (モノグラフ) を作成しているが、ある医薬品成分をモノグラフにするにあたっては、公聴会を開催して議論する仕組みとなっている。その結果について利害関係者もコメントする機会が与えられ、仮許可を出した後も数年間は副作用事故などの追跡調査を行って、正式なモノグラフとなるために 10 年近い手続きを経るのが普通である

OTC 医薬品の販売経路には、1) OTC 医薬品モノグラフ (OTC Drug monographs、以下モノグラフ) に収録された情報に基づいて製造し、承認申請プロセスを経由せずに販売する
2) FDA の医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research : CDER) に新薬承認申請 (NDA) を行って承認を受けるの 2 種類がある。OTC 医薬品の大部分が 1) の経路により販売されている。

1) OTC 医薬品モノグラフに基づく販売

モノグラフは、市販薬の基準承認の根拠となるもので、OTC 医薬品として許容される有効成分、用量、剤型およびラベル表示についての情報が含まれている。モノグラフに収録された情報に従って製造された医薬品は、「一般的安全かつ有効な物質 (generally recognized as safe and effective、GRAS/GRAE)」と見なされ、FDA への承認申請を行うことなく、販売することが可能である。モノグラフは、CDER 内の市販薬規則策定部門 (Division of Nonprescription Regulation Development : DNRD) によって管理されている。新規に追加される有効成分やラベルの情報など、必要に応じてモノグラフは随時更新されることになっている。現在米国市場には、30 万種類以上の OTC 医薬品が流通しており、治療クラスは 80 以上に及ぶ。モノグラフは、各治療クラスごとに作成され、暫定版および最終版のモノグラフが連邦官報 (Federal Register) に発表される。モノグラフの多くは連邦規則 (Code of Federal Regulation : CFR) 第 21 条 (21 CFR) のセクション 300 に含まれている。

2) NDA プロセスによる販売

NDA は、CDER 内部の市販薬臨床評価部門 (Division of Nonprescription Clinical Evaluation : DNCE) が審査する。NDA プロセスは、モノグラフに収録されていない新規の医薬品や、処方箋医薬品からの OTC 医薬品への変更申請などに利用され、申請にはフォーム FDA356h を利用する。NDA において、提出すべきデータ (臨床試験等) は、各 OTC 医薬品によって異なっている。

◆小児用安全包装 (チャイルド・レジスタント包装)

チャイルド・レジスタント (C-R) 包装 (特別包装ともいわれる) は、危害が加わる可能性のある物質 (医療用または OTC 医薬品、農薬、家庭用化学製品など) を子供が飲み込むことによる毒性のリスクを減らすために使用される。U.S. Consumer Product Safety Commission(CPSC)は、1972 年から施行されている Poison Prevention Packaging Act1(PPPA)に基づいて C-R 包装を管理している。

主な対象薬物

アセトアミノフェン、アスピリン、ジフェンヒドラミン、イブプロフェン、鉄を含む医薬品または栄養補助食品、イミダゾリン、サリチル酸メチル、ナプロキセン、スイッチ OTC 医薬品

◆OTC 医薬品ラベル表示

OTC 医薬品のラベル表示は、消費者との主要な情報伝達手段である。OTC Drug Facts の標準化されたフォーマットに従って、健康や安全性に関する、重要な情報の提供を促進し、短い時間の中で効果的な医薬品の比較を可能とし、消費者が最も適した製品を選択するための助けになる。Drug Facts のルールには、最小の文字サイズフォーマット、注意の分類方法やリストの仕方など、とても細かい条件がある。基準のアウトラインを次のページに示した。

規制より、ラベル表示は、理解力の低い者も含んだ、購入し、使用する状況にある一般個人が読め、理解できる言葉で表示しなければならないとされている。これらのラベルは直接消費者を対象としているため、NDA スポンサーと FDA はいつ、どのように注意喚起するかについて細心の注意を払っている。消費者に補助的な情報を提供するために、製品の包装には追加のラベルが添付されている場合もある。このような情報も FDA により検討、確認がされている。

WHAT'S ON THE NEW LABEL

All nonprescription, over-the-counter (OTC) medicine labels have detailed usage and warning information so consumers can properly choose and use the products.

Below is an example of what the new OTC medicine label looks like.

ACTIVE INGREDIENT

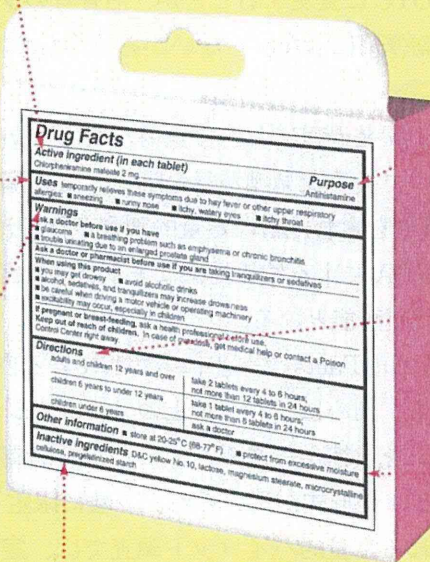
Therapeutic substance in product; amount of active ingredient per unit

USES

Symptoms or diseases the product will treat or prevent

WARNINGS

When not to use the product; conditions that may require advice from a doctor before taking the product; possible interactions or side effects; when to stop taking the product and when to contact a doctor; if you are pregnant or breastfeeding, seek guidance from a health care professional; keep product out of children's reach



PURPOSE

Product action or category (such as an anti-histamine, antacid, or cough suppressant)

DIRECTIONS

Specific age categories, how much to take, how to take, and how often and how long to take

OTHER INFORMATION

How to store the product properly and required information about certain ingredients (such as the amount of calcium, potassium, or sodium the product contains)

INACTIVE INGREDIENTS

Substances such as colors or flavors

The new Drug Facts labeling requirements do not apply to dietary supplements, which are regulated as food products, and are labeled with a Supplement Facts panel.

(Consumer Healthcare Products Association, Regulatory and Scientific Affairs Committee Subcommittee on Advisory Committee Processes, Briefing Information on the Rx-to-OTC Switch Process より)

◆消費者行動調査

スイッチ OTC のユニークな側面は、医薬品が OTC となった際に、消費者がどのように製品を使用するかを理解しておくことである。特に、その過程に学問的な手段が含まれていない場合である。OTC 医薬品に関する消費者行動を評価するために使われる 3 つのツールがある。ラベルの理解力、自主的選択、使用調査である。これらの調査は消費者の OTC ラベルの理解能力、その商品を使用すべきか、または使用すべきでないかの適切な判断ができるか、現実の“OTC 環境”において正しく薬を使用できるか、について評価する。これらのデータは、医療用から OTC に変更することが、消費者のラベルの理解不足や間違った医薬品の使用により重要な副作用につながらないかを補うものである。

A. ラベル理解度調査

ラベル理解度調査はラベルの開発過程において重要な要素であり、ラベル上の重要なメッセージの消費者理解度について貴重な見識が得られる。この調査は通常、定性的インタビューから始まり、100 程の質問を含む綿密な定量的調査が行われ、これらの過程が繰り返される。この繰り返し学習と FDA による情報提供により、消費者との使用、自主的選択調査の先に先立ったラベルの最適化が可能となる。

ラベル理解度調査は、OTC Drug Facts ラベルに書かれている内容を、消費者が理解していることを示すために行われる。初めに、ラベル上のメッセージを明確にし、分かりにくい箇所の特長、言葉やデザインを候補から選ぶといった、質的調査を行う。フォーカスグループまたは一対一のインタビュー形式が用いられ、少数に限定して行われる (n=20-40)。より多くの人を対象に行われる定量的パイロット調査では、定性的学習過程を経て開発された、ラベルの候補について調査を行う。最後に行われる定量的で“厳密な”調査の目的は、パイロット調査の結果を確かめることで、消費者を代表する、一般化された大規模サンプルを対象に行う。これらの調査のサイズは統計的考察を基に決められる。

これらの調査は、消費者のラベル表示を理解する能力を調べ、ラベル上の情報を、あらゆる層や医療的な特徴など、“シナリオ”の違う仮説の個人に適応できるかを調べるのに効果的である。この調査を行うには、Drug Facts ラベルに記載されている内容を繰り返すことを要求するよりも、高度な知識を必要とする。ラベル理解度調査のデータは、消費者の理解度の指標となるが、メッセージを思い出す力 (包装での再確認)、自己選択 (回答者は目標母集団の代表とはならず、実際の購買状況にない)、長期の使用などに関するデータは得られない。つまり、ラベル理解度調査では、消費者が製品をどのように使用するかを推測することは不可能である。これらの疑問については、後で論じられる自己選択、実用調査の部分で取り上げる。

B. 自己選択調査

適切な自己選択の評価は、医療用から OTC 医薬品へのスイッチ化の評価において不可欠な部分である。消費者の製品の使用を導く、ヘルスケア仲介者のいる医療用医薬品とは異なり、OTC 医薬品である場合、消費者は自分自身で判断することができる。自己選択調査は、

消費者がラベル上の情報をそれぞれのシチュエーションに適用し、製品を使用すべきかすべきでないかについて正しく判断できるかに関する情報を得るために行う。この調査は一般的に、新しい適応症や対象集団のある医薬品や、その OTC 医薬品を使用すべきでない特定の集団（糖尿病や喘息など）がある場合に行われる。

C. 消費者行動：消費者使用調査

消費者使用調査は、医療用医薬品から OTC 医薬品へのスイッチ化の妥当性を判断する上での、全体的な消費者行動に関するデータの中でも重要な要素である。消費者使用調査の目的は、市場に出す包装を用いて“現実世界“での製品の使用を想定することである。

消費者使用調査は以下の点について評価する：

- 1) 製品のラベル表示に基づくコンプライアンスやアドヒアランス
- 2) ラベルの指示により使用の中止や選択の拒否を判断できる力
- 3) 消費者が使用する際の安全性

消費者使用調査では、医薬品が OTC となった際に安全かつ有効的に使用されるかを予測するための重要なデータを得ることができる。

消費者調査の実施は以下に示す要件において必要とされる：

- OTC 医薬品の適応症追加
- OTC 医薬品の用法追加
- OTC 医薬品の注意事項追加
- OTC 医薬品の医療的フォローアップの推奨
- 自己選択や選択の除外に関する懸念

◆ 処方せん薬と OTC 医薬品に求められる条件

Table 1: The Switch Considerations List

Considerations for Rx-to-Nonprescription Switch * <i>Derived from Selected Post-2002 First-in-Class Switches, FDA 1990 and 1998 Switch Principles and an Analysis of Naloxone as a Switch for Novel Conditions of Use</i>	
Overarching Consideration:	
1.	Because of the nature of the active ingredient or its formulation, does the drug application for the switch candidate need all or some of the following components?
Rx Fundamentals	
Safety	
2.	Has the Rx product been on the market for a sufficient time and extent to enable full characterization of the drug's safety profile, including: <ol style="list-style-type: none"> a) Margin of safety; b) Safety across the drug's therapeutic range and at high doses; c) Potential masking of serious disease by short or long term use; d) Potential for genotoxicity, tumorigenicity, and fetal and developmental toxicity; e) Any known special toxicity with discontinuation of therapy; f) Drug-drug interactions; g) Safety in special populations (e.g., women of child-bearing age, children, elderly) h) Other special conditions or toxicity in its class that may be associated with the acute, chronic or chronic intermittent use;
3.	Can the condition be adequately self-diagnosed, or is there a need for physician diagnosis? <ol style="list-style-type: none"> a) To what extent is misdiagnosis associated with current Rx practices relating to the intended OTC use of the product?
Efficacy	
4.	Is the minimally effective dose known?
5.	Are there efficacy studies needed to support the intended OTC use of the switch candidate?
Rx Use Pattern	
6.	What are the patterns of diagnosing, prescribing and patient use in the Rx setting related to OTC intended use?
OTCness	
General	
7.	Are the studies supporting OTCness generalizable to the intended OTC target population?
Human Factors Studies	
8.	Are human factors studies needed to determine if laypersons can properly prepare or use the product (e.g., syringe; monitoring meter, etc.) based upon the directions?
Label Comprehension:	
9.	Would all important information necessary for effective and safe use of OTC product be able to be contained in the nonprescription Drug Facts Label?
10.	Do consumers understand key communication objectives of the label, relating to directions of use, contraindications, in-use warnings and precautions?
11.	Do consumers show they would be likely to be able to assess and take action on the treatment effect (e.g., take appropriate action if the drug is not working, serious side effects emerge, or self-monitoring is needed)?
12.	Would a consumer leaflet be needed for nonprescription drug use?
Actual Use:	
13.	Do consumers demonstrate successful self-selection and de-selection of the product under conditions (or simulated conditions) of actual use?
14.	Does the pattern of actual use support that the label can be successfully used in practice? That is, does the pattern of use show that consumers will likely: <ol style="list-style-type: none"> a) Know when they should see a physician before using the product and once they have begun using the product. b) Use the drug on an acute or chronic basis for conditions other than that intended by labeling; c) Use the correct dosage for the period of time specified in the label; d) Evaluate response(s) to treatment and successfully monitor progress with therapy, including identifying serious adverse events symptomatically or, for example, with periodic lab tests; e) Or other actions, as specific to the switch candidate.
Overall	
15.	Do the benefits of OTC availability outweigh the risks?
Regulatory Considerations	
16.	Would a clinically meaningful difference exist between the Rx product and the proposed OTC product so that the Rx product(s) would remain on the market after OTC switch (e.g., difference in dosage form)?

*SOURCES: (1) Soller RW, Chan PV, Shaheen C. OTC considerations for expanding access to nonprescription medicines: A critical synthesis of questions from the Food and Drug Administration to its advisory committees on Rx-to-OTC switch. *SelfCare*. 2011;2(3):117-138. Reprinted with permission of *SelfCare*. (2) Soller RW, Shaheen C. *SelfCare*. 2012;3(6):121-137

◆ FDAにおけるスイッチ OTC 化を考慮するときの基準

Issues to consider and address by pharmaceutical entrepreneurs when filing an Rx-to-OTC switch application (based on CHPA 2000)

Fulfillment of regulatory switch criteria: toxicology, clinical pharmacology and epidemiology

1. Potential safety issues:

- toxicity:
 - carcinogenicity
 - reproductive toxicity
 - side effects
- therapeutic hazards:
 - misdiagnosis (self-selection, self-diagnosis)
 - treatment failure (delayed professional treatment)
 - incorrect use (long-term self-monitoring, overdose, misuse)
 - drug interactions

2. Potential effectiveness issues, based on nature/severity of condition:

- choice of dose, dose interval, age restrictions, etc.

3. Ability of label to convey core communication objectives

4. Benefit/Risk assessment

Switch principles elaborated by Robert DeLap, MD and Director of the Office of Drug Evaluation V, at the 1998 CHPA Research and Scientific Development Conference (from Soller, R, Drug Information Journal 36,309–318.2002)

DeLap's "Switch Principles"

Fundamentals:

1. Can the condition be adequately self-diagnosed?
2. Can the condition be successfully self-treated?

Points to consider:

1. Is there a need for physician evaluation of the condition?
2. What is the nature and severity of adverse effects of consumer misdiagnosis and delay in correct diagnosis?
3. Regarding effective product use, what is the nature of consumer understanding of product use?
4. What is the consumer understanding of the expected benefit?
5. Does the consumer have the ability to assess treatment effect?

Safe product use:

1. What is the consumer understanding of product directions for safe use?
 2. What is the consumer understanding of what to do if the product isn't working?
 3. What is the consumer ability to identify adverse effects and the consumer ability to determine when adverse events may require professional care?
 4. What is the consumer expectation of safety?
-

◆ 米国における OTC 医薬品へのスイッチ化の状況

Table 1: Switch Submissions Reviewed by NDAC*: 1993-2011

Switch Ingredient	Indication	Brand	AC M/Yr ^{**}	Comment
Approvals Requiring One NDAC Meeting				
Naproxen	Pain	Aleve	06/93	2nd in class^^
Ketoconazole	Dandruff	Nizoral	02/94	1st in class
Famotidine	Heartburn	PepcidAC	07/94	1st in class
Ibuprofen	Pediatric fever, pain	Advil	03/95	Product line extension
Ranitidine	Heartburn	Zantac	07/95	3rd in class^^
Ketoprofen	Pain	Orudis	07/95	3rd in class
Nicotine	Nicotine Replacement Therapy	Nicorette	09/95	1st in class
Nizatidine	Heartburn	Axid	09/95	3rd in class
Triclosan	Gingivitis	Total	02/96	1st in class
Nicotine (dermal)	Smoking cessation	Nicotrol, Nicoderm	09/96	2nd and 3rd in class (n=2)
Cromolyn sodium	Allergy prevention	Nasal crom	10/96	1st in class
Minoxidil	Hair regrowth	Rogaine ES	07/97	Product line extension
Loratadine	Allergies	Claritin	05/01	1st in class: non-sedating antihistamines (n=3)^^^
Loratadine/PSE		Claritin D		
Cetirizine		Zyrtec		
Fexofenadine		Allegra		
Fexofenadine/PSE	Allegra D			
Loratadine	Hives	Claritin	04/02	New indication for prior switch
Levonorgestrel	Emergency Contraception	Plan B	12/03	1st in class
Orlistat	Weight loss	Alli	1/06	1st in class
Approvals Requiring More than One NDAC Meeting				
Cimetidine	Heartburn	Tagamet	09/93	2nd in class***
			07/94	
Minoxidil	Hair regrowth	Rogaine	03/95	1st in class
			07/94	
Omeprazole	Frequent heartburn	Prilosec	11/95	1st in class
			10/00	
			01/06	
Not Approved				
Acyclovir	Cold sores (herpes)	Zovirax	05/94	1st in class
			01/95	
Cholestyramine	Lipid lowering	Questran	09/95	1st in class (bile acid sequestrant)
			05/97	
Dex-ibuprofen	Pain, fever	(no name)	10/96	4th in class^^
Cyclobenzaprine	Muscle relaxant	Flexeril	07/99	1st in class
Lovastatin	Lipid lowering	Mevacor	07/00	1st in class (statin)
Pravastatin		Pravachol	01/05	
			12/07	

* "Switch" broadly defined, see Results; NDAC, FDA's Nonprescription Drug Advisory Committee; list derived from NDAC meeting list provided by Consumer Healthcare Products Association

** AC Mo/Yr: month and year of the NDAC meeting

*** Although cimetidine was the ground breaker for H2 antagonists, it technically is a 2nd in class switch due its 1995 approval date being 2 months after that of famotidine.

^^ Naproxen, 2nd in class post 1984 ibuprofen switch; ketoprofen, 3rd in class; Dex-ibuprofen 4th in class

^^^ Switch submission by Blue Cross of California by Citizen Petition

D. 考察

医薬品には各国とも処方せん薬と非処方せん薬があった。今回調査した国のうち、非処方せん薬の販売がユニークであったのは米国で、日本も含めて米国以外の国では、非処方せん薬は、薬局でなければ売れないものと一般の小売店でも売れるものとの細分化され、薬剤師でなければ売れないという限定が設けられている場合が多かった。しかし、米国では非処方せん薬は全て一般の小売店で販売可能であった。米国で消費者が正しく使用していくことができるかを消費者行動調査により確認することが求められているのは、専門家が関与せずに販売可能であることが影響していると考えられた。消費者行動調査として具体的に求められていたのは、①ラベル理解度試験 (Label Comprehension Studies)、②自己選択試験 (Self-selection Studies)、③消費者行動：実際使用試験 (Consumer Behavior: Consumer Actual Use Studies) などである。他の国ではこうした調査を必ずしも求めているもの、生活者が正しく使えるか（用量、使用期間、乱用など）や間接的なリスク（誤診、診断の遅れ）について十分に検討できる情報があること、リスク最小化が講じられていることなどを検討することになっており、そのための根拠の創出には米国と同様の試験も必要になると考えられる。

承認のプロセスでは、申請は必ずしも製造販売企業からだけでなく誰でも行える場合が多く、保健省等の大臣の諮問会議で検討され、最終結論に至る前にパブコメを求める点を共通としていた。これまで日本においてスイッチ化のスキームとして、医薬関係の学会からの提案を一般用医薬品部会で議論し承認するという仕組みがあるが、諸外国の仕組みに近いものであるが、日本の場合は最終的には製薬企業が製造販売承認申請し再度審議を経る必要があるという点で諸外国とは異なっていた。その際、重要な点はパブコメを求め、利害関係者にも発言の機会がある点である。一方、届出承認については諸外国でも日本の承認基準の仕組みに近い制度を持っていたが、その基準に収載する段階の議論でも、その結果について利害関係者もコメントする機会が与えられ、仮許可を出した後も数年間は副作用事故などの追跡調査を行って、正式な基準となるには10年近くかかると言われており、慎重に市販後の状況が監視されていることが分かった。市販後調査の仕組みは今回十分な情報が得られておらず今後の課題である。

E. 結論

非処方せん薬は生活者（消費者）が自ら使用することから、安全を確保するために消費者行動調査などを行い、生活者が正しく使えるか（用量、使用期間、乱用など）や間接的なリスク（誤診、診断の遅れ）について十分に検討し、リスク最小化を講じることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働科学特別研究事業)

研究課題「一般用医薬品の地域医療における役割と国際動向に関する研究」

オーストラリア、ニュージーランド、米国、日本における一般用検査薬の制度について

研究代表者 望月眞弓 慶應義塾大学薬学部教授

研究協力者 黒澤菜穂子 北海道薬科大学教授

黒川達夫 慶應義塾大学薬学部教授

丸山順也 慶應義塾大学薬学部助教

要旨

セルフケア・セルフチェックの支援をめざして、オーストラリア、ニュージーランド、米国および日本の一般用検査薬（自己検査薬）の実態と承認プロセスについて調査した。

オーストラリアでは一般用検査薬に明確な定義はないが体外診断機器の一つである。体外診断機器はリスクに応じて 4 つのクラスに分類され、クラスによって販売承認の手続きが異なる。所管庁は保健省薬品・医薬品行政局(TGA)である。一般用検査薬はクラス 3 以下に分類される。実際に販売されている一般用検査薬には血糖値やコレステロール検査、妊娠・排卵検査、INR、尿 pH などがあった。

ニュージーランドでは一般用検査薬は体外診断機器に分類されているが、明確な定義は不明である。体外診断機器の承認および市販前審査システムは存在していない。特にクラス分類もない。市販後調査をしていく中で問題があった場合には情報提供を求めて指導をしている。販売されている検査薬の種類はオーストラリアと同じである。

米国では一般用検査薬は家庭で疾病または状態を検査するものとされている。体外診断薬は 3 つのクラスに分類され、販売承認の手続きが異なる。所管庁は FDA である。クラス I は市販前の届出の必要はなく市販後に一般管理が求められている。クラス II は市販前に届出が必要であり、クラス III は市販には承認が必要になる。両クラスとも市販後には一般管理だけでなく市販後調査を含む特別管理も行わなければならない。現在 73 もの検査項目が販売されている。また、添付文書だけでなく、FDA の HP を通じて検査薬の使用法や受診勧奨について情報提供されている。

日本では一般用検査薬は体外診断用医薬品の 3 つのクラスのうちクラス II に分類されている。所管庁は厚生労働省である。現在市販されている一般用検査薬は尿糖、妊娠、尿タンパクの検査薬である。

医薬品に比べると販売承認の制度は各国とも不明なところが多かった。いずれの国も一般用検査薬の場合は、承認は不要であるか、届出申請でよく、市販後に問題がないかを十分に監視・指導することになっていた。

A. 研究目的

セルフケア・セルフチェックの支援をめざして、オセアニア（オーストラリアおよびニュージーランド）、米国および日本の一般用検査薬（自己検査薬）の現状と承認プロセスについて調査することである。

B. 研究方法

各国の所管庁のホームページおよび文献調査を行った。また、オーストラリア、ニュージーランドについては Ms. Natalie Gauld（ニュージーランドオークランド大学）から情報提供を受けた。

C. 研究結果

1. オーストラリアにおける一般用検査薬承認システムの概要

◆一般用検査薬の定義と根拠法

オーストラリアにおいて、体外診断機器は 1989 年医薬品・医療機器法、2002 年医薬品・医療機器法により、“体外で、単独または他の診断用製品との併用で利用される試薬、キャリブレーションプレート、材料、キット、試料ホルダー、ソフトウェア、器具、装置、機器又はシステムで、製造者が病理学的検査および人体標本の検査のために体外で使用し、その検査結果が臨床診断又は臨床管理に関する意思決定を支援することを目的とするもの”として定義されている。ただし、以下のものは体外検査薬から除外される。

- ・製造、販売または IVD (in vitro diagnostics)として使用するために提示されていない一般的な実験室での使用を目的とした製品
- ・親子や親族テスト、スポーツで使用する薬物検査、アルコールや違法薬物の検出（医療用として用いる場合を除く）を含む治療的使用を目的としていない製品
- ・獣医学的目的でのみ使用される製品

一般用検査薬は体外診断機器に分類され、家庭または同様の環境下で使用され、医療提供者の監督の下で行われない体外検査機器としている。ただし、以下のものは一般用検査薬から除外される。

- ・病原体の検査、または届出伝染病の診断のために使用するもの
- ・遺伝形質を決定するもの
- ・がんや心筋梗塞など重大な疾患の検査のために使用するもの

◆所管庁

保健省薬品・医薬品行政局 Therapeutic Goods Administration (TGA)