

平成 21 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「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る
規制方策に関する研究」

(H21－特別－指定－016)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月眞弓 教授

研究分担者 慶應義塾大学薬学部 橋口正行 准教授

研究協力者 東京大学医学系研究科 久保田 潔 特任教授
千葉大学大学院薬学研究院 黒川 達夫 客員教授
社団法人 日本医師会治験促進センター
研究事業部 小林 史明 部長
社団法人 日本病院薬剤師会
社団法人 日本薬剤師会

平成22(2010)年3月

目次

1. 総括報告書	2
2. I. 海外での適応外使用情報の提供とそれに関わる法規制の現状調査(分担報告書)	7
3. 別添<1> Good Reprint Practices ガイダンス(最終版)の全訳	101
4. 別添<2> FDA ガイダンスの注釈版の全訳	108
5. 補足<A>Federal Preemption(連邦法の専占)および CBE(Changes Being Effected) Supplement	129
6. 補足医薬品の DTC(Direct to Consumer) 広告に関する FDA の規制の経緯と現状	138
7. II. 国内における医療機関、企業等における適応外使用の情報提供に関する実態調査	152
8. III. 製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供の整理	197
9. Appendix	
Appendix 1.....薬剤師用アンケート	
Appendix 2.....医師用アンケート	
Appendix 3.....プラメドアンケート	
Appendix 4.....薬事情報センター用アンケート	
Appendix 5.....製薬企業用アンケート	

平成 21 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

総括報告書

研究課題「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」

(H21-特別-指定-016)

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月眞弓 教授

研究要旨

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることを目的に、海外での適応外使用 (off-label use) の情報提供とそれに関わる法規制の調査ならびに国内における適応外使用に関する学術情報提供の実態について調査し、製薬企業による医療機関への適応外使用情報提供案について整理した。

海外は、主として米国 FDA の Web サイトを中心に利用して適応外使用の現状及び規則を調査した。また、国内における適応外使用に関する学術情報提供の実態は、300 床以上の病院薬剤部・医師、都道府県の薬事情報センター、製薬企業「くすり相談」部門へのアンケート調査により行った。また、診療所・クリニック医師および中小規模の病院医師（主に 300 床未満）に対しても、インターネットによるアンケート調査を実施した。

米国 FDA の Web サイト調査結果により、米国での適応外使用の現状ならびに情報提供に関する FDA の製薬産業へのガイダンス” Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices” (最終版、2009 年 1 月発行 <http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>) の情報を得ることができた。そのガイダンスでは、「適切な医学ジャーナルからの記事であること」、「論文は要約されたり、アンダーラインやマーカーなどで強調されたものでないこと」、「使用の際は未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付等」などの 8 項目を遵守すれば、off-label use に関する情報の配布を違法とするものではない」としていることがわかった。また、薬剤部、医師へのアンケート調査では、ほとんどが適応外使用または問合せの経験があり、適応外使用の内容は主に「国内販売されている医薬品の承認外の使用」、「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」であった。情報の入手方法は主に「MR・学術部」、「文献、書籍の検索」、「学会・研究会」であったが、薬剤部に比べ医師では「MR・学術部」への情報依存度は低かった。現在、日本では製薬企業の適応外使用情報の提供はプロモーション活動につながることから禁止されているが、MR からの積極的な情報提供も少ないが存在した。一方、非プロモーションとして、ある一定条件下では適応外使用情報を提供していることも明らかとなった。これらのアンケート調査結果と FDA のガイダンスを参考に、本邦での製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供案を作成した。製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめた。

研究総括

A. 研究目的

医師等が、個々の患者の治療に当たって最適な医薬品投与を行うために活用する医薬品情報については、その主な情報源として、医師・薬剤師が自ら収集する情報以外に、製薬企業等が行う情報提供が考えられる。しかしながら、主として製薬企業が行う情報提供の場合には、製薬企業による学術情報の伝達を装った事実上の宣伝活動があるとの指摘がなされている。このため、不適切な情報に基づく不必要な適応外使用の助長等により、健康被害の発生等、患者に不利益をもたらす事例が懸念されており、実際に、過去にフィブリノゲンを用いたフィブリン糊の使用など、社会的に注目されるC型肝炎ウイルス感染拡大などの事例も発生しているところである。

また、医師等が自らの判断により行う医薬品・医療機器の適応外使用については、薬事法により規制されておらず、患者により良い医療を提供するために、関連文献や学会発表などを参考にしつつ、医師等の責任の下に適応外使用が行われている。この場合医師等は、製薬企業に対して、当該製品関連の情報として、適応外使用に関する情報提供を求める場合もあり、そのような場合は、国内で有効性・安全性が確認されていないことを踏まえ、当該製品の使用を助長することなく、科学的にも明確で且つ公平な情報提供が確保される必要がある。

米国では、このような製薬企業が行う学術情報提供について、2009年1月にFDAから、適応外使用情報のプロモーション活動への規制に関する新しいガイドラインが公表され、医学雑誌記事を用いた情報提供

の取扱いが示されたところである。

我が国においても、企業における医師等への適切な学術情報提供のために必要な国内での規制方策を検討する必要がある。このため、本研究は、国内外における製薬企業による医療従事者への適応外使用に関する学術情報提供の実態調査、法規制等について調査及び分析を行い、適応外使用に関する学術情報の適切な提供について検討を行うとともに、これらのあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることを目的とするものである。

B. 研究協力者

東京大学医学系研究科 久保田潔 特任教授、千葉大学大学院薬学研究院 黒川達夫 客員教授、社団法人日本医師会 治験促進センター研究事業部 小林史明 部長、社団法人 日本病院薬剤師会、社団法人 日本薬剤師会、日本製薬工業協会

C. 研究方法

本研究は、下記の3項目から構成される(研究方法の詳細は報告書を参照)。

I. 海外での適応外使用情報の提供とそれに関わる法規制の現状調査(担当:望月眞弓)

本調査は、株式会社メディカルパースペクティブに調査委託を行なった。調査方法は、Webサイトを中心に利用して、主として米国での適応外使用の現状及び規則を米国FDAのWebサイトより調査した。

II. 国内における適応外使用の情報提供に関する医療機関・企業等に対する実態調査(担当:望月眞弓、橋口正行)

国内における適正使用のための学術情報提供の実態調査は、300床以上の病院薬剤部・医師、都道府県の薬事情報センター、製薬企業「くすり相談」部門へのアンケート調査により行った。また、診療所・クリニック医師ならび中小規模の病院医師（主に300床未満）を対象とした、インターネット調査も行った。

Ⅲ. 製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供の整理（担当：望月眞弓、橋口正行）

総括検討会において製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供の基準ならびに提供情報のレベルを検討し、適応外使用情報提供案を表に整理した。

なお、本研究において『適応外使用』に該当する場合として、①国内販売されている医薬品の承認外の効能での使用、②国内販売されている医薬品の承認外の用法・用量での使用、③国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品の使用、④海外でしか承認がない医薬品の使用、⑤院内製剤として調製して使用、⑥禁忌等で使用が制限されている患者（小児、妊婦・産婦・授乳婦も含む）への使用などとした。ただし、ここでの『適応外使用』は医学研究を目的とした場合を除外した。

D. 研究結果・考察

「Ⅰ. 海外での適応外使用情報の提供とそれに関わる法規制の現状調査」では、主として米国FDAのWebサイトを中心に利用して適応外使用の現状及び規則を調査した結果、米国での適応外使用の現状ならびに情報提供に関するFDAの製薬産業へのガイダンス” Good Reprint Practices for the

Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices”（最終版、2009年1月発行 <http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>）の情報を得た。このガイダンスでは、FDAは「適切な医学ジャーナルからの記事であること（独立した専門家による原稿審査、および著者の利害関係の公開がなされており、製薬企業の意向で作成されたものでないこと）」、「学術的に健全で、十分に管理された研究について記述されていること」、「論文は間違いや誤解を招くようなものではなく、また、著者もしくはジャーナル側が撤回したものや、FDAが過去に誤りを指摘したものでないこと」、「国民の健康に著しいリスクをもたらすようなものでないこと」、「論文は要約されたり、アンダーラインやマーカーなどで強調されたものでないこと」、「使用の際は未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付し、その使用における安全性に関する情報を提供し、著者の利害関係について公開すること」、「現在承認されている添付文書を同封すること」、「この資料を販促資材と一緒に配布しないこと」を遵守すれば、off-label useに関する情報の配布を違法とするものではないとしていた。このようにFDAは製薬企業に対する適応外使用情報提供の条件を設けていた。さらに、医薬品の安全性および有効性を評価するのはFDAであるが、その医薬品がメディケアの加入者に妥当かつ必要な医薬品であるかどうかを判断するのはCMS（メディケア・メディケイド・サービスセンター）であり、たと

え FDA が承認していない適応症 (off-label) でも、もし権威のあるコンペンディア (医薬品処方指針) や認定されたジャーナルに有用性が記載されていれば (すなわち、” medically accepted indication” であれば)、CMS は償還を決定できる。このように米国政府は CMS により広い権限を与えていることがわかった。

「Ⅱ. 国内における適応外使用の情報提供に関する医療機関・企業等に対する実態調査」では、薬剤部での医師からの適応外使用情報の問合せの経験、医師の適応外使用の経験の有無は、約 9 割の薬剤部、7~8 割の医師で経験があった。このように薬剤部、医師のほとんどが適応外使用または問合せの経験があり、内容は主に「国内販売されている医薬品の承認外の使用」、「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」であった。その情報の入手方法は主に「MR・学術部」、「文献、書籍の検索」、「学会・研究会」であったが、薬剤部(62%)に比べ医師 (12%) では「MR・学術部」への情報依存度は低かった。現在、日本では製薬企業の適応外使用情報の提供はプロモーション活動につながることから禁止されているが、MR からの積極的な情報提供も少ないが存在した。製薬企業での「適応外使用」情報に関する問合せは、企業間で件数のバラツキはあったが全社とも経験を有していた。情報提供の考え方は、「一切提供しない」と回答した 1 社を除き、他のすべての企業は「一定の条件下で提供する」と回答していた。医師、薬剤部でのアンケート調査結果と合わせて考えると、非プロモーションとして、ある一定条件下では適応外使用情報を提供していることも明らかとな

った。薬事情報センターへの問合せは、薬剤師が最も多く、内容は医師、薬局での調査を同様に主に「国内販売されている医薬品の承認外の使用」であり、適応外使用情報の入手先として薬剤師は薬事情報センターも利用使用していることが明らかとなった。

「Ⅲ. 製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供の整理」では、米国 FDA の製薬産業へのガイダンスと国内のアンケート調査結果を参考にして、本邦での製薬企業からの医療機関に適応外使用情報を提供する際の指針案を作成した。情報提供は、efficacy 情報と safety 情報に分け、「off-label use」については、Indication、Dose、Special Population、「off-license use」については、Indication、Dose/Dosage Form、Special Population として、望ましい企業からの情報提供の基準を A、B、C のランク付けして、表に整理した。またそれらの提供する情報のレベルについても記載した。

E. 結論

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることができた。今後、本邦での適応外使用に関する情報提供の際の指針として、製薬企業にこの表を活用してもらい、医療機関においてこの表の有用性を評価する必要がある。これはいつの時代でもベストのものとして固定されるべきではなく、医療環境、情報環境や国民ニーズ等の変化に応じ適宜見直し等を行い、常に患者・国民の利益に最も適した医薬品関連提供の道しるべとしていただくことを

希望する。



平成 21 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
分担研究報告書

I. 海外での適応外使用情報の提供とそれに関わる法規制の現状調査

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月 眞弓 教授

研究要旨

医薬品の適応外使用 (off-label use) は医師の裁量のもとに行うことができるが、その責任の所在も処方医 (prescriber) にある。実際に行っている医師の大半は、基本的には患者側に立って、他に代替法がない治療上の必要性に迫られ、リスクとベネフィットを勘案しつつ、患者にリスクに関する情報を提供して同意を得て (あるいは患者からの要望によって) 処方を行っているのが現状と思われる。しかし、有効性や安全性に関する科学的エビデンスが乏しいまま使用されるケースが大半であり、万一 off-label use によると思われる有害事象が発生した場合でも、報告が義務づけられていないため、この情報が埋もれてしまい、他の医療従事者や消費者に伝わりにくいという問題もある。また、保険償還の問題もある。日本においては off-label use は保険診療外であるが、米国においても CMS (メディケア・メディケイド・サービスセンター) による保険償還の判断は必ずしも確定的なものではない。すなわち、米国では権威のあるコンペンディアや認定されたジャーナルに有用性が記載されていれば ("medically accepted indication" であれば)、CMS (メディケア・メディケイド・サービスセンター) が保険償還を決定することがあるものの、必ずしも償還が保障されているわけではない。このように医薬品の off-label use はさまざまな問題を孕んでいるが、現在の実際臨床において、必要不可欠であることもまた事実である。前述のような諸問題に加え、米国においては近年、off-label use に関する法的環境の劇的変化というさらなる大問題が発生している。2009 年 5 月にオバマ大統領の署名によって成立した "Fraud Enforcement and Recovery Act" (FERA) 「不正制裁および損害回復法」により、医薬品企業の違法な off-label プロモーション、および、それによる公費の不正請求をさらに厳しく取り締まる環境が整ってきたといえよう。このプロモーション違反の摘発はほとんどのケースで医薬品企業の内部告発者によって明らかにされたものであり、医薬品企業がさまざまな手法を用いて off-label プロモーションを実施している実態が明らかにされるとともに、途方もなく高額な罰金が課せられる事態を引き起こしている。また、医学論文のゴーストライティングによる論文操作 (ネガティブ情報の隠蔽等) という科学的非行も問題となっている。米国の保健福祉省 (Health and Human Services: HHS) と司法省 (Department of Justice: DOJ) は一丸となって医療保険の不正請求 (詐欺) を監視し、違反が発覚した場合は容赦なく摘発して提訴、制裁を執行する方針を打ち出しており、医薬品企業は企業倫理・法令順守 (コンプライアンス) の基本姿勢を根本から見直すべき事態に直面している。

本稿では、米国における off-label use の現状と問題点に焦点を当て、off-label use に対する FDA の見解とアクションについてその歴史的背景も含めて概説するとともに、これらを総合的に理解する上で必要な米国の税制、保険償還制度、関連法等について報告した。

A. 研究目的

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることを目的に、海外での適応外使用 (off-label use) の情報提供とそれに関わる法規制を調査する。

B. 研究方法

本調査は、株式会社メディカルパースペクティブに調査委託を行なった。調査方法は、Web サイトを中心に利用して、主として米国での適応外使用の現状及び規則を米国 FDA の Web サイトより調査した。

本稿の統一用語一覧

一般的に用いられている用語	本稿での統一用語
欧州、EU、ヨーロッパ	EU
適応外使用、off-label use	本文中はすべてoff-label useに統一
薬剤	医薬品
製品名、商品名	販売名
一般名(販売名、メーカー名)	米国内で販売されている医薬品についての記載箇所ではメーカー名以外はすべて英文表記
病院の薬局	病院薬剤部
調剤薬局、開業薬局	市中薬局
院内製剤、薬局製剤	薬局製剤
改定、改訂	「改定」= 一度決めたものを定め直す場合 (例: 法令、規約、運賃、給与など) 「改訂」= 内容に手を加えて改める場合 (例: 書籍などの改訂版)

C. 研究結果

I. 米国における医薬品の適応外使用の現状

1. 適応外使用 (off-label use) とは
2. Off-label use に関する問題点
3. 米国において off-label use の頻度の高い診療域とその例
 - 1) 小児科における off-label use
 - 2) 産科領域における off-label use
 - 3) がん領域における off-label use
 - 4) 精神神経科における off-label use
 - 5) 稀少疾患における off-label use
4. 治験薬 (未承認薬) へのアクセス: Compassionate use と Expanded access

1. 適応外使用 (off-label use) とは

すでに承認された医薬品のラベルに記載された事項以外の (すなわち、FDA に承認されていない) 治療目的および方法による使用すべてを off-label use という。また、特定の目的を持って病院薬剤部や市中薬局で製剤された医薬品も、FDA 承認プロセスを経していないので off-label に相当する。

タイプとして下記のようなものがある。

- ① Indication: 表示ラベルの「適応症 (効能・効果)」欄に記載されていない疾患・症状に対して使用
- ② Dose: 表示ラベルの「用法・用量」欄に記載されている用法・用量を逸脱して使用
- ③ Age: 表示ラベルに記載されている年齢以外の患者に対して使用 (すなわち、「成人」とされているのに、小児に使用するなど)
- ④ Compounded preparations: 薬局製剤・院内製剤*

(*本文中は院内製剤も含めて、すべて「薬局製剤」に統一)

製薬企業が off-label use について販売促進するのは違法であり、FDA や法による厳格な規制があるが、医師の医療行為については FDA 審査の対象外であり、医師が医学的に適切であると考え、患者の同意が得られた場合は、基本的にいかなる目的用途にも処方可能である。

2. Off-label use に関する問題点

海外では承認されているのに、日本では未承認の適応症などで、現在、その医薬品以外に有用性の高い医薬品がない場合、医師が必要と認め、患者が同意をすれば、医師個人の名前のもとにその医薬品を個人輸入して処方することができる。これは他に治療法がないと診断された患者に生きる希望を与えるが、実際には、このような off-label use にはさまざまな問題点がある。

- 安全性に関するデータが不十分
- 有効性の裏づけデータが不十分

- 保険償還がなされない可能性(米国では CMS*が審査)

*CMS: Centers for Medicare and Medicaid Services (第 IV 章参照)

FDAは製薬企業に新たな適応症について追加申請することを推奨しているが義務付けてはおらず、それゆえ、企業側も膨大なコストと長い期間を要する適応症の追加申請を考えていない場合が多い。特に特許切れに伴いジェネリック医薬品が販売されるようになれば、先発品の売上は暴落する可能性が高く、特許期限が迫っているような中で利益を見込めないものに余分な費用と労力をかけて追加申請することは製薬企業にとって困難である。小児や妊婦においては別の理由、すなわち、潜在的なリスクを負わせるような臨床試験に参加させたくないという患者側および製薬企業双方の理由から、また、罹患人口の少ない稀少疾患についても、製薬企業に追加申請を期待するのは、特別なインセンティブのない現状のままでは困難であろう。したがって実際の医療現場で、患者の視点に立って医学的見地から最適な医療を施すためには、off-label use は欠かすことのできないものであり、これによって恩恵を蒙っている患者がいることも事実である。

3. 米国において off-label use の頻度の高い診療域とその例

1) 小児科における off-label use

全医療用医薬品の約 75%において小児の使用に関する情報が不十分であるとの指摘がある (Steinbrook, 2002)。シカゴのノーザン・メモリアル病院および小児メモリアル病院で新生児に投与する非経口薬の使用について調査したところ、約 45%が off-label use で、主なものは解熱鎮痛薬、昇圧薬、および血液製剤であった (Kumar et al, 2008)。カリフォルニア州の外来診療に関する調査では 62%が off-label 処方であった (Bazzano et al, 2009)、ミシガン大学および東カロライナ大学における調査では、降圧薬の半分が off-label 処方であったが(降圧薬の種類によって大きなバラツキがあった)、男児のほうが女児よりも多く off-label 処方を受けていたと報告されている (Yoon et al, 2007)。このほかに喘息、気管支感染症、鼻炎、副鼻腔炎などの治療において off-label use の頻度が高い。

● 新生児における off-label use 例: bevacizumab と fenoldopam

新生児で試験された医薬品はほとんどないが、特に未熟児で生まれたような場合は治療薬が必要となる場合が多々ある。成人の抗がん剤として承認されており、また、加齢黄斑変性にしばしば off-label use されている抗体医薬 bevacizumab (販売名 Avastin®, ジェネンテック社)は血管新生阻害作用を有するモノクローナル抗体であるが、この医薬品についてカナダのマックギル大学で未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity) への使用を文献調査したところ、9 報が発表されており、そのほとんどが症例報告であった。Off-label 研究初期の典型として、用量についてはかなりの差があった。そのうちの 2 例について原因は不明であるが網膜剥離の悪化が認められた。しかし残りの症例については、今後、適正な用量設定と投与時期の確立を初期目標として無作為化試験を実施するだけの十分なデータが得られたとしている (Micieli et al, 2009)。

また、新生児集中治療室にて選択的ドパミン D1 受容体部分アゴニストである fenoldopam を利尿不全もしくは全身浮腫の 22 症例に off-label で用いた研究では、利尿不全症例において最初の 24 時間

に有意な排尿増加が認められた。電解質や血清クレアチニン値、心肺機能には何ら影響をおよぼさなかったが、血中尿素窒素(BUN)のみ有意な上昇を認めた。この結果より、著者は利尿不全乳児における fenoldopam の無作為化試験を実施すべき妥当な根拠があるとしている(Yoder and Yoder, 2009)。

● 小児における off-label use 例: linezolid

Linezolid(販売名 Zyvox®、ファイザー社)はオキサゾリジノン系合成抗菌剤で、米国ではバンコマイシン耐性腸球菌(*Enterococcus faecium*)、皮膚感染、市中肺炎(院内肺炎)に対し、12歳以上に承認されている。ファイザー社はZyvox®のoff-labelプロモーションで米国司法省に摘発されたが、特に2002~2007年の間、linezolidは12歳未満の小児にかなり広範に用いられており、主な適応はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)であった(Pakyz et al, 2009)。京都府立医科大学で小児の心臓外科手術後の縦隔炎に成功裏に用いられたとの報告もある(Kosaka et al, 2009)。投与初期はlinezolidを静脈注射にて投与し、症状の改善に伴い、病院薬剤部にて錠剤をつぶして経口投与に切り替えている。著者は同医薬品の血中濃度測定によって適切な投与量をモニターするよう推奨している。また、イタリアのチームがlinezolidを敗血症に続発する脊椎椎間板炎に用いて治療に成功している(Krzysztofciak et al, 2009)。

このほか、米国では小児の骨や関節のMRSA感染へlinezolidの使用が増加しているが、これについてはさらなる研究が必要とされている(Kaplan, 2009)。テキサス・サザンメディカルセンターの感染症専門医は小児のMRSAによる嚢胞性線維症を伴う肺疾患の悪化にlinezolidの有用性を徹底研究したところ、体内動態(PK)データは10歳以上および10歳未満で大きな差があることを認め、成人の血中濃度から予測を立てた小児の投与量は、遺伝的代謝異常をもつ小児においては妥当とはいえず、感染コントロールにはより高用量が必要と結論している(Santos et al, 2009)。Linezolidの副作用は他の抗生物質と同等であったとする報告もあるが(Saiman et al, 2003)、2007年3月、FDAはlinezolidのoff-label useで死亡が増加するとの警告を医療従事者向けに発している(<http://www.medscape.com/viewarticle/553803>)。

なお、1997年にFDAは小児領域の追加申請を奨励する目的で、もし製薬企業がFDAのリクエストによって小児対象の臨床試験を実施するならば、販売権の6ヶ月延長(すなわち、ジェネリック医薬品の導入を遅らせる)というインセンティブを与えたとした(Pediatric Exclusivity Program)。従来製薬企業が無視してきた小児領域の臨床試験をインセンティブ付与によって推奨することに賛同の意見があったものの、消費者団体は「棚からぼた餅」のような利益を製薬企業に提供したとしてFDAを非難した。このインセンティブ・プログラムは1997年より2007年まで有効とされた。なお、このプログラムに沿って実施された小児臨床試験のうち、9つの医薬品について市販後3年間の売上をもとに収益を調査したところ、パラツキはあったものの、投資に対する利益は少なく、ケースによっては投資額を回収できないものもあった(Li et al, 2007)。

In 1997, Congress authorized the US Food and Drug Administration (FDA) to grant 6-month extensions of marketing rights through the Pediatric Exclusivity Program if industry sponsors complete FDA-requested pediatric trials.

2) 産科領域における off-label use

● 妊婦における off-label use 例: misoprostol

Misoprostol の適応症はアスピリン起因性、もしくは非ステロイド消炎鎮痛薬によって生じた胃潰瘍だけであるが(下記の Cytotec®の適応症参照)、産科ではもっとも広く off-label use されている医薬品のひとつである。当初、墮胎誘発剤として用いられたため、政治的活動団体がFDAに「中絶薬」を認可させないよう活動し、この結果、製薬企業はこの適応症の申請ができなかった。

Misoprostol は子宮頸管熟化を促進し分娩を誘発させる目的、もしくは分娩後出血の止血として、米国において多数の女性に off-label で用いられたが(Wing and Gaffaney, 2006; Lokugamage et al. 2003; Hale and Zinberg, 2001)、安全性の問題も残っているため、misoprostol を子宮頸管熟化に使用することは推奨できないとする意見もある(Wing and Gaffaney, 2006)。現在の Cytotec®の適応症は下記のとおりである。

Cytotec® misoprostol tablets

INDICATIONS AND USAGE

Cytotec (misoprostol) is indicated for reducing the risk of **NSAID (nonsteroidal anti inflammatory drugs, including aspirin)-induced gastric ulcers** in patients at high risk of complications from gastric ulcer, e.g., the elderly and patients with concomitant debilitating disease, as well as patients at high risk of developing gastric ulceration, such as patients with a history of ulcer. Cytotec has not been shown to reduce the risk of duodenal ulcers in patients taking NSAIDs. **Cytotec should be taken for the duration of NSAID therapy.** Cytotec has been shown to reduce the risk of gastric ulcers in controlled studies of 3 months' duration. It had no effect, compared to placebo, on gastrointestinal pain or discomfort associated with NSAID use (Revised September 2009).

http://www.pfizer.com/files/products/uspi_cytotec.pdf

2008年5月、FDAは表示ラベルの「妊娠中および授乳中」のセクションの改訂を提案

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116902.htm>

<http://www.regulations.gov/search/Regs/home.html#docketDetail?R=FDA-2006-N-0515> (官報)

従来、FDAでは胎児に対する医薬品の危険度を分類する基準 FDA Pregnancy Category を作成して公表してきた(下記の Categories 参照)。しかし、今回の改訂案では、この分類を削除し、医療従事者向け表示ラベルで妊娠中と授乳中のセクションを分けて、その時期に使用する医薬品のリスクとベネフィットに関する情報を提供する、一貫したフォーマットにすることを提案している。

2008年に通達があったFDA Pregnancy Labeling Initiativeは、表示ラベルの妊婦のセクションのフォーマットおよび内容を改訂するよう規制変更するもので、リスクとベネフィットを別立てとし、臨床的アドバイスが目立つように記載、気づかずに服用してしまった場合のリスクに関する情報、妊婦への至適用量(妊娠に伴う体内動態/薬効発現<PK/PD>の変動、妊娠に特異的な毒性等の情報)などの改訂が含まれる。このイニシアティブには、バンダービルト大学にて4種類の抗生物質・抗菌剤の胎児安全性研究(Fetal Safety Studies:シプロフロキサシン、ドキシサイクリン、アモキシシリン、アジスロマイシン)および妊娠の周期別に降圧薬と抗生物質のPK/PD測定、ワシントン大学では妊婦におけるアモキシシリンのPK測定、ウィスコンシン大学ではシプロフロキサシン、アジスロマイシン、ゲンタマイシンについて妊婦および授乳中の女性のPK調査などが含まれている(<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/default.htm>)。

FDA Pregnancy Categories (FDA Use-in-Pregnancy Ratings)

<http://www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDACategories.htm>

- 分類 A: ヒト妊娠初期3ヶ月において、適切な対照試験で胎児への危険性が認められていないもの
- 分類 B: 動物実験では胎児への危険性は認められていないが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。もしくは、動物実験で有害事象が認められているが、ヒト妊娠初期3ヶ月の適切な対照試験では認められていないもの
- 分類 C: 動物実験では胎児に有害事象が認められているが、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。もしくは、動物実験が実施されておらず、ヒト妊婦で適切な対照試験が実施されていないもの

分類 D: 妊婦における適切な対照試験において胎児への危険性が認められているものの、治療のベネフィットが潜在的リスクを上回るもの。たとえば、致死的状态、または重篤な疾病でより安全な医薬品が使用できなかったり、もしくは効果がないような場合

分類 X: 動物およびヒトでの適切な対照試験で胎児異常・危険性が認められており、妊婦もしくは妊娠可能性のある女性には禁忌

3) がん領域における off-label use

米国 GAO (Government Accountability Office: 政府監査院) は 1991 年の調査で、抗がん剤全処方の方の約 1/3 が off-label で、半数以上の患者が治療のいずれかの段階で少なくとも 1 つの off-label 処方を受けているとの推測を発表した (Laetz and Silberman, 1991)。たとえば、paclitaxel (販売名 Taxol®, ブリストール・マイヤーズ・スクイブ社) は、卵巣がんの適応のみで承認されたが、承認された時期にはすでに乳がんの臨床試験が進行しており、これらの試験結果はすぐに医学会で発表されるので、臨床試験の外でただちに off-label 処方が普及した例である (現在は乳がんにも承認されている)。

Rituximab (販売名 Rituxan®, バイオジェン・アイデック社 & ジェネンテック社) は B 細胞表面に特異的に発現する CD20 抗原に結合するモノクローナル抗体で、CD 抗原陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に承認されたが、rituximab 処方の 75% は off-label であったと報告されている (Kocs and Fendrick, 2003)。Rituximab はまた、ウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis) や、エリテマトーデス (全身性紅斑性狼瘡) などの重篤な免疫疾患にも off-label で使用されており、その 54% に寛解が認められたとの報告がある (Sailler et al, 2008)。実際、これらの重篤な疾患に対して臨床試験を行うことは倫理性にも欠け、製薬企業側も追加申請は計画していない。

また、単独使用として承認された抗がん剤を他の抗がん剤等と併用する場合 (あるいはその逆の場合)、適応症だけでなく、投与量、投与ルート、あるいは投与期間も表示ラベルに記載された以外のものであることが多々あり、これらはすべて off-label use である。例として、carboplatin (販売名 Paraplatin®, ブリストール・マイヤーズ・スクイブ社) は、もし患者の認容性がよい場合、ラベルに記載された投与量よりも多く、あるいは承認された投与回数よりも多く処方されるのが日常化している (Levêque et al, 2008)。

前述の bevacizumab (販売名 Avastin®, ジェネンテック社) は転移性大腸がんにも単独で処方されているが、承認されているのは併用療法としてである。Trastuzumab (販売名 Herceptin®, ジェネンテック社) は paclitaxel もしくは docetaxel (販売名 Taxotere®, サノフィ・アベンティス社) との併用で転移性乳がんにも承認されたが、実際には vinorelbine (販売名 Navelbine®, Pierre Fabre 社) との併用で処方されている (Levêque et al, 2008)。

●乳がんにおける off-label use 例

乳がんの治療においても off-label がよく用いられている。メディケアや保険会社はこのような使用に対して、たとえ臨床試験で有効性が示されたとしても常に支払うわけではない。Trastuzumab は上皮増殖因子-2 受容体(HER2)に結合し、抗体依存性細胞毒性を発揮する。HER2 過剰発現の患者は乳がんの約 30%にみられ、このような患者ではがんの進行が早く、また転移しやすく、化学療法が効きにくい。

Trastuzumab は単独使用として、少なくとも一度は他のがん化学療法を受けたことのある HER2 過剰発現の転移性乳がんにも承認された。また、paclitaxel との併用で、以前にがん化学療法を受けたことのない HER2 過剰発現の転移性乳がんにも承認されている。表示ラベルには、「Herceptin®は HER2 タンパク質が過剰発現している患者のみ使用すべき」と記載されており、投与量は患者の体重によって設定される。

しかし実際には、数多くの別の方法で用いられており、肺がんへの適応が承認されている vinorelbine との併用は非常に効果が高いとされ (Mano, 2006)、奏効率 86%との報告もある (Chan, 2007)。このほか、capecitabine(販売名 Xeloda®, ロッシュ社)との併用 (Aapro et al, 2007) や、アジュバント療法においてもがん細胞に対するアポトーシス作用が期待され (Kabe and Kolesar, 2006; Mehra and Burtness, 2006; Dahabreh et al, 2008; Mariani et al, 2009)、off-label で積極的に広く用いられているが、2008 年 6 月 4 日、アジュバント療法としての TCH (Taxotere and carboplatin with Herceptin) 療法、および AC-TH (doxorubicin and cyclophosphamide followed by Taxotere with Herceptin) 療法が承認された。

4) 精神神経科における off-label use

精神神経疾患は、現行の治療法では十分な効果が得られないためにさまざまな医薬品が off-label で試みられている領域である。シカゴの Walton らは、①十分なエビデンスがないまま相当量の off-label use がなされている、②安全性、③コストおよび市場性、の 3 つの主要ファクターに基づき、2005 年 1 月～2007 年 6 月 30 日の間に使用された十分な科学的裏づけのない off-label use を検索・分類し、各種パラメータを考慮して解析後、可及的速やかに安全性と有効性を確認するための研究が必要とされる順に 14 品目の医薬品を同定したところ、そのうちの 9 剤が精神神経用薬で、多くが抗うつ薬で (bupropion, duloxetine, escitalopram, olanzapine, quetiapine, risperidone, sertraline, trazodone, venlafaxine)、最も頻度の高い抗うつ薬の off-label use は双極性障害であったと報告している (Walton et al, 2008)。

この論文より少し以前の研究では、抗てんかん薬および抗精神病薬が off-label としてもっとも多く処方されており、中でも非定型抗精神病薬と抗うつ薬が十分な科学的根拠がないまま処方されていたとの報告 (Radley et al, 2006) や、また、ジョージア州の 2001 年のメディケイド受給者の調査では、抗うつ薬処方の 75.42%、抗てんかん薬処方の 80.12%、抗精神病薬処方の 63.62%が off-label use と報告されている (Chen et al, 2006)。

この領域における off-label use の中で、特に問題となったのは、「補助的な抗てんかん薬(他の抗てんかん薬との併用)」および「ヘルペス後の疼痛」との適応で承認された gabapentin(販売名 Neurontin®、ファイザー社)である。Gabapentinは糖尿病性神経症や片頭痛の予防には有用であるとのエビデンスがあるものの、製薬企業は有効性のエビデンスの乏しい双極性障害、注意欠陥・多動性障害、むずむず脚症候群、三叉神経痛等に有効として販売促進し、プロモーション違反として摘発された(Mack et al, 2003)(第II章参照)。

● 精神科における off-label use 例

Risperidon(販売名 Risperdal®, ヤンセン社)の off-label プロモーションをしたとして2007年11月20日、アーカンサス州の弁護士がヤンセン社、および親会社のJ&J社を提訴、ヤンセン社は真っ向から対決する姿勢を見せている(<http://www.lawyersandsettlements.com/articles/01611/risperdal-off-label.html>)。Risperidon は成人および思春期(13~17歳)の統合失調症に対する短期および維持療法、成人および小児(10~17歳)の双極I型障害に関連した急性躁病および混合性エピソード、5~16歳の自閉症関連の衝動性、に承認されているがそれら以外のさまざまな症状や疾患にも off-label として用いられている。

たとえば、強迫性障害(Choi et al, 2009)や、セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の補助的併用による強迫性障害(Matsunaga et al, 2009)に用いられているが、有効性のエビデンスを欠いている。また、さまざまなタイプの破壊的行動の抑制に有用とする報告がある一方で、有用性は何ら認められなかったとする報告(Tyrer et al, 2009)や、risperidon 治療を受けた患者に代謝障害(脳梗塞や心血管性疾患リスクの増大を伴う新規の2型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、遅発性ジスキネジア等)の重篤な副作用が認められ、risperidon を用いるにはさらなる検討が必要とする報告も多く発表されている(Weiss et al, 2009; Leslie et al, 2009)。また、知能障害を伴うADHD(注意欠陥・多動性障害)における注意深い研究において、有効性のエビデンス無しと報告されている(Thomson et al, 2009)。

Risperidon や他の非定型抗精神病薬が高齢者認知症の行動や精神症状の管理に処方されるケースが増加しているが、これらの非定型抗精神病薬を服用している高齢認知症患者ではプラセボ群に比べ1.6~1.7倍の死亡の増加が認められ、2005年4月、FDAはヤンセン社に、黒枠警告欄に追加するよう警告を発行した。また、この動きを受けて日本の risperidon の添付文書も追加改訂がなされた。Risperidon はまた、せん妄(delirium)にも off-label 処方され、いくらかの有用性が認められたとの報告があるものの、無作為化二重盲検比較対照試験は行われていない。さらに、稀少疾患であるサンフィリポ症候群(mucopolysaccharidosis IIIA)の小児への投与で、不安やうつ状態等において著明改善が認められたとの患児の母親からの報告が発表されている(Kalkan et al, 2009)。

5) 稀少疾患における off-label use 例

重度の原発性インスリン様増殖因子-1(IGF-1)欠損症の小児における成長障害の治療薬として2005年12月、インスリン様成長因子1(IGF-1)とインスリン様成長因子結合たんぱく質3(IGFBP-3)の複合たんぱく質を遺伝子組換えした製剤 mecasemin rinfabate(販売名 iPlex®、

Insmmed 社)、およびその類似薬である皮下注投与製剤 mecaseimerin [rDNA origin] injection (販売名 Increlex[®]、Tercica 社)が、FDA のオーファン・ドラッグ・プログラムにより承認された。

Insmmed 社の iPlex[®]は製造技術が難しく、供給量がかなり限られていたが、その後、特許問題も発生し、販売ができなくなったため市場から一時完全に撤退した。しかし、その後もいくつかの疾患における off-label 使用での臨床研究がなされており、Insmmed 社は再び承認申請を計画中である。強直性ジストロフィーでは効果が認められず、また、HIV感染に伴う未熟児網膜症および脂肪再分布症候群への臨床試験は進行中で、まだデータは得られていないが、現在注目を集めているのは筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する使用である。

ワシントン法律協会(Washington Legal Foundation)および大衆紙は iPlex[®]が ALS 患者の筋萎縮の進行を止めた、もしくは進行を遅くしたとの有用性に関する論文(Popeo, 2009)を報道した。しかし、ALS 患者 100 例に iPlex[®]を使用して有用性を検討したイタリアにおいては、57 例が病気の進行やその疾患による死亡により脱落し、残りの患者においても障害の軽減はわずかに認められたに過ぎず、比較対照試験の実施が困難なため確定的なことはいえないとしつつも、イタリア政府は 2007 年、iPlex[®]の ALS への使用は正当化できないとするコメントを発表している。

このように ALS の進行に対する iPlex[®]の有用性は未定であるが、iPlex[®]は ALS に有用というニュースが流れてしまったためにパブリックの圧力が高まり、FDA は 2009 年 3 月 6 日までに登録した希望者に iPlex[®]の compassionate use を許可するとした(米国内で未承認であるが、臨床試験段階での使用を特別に許可)。すなわち、この期限内ならば患者は、① Compassionate use (single-patient IND →p18 参照)、もしくは、②製薬企業が行う IND のいずれかに参画できるとしたが、FDA は個人的な compassionate use は、iPlex[®]の有用性をより正しく評価できる正規の臨床試験の妨げになる恐れがあると懸念を表明した(FDA Position Paper, 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/HealthProfessionals/ucm118121.htm>)。

多くの患者がこの期限付きの登録に間に合わず、FDA の非情さを非難したが、実際には製薬企業が IND のための臨床試験にこの医薬品を準備しており、compassionate use で用いられる iPlex[®]の在庫が非常に限られていたことが真の理由であった(2009 年 7 月に同社は、在庫が少ないため、新規患者への iPlex[®]の提供は中止し、新たな臨床試験は行わず、現在治療中の患者にのみ提供すると発表した)(英文の一部を下記に抜粋)。

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved two injectable drugs for the treatment of growth failure in children with severe primary IGFD or with GH gene deletion who have developed neutralizing antibodies to GH. Both mecaseimerin (Increlex) (Tercica, Inc., Brisbane, CA) and mecaseimerin rinfabate (Iplex) (Insmmed, Inc., Glen Allen, VA) have been approved as part of the FDA's orphan drug program in which drugs designed to treat rare conditions or those with few available therapies are given expedited approval.

On July 27, 2009, Insmmed Inc (manufacturer of Iplex) announced that the Company will cease the supply of Iplex to any new patients. In addition, the Company will not initiate further clinical trials with Iplex at this time. The Company has determined that its limited inventory on hand must be conserved for the treatment of existing patients. Furthermore, the FDA and Insmmed have agreed that access to Iplex for

investigational use in patients with ALS will occur in 2 ways under Investigational New Drug applications (INDs):

- **Single-patient INDs** requesting “**compassionate use**” of Iplex for treatment of named patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), received and date-stamped by FDA’s document room by close of business on March 6, 2009, will be allowed to proceed, and Insmad has agreed to supply Iplex to those patients; and
- The remaining supply of Iplex, which is very limited, will be used by Insmad to conduct a **clinical trial under an IND** in which other patients with ALS who are interested in receiving Iplex treatment will be randomly assigned to receive drug through a lottery system.

なお、現在、iPlex®の類似薬で、米国で承認されている Tercica 社の Increlex®は、日本ではアステラス社が「ソマトメジン-C」の販売名で、成長障害、高血糖・高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善の適応症を取得している。

4. 治験薬(未承認薬)へのアクセス: **Compassionate use** と **Expanded access**

2009年8月、FDAは治験薬(未承認薬)へのアクセス拡大に関する最終ルールを発表したが、この背景には、アビゲイル・アライアンスとワシントン法律協会が、生命を救えるはずの未承認薬への患者のアクセスをFDAが制限したとして、2003年7月にFDAを提訴した経緯がある(詳細は後述)。
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm172492.htm>

● **Compassionate Use (Single-patient IND)**

医薬品は国民の健康と生命に直接関わるものであり、臨床試験を行い、その有効性・安全性を確認して販売承認されるシステムが確立されている。がんなど命を脅かされたり、著しくQOLを低下させるような疾患にかかっている他に治療薬がない患者は、臨床試験への参加ができない場合、未承認であっても自分の命を救うかもしれない開発中の新薬を試したいという要望を強く持つのも自然なことである。このような要望に応えて欧米諸国では「例外的措置」として“compassionate use”(未承認薬の人的供給)と呼ばれる制度を設け、実施してきた。

米国では、「治験薬の治療使用」(21CFR312.34)のセクションで未承認薬の compassionate use が規定され、第III相段階(新薬の開発段階で多数の患者で有効性・安全性を確認)の未承認薬が対象となっているが、生命の危険が切迫している患者ではさらに第II相段階でも利用可能としている。

EUでは、基本法(Regulation(EC)726/2004)に compassionate use が規定され、代替する治療手段のない患者への未承認薬の人的供給がすべての加盟国で可能であり、その供給が販売されるまで保証されることが明記されている。

● **Expanded Access**

通常、第III相臨床試験が終了し、その新薬の有効性が示されている場合、承認されるまでの期間中、製薬企業は重症の患者へ使用することをFDAに申請できる。この場合、製薬企業は“Expanded Access(治験薬の拡大利用)” Protocolを提出してFDAの許可を得るが、治験担当医はIRBの承認を取り、患者から同意書を入手する必要がある(<http://www.patientadvocate.org/index.php?p=102>)。

● Treatment INDs / Group C drugs

さらに、米国国立がん研究所(NCI)は抗がん作用があると治験中に認められた医薬品がFDAに承認されるまでに長期間かかってしまうことを懸念し、FDAと協働してその新薬を最も必要としている患者に迅速に提供できるよう、Treatment INDのプロセスを確立した。これによって最終的なFDA承認の前に、実際に患者においてその新薬の安全性と有効性に関する重要なデータを集めることもできる。現在、このような医薬品を「Group C 指定薬」と呼んでいる。従来 Group C 薬はすべて無料で提供され、その治療はメディケア・メディケイドでカバーされてきたが、2009年にFDAより発行された Expanded access に対する最終ルールで、製薬企業にコストの一部を請求することが認められた (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/learning/approval-process-for-cancer-drugs/page4/print?page=&keyword=>)。

● Expanded Access に関する最終ルール

2009年8月13日、FDAより“Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use” (Final rule)が発行された。これは重篤もしくは生命の危機が差し迫っているような病態に限り、未承認治験薬の使用を認める2006年制度の改定版で、2009年10月13日より施行となった(<http://edocket.access.gpo.gov/2009/pdf/E9-19005.pdf>)。

以前、最初の心臓選択性βブロッカーや、血管攣縮性拮抗薬に対する最初のCa拮抗薬において、Treatment INDの制度で1万人以上の症例が治療を受けている。1997年のFDA近代化法に、Treatment INDによるExpanded access useが明文化され、また、個人の緊急的使用においても、いくつかの条件のもとに明確に認められた。その後、2006年の改定を経て、今回の最終版(final rule)となった。また同時に、治験薬の課金に関する最終ルールも発表された(下記)。

● Charging for investigational drugs under an IND: 治験薬の支払請求

(Final ruleとして、FDAより2009年8月13日に発行)

Treatment IND (もしくは Treatment Protocol ともいう) においては、いくつかの条件が揃えば、治験スポンサーは患者に請求できるが、その場合でも、コスト(製造、研究開発、治験薬の取扱に関わるコスト)以上の額を請求してはならないとされている。今回の改定では、治験薬のコストを請求できる範囲を拡大しており、治験スポンサーがどのようなコストを回収できるか具体的に記載している (<http://edocket.access.gpo.gov/2009/pdf/E9-19004.pdf>)。

この改定の背景には、消費者団体(advocacy groups)からの“Treatment IND”の内容があいまいであるとの圧力によるところが大きいとされている。特に、Treatment INDは、基本的にがんやHIV関連症状に偏っており、その他の重篤な疾患ではcompassionate accessがないとの苦情があり、また、製薬企業が請求するのを抑制することは、compassionate useの利用を思いとどまらせてしまうことになるとの危惧を表明しており、これらの意見が改定に影響したと考えられている。

● アビゲイル同盟&ワシントン法律協会がFDAを提訴

アビゲイル同盟(未承認薬へのより良いアクセスを求める同盟)は、活発な女子学生であったアビゲイルが頭頸部のがんで命を失うのを助けようとした父親が2001年3月に創立したものである。アビゲイルにはEGFR(上皮増殖因子受容体)の作用を抑制する抗がん剤の有効性が期待されると医師

から聞いた父親は、未承認薬であった cetuximab (販売名 Erbitux®、ImClone Systems 社開発/メルク KGaA 社 & ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社共同販売)、および、gefitinib (販売名 Iressa®、アストラゼネカ社) を求めて市民請願を行い奔走したものの認められず、アビゲイルは 2001 年 6 月に亡くなった (http://www.abigail-alliance.org/WLF_FDA.pdf)。

その後、アビゲイル同盟とワシントン法律協会は、未承認薬へのアクセス拡大を求めて活発な活動を行ってきた。両団体は第 1 相試験を終了した未承認薬を、生命を脅かされる疾患を患っている患者への使用を認めないのは合衆国憲法に定められた基本的人権を侵すものだとして 2003 年 7 月、FDA を提訴した。2004 年 8 月、連邦コロンビア特別区地方裁判所は、本件は基本的人権の侵害にはあたらないとする判決を下したが、両団体は上訴し、2006 年 5 月、連邦コロンビア特別区控訴裁判所は、2 対 1 でワシントン法律協会とアビゲイル同盟の主張を認める判決を下したことで大きな社会問題になった。これに対し FDA は連邦控訴裁判所に再審理を求め一方、2006 年 12 月、未承認薬へのアクセスを拡大する提案ルールと、製薬企業が未承認薬を患者に有償提供する際の条件や手続きを示した提案ルールを官報で示していた (http://www.abigail-alliance.org/WLF_FDA_Lawsuit.pdf)。

2007 年 8 月 7 日、連邦控訴裁判所の再審理でアビゲイル側の主張を認めない判決が下された。この訴訟は、米国の compassionate use 制度について、より早期の開発段階にある治験薬へのアクセス拡大を求めたものだが、あまりにも早期段階の治験薬の使用については異論もあった。連邦控訴裁判所は 2007 年 8 月 7 日、10 人の裁判官による判決は 8 対 2 で基本的人権の侵害にはあたらないとの裁定を下したが、アビゲイル同盟およびワシントン法律協会側は現在、上訴を検討中とされている。

II. Off-label プロモーション違反と関連法

および

FDA の最新ガイダンス Good Reprint Practices

はじめに

1. Off-label use の情報提供(別刷、資料等)に関する FDA の最新ガイダンス
2. Good Reprint Practices ガイダンスの注釈版(小冊子)
3. 医学論文のゴーストライティングに関わる問題
4. FDA (DDMAC) が発行する無題 レターと警告レター
5. 企業の off-label use プロモーション違反と罰金
6. Off-label プロモーション違反の具体例
7. HHS と DOJ が一丸となって不正請求を監視: "HEAT" の設立
8. 透明性に向けた動き: 医師への支払費用明細の開示を要求

はじめに: 製薬業界をとりまく法的環境の変化

米国では 2008~2009 年において、医薬品の off-label use に関する法的環境に大きな変化があった。連邦政府が高額な罰金や(懲罰的)損害賠償を課す業界において、これらの法律は製薬企業における販売促進方法、企業コンプライアンスに影響を及ぼすだけでなく、製薬企業のビジネスのやり方そのものに大きな影響を及ぼすこととなった。

● "Fraud Enforcement and Recovery Act" (FERA2009)による内部告発推奨の動き

2009年5月20日、"Fraud Enforcement and Recovery Act" (FERA*)「不正制裁および損害回復法」がオバマ大統領の署名によって成立した。これは公益実現の促進を目的とした"False Claims Act" (FCA)「不正請求禁止法」の一部を改正するもので、civil liability (民事責任)の条項を改定し、通報者の保護を強化するものである。これによって off-label use に関する内部告発者(qui tam relators) による告発を強く推奨する環境が整ったといえよう

(http://www.morganlewis.com/pubs/LIT-LF_ObamaSignsFERA2009_20may09.pdf)。

*FERA は不正行為に対して適切に対処し、不正に使われた資金を取戻すためのものであり、医薬品に限ったものではない。サブプライムローン等の金融商品を含め、不正行為の摘発件数は劇的に増加することが予測されている。

● 連邦の「不正請求禁止法」 "False Claims Act (FCA)"とは

不正請求禁止法とは、虚偽の事項を述べるなどして連邦政府から不正に給付等を受けた者に対する賠償の規定等を定めたもので、一定の条件のもとに、私人が本人および連邦政府のために民事訴訟を提起することができる。

すなわち、一個人が連邦政府を代表して"qui tam plaintiff" (クイタム原告*)として、政府に対して不正を行っている個人もしくは企業(被告)に対し公費返還請求訴訟を提起することができ、勝訴した場

合は、判決もしくは和解によって得た損害賠償額(the damages recovered)の一定割合を報奨として受け取ることができる。

情報開示手段は民事訴訟で、実名を訴状に記入する。政府は訴状に関する独自調査を、被害にあった政府機関に対して委託し、政府自身が訴訟に加わるか否かを決定する。もし司法省(Department of Justice: DOJ)が介入して勝訴した場合、原告は15~25%の報奨金を、もしDepartment of Justiceが介入しないでクイタム原告が個人的に訴訟を行って勝訴した場合は25~35%の報奨金を受け取る。

なお、不正請求を行った者による報復行為から通報者を救済するための規定が設けられているが、FERA2009では、内部告発を行った従業員(employee)のほかに、政府側の請負人(government contractor)、および、代理人(agent)も保護の対象に追加された。

*クイタム訴訟(Qui Tam Actions) <http://library.findlaw.com/2000/Nov/1/130252.html>

The federal False Claims Act permits a person with knowledge of fraud against the United States Government, referred to as the "**qui tam plaintiff**," to file a lawsuit on behalf of the **Government** against the person or business that committed the fraud (the defendant). If the action is successful the qui tam plaintiff is rewarded with a percentage of the recovery.

The qui tam plaintiff's share of the damages recovered depends on whether the Justice Department intervenes and takes over the case. If the Justice Department takes over, the qui tam plaintiff is entitled to between 15% and 25% of the recovery. If the Justice Department does not intervene, and the qui tam plaintiff pursues the action individually, the qui tam plaintiff is entitled to between 25% and 30% of the recovery.

米国には公務員の不正を対象とした通報者保護法(Whistleblower Protection Act)もある。これは連邦政府の被用者の法令違反、重大な管理違反、重大な資金の浪費、権限の濫用等を対象としたものである。

1. Off-label use の情報提供(別刷、資料等)に関するFDAの最新ガイダンス

2008年2月20日、FDAは"Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices"と題する製薬産業へのガイダンス(案)を発行し、広くパブリックコメントを求めたのち、2009年1月、同ガイダンスの最終版を発行した(ガイダンス全訳は別添参照)(<http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>)。

FDAは「このガイダンスでは下記の点を遵守すれば、off-label useに関する情報の配布を違法とするものではない」としている。

- 適切な医学ジャーナルからの記事であること(独立した専門家による原稿審査、および著者の利害関係の公開がなされており、製薬企業の意向で作成されたものでないこと)
- 学術的に健全で、十分に管理された研究について記述されていること

- 論文は間違いや誤解を招くようなものではなく、また、著者もしくはジャーナル側が撤回したものや、FDA が過去に誤りを指摘したものでないこと
- 国民の健康に著しいリスクをもたらすようなものでないこと
- 論文は要約されたり、アンダーラインやマーカーなどで強調されたものでないこと
- 使用の際は未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付し、その使用における安全性に関する情報を提供し、著者の利害関係について公開すること
- 現在承認されている添付文書を同封すること
- この資料を販促資材と一緒に配布しないこと

The FDA said that it did “not intend” distribution of information on off-label drug use to be unlawful promotion provided:

- The article must come from a suitable medical journal (one that conducts reviews of manuscripts by independent experts and fully discloses conflicts of interest of authors; the issue has not been developed under the direction of a drug company);
- The paper must describe a well-controlled investigation that is scientifically sound;
- The paper must not be false or misleading, not have been withdrawn by an author or the journal, or discuss a study the FDA previously has found fault with;
- The information must pose no significant risk to public health;
- The paper must not have been shortened and or marked or highlighted in any way;
- A prominent label must be permanently attached noting that the use discussed in the article is not approved by the FDA and disclosing any author conflicts of interest or known information about safety issues associated with the unapproved use;
- The approved labeling must be included;
- The article must be distributed separately from promotional materials.

Label:	製品容器上又は製品上にある印刷されたもの、もしくは図示されたもの
Labeling :	ラベルも含め、製品や包装、印刷物、その他すべての表示や図示されたものを含む
Misbranding:	不正表示(虚偽・誇大表示、欠陥表示を含む)
Misleading:	誤解を招きやすい表示

● **Off-label use** に関する情報提供を許可した FDA 近代化法

FDAは以前より、承認薬の off-label use は医師の自由裁量権にまかせるが、企業が添付文書に記載されていない未承認適応症についてプロモーションすることは、「リスクが利益を上回る」として禁じてきた。ところが、1997年に成立したFDA近代化法(Food and Drug Administration Modernization Act: FDAMA)では、企業が医師(および医療従事者)に off-label use に関する文献等の配布を、下記に示す条件付きで認めたのである。しかしながら、この条項は当初より期限付きであり、2006年9月末で期限が切れていた。このような背景の中で発行されたのが2008年2月の“Good Reprint Practices”草案であり、2009年1月に発行された最終版である。

**FDA 近代化法 Section 401: Dissemination of Information on New Uses
off-label use(未承認適応症)に関する情報の配布**

製薬企業が添付文書に記載されていない、未承認の症状・疾病に関する学術情報を医療専門家に配布することは、下記の条件を遵守すれば認められる。

① 配布する前に、当該文献を FDA に提出して承認を得ること

The FDA had to review such information before it could be disseminated.

② 将来の一定期間内にその適応について、追加申請書(supplement IND)を FDA に提出すること (その適応に関する安全性と有効性を証明するデータを含むこと)

The company had to submit a Supplemental New Drug Application seeking approval for the off-label use.

● ただし、これらの条項は 2006 年 9 月 30 日までの期限付き

Those provisions had a sunset date of September 30, 2006.

2009 年 1 月に発行された最終版 "Good Reprint Practices" ガイダンスが大きな注目を集めた理由は、前述の近代化法で求められていた 2 つの条件が削除されたこと、すなわち、企業による off-label use に関する情報提供を認めるための規制が緩和されたことである。

この草案を発表後(2008 年 2 月)、さまざまな意見が FDA に寄せられ、企業側および一部の患者団体からは歓迎されたものの、消費者団体を含む、それ以外からのおおかたの意見は「rofecoxib (販売名 Vioxx®、メルク社)などの薬害問題が連続して勃発し、国民はFDAによる安全性強化の取り組みに期待している中で、このFDAの規制緩和はこのような流れに逆行するものである」という強い批判であった。

● 製薬企業 10 社と患者擁護団体が連合し、規制緩和を FDA に陳情

本ガイダンス案の最終化に先立つ 2008 年 4 月、ファイザー、バイエル、アストラゼネカ、ジョンソン & ジョンソンなどを含む製薬企業 10 社は連合を組み、off-label use の規制緩和の陳情をFDAへ提出した。この代表が元 FDA Chief Counsel であった Daniel Troy である。APCO Worldwide や、National Alliance on Mental Illness, National Organization for Rare Disorders などの患者擁護団体もこの連合に協調した。この陳情は、製薬企業が off-label の新たな使用に関する"peer-reviewed journals" からの文献(別刷)を医師および医療従事者に配布することを許可するようにというものであった

(<http://www.pharmalot.com/2008/04/pharma-lobbies-dc-for-off-label-rights/>)。

● 本ガイダンス案に対する消費者団体の批判

医薬品監視をおこなっている米国の消費者団体パブリック・シティズンは2008年4月21日、『FDAの方針はこの10年で大きく転換した。FDA近代化法で定めた2つの条件が削除され、それまでも弱かった消費者保護が、この規制緩和でさらに大きく弱まってしまった。最近の薬害の続発(bromfenac sodium hydrate: 販売名 Duract®, valdecoxib: 販売名 Bextra®等)の一因は off-label use にあり、FDA のガイダンス(草案)はリスクの増大につながる』と厳しく批判するコメントを FDA に提出した (<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7579>)。

皮肉なことに FDA の規制緩和のガイダンス草案は、大手製薬企業の off-label プロモーション違反に対し不正請求禁止法(False Claims Act)による調停を行っている最中に発行された。最もよく知られている off-label プロモーションのケースは、gabapentin (販売名 Neurontin®, ファイザー社)で、使用の80%以上が off-label use であったが、最終的に4億3000万ドルの罰金が課せられた。FCT はこのほかにも数多くの off-label プロモーション違反を扱っている(後述)。

● 下院政府改革監視委員会もガイダンス案を非難

一方、下院監査政府改革委員会(the House Committee on Oversight and Government Reform)の会長である Henry Waxman も、FDAの草案に対し、『このガイダンスは FDA の事前のレビューおよび承認なしに、危険性があるかもしれない使用法を製薬企業が推進するのを認めるものだ』と怒りをあらわにした。

この意見に対し、FDA の Randy Lutter (deputy commissioner for policy 政策副長官)は、『このガイダンスは決して規制を緩めたのではなく、明確にしたものだ』と反論、ガイダンスでは『企業が配布する off-label use に関する文献の著者について、利害関係をすべて明らかにすること』を義務づけていると述べた。

2. Good Reprint Practices ガイダンスの注釈版(小冊子)

このガイダンスの最終版が発行されて6ヶ月後の2009年7月、FDAnews は”Drug and Device Off-Label Promotion: Current Trends in Regulatory and Legal Enforcement” と題する小冊子を発行、この中で、現在、200件以上の off-label プロモーション違反例について調査していることを伝えており、どのようにすれば法を犯さずに済むか、具体例をあげて、企業が許可される行為、許可されない行為等について詳細に記している(本小冊子の全訳は別添参照)

(<http://www.fdanews.com/store/product/detail?productId=28454>)。

● ”peer-reviewed medical literature”の信頼性に関する問題

企業から著者への贈賄の証拠がますます明らかになってきている。例として、小児領域における選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)について、製薬企業から支払いを受けていたアカデミック側の医師が過大なベネフィットを論文に記載するだけで、ネガティブな情報を発表しなかった(Meier, 2004)、リスク・ベネフィットのプロフィールがあるべき姿から変更されてしまっている(Whittington et al, 2004)ことなどが報告されている。

このほかにも JAMA に「Cox-2 阻害薬 celecoxib (販売名 Celebrex®, ファイザー社)は他の NSAIDs に比較して消化性潰瘍の副作用発現は少ない」という、事実とは異なる論文が掲載されたり、同誌に rofecoxib の論文が掲載された際も、後になってこの論文は医学ライターのごーストライティングによるものであることが判明した。このように“peer-reviewed medical literature” には問題が山積しており、FDA 副長官自身もかつて下記のように述べるなど、“peer-review”の信頼性は崩れている。

“Peer reviewers almost never receive the study protocol, ... cannot tell what the initial hypothesis was, ... do not have access to the underlying data, ... [and] must rely on the data and facts presented by the author ...

The data and information supporting off label uses that appear in reference textbook chapters, CME materials, and materials related to third party coverage and reimbursement are even less likely to be validated than that in peer-reviewed journals. In fact, we have no reason to believe that such data have been reviewed or validated at all.

Schultz WB, Deputy Commissioner for Policy, Food and Drug Administration. Testimony before Senate Labor and Human Resources Committee, February 22, 1996.

3. 医学論文のごーストライティングに関わる問題

2008 年 8 月 19 日、GSK (GSK) 社が抗うつ薬 paroxetine (販売名 Paxil®) の販売促進のため企業内に “ghostwriting program: CASPPER” を使用していることが判明、さまざまな新聞に大きく取り上げられた (<http://www.psychrights.org/Articles/090820BGlobeGlaxoPaxilGhostwriting.htm>)。

同社の社内メモには、『営業スタッフは医師にアプローチし、Paxil®のポジティブな処方経験に関する論文を発表するための支援を提供するよう』、指示が記載されており、また、その医師がテーマを展開するところから論文発表するまでの全工程を、会社がどのように支援できるかについて細部にわたり説明していることが明らかとなった。

企業がスポンサーとなって行われる臨床試験の結果をまとめた医学論文が、医師ではなく企業側のゴーストライター(企業内のスタッフ、もしくは企業が依頼した医学ライターなど)によって作成されていることは以前より問題視されてきた。2007 年には、英国の精神医学者デイヴィッド・ヒーリー教授が、その著書 “LET THEM EAT PROZAC” (日本語翻訳版: 田島治監修、谷垣暁美訳「抗うつ薬の功罪 SSRI 論争と訴訟」2005 年)において、ファイザー社の SSRI である sertraline (販売名 zoloft®) に関する論文の 50%がゴーストライターによって書かれている」と記している

(<http://www.healyprozac.com/booksale-healy.pdf>)。

このような中、医学論文においては、全著者一人ひとりの貢献内容および貢献度を記載すべき(誰がスタディ・デザインを作成し、誰が統計解析を担当したか等)、医学ジャーナルは論文投稿規定に「ゴーストライターを用いることは科学的非行であること、もしそのことが判明したら公表して、著者の所属機関に警告する等を記載すべき」、などの声が上がっている。しかしながら、タフツ大学の NEJM の

名誉編集長である Kassirer 教授は、ゴーストライターを定義するのは難しく、その頻度と影響についてさらに証拠が必要であるとしつつも、「ゴーストライターによる明らかに偏った論文は、患者に害を及ぼし、医薬品業界および医学界に対する国民の信頼を傷つける」と警告している。

「メディカル・ライティング」、特に臨床試験に関する論文においては、製薬企業側のメディカル・ライターがドラフト論文を作成していることが多く、このような場合にネガティブ内容を記載しなかったり、あるいは編集を加える可能性が否定できず、ゴーストライティングが内包している問題は大きい。

4. FDA (DDMAC) が発行する無題レターと警告レター

プロモーション違反が発覚すると、FDA の一部門である DDMAC (Dept. of Drug Marketing, Advertising, and Communication) はその旨を警告するレターを発行するが、このレターには Untitled Letter (無題レター) と Warning Letter (警告レター) の 2 種類がある。後者の場合は事が重大であることを示しており、企業はタイムリーに適切な回答をすることが要求されている。

2009 年 10 月に発行された警告レターの一覧表、およびその内容例を下表に示す (警告レターのサンプルは後述)。

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/ucm055773.htm>

October 2009

Product/Issue	Company/Individual	Division	Released	Posted
NDA # 21-287 UROXATRAL® (alfuzosin HCl) Extended-Release Tablets for Oral use <ul style="list-style-type: none"> Warning Letter (PDF - 72KB) Promotional Material (PDF - 695KB) 	Sanofi-Aventis U.S. LLC	Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications	10/23/09	10/27/09
NDA 22-321 EMBEDA™ (morphine sulfate and naltrexone hydrochloride) Extended Release Capsules for oral use <ul style="list-style-type: none"> Warning Letter (PDF - 108KB) Promotional Material (PDF - 327KB) 	King Pharmaceuticals, Inc.	Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications	10/8/09	10/22/09
Codeine Sulfate Tablets, 30 mg & 60 mg Warning Letter	Cerovene, Inc.	Division of New Drugs and Labeling Compliance	10/13/09	10/13/09
Codeine Sulfate Tablets, 30 mg Warning Letter	Dava International, Inc.	Division of New Drugs and Labeling Compliance	10/13/09	10/13/09
Codeine Sulfate Tablets, 30 mg & 60 mg Warning Letter	Glenmark Generics, Inc.	Division of New Drugs and Labeling Compliance	10/13/09	10/13/09
Codeine Sulfate Tablets, 30 mg & 60 mg Warning Letter	Lehigh Valley Technologies, Inc.	Division of New Drugs and Labeling Compliance	10/13/09	10/13/09

5. 企業の off-label プロモーション違反と罰金

2009年1月、イーライ・リリー社は精神神経用薬 olanzapine (販売名 Zyprexa®) の off-label プロモーション違反で約 1345 億円 (約 14 億ドル) の罰金を課せられ、当時の史上最高額として注目されたが、2009年9月にはファイザー社が消炎鎮痛薬 valdecoxib (販売名 Bextra®) を含む4品目の off-label プロモーション、および、全 13 品目におよぶ違法な販売促進でメディケアに不正請求したとして、イーライ・リリー社を大きく上回る約 2100 億円 (23 億ドル) の罰金を政府に支払うことに同意した。この額は罰金約 13 億ドルと和解金約 10 億ドルの合計で、米国刑事史上の最高額であり、また、製薬企業の詐欺行為をめぐる和解金としても最高額であった。

Off-label プロモーションに対する罰金は常に高額で、連邦政府は 2009 年 9 月までの 10 年間に約 120 億ドル (1ドル=90円として、1兆800億円) を不正請求の罰金として徴収している。さらに、司法省は現在、500 にのぼる医薬品のうち、200 以上について off-label プロモーションの疑いで調査中としている。政府は、たとえキックバック問題のない、しかもメディケア・メディケイドに痛手のない、「単純な off-label プロモーション」であったとしても、小さな企業を含めてその執行範囲を拡大しようとしている。

FDA のこのような動きは、“Good Reprint Practices” ガイダンスにおいて「off-label use に関する学術的内容が含まれている文献別刷を配布してもよい」とする内容と矛盾しているように見えるため、事態を一層混乱させる結果となっている。米国の公的医療保険であるメディケアおよびメディケイドは、ともに財源が枯渇しつつあり崩壊の危機が迫っている。司法省は「今回の罰金に対する合意は、財源に限られ、医療費が高騰する中で、司法省がいかに米国社会を助けられるかを示すものだ」とコメントしている。

表：最近の off-label プロモーション違反 (2009 年 9 月までに決着したケース)

Settlements Involving Off-Label Promotion Violations (2003 ~ September 2009)

Date	Company	Drug	Indication	Violation details	Settlement amount (nearest \$100,000)
Sept. 2009	Pfizer	4 drugs*		Fraudulent Marketing of multiple drugs, including off-label promotion violations* (see below)	\$2.3B
<p>* Pfizer's unlawful promotional activity included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marketing Bextra for conditions and dosages other than those for which it was approved. • Promoting the use of the antipsychotic drug Geodon for a variety of off-label conditions such as attention deficit disorder, autism, dementia and depression for patients that included children and adolescents. • Selling the pain medication Lyrica for unapproved conditions. • Making false representations about the safety and efficacy of Zyvox, an antibiotic only approved to treat certain drug resistant infections. <p>In addition to the improper off-label marketing of these drugs, Pfizer is alleged to have provided illegal payments to health care professionals to induce them to promote and prescribe Bextra, Geodon, Lyrica, Zyvox, Aricept, Celebrex, Lipitor, Norvasc, Relpax, Viagra, Zithromax, Zoloft and Zyrtec (total 13 drugs).</p> <p>Among the settlement terms are mandates that Pfizer shall:</p>					

<ul style="list-style-type: none"> • Not make any false, misleading or deceptive claims regarding Geodon. • Not promote Geodon for off-label uses. • Post on its Web site a list of physicians and related entities who received payments from Pfizer until 2014. • Provide product samples of Geodon only to health care providers who have specialties that customarily treat patients who have diseases for which treatment with Geodon would be consistent with the product's current labeling. 					
Jan. 2009	Eli Lilly & Co.	Zyprexa	antipsychotic	Dementia, including Alzheimer's disease, also in unapproved dosage amounts. CME programs to promote its off-label use	\$1.415B
4Q, 2008	GSK	Wellbutrin SR, Paxil and others	Paxil was never approved for children	Withholding negative information about the safety and efficacy of Paxil for teenagers and children. Violation of off-label promotion & marketing	\$4M
Sept. 2008	Cephalon	1) Actiq, 2) Gabitril, 3) Provigil	1) Cancer pain in opioid-tolerant patients 2) anti-epilepsy 3) excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome	1) Non-cancer uses (infuries, migraines, etc) 2) anxiety, insomnia, pain 3) non-stimulant drug for the treatment of sleepiness, tiredness, decreased activity, lack of energy and fatigue	\$4.25M
Sept. 2007	Bristol-Myers Squibb	Abilify, Serzone, others	Treatment of adult schizophrenia and bipolar disorder	Pediatric use and dementia related psychosis	\$5.15M
July 2007	Jazz Pharmaceuticals	Xyrem	Weak or paralyzed muscles and excessive daytime sleepiness in narcolepsy patients	Fatigue, insomnia, chronic pain, weight loss, depression, bipolar disorders, etc.	\$20M
May 2007	The Purdue Frederick Co.	OxyContin	Management of moderate to severe pain in specific instances	Wider pool of patients and conditions	\$635.5M
May 2007	Medicis Pharmaceutical Corp.	Loprox	Fungicide for patients over 10 years of age	Treatment for children under the age of 10	\$9.8M
Apr. 2007	Cell Therapeutics	Trisenox	A specific and rare type of leukemia	Various forms of cancer	\$10.5M
Apr. 2007	Pfizer	Genotropin	Certain growth failure and related diseases in children and adults	Anti-aging, cosmetic use, and athletic performance enhancement	\$34.7M
Oct. 2006	InterMune	Actimmune	Disorders of the immune system caused by defects in immune system	Lung scarring	\$36.9M

			cells and severe malignant osteopetrosis		
Aug. 2006	Schering-Plough Corp	Temodar and Intron A	Certain types of brain tumors, specific types of cancer, and chronic hepatitis B and C	Other types of brain tumors and metastases and superficial bladder cancer	\$435M
Dec. 2005	Eli Lilly & Co.	Evista	Prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women	Prevention and reduction in the risk of breast cancer and reduction in the risk of cardiovascular disease	\$36M
Oct. 2005	Serono	Serostim	AIDS wasting – the involuntary loss of more than 10% of body weight, plus more than 30 days of either diarrhea or weakness and fever	Lipodystrophy and body cell mass wasting	\$704M
May 2004	Pfizer/Warner-Lambert	Neurontin	Adjunctive or supplemental antiseizure use by epilepsy patients	Bipolar disorder, various pain disorders, Amyotrophic Lateral Sclerosis, attention deficit disorder, migraines, etc. http://www.quitamhelp.com/static/stories/parked_avis_print.html	\$430M
<p>● Not off-label promotion related violation, but,.....</p> <p>The \$559,500,000 settlement with TAP in 2001 was based on allegations of "marketing the spread and concealment of Best Price for Lupron", a prostate cancer drug. At the times relevant to the complaint, Lupron was in direct competition with AstraZeneca's prostate cancer drug, Zoladex.</p> <p>The \$354,900,000 Astra-Zeneca settlement came roughly two years later, in June 2003, AstraZeneca violated the Prescription Drug Marketing Act by providing free samples of Zoladex to physicians during the period 1993 through 1996, with the understanding that these physicians would bill Medicare for reimbursement.</p>					

6. Off-label プロモーションの具体例

1) 抗てんかん薬 gabapentin: 売上の 80%以上が off-label use

ファイザー社は、「補助的な抗てんかん薬(他の抗てんかん薬との併用)」および「ヘルペス後の疼痛」への適応で承認されたgabapentin(販売名Neurontin®, 当時はWarner-Lambertの傘下であったParke-Davis社)を、off-labelであるさまざまな疼痛や精神神経疾患への使用を促進したプロモーション違反(少なくとも11のoff-label症状・疾患)で摘発され、2004年5月に4億3000万ドルの罰金を支払うことに同意して決着した。Gabapentinは売上全体におけるoff-label useの比率が特に高いことで注目されたが、実際、2001年には売上の83%がoff-label useであった(Radley et al, 2006) (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/166/9/1021.pdf>)。

Gabapentin の off-label use 例:

Bipolar disorder, Pain syndromes, Peripheral Neuropathy, Diabetic Neuropathy, sole treatment for epilepsy (monotherapy), Reflex Sympathetic Dystrophy, Attention Deficit Disorder, Restless Leg Syndrome, Trigeminal Neuralgia, Post-Hepatic Neuralgia, Essential Tremor Periodic Limb Movement, migraine, and drug and alcohol withdrawal seizures.

これらのうち、糖尿病性神経症および片頭痛の予防についてのみ有用性データがあるものの、双極性障害 (bipolar disorder)、注意欠陥・多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder [AD/HD])、むずむず脚症候群 (restless leg syndrome)、三叉神経痛 (trigeminal neuralgia) などについては有効ではない (Mack et al, 2003)
(<http://www.amcp.org/data/jmcp/Contemporary%20Subject-559-568.pdf>)。

このケースは1996年にファイザー社のメディカル・リエゾンとして働いていた社員(医師)がその仲間数名と、連邦のFalse Claims Actに提訴して内部告発したことに端を発したが、同社が営業スタッフに指示した違反内容は次ぎのようなものであった。

- ・ 医師からのgabapentinに関する学術的問合せについて答えるためにメディカルリエゾンとして採用されていた社員(医師)は、幹部からoff-label useに関する情報を医師に伝え、販売促進するよう研修を受けた。同社はメディカルリエゾンが営業的な活動を行うことは不適切であることを承知していた。
- ・ 同製品を特に多く処方した医師に対し、助成金という形でリベートを提供する。また、“thought leaders”と呼ばれる、その領域で影響力・発言力の強い権威の医師を開拓、それらの医師に研究費を払って講師になってもらい (speakers bureaus)、“peer-to-peer selling”と称する手法で、他の医師に本製品のoff-label useについてレクチャーしてもらおう。さらに、これらの多くの医師に同社のadvisory boardメンバーになってもらい、謝礼を支払う。
- ・ “Publication Strategy”と称するプログラムで、医師にアプローチし、同社が使用しているマーケティング会社がゴーストライティングした、off-label useに関する論文の著者になってもらうよう依頼。また、結論を得るには患者数が少なすぎて意味のないような、コホートサイズのoff-label useに関する臨床試験を実施し、その治験担当医として謝礼金を払った。
- ・ 同社が主催したテレカンファレンスに、費用は会社持ちで医師達に出席してもらい、同社が雇った医師を講師として、off-label useを含む同製品の効用につきレクチャーを行った (<http://dida.library.ucsf.edu/pdf/soa00a10>
<http://www.c2lawfirm.com/current-cases/neurontin-update/>)。

- ・ Gabapentin売上の1/4～1/3はメディケアやメディケイドから保険償還されていたが(前述の方法でジャーナルに掲載され、コンペンディアに掲載されていたため)、これは全米50州における詐欺であった。

このような積極的なマーケティングにより、1995年の発売当初 9700 万ドルだった同製品の年間売上高は、2004年には30億ドルに達していた。ファイザー社は2000年にパークデイビス社を買収したがその時点でこれらの違反行為の認識はなかったとしつつも、gabapentin売上の78%が off-label useからの収益であったことを発表した。ファイザー社は、Corporate Compliance Program (企業の法令遵守/倫理規定と行動規範)を立ち上げ、その後買収した Warner-Lambert からの社員も含めてマーケティング手法の変更を全社的に徹底するとした。

なお、その後 gabapentinのoff-label useには効果が認められないどころか悪化したり、神経症等の副作用や自殺傾向の増加を引き起こす可能性も指摘され、これら副作用等を経験した患者によって現在もクラスアクション*裁判が続いている。

*クラスアクション裁判: 同じ性質を持つ複数の私的請求を糾合し、裁判の結果が有利であろうと不利であろうと、その結果がすべての当事者に及ぶという点で、紛争を一回の裁判でまとめて解決するための強力な制度。また、単独では訴訟になりにくい少額訴訟を糾合し、違法行為を抑止するために民事訴訟を促進して、私人が民事訴訟を通じて法の実現に貢献するという意味で、懲罰的損害賠償とも共通する機能を持つ制度。

<http://www.yourlawyer.com/articles/read/15809>, <http://content.nejm.org/cgi/content/short/360/2/103>

2) Paroxetine off-label プロモーションおよびネガティブ・データの隠蔽

GSK社は2008年、paroxetine(販売名 Paxil®)のプロモーション違反に対し、4億ドルの支払いに合意した。このプロモーション違反とは、GAO(Government Accountability Office: 政府監査院)が2008年7月に発行した”Prescription Drugs: FDA’s Oversight of the Promotion of Drugs for Off-Label Use”によると、off-label useのプロモーション、および、ネガティブ情報の隠蔽であった(<http://www.gao.gov/new.items/d08835.pdf>)。

- paroxetineの承認された適応症は social anxiety disorder であるのに対し、TV 広告では、anxiety, fear, or self-consciousness social or work situations (不安、恐れ、社会的もしくは職場での自意識過剰など)を経験している人は誰でも paroxetine が適用されます(Paxil®の処方候補者です)」と放映した。
- 小児においては paroxetine の安全性および有効性は確立されていないにもかかわらず、健康フェアで、Tシャツを配布し、このTシャツで、あたかも paroxetine が小児にも有用であるかのような印象を与えた。

2002年頃には全米で200万人を超える小児および思春期の若年者に paroxetine の処方が行われていた。しかしその後、paroxetine の SSRI は小児や思春期の若年者には効果がないばかりか、自殺の危険を増加させるリスクがあることが判明した。GSK社は試験結果がポジティブに出た試験1つ

だけを公表し、残りの4つのネガティブ結果に終わった試験の情報を隠蔽していた。小児および10代の児童には安全性・有効性が確立されていなかったにもかかわらず、積極的な販売促進を行って利益を上げていたことが同社のMRの内部告発によっても発覚した。

米国ニューヨーク州の検事は2004年7月、GSK社が臨床試験の結果得られたネガティブ・データを隠蔽するなどの情報操作を行い、医師に正しい判断をできなくして小児や思春期の若年者に処方し、不当な利益を得たとして、GSK社を提訴した。

GSK社はその後、訴訟の解決のために250万ドルを支払うことに同意し、臨床試験の登録を行って自社ホームページ上に公表すること、また、臨床試験結果の概略を2005年末までに公表すること、今後の新製品については上市後10ヶ月以内に公表することなど、率先して情報公開を行うことでニューヨーク州当局と和解した(注: paroxetineの販売名は米国ではPaxil®, 英国ではSeroxat®)。

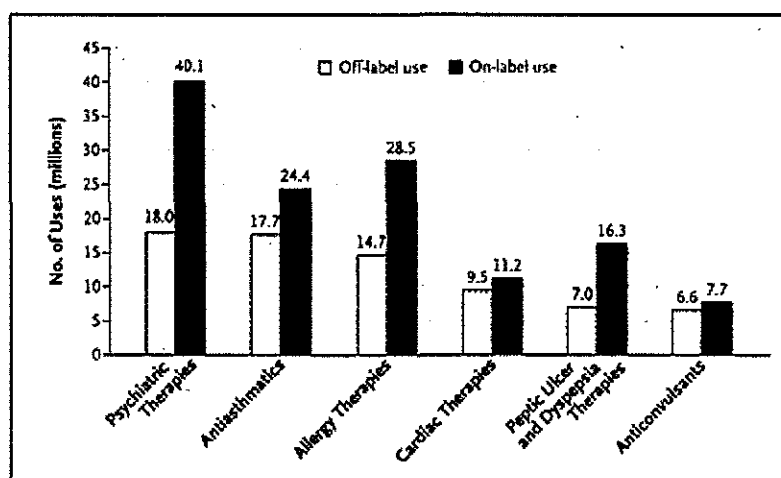
<http://www.guardian.co.uk/business/2004/jun/03/mentalhealth.medicineandhealth>

3) ファイザー社4製品の off-label プロモーション、および、その他の製品の違法な販促に23億ドルの罰金

2009年9月、米国司法省はファイザー社が医薬品の違法な販売促進をしたことを認め23億ドルの罰金を支払うことに同意したと発表した。ファイザー社は「コンサルタント会議」と称する会議を豪華なリゾート地にて開催し、医師を招待してゴルフ、高額なギフト、キックバック等でもてなした。

Valdecoxib (販売名 Bextra®)、ziprasidone (販売名 Geodon®)、pregabalin (販売名 Lyrica®)、linezolid (販売名 Zyvox®) の4製品については、off-label use のプロモーション違反を摘発された。たとえば、valdecoxib の場合は、FDA に承認された最大量よりも高用量の処方を薦めたり、未承認の適応を推奨。linezolid の場合は、安全性および有効性についてジェネリック医薬品のバンコマイシンよりも優れていると、実際とは異なる虚偽の販促をした。現時点で、この罰金額は医薬品規制に関わる法律違反の罰金としては史上最高額とされる。

診療域別 On-label 使用数 vs Off-label 使用数(単位100万)



"Regulating Off-Label Drug Use – Rethinking the Role of the FDA" by Randall S. Stafford, NEJM 2008; 358: 14; 1427-1429 (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/14/1427>)

7. HHSとDOJが一丸となって不正請求を監視：“HEAT” の設立

保健福祉省(Health and Human Services: HHS)は off-label use による処方量の増加がメディケアやメディケイドなどの公的医療保険プログラムの財政を圧迫している事態を懸念、off-label use の実態について監視を強めている。2009年5月、HHSと司法省(Department of Justice: DOJ)が連携し、一丸となって医療保険の不正請求(詐欺)を監視し、違反が発覚した場合は容赦なく摘発して提訴、制裁を執行する組織“HEAT”(Health Care Fraud Prevention and Enforcement Action Team)を結成した。

米国政府はこのような公的保険制度(メディケア、メディケイド)を悪用した詐欺行為や財政基金使用の濫用等の阻止を非常に重要な任務と捉えており、今後も監視、摘発および罰金の徴収に向けて力を結集していくとしている。多くの弁護士事務所はこれをいち早くビジネスチャンスと捉え、製薬企業の体質改善、コンプライアンスに関するコンサルテーションや、どのようにしたらプロモーション違反を防げるか等のセミナーを企業に向けて開催している。

**“HEAT”の設立意義はヘルスケア制度を悪用する詐欺の防止と制裁執行
Health Care Fraud Prevention and Enforcement Action Team**

*Turning up the HEAT to Stop
Medicare and Medicaid Fraud*
Medicare Fraud Prevention



HHS Secretary: Kathleen Sebelius
(保健福祉長官)



Attorney General: Eric Holder
(司法長官)

STOP Medicare Fraud

<http://www.stopmedicarefraud.gov/>

8. 透明性に向けた動き：医師への支払費用明細の開示を要求

企業側は医師を説得して、非公認の方法で医薬品処方や医療機器を使用させるという、違法な方法を用いて繰り返しコンサルタント料や講演謝礼を支払ってきた。したがって、連邦当局者および検察側は、リベートを受け取る医師側にも問題があるとみており、コンサルタントや講師として働く医師へのすべての支払いの公表(public posting)を、製薬・医療機器メーカーにますます強制するようになってきている。

アイオワ州のGrassley 共和党上院議員らは、違反をした企業だけでなく、すべての製薬・医療機器メーカーに医師への支払費用の明細開示を義務づけるよう主張し法案を準備しているが、その一方で、イーライ・リリー、ファイザー、メルク、セファロン、GSK、メトロニックなどは自発的に公表すべく準備しているとされる。製薬企業と医師との利害関係に対する国民の疑念を払拭するためにも、両者の金銭的関わりを開示し透明性をめざすことが必要との認識が高まっている

(http://www.nytimes.com/2009/03/04/health/policy/04doctors.html?_r=1)。

<参考> • DDMAC (CDER/FDA) が発行した Warning Letter のサンプル(抜粋)

Dear Ms.-----

The Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications (DDMAC) has reviewed a Voucher Tent Card (US.ALF.09.04.002) (tent card) for UROXATRAL[®] (alfuzosin HCl) Extended-Release Tablets (UROXATRAL) submitted by sanofi-aventis U.S. LLC (sanofi) under cover of Form FDA-2253. The tent card is misleading in that it presents efficacy claims for UROXATRAL, but fails to communicate its indication or information about the risks associated with its use. Thus, the tent card misbrands the drug in violation of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act), 21 U.S.C. 352(a) & 321(n). Cf. 21 CFR e)(3)(i); (e)(5) & (e)(6)(i). In addition, it appears that the tent card was accompanied by an outdated version of the FDA-approved product labeling (PI) for UROXATRAL, in violation of 21 CFR 201.100(d).

Background

According to the Indications and Usage section of the PI:¹

UROXATRAL is indicated for the treatment of signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia . . .

UROXATRAL is associated with a number of important contraindications, warnings, and precautions. The PI for UROXATRAL contraindicates use in patients with moderate or severe hepatic impairment and co-administration with potent CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, ritonavir). The Warnings and Precautions section of the PI notes the occurrence of postural hypotension and Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) and the need for caution in patients with renal or hepatic impairment. The Warnings and Precautions section also indicates that prostatic carcinoma should be ruled out prior to treatment with UROXATRAL. Furthermore, the adverse reactions associated with UROXATRAL include dizziness, upper respiratory infection, headache, and fatigue.

Omission of Indication and Risk Information (略)

Use of Outdated Product Labeling (略)

Conclusion and Requested Action (抜粋)

Please submit a written response to this letter on or before November 6, 2009, stating whether you intend to comply with this request, listing all promotional materials (with the 2253 submission date) for UROXATRAL that contain violations such as those described above, and explaining your plan for discontinuing use of such violative materials.

III. 院内製剤・薬局製剤に対する FDA の見解 および USP の最新動向

はじめに

1. 薬局製剤に関する FDA 規制の歴史的背景
2. 薬局製剤に関連した副作用および死亡例
3. 各州・薬局関連団体の動向
4. USP およびその他の最新動向(2009年9月以降)

<参考①> A Model System by USP

<参考②> 米国における有害事象報告システム

(MedWatch, AERS, USP の医療過誤報告システム)

注: 本稿では、病院薬剤部もしくは市中薬局で調合・調製・製剤された医薬品すべてを区別することなく、まとめて「薬局製剤」として記載。

はじめに

Pharmaceutical compounding は薬剤師の通常業務の一貫として、病院薬剤部もしくは市中薬局において、はるか昔より実施されてきている。本来、薬局製剤は市販薬をそのままの形では服用できない患者や小児に、あるいは市販薬にはない用法・用量など、個々の患者の治療ニーズにあわせるために調合・調製するものである(custom-made medications)。しかしながら調合・調製行為はリスクを伴うもので、たとえば、調製中に菌が混入したり、計算ミスにより処方量を間違えるなどのヒューマン・エラーが起こりうる。薬局製剤の安全性、あるいは、広告・宣伝行為に関連して、FDA(連邦)による規制に対し、州および州の薬剤師団体は「薬局製剤については州に自治権があり、FDA の規制対象ではない」として、たびたび意見の衝突をみてきた。

1. 薬局製剤に関する FDA 規制の歴史的背景

● Food and Drug Act of 1906

FD&C 法は FDA 行政の基本法であり、FDA 行政のほとんどがこの法律に基づいて実施される。FD&C 法の前身は、1906年に初めて消費者保護を目的としてつくられた「食品医薬品法(Food and Drug Act)である。この法律では違反製品を、「不正表示製品(Misbranded* products)」と「不良品(Adulterated** products)」に大別し、このような違反製品を販売した製造業者に対しては逮捕するという法的措置が取られた。しかしながら、この法律では国が市販前に事前にチェックするような条項は定めていなかった(<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

The 1906 Act prohibited the marketing of **adulterated (meaning, contaminated)** and **misbranded** food and drugs. Under the Act, such products were subject to seizure by the government. However, the Act did not require premarket inspections and approval.
(http://www.emedicinehealth.com/fda_overview/article_em.htm)

***Misbranded** = violative promotion をあらわす法律用語

虚偽 (false)、もしくは誤解を招く (misleading) ような、あるいは規定で要求されている記載を怠る (欠陥表示) を含む、不正表示を意味する

****Adulterated** = contaminated

汚染された／混ざり物がある、不潔、腐敗、分解などの品質の劣化した製品、有害物質を含む製品、法の基準に違反する製品などを意味する

● Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C 法) of 1938

1937年、連鎖球菌に効果が高いとして開発されたスルファニルアミド液 (Elixir Sulfanilamide) を服用した人から約100人の死亡者が出た。この薬液を開発した企業は安全性試験を行っておらず、また、その製品のラベルが適切ではなかったものの、当時の法律では違法となるものではなかった。このようにその当時の法律では取り締まれない劣悪な品質の製品や虚偽の表示をした製品などが市場に出回るようになったため、法律の不備を修正してこれらの劣悪・不正製品を取り締まる目的で1938年、FD&C法が制定された。この連邦法が成立した時点で薬局製剤はすでに広く行われていたが、特に薬局製剤をいわゆる製造 (manufacturing) とは別に定めた条項はなかった。なお、FDAは1930年に保健福祉省 (US Dept. of Health and Human Services: HHS) の1部門として設立された (<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

この法律における重要点:

- 医薬品と食品以外に、医薬品添加物、医療機器、化粧品、食品添加物、動物用医薬品も規制対象に追加
- 新薬の販売前に安全性の証明をFDAに提示する
- FDAは製造施設の視察をできる
- 避けることが困難な有害物質に対する安全許容量を設定
- ラベル表示を含み、違反製品に対する行政措置に加え、裁判所の禁止命令を追加

● 1962年のキーフォーバー・ハリス医薬品改正法

妊婦による睡眠薬サリドマイドの服用により、EUで多くの奇形児が生まれるという痛ましい事態が生じたが、この医薬品は米国でも承認寸前の状態であった。このような副作用を未然に防ぐ必要に迫られ、1962年、FD&C法の改正がなされた (キーフォーバー・ハリス医薬品改正法: Kefauver-Harris Drug Amendments)。この法律では薬局製剤についても触れ、「薬局製剤は少量を特定の患者個人用につくるものであり、新薬承認のような規制要件は合わず、また、新薬における有効性・安全性を確立するような臨床試験は可能でもない」としていた。この頃ケネディー大統領の議会教書における消費者の権利の宣言 (Consumer Bill of Rights) もなされ、国民は消費者保護に関してかなり啓蒙されていた。

本改正法の重要点:

1. 臨床試験において患者からのインフォームドコンセントを義務化

2. 企業は新薬の申請書を提出し、その医薬品の安全性と有効性の本質的証明を義務化
3. 臨床試験を開始するに当たり、製薬企業は FDA に報告し許可を得る
4. 医師に向けた広告にはベネフィットだけでなく、リスクも伝える
5. 副作用の迅速な報告を義務化
6. 医薬品製造業者に対し、GMP の遵守を要求

医薬品の製造・加工・個別包装・保管において遵守すべき内容を明確化

FD&C 法のいくつかの条項において薬局製剤も含まれていた:

- 1) 薬局製剤の定義 (section 201(g))
- 2) 不正表示および使用のための適切な指示に関する要件
Misbranding and adequate directions for use requirements for drugs (section 502)
- 3) 不良品(混ざり物)および cGMP に関する要件
Adulteration and current GMP (cGMP) requirements for drugs (section 501(a)(2)(B))
- 4) 新薬承認条項
The new drug approval provisions (section 505)

薬局製剤には長い歴史があり、医学的に必要で国民にとって重要かつ有用なものであるとしながらも、FD&C 法の条項を適用すると、薬局製剤はすべて実際には違法となってしまう状態であった。このように、1997 年の FDA 近代化法が成立するまでは、議会は新薬承認に関する要件を薬局製剤に対して明確に免除しているわけではなかった。

● FDA の Compliance Policy Guide (1992)

FDA はそれまでの約 50 年にわたり、薬局製剤については州法の規制にまかせてきた。しかし、1990 年頃、「製造 (manufacturing)」にも似た大量の抗生物質等の調製薬をつくって病院に販売するような薬局も現れてきた (Baxter Healthcare Corporation など)。1992 年、当時の FDA 担当官は薬局製剤を含み、「新薬」に関する FDA 規制を新解釈し、「FDA の承認なしに製剤することは FD&C 法における未承認薬に相当する」とした。

FDA の取締に対し、Baxter は「reconstitution (再調製) は薬局製剤に相当しない」として FDA を提訴した。FDA は Baxter が FD&C 法の “adulteration” および “misbranding” の条項に違反しており、また、GMP に遵守していないと反論した。Baxter は製造施設は病院内で調製する際の施設と同等であり、また、FDA のいう新薬の規制適用にはならないとしたが、裁判所は Baxter による製造は FDA の解釈どおり新薬の規制が適用されるとし、Baxter 側が敗訴した。

FDA による法律の新解釈は、特に薬局製剤を主業務としている薬剤師・薬局コミュニティにパニックを引き起こす結果となった。薬局側は「薬局製剤は 4000 年も前から行われている薬剤師の業務の一貫であり、また、薬局製剤を FD&C 法のもとで『新薬』とみなすことは、薬局製剤の実質的な終焉を意味する。特定の患者に少量の薬局製剤をつくることに対して FDA の承認を得ることなどは不可能である」と反論した。

1992年3月、FDAはFDAの執行裁量権(enforcement discretion)の詳細について記載した**Compliance Policy Guide (CPG): Manufacture, distribution and promotion of adulterated, misbranded, or unapproved new drugs for human use by state-licensed pharmacies**を発行した。このガイドは薬局製剤が新薬に関わる規制から免れているということよりも、『adulteration および misbranding 条項の重大な違反があれば規制する』とのFDAの執行裁量権の行使に関する詳細を記載したものであり、薬局製剤に対するFDAの規制についてはあまり明確にされていない。CPGの発行により、FDAの法的規制に対し不安になった薬局関連団体は、薬局製剤に対するFDAの権限がどこまであるのか、その境界線を明確に法制化するよう議会に要請した。

● FDA近代化法(1997年): 薬局製剤に関するセクション503Aの追加

このような背景において、1997年11月21日、FDA近代化法(Food and Drug Administration Modernization Act: FDAMA)がクリントン大統領の署名により成立、セクション127に、連邦法のもとでの薬局製剤の位置づけ(status)を明確にする、FD&C法にはなかったセクション503Aが新たに追加された。このセクション503Aでは、薬剤師もしくは医師によって、患者個人のニーズに基づいてつくられた製剤は、下記の重要な条項から免除されると明記し、1年遅れの1998年11月21日から施行されることになった。こうして薬局製剤は「新薬」ではなく、「新薬」に要請されるさまざまな規制から免除されることが初めて明記された。

薬局製剤は下記の条項から免除される:

- (1) NDAもしくは簡略申請(aNDA)の承認に関するセクション505の“新薬”の条項
- (2) cGMPに関する adulteration(混入、混ぜ物)の条項
- (3) ラベリングに関する misbranding(虚偽・誇大などの不正表示・欠陥表示)の条項

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendments/totheFDCA/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm>

FDA近代化法では、“Compounded drug”の定義を、米国薬局方(United States Pharmacopoeia: USP)もしくは(National Formulary: NF)の中にあるモノグラフに準拠した薬の原料(bulk substances)に限り、製品はまた、USPの“Pharmacy Compounding”の章に準拠して調製・調合・製剤されたものでなければならないとし、さらに、安全性もしくは有効性の理由から、市場から撤収された医薬品を製剤してはならないとした。

この法律でもっとも議論のあった箇所は広告に関する条項であった。議会はいかなる医薬品タイプであれ、薬剤師による薬局製剤の広告(advertising)もしくは宣伝・販売促進(promotion)を禁止し、その一方で、「薬局製剤サービスをしている」という「業務」の広告については許可した(Congress passed a provision that prohibited the pharmacist from advertising or promoting compounding for any “drug, drug class, or drug type.” The statute did permit pharmacy advertising of compounding services. <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

しかしながら、この広告・宣伝の制限は、薬剤師がどのようなタイプのサービスを提供できるかについて、医師や患者を啓蒙(educate)するのに大きな障壁となった。薬局製剤サービスについて一般化して話すだけでは、医師はどのようなタイプの製剤が可能なのかを知ることができず、それが必要な患者にもアクセスがなくなってしまうため、ただ単に「薬局製剤をしています」、とのサービス業務を宣伝するだけの方法は適切ではないと薬局側は判断した。

- **Thompson v. Western States Medical Center**

1998年11月、7つの薬局がFDAMA セクション 503A の「広告・宣伝」の条項について、「商業的なスピーチに対する、容認できない規制」(an impermissible regulation of commercial speech)としてFDAを提訴、ネバダ州のUS District Court は原告側の勝訴と判定した。FDAは控訴裁判所に上訴したが、2001年2月、控訴裁判所はセクション 503A そのものすべてが無効であると判定した(Western States Medical Center v. Shalala. Section 503A to be invalid in its entirety)。セクション 503A が不法に commercial speech を制限しているものなのかどうか、政府(HHS 代表 トンプソン氏)は控訴裁判所の判決を不服として、さらに最高裁判所に上訴した(Thompson v. Western States Medical Center) (<http://supct.law.cornell.edu/supct/html/01-344.ZO.html>)。

最高裁判所は2002年4月29日、FD&C法のセクション 503A は、commercial speech に対する憲法違反の制限を含んでいるため無効であるとして、控訴裁判所の判決を肯定した(The Supreme Court affirmed the Ninth Circuit's decision that section 503A of the FD&C Act was invalid in its entirety because it contained unconstitutional restrictions on commercial speech)。控訴裁判所は、セクション 503A の中の違法な commercial speech に関する文面と、残りの文面を分けることはできないとして、セクション 503A そのものが無効と判定された(<http://caselaw.lp.findlaw.com/cgi-bin/getcase.pl?court=US&navby=case&vol=000&invol=01-344>)。

- **Compliance Policy Guide (May 2002)**

薬局製剤は、いったん法的に「新薬」からは免除され、misbranding (不正表示)や使用に関する適切な指示などの要件は薬局製剤には妥当でないとされたものの、FDAは、どのようなことがあればFDAが執行裁量権(enforcement discretion)を行使するかに関するガイダンスが必要と考え、1992年に発行したCPGに基づき、2002年5月、“Guidance for Industry — Pharmacy Compounding — Compliance Policy Guide”を発行した(<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm074398.htm>)。

ガイダンスには、「FDAは薬剤師が医師の処方に基づき、必要な患者のために合理的な量の院内製剤を一時的(extemporaneously)につくってきたことは認識している。このような伝統的な薬局製剤業務はこのガイダンスの対象ではなく、州の管轄である。しかしながら、製剤された医薬品の量および性質が医薬品製造の範疇にはいるもので、FD&C法の「新薬」に関する規制要件の重大な違反、adulteration (不良品)もしくは misbranding (不正表示)条項に相当するような場合は、FDAは規制の権限行使を考慮する。そのようなアクションをとるかどうかにについては、薬局が下記のいずれかの行為をしているかどうかに基づく。

- 1) 限られた少量の場合を除き、将来そのような処方箋を受けるだろうと予期して(in anticipation)大量の製剤をしているか
- 2) 大量の薬局製剤を州の外に配達しているか(州間で取引される医薬品は規制の対象)
- 3) FDA が承認した医薬品の成分ではない、作用を持つ成分のバルクからつくられたものか
- 4) 原薬の各ロットが FDA 登録施設からのサプライヤーから直接仕入れたものであるとの文書による保証の有無(保証のない原薬を入手・保管・使用していないか)
- 5) 公的コンペンディア(USP)による要件を満たしているという保証のない薬物を入手・保管・使用していないか
- 6) 商業規模の製造もしくは検査機器を使っていないか
- 7) 個々の患者に販売する第三者のため、もしくは、再販のために卸販売のような形で薬局製剤を提供していないか
- 8) 市販されている医薬品と同じもの、もしくは FDA 承認薬と本質的に同じようなコピー医薬品ではないか。FDA 承認薬とはほんの少しだけ異なる、ごく少量のものを薬剤師が調合・調製するのは適切な行為であり、このような場合は特定の患者が必要とする根拠を記した資料の有無
- 9) 薬局業務を規制している州法に準じているかどうか

ただし、上記のリストがすべてを網羅しているというわけではなく、特別なケースでは他の要因を考慮することがあるかもしれないとした。The above list of factors is not intended to be exhaustive, as other factors may be appropriate for consideration in a particular case.

● FDA による薬局製剤の限定的調査

2001 年、FDA の Prescription Drug Compliance 部門は、インターネット上で購入できる 12 の薬局製剤について限定的な調査を実施した。調査目的は薬局製剤の品質、純度、効力に関する情報収集であり、これらの製剤を一般消費者が入手するのと同じ郵送手段によって入手した。緑内障、喘息、鉄欠乏性貧血、勃起不全などの治療薬としてのホルモン製剤、抗生物質、ステロイド、麻酔薬を含む 29 製品で、無菌注射剤、点眼剤、埋め込み型ペレット、吸入剤、経口剤の 5 つの異なる投与剤形のものであった。

調査結果では全 29 製品の 34%において、ひとつ以上の標準品質テストに不合格、9 製品は力価アッセイテスト(期待される力価 59~89%)で不合格であった。

FDA では毎年ルーチンに市販薬を FDA のラボにて検査しており、1996 年からはじめた 3000 製品について、力価アッセイで不合格は 2%以下であった。この 2%に比べ、2001 年の薬局製剤不合格 34%という数字は、FDA が予想していたよりも大きかったが、サンプルサイズが小さかったことなどを含め、そのまま比較して一般化できるものではない。しかし、今後、FDA、州の薬局製剤権威者、医療組織、薬局等で、さらに検討すべきであろうと結論している (Report: Limited FDA Survey of Compounded Drug Product.

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm155725.htm>.

2. 薬局製剤に関連した副作用および死亡例

2002年、米国において慢性腰痛のためペインクリニックでメチルプレドニゾロン注射剤を受けた患者がその後発熱、軽度の項(うなじ)部硬直などを生じて入院、その後髄膜炎に似た症状を呈し、抗生物質投与によっても奏功せず、菌を同定するために培養したところ、真菌の一種である *Exophiala dermatitidis* が認められた。患者はその後の治療によっても改善せず入院51日目に死亡した。このほかにも同じメチルプレドニゾロン注射剤を受けた別の4例が同様に髄膜炎または仙腸骨炎の症状を呈して入院。前述と同じ真菌が認められた。このメチルプレドニゾロン注射剤はすべて同じ市中薬局にて調合されたもので、この薬局に置いてあった未開封のメチルプレドニゾロン注射剤バイアルからも *Exophiala dermatitidis* 菌が検出された。South Carolina Board of Pharmacy (南カロライナ州薬事委員会)はこの薬局に注射剤の販売中止を命じ、全製剤を回収させた。

医薬品を製剤した薬局は特に副作用を収集したり報告する義務がないため、前述および下表のような重大な、社会的に注目されるような事態が生じてはじめて発覚するだけであり、これらのケースは氷山の一角に過ぎないと考えられる(Prepared Testimony of Sarah L. Sellers, PharmD, Executive Director, Center for Pharmaceutical Safety, October 23, 2003. <http://www.pharmwatch.org/comp/sellers.shtm>)。

- An outbreak of bacterial meningitis in California was associated with compounded spinal injections—three patients died and eight were hospitalized.
- CDC warned physicians and health systems to consider substandard, compounded drug exposures in cases of unexplained infections following intraspinal or intra-articular injections after an outbreak of fungal meningitis was associated with compounded drugs—CDC further cautioned that health systems may not be aware that they are purchasing compounded drugs, thus actually requiring vigilance to prevent compounded drugs from inadvertently entering supply chains.
- Compounded spinal injections were associated with neurologic complications including paralysis in an epidemiologic cohort study of patients who received unapproved, pharmacy-compounded continuous intrathecal infusions.
- Three cases of poisonings in children have been associated with unapproved drugs compounded for Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
- A 5-year-old died as a direct result of receiving an unapproved compounded drug for bed-wetting.
- Two patients developed septicemia and were hospitalized after receiving compounded vitamin injections contaminated with bacteria.
- Three patients were hospitalized in critical condition after receiving compounded thyroid remedies.
- A cancer patient died after receiving a compounded injection of herbal tea.
- A patient became blind after using compounded eye-drops that were not sterile.
- A study comparing a compounded prostaglandin dosage form with a licensed product found a higher incidence of cesarean delivery associated with the compounded drug.
- An estimated 4,000 cancer patients received diluted, sub-therapeutic chemotherapeutic agents compounded in Missouri.

The above mentioned cases are considered the “tip of the iceberg” by public health experts because pharmacists, unlike licensed manufacturers, are not required to detect or report problems associated with compounded drugs they make. These problems have come to the attention of the public only when the

numbers of persons affected by a single incident or the severity of an incident have been significant enough to gain the attention of the media—not through surveillance and vigilance.

● 2003 年、議会での Galson 氏 (HHS) による宣誓証言

Galson 氏によれば、伝統的な薬局製剤に対する FDA の見解は、『医師の処方にしたがって特定の患者のニーズに合うように薬剤師が調合・調製したもの』である。たとえば、防腐剤にアレルギーのある患者さんに防腐剤を使わない製剤をつくったり*、錠剤やカプセル剤の飲み込みができない患者さんに懸濁液をつくるなど、既承認の医薬品を用いて新たなフォーミュレーションをつくるもので、大半の薬局製剤は重要な医療サービスである。しかしながら、中には品質が落ちる製剤で患者の健康にリスクをおよぼすものがある。さらに、薬局製剤の名のもとに、大量の製剤を製造している例も見受けられる (Testimony by Steve Galson, HHS <http://www.hhs.gov/asl/testify/t031023.html>)。

(*この発言に対し、『防腐剤を含まない製剤を薬局製剤としてつくるようなことはない』、と Galson 氏の薬局製剤の実際に対する知識不足を International Academy of Compounding Pharmacists: IACP が指摘)

昨今、市中薬局の中には独自の新たな薬を調合し、処方箋薬よりもよいとして広告宣伝しているものもある。さらに、FDA 未承認の化合物や、安全性に問題があるためにすでに市場から撤収した医薬品なども使われていることがある。このような行為は純粋な医学的ニーズに基づくものではなく、利益追求を目的としている。全処方箋薬の約 1% が薬局製剤によるものとの推測がある。FDA は下記のような製剤をおこなった薬局に対して権限を行使した。

- フェンタニル ロリポップ：表示もなく麻薬性鎮痛薬の成分を含むキャンディーを作って販売。もし安全性に関する事前の適切な対策なしに小児に与えたような場合は健康被害の可能性があるので、警告レターを発行してこの製造を中止させた。
- 酢酸メチルプレドニゾン：前述の真菌が混入したメチルプレドニゾン注射剤で、中止を命じた。
- 州を越えて配送する大量の製剤：商業ベースの大量の調合製剤を、州を越えて販売していたカリフォルニアの薬局に対し、FDA は警告レターを発行。FDA およびカリフォルニア州合同の視察が行われた。この薬局はのちに調製した吸入薬 (compounded inhalation solutions) に微生物汚染があったとして、製品を回収した (米国では医薬品の州間の取引は規制されている)。

● 院内製剤にまつわる最近の訴訟ケース

Tomeldon Co. v. Medco Class Action Lawsuit (2006 年提訴、2009 年 6 月 30 日最終判決)
市中薬局で調製された製剤の価格が高すぎるとしてメドコ*が市中薬局への支払いに応じなかったことに抗議し、5 つの市中薬局がメドコを相手に起こしたクラスアクション訴訟は、2009 年 6 月、薬局側の実質的な勝訴に終わった。この裁判結果は将来、もし「薬局製剤が高額過ぎる」というようなクレームを市中薬局が受けるような際のひとつの道を示したといえよう (<http://hrsclaimsadministration.com/cases/tom/>)。

*医療保険請求などの事務処理・決済を代行する医薬品給付管理会社で、元米国メルク社の部門であったが、2003 年にメルク社より独立した。

3. 各州・薬剤師関連団体の動向

● 各州の動向

FDA 近代化法のセクション 503A が無効と裁定されて以来、薬局製剤は誰が監視するのか、連邦政府と州の間に明確な線引きがなされていないのが現状である。このような中で、ミズーリ州議会および州の薬事委員会 (Missouri State Board of Pharmacy) は最も積極的なアプローチを取り、必要に応じて薬局でつくられた製剤 (無菌製剤および非無菌製剤) の効力について、また、無菌製剤については発熱性についても、無作為抽出検査を命じるという新たな法律を制定した。さらにその後、より詳細な記録をすること、医薬品モニタリングシステムを導入すること、および副作用報告をすることを追加して州法を改定した。

カリフォルニア州も比較的積極的な方法を打ち出し、無菌注射剤を調合・調製する薬剤師は、もし JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: 医療機関認定合同委員会)、Accreditation Commission on Health Care (ACHC: 医療認定委員会)、もしくは Community Health Accreditation Program (コミュニティ保健認定プログラム) からライセンスを取得していない場合は、州の薬事委員会から特別の許可を取得することとした*。カリフォルニア州ではこのほか施設設備や無菌製剤調製法の手順、薬剤師およびテクニシャン (調剤技術者) の研修なども検討している (<http://leda.law.harvard.edu/leda/data/646/Riley.html>)。

*カリフォルニア州の無菌注射剤調製のための許可申請書
https://www.dca.ca.gov/pharmacy/forms/sterile_comp_app_pkt.pdf

● 薬剤師団体による薬局製剤に関するガイドライン等

薬局製剤は州による監視、製造 (manufacturing) は連邦 (FDA) による監視という点ではほぼ意見の一致をみており、FDA も可能な限り各州の自治権に任せ、必要に応じて各薬剤師団体と協調する姿勢を示している。さまざまな薬剤師関連団体は適切な薬局製剤業務 (good compounding practices) に向けて、自主的にガイドラインを発行したり、見解・方針を発表、また、“Guide to Contemporary Pharmacy Practice”, “The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding”, “Trissel’s Stability of Compounded Formulations”, “The Science and Practice of Pharmacy” などの薬局製剤・院内製剤に関する書籍・テキストも諸種発行されるなど、薬局製剤の質の向上に大きく貢献した。

- ・ NABP* (National Association of Boards of Pharmacy: 連邦薬事委員会連合) は州の薬事委員のためにモデル ルールを発行し、少なくとも 15 州によって採用された
- ・ ASHP (American Society of Health-System Pharmacists: 米国医療薬剤師会) は院内製剤のためのガイドラインを策定
- ・ USP (U.S. Pharmacopeia: 米国薬局方) は無菌製剤の章を改訂したが、この章は各州で採用され、また、FDA や他の公的認定機関にも引用されている。
- ・ APhA (American Pharmacists Association: 米国薬剤師会) は認定 (accreditation)、認証 (certification)、安全かつ有効な医薬品のための業界標準 (industry standards) を含む、薬局製剤の全国標準ガイドライン (standardized national guidelines) を策定するための委員会を設立。

*NABP は、アメリカ全土 50 州と DC のほか、グアム、プエルトリコ、バージン諸島、ニュージーランド、カナダ 9 州、オーストラリア 4 州の薬事委員会の連合体であり、薬剤師試験や免許交付の取りまとめを行なっている (<http://www.cpc-j.org/contents/c08/nabp.html>)。

4. USP およびその他の最新動向(2009 年 9 月以降)

1) USP の「高品質薬局製剤のためのモデルシステムに関する白書」(2009 年 9 月 23 日発行)

米国薬局方協会(USP Convention, Inc. <http://www.usp.org>)は処方箋薬や一般用医薬品(OTC)、その他のヘルスケア関連商品(食品成分、サプリメントを含む)の品質や純度規格の公定基準(official public standards)を設定する権威機関で、約 200 年の長きにわたる歴史をもつ。

米国で処方されているすべての医療用医薬品や OTC 薬は、USP の公定基準を満たすことが連邦法で義務づけられており、FDA 所轄の公定機関がその制定・改訂を行っている。現在 USP は National Formulary(米国医薬品集)と合冊して、USP-NF として刊行されている。このほか、USP-NF に記載された医薬品の治療に関する詳細な情報(使用や投与など)を掲載した USP-DI があり、これは日本薬剤師研修センターが編集している「日本薬局方医薬品情報」に近いものと考えられる (<http://www.usp.org/pdf/EN/members/qualityMedicines.pdf>)。

USP 協会は 2009 年 9 月 23 日、“White Paper – A Model System to Promote Access to Good Quality Compounded Medicines”と題する白書を発行した。従来 “art”と考えられていた薬局製剤は、現在、調製法、安定性の評価、有効期限(BUD: beyond-use date)の設定など、科学に基づいて行われている。この白書は、品質の高い製剤のための一つのモデルシステムおよびその適合性評価について記したものである(英文オリジナルは後述の<参考①>) (<http://www.usp.org/pdf/EN/members/qualityMedicines.pdf>)。

A MODEL SYSTEM の概要

A) PEOPLE, PROCESS AND PREPARATION STANDARDS: 人、プロセス、および標準製剤

- Ingredient and Preparation Standards (Product)

成分および標準製剤(製品): USPモノグラフが他のすべてに優先するので、これに準拠する

- Compounding Sites Standards (Practice and Process)

製剤の標準施設(業務&プロセス): 病院薬剤部および市中薬局の製剤施設について、NABP*等の協会では標準を設定している。また、USPが作成した“Practice standards”は州の規制や認定標準に認められている。

*NABP: National Association of Boards of Pharmacy 全米薬事委員会連合

- Practitioner Training and Accreditation (People)

研修および認定(人): 大学薬学部では製剤のための適切な教育・研修のためにカリキュラムが組まれており、その評価はNAPLEX*によって、また、資格のための必要条件は州の薬事委員

会によって支援されている。BPS**のような独立した組織がスペシャルティ認証のために認定基準を構築している。

*NAPLEX: North American Pharmacist Licensure Examination、北米薬剤師国家試験

**BPS: Board of Pharmaceutical Specialties 薬学専門職委員会

B) CONFORMITY ASSESSMENTS : 適合性評価

- Site Accreditation

施設の認定: 州の薬事委員会は適切とあれば、PCAB*のような非政府団体を認定協会と考えることもできる。

*PCAB: Pharmacy Compounding Accreditation Board 薬局製剤認定委員会

- Adverse Event Reporting

有害事象報告: 有害事象報告システムにより薬局で製剤された医薬品に関連する有害事象を収集・分析する。2005年7月、ブッシュ大統領が署名して成立した、医療の安全性確保に向けた法律、**Patient Safety and Quality Improvement Act of 2005** に示されているように、医療ミスや事故など、医療現場で起こった患者の安全性に関する情報を公開とすることで、医療機関の情報提供を促し、将来のミスや事故などの防止に役立てる。

(注: この法律が成立した当時、個人を非難し罰するという文化から、開かれたコミュニケーションによって予防策につなげる文化に変えるのに有効であると評価された)

2009年11月現在、FDAはmanufactured productsとcompounded preparationsの境界を明確に分けることに失敗しており、連邦法の役割および法的規制は今も行き詰まり状態である。しかし、このように連邦法が不確定な中において、USPは重要な役割をもち続けている。

- 1) 州法にUSPの標準プロセスすなわち、無菌製剤の調製／第797章、および非無菌製剤の調製／第795章)が組み込まれる可能性がある
- 2) FD&C法では今でも薬局製剤は「医薬品」の範疇にはいる。したがって、もしUSP-NFに記載されている名称を使う場合は、適用されうるすべてのUSPモノグラフに準拠しなければならない。

2) 州および州の薬事委員会

薬局製剤を含み、薬剤師業務は州および州の薬事委員会の規制下にある。各州は独自の法律と規制をもって薬局業務を監督し、規制遵守を確認すべく薬局施設の視察をルーチンに実施している。また、州の薬事委員会は薬剤師の調剤業務能力を評価し、ライセンスの発行を行っている。必要に応じてクレームがあった際の調査も行う。いくつかの州ではUSPによる無菌製剤・非無菌製剤の調製法を採用している。さらに、州間である程度の一貫性を保つため、NABPは州法や州の薬事委員会規則を作成するためのモデル用語を提供している(NABP Model Rules for Pharmacy Interns, Institutional Pharmacy, Pharmacist Care, Nuclear/Radiologic Pharmacy, and Sterile Pharmaceuticals. <http://www.nabp.net/ftpfiles/NABP01/09ModelActFINAL.doc>)。

3) IACP、ブルークロス・ブルーシールドへ抗議

IACP (International Academy of Compounding Pharmacists)は2009年9月、非営利の大手民間保険組織であるブルークロス・ブルーシールドが「薬局で調剤した医薬品は"experimental, investigational and unproven" でありFD&C法に違反する」として、その多くを償還リストから削除するという案(プロポーザル)を発表したことに対し、ブルークロス・ブルーシールドに断固たる反対を表明した。http://iacprx.convio.net/site/DocServer/IACPletter_BlueCrossBlueShield_082709.pdf?docID=6622

<参考①> A Model System by USP(オリジナル英文一部抜粋)

PEOPLE, PROCESS AND PREPARATION STANDARDS

- Ingredient and Preparation Standards (Product)

Optimally, a preparation monograph in *USP* exists for all compounded preparations in the U.S. Compounding monographs are prioritized so that standards for the most frequently compounded articles are developed first. The Compounding Expert Committee, working with compounding practitioners, associations and others, develops a preparation monograph. The Committee takes into account safety and other considerations, such as intended use in target species. This input is obtained through a variety of sources, including FDA (whose views are represented by FDA liaisons to the Committee), NABP, and other practitioner and board associations. As noted above, conformance to such monographs is required under the FDCA.

- Compounding Sites Standards (Practice and Process)

Optimally, practitioner associations and others, including associations representing state practitioner boards such as NABP, develop standards for all compounding sites (both in community and hospital locales where compounding is practiced, as well as practitioner office practices). Practice standards (<795>, <797>, and others) developed by USP for compounding are recognized in state regulations and accreditation standards (similar to the treatment of compounding provided by NABP in its Model Pharmacy Act and Pharmacy Rules).

- Practitioner Training and Accreditation (People)

Adequate professional education and training curricula are adapted in schools of pharmacy to ensure that competencies in compounding are acquired and are supported by assessment through NAPLEX and licensure requirements through the state boards. An independent certifying body, such as BPS, builds an accreditation to define specialty certification of compounding practitioners. Optimally, all practitioners who compound complex or sterile preparations beyond a certain frequency are certified.

<http://www.usp.org/pdf/EN/members/qualityMedicines.pdf>

＜参考②＞ 米国における有害事象報告システム

● MedWatch: FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

MedWatchは市販後調査 (Post Marketing Surveillance: PMS) プログラムの一環として、FDAが1992年に導入した有害事象報告システムで、医薬品、生物製剤、医療機器、栄養補助食品 (サプリメント) 等、FDAの規制下にある医療用商品の有害事象について、**on-label use**、**off-label use** に関わらず、統一した様式で受け付ける (ただし、ワクチン接種に関する有害事象報告は、専用の報告システムを使用する)。

医療施設や医療従事者、一般消費者 (患者、家族、弁護士等) などにはon-label のみでなく、**off-label** で使用したケースも含めて自発的に報告するよう奨励しており、また、医薬品/医療機器製造企業等には**off-label use** であっても報告を義務づけている。FDAはこれらの報告された内容の因果関係を分析・評価して、医療従事者や一般国民に迅速に通知する。

・Form FDA 3500 – Voluntary Reporting 自発的報告様式

医療従事者、消費者、患者等による報告

・Form FDA 3500A – Mandatory Reporting 義務的報告様式

IND報告者、医薬品/医療機器製造企業、ディストリビューター、輸入企業、
User facilities (医療機器を使う病院、手術センター等) の担当者

オンライン報告様式 (自発的報告)

製品の誤使用、品質問題、医療過誤などによる重篤な有害事象を報告する (英文は下記参照)。

● Form FDA 3500 - Voluntary Reporting

- For use by healthcare professionals, consumers, and patients. Submit the completed form using supplied postage-paid mailer or fax to 1-800-332-0178. (Send only page 1 plus any continuation pages - do not send instruction pages)

● Form FDA 3500A - Mandatory Reporting

- For use by IND reporters, manufacturers, distributors, importers, user facilities personnel

Online Reporting Form (Voluntary Reporting)

Report serious adverse events online⁶ for human medical products, including potential and actual product use errors, product quality problems, and therapeutic inequivalence/failure. The introductory page features additional information and instructions.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/DownloadForms/default.htm>

MedWatch導入以前は、Adverse Reactionの収集と伝達を目的とするモニタリングシステムをサリドマイド事件を契機に1962年に確立していたが、医師や医療機関などによる自発的報告、医薬品企

業による義務的報告制度、その他に分かれており、報告様式も異なっていたため、複雑であった。なお、MedWatchに報告された副作用情報は、AERS (Adverse Event Reporting System) に収録される (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>)。

● **Adverse Event Reporting System (AERS):**

FDA の医薬品および生物製剤に関する市販後安全性調査プログラムをサポートするための大規模医薬品有害事象データベース

FDA は 1969 年より、医薬品企業に対し承認された医薬品(生物製剤を含む)の副作用情報の報告を義務づけ、報告を Adverse Drug Reactions(ADR)システムに蓄積していた。その後、1993 年に Adverse Event Reporting System(AERS)が導入されたため、ADR データベースもこの中に統合された。したがって、現在の AERS には 1969 年以降のデータが収録されている。AERS の副作用情報は MedWatch の報告様式によって記述されており、コンピュータ化された膨大な情報データベースで四半期ごとに更新し、公開されている。Center for Drug Evaluation and Research (CDER) および Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) のスタッフが評価し、安全性シグナルを検出、モニターし、必要に応じてさらなる疫学調査を行う。

AERS is supported by the FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Staff members evaluate reports made by drug manufacturers, physicians, and consumers to detect safety signals and monitor drug safety (http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11897&page=13)。

AERS データベースに含まれる有害事象情報:

- ・ 医療提供者 (healthcare providers) および患者や消費者等 (consumers and others) からの FDA 直接への自発的報告 (MedWatch form FDA 3500 を使用)
- ・ 医薬品企業等は 3500A (または CIOMS) 様式で報告を義務化 (3 つのカテゴリー)
 - 15 日以内報告 (15-day reports) (重篤、未知の副作用報告およびフォローアップ調査の義務)
serious and previously unknown adverse events within 15 days of their occurrence and conduct a follow-up investigation.
 - 重篤な有害事象の定期報告
 - 新規製品 (FDA 承認から3年以内の製品) についての非重篤な有害事象の定期報告
- ・ 医薬品企業から電子媒体によって報告されるもの (上記のカテゴリーを問わない)

(医薬品安全性情報, 2008, www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly6/15080724.pdf)

また、もし報告者が医薬品企業等に通知した場合は、企業は所定のフォームでFDAに報告せねばならない (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm085692.htm>)。

AERS は 1969 年から現在までのデータを収録しているが、個々の報告で提示されているため、1 つの症例に対して複数の追跡調査報告がなされていたり、同一患者の症例を複数報告した場合な

どによる重複報告が含まれている(医薬品安全性情報,
www.nihs.gov/dig/sireport/weekly6/15080724.pdf)。

AERS によって収集された報告は、表示ラベル変更や医療従事者への通知が必要なものかどうか分析される。なお、リスクについて通知し、リスクを避けるための効果的な通知に向けた表示ラベル変更の作業は CDER の Office of Drug Safety(医薬品安全部)が医薬品企業と協働で行う(下記英文参照。CDER の組織図は別添参照)。

This information, as Anne Trontell, deputy director of the FDA's Office of Drug Safety, noted, allows the FDA, in collaboration with the manufacturer, to ensure that there is effective product labeling to alert health-care practitioners and patients to possible safety risks and areas of risk prevention.
http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11897&page=13)。

なお、医師の診療行為は各州における責任分野であるため、FDA は規制する権限を有しておらず、医師に対して副作用報告を義務づけていない。2005 年当時 20 州が医師に報告を義務化していたが、必ずしも報告していないケースがあるとされる。また、義務化していない州では、報告は完全に任意で、医療従事者がこのシステムに参加するかどうかにかかっており、副作用報告を奨励するために報告フォームを 1 ページ簡潔化するなどの工夫が提案されている(下記英文参照)。

The FDA does not impose on physicians any legal requirements for reporting adverse events because it lacks authority to regulate the practice of medicine, a responsibility of individual state governments. Currently, 20 states have mandatory reporting systems, but according to Mr. Troy his experience has been that there are known cases of adverse reactions that are not reported. In states without mandatory reporting systems, report submission is completely voluntary and therefore dependent on the participation of health-care professionals.
(http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11897&page=13)

FDA はこれらの報告の中から、重篤もしくは生命の危機をもたらすアウトカム(死亡、入院もしくは不具廃疾、もしくは臨床的に重大な障害を防ぐために治療が必要なもの)を検出する。必要に応じて臨床専門家によるさらなる分析・評価を受け、医療従事者にフィードバックする。

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>、http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11897

The FDA searches these reports for serious or life-threatening outcomes that result in death, lead to hospitalization or disability, or require interventions to prevent clinically significant impairment.

- USP の医療過誤任意報告システム

NATIONAL VOLUNTARY REPORTING PROGRAM

2000 年に議員によって提唱された“The Medication Error Prevention Act of 2000”のプログラムを USP が運営するようとの依頼を受け、USP では医療過誤に関する任意報告システムを構築した。このシステムは参加を奨励することを目的とし、無記名で報告できるようになっている。USP は 1 年間に報告されたデータをもとに、年次レポートを発表する。このレポートは医療過誤減少のために活用されている(The USP Role in the Prevention of Medication Errors.

<http://www.usp.org/pdf/EN/members/mederrBackground.pdf>)。

IV. Off-label use の保険償還を決定する CMS*

(*Centers for Medicare and Medicaid Services)

1. 中心的な審査機関 MedCAC
2. CMS が償還を決定する根拠となる Medical Literature
 - 1) コンペンディウム (医薬品処方指針)
 - 2) 医学ジャーナル (がん関連)
3. 認定コンペンディアへの批判

<保険償還に関する参考資料>

1. 中心的な審査機関 MedCAC

医薬品の安全性および有効性を評価するのは FDA であっても、その医薬品がメディケアの加入者に妥当かつ必要な医薬品であるかどうかを判断するのは CMS (メディケア・メディケイド・サービスセンター) である。

米国政府は CMS により広い権限を与えており、たとえ FDA が承認していない適応症 (off-label) でも、もし権威のあるコンペンディア (医薬品処方指針) や認定されたジャーナルに有用性が記載されていれば (すなわち、“medically accepted indication” であれば)、CMS は償還を決定できる。

Under Section 1961 (t) (2) (B) (ii) of the **Social Security Act**, the term “**medically accepted indication**” with respect to the use of a drug, includes any use which has been approved by the FDA for the drug, and includes another use of the drug if – the drug has been approved by the FDA and **such use is supported by one or more of the drug compendia**. A Medicare contractor may also determine that **such uses are medically accepted based on supportive clinical evidence in peer reviewed medical literature appearing in publications which have been identified by the Secretary in a posted list of accepted cancer journals**.

http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=9

・ メディケアでカバーする条件と審査プロセス (Medicare national coverage process)

- ・ FDA によって承認された適応症 / 処方
- ・ CMS が “reasonable and necessary” (合理的かつ必要) と判断した off-label use
 - 認定された1つ以上のコンペンディウムに記載されている off-label use
 - 認定された “peer-reviewed” ジャーナルに記載されている off-label use

NCD (National coverage determinations) development process: 国が償還するかどうかを決定するプロセス

<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/>

<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/Downloads/8a.pdf>

● Off-label use のうち約 75%は償還、90%がコンペンディアを参照

もしメディケアで償還すれば、他の民間保険会社のプランでも償還することが多いが、その決定はあくまでも個々の保険プランによる。これが償還するかどうかの問題を一層複雑にしている理由である。なお、メディケイドは基本的に各州の裁量にゆだねられているので、一般化して述べることはますます難しい。

タフツ大学が独自に行った調査 The Tufts Center for the Study of Drug Development (2009)によれば、米国の保険会社全体として、off-label use のうちの約 75%は償還しているとされる。しかし、償還されている治療の約 1/2 以上に、たとえば、段階的治療にするとか、事前承認が必要とか、量の制限など、さまざまな条件が付けられている(NCD では、カバーする/条件つきでカバーする/カバーしない、の3タイプに分類)。また、償還するかどうかの決定については、ほぼ 90%がコンペンディアを参照していることが判明した(<http://csdd.tufts.edu/NewsEvents/NewsArticle.asp?newsid=149>)。

では、CMS がどのようにして権威のコンペンディアおよび医学ジャーナルを選定するのか、特にがん領域については米国臨床腫瘍学会 ASCO (American Society of Clinical Oncology) が中心になって CMS に推薦しているほか、国立がんセンターや FDA の専門家によってさまざまな推薦がなされている。このような外部専門家による推薦のほかに、CMS は最高水準の知識で公平に医学文献の批評・評価を行い、エビデンスの強さを審査し、CMS に勧告するための、CMS から独立した専門委員会、MedCAC (Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee)を設立している。MedCAC は国が償還するかどうかを決定する NCD プロセスにおいて中心的な役割を持つ審査機関である(http://www.cms.hhs.gov/FACA/02_MEDCAC.asp、http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=10)。

2. CMS が償還を決定する根拠となる Medical Literature

1) コンペンディウム(医薬品処方指針)

CMS の Medicare Benefit Policy Manual^{*1}には現時点(2009年9月更新)で、as authoritative sources for use in the determination of a "medically-accepted indication" of drugs and biologicals used off-label in an anti-cancer chemotherapeutic regimenとして、下記4つのコンペンディウムのいずれか、もしくは1つ以上に記載されている処方を償還の対象としている^{*2}。

^{*1} <http://www.cms.hhs.gov/manuals/Downloads/bp102c15.pdf>

(p61~Chapter 15, section 50.4.5 "Off-Label Use of Drugs and Biologicals in an Anti-Cancer Chemotherapeutic Regimen に掲載、全 262 ページ)

^{*2} <http://www.cms.hhs.gov/ContractorLearningResources/downloads/JA6191.pdf>

- ① AHFS-DI (米国病院フォーミュラリーサービスの医薬品情報集で、米国ヘルスケアシステム薬剤師会が発行、*American Hospital Formulary Service Drug Information* 1993年~)
- ② National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Drugs and Biologics Compendium (NCCN 医薬品・生物製剤コンペンディウム) 2008年6月5日より発効

③ DRUGDEX(医療情報提供企業 Thomson Micromedex が発行)
2008年6月10日より発効

④ Clinical Pharmacology (臨床薬理学、エルゼビア発行)
2008年7月2日より発効

● コンペンディウム選定の経緯

1993年、off-labelではあっても保険償還を認めるべき抗がん化学療法・生物製剤の使用法について、議会はメディケアプログラムに当時現存していた3つのコンペンディアを参照するよう指示した。

当時の認定コンペンディア:

① *American Medical Association Drug Evaluations (AMA-DE)*

② *United States Pharmacopoeia Drug Information for the Health Professional (USP-DI)*

③ *American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS-DI)*

しかしながら、その後AMA-DE、およびUSP-DIは2007年以降新たな印刷版の発行を中止することが決定したため、参照できる認定コンペンディウムがAHFS-DIのみとなっしまい、外部からの要請もあって、メディケアプログラムは追加すべきコンペンディウムを選ぶ必要に迫られた。そこで、2007年、CMSは専門家に依頼し、新たなコンペンディウムを選定するための透明な評価プロセスを確立、2008年には5つのコンペンディウムの認定リクエストを受け、そのうち下記の3つを認定リストに追加した。

● National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Drugs and Biologics Compendium

● DRUGDEX

● Clinical Pharmacology

● ASCOが要請したDrugPointsは認定されず

一方、ASCOは“DrugPoints”(Thomson Micromedex社発行)の認定要請とその根拠(コンペンディウムの定義、特徴、医薬品リスト数、迅速な更新、詳細な内容、エビデンスのカテゴリー分類法、透明な治療評価のプロセス、利益相反関係の明確化等)を、10ページにわたるレターにしたためてCMSに提出したが、結果的に認定されず、また、AMA-DEは認定リストから削除された。

<ASCO の DrugPoints 認定要請レターの一部抜粋>

February 11, 2008

**Re: Request that CMS Recognize the DrugPoints Compendium as
an Authoritative Compendium for Medicare Coverage Purposes**

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) requests that CMS add the DrugPoints compendium to the list of compendia specified in Section 1861(t)(2)(B)(ii)(I) of the Social Security Act. ASCO is the national organization representing physicians who specialize in the treatment of cancer, and Medicare coverage of new drug uses, which that section addresses, is extremely important to ensure the proper care of cancer patients. As discussed below, DrugPoints meets CMS's definition of a compendium and largely satisfies the desirable characteristics for compendia identified by CMS in the Federal Register on November 27, 2007.

Definition of compendium

DrugPoints meets CMS's definition of a compendium, which is "a comprehensive listing of FDA-approved drugs and biologicals or a comprehensive listing of a specific subset of drugs and biologicals in a specialty compendium."

A compendium must (1) include "a summary of the pharmacologic characteristics of each drug or biological and may include information on dosage" and recommended uses in specific diseases; and (2) be indexed by drug or biological.

DrugPoints is a comprehensive listing of over 1,400 drugs and biologicals that is indexed by drug and biological. Each drug listing contains information about pharmacokinetics, dosing, route of administration, indications, drug interactions, and toxicology. In addition, DrugPoints assigns rankings to each indication to help users determine whether the use of a drug for a particular indication is recommended. Therefore, DrugPoints meets the CMS definition.

<出典> Medicare Program; Revisions to Payment Policies Under the Physician Fee Schedule, and Other Part B Payment Policies for CY 2008, 72 Fed. Reg. 66222, 66304 (Nov. 27, 2007).

以上のような経過で、現在の4つのコンペンディウムが公式に認定されている。

2) 医学ジャーナル (がん関連)

コンペンディウムのほかに、保険償還の根拠となる peer-reviewed medical literature として、がん領域において現在 26 誌が認定されている(下表)。

- 1993 年に承認された 15 誌(がん関連)

1993 年に ASCO によって選定され、認定されたジャーナルは次の 15 誌であった (http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=9)。

・ 2003 年および 2006 年、ASCO より追加リクエスト 14 誌

しかし、その後しばらくリストが改訂されなかったため、2003 年および 2006 年に ASCO から 14 誌の追加を検討してほしいとのリクエストがなされた(ASCO May 23, 2003 Letter and May 4, 2006 Letter)。

	医学ジャーナル名	1993	2003	2006	2009
1	American Journal of Medicine	○			◎
2	Annals of Internal Medicine	○			◎
3	Annals of Oncology				◎
4	Annals of Surgical Oncology				◎
5	Biology of Blood and Marrow Transplantation		○	○	◎
6	Blood	○			◎
7	Bone Marrow Transplantation		○		◎
8	British Journal of Cancer	○			◎
9	British Journal of Hematology	○			◎
10	British Medical Journal	○			◎
11	Cancer	○			◎
12	Clinical Cancer Research			○	◎
13	Drugs	○			◎
14	European Journal of Cancer	○			◎
15	Gynecologic Oncology		○	○	◎
16	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics			○	◎
17	Journal of the American Medical Association	○			◎
18	Journal of Clinical Oncology	○			◎
19	Journal of the National Cancer Institute	○			◎
20	Journal of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)			○	◎
21	Journal of Urology				◎
22	Lancet	○			◎
23	Lancet Oncology		○		◎
24	Leukemia	○			◎
25	New England Journal of Medicine	○			◎
26	Radiation Oncology				◎
以下は認定より削除					
	Cancer Investigation		○		
	International Journal of Cancer		○		
	Lung Cancer		○		
	The Cancer Journal		○		
	Journal of Thoracic Oncology			○	
	Breast Cancer Research and Treatment			○	

上記の ASCO による推薦ジャーナルについて、専門家の意見、および、パブリックコメントを求めた結果、NCI は ASCO 推薦ジャーナルのうち、下記の7誌をリストに追加するようCMSに指示し、また、ASOC 推薦ではない 4 誌の追加を推奨した。さらに、FDA 専門家により 3 誌の追加と 2 誌の削除の推奨がなされた。

The NCI experts suggested that CMS add seven ASCO-recommended journals:

- Annals of Oncology
- Biology of Blood and Marrow Transplantation
- Bone Marrow Transplantation
- Gynecologic Oncology
- Clinical Cancer Research
- International Journal of Radiation, Oncology, Biology, and Physics
- Journal of the NCCN

NCI also recommended the addition of four journals not on the ASCO lists:

NCIはASCO推薦以外の下記 4 誌も追加指示

- Radiation Oncology
- Annals of Surgical Oncology
- Journal of Urology
- Pediatric Oncology and Hematology

The FDA experts selected three journals from the ASCO lists:

FDA専門家はASCO推薦ジャーナルから下記 3 誌を選択

- Gynecologic Oncology
- Clinical Cancer Research
- Lancet Oncology

The FDA experts also suggested that two journals (American Journal of Medicine, and Drugs) be deleted from the CMS list. FDA 専門家はまた、現在の CMS リストから下記 2 誌の削除を指示

- American Journal of Medicine
- Drugs

最終的に 2009 年現在、上表の 26 誌が認定されるに至った。

3. 認定コンペンディアへの批判

コンペンディア、および、医学ジャーナルを medically accepted indication の根拠コンペンディア／根拠ジャーナルに認定する条件として、**2008 Medicare Improvements for Patients and Providers Act** では下記を明記している (Social Security Act (42 U.S.C. 1395x(t)(2)(B)の Conflicts of Interest-Section 1861(t)(2)(B)) (<http://www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill=h110-6331>)。

1) 審査過程の透明化

および

2) 論文著者やその論文掲載を審査した評議委員の利益相反の開示

"Conflicts of Interest-Section 1861(t)(2)(B) of the **Social Security Act** (42 U.S.C. 1395x(t)(2)(B)) is amended by adding at the end of the following new sentence: "On and after January 1, 2010, no compendia may be included on the list of compendia under this subparagraph unless the compendia has a publicly transparent process for evaluating therapies and for identifying potential conflicts of interests".

しかしながら、その後コンペンディウム掲載をめぐる利益相反の問題が指摘されている。DRUGDEX は、製薬企業からの金銭的影響が強いことが問題視されたが、AHFS-DI においても EBM 財団を受け入れ窓口として、掲載対象になる off-label use 1 つにあたり 5 万ドルの審査費用を掲載希望企業から徴収している点が問題となった。さらに、米国でビジネスブログとしてトップ 50 にはいる、評価の高い Pharmedics は、NCCN のコンペンディウムは利害関係を公表にしていけないので認定コンペンディウムの必須条件から外れていると指摘した。

In May 2008, an article titled "Cancer Drug Compendium Violates CMS Guidelines" was issued on "Pharmedics" website, one of the 50 Best Business Blogs, which criticizes that **The National Comprehensive Cancer Network's Drugs and Biologics Compendium** should not be regarded as an official compendia because it fails to disclose the conflict of interest (<http://www.pharmedics.com/2008/05/cancer-drug-compendium-violates-cms-guidelines/>).

その後、米国ヘルスケアシステム薬剤師会は、AHFS-DI 掲載に関する審査費用を企業から徴収しているのは、FDA が企業からユーザー・フィを徴収しているのと同じであり、CMS から審査費用を受けずに off-label use に関して提出された資料を短期間に審査するには当然資金が必要であり、審査した off-label use のうち、28%しか掲載を認めていないのは、それだけきちんと審査していることに他ならないと反論している (Pink sheet, 2008)。以上のように、off-label use に対する保険償還には決して問題がないわけではなく、今後 CMS によるより厳しい審査が必要であろう。

<保険償還に関する参考資料>

- ・ CMS が保険償還リクエストを受領後、決定までのプロセス
<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/>
- ・ メディケアでカバーされている医薬品 (まず、州を選び、次に一般名を入れるか、アルファベットで選ぶとカバーされている医薬品が表示される)
<http://formularyfinder.medicare.gov/formularyfinder/selectstate.asp?javascripton=true>
- ・ リクエストがなされてから、審査を経て最終決定がなされるまでのプロセス
Medicare Coverage Determination Process
<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess>

Medicare National Coverage Process
<http://www.cms.hhs.gov/DeterminationProcess/Downloads/8a.pdf>

- 2009 年 Formulary (list of covered drugs) by Kaiser Permanente
2009 年メディケア パート D でカバーされている Kaiser Permanente の医薬品リスト(下記ウェブの Comprehensive formulary 参照)
https://prospectivemembers.kaiserpermanente.org/kpweb/detailPage.do?cfe=422&html=/htmlapp/feature/422formularycontent/nw_2009_PartD_formulary_promem.html&rop=KNW
- 2010 Comprehensive Formulary: Prescription Drug Plan list of covered drugs—Pennsylvania/West Virginia/Ohio http://www.upmchealthplan.com/pdf/2010_MC_Comprehensive_Formulary.pdf

V. 米国の税制と医療保険制度

1. 米国の税制
2. 米国の医療保険制度
 - 1) 民間の医療保険
 - 2) 政府支援の公的医療保険
 - 3) 民間の健康保険プランの種類
3. 米国の医療保険制度改革の動向
4. メディケアプログラム導入の歴史～現在までの改革
5. メディケア近代化法(新メディケア法)

1. 米国の税制

米国の医療保険制度を理解する上で、米国の税制に関する基礎知識は不可欠である。米国の税制は課税レベルが国(連邦)、州、地方自治体(郡・市)の3つに分かれており、各州それぞれが独自の税法と税制を持っている。なお、日本の「都道府県」が米国の「州」に、日本の「市・町・村」が米国の「郡(カウティ)・市」(地方自治体)に相当する(慶応義塾大学草野厚研究会、2000)。

米国の税制の特徴として、連邦レベルの消費税*がなく、地方税(州税、および、その州が許容する範囲での郡・市による課税)であることからわかるように、米国ではあくまでも「州(State)」が行政単位の基本で、最も強い権限を持っており、その複合体が「連邦」(国家)であるとの考えに立っている(JETRO, 2004)。日本では「国・都道府県・市町村」と課税レベルが3つに分かれていることは同様であるものの、「国」の権限が強大である。すなわち、日本が「中央集権型」であるのに対し、米国は「地方分権型」であり、この点が米国の最大の特徴といえよう。ちなみに、連邦税の主なものは所得税と法人税である(JETRO, 2004)。

*米国では消費税(consumption tax)は、商品やサービスの購入時に課せられるため、売上税(sales tax)ともいい、州によって課税率が異なるが、食料品や医薬品は無税である。

2. 米国の医療保険制度

1) 民間の医療保険

米国は先進国としては唯一、国民皆保険制度がない。したがって、医療費は個人もしくは勤務先を通じて民間の医療保険に加入することによってカバーするか、あるいは民間の医療保険を全額自己負担で購入するしかない。勤務先の企業が提供する民間医療保険に加入できる勤務者の場合は、企業が雇用主負担分の保険料を負担するため個人負担は少なくて済むが、このような恩恵のないパート勤務者や、保険を提供する経済力のない中小企業の社員、あるいは自営業者などが民間の医療保険を購入しようとする場合、毎月の保険料は全額自己負担となる。昨今の不景気で企業側が保険支給を打ち切るケースも増えており、また、たとえ勤務先企業が保険を提供していたとしても、リストラや何らかの理由で失職すると、収入がなくなる上に保険料も一気に高くなってしまい、医療保険の購入が不可能となり、とたんに無保険者に陥ってしまう。

2) 政府支援の公的医療保険

いかなる医療保険にも加入できない社会的弱者を救済する目的で、米国では例外的に2つの公的医療保険プログラムを提供している。高齢者(65歳以上)・身体障害者・慢性腎不全患者を対象としたメディケア(Medicare)と、低所得者を対象としたメディケイド(Medicaid)である。ただし、これらの公的医療保険に加入していても、カバーされない医療や基準額を超える医療費は患者負担となるため、多くの人は「メディギャップ」と呼ばれるメディケアの補足的民間医療保険に加入しているのが実情である。

米国の公的医療保険制度*	
1	<p>メディケア 65歳以上の高齢者**、障害年金受給者、重度の慢性腎臓病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ パートA: Hospital Insurance 入院保険(ベット代、治療費等)(強制加入) ・ パートB: Medical Insurance 補足的医療保険(医師報酬、外来診療)(任意加入・有料) ・ パートC(メディケア・アドバンテージ): パートA,Bの両方に加入している者が加入できる。民間保険会社が運営するマネジドケア型保険(HMO、PPO)で、政府に代わりパートA/Bの給付を請負うが、A/Bと同等以上の給付を受ける(任意加入) 医師や病院へのアクセス制限が多いため、加入者は少ない。 ・ パートD: 独立した処方箋医薬品給付保険 = 民間保険会社が運営(任意加入・有料)
2	<p>メディケイド 低所得者</p>
3	<p>連邦健康保険制度 軍人、ベテラン(退役軍人)等</p>

*管轄は、HHS(保健福祉省)の中の医療保険財政庁(Health Care Financing Administration: HCFA)

**誕生月をはさむ前後7ヶ月の間に加入しないと保険料が高くなるようになっており(1年ごとに10%)、これがすぐに加入するためのインセンティブになっている。メディケア・サプリメント(メディギャップ)、メディケア・パートD、メディケア・アドバンテージプランなどの加入も、誕生月をはさんだ7ヶ月間が、加入期限。

高齢化や医療費高騰の波を受けてメディケアの支払額は急増し、さらに、近年の経済危機で失業者の増加に伴い、低所得者向けメディケイドへの加入者も増え続け、両公的医療保険は財政赤字を増やす最大要因になっている。メディケイドは連邦政府の規定に遵守すれば各州が独自に運営できるため、州によって全く異なる医療保険を運営している。このような中で、存続の危機に瀕している州も出てきており(貧しい州ではメディケイド加入者も多く、大きく財政を逼迫)、このような州では、さまざまな形で給付制限を課すようになってきている。喫煙が健康被害をもたらし、その健康被害に対して州がメディケイドのために支払った医療費を賠償するよう求めた「タバコ訴訟」も、メディケイド財源不足をまかなおうとする策の一例であり、給付制限策とともに可能な限りの生き残り策が模索されているのが現状である(李 啓充, 2009)。

3) 民間の健康保険プランの種類

① インデムニティ・プラン(Indemnity health insurance, Fee-for-Service plans)

古くから存在する、“fee for service” 保険プラン(行われたサービス分だけ料金を払う/出来高払い)で、加入者は自由に医師や病院を選べ、また、紹介なしに専門医にかかることができ、医師側

も大きな制限もなく診療行為を行うことができる。医療に対して出来高払いで保険がカバーされる。治療費用から自己負担額を除いた金額の一定割合が保険会社から給付されるが、どの医師・病院を選んでも一定割合のもとでカバーされる。以前はこのプランが主流だった時期もあるが、保険料が他のプランと比べ非常に高いため、現在ではこのプランを利用している人は少ないとされる。

② マネジドケア・プラン(HMO、PPO、POS 等)

・ HMO(Health Maintenance Organization)「保険維持機構」の誕生

1973年、医療サービスの質や頻度を管理して、医療の無駄を徹底的に省くことによって医療費を抑制する「マネジドケア(管理医療)」の手法を導入したHMOが誕生した。これによって医師達はHMOと契約することで患者を確保するようになる。HMOが医師を直接雇用しているケース、医師を直接雇用はせずにグループ・プラクティスの組織と契約して医師を確保するケース、あるいはIndependent Practice Association(IPA)に加入している開業医や小規模グループ・プラクティスの医師がIPAを通してHMOと契約するケースなど、さまざまな形態が生まれた。

HMOは、患者が受診できる医療機関をHMOと契約した病院・医師だけに厳しく限定することなどによって保険料を低く抑えることに成功した。したがって、HMOプランに加入する個人は、HMOのネットワーク内で医療サービスを受ける限り、非常に少ない自己負担額(Co-payment)でサービスを受けることができる。しかし、生命に関わるような緊急時以外はHMOに加盟していない病院や医師を利用できず、また近年、行き過ぎた医療費削減が問題として認識されるようになり、患者がHMOの支払拒否によって十分な医療を受けられなかったとしてHMOを提訴することもしばしばみられる。全米最大のHMOであるカイザー(Kaiser Permanente)はその代表例である。カイザーのHMO保険に加入すると、カイザー病院でしか利用できない。

・ PPO (Preferred Provider Organization)「優先医療給付機構」の誕生

PPO(Preferred Provider Organization)と呼ばれる形態は、保険会社が複数の医師や病院などの医療サービス提供者(医療機関)と契約して形成するネットワークで、ネットワーク内の医療機関にかかる限りは安価でサービスが受けられる。ネットワーク以外の医療機関でも受診はできるが、医療費負担が高くなるというように、ネットワーク内の医療機関を利用するインセンティブが働くように工夫したものである。

HMOプランと異なり、PPOプランではネットワーク外の医療機関でのサービスにも、自己負担率は増えるものの、保険が適用になる。すなわち、HMOよりも患者側に医療選択の自由があるのが特徴である。現在、米国ではPPOが広く一般的に利用されている。

なお、HMOやPPO等のマネジドケア型プランは、マネジドケア導入の初期段階ではほとんどが非営利の会員制組織であった。企業が従業員の福利厚生のために特定の医療プロバイダーと契約して会員制の健康保険組織を設立したのが始まりとされる。

・ POS (Point of Service) プラン

新しいタイプとして、POSプランと呼ばれる、加入者のニーズに対応する保険会社も増えつつある。

・ ブルークロス・ブルーシールド

病院や医師が中心となって設立されたブルークロス・ブルーシールドは病院費用や医師費用を出来高払いで支払う非営利の民間組織として全米に発展してきた。現在は約 60 の独立した組織がブルークロス・ブルーシールド協会の傘下であり、マネジドケア型プランを提供しているとされるが、一部は営利保険会社に転換している
(http://www.foreignborn.com/self-help/health_insurance/4-what_types.htm)。

3. 米国の医療保険制度改革の動向

『米国の無保険は貧困層だけではなく、今やミドルクラスの問題である』(オバマ大統領)

従来米国では、民間保険の占める比率が圧倒的に高く、医療保障の中核をなしてきた。2008 年の民間保険加入者は全体の約 66.7% (2 億 100 万人) で、このうち 58.5% は雇用主提供の医療保険であった。また、メディケアとメディケイドに加入しているのは約 28.4%、8560 万人 (メディケア 14.3%、4300 万人、メディケイド 14.1%、4260 万人) であった。公的医療保険加入者は前年度の 27% から増加しており、この理由として、経済不況による失業者増大により民間保険から公的保険へのシフトが起こっていると推察されている。また、2008 年の無保険者は 15.4%、約 4630 万人で、前年度の 4570 万人より 60 万人増加した (US Census Bureau 2009 年発表の 2008 年度データ、<http://www.census.gov/hhes/www/hlthins/hlthin08.html>)。

米国の現在の保険料は、2000 年当時に支払っていた額の約 2 倍に膨れあがっているとされ、医療費は近年、賃金収入の約 3 倍の速さで増え続けている。たとえ保険に加入している人でも自己負担分 (Co-payment) が増えるため、医療費の高騰はアメリカ全国民に重くのしかかる深刻な問題である。試算では、2018 年には GDP の 20% 以上が医療費で失われる計算になると推測されている。

前述のように現在、米国でいずれの医療保険にも加入していない無保険者は約 4630 万人で、米国の現在の人口約 3 億人からすると、国民の約 6.5 人に 1 人が無保険者ということになる。2009 年 9 月 9 日、オバマ大統領は両院合同会議で、『現在(この経済危機で)、毎日 14,000 人が医療保険を失っており、今後の 2 年間にアメリカ人の 3 人に 1 人はどこかの時点で保険にカバーされていない状態に陥る』とし、米国の医療保険制度改革の必然性を不退転の決意で呼びかけるとともに、医療産業のリーダー達、すなわち、保険会社、病院、製薬企業、医療機器企業のリーダー達等に、向こう 10 年にわたり 2 兆ドルの医療費削減のため、大胆な提案をするよう協力を要請した (2009 年 9 月 9 日のオバマ大統領の演説、"Coming Together to Bring Down the Cost of Health Care"
http://www.whitehouse.gov/the_press_office/Remarks-by-the-President-to-a-Joint-Session-of-Congress-on-Health-Care/)。

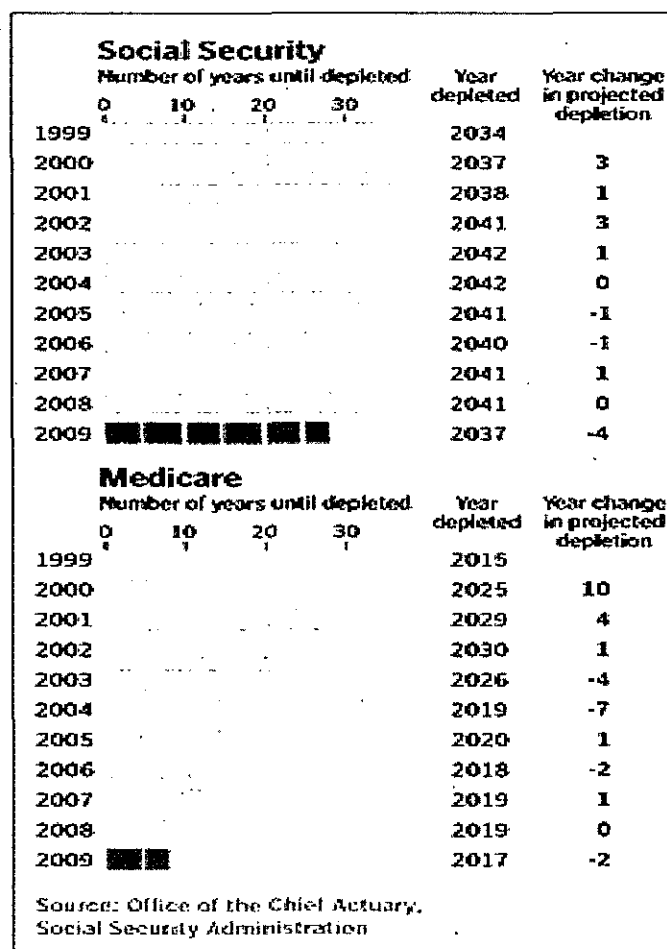
・ メディケア基金は 2017 年に破綻？

2009 年 5 月 12 日、社会保障およびメディケア信託基金評議会 (Social Security and Medicare Boards of Trustees) はメディケアの 2008 年度における支払総額は 4680 億ドル (約 44 兆 5000 億円) であったと発表、今のままの状態を支払い続ければ、歳入よりも歳出の伸びのほうが大きく、

2017年には破綻してしまうとの予測を発表した。これは2037年までに破綻すると予測されている米国の年金制度よりも深刻な状態である*

米国の年金制度およびメディケア基金はいつ破綻するか(予測)

上段: Social Security 社会保障制度/年金、下段:メディケア



By Amy Goldstein

Washington Post, Wednesday, May 13, 2009

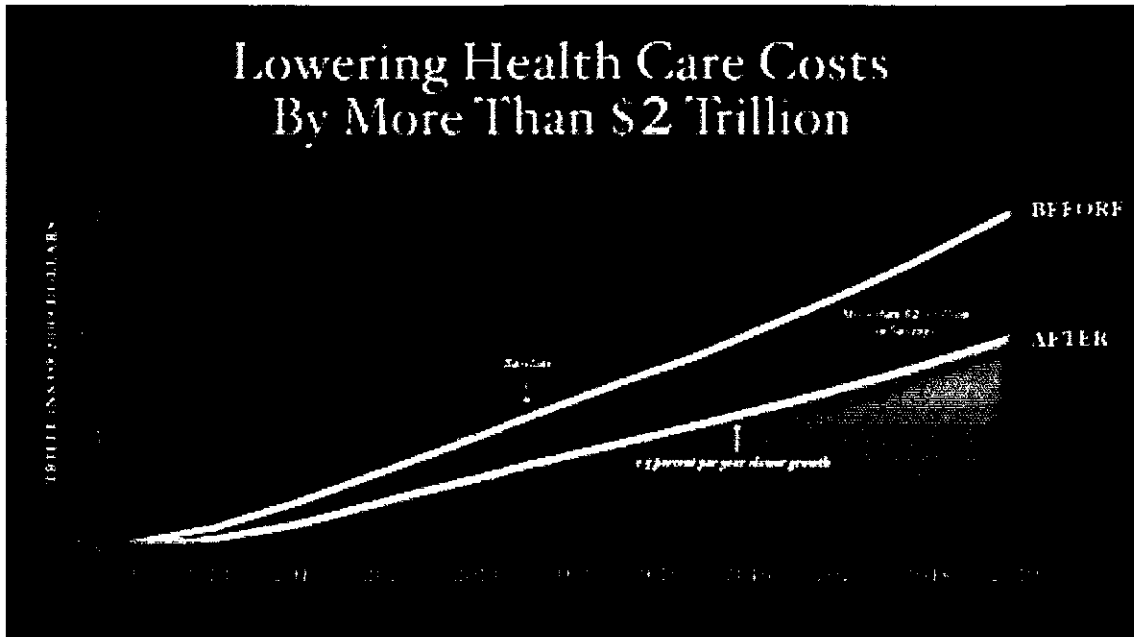
Medicare has become more fragile as well and is at greater risk than Social Security of imminent fiscal collapse. Starting eight years from now, the report says, the health insurance program will be unable to pay all its hospital bills

(<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2009/05/12/AR2009051200252.html>).

米国の医療費は他の先進国に比べても極端に高く、それでいてそれだけの質の医療を国民が受けているわけではないとし、オバマ大統領は下記のような具体的な対策を掲げて医療の質と量の向上への協力を米国医師会、米国製薬協、米国心臓病学会等、米国病院に要請している。

- ・ 入院後のケアを改善し、退院後の再入院を減少
- ・ 競争原理を取り入れることにより、過剰な医療行為に対する無駄を排除し、メディケアの民間保険会社への支払を減少(現在、実際よりも14%過剰に支払っているとされる)
- ・ 薬価を下げる — 特に、生物製剤はジェネリックを用いる。また、メディケイドの新薬では先発品(ブランド品)のリベートを現行の平均製造費の15.1%から22.1%に上げて、国が集金する

- ・ メディケアおよびメディケイドの支払いから不正請求をなくす— 米国会計検査院(GAO)によると、さまざまな不正請求(fraud)があることが報告されている
(http://www.whitehouse.gov/the_press_office/Remarks-by-the-President-on-Reforming-the-Health-Care-System-to-Reduce-Costs/)。



<http://www.whitehouse.gov/blog/Coming-Together-Bringing-Down-Costs/>

米国の医療が抱える問題

- ・ 高騰を続ける医療費
- ・ 国民の医療格差の拡大
- ・ 医療システムの効率の悪さ

オバマ大統領は『現在の医療費は質ではなく量に対して支払う傾向があるが、病院も医師も、質に対して支払われるべきである。向こう10年で120億ドルの貯蓄を目指す』としている。この言葉の背景には、医師や病院が「量」を重視した医療行為を行なうようなインセンティブの見直しがある。提供する医療の「質」に重点を移すことにより、医師や病院の連携を奨励して重複した医療行為を排除するような診療報酬制度への移行が模索されている。

なお、「質の高い医療とは何か」について分析し、高額な医療でなくても優れた結果が得られるという確証が得られれば、過剰な医療行為を検証できるため、オバマ政権では、有効性の比較研究(Comparative Effectiveness Research)を進めており、今後このような情報の蓄積を進める方針を打ち出している。さらに、有効性比較研究に必要な情報を収集し、その結果を共有するためには、情報インフラの整備が欠かせない。オバマ政権が医療情報の電子化を推進している理由はここにあるとされる。

米国の医療制度が危機的な状況にあることは認めつつも、オバマ政権では改革に必要な多額な費用を公的医療保険の給付削減や増税で賄うつもりであると講演したが、オバマ大統領の演説中に「ウソつき！」と叫ぶ共和党議員の姿もあり、断固として反対する共和党に加え、すでに民間医療保険に加入している国民からも「支払いが増える上に医療の質が低下するのではないか」との強い懸念もあって、現在のオバマ大統領の支持率低下の一因となっている。医療制度改革は政権を失墜させるほどの危険性を孕んでおり、オバマ大統領は就任後最大の試練を迎えている。

4. メディケアプログラム導入の歴史～現在までの改革

高騰し続ける医療費を抑制するため、米国ではさまざまな政策が試みられ、さまざまな改革が行われてきた。1960年代までは経営よりも治療に重点が置かれ、「出来高払い方式(Fee-for-Services)」の医療が黄金時代だった。その頃は医療費の事務的処理も複雑ではなかった。1966年、メディケアとメディケイドが導入された。これらの連邦政府介入による医療保険の導入により、医師たちは患者診療において政府に規定どおりの支払請求をせねばならなくなった。また、メディケアでカバーされない治療については民間の保険がカバーするようになり、事務処理も複雑化してきた。

・ 1984年、メディケアにDRG/PPSを導入

1982年、メディケアによる国民医療費がGNPの10%を突破、より積極的な医療費の抑制策が必要となったため、病院の入院費に関して、包括支払方式(DRG/PPS)が導入された(このように保険がカバーする医療の幅を制限してコストを圧縮するやり方は、「患者の権利を奪う」として当時、有権者の強い反発を受けた)。

・ クリントン政権、国民皆保険の導入に失敗

1993年頃、医療保険制度改革法案を通すべく懸命に取り組んでいたのは当時のヒラリー夫人で、国民皆保険の導入を目指す改革案を打ち出したが、政府の肥大化につながるとの強い反発に合い、結局、不成立に終わった。1990年代後半になると処方箋薬代の支出増加が顕著となったが、この当分のメディケアでは処方箋薬代はカバーされておらず、医療保険改革の議論は処方箋薬代をカバーする保険適用範囲(coverage)の拡大に重点がおかれるようになった。

1999年、クリントン政権はメディケアの適用範囲を拡大して、処方箋薬代をカバーすることを提案した。しかし、仮に処方箋薬代の全額をメディケアが負担することになれば、メディケア歳出額は途方もなく増え、財政への負担が重大となるため、処方箋薬カバレッジ拡大と同時にコスト抑制策の導入も必要と考えられるようになった。

・ ブッシュ政権のメディケア改革

ブッシュ大統領も処方箋薬をカバーする保険の実現を大統領選の公約の一つに掲げていた。前述のような流れから、ブッシュ政権ではメディケアを3つの形態に再編し、受給者が自ら必要な保険を選択するという形を提案して処方箋薬のカバーを図ったが、同時に、メディケアへ民間保険の参入を促した点でも注目される。民間保険の参入促進により、民間保険会社同士の競争原理を働かせるとともに、マネジドケア(管理医療)の手法をメディケアに持ち込んで医療費抑制効果を期待するというもの

であった。すなわち、処方箋薬代への保険適用範囲拡大と医療保険のコスト抑制という2つの課題に同時に対処するものであった。

・ ブッシュ政権が提案したメディケアの3形態

- 1) 既存のメディケアが拡大されたもの(自己負担が高額になったときに限って処方箋薬代が保険の対象になる。また、通常の処方箋薬についてはディスカウント・カードによる値引き(10~15%)が受けられる。
- 2) エンハンスド・メディケア (Enhanced Medicare): 受給者は民間のマネジドケア型医療保険への加入を通じて処方箋薬代をカバーした保険を入手。この場合、政府は保険料の一部を補助金として保険会社に支払う。
- 3) メディケア・アドバンテージ (Medicare Advantage): エンハンスド・メディケア同様、マネジドケア型民間保険への加入を通じて処方箋薬代を含む保険を入手。ただし、エンハンスド・メディケアとは異なり、医師や病院の選択枝が限定され、代わりに、自己負担が低額になっている。

5. メディケア近代化法(新メディケア法)

前述のように、メディケアはそれまで薬価に対する保険料の支払いを行っておらず、高齢者が処方箋に基づいて薬を購入する場合は、全額自己負担であった。米国では製薬企業が薬価を自由に設定できるため、薬代は非常に高額で、多くの病気をもっている高齢患者にとって非常に深刻な問題だった。高齢者が安い薬を求めて、処方箋をもってカナダに薬を買いに行くというようなことも頻繁に行われていた。

このような問題を解決し、外来処方箋薬への受給者アクセスを改善するために、「メディケア処方箋薬改善および近代化法 2003 (Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act of 2003*)」が2003年11月25日に上院で可決、12月にブッシュ大統領の署名によって成立、2006年1月1日に施行された。この新メディケア法で最も注目すべき点は、メディケア・パートDが新設されたこと、すなわち、広範囲の新たな外来処方箋薬給付プランが導入されたことで、定額保険金に加え、保険適用範囲が広い等、受給者にとって大きな朗報となった

(<http://www.cms.hhs.gov/MMAUpdate/downloads/PL108-173summary.pdf>)。

*一般的には、「メディケア近代化法」、MMAとして知られる

・ メディケア・パートD: 外来処方箋薬費用の保険給付プログラム

原則的に国内の医療機関で一般的に処方されている薬はほとんどカバーされることになっており、また、ひとつの症状について最低2種類の処方箋薬をカバーしなければならないことになっているため、ほとんどの医薬品が formulary に掲載されており、償還される。

ただし、formulary に掲載されている医薬品は保険会社によって異なり、また、1年に1度更新されるが、年度の途中でも掲載されている薬が削除されたり、追加になったりすることもあり、最新の案内がウェブ上に掲載される。

・ メディケア・パート D の「ドーナツホール」

オリジナルのメディケア・パート D プランには、保険の利用がある一定金額に達すると、その後しばらく償還適用除外となってしまう、100%自己負担になる「Coverage Gap (保険のギャップ)」と呼ばれるものがある。これは「ドーナツホール」とも呼ばれており、この金額は毎年変更される。2009 年度は、2,700ドルから 6,154ドルまでが「ドーナツホール」であった。すなわち、薬の費用が 2,700ドルに達すると、その後、6,154ドルになるまでは(すなわち、自己負担実額 TrOOP が 4,350ドルになるまでは)100%自己負担せねばならない。2010 年にはこの 2,700ドルが 2,830ドルになり、TrOOP が 4,550ドルになるまでは全額自己負担となる予定である。ドーナツホールの下限(2,700ドル)に達しないようにするには、先発品(ブランド品)を処方してもらうかどうかを考慮すべき重要な問題となってくる。

現在、このドーナツホールが大きな問題となっており、撤廃すべきとの意見も出されている。このような状況から、約半数の民間保険会社が 2010 年にはこのドーナツホール内にあっても何らかの給付を行うとしているが、これらはすべてブランド品には制限をつけるか、もしくはジェネリックにしか給付しないとしている。

メディケア・パート D (処方箋薬剤費) の給付内容 (2009)

年間処方箋薬剤費総額	TrOOP*	給付内容	
		メディケアからの支払	自己負担分
295ドル未満	0~295ドル	給付無し	免責(全額自己負担)
295~2,700ドル未満	295~896.25ドル	75% 給付	25% 自己負担
2,700~6,154ドル未満 (ドーナツホール)	896.25~ 4,350.25 ドル	給付無し	全額自己負担 (ドーナツホール)
6,154ドル以上	4,350.25ドル以上	95% 給付	5% 自己負担

*TrOOP: true out-of-pocket expenses: 受給者本人が支払う自己負担実額

http://www.cms.hhs.gov/DemoProjectsEvalRpts/downloads/PDP_Focus_Report.pdf

<http://www.consumerreports.org/health/insurance/medicare-part-d-drug-plan/the-doughnut-hole/medicare-part-d-the-doughnut-hole.htm>

メディケア・パート D はこのように複雑なしくみになっているため、加入者が自分の給付額はどのようになるかを簡単に算出してくれる計算式がウェブ上に掲載されている
(<http://www.q1medicare.com/PartD-DonutHole-CoverageGap-Calculator.php>)。

In 2010 about half of national insurers offering Part D plans will offer some coverage in the doughnut hole. That includes national insurers such as AARP/United Health Group, Aetna, Advantra, Cigna,

CCRx, CVS Caremark, Humana, and Medco. Most plans that cover the doughnut hole pay only for generic drugs, with limited or no coverage for brand-name drugs.

- ・ **メディケアですべての医療費がカバーされるわけではない**

すべての医療費がメディケアで全額負担されるわけではなく、治療内容によっては患者の自己負担がある。高い医療費がかかるような場合は、自己負担も多額になるため、政府のメディケアだけでは十分でなく、結局、他の民間保険にも加入するのが通常である。メディケア・サプリメント保険（メディギャップ保険）と呼ばれ、民間の保険会社から購入する。

VI. FDA 近代化法 1997 と FDA 改革法 2007

1. FDA 近代化法(1997 年)
 - 1) 背景
 - 2) 重要な改正事項
2. FDA 改革法 2007(もしくは FDA 再生法)
 - 1) 背景
 - 2) 米国科学アカデミー-医学研究所(IOM)による FDA 改革案
 - 3) FDA 改革法の重要点
3. FDA の最近の動向と REMS の現状

<参考資料> FDA 長官マーガレット・ハンバーグ氏の議会へのレポート:
「医薬品安全性に向けた変革 — 医薬品安全性監視システムの強化
および変換のための FDA イニシアティブ July 2009」(序文のみ抜粋)

21 世紀に向けた行政改革を目的として FD&C 法の改正を盛り込んだ FDA 近代化法は、1997 年にクリントン大統領の署名によって成立・施行された。この改正法では後述のように、医薬品の off-label use に関する学術情報の配布を条件付きで認めたほか、いくつかの重要な改正がなされた。

その 10 年後の 2007 年に施行された FDA 改革法(もしくは FDA 再生法*)は、国民の健康を守り促進するという使命を遂行するため、FDA が医薬品のライフサイクル全期間を通じて安全性の監視機能を十分に発揮できるよう、FDA の権限を強化拡大し、REMS(リスク評価・リスク緩和戦略)の導入を含め、より厳重な安全性監視システムの確立を目指したもので、1962 年の FD&C 法改正以来の最も広範な改正をもたらした。 *英語でも 2 通りのタイトルがある(FDARA もしくは FDAA)

1. FDA 近代化法(1997 年)

FDAMA: Food and Drug Administration Modernization Act

ケスラー FDA 長官、クリントン大統領の政権

1) 背景

1997 年、FDA の 21 世紀に向けた行政改革を目指し、FD&C 法*を改正する「FDA 近代化法**」が米国議会を通過、同年 11 月 21 日、クリントン大統領の署名によって成立された。この改正法は医薬品と医療機器に関する規制の強化と緩和が中心となっており、数多くの規則の改正や制定が盛り込まれるとともに、さまざまなガイダンスや通知、レポート作成が要請されるなど、FDA のほぼすべての業務に触れる、広範かつ大がかりな改革であった。

*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act : FFDC, FDCA, もしくは FD & C Act とも略される

** Food and Drug Administration Modernization Act: FDAMA (全文)

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDAMA/default.htm>

2) 重要な改正事項

FDA 近代化法で特に注目すべき改正事項は下記のとおりであるが、特に off-label との関連で重要な項目は下記①～③である。

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/ucm089179.htm>

① Section 111: Pediatric Studies of Drugs

医薬品の小児研究の推進

医薬品には小児に対する適応が臨床試験によって裏付けられたものが少なく、これらの医薬品を使用する小児専門家の間で問題視されていた。この改正法のもとでは、NDA 審査で小児に対しても医療上の有益性があると FDA が判断した場合は、一定期間内に小児に対する臨床研究を製薬企業に求めることができるようにしたもので、小児における安全性や用量に関する情報を医師に提供することを目指したものである。FDA は製薬企業の小児研究に対する意欲を高めるため、パテントの期限消失後6ヵ月間の販売独占権 (six months of exclusive marketing after the patent expires) を優遇措置として与えた。

*このルールは "Pediatric Rule" として知られている。しかし、後になって外科医学会やその他の団体が、「膨大な額の医薬品費 UP につながる、市場への導入を遅らせることになる、小児をモルモットのように使うのか、などの理由とともに、FDA に小児の臨床試験を製薬企業に要求する法的な権利はない」として FDA を訴えたために、2年間のペンディングとなった。

(<http://archives.cnn.com/2002/HEALTH/parenting/03/18/fda.pediatric.drugs/index.html>)

② Section 401: Dissemination of Information on New Uses

off-label use に関する情報の配布

製薬企業が添付文書に記載されていない、未承認の症状・疾病に関する学術情報を医療専門家に配布することは、下記の条件を遵守すれば認められる。

- 1) 配布する前に、当該文献を FDA に提出して承認を得ること
- 2) 将来の一定期間内にその適応について、追加申請書 (supplement IND) を FDA に提出すること (その適応に関する安全性と有効性を証明するデータを含むこと)。

③ Section 127: Application of Federal Law to Practice of Pharmacy Compounding

院内製剤・薬局製剤に対して法を適用

市販品にはないもので、薬剤師が調剤してつくる院内製剤 (もしくは薬局製剤) の適切性、合法性、あるいは製剤してはいけないもの等について Pharmacy Compounding Advisory Committee を設立して検討することを要請。

④ Section 112: Expediting Study and Approval of Fast Track Products

First track による承認審査の迅速化

⑤ Section 122: Radiopharmaceuticals

放射性医薬品を開発する製薬企業への要請事項の明確化

⑥ **Section 123: Modernization of Regulation**

FDA 規則の改善

医薬品(生物製剤を含む)や医療機器の承認審査プロセスの簡素化等。

⑦ **Section 204, 206, and 212: Risk-Based Regulation of Medical Devices**

医療機器に関するリスクに基づく規制

危険性の高い特定医療機器の市販前監視を強化するとともに、それらの機器を使用する特定の施設について報告システムを確立。

⑧ **Section 303 and 304: Health Claims for Food Products and Nutrient Content Claims**

食品の健康標榜および栄養成分表示の許可

健康関連の標榜(うたい文句)および栄養成分の表示について、国民の健康を守る、もしくは、栄養に関する権威ある学術団体(たとえば、the National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, the National Academy of Sciences 等)から発行されたものに基づくものであれば許可する。

⑨ **Subtitle A: Fees Relating to Drugs**

処方箋薬ユーザー・フィー法(Prescription Drug User Fee Act: PDUFA)の継続

1992年に5年間の時限付きで発効した「処方箋薬ユーザー・フィー法(Prescription Drug User Fee Act: PDUFA)」は、1997年に更新され、さらに5年間継続する規定(第二次ユーザー・フィー法、PDUFA II)がこのFDA近代化法に盛り込まれた。なお、この「処方箋薬ユーザー・フィー法」はその後5年ごとに更新され、2002年にPDUFA IIIとなり、現在は2007年にスタートしたPDUFA IV(第四次ユーザー・フィー法)が進行中である。現在においてもこのユーザー・フィーは、医薬品承認プロセスの迅速化のために重要な資源である。

このほか、米国で実施しているすべての臨床試験に関する情報を一般向け公開するホームページをウェブ上で運営することとした(<http://www.clinicaltrials.gov/>)。

2. FDA 改革法 2007(もしくはFDA 再生法)

FDA Amendments Act, FDAAA (もしくはFDA Revitalization Act, FDARA)

1) 背景

1999年の認可以来、米国メルク社の抗炎症剤(Cox-2 阻害剤)である rofecoxib (Vioxx®) が原因と考えられる心臓発作や脳卒中など心血管系リスクの増大および死亡が多発、同医薬品は2004年に販売中止となり市場から撤収された。このほか、GSK社の抗うつ薬 paroxetine (Paxil®) による自殺リスクの増大、同じくGSK社の経口糖尿病治療剤 rosiglitazone (Avandia®) による心筋梗塞など心血管系リスクの増大など、未曾有の規模で被害者が生み出される事態に発展した。

米国で初めての消費者保護を目的とした官庁として創設された FDA は 2006 年に創立 100 周年を迎えた。しかし、続発する大規模な薬害が FDA を揺るがせる事態を招いたことにより、FDA の信頼は失墜、「FDA は国民の安全を守るという役割を果たしているか？」が問われるようになった。

一方、1992 年に成立したユーザー・フィー法 (PDUFA) により、FDA の新薬承認の迅速化と引き換えに新薬承認審査費用を製薬企業が負担するようになった。ユーザー・フィー法は 5 年ごとに再認証 (Reauthorization) され、1997 年の FDA 近代化法において最初の更新がなされた。2002 年より、本件を審議する議会はユーザー・フィーの一部を新薬承認審査のみならず、安全性監視の目的で限られた用途にも用いられるようになってきた。このように、医薬品審査のために必要な費用の大半を製薬企業から調達している現状に対し、FDA は国民よりも製薬企業の方を向いて仕事をしているとの批判が高まった。前述のような薬害多発との因果関係も指摘され、「FDA がその審査業務を客観的に進める費用を誰が出すか」が問題視されるようになった。

このような医薬品安全性に関わる諸問題は、米国の市販後安全性監視システムがもつ限界に焦点を当てることになり、政府機関のひとつである米国科学アカデミー医学研究所 (IOM) は FDA の要請を受けて詳細な分析・評価を実施、広範囲にわたる FDA の改革策を提言するとともに、議会に FDA の改革・権限強化を求めた。ユーザー・フィー法の 5 年目の再改定期限である 2007 年 9 月末をめざして、米国社会で活発な論議や折衝がなされ、IOM の要請に応える形で議会が立法化したのが「FDA 改革法 2007」である。全 500 ページにもおよぶ FDA 改革法 2007 は、2007 年 9 月 19 日、下院を賛成 405、反対 7 で通過、翌 20 日には全会一致で上院を通過し、27 日にブッシュ大統領が署名して成立した

(<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentsToTheFDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>)。

2) IOM による FDA 改革案

FDA 改革法成立にさかのぼる 2006 年 9 月、FDA から依頼を受けた IOM は「医薬品の安全性に向けて：国民の健康を推進し守るために (The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public)」と題する 248 ページにわたるコンセンサス・レポートをまとめ、米国議会に FDA の改革を提言した

(<http://www.iom.edu/Reports/2006/The-Future-of-Drug-Safety-Promoting-and-Protecting-the-Health-of-the-Public.aspx>)。

このレポートで IOM は、FDA は「国民の公衆衛生を守り、健康を向上させる」というミッションのもとに、迅速な医薬品承認の必要性和、安全性への十分な配慮とのバランスを取るために多大な努力を払ってきたとしつつも、医薬品のリスクとベネフィットの評価には「ライフサイクル・アプローチ」を取るべきで、このためには承認前・後に関わらず、製品のライフサイクル全期間を通して継続して新たな情報を入手し、安全性監視システムを能動的に評価すべきであるとし、安全性の監視機能を十分に発揮できるよう、FDA に新たな権限と執行手段を与えるべきと、下記のような問題点の提起とともに、FDA 改革に向けた多くの改善点を指摘した。

● FDA の問題点:

- ① 深刻な資源(人材・資金)の制限により医薬品の安全性に関する科学が質・量ともに弱い
- ② CDER の中に最適に機能していない組織がある
- ③ FDA の規制を遵守させる権限が不明確かつ不十分
- ④ FDA は説明責任や業務の透明性において、国民に明確に示していない

● FDA 改革に向けた提言

- ・ FDA 長官の任期を6年にすること(4年制の大統領政治からの独立)
- ・ CDER は市販後安全性評価の改善に向けて内部の医薬品疫学的、情報処理学的能力を強化。新薬審査チームごとに OSE (Office of Surveillance and Epidemiology: 医薬品監視・医薬品疫学オフィス) のスタッフを指名し、安全性に関する市販後規制業務を OND (Office of New Drug: 新薬オフィス) と OSE とで共同して行うこと
- ・ 医薬品の迅速承認と安全性の確保という FDA の2つの目標の適切なバランスを取り戻すこと。迅速に承認することに走り、安全性を犠牲にすることになりやすいユーザー・フィー法について再検討(製薬企業からの収入に過度に依存するのは危険)
- ・ FDA の副作用報告システムの効率改善
- ・ 承認前および承認後のリスク管理を充実させる
- ・ 製薬企業に第2相～第4相の全臨床試験の登録を徹底させ、試験結果を一般へ公開
- ・ 下記のような事項のため FDA の権限を強化
 - 安全性確保に必要な試験や研究などを製薬企業に実施させる権限
 - 承認前～承認後のリスク評価とリスク管理に関連する権限の強化
 - DTC 広告を新販売後の一定期間(2年間)は行わせない権限をもつ
 - 医薬品副作用監視システム維持のための権限をもつ
 - 製薬企業への禁止命令、販売承認の取消等を課す権限を強化
- ・ 人的資源および財源の増加

FDA が国民の健康と安全を守り向上させるために必要な職務を行うのに、必要な人的・財源を他に請わねばならない状況にあってはならない。議会は FDA の資金・人材の増加を承認すること

さらに、DTC 広告について発売後2年間は企業に行わせない権限を FDA がもつことを提言するほか、FDA は業務内容の透明性を強め、信頼性を回復すべきとした。

<http://www.iom.edu/en/Reports/2006/The-Future-of-Drug-Safety-Promoting-and-Protecting-the-Health-of-the-Public.aspx>, <http://finance.senate.gov/press/Gpress/2005/prg092206a.pdf> (ドラフト版のみ公開)

3) FDA 改革法の重要点

その1: 医薬品安全性監視強化と FDA の規制権限を拡大・強化

従来、FDA は新薬の認可権限が主であったが、FDA 改革法 2007 では、FDA の独立性を高め、医薬品が開発・上市されて使われなくなるまでの製品のライフサイクルの全期間を通して安全性の監視機能を十分に発揮できるよう、安全性確保に必要と考えた場合は、市販後安全性に関する試験や研究を企業に義務付ける権限を FDA に与えた(http://www.dlapiper.com/fdaaa_drug_safety/)。

① **User Fees Will Fund Regulatory Activities** 市販後安全性対策に関わる費用を増額

IOM は通常予算からの支出を増やすよう強く意見表明していたが、議会はユーザー・フィーによる財源を維持し、ユーザー・フィーを 2008 年 2500 万ドルから 2012 年 6500 万ドル(約 78 億円)へと増額した。市販後安全性対策に関わる FDA の費用は更新ユーザー・フィーの中から充当され、2012 年 10 月までの 5 年間に約 2 億 2500 万ドルが充当される。

② **New Authority to Require Labeling Changes** ラベル表示変更の権限を付与

FDA がもし既承認薬の安全性に関する新たな情報に気づき、ラベル表示に反映させるべきと考えた際は、製薬企業にそれを変えさせる権限を付与。まずはその製薬企業に通知し、製薬企業は 30 日以内に修正後のラベルを FDA に提出するか、もしくは修正の必要がないと信じる場合はその旨を提出する。その後 30 日以内に FDA と企業とで折衝し、15 日以内に FDA はラベル表示を変更せよ、との指示を製薬企業に発行する。なお、FDA 改正法 2007 では、FDA の CBE(change being effected)規制については触れられていない。

③ **Expands FDA Authority to Require Post-Marketing Trials, Studies**

市販後臨床試験もしくは研究を企業に課す権限を付与

市販後医薬品監視強化: 重大なリスクの徴候を評価するため、もしくは予期していなかった重大なリスクを確認するための情報が不足と考えたときは、FDA は製薬企業に市販後臨床試験(Phase IV)もしくは研究を求めることができる。

④ **REMS の導入**

FDA が現在行っているリスク低減・最小化に向けたさまざまな管理手法を REMS(リスク評価・リスク緩和戦略: risk evaluation and mitigation strategies:)と称する法規にまとめた。REMS は医薬品のもたらすベネフィットがリスクを上回ることを保証するためのもので、FDA が REMS の必要性を認めた医薬品について、市販前・市販後に関わらず、医薬品のリスクを評価し、そのリスクを最小限にするための戦略を企業に提出させるものである。ただし、REMS はすべての医薬品に求められているわけではなく、どの既承認もしくは未承認の医薬品に必要かは FDA が決定する(すなわち、基本的には特にベネフィットがリスクを上回ることを確認する必要のある医薬品に対してのみ、下記のような資料を提出させる)。

REMS で提出が求められる資料(FDA 改革法にて示された事項):ただし、これらのすべての資料が求められるということではなく、FDA がどの資料の提出が必要か、医薬品ごとに決定・通知する。

- | | |
|--|--|
| A. Medication guide, Patient package inserts: | 患者向け治療ガイド(解説書)と添付文書 |
| B. A communication plan for health care providers | 医療従事者へのコミュニケーションプラン |
| C. Elements to ensure safe use:
(including requirements for those who prescribe
or use the drug) | 安全性を確保するための要素 |
| D. Implementation System: | 安全性確保を実施するためのシステム
(例:コールセンターにて登録者データベースを維持しモニターする等) |
| E. A timetable for submission of assessments: | 将来の評価のための提出タイムテーブル |

以上のように、市販後調査の実施、表示ラベル内容の変更、REMS 等において FDA の権限が拡大強化され、これらを行わない企業には重い罰金が科せられることになった。

FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA) granted the FDA the authority to require the submission and implementation of a REMS if the FDA determines a REMS is necessary to ensure that a drug's benefits outweigh its risks.

REMS components include medication guides; patient package inserts; a communication plan for health care providers; elements to ensure safe use including requirements for those who prescribe, dispense, or use the drug; and a timetable for REMS submission.

その2. 臨床試験データベース：登録の拡張および試験結果のウェブ上への情報公開

FDAAA 2007 includes provisions that will dramatically expand public access to information on drug and medical device clinical trials.

1997 年のユーザー・フィー法は重篤で生命を脅かす疾患のみに臨床試験登録を求めていたが、FDA 改革法では、第 I 相試験 と POC (proof of concept) 試験を除く、対照を置いたすべての第 II ~IV 相臨床試験結果のデータを国立医学図書館(NML)の公開データベースに登録し、インターネット上に公開して一般消費者がアクセスできるように求めた。また企業に、進行中の臨床試験の情報についても登録するよう要請し、掲載の条件として下記を求めた(ただし、権威のある主要ジャーナルと WHO は臨床試験の登録を第 I 相試験から要求している)。

- (i) the title of the trial in lay terms: わかりやすい言葉で臨床試験タイトル
- (ii) the primary purpose of the trial in lay terms: わかりやすい言葉で試験の主要目的
- (iii) eligibility criteria for study subjects: 被験者として参加するための登録基準
- (iv) a description of the disease or condition being studied: 対象の疾患・症状についての解説
- (v) a simple description of the study design: 簡単な試験デザイン
- (vi) for ongoing trials, the anticipated completion dates: 進行中の試験の終了予定日

また、一般消費者が試験結果を理解できるよう、NIH(米国国立衛生研究所)のウェブ上に臨床試験関連の医薬用語に関するグロサリーを掲載すること、関連の医学論文にアクセスできるようリンクを張ることなどを要請し、企業は該当するデータベースを 2008 年 9 月までに NIH に提出するよう求めた。また、その後実施される臨床試験については、結果公表のためのデータベースを 3 年以内に設け、臨床試験終了後 1 年以内、もしくは、FDA がその医薬品を承認してから 30 日以内のどちらか早いほうに、企業はそのデータベースを NIH に提出することが義務づけられた。さらに、重篤な有害事象を臓器別に表にし、また、5%の発生頻度を越える有害事象も表にして提出するよう求めるとともに、これらのデータベースは"safety issue"などの簡単なキーワードで検索できるよう要請した。

その3. DTC 広告(TV)に関する新たなルールと FDA の権限強化

IOM が提言していた、新薬発売後 2 年間の DTC 広告禁止については FDA 改革法には盛り込まれなかったものの、DTC 広告の内容を事前にチェックする権限を FDA に与え、またその財源のためのユーザー・フィーの供出を広告企業に課すことが盛り込まれた。

その4. 医療従事者および患者へのリスク・コミュニケーションの強化(安全性情報提供を強化)
FDA 改革法では、リスク・コミュニケーションの専門家、医療従事者、患者および消費者代表も含め、新たにリスク・コミュニケーション諮問委員会(Advisory Committee on Risk Communication)を設置し、定期的に徹底した安全性情報のレビューを実施、医療従事者および患者への医薬品安全性に関するコミュニケーションを強化した。

なお当初、連邦法が州法より優先されるとの連邦法の専占(federal preemption)が FDA 改革法 2007 に含まれるとの大方の予測があったが、これに関しては含まれなかった。

Contrary to the expectations of many, the FDA Amendments Act of 2007 does not contain any provision expressly preempting state laws. The House Subcommittee on Health eliminated proposed language that would have precluded FDA act's preemption of state law.

IOM による FDA 改革の提言から 3 年後の 2009 年 9 月、「医薬品安全性フォーラム」が IOM にて開催された。この機に FDA は、企業に義務付ける市販後安全性臨床試験デザインの精査を諮問委員会に依頼することを明らかにした。

3. FDA の最近の動向と REMS の現状

● 2009 年 7 月、FDA 長官が議会へレポート提出：「医薬品安全性に向けた変革 — 医薬品安全性監視システムの強化および変換のための FDA イニシアティブ」(Report to Congress: Changing the Future of Drug Safety: FDA Initiatives to Strengthen and Transform the Drug Safety System)

オバマ大統領によって 2009 年 3 月 14 日に任命され FDA 長官に就任したマーガレット・ハンバーグ氏*は 2009 年 7 月 31 日、より厳格な医薬品安全性監視システムの構築に向けて FDA の考えと決意を示す 85 ページにわたるレポートを議会に提出した。

*MD, 元ニューヨーク市保健局長で公衆衛生の専門家として感染症対策などに高い実績を持つ
<http://www.fda.gov/downloads/Safety/SafetyofSpecificProducts/UCM184046.pdf>

<序文の要約>

(オリジナル英文は本章の最終ページ参照)

2007 年に成立した FDA 改革法は FDA に新薬の安全性に関する権限を付与すると同時に、医薬品の有害事象を検知し、未然に防ぐための新規プログラムの確立を FDA に義務付けた。これは 1962 年に制定した FD&C 法の時代に比べ、治療薬の使用について途方もなく大きな変化を認めるものである。FD&C 法制定後の数十年間は、有効性に焦点を当てた医薬品の開発がなされ、その結果、急性期および慢性期疾患に有効な多数の医薬品が開発されてきた。今日、何千万もの人々が薬物治療によって健康を維持している。しかしながら、この成功の結果、国民は毎年複数の医薬品に曝されるようになり(平均で 10 剤以上)、特に高齢者においては 5 剤以上の医薬品を慢性的に服用している状況である。このように

医薬品が広く使用されるようになったため、最近のヘパリン自主回収事件*のように、予期せぬ医薬品の安全性問題が大きな脅威として急速に浮上してきた。

*2007 年末頃からヘパリン使用による約 80 例の死亡例を含む重篤なアレルギーの副作用が多発、原薬は中国で製造・輸入されたものと判明、不純物の過硫酸化コンドロイチン硫酸の混入が認められた。

市販後調査は究極的には承認前レビューと同レベルの人的資源および同様の組織構造を必要とするものである。FDA 改革法 2007 によって FDA に付与された新たな権限により、我々は安全性問題を検知するや否や迅速に対処できると考えている。FDA 改革法ではまた、最新の科学および技術を用いて、FDA が新たな市販後安全性監視システムを構築することを要請している。このシステムは、バイオメディカル研究や臨床試験中に集積された情報、そして新薬承認後は市販後調査を通して集積された情報のすべてを統合し、シームレス・フロー（隙間のない流れ）の実現を可能ならしめるものである。FDA はすでに電子健康情報を活用して、以前検知できなかった有害事象を検出できる、より迅速で、強化された調査法を開発している。

まさに始まりつつある「安全性の科学 (science of safety)」 — 有害事象の原因を分子レベルで理解する — は、従来は臨床試験中には確定することのできなかつた安全性問題を未然に防ぐという FDA の能力を拡大しつつある。FDA は FDA 改革法のもとで、REMS の活用を通して、医薬品に伴うリスクを管理する新たな手法（ツール）を実行しつつある。

本レポートは 2008 年 12 月までの FDA の医薬品安全性に関する広範な取り組みを記したものである。CDER は FDA 改革法に制定された医薬品安全性監視の実施や、IOM の FDA 改革レポート“The Future of Drug Safety”にて推奨されたさまざまな事項のフォローアップ・アクション、さらには処方箋薬ユーザー・フィープログラムに規定された事項を含め、現在行われているさまざまな新薬安全性に関わる活動を統合してひとつの体制とし、“**Safety First/Safe Use**”（安全第一／安全な使用）と題する新たなイニシアティブを作成した。

CDER は **Safety First** の実行に向けて動きだしたが、同時に、他の専門家とのパートナーシップによって医薬品のより安全な使用に向けて、**Safe Use** を計画中である。

新薬はこれからも開発され続け、すでに承認された医薬品は新たなリスクとベネフィットをもたらし続けるだろう。治療薬の使用に伴うリスクを理解し、迅速に確定するために最善の科学およびテクノロジーを適用した、油断することのない、敏感な医薬品安全性監視システムによって患者や消費者が守られるのは当然と考える（以下 本文は略）。

なお、ハンバーグ長官は 7 月初め、FDA の運営および決断プロセス (operation and decision-making process) の透明性を高めるためのタスク・フォース (Transparency Task Force、透明性向上に向けた専門調査班) を設置し、FDA がどのようにすればその活動や決断事項についてより理解されやすく、もっと有用な機関になれるかを検討すると発表、FDA はよりオープンで責任ある機

関になるための道を模索するとの姿勢を示した

(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm163899.htm>)。

● 2009年9月、REMS(リスク評価・リスク緩和戦略)ドラフトガイダンスの発行

FDA 改革法に基づき、2009年9月30日、FDAはDraft Guidance for Industry: Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications”を発行した

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>)。

ドラフトガイダンスは大別して下記の点について触れている。

(1) the content of a proposed REMS submission including REMS supporting documentation:

REMS 内容案(提出すべき項目とその裏付け資料)

- FDA が現在考えている企業提出用フォーマットおよび内容と各要素の説明
- 承認された REMS はどのようになるかサンプル例示

(2) REMS assessment and modification of proposed REMS:

REMS 評価および提案 REMS の修正

- 評価に関する予備的情報および提案された REMS の修正案

(3) communicating with FDA about REMS.

REMS 内容に関する FDA とのコミュニケーション

- REMS について FDA のどの部署にコンタクトすべきか
- 承認された REMS が掲載される FDA のウェブサイトについて

- provides FDA's current thinking on the format and content that industry should use for submissions of proposed REMS
- describes REMS policies for certain regulatory situations
- describes each potential element
- provides an example of what an approved REMS might look like for a fictitious product.
- includes preliminary information on the content of assessments and proposed modifications of approved REMS
- informs industry about who to contact within FDA about a REMS
- indicates FDA Web sites where documents about approved REMS will be posted

REMS ガイダンスは、2005年3月にFDAより発行された、“Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Plan(リスク最小化行動計画の開発と活用、RiskMAPs)を基に発展してきた考えである。RiskMAPs は、さらなるリスク管理が必要とされる一部の医薬品において、そのベネフィットは保ちつつ、いかにリスクを最小化するかを目標とした戦略的安全性プログラムで、下記4点の双方向的プロセスである(ただし、大半の医薬品では RiskMAP は不要)。

- ① 製品のリスク・ベネフィットのバランスを評価する
- ② ベネフィットを維持しつつリスクを最小化する方法を開発し実施する
- ③ 上記の方法の有効性を評価しリスク・ベネフィットのバランスを再評価する

④ リスク最小化の方法を調製しリスク・ベネフィットのバランスをさらに改善する

Risk assessment and risk minimization form what FDA calls "*risk management*". Specifically, risk management is an iterative process of (1) assessing a product's benefit-risk balance, (2) developing and implementing tools to minimize its risks while preserving its benefits, (3) evaluating tool effectiveness and reassessing the benefit-risk balance, and (4) making adjustments, as appropriate, to the risk minimization tools to further improve the benefit-risk balance. This four part process should be continuous throughout a product's lifecycle, with the results of risk assessment informing the sponsor's decisions regarding risk minimization.

http://www.pharmamanufacturing.com/Media/MediaManager/FDAGuidance_RiskMinimization.pdf

今後はFDA改革法2007に基づき、特にベネフィットがリスクを上回ることを確認する必要がある医薬品に対してはRiskMAPの代わりにREMSの提出が求められる。

● 現在までに REMS プログラムが承認された医薬品(95 品目)

2009年12月8日までに提出されたREMSプログラムで、すでに承認された医薬品については承認日および詳細内容のpdfファイルとともに、FDAのウェブ上に公開されている(剤型が異なる場合は剤型ごとに提出)。

現時点で、ピオグリタゾン(アクトス、Duetact)、A型ボツリヌス毒素(ボトックス)、シプロフロキサシン(シプロ)、インターフェロンβ(Extavia)、インターフェロンα2a(イントロンA)、レボフロキサシン(Levaquin)、ノルフロキサシン(Noroxin)、ペグインターフェロンα2b(ペグイントロン、Pegasys)、ボセンタン(トラクリア)、オランザピン(ジプレキサ)等を含む95品目が承認されている

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>)

たとえば、アクトス錠(Takeda Global Research and Development center, Inc.)のREMSの場合、求められている内容はA. 患者用治療ガイド(解説書)と E. 将来の評価のための提出タイムテーブルだけなので1ページにおさまっているが(下記)、romiplostim(販売名 Nplate、Amgen Inc.)ではA~Eの全項目が求められており、REMS資料は104ページにおよぶ詳細なものとなっている。

NDA 21-073 ACTOS (pioglitazone hydrochloride) tablets

Takeda Global Research and Development Center, Inc.

675 N. Field Road, Lake Forest, IL 60045

PROPOSED RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS)

I. GOAL:

The goal of this REMS is to communicate the risks of ACTOS.

II. REMS ELEMENTS:

A. Medication Guide

A Medication Guide will be dispensed with each ACTOS prescription. The Medication Guide will be included at the end of the prescribing information as a perforated attachment. Each packaging configuration including bottles, sample cards and trays will contain a Medication Guide.

Because the Medication Guide is included as part of the packaging and provided by additional means for ACTOS, Takeda has met the requirements of 21 CFR 208.24 for distribution and dispensing of the Medication Guide.

B. Communication Plan

The REMS for ACTOS does not include a Communication Plan.

C. Elements To Assure Safe Use

This REMS for ACTOS does not include elements to assure safe use.

D. Implementation System

Because this REMS for ACTOS does not include elements to assure safe use, an implementation system is not required.

E. Timetable for Submission of Assessments

The Timetable for Assessments is as follows:

1st FDAAA assessment: March 2011 (18 months from approval of REMS)

2nd FDAAA assessment: September 2012 (3 years from approval of REMS)

3rd FDAAA assessment: September 2016 (7 years from approval of REMS)

Takeda will submit the assessments within 60 days of the close of the intervals as noted above.

参考資料:

FDA 長官マーガレット・ハンバーグ氏の議会へのレポート、
「医薬品安全性に向けた変革 — 医薬品安全性監視システムの強化および変換のための
FDA イニシアティブ」(序文のみ抜粋)

Report to Congress

Changing the Future of Drug Safety: FDA Initiatives to Strengthen and Transform the Drug Safety System

Margaret A. Hamburg,
M.D.
Commissioner, FDA
July 2009

Foreword

In 2007, Congress passed landmark drug safety legislation as part of the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA). The drug safety provisions of FDAAA give the Food and Drug Administration (FDA) important new drug safety authorities and also mandate that the agency establish novel programs to prevent and detect adverse drug reactions to enhance drug safety.

These provisions recognize the enormous changes in medication use that have occurred since Congress enacted the requirements for drug efficacy in 1962.¹ For several decades thereafter, the major focus of drug development was demonstration of efficacy—resulting in the availability of a large number of effective drugs to treat acute and chronic illnesses. Today, millions of people depend on medications to sustain their health. However, the consequences of this success are that many Americans are exposed to multiple prescription drugs each year (on average, more than ten), and many individuals, particularly the elderly, take more than five separate medications on a chronic basis. Because of such widespread use, an unanticipated drug safety problem can rapidly evolve into a public health threat, as illustrated by the recent problems with the blood thinner heparin.

The broad and growing exposure of the U.S. population to medications requires an aggressive approach to prevention and detection of safety problems, as well as the capacity for rapid response. FDA expects that postmarket surveillance will ultimately require a level of staffing and organizational structure similar to that used for premarket review. FDA

anticipates that the new authorities enacted in FDAAA will enable the agency to promptly deal with safety problems once detected.

The FDAAA legislation also calls on FDA to apply new scientific and technological advances to build a new postmarket drug safety system. This new system will enable a seamless flow and integration

of information gathered during biomedical research, clinical testing, and, once a drug is approved, throughout postmarket surveillance. In addition, FDA is already using electronic health information to develop faster, more robust methods of surveillance that can detect previously unrecognized adverse events. The emerging "science of safety"—understanding the cause of adverse events at the molecular level—is expanding FDA's ability to prevent drug safety problems that cannot be identified during clinical testing. Finally, FDA, under FDAAA, is implementing new tools to manage risks associated with drug products through the use of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).

This report describes FDA's progress through December 2008 in the broad area of drug safety. The Center for Drug Evaluation and Research (CDER) has created a new initiative, **Safety First/Safe Use**, as a framework for integrating many of the new drug safety activities under way, including implementation of the drug safety provisions of FDAAA, follow-up actions resulting from recommendations in the Institute of Medicine's (IOM) report *The Future of Drug Safety*, and commitments under the Prescription Drug User Fee program. CDER has begun implementing **Safety First**, which addresses many of these mandates and recommendations. Concurrently, CDER is planning **Safe Use**, which will involve capitalizing on the capabilities and expertise of others through partnerships to help bring about the safer use of medicines.

New medicines will continue to be developed, and older drugs will continue to exhibit new risks and benefits. Patients and consumers deserve a vigilant, responsive drug safety system that applies the best possible science and technologies to rapidly identify and understand the risks of medication use.

VII. EU および英国における適応外使用に関するトピックス

■ はじめに

小児における臨床試験の実施が困難なため、EU では小児における治療薬の 50%以上が適切に評価された医薬品でないとの報告があり*、off-label として「日常的に実験のような形で小児に使用し続けねばならない」ことが 1999 年頃より大きな問題として議論されるようになった。小児といっても新生児から思春期にいたる児童まで、発達学的、生理学的、精神的にかなり異なるものであり、決して大人の縮小版ではない。小児における臨床試験を、被験児を保護しながら実施するための要請事項、無駄な重複試験を避けるために情報の利用を増加させる方法などが EC 指令に盛り込まれ、また、臨床試験実施を支援するために製薬企業にインセンティブを付与したり、違反した場合の罰則などの対策が取られてきた(*Directive 2001/20/EC, http://www.wctn.org.uk/downloads/EU_Directive/Directive.pdf, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/12632704en>)。

2006 年 12 月に発行された小児用医薬品(および精神神経領域の弱者)に関する新たな規制 Regulation (EC) No 1901/2006 では、①小児における off-label use のデータ収集と解析の重要性、②インセンティブ・報酬と罰則・認可、③EMA に Paediatric Committee (PDCO 小児用医薬品委員会)の設立と評価等業務の遂行、④臨床試験内容の透明化と情報の共有化、⑤支援のためのガイドラインの制定(倫理的配慮、臨床試験の実施)等について定め、被験児保護のもとに質の高い臨床試験を実施することの重要性が述べられている(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633263/> http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf)。

■ EU 臨床試験指令：患者ひとりの治療のための off-label use でも「臨床試験」

EU では臨床試験に関して規則を定めた EU Clinical Trial Directive (EU CTD) が 2001 年 5 月に制定されたが、これは加盟国各国において達成すべき事項を定めたもので、加盟各国は 2004 年 5 月 1 日までに、指令に準拠するために必要な法規制を採択・公布して、EU 委員会に報告するという施行期限が設けられていた。この EU 指令では、既承認薬の off-label use も「臨床試験」と位置づけられており、一人の医師がひとりの患者の治療に off-label の使用をする場合も、「臨床試験」とみなされ、スポンサーとしての申請が必要である(法的代理人や施設が代行するなどの方法が各国で検討された)。さらに、EU 域内の臨床試験データベースを構築して報告が義務化されるとともに(EudraCT, <https://eudract.emea.europa.eu/>)、市販後(自発報告)および臨床試験中に生じた予期せぬ重篤な副作用の疑いを EU 共通のデータベース“EudraVigilance”として一貫体制で整備・管理されることになった(<http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/Q&A.asp>, <http://www.nihs.gov.jp/dig/sireport/weekly5/11070531.pdf>)。

■ Off-label use の届出制度

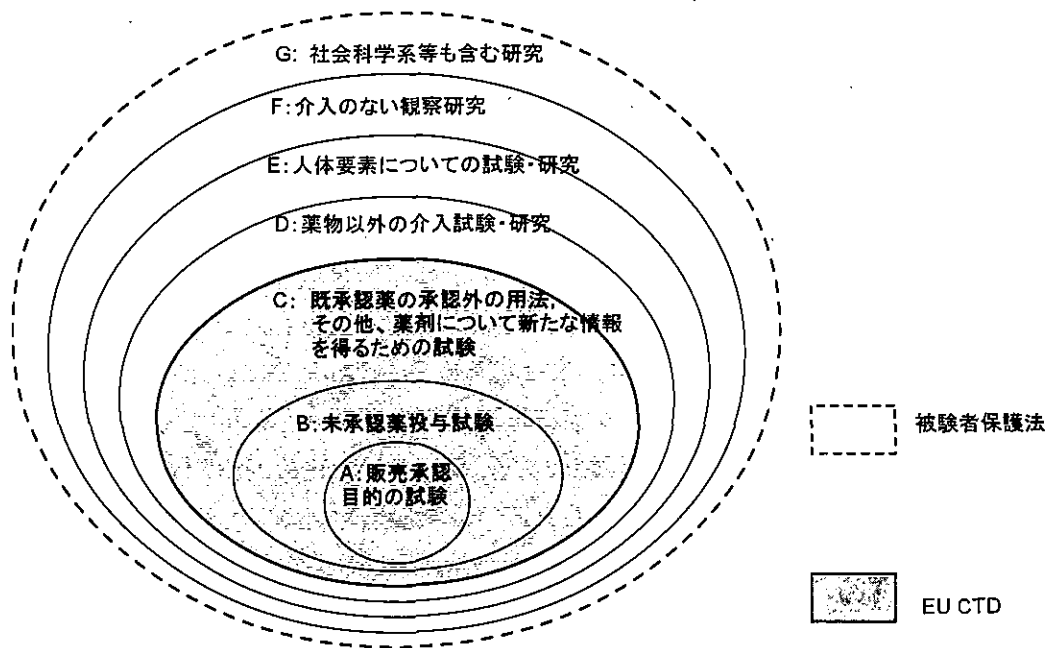
米国の IND (Investigational New Drug) 同様、EU では EU 指令により、off-label で使用する場合も、臨床試験の一環として IMP (Investigational Medicinal Product) の届出が制度化されている。販

売承認取得目的に限らず、すべての試験について倫理委員会の承認が必要とされ、倫理委員会は60日以内に意見を提出する。多施設試験の場合は加盟国1国につき、1つの承認意見があれば試験実施可能とされている。倫理委員会とともに規制当局への申請も義務づけられており、60日以内に当局からの拒否がない場合は開始できるとしている。

米国同様、もし医師主導型臨床試験や off-label use の場合は、製薬企業ではなく治験担当医が試験プロトコルのデザイン、IND/IMP の届出、試験の監督、データの収集および解析まで、すべての責任を有する(試験データの所有も治験医)

(http://www.ssd.com/files/Publication/93acfe25-bc6d-4de3-9fef-d5f81041b6ce/Presentation/PublicationAttachment/64b5a314-4faf-4ad6-a28f-d6f5a610a0e0/SSD_CENTRAL-%2368696-v2-DRAFT - White Paper - Conducting Clinical Trials in the US and Abroad_M_Bennett.pdf)。

EU 臨床試験指令 (EU Clinical Trial Directive) の範囲



EU 臨床試験指令は、販売承認目的に限らず、あらゆる臨床試験に適用される。

- EU 指令公布に至る背景には、1961年のサリドマイド薬害事件に端を発する各国内の医薬品規制の強化および各国間の規制調和の歩みがあった。
- その後、ヨーロッパ製薬工業協会からの提案により1991年にICHがスタート、1993年にEU設立を受けて同年、EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: 欧州医薬品庁) が創設された。それ以前に EC 各国の代表で構成・設置されていた EC 医薬品委員会 CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) は、EMA の内部機関となり、EU における「相互承認」もしくは「中央承認」のシステムが確立した (EMA の本部はロンドン) (CPMP は CHMP に名称変更)。
- EU 臨床試験指令は 1996 年の ICH-GCP 合意後、1997 年に欧州議会によって提案された。EU の主な意思決定システムは、EU 委員会、EU 議会、EU 理事会。

出典: 「EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則」 by 栗原千絵子, 臨床評価 31(2), 2004

■ PDCO（小児用医薬品委員会）の初会合における検討事項

EMAに新たに設立された前述の小児用医薬品委員会(PDCO)は、小児用医薬品の開発、薬理学、小児医療、小児を対象とする臨床研究、ファーマコビジランス、および、これらに関連する倫理、公衆衛生等を、専門的・科学的に検討・評価する委員会で、2007年7月の初会合において下記事項について進めることを検討した。

- 小児研究計画(Paediatric Investigation Plan: PIP)の科学的評価法および手順
- EU小児研究ネットワーク(EU-wide paediatric-research network)に関するEMAの実実施計画
- 小児に適応がある医薬品にはシンボルをつけること。また、決定したシンボルについてPDCOが欧州委員会へ勧告する(2008年1月26日までにシンボルの選定)
- 現行のEU域内での小児医薬品の使用状況に関する調査(2009年1月26日までに報告)
- 特許切れ医薬品の研究に関する第7次研究方針に基づく資金提供

小児用医薬品に関する詳細情報はEMAの"Medicines for Children"に掲載されている。

(出典：医薬品安全性情報 Vol. 5 (21), 2007年10月18日)

これらの調査結果に基づきPDCOは治療領域のニーズを分析し、また、どのような研究(たとえばPK、用量、有効性、安全性、長期安全性等)が必要か、優先順位をつけてリスト化することとなり、また、EMAはこの結果を2010年1月26日までに公表することとなった

(<http://serviziweb.unimol.it/unimol/allegati/pagine/5762/ceci.pdf>、

www.ema.europa.eu/pdfs/human/pdco/1015610en.pdf)。

■ 小児用医薬品に関するEUでの経緯

1997年、欧州委員会は小児用医薬品について討議する専門家会議をEMAに設置。この専門家会議での結論の一つは、小児での臨床試験実施を促進するシステムの導入などにより、法律を強化する必要性があるとの見解が出された。

1998年、欧州委員会はICHにおいて、小児を対象とした臨床試験の実施について国際的な討議が必要との見解を支持。これに従って、ICHガイドラインが制定された。このICHガイドラインの目的は、時宜を得た小児用医薬品の開発を国際的に奨励、促進し、また、小児用医薬品の開発における重要事項および小児集団に対し、安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行う方法の概略を示すことにあった。その後、EUにおけるガイドライン『小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(ICHトピックE11)』となり、2002年7月に発効。

2001年4月、医薬品の臨床試験実施基準(GCP)に関するEU指令(2001/20/EC)が採択され、2004年5月に施行。この指令では小児を対象とした臨床試験の実施に関する懸念を考慮し、特に臨床試験における小児の保護に関する基準を規定。

2002年2月、欧州委員会は「小児により良い医薬品を提供するための行政措置案(Better medicines for children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products)」を公表し、コメントを募集。

2004年9月、このコメントをまとめた報告書をもとに欧州委員会は小児用医薬品に関する最初の規則案を欧州議会に提出。全体投票で採択された修正に応じて欧州委員会が修正法案を作成。

2006年、この修正法案をもとに、欧州委員会は「小児を対象とした臨床試験における倫理的配慮について(Ethical consideration for clinical trials performed in children – Recommendations of the Ad Hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use)」と題するドラフトを公表し、倫理的側面について勧告、これは6月に欧州議会で承認され、2007年1月に発効した。

(出典：医薬品安全性情報 Vol. 5 (21), 2007年10月18日)

なお、2005年より2010年までの期間として、TEDDY (the Task-force in Europe for Drug Development for the Young) と称される11カ国、19団体が参入した、安全で有効な小児の医薬品開発のための作業部会(the Sixth EU Framework Programme)が進行中である。

<http://www.teddyoung.org/index.php#>

英国における適応外使用に関するトピックス

■ MHRA の Drug Safety Update 2009年4月号の Hot Topics

英国医薬品庁(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA)が発行している月刊誌“Drug Safety Update”の2009年4月号のHot Topicsは、“Off-label or unlicensed use of medicine: prescribers’ responsibilities”と題する記事を特集しており、英国においても off-label use に関する話題、それも特に小児用医薬品の off-label use が重要な緊急課題として捉えられていることわかる(<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON043809>)。

この記事では、もしやむなく off-label use や未承認薬を処方した場合は、その責任は処方医 (prescriber)にあると強調し(EU 指令でも同様)、off-label use の必然性を理解しつつも医師の責任を再認識させている。また、小児領域における off-label use について「MHRA は高品質の、倫理的に研究されて承認された医療用医薬品の利用を可能にすべく、懸命に働いている」とし、本誌の1月号で、小児用医薬品に関する新たな規制(前述) Pediatric Regulation (EC) No 1901/2006 について触れ、その進捗状況について報告している(Paediatrics is a specialism where medicines might

be used unlicensed or used off-label due to difficulties in the development of age-appropriate formulations. The MHRA is working hard to improve the availability of high-quality, ethically researched, and properly authorized medicines for children. Drug Safety Update 2009 年 1 月号も参照)」。 (2009 年 1 月号 Hot topic: Second birthday for European regulation of children's medicines. <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON035989>)

■ 英国における Yellow Card 副作用報告システム(オンライン)

MHRA の Yellow Card Scheme は 1964 年、サリドマイド薬害ののちに、未知の副作用の早期発見を目的として創設された。もし未知の副作用が報告された場合は、MHRA はその投与量・投与方法等を詳細に調べ、医療従事者、およびその医薬品を服用している患者に警告を通知する。

■ 2008 年 2 月より、患者が副作用を直接 MHRA に報告

本システムは当初医療従事者が副作用報告のために使用するものとして開発されたが、患者本人やその介護者も報告できるよう、医薬品の副作用が疑われる体験を MHRA にオンラインで直接報告できるシステムとして、まずは 2005 年より全国規模で試運転が始まった(Reporting suspected adverse drug reactions)。この試運転の経過の後、2008 年 2 月、MHRA は専用のウェブサイトを開設し、本格的に本システムの運用を開始することを発表した(報告のための手順・方法も掲載)。患者はオンラインもしくは Yellow Card 書式で報告できる。

市中薬局に展示するポスターの文言：

“A side effect of your medicine? You can report it using **Yellow Card**”

Pick up a leaflet for more information.

This pharmacy supports the Yellow Card Scheme.

■ MHRA、薬局薬剤師による Yellow Card Scheme の普及を促進

2008 年に MHRA は、市中薬局の薬剤師による 6 週間の Yellow Card Scheme 啓発キャンペーンの実施を発表、薬剤師は顧客に医薬品について話をするときは、この Yellow Card Scheme について伝えよう、と呼びかけた。MHRA は市中薬局に一般用副作用報告用紙、解説リーフレット、薬局展示用ポスターを含む一式を送っている。

英国では毎年、約 2 万件の副作用報告が Yellow Card Scheme を通じて行われており、そのうちの約 15~16%が薬剤師(病院および市中薬局の薬剤師)からのものである。しかし、市中薬局の薬剤師からの報告数は予期していたほどには増えず、2000 年に約 400 件で、その後も年間 300~500 件にとどまっている。一方、病院薬剤師からの報告は 1998 年に 700 件だったが、その後は年間 1300~1500 件と倍増している。

MHRA は一般の人が Yellow Card Scheme についてわからない点があれば、地域の薬局薬剤師に問い合わせることを推奨している。Yellow Card Scheme はまた、オンライン上でも簡単に報告できる

ようになっている。MHRA はセント・ジョンズ・ワートなどの薬草(ハーバル・メディスン)もこの Yellow Card を用いて報告するよう奨励し、もしどんな成分が含まれているか不明な場合は、そのものをサンプルとして送付するよう勧めている。これによって、ワルファリンとクランベリージュースでは相互作用によってワルファリンの効力が低下することなども報告されている (<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON013937>)。

■ 未承認薬によると疑われる副作用も報告を奨励

さらに、Drug Safety Update 2009 年 1 月号には、

“You can report side-effects from **unlicensed medicines on a Yellow Card**”

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON035989>

と題する記事を掲載し、未承認薬によると疑われる副作用も報告するよう、さらに、未承認薬の売買は英国では禁止しているため、売買に気づいたときはぜひ報告するよう推奨、秘密厳守は徹底するとしている。また、食品や化粧品と医薬品の区別がわからなくとも、もし薬効をうたっている場合は、たとえ医薬品でなくとも MHRA の管轄になるため、報告するよう通知している。なお、薬草の場合は未承認かもしれないものの、医学的な文言をパッケージに記載していなければ、この売買は許可されている。いずれにせよ、承認・未承認に関係なく、薬草も含めて Yellow Card で報告するよう推奨している(この記事には off-label use における副作用も報告せよとの明記はないが、「未承認薬 (unlicensed)」の中に含めて、あらゆる医薬品関連の副作用、もしくは副作用と疑われるものを報告するよう奨励していると解釈できよう)。

■ Yellow Card Scheme キャンペーンビデオを公表

MHRA は Drug Safety Update 2009 年 11 月号に、“Help make medicines safer for everyone”と記載し、国民の健康を守るために患者の副作用報告は価値ある貢献であるとして、Yellow Card Scheme のさらなる普及をはかるためにビデオを製作している (Yellow Card Scheme campaign video)。また、リーフレットやポスターを開業クリニック (GP) や市中薬局に置いてあるので、このシステムを用いて副作用をどんどん報告するよう働きかけている。MHRA の Vigilance and Risk Management のディレクター、June Raine 氏は、継続的に Yellow Card Scheme の認知度を高めることが最重要であると述べている (<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/CON062868>)。

“It is vitally important that we continue to raise awareness of the Yellow Card Scheme amongst the public and encourage reporting of side effects. We hope this new, targeted campaign will increase patient and public engagement, and we look forward to seeing the results translated into more effective medicines safety systems.”

by June Raine, Director of Vigilance and Risk Management of Medicines

参考文献リスト:

- Aapro MS, Conte P, Esteban González E, Trillet-Lenoir V. Oral vinorelbine: role in the management of metastatic breast cancer. *Drugs* 2007;67:657-67.
- Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs and Washington Legal Foundation v. Andrew C. Von Eschenbach, M.D., in his official capacity as Acting Commissioner, Food and Drug Administration and Michael O. Leavitt, in his official capacity as Secretary, U.S. Dept. of Health and Human Services* [No. 04-5350] (2006 U.S. App. LEXIS 10874).
- Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs and Washington Legal Foundation v. Andrew Von Eschenbach, in his Official Capacity as Commissioner, Food and Drug Administration and Michael O. Leavitt, in his Official Capacity as Secretary, U.S. Dept. of Health and Human Services* [No. 03cv01601]. August 7, 2007.
- AHFS "DRUG INFORMATION 2009" by American Society of Health-System Pharmacists (2009)
- Alvarez v. Smith*, 714 So.2d 652 (Fla. Ct. App. 1998).
- Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, et al. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 Oct 23 [Epub ahead of print].
- American Medical Association. Ethical Guidelines for Gifts to Physicians from Industry. June 1998. Available at www.ama-assn.org/ama/pub/category/4001.html
- Baker v. Smith & Nephew Richards, Inc.* 1999 WL 811334.
- Bandou N, Koike K, Matuura H. Predictive familial risk factors and pharmacological responses in ADHD with co-morbid DBDs. *Pediatr Int* 2009 Nov. 13 [Epub ahead of print].
- Barlas S. New FDA guidance on off-label promotion falls short for everyone; Obama administration is likely to revisit it. *P&T* 2009;34:122-3.
- Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttorp MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr* 2009;9:81-8.
- Beck JM, Azari ED. FDA, off-label drug use, and informed consent: debunking myths and misconceptions. *Food, Drug, Cosmetic Law J* 1998;53:71.
- Bigelow v. Virginia*. 421 U.S. 809 (1975).
- Booth CM, Dranitsaris G, Gainford MC, Berry S, Fralick M, Fralick J, Sue J, Clemons M. External influences and priority-setting for anti-cancer agents: a case study of media coverage in adjuvant trastuzumab for breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:110.
- Boothby LA, Doering PL. Bioidentical hormone therapy: a panacea that lacks supportive evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:400-7.
- Buckman Co. v. Plaintiffs' Legal Comm.*, 531 U.S. 341, 350 (2001).
- Campbell EG. Doctors and drug companies: scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med* 2007;357:1796-7.

- Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, Guzman O, Farber M, Ademuyiwa A, Singh R. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults: a systematic evidence review. *J Gen Intern Med* 2009;24:848–53.
- Casali PG, Executive Committee of the European Society for Medical Oncology. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2007;18:1923–5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Deaths from intravenous colchicines resulting from a compounding pharmacy error—Oregon and Washington, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1050–2.
- Central Hudson Gas & Electric v. Public Service Commission*. 447 U.S. 557 (1980).
- Chan A. A review of the use of trastuzumab (Herceptin) plus vinorelbine in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1152–8.
- Chen H, Deshpande AD, Jiang R, Martin BC. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia Medicaid population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:629–38.
- Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia Medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun;67(6):972-82.
- Chimonas S, Rothman DJ. New federal guidelines for physician–pharmaceutical industry relations: the politics of policy formation. *Health Aff* 2005;24:949–60.
- Choi YJ. Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21:207–13.
- Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:128–40.
- Clark v. Pfizer*, No. 1819, slip op. (Pa. Ct. Comm. Pl., Phila. Cty. Feb. 9, 2009).
- Conte v. Wyeth*. 168 Ca. App. 4th 89 (2008).
- Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:703–18.
- Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias S, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008;13:620–30.
- Daiello LA, Beier MT, Hoffmann VP, Kennedy JS. Pharmacotherapy of behavioral and psychological symptoms of dementia: a review of atypical antipsychotics. *Consult Pharm* 2003;18:138–52, 155–7.
- Dean-Colomb W, Giordano S, Hortobagyi G, Fang S, Michaud L, Smith W. Prevalence and impact of off-label chemotherapy in breast cancer. Presented at the 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.
- DeVita VT. Off-label use of approved drugs. *Nature Rev Clin Oncol* 2009;6:181.
- Dinh P, deAzambuja E, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Facts and controversies in the use of trastuzumab in the adjuvant setting. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:645–54.

- Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007;52:363–8.
- Eichler H-G, Abadie E, Raine JM, Salmonson T. Safe drugs and the cost of good intentions. *N Engl J Med* 2009;360:1378–80.
- False Claims Act. 31 U.S. Code §3729 (2008).
- Federal Trade Commission. Guides Concerning the Use of Endorsements and Testimonials in Advertising. 16 CFR 255 (published 5 October 2009).
- Feinstein EC, Caplan A, Moreno JD. The ethics of off-label uses of FDA-approved products. In: Levy MC (ed): *Off-Label Communications: A Guide to Sales and Marketing Compliance*. Washington, DC: Food and Drug Law Institute, 2009, pp 29–55.
- Femrite v. Abbott Northwestern Hospital*, 568 N.W.2d 535, 542 (Minn. Ct. App. 1997).
- Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:904–12.
- Food and Drug Administration. Draft policy statement on industry-sponsored scientific and educational activities: notice. *Fed Reg* 1992;57:56412–4.
- Food and Drug Administration. Advertising and promotion: guidances. *Fed Reg* 1996;61:52800–01.
- Food and Drug Administration. 21 CFR Part 312: Charging for investigational drugs under an Investigational New Drug Application. *Fed Reg* 2009b;74:40872–900.
- Food and Drug Administration. Dissemination of information on unapproved/new uses for marketed drugs, biologics, and devices: final rule. *Fed Reg* 1998;63:64556–88.
- Food and Drug Administration. 21 CFR Part 312 and 316: Expanded access to investigational drugs for treatment use: final rule. *Fed Reg* 2009a;74:40900–45.
- Food and Drug Administration. FDA summary of controlled clinical data for human IGF-1 in treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Undated. Available at www.fda.gov
- Food and Drug Administration. Final guidance on industry-supported scientific and educational activities. *Fed Reg* 1997;62:64073.
- Food and Drug Administration. Guidance for industry: good reprint practices for the distribution of medical journal articles and medical or scientific reference publications on unapproved new uses of approved drugs and approved or cleared medical devices. *Fed Reg* 2009c;74:1694–1695. Available at www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2008-D-0053-gdl.pdf
- Food and Drug Administration. FDA position on allowing patients with ALS access to Iplex under an IND. 2009. Available at www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/HealthProfesionals/ucm118121.htm
- Fugh-Berman A, Melnick D. Off-label promotion, on-target sales. *PLoS Med* 2008;5(10):e210.
- Furmansky L. Just Say No to Drugs: The Abigail Alliance and the Attempted Abolition of the Food and Drug Administration. *Biotech Law Report* 2007;26(2):108-117.
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RI, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Austral* 2006;185:544–8.
- Gillick MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med* 2009;150:344–7.

- Hale RW and Zinberg S. Use of misoprostol in pregnancy [comment on page 61]. *N Engl J Med* 2001;344:38–47.
- Haw C, Stubbs J. A survey of the off-label use of mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2005;19:402–7.
- Hill P. Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005;90(suppl 1):i17–8.
- Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665–70.
- T’Jong GW, Eland IA, Sturkenboom NCHNm van den Anker JN, Stricker BHCh. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002;324:1313–4.
- T’Jong GW, Eland IA, Sturkenboom NCHNm van den Anker JN, Stricker BHCh. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004;23:310–3.
- Kabe KL and Kolesar JM. Role of trastuzumab in adjuvant therapy for locally invasive breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:727–33.
- Kaplan SL. Challenges in the evaluation and management of bone and joint infections and the role of new antibiotics for gram positive infections. *Adv Exp Med Biol* 2009;634:111–20.
- Kalkan US, Ozbaran B, Demiral N, Uncu Z, Erermis S, Coker M. Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type IIIA and effect of risperidone treatment on children and their mothers’ psychological status. *Brain Dev* 2009 Feb 11 [Epub ahead of print].
- Kefauver-Harris Drug Amendments of 1962, Pub. L. No. 87-781, 76 Stat. 780 (Oct. 10, 1962)(codified as amended at 21 U.S. Code §352(n)(2006).
- Kesselheim AS, Avorn J. Pharmaceutical promotion to physicians and First Amendment rights. *N Engl J Med* 2008;358:1727–32.
- Kocs D and Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience. *Am J Managed Care* 2003;9:393–400.
- Kordel v. United States*, 335 U.S. 345 (1948).
- Kosaka T, Tokufu T, Shime N, Sugioka N, Kato R, Hamaoka K, Fujita N. Pharmacokinetics and tolerance of linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:368–70.
- Kryzstofiak A, Pagnotta G, Lancella L, Bozzola E, LaRosa G. Linezolid therapy for pediatric thoracic spondylodiscitis due to *Staphylococcus aureus* sepsis. *Int J Infect Dis* 2009 Nov 12 [Epub ahead of print].
- Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr* 2008;152:412–5 [Comment in: *J Pediatr* 2008;152:A2].
- Laetz T and Silberman G. Reimbursement policies constrain the practice of oncology. *JAMA* 1991; 266:2996–99.
- Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the Department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv* 2009;60:1175–81.
- Levêque D, Gigou L, Bergeral JP. Clinical Pharmacology of trastuzumab. *Curr Clin Pharmacol* 2008;3:51–5.

- Li JS, Eisenstein EL, Grabowski HG, et al. Economic return of clinical trials performed under Pediatric Exclusivity Program. *JAMA* 2007;297:480–8.
- Lineberger v. Wyeth*, 894 A.2d 141 (Pa. Super. Ct. 2006).
- Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1340–7.
- Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:513–8.
- Lurie P, Wolfe SM. Comments to FDA re: Draft guidance for industry on off label promotion of drugs and medical devices (HRG publication #1838). 21 April 2008. Available at www.citizen.org/publications/print_release.cfm?ID=7579
- Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm* 2003;9:559–68 [Comments in: *J Manag Care Pharm* 2003;9:569–70 and *J Manag Care Pharm* 2003;9:570–1].
- Mano. Vinorelbine in the management of breast cancer: new perspectives, revived role in the era of targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2006;32:106–18.
- Mariani G, Fasolo A, DeBenedictis E, Gianni L. Trastuzumab as adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6:93–104.
- Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kirriike N, Stein DJ. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jun;70(6):863-8. Epub 2009 May 5.
- McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;498–501.
- McNeil v. Wyeth*, 462 F.3d 364 (5th Cir. 2006).
- McPherson TB, Fontane PE, Jackson KD, Martin KS, Berry T, Cherson R, Bilger R. Prevalence of compounding in independent community pharmacy practice. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:568–73.
- Medics Pharmaceutical Corp. v. Newman*, 190 Ga. App. 197, 378 S.E.2d 487 (1989).
- Mehlman MJ. Bioethics: off-label prescribing. *interMDnet Corp.*, 2008.
- Mehra R and Burtness B. Antibody therapy for early-stage breast cancer: trastuzumab adjuvant and neoadjuvant trials. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:951–62.
- Meier B. Contracts keep drug research out of reach. *New York Times*, November 29, 2004, p. A1
- Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals. *N Engl J Med* 2009;360:1557–66.
- Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536–43.
- Miles Laboratories, Inc. v. Superior Court*, 184 Cal. Rptr. 98 (Cal. Dist. Ct. App. 1982).
- Ministry of Health, Italy. Greater Council for Health Session 46, 23 October 2007. Available at www.fda.gov
- Moran v. Faberge, Inc.*, 273 Md. 538, 551, 332 A.2d 11, 19 (1975).
- Mullarkey T. Pharmacy compounding of high-risk level products and patient safety. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:S4–13.

- Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27:1059–67.
- Office of the Inspector General, U.S. Department of Health and Human Services. Compliance program guidance for pharmaceutical manufacturers. *Fed Reg* 2003;68(86):23731–43.
- Okike K, Kocher MS, Wei EX, Mehlman CT, Bhandara M. Accuracy of conflict-of-interest disclosures reported by physicians. *N Engl J Med* 2009;361:1466–74.
- O'Reilly JO, Dalal A. Off-label or out of bounds? Prescriber and marketer liability for unapproved uses of FDA-approved drugs. *Ann Health Law* 2003;12:295–324.
- Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, Oinonen MJ, Polk RE. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:600–3.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552–8.
- Perez v. Wyeth Labs.* 734 A.2d 1245 (N.J. 1999).
- Pharma Marketing Blog. FDA's new "Good Reprint" guidance: off-label promotion to docs is now virtually unregulated. Available at <http://pharmamkting.blogspot.com/2009/01/fdas-new-good-reprint-guidance-off.html>
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. PhRMA Code on Interactions with Healthcare Professionals. 1 July 2002. Available at www.phrma.org/publications/policy/2004-01-391.pdf
- Pink Sheet, December 1 & 8, 2008
- Pluto v. Searle Laboratories*, 690 N.E.2d 619 (Ill. 1997).
- Popeo DJ. If FDA blocks meds, how will government health care work? *Washington Examiner*, 20 November 2009.
- Proctor v. Davis*, 291 Ill. App. 3d 265, 682 N.E.2d 1203 (1997).
- Psaty BM, Ray W. FDA guidance on off-label promotion and the state of the literature from sponsors. *JAMA* 2008;299:1949–51.
- Pusztai L, Esteva FJ. Continued use of trastuzumab (Herceptin) after progression on prior trastuzumab therapy in HER-2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Invest* 2006;24:187–91.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021–6.
- Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:471–8.
- Rhoto v. Ribando*, 504 So.2d 1119 (La. Ct. Appl 1987).
- Richardson v. Miller*, 44 S.W.3d 1, 13 (Tenn Ct. App. 2000).
- Sailler L, Attane C, Michenot F, Canonge J-M, Rostaing L, Arlet-Suau E, Arlet P, Launay F, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Rituximab off-label use of immune diseases: assessing adverse events in a single-centre drug-utilization survey. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:320–2.
- Saiman L, Goldfarb, Kaplan SA, Wible K, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis* 2003;22(9 Suppl):S193–200.
- Sanders LH, Mabadeje SA, Avis KE, Cruze CA 3rd, Martinez DR. Evaluation of compounding accuracy and aseptic techniques for intravenous admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1978;35:531–6.

- Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:148–54.
- Schenck v. U.S.*, 249 U.S. 47 (1919).
- Schwam E. Severe accidental overdose of 4-aminopyridine due to a compounding pharmacy error. *J Emerg Med* 2009 May 12 [Epub ahead of print].
- Sclafani AP. Understanding physician responsibilities and limitations for drug and device off-label use. *Facial Plastic Surg Clin North Am* 2007;15:251–4.
- Shuchman M. Drug risks and free speech: can Congress ban consumer drug ads? *N Engl J Med* 2007;356:2236–9.
- Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007;68:11–21.
- Shah S, van Geijn H. Managing the risks of off-license prescribing in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:156–9.
- Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008;39:77–9.
- Spector N. Treatment of metastatic ErbB2-positive breast cancer: options after progression on trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2008;8(Suppl 3):S94–9.
- Stafford RS. Regulating off-label drug use: rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427–9.
- State ex rel. Johnson & Johnson v. Karl*, 220 W. Va. 463, 647 S.E.2d 899 (W.Va. 2007).
- Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462–70.
- Sukhatme N. Making sense of commercial speech: a theoretical framework and a case study in food and drug law. Harvard Law School Third-Year Written Work Requirement, 2005. Available at www.leda.law.harvard.edu/leda/data/715/Sukhatme05.rtf
- Sunenshine RH, Tan ET, Terashita DM, et al. A multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infection associated with contaminated intravenous magnesium sulfate from a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis* 2007;45:527–33.
- “The Guide to Off-Label Prescription Drugs” by Kevin Loughlin and Joyce Generali. (Simon & Schuster, Inc. 2006)
- Thompson v. Western States Medical Center*, 535 U.S. 357 (2002).
- Thomson A, Maltezos S, Paliokosta E, Xenitidis K. Risperidone for attention-deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD007011.
- Tillman K, Burton B, Jacques LB, Phurrough SE. Compendia and anticancer therapy under Medicare. *Ann Intern Med* 2009;150:348–50.
- Treadway AK, Craddock D, Leff R. Practices of pharmacies that compound extraneous formulations. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1403–9.
- Tufts Center for the Study of Drug Development. 75% of U.S. health plans reimburse off-label uses of prescription drugs. *Impact Rep* 2009;11(2).
- Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965–8 [Comment in: *Acta Paediatr* 1999;88:925–7].

- Tyrer P, Oliver-Africano P, Romeo R, Knapp M, Dickens S, Bouras N, Ahmed Z, Cooray S, Deb S, Murphy D, Hare M, Meade M, Reece B, Kramo K, Bhaumik S, Harley D, Regan A, Thomas D, Rao B, Karatela S, Lenôtre L, Watson J, Soni A, Crawford M, Eliahoo J, North B. Neuroleptics in the treatment of aggressive challenging behaviour for people with intellectual disabilities: a randomised controlled trial (NACHBID). *Health Technol Assess*. 2009 Apr;13(21):iii-iv, ix-xi, 1-54.
- United States v. 95 Barrels*, 265 U.S. 438 (1924).
- United States v. Caputo*, 288 F.Supp.2d 912 (N.D. Ill. 2003).
- United States v. Gleason* <http://www.ca6.uscourts.gov/opinions.pdf/05a0488p-06.pdf>
- US Census Bureau <http://www.census.gov/hhes/www/hlthins/hlthin08.html>
- Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1963–71.
- Virginia State Board of Pharmacy v. Virginia Citizens Consumer Council*. 425 U.S. 748 (1976).
- Walton SM, Schumock-GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing; results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1443–52.
- Washington Legal Foundation v. Friedman*, 13 F.Supp. 2d 51 (D.D.C. 1998).
- Washington Legal Foundation v. Henney*, 202 F.3d 331 (D.C. Cir. 2000).
- Weiss M, Panagiotopoulos C, Giles L, Gibbins C, Kuzeljevic B, Davidson J, Harrison R. A naturalistic study of predictors and risks of atypical antipsychotic use in an attention-deficit/hyperactivity disorder clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Oct;19(5):575-82.
- Weissbach L, Riese J. [Off-label use in oncology: an inexhaustible topic?](Ger). *Urologe A* 2006;45:1410, 1412–4.
- Wetterling T. [Legal decisions of German Supreme Courts about prescription of drugs for not registered indications](Ger). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:255–9.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341
- Wilkes M, Johns M. Informed consent and shared decision-making: a requirement to disclose to patients off-label prescriptions. *PLoS Med* 2008;5(10):e223.
- Wing DA and Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Sep;49(3):627-41.
- Wyeth v. Levine*, 129 S. Ct. 1187 (2009).
- Yoder SE and Yoder BA. An evaluation of off-label fenoldopam use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2009 Nov;26(10):745-50. Epub 2009 May 18.
- Yoon EY, Dombkowski KJ, Rocchini A, Lin J-J, Davis MM. Off-label utilization of antihypertensive medications in children. *Ambul Pediatr* 2007;7:299–303.

日本語参考資料:

- 「アメリカ医療の光と影－医療過誤防止からマネジドケアまで」 by 李 啓充 (医学書院 2000)
- 「続 アメリカ医療の光と影－バースコントロール・終末期医療の倫理と患者の権利」 by 李 啓充
(医学書院 2009)
- 「アメリカ制度研究 I 税制・医療保険制度編」慶応義塾大学草野厚研究会 2000
<http://web.sfc.keio.ac.jp/~bobby/kiab/hokokusho/medicare.pdf>
- 医薬品安全性情報 Vol. 5 No. 11 (2007/05/31) p25 ~ 27 EudraVigilance
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/11070531.pdf>
- 医薬品安全性情報 Vol. 5 No. 21 (2007/10/18) p16 小児用医薬品委員会(PDCO)初会合開催
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/21071018.pdf>
- 医薬品安全性情報 Vol. 6 No. 15 (2008/07/24) p6 FDA の有害事象報告システム(AERS)の集計
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly6/15080724.pdf>
- 「FDA 巨大化と近代化への道」 by 石居昭夫 (薬事日報社 1999)
- 「FDA の事典(第2版)」 by 石居昭夫 (薬事日報社 2006)
- 「市場原理が医療を亡ぼす － アメリカの失敗」 by 李 啓充 (医学書院 2004)
- 「市場原理に揺れるアメリカの医療」 by 李 啓充 (医学書院 1998)
- 「精神医療の静かな革命 － 向精神薬の光と影」 by 田島 治 (勉誠出版 2006)
- 「妊娠・授乳とくすり Q&A － 安全・適正な薬物治療のために」 編集 by 石川 洋一 (じほう 2008)
- 「ブッシュ政権の医療保険制度改革案」 by みずほ US リサーチ 安井明彦 (2003)
- 「病院の内側から見たアメリカの医療システム」 by 河野圭子 (新興医学出版社 2004)
- 「米国の税制」 by JETRO (2004)
http://www.jetro.go.jp/world/n_america/us/invest_04/
- 月刊 薬局 「医薬品の適応外使用と医師主導治験」 2005 年 9 月号

略語および関連用語一覧

(信頼性の高い資料を調査の上で訳していますが、すべてに公式に認められた訳があるわけではありませんのでご了承ください)

AAJ (American Association of Justice)	米国法律協会
ACHC (Accreditation Commission on Health Care)	医療認定委員会
Advisory Committee on Risk Communication	リスク・コミュニケーション諮問委員会
AER (Adverse Event Reporting)	有害事象報告
AERS (Adverse Event Reporting System)	医薬品の有害事象報告システム(米国)
AHFS-DI (American Hospital Formulary Service - Drug Information)	米国病院処方指針サービスの医薬品情報集
AMA (American Medical Association)	米国医師会
AMA-DE (American Medical Association Drug Evaluations)	米国医師会医薬品評価集
APhA (American Pharmacists Association)	米国薬剤師会(註)
ASCO (American Society of Clinical Oncology)	米国臨床腫瘍学会
ASHP (American Society of Health-System Pharmacists)	米国医療薬剤師会(註)
BPS (Board of Pharmaceutical Specialties)	薬学専門職委員会(註)
BUD (beyond-use date)	有効期限(使用期限)
CBE (Changes being effected) supplement application	CBE申請(変更に伴う追加申請)
CDER (Center for Drug Evaluation and Research)	医薬品評価研究センター
CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services)	メディケア・メディケイド・サービスセンター
Community Health Accreditation Program	コミュニティ保健認定プログラム
Compendium (複数はCompendia)	コンペンディウム、医薬品処方指針
Compounded preparations	薬局製剤(院内製剤)
Conformity assessments	適合性評価
Co-payment	自己負担額
DDMAC (Division of Drug Marketing, Advertising and Communication)	医薬品マーケティング・広告・コミュニケーション部(FDA内)
DTC (Direct to Consumer) advertising	消費者への直接広告(DTC広告)
EBM (Evidence Based Medicine)	科学的根拠に基づく医療
EMA (European Medicines Agency)	欧州医薬品庁(欧州医薬品審査庁)
EU CTD (Clinical Trial Directive)	EU臨床試験指令
EU Directive	EU指令
EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials)	EU臨床試験データベース
EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance)	EU共通の有害事象電子報告データシステム
FCA (False Claims Act)	不正取引禁止法
FDAAA (FDA Amendments Act) もしくは FDARA (FDA Revitalization Act)	FDA改革法 もしくはFDA再生法
FDAMA (FDA Modernization Act)	FDA近代化法
FD&C (Federal Food, Drug, and Cosmetics) Act	FD&C法(連邦食品・医薬品・化粧品法)

Federal Preemption	連邦法の専占
Fee-for-Services	出来高払い方式
FERA (Fraud Enforcement and Recovery Act)	不正制裁および損害回復法
FTC (Federal Trade Commission)	連邦取引委員会
GAO (Government Accountability Office)	政府監査院
Good compounding practices	適切な薬局(院内)製剤業務
HCFA (Health Care Financing Administration)	医療保険財政庁
HMO (Health Maintenance Organization)	保険維持機構
IACP (International Academy of Compounding Pharmacists)	
industry standards	業界標準
IOM (Institute of medicine) of the National Academies	国立科学アカデミーの医学研究所(米国)
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	医療機関認定合同委員会
MedCAC (Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee)	メディケアでカバーするかどうかのエビデンスを検討しアドバイスする諮問委員会
Medicare national coverage process	メディケアで国がカバーするかどうかの審査プロセス
Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act of 2003	メディケア近代化法 (メディケア処方箋薬改善および近代化法2003)
MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)	英国医薬品庁
NABP (National Association of Boards of Pharmacy)	連邦薬事委員会連合(註)
NAPLEX (North American Pharmacist Licensure Examination)	北米薬剤師国家試験
National Formulary	(米国)全国医薬品集* (*日本の国会図書館では「国民医薬品集」と訳)
National Voluntary Reporting Program	(医療過誤等の)全国自発的報告システム
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Drugs and Biologics Compendium	NCCN医薬品・生物製剤医薬品処方指針
NCD (National coverage determinations)	国が償還するかどうかの決定
NCI (National Cancer Institute)	米国国立がん研究所
NIH (National Institute of Health)	国立衛生研究所(米国)
NML (National Medical Library)	国立医学図書館(米国)
Office of Medical Policy	医学政策室
Official public standards	公定基準
OND (Office of New Drugs)	新薬審査部
OSE (Office of Surveillance and Epidemiology)	医薬品監視・疫学オフィス
OTC (Over The Counter) drugs	一般用医薬品(大衆薬)
PCAB (Pharmacy Compounding Accreditation Board)	薬局製剤認定委員会
PD (Pharmacodynamics)	薬力学(薬効の強さと持続期間)
PDCO (Paediatric Committee)	(EMAの中の)小児医薬品委員会

PDUFA (Prescription Drug User Fee Act)	処方箋薬ユーザー・フィー法
PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)	米国製薬協
PK (Pharmacokinetics)	薬物の体内動態
PMS (Post-marketing surveillance)	市販後調査
POC (proof of concept)	POC試験(概念検証試験)
Post-marketing safety surveillance program	市販後安全性調査プログラム
PPO (Preferred Provider Organization)	優先医療給付機構
Preemption clauses	専占条項
REMS (risk evaluation and mitigation strategies)	リスク評価・リスク緩和戦略
Site Accreditation	施設の認定
Social Security Act	社会保障法
Standardized national guidelines	全国標準ガイドライン
State Board of Pharmacy	州薬事委員会(註)
State Tort Law	州の不法行為法(州法)
Transparency Task Force	透明性向上に向けたタスク・フォース(専門調査班)
TrOOP (true out-of-pocket expenses)	受給者本人が支払う自己負担実額
USP (U.S. Pharmacopeia)	米国薬局方
USP Convention, Inc.	米国薬局方協会
USP-DI (United States Pharmacopoeia Drug Information)	米国薬局方収載医薬品情報集
Voluntary reporting system for adverse events	任意(自発的)副作用報告システム
Warning letter	警告レター

(註) 出典: 「アメリカにおける薬剤師の称号制度と研修認定」 by 財団法人 日本薬剤師研修センター
<http://www.jpec.or.jp/contents/c15/betuzu.pdf>

別添<1> Good Reprint Practices ガイダンス(最終版)の全訳

**Guidance for Industry - Good Reprint Practices for the
Distribution of Medical Journal Articles and Medical or
Scientific Reference Publications on Unapproved New
Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared
Medical Devices (Final rule: January 2009 issued by FDA)**

別添<2> FDA ガイダンスの注釈版の全訳

**Drug and Device Off-Label Promotion: Current Trends
in Regulatory and Legal Enforcement
(July 2009, issued by FDAnews)**

Guidance for Industry - Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Office of the Commissioner
Office of Policy
January 2009

I. 序論

本ガイダンスは、医薬品企業あるいは医療機器企業(あるいは医薬情報担当者)¹が医療専門家および医療機関⁴に対し、米国で市販されている承認医薬品³ならびに承認(認可)医療機器の新たな適応外使用²について記載されている医学論文あるいは医科学参考出版物(一般に医科学情報を指す)を配布することに関する「別刷配布の実施基準」について、食品医薬品局(FDA すなわち当局)の現在の見解を示すことを目的とする。

FDA のガイダンス文書は法的強制力をもつものでも、法的責任を負うものでもない。むしろ、ガイダンスというのは、具体的な規制上の要件あるいは法的要件が記載されていない限り、あるトピックスに関する当局の現在の見解を示すものであり、単なる推奨と考えるべきである。当局のガイダンス中で使用されている should(すべきである)という用語は、何かを提案したり、推奨してはいるが、義務づけているわけではない。

II. 背景

FDA 近代化法(FDAMA)のセクション 401(21 U.S.C. § 360aaa, § 551, 連邦食品医薬品化粧品法(FD&C 法))は、医薬品企業あるいは医療機器企業が医療専門家および特定機関(薬剤給付管理会社、医療保険の保険者、団体ヘルスプラン、連邦政府機関あるいは州政府機関)に対し、承認医薬品ならびに承認(認可)医療機器の適応外使用について記載されている医科学情報を配布するための条件を明記している。FDAMA のセクション 401 は、こうした条件を満たしている場合、製造企業がそのような医学論文あるいは参考出版物を配布したとしても、製品の新たな適応外使用を企図していることのエビデンスとはみなされないとしている。FDA 施行規則は 21 CFR パート 99 に盛り込まれている。

2000 年、FDA はコロンビア特別地区連邦控訴裁判所の判決を受けて、FDAMA セクション 401 の条項および FDA 施行規則の適用を明確にするため、通知(65 Fed. Reg. 14286, 2000 年 3 月 16 日)を発行した。その通知の中で FDA は、法令および施行規則は、承認医薬品ならびに承

認(認可)医療機器の「新たな適応外使用」について医学論文や参考出版物を配布する前および配布時に、そうした法令、規則を遵守する製造企業にとって「免責ルール」となっていると記載している。製造企業が FDAMA の条項を遵守しているのであれば、そうした医学論文あるいは参考出版物の配布は、製造企業が販売する製品の適応外使用を企図しているエビデンスとして用いられないであろう。この通知は、製造企業が FDAMA セクション 401 に則つとらずに資材の配布を行った場合、その過失は単なる法律違反に該当するのではなく、製造企業が製品の適応外使用を企図したエビデンスとして用いることができるとも記載している。

FDAMA セクション 401 は 2006 年 9 月 30 日に無効となっており、その施行規則はもはや適用されない。サンセット法により 401 が無効となったことを考慮し、FDA は承認医薬品ならびに承認(認可)医療機器の適応外使用に関する医学論文や医科学参考出版物を医療専門家や医療機関に配布することに関する現在の見解を示す。

III. 目的

2000 年 3 月 16 に発行された FDA の通知において説明されているように、FD&C 法および FDA 施行規則は一般に、安全性・有効性が担保されたものとして FDA が承認していない製品、あるいは実質的同等性の判定に基づいて認可されていない製品を、新薬あるいは新医療機器の製造企業がいかなる使用目的であっても州際通商法において、販売することを禁止している(例: FD&C Act §§ 505(a), 502(o), 501(f)(1)(B), 301(a) および (d); 21 U.S.C. §§ 355, 352(o), 351(f)(1)(B), 331(a) および (d))。当局は承認(認可)医薬品あるいは医療機器が新規適応あるいは新規使用法を取得することの意義を認識しており、製造企業(スポンサー)がそうした承認(認可)申請を行うことを奨励している。既承認の新薬であっても、適応外の使用を行う場合には、その使用法に関しては未承認の新薬である(FD&C 法 §§ 505(a), 301(d), 21 U.S.C. 355(a), 331(d))。既承認の新薬であっても、適応外の使用を行う場合(ラベルに表示されているか否かどうにかかわらず)、そうした医薬品のラベルには「適正な使用方法の指示」が含まれていないため、不正表示である(FD&C 法 § 502(f); 21 U.S.C. § 352(f); 21 CFR 201.100(c)(1))。同様に、FDA が承認(認可)していない使用法を宣伝している医療機器は法定基準に適合しておらず、不正表示である。

しかし、FDA は承認医薬品ならびに承認(認可)医療機器の適応外使用について掲載している医学論文や医科学参考出版物の内容が正確で誤解を与えることのない場合、公衆衛生上や政策的に医療専門家や医療機関に配布することを支持する重要かつ正当な根拠があることを認識している。医薬品あるいは医療機器がいったん FDA に承認(認可)されると、医療専門家は一般に、承認された製品のラベル表示(あるいは 510(k)のプロセスに則って認可された医療機器の場合、製品の使用法の記載中に)に記載されていない使用法あるいは治療レジメンを用いて製品を合法的に使用したり処方するかもしれない。こうした適応外使用あるいは適応外の治療レジメンは重要である可能性や、医学的に標準法として認識されている可能性さえある。したがって、承認(認可)医薬品の新たな適応外使用について掲載している医学論文や医科学参考出版物の内容が

正確で誤解を与えることのない場合、医療専門家が受け取ることによって公衆衛生は進歩するかもしれない。

FDA は医科学情報の配布が適応外の「新たな使用」の宣伝に当たるのか、あるいはそうした配布活動により、製品が FD&C 法に違反することになるのかどうかを決定する法的権限があるが、その権限はこれまで変わっていない。医療専門家が正確で誤解を与えることのない医科学情報を受け取るとは、公衆衛生上意義があるとの認識に基づいて、FDA は医薬品および医療機器の適応外使用⁵に関する医学論文および医科学参考出版物の配布に関する「別刷配布の実施基準」について推奨を示す。

IV. 別刷配布の実施基準に対する当局の推奨

ラベルあるいは使用法の記載(承認医薬品ならびに承認(認可)機器の新たな適応外使用を含む)に含まれていない承認医薬品ならびに承認(認可)医療機器の適応外使用の安全性あるいは有効性に関する医科学情報は、医学論文あるいは参考出版物に掲載されていることが多い。こうした出版物は製造企業から医療専門家あるいは医療機関に配布されることが多い。製造企業がそうした医科学情報を配布する場合に、FDA は以下の「別刷配布の実施基準」の原則に従うことを推奨する。

A. 別刷/論文/参考出版物の種類

配布される医科学論文は以下であるべきである:

- 専門家を含む編集委員会をもつ機関によって発行されており、そうした専門家はその機関がレビューを行う論文のテーマについて専門知識を有しており、その機関とは独立して、投稿された論文をレビューし、客観的に選択、拒絶し、コメントを提供する。また、その機関は遵守する方針を公表しており、雑誌や機関と関係する全著者、貢献者、編集者との利害の対立あるいはバイアスについて完全に開示している。
- その機関のピアレビューの手順に従って、ピアレビューを行ったうえで発行されている。
- 論文のテーマである製品の製造企業 1 社以上から、全部あるいは一部の資金提供を受けた特別号あるいは特別出版物の形態をとっていない。

配布される医科学参考出版物は以下であるべきではない:

- 主として医薬品企業や医療機器企業によってのみ配布されるもの。

医学書や医学雑誌を販売している一般的な書店や独立した販売方法(例:購読、インターネット)によって購入可能であるべきである。

- 医薬品企業や医療機器企業のため、あるいは依頼によって特別に執筆・編集・抜粋されているもの。
- 医薬品企業や医療機器企業あるいはそうした企業と金銭的關係のある個人によって編集されたり、大きく影響されているもの。

医科学論文あるいは参考出版物に含まれる情報は、医薬品や医療機器の安全性、有効性を評価するための科学的訓練や経験をもった専門家が行った科学的に妥当であると考えられる適切かつ十分な比較対照群を設けた臨床研究であるべきである。こうした臨床研究は歴史的対照群との比較研究、薬物動態(PK)・薬力学(PD)研究、メタアナリシスであるが、そうした研究が特定の臨床仮説を検証している場合になる⁶。

情報は以下であってはならない:

- 間違い、あるいは誤解を招くようなもの。例えば、配布する医学論文や参考出版物が信頼できるエビデンスと一致しない、あるいは多くの他の研究がその論文や参考出版物の結論と矛盾している場合には、配布する医学論文や参考出版物は、適切かつ十分な比較対照群を設けた臨床研究から導いた確実かつ信頼できるエビデンスの代表とみなすべきではない。そうした情報はその雑誌から取り下げられるべきでも、著者から放棄されるべきでなかった。その臨床研究は適切かつ十分な比較対照群を設定していないとFDAがその企業にこれまでに通知したことがある臨床研究を取り上げるべきではない。
- その情報を信頼した場合に公衆衛生上、重大なリスクをもたらすもの。

以下の出版物は本ガイダンスで概説している「別刷配布の実施基準」に一致しているとはみなされない出版物の例である:

- 編集者への手紙
- 出版物の抄録
- 健康な被験者を対象とした第Ⅰ相試験の報告書
- 関連研究やデータに関する実質的な考察をほとんど、あるいは全く含まない参考出版物

B. 医科学情報配布の方法

配布される医科学情報は以下であるべきである:

- 要約されていない別刷、論文のコピーあるいは参考出版物の形態。
- 下線を引いたり、マーカーで目立たせたり、要約したり、いかなる方法によっても企業により特別な加工がされていないこと(本セクションで述べた情報開示を除く)。
- 医薬品や医療機器の承認内容についての表示を伴うこと。
- そうした情報がある場合、配布情報に盛り込まれている医薬品や医療機器の使用法に関する医学雑誌や医科学参考出版物に掲載されている適切かつ十分な比較対照群を設け

た臨床研究について記載している出版物の完全な書誌事項を掲載すること(その情報がすでにそうした書誌事項を含んでいない場合)。

- 適応外使用に関して矛盾している、あるいは異なる結論を示している代表的な出版物がある場合には、その出版物とともに配布すること。特に配布予定の論文や出版物の結論が他の論文や出版物によって疑問視されている場合にはそうすること。
- 宣伝の性質をもつ情報とは別個に配布すること。たとえば、医薬情報担当者(MR)が医師に別刷を届ける場合、MRが訪問時に使用したり、配布する宣伝用資材とその別刷と一緒に配布すべきではない。また、訪問時にMRと医師との会話でその別刷について言及すべきではない⁷。同様に、科学的知見の交換のために適切な場である医学会において別刷を配布してもよいが、別刷を販売促進用の展示ホールで配布したり、医薬品企業主催のプログラムで演者が講演しているときに配布すべきではない。

論文別刷あるいは参考出版物には以下に関する情報開示を目立つように掲載すべきである。

- 医薬品あるいは医療機器に関する情報に記載されているFDAに認可されていない使用方法
- 論文別刷あるいは参考出版物のテーマである医薬品あるいは医療機器に関する製造企業の利益
- その製品あるいは製造企業に金銭的利益を有することがわかっている著者、企業から報酬を受け取っている著者、企業が知る範囲で、著者の関与の内容とともに、著者の金銭的利益や著者が企業から受け取った報酬の内容および金額⁸
- 企業から研究のための資金を提供されたことがわかっている著者名
- 医学論文あるいは参考出版物に記載されていない適応外使用に関して企業がわかっている重大なリスクや安全性に関する懸念のすべて

V. 要約

医療専門家が認可されている医薬品あるいは医療機器の適応外使用に関して、正確で誤解を招くことのない医科学情報を受け取ることは、公衆衛生にとって有益であることをFDAは認識している。したがって、製造企業が本ガイダンスのセクションIVに記載されている推奨に従うのであれば、FDAは本ガイダンスの推奨に則った医科学情報の配布を医薬品あるいは医療機器の新たな適応外使用⁹を意図しているとみなすつもりはない。しかし、製造企業が医薬品あるいは医療機器の適応外使用についてその他の違法な宣伝活動を行っている場合には、製造企業が本ガイダンスの推奨に則った活動を行っていようとまいと、そうした活動に対し強制的な措置をとることがある。

脚注

¹ 本ガイダンスで使用されている「製造企業」という用語は医薬品あるいは機器を製造する者、あるいはそうした製造者からその医薬品あるいは機器を流通・販売する認可を得ている者を指す。その用語には承認(許可)医薬品あるいは機器のスポンサーも含まれる。

² 「unapproved new use」「unapproved use」「off-label use」は本ガイダンスでは同じ意味で用いられており、承認(認可)医薬品あるいは医療機器の承認された内容のラベルあるいは使用法の記載に含まれていない使用法を意味する。

³ 本ガイダンスで用いられている「医薬品」および「機器」という用語は、公衆衛生法のセクション 351(a) に則り認可を得た生物学的製剤を含む。42 U.S.C. § 262(j)を参照のこと。

⁴ 「医療機関」とは病院、医療専門機関、薬剤処方委員会、ヘルスプラン(保険会社)を含む。

⁵ 医療専門家からの医科学情報を入手したいとの依頼に対して、適応外使用に関する情報を配布することについての見解をFDAは別個に述べている。その件に関するFDAが以前に行った公表は、62 Fed. Reg. 64073, 64086, 64091(1997年12月3日)、産業界へのガイダンス 64099「産業界が後援する科学的・教育的活動」(1997年11月)、<http://www.fda.gov/cder/guidance/isse.htm> および 59 Fed. Reg. 59820, 59823(1994年11月18日)で閲覧可能である。

⁶ 医療機器の場合には、重要な非臨床研究が本ガイダンスと一致していることを記載している医学論文あるいは参考出版物

⁷ そうした情報を受け取った人が疑問をもった場合には、医薬情報担当者はそうした疑問について、医科学担当官あるいは医科学部に問い合わせるべきである(脚注5を参照のこと)。また、問い合わせを行う医科学担当官あるいは医科学部は営業部および/またはマーケティング部とは別個であるべきである。

⁸ この推奨の中の「著者」とは、出版物中に表示されようといまいと、医学雑誌編集者国際委員会のガイドラインである「生医学雑誌への投稿のための統一規定(*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)」のセクション II.A.で規定されている著者の資格の基準を満たしている個人を指す。

⁹ FDAMA § 401 がサンセット法により無効になったことを考えると、本ガイダンスで明記されていない§ 401の他の条項はもはや適用されない。

本ページの最終更新日: 08/06/2009

注: 別のフォーマットで本情報にアクセスしたい場合には、[Instructions for Downloading Viewers and Players](#) を参照のこと。

FDA ガイダンスの注釈版
Drug and Device Off-Label Promotion:
Current Trends in Regulatory and Legal Enforcement
(2009 年 7 月 FDAnews 発行)

目 次	ページ
1. はじめに	108
2. 背景	111
3. Good Reprint Practices ガイダンス	114
4. 学術論文	117
5. 非伝統的なコミュニケーションの場	121
6. 戦略全般	123

Copyright©2009 by FDAnews

1. はじめに

.....

医薬品企業・医療機器製造企業にとって医薬品および医療機器の off-label use は地雷のようなものである。医師は自由裁量で off-label の使用が可能であるが、企業が未承認の使用についてプロモーションすることは許されていない。しかし、医師が off-label use に関する情報を入手した場合、一体誰にそれをリクエストするだろうか？当然ながら製造企業である。そしてこれが多くの企業が滑り込んでしまうグレーゾーンを形成しているのである。

企業は問合せを受けると、ただちに off-label プロモーションを企むことができる。もし医師が off-label use について研究したいといえ、企業はそれに対してどのような責任を持っているのだろうか？その研究結果を販促できるだろうか？研究をサポートできるだろうか？

2009 年 6 月、スイスの医療機器メーカー Synthes が骨充填剤の off-label use をプロモーションしたとして米国弁護士に起訴されたというヘッドラインニュースが流れた。訴状によると、企業はその製品の新たな使用について承認申請の方法を探るのではなく、医師グループにその使用法を研究してもらい、その成果を論文発表することによってより広く売れるようにする方法を選んだというもので、企業はこれに反論している。

他には、未承認の病態もしくは疾患に使用した結果がウェブ検索によってウェブ上に出てきたため、off-label プロモーション問題を抱え込んでしまったことに気づいた企業のような例もある。

さらに他の例では、FDAが off-label プロモーション違反とみるような方法で、伝統的な出版および非伝統的な出版で、ジャーナルの論文記事を配布したりもしくは広告したとして法規制に直面している。P3 のリストは 2009 年前半に、故意的もしくは不注意により off-label プロモーション違反をしているとして FDA より指摘された企業である。警告レターの多くは企業が運営しているウェブに焦点を当てたものだが、これらは FDA が行ったインターネットのキーワード検索で自動的に引っかかってきたものであることは注目に値する。インターネット*を活用したプロモーションは FDA が最近特に注力している新たな規制領域であることに留意してほしい。

*訳者注：ウェブサイト、携帯電話等を含む

最近の“Good Reprint Practices”ガイダンスは off-label プロモーションに関わるいくつかの問題を明らかにするのに役立つであろうが、ここに記載されている内容がすべてということではない。2009 年 1 月に発行された最終版ガイダンス“Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices” は、企業および議会からの強い懸念に応じてかなり書き直されたものではあるが、それでも現在、必要以上の混乱を招いている。

これはまた、企業が足をすくわれて何らかの制裁を受ける可能性のある新たな機会を提供している。もし企業が自社製品のマーケティングやプロモーションを慎重に行わない場合は、司法省 (Dept of Justice) もしくは民間の弁護士によっても提訴される可能性が十分にあるのである。

Off-label プロモーションにおいて規制そのものが混乱を起こしたとしても、21 CFR 312.7 に規定しているように、企業は開発中の製品の広告は許されていない。しかしながら、そこには、FDA のパートナーである Arnall Golden Gregory 法律事務所の所長 Alan Minsk 氏が指摘するように、「学術情報の交換を制限しようとするものではない」とする別の条項や項目がある。したがって、どうやって企業は法に触れずにうまく操縦していけるのか、あるいは FDA と衝突してしまうのか？

まず、その医薬品について文書化したものすべてが FDA の規制を遵守しているかどうか確認することが重要である。学術情報の交換なのか、プロモーション活動なのかの区別を慎重にすべきである。特に、コンサルタントおよびスピーカー（演者）との関係においてはさらなる慎重さが求められる。社員および企業が契約しているすべての委託企業の全員が、文書にて同意する手続きを経て、また、研修を通して、off-label プロモーションに関する法律および企業倫理と行動規範を理解していることを確認することは必須である。

(Alan Minsk 氏は FDA のみでなく、その他の政府省庁の多々ある関連法および規制事項について医薬品企業・医療機器企業にアドバイスを行っている。彼は医薬品のライフサイクル・マネジメントや規制戦略などを含む FDA 関連のさまざまな課題について、企業にカウンセリングを行ったり、講演や執筆活動を行っている。本マネジメントレポートは彼が FDAnews audioconference にて行ったプレゼンテーション内容の一部に基づいている)。

最近 FDA より発行されたラベル表示関連の警告レター

Recent Labeling-related Warning Letters

- May 14, 2009: Warning letter to Dexcel Pharma Technologies regarding professional journal ad for PerioChip.
- May 12, 2009: Warning letter to Johnson & Johnson regarding consumer webcast video advertising Ultram ER.
- May 4, 2009: Warning letter to Cornerstone Therapeutics regarding sales aids for Spectracef.
- April 16, 2009: Untitled letter to Sanofi-Aventis regarding professional reprint carrier for Taxotere.
- April 2, 2009: Untitled letter to Bayer regarding sponsored links on Internet search engines for Levitra, Yaz and Mirena.
- April 2, 2009: Untitled letter to Johnson & Johnson regarding sponsored links on Internet search engines for Prezista.
- April 2, 2009: Untitled letter to Pfizer regarding sponsored links on Internet search engines for Aromasin, Caduet, Chantix, Detrol LA, Lyrica and Celebrex.
- April 2, 2009: Untitled letter to Novartis regarding sponsored links on Internet search engines for Femara, Diovan, Exforge, Exjade and Gleevec.
- April 2, 2009: Untitled letter to Genentech regarding sponsored links on Internet search engines for Avastin, Lucentis, Rituxan, Xolair, Herceptin and Pulmozyme.
- April 2, 2009: Untitled letter to Boehringer Ingelheim regarding sponsored links on Internet search engines for Spiriva, Flomax and Mirapex.
- April 2, 2009: Untitled letter to Merck regarding sponsored links on Internet search engines for Januvia, Propecia, Singulair and Emend.
- April 2, 2009: Untitled letter to Hoffmann-LaRoche regarding sponsored links on Internet search engines for Boniva, Pegasys and Xeloda.
- April 2, 2009: Untitled letter to Eli Lilly regarding sponsored links on Internet search engines for Cymbalta, Evisa and Gemzar.
- Feb. 27, 2009: Untitled letter to Gilead Sciences regarding oral statements about Letairis.
- Feb. 18, 2009: Untitled letter to GlaxoSmithKline regarding a direct-to-consumer (DTV) television ad for Avodart.
- Jan. 27, 2009: Untitled letter to Indevus Pharmaceuticals regarding a professional journal ad for Sanctura.
- Jan. 22, 2009: Untitled letter to Abbott regarding a pharmacy flashcard for Depakote and Depakote ER.

Source: FDA Center for Drug Evaluation and Research website

2. 背景

まず初めに、表示ラベルに関する連邦の規制に熟知するためには、Off-label プロモーションに適
用される法律および規制を理解することが必要である。

● “Label*” (ラベル) の定義: FD&C 法

FD&C 法は“label” (ラベル) を “a display of written, printed, or graphic matter upon the immediate container of any article” (いかなる品物の容器上に直接に、書かれたり、印刷されたり、もしくは図示されている表示) と定義している。

<http://www.ilga.gov/legislation/ilcs/documents/041006200K2.8.htm>

● “Labeling*” (ラベリング) の定義: FD&C 法

“all labels and other written, printed, or graphic matter (1) upon any article or any of its containers or wrappers, or (2) accompanying such article” (1) 品物もしくはその容器や包装上に、あるいは、(2) その品物に付随するものに、書かれたり、印刷されたり、もしくは図示されているすべてのラベルおよびその他のもの、と FD&C 法に定義されている。

*すなわち、下記と解釈(訳者の解釈)

Label: 製品容器上に書かれたり、印刷されたり、図示されたもの

Labeling : ラベルも含め、製品容器や包装、その他製品に付随するものに書かれたり、印刷されたり、図示されたもの

ここでは、“Labeling”という言葉が特に重要で、Labeling は実際の包装ラベルのみでなく、その製品に付随するいかなる文面や図も含むので、この定義によると、ほぼすべてのものが含まれることになる — すなわち、ポスター、タグ、パンフレット、T シャツ、回覧物(circulars)、小冊子(booklets)、ブローシュア(brochures)、解説書(instruction books)、解説シート(direction sheets)、ウェブサイト、ブログ、その他のいかなる場所において使用される、いかなる販促物も含む。たとえば、社員がセールスの電話をしたり、あるいはトレードショーなどで、製品そのものを物理的に手に持っていないくとも、その製品に関するさまざまな資料を持っていたり話したりするような場合、それらは“labeling”とみなされうる。または、企業によっては何らかのアパレル(帽子、Tシャツ等)にブランド名やその他の情報を印刷しているような場合、その営業担当者は、黒枠警告のある製品の名前でもってプロモーションしていることになり、それはそのようなタイプの製品には許可されていない“リマインダー広告”となる。

● “Misbranding*” の定義

Misbranding は違法なプロモーションに適用される法律用語で、たとえば、off-label use のプロモーションでは「承認されたラベルに記載されていない、いかなる使用」もこれに含まれる。さらに拡大解釈すれば、リスクに関する情報、警告、および未承認の使用に関する指示など、含むべき事項が含まれていないラベルも misbranding である。この結果、提供されている情報が虚偽(false)で誤解を与えやすい(misleading) — これらはすなわち misbranding — などには、規制上では、適切なリスク情報提供の不履行、もしくは使用に関する適切な指示の不履行も含まれるだろう。

*すなわち、下記と解釈(訳者の解釈):

Misleading: 誤解を招きやすい表示

Misbranding: 違法表示(虚偽、誇大表示、誤解を招きやすい、欠陥表示を含む)

本領域における FDA の管轄権限、さらに拡大して、州や、司法省を含む連邦の他の省庁の権限を理解することが重要である。Off-label プロモーションは FDA からの警告レターや無題レターを蓄積させることになるだけでない。司法省もしくは州弁護士は off-label プロモーションが虚偽もしくは誤解を生じさせる行為に適用される州法に違反しているのではないかと疑う可能性があり、取調べの事態を引き起こしかねない。さらに、この製品を服用して傷害を受けた患者(原告)がこのようなレターを目にして、自分の傷害は off-label プロモーションによるものかもしれないと考える可能性もある。

しかし、Labeling と捉えられるコミュニケーションの型には限度がある。定義では、labeling は特定製品を論じたもので、製造企業、包装業者、もしくは製造企業が委託した会社によって配布／提供されるものである。Labeling に関する規制は、たとえそれが off-label use に触れていたとしても、その製品について記載している真に学術的な論文を抑制するものではない。企業は、たとえば癌、糖尿病、心臓疾患などの病態について自由に話してもよいが、それはそのような病態を製品に結び付けて話さなければ、ということであり、製品をほのめかすことも許されない。

他の例として、特定製品の医薬品企業と関係をもたない医師が、その製品の off-label use について、CME*プログラムやその他の同様な状況で話すことは禁じられていない。同様に、医薬品企業と特別な関係のない医療者が off-label use について記載されている学術ジャーナルの記事について議論したり、その記事を手渡したりすることは問題ない。

* CME = Continuing Medical education、医師生涯教育

しかしながら、もし当該薬剤の医薬品企業がその医師のプレゼンテーションや記事を使ったり配布したりすれば規制対象となる可能性がある。その情報の所有者と情報の管理が重要なポイントとなる。

企業はまた、口頭で医療従事者に伝えていることもモニターせねばならない。定義によれば、labeling は書かれたり、印刷されたり、図示化されたもので、必ずしも「口頭で話されたもの」ではない。しかし、そうだからといって、企業が思うまま自由に何でも話してよいということではない。企業の営業スタッフがたとえばトレード・ショー、ワークショップ、セミナー、実技デモ、あるいはルーティンな訪問において、医療従事者に話したことは「製品の意図された使用を変更している (changing the intended use of the product)」とみなされ、規制上の問題に発展する可能性がある。問題となるであろう発言には下記のようなものも含まれる。

・「この薬剤は XXXX (off-label) にも使用できます」

“This product can be used for { xxxx (off-label use) }”

・「わが社の薬剤は(他社の)薬剤 XXXX よりもよいです(薬剤 A はその使用が承認されており、自社の薬剤では未承認の場合)

“Our product is better than Product XXXX {which is approved for a particular use, but our product is not}”

FD&C 法に違反する場合も、法を犯す意図の有無とは関係なく、嚴重な賠償責任が課せられる。「そのような意図は全くなかった」とか「法を犯すつもりは全くなかった」などは言い訳にならない。もし企業の社員があるブログ上で、何かを正そうとして善良な意図をもってオンライン討論に参加したとしても、その行為は off-label use を促進しているとみなされたり、虚偽の情報あるいは誤解を招くような情報を提供しているとみなされる可能性がある。

問題のある典型的なプロモーション

Typical Promotional Defects

<ul style="list-style-type: none"> ・未承認の使用に関して示唆／提示 ・論理的には無関係の前提から導き出される結論、たとえば、不適当・不十分なデータからの推論 ・重要な事実を含んでいないこと ・臨床的なインプレッションに基づく経験談の使用 ・リスク情報の削除もしくは矮小化(極小化) ・確立されていないデータに対し動物実験の in vitro データを用いて臨床的な意義を示唆すること ・直接的もしくは示唆的に同等でない薬剤と比較する ・安全性および有効性について半分は事実で、不十分な制限 ・あいまいで、おおまかな主張もしくは優位性の示唆 	<ul style="list-style-type: none"> • Suggestions/representations of unapproved uses • Non sequiturs, such as drawing conclusions or projecting by inference or implication from inadequate data • Failure to include material facts • Use of anecdotal testimonials based on clinical impression • Minimization or omission of risk information • Use of in vitro or animal data in a manner that suggests clinical significance, when data have not been established • Direct or implied comparison of unlike products • Half-truths, inadequate qualifications and/or limitations regarding safety and effectiveness • Vague, open-ended claims or suggestions of superiority
--	--

●連邦の「不正請求禁止法」(False Claims Act: FCA)

医薬品の広告およびプロモーションを直接に標的にしている法律に加え、医薬品企業はまた、連邦司法省によって執行されている不正請求禁止法(FCA)も遵守せねばならない。FCA は虚偽の報告等を用いて連邦政府もしくはその出先機関が承認した保険償還を詐欺的に得ようとすることを禁止する法律である。すなわち、連邦政府の財源によるプログラムでは、当該使用法が公的なコンペンディアのいずれかに掲載されていない限り、off-label use には保険償還されないことになっている。FCAにはまた、キックバック禁止法もある。

不正請求禁止法のもとでは相当高額なペナルティ(罰金)が課せられる。政府は不適切に支払ってしまった金額を回収するために、民事罰(civil penalty)と合せて提訴できるのである。内部告発者は政府を代表して提訴でき、もし勝訴すれば、回収金額の一定の割合(%)を報奨金として受け取ることができる。企業は刑事罰(criminal penalty)のみでなく民事罰にも直面することになり、メディケアやメディケイドプログラムへの参加も排斥される可能性がある。

さらに事態を複雑にしているのは、ほとんどの州は不正請求禁止法に関する州独自のバージョンを持っていることである。虚偽のスピーチは保護された“commercial speech”ではないということもFDA は明確に伝えてきたし、裁判所もFDA の見解を支持している。主な雑誌や新聞、テレビ、インターネット上に発信されているDTC(direct-to-consumer)情報は特に問題である。

連邦司法省はFDAのように独立した部署であるが、州はさらにやっかいである。連邦法に違反した企業は、複数の他の戦線(さまざまな州)からの挑戦をも受けることを覚悟しなければならない。州は独自の法律違反を摘発することができるのである。

さらに、州は典型的に複数が合同して作業する。事実、Minsk氏によれば、司法省は彼らの刑事訴訟における捜査や訴追の対象となっている企業の反応が非常に遅いと不満を述べたことがあるが、これはまさに彼らが州側の検察に対しても対応せねばならないためにほかならない。また、

Minsk 氏によれば、より攻撃的な州があり、伝統的に、ペンシルバニア、ボストン、カリフォルニアがそうである。より最近の”hot (新たに攻撃的な)”州としてカンサス、ワシントン、ヴァージニア州が含まれる。

Off-label プロモーションで摘発されて支払われた額: Some Enforcement Examples Relating To Off-Label Promotion

Fine Amount	Date	District
\$1.4 bil.	January 2009	Philadelphia, PA
\$425 mil.	September 2008	Philadelphia, PA
\$4 mil.	March 2008	Boston, MA
\$499 mil.	September 2007	Boston, MA
\$20 mil.	July 2007	Brooklyn, NY
\$700 mil.	May 2007	Roanoke, VA
\$9.8 mil.	May 2007	Wichita, KS
\$10.5 mil.	April 2007	Seattle, WA

注意すべき重要点は、FDA 審査を経たけれども承認には至らなかった適応症である。このようなケースは、FDA は警告レターにて注意を喚起しているが、司法省もしくはさまざまな州も調査する可能性がある。

前述のように、off-label プロモーションを促進するための医学ジャーナルの別刷の配布は許可されていない。規制当局は指導医などを含む医師への支払いも調査する。FDA および裁判所はこのような「汚い仕事 (dirty work)」をさせるために委託企業を使っているような医薬品企業に対して決して好意的にはみない。

最後に、FDA、司法省、州は患者に害をもたらす原因となったような使用法のプロモーション疑惑に対しては特に厳重に対処する。これは何もその使用法における安全性問題だけではない。たとえば、GMP 違反などで、製品の品質が損なわれ、ひいては患者の安全性に問題を生じるような場合も含まれる。

3. Good Reprint Practices ガイダンス

最近の Off-label プロモーション規制関連で最も重要な進展は FDA の”Good Reprint Practices ~”(学術誌の記事の別刷)ガイダンスの最終版が 2009 年 1 月に発行されたことである。ガイダンスは法的拘束力のあるものではないが、FDA が現在具体的にどのように規制執行しようとしているかのロードマップを提供する。

このガイダンスの背景は従来と全く同じで、企業は自社医薬品の off-label use を積極的に推進してはならない。今回の”Good Reprint Practices”のガイダンスでは、企業は既承認薬の off-label

use について記載されている学術ジャーナルの別刷を配布してもよいと書かれてはいるが、これはあくまでも それらの別刷がプロモーションな情報とは別に配布され、また、異なる結論の出版物も一緒に配布されるならば、ということである。もし企業がこのガイダンスの推奨にしたがって自社医薬品を合法的にプロモーションするのであれば、FDA はその企業による学術情報の配布を、未承認の使用を意図的に販促している証拠とはみなさない。

ガイダンスによる配布してもよい記事とは下記のようなものである。

- peer-reviewed journal に掲載された記事で
- “false”(虚偽)、もしくは“misleading”(誤解を招くような)情報を含んでいない
- 企業の支払で編集された“special supplement”(特別号)からの記事でない

配布する企業は承認された表示(labeling)と下記に示す disclaimers(免責事項)と disclosures(開示)を目立つように提示しなければならない:

- その使用法は FDA 未承認であること
- その記事に企業の interest(利害関係)が討論されていること
- 論文の著者とその企業/医薬品との経済的結びつき
- その試験を助成した人物がいればその記述
- その本文には触れていないものの企業で把握している未承認使用時の重大なリスクもしくは副作用
- 承認された表示(labeling)
- 以前に発表された比較対照臨床試験など、すべての発表論文の目録

ガイダンスはさらに、当該学術論文は、審査、採択是非の決定、コメントの提供などを行う独立した専門家による編集委員会をもつ組織から発行されたジャーナルからのものであることを推奨している。その組織はまた、利益相反の管理方針を遵守していなければならない。

もうひとつの重要点: その論文は本来、企業のリクエストによって書かれ、編集され、発行され、別刷として配布されたものであってはならない。同様に、その論文は、当該企業と利害関係のある誰かによって編集されたり、影響を受けたものであってはならない。論文は「教育(education)」目的であり、すべて公開されねばならず、たとえ良からうが悪からうが、何ら修飾されていない生のデータでなければならない。

ガイダンスにすべてがカバーされているわけではなく、たとえば、Abstracts、Letters to the Editor、健常者を用いた第1相試験の報告、多少の関連調査もしくはデータを含む参考文献などはガイドラインにカバーされていない。これらのタイプの資料の配布は本ガイダンスでは“good practices”とは考えられておらず、除外されている。なぜならば、これらの資料は学術的に“sound(健全、完全)”ではないからである。ガイダンスでは、peer-reviewed scientific information の配布だけを許可しており、これは純粋に学術的・医学的討論を奨励するためである。

FDA はまた、FDA 近代化法(FDA Modernization Act)の 401 条項に「配布する学術資料の事前審査は FDA の権限外である」と規定しているように、これらの学術資料を事前に FDA の審査用に提出する必要はないとしている。

しかし、ガイダンス条項の活用は型にはまったものでは全くない。多くの企業は”Good Reprint Practices”と「頻繁、かつ、大々的に off-label 情報を配布することは違法なプロモーションである」としている法律の間に存在する明白な矛盾に対して非常に慎重な姿勢を保っている。本ガイダンスが意図している目的以外に企業が脱線しないようにする方法がいくつかある。

たとえば、別刷の配布量で判断がつく。配布量について特に制限を設けているわけではないが、もし企業の営業スタッフが大量の別刷を配布する(バラ撒く)ならば、FDAは off-label use に関する情報を市場に種蒔きするキャンペーンの一貫とみなすだろう。実際、もし企業がそれほど大量に配布するだけの情報を持っているならば、それは新たな適応症の追加申請を提出する時期ではないかと Minsk 氏は推奨している。この点はドラフトガイダンスの時に共和党議員ヘンリー・ワックスマン氏(カリフォルニア、議会の Oversight and Government Reform 委員会代表)や一部の消費者団体などが指摘した懸念のひとつで、すなわち、草案では、企業に規制プロセスの側道(バイパス)を通り抜ける方法を提供すること以外に何もしていないではないか、との批判があった。

ワックスマン氏らは、ガイダンス草案では企業の違法プロモーション摘発の妨げとなり、企業が off-label use を積極的に推進するしくみを与えることになり、FDAに新適応追加の申請をしなくなるだろうと批判していた。このような背景からガイダンス最終版ではワックスマン氏によって推奨された変更を盛り込んでいる。

最終版は企業が新たな適応(症)についてFDAへ申請するのを奨励し、この問題をクリアすることを勧めている。このことは GAO(Government Accountability Office: 政府監査院)の 2008 年 8 月レポートの助言にあるように、FDAはその制裁執行の活動を増加させることになるかもしれない。

とは言え、ジャーナル別刷の使用がより可能となったことは企業にとって有利であろう。たとえば、ガイダンスでは、企業は off-label use に関する医師等からの問合せがあった場合は、企業や営業スタッフがそれに対応してよいことになっており、これは合法であると考えている。

Taxotere 別刷に対するFDA無題レター

最近のFDAガイダンス発行にも関わらず、ジャーナルの別刷の使用法はいまだに明確に理解されていない。企業は未承認に関する別刷の使用法がプロモーションのボーダーラインを超えるならば、FDAの制裁に直面するだろう。

たとえば、2009 年 4 月 16 日、乳がんにおけるtaxotere の裏づけのない優位性を記載した医学ジャーナルの別刷を用いたとして、FDAはサノフィ・アベンティスに

「無題 (untitled) レター」を発送した。企業は、これは taxotere と paclitaxel のオープン無作為試験の詳細を記述した、Journal of Clinical Oncology からの別刷であると反論した。

この別刷はいくつかの点について述べているが、たとえば、taxotere は paclitaxel と比較して優位であったとしていた。このようなうたい文句は十分に裏づけされていないことが無題レターで指摘された。第一次エンドポイントについて記載しておらず、また、優位性はよく計画された別の2つの臨床試験では認められていない。

今年5月のFDA news Washington Drug Letterによれば、サノフィのスポークスマン Marisol Peron 氏は、その試験は市販後の言質をとるために実施されたもので、企業はそのプロモーションを適切と考えていたとしつつも、サノフィはマーケティング規制に遵守する意志であり、本件についてFDAと協議中であるとコメントした。

4. 学術論文

.....

どこで、どのように、誰に (where, how and to whom) off-label 情報が配布されているのか、FDA は現在も注意している最中ではあるが、このようなデータを純粋に学術的な範疇で使用するについてはFDAは常に許可してきた。しかし、学術的な情報交換とプロモーション活動の間は非常に細い線で仕切られていることがしばしばで、というのも、プロモーションにもかなりの教育的要素が含まれているからである。しかしながら、この2つを区別することは非常に重要である。FDAは学術的な情報交換については規制しないが、プロモーションについては執行権限がある。どうやってこの区別ができるだろうか？ 提供する情報のタイプが重要である。

もし純粋に学術的な論文であれば、たとえば、

- その薬剤に関するポジティブおよびネガティブの両方のデータが提供されるはずである

Off-label use についての情報公開もまた、リスク情報との適切なバランスを含むので重要である。一方、プロモーション的な情報提供では、目的はポジティブな方向へ向かわせることであり、その使用を奨励するものである。この情報交換の文脈 — および予期された文脈 — が重要である。企業が特定の問合せへの対応として off-label use の情報を提供する場合を考えてみよう。医師が企業の営業スタッフに off-label use の情報をリクエストした場合、FDA は情報提供を許可する。

実際、ジャーナル記事の別刷の提供は、違法プロモーションの線を越えることなく、効果的な情報提供の方法である。

しかし、企業の営業スタッフがそのような情報を自主的に医師に提供することは許可されない。特定のリクエストのない状態でジャーナル記事を手渡したりするような形での off-label use 情報提供は規制に違反する。このような場合は、企業の営業スタッフから本件について会話を最初に切り出したわけであり、売り込みの様相をもつ。それがたとえ個人的には純粋に教育的な意図だった

としても、である。

同様に、企業の営業スタッフがひとつの質問を受けた際にそれを拡大して広げてはならない。たとえば、「ご質問されなかったのですが、おそらくxxxxxについてお考えと思いますが」などのようなものである。営業スタッフは off-label use について話を切り出すことは許されない。このような場合は、営業スタッフは当初の質問を営業チャンスに変えていることになり、教育の一線を越えてプロモーションしていることになる。

アストラゼネカ営業スタッフ、off-label 情報を提供

2008年12月にFDAがアストラゼネカ宛に発行した無題レターには、アストラゼネカの営業スタッフが特に医師からの問合せも受けずに、自主的に off-label use の情報を提供をしてプロモーション違反をしたとされている。FDAは、医師からの問合せがあった場合に off-label 情報を提供するのは許可しているが、この営業スタッフは、医師からの質問とは別に、医師に Seroquel が major depressive disorder (MDD: 大うつ病/単極性うつ病の症状)に使えることを示唆した。Seroquel は双極性障害(躁鬱病)の depressive (うつ状態)および acute manic episodes(急性躁病エピソード)に承認されているだけである。FDAの無題レターが発行された時点では、MDDの適応について審査中であった。この無題レターは <http://www.fda.gov> に掲載されている。

企業はいかなる off-label 情報でも提供に際しては吟味すべきである。Good Reprint Practices ガイドラインには、もし企業が、ポジティブおよびネガティブの、結論の異なる複数の記事を、記事全文そのままの形で提供する場合は、プロモーションというよりも教育的な行為であろうとしている。逆に、ポジティブな情報のみを "greatest hits" のようなパッケージとして提供するならば、それらの情報がたとえ独立した研究で適切なものであったとしても、売り込み的な要素が強く、FDA は規制するだろう。

医師生涯教育(CME: Continuing medical education)的な活動もまたFDAのラベル規制の範囲外である。1997年に発行されたCMEに関するFDAガイダンスによれば、その理論はもし特定の薬剤およびその使用 — それが既承認であろうと off-label であろうと — についてのディスカッションがCMEセッションに含まれていて、プロモーションでなければ規制対象ではない。ただし、そのディスカッションは独立した第三者によって運営され、本質的に非プロモーションでなければならぬ。

たとえば、CMEの実施場所で医師が特定薬剤の承認されている使用法Aについて話す際、使用法Bも用いていると話した場合でも、それは特にFDAでは問題としていない。要は医師が医薬品企業とは関係なく、独立したCMEプログラムの中で off-label use について論じるのならば問題ないということである。すなわち、そのプログラムが企業によって支払われていたり、演者が企業から謝金を受け取っているようなものであってはならない。

同様に、疾患についての一般的な討論はFDAの規制対象外である。疾患に関する認知に向けたコミュニケーションの一貫としてその薬剤に触れたとしても、FDAの規制対象ではない。疾患の病態について一般的なディスカッションがなされているのであって、特定の医薬品についてディスカッションしているのでなければ問題ない。

しかしもし企業が、ある医師がCMEや疾患認知キャンペーンで使った、その企業の製品について触れているプレゼンテーションスライドもしくはCDを用いて、その製品情報を普及させようとした場合は規制対象となる。すなわち、企業が「どこで、どのように、誰に(where, how and to whom)」その情報を提供したか、という情報コントロールの問題であり、このような情報コントロールはプロモーション活動とみなされる可能性が高い。

論文のゴーストライティングはもうひとつのよくあることだが、これも問題である。これは off-label use を教育の名のもとに促進しようとする偽装であるだけでなく、違法なキックバックもしているのである。企業はそのような契約を絶対にしてはならない。なぜならば、もし外部の専門家(医師)がプロモーション記事にサインをすれば、それは製品のプロモーションではなく、自動的に学術情報になってしまうからである。

たとえば、あるバイオテクノロジー企業が承認された製品の off-label use について白書を作成したとしよう。この白書は医師に送られたが、患者擁護団体のニュースレターにも同文が掲載されてしまった。米国弁護士はこの企業が off-label use のプロモーションをするのに、独立系のニュースレターにフタをすることはできなかつたとして、このケースを追及した。

● 企業スタッフの肩書き/メディカル・リエゾン

コンプライアンスでもうひとつ重要な点は「誰が、何の情報を」管理しているかということである。関連法ではどのような人がどのようなデータを配布するかについて制限は設けていない。FDAでは肩書きは問題としていないが、議会、米国弁護士事務所、州法務長官(state attorneys general)、およびPL法を専門とする弁護士等は、もしそのような情報がマーケティング部からのものの場合、それを営業目的のプロモーション活動とみるだろう。一方、もし学術スタッフ(medical affairs official)が提供した情報であれば、学術情報の交換としてとられる可能性が高い。したがって、一般的には、メディカル・リエゾン(medical liaisons)が教育的情報を提供し、マーケティング・スタッフの実際のプロモーション活動の範囲を制限するほうが「より安全」と考えられる。

典型的に、メディカル(もしくはサイエンス)・リエゾンなどの研究者は、科学的情報を医療従事者、

特に重要なリーダーに提供している。コスト節減時には分けられないとしても、彼らは営業スタッフとは別の部署に所属すべきで、何かを販売するのではなく、疾患治療に関する学術講演を行うと考えられている。

彼らの役割は営業スタッフとは異なるとしても、メディカル・リエゾンも広告・プロモーションを規制する法律を遵守せねばならない。たとえば、off-label use を積極的に促進しないだけでなく、治験

薬(承認された薬剤の臨床試験下にある未承認適応を含む)を安全で有効であるとか、あるいは承認されたとして促進してはならない。さらに、虚偽もしくは誤解を招くような情報をどのような形にせよ、提供してはならない。

注意: 法的措置に対する保護策として、スタッフの所属部署を明確に分けることを推奨するものの、その資料を提供した担当者の肩書きではなく、その情報をどのような背景で提供したかということが FDA にとっては何よりも重要であることを企業は忘れてはならない。企業の社員あるいは企業が委託した代理人であれ、すなわち、治験医、謝金を払ってお願いしている演者、あらゆるタイプのコンサルタント、および正社員は、教育、広告、プロモーションに関する FDA ルールを遵守しなければならない。たとえメディカル・リエゾンでも実際は営業スタッフ的な活動をしている場合は、FDA はそのようにしか捉えない。

社員がいくつもの役割を兼任しているような小規模企業では特に注意が必要である。そのような状況では、社員がメディカル・リエゾンと営業/マーケティングの両方の役割を担っていることが多い。このような状況では、彼らは2つの全く異なる役割の間にある非常に細い線上を歩く必要があるためとりわけ難しい立場に立たされているといえよう。企業は彼らとその線をあいまいにしまわれないよう注意しなければならない。これらの仕事は分けるのがベストである。すなわち、病態について学術的にフォーカスするメディカル・リエゾンと、より製品中心の営業スタッフとは、研修も別々にすべきである。

しかし、前述のように、FDA は詰まるところ、資料を提供するのが誰ということよりも、その内容についてより懸念しているのである。多くの企業ではメディカル・リエゾンが off-label 情報のリクエストに対応してジャーナルの別刷を含め、これらの学術情報を配布しているため、このことは特に重要である。この活動は合法的な学術情報の交換という印象を創り出すという、企業の戦略の1つである可能性がある。したがって、企業はこのような活動が教育的目的なのか営業的目的なのかをきちんと分けなければならない。この2つを明確に分けるには、下記のような問いかけがヒントになるだろう。

- ・ その情報を提供する目的は何か
- ・ その資料には具体的にどう書かれているか
- ・ その医薬品が安全で有効であることを示唆するような情報が含まれているか
- ・ どのような状況でその情報が配布されたか、プロモーションとしてか、あるいは合法的な学術フォーラムのような場所か?
- ・ 誰がその資料を渡したか?
- ・ その印刷物とともに、どんな追加的ディスカッションがなされたか?
- ・ その情報は医療従事者がリクエストしたから配布したのか、それとも企業側が率先して配布したか?

5. 非伝統的なコミュニケーションの場 (venue)

.....

これまで述べてきた有料広告や営業訪問などは伝統的な営業方法であるが、その他にも話しをする無数の場所がある。特に、インターネットの使用が増してきており、企業はより可能性の高い顧客に到達するよう、この技術をますますクリエイティブに活用している。多くのインターネットコミュニケーションはインフォーマルな性質を持っているため — たとえば、特定のテーマのチャット・ルーム、フォーラム、ブログなどのように — 企業は従来実施してきたほどには批判的に見る努力をしない可能性がある。これがプロモーション違反の制裁につながるのである。

Minsk 氏は最近の FDAnews オーディオ・カンファレンスで『現在、FDA はソーシャル・メディア* (ブログ、チャット・ルーム等)、デジタルメディア、などのように従来のコミュニケーション方法ではない方法についてより注目している』と述べている。また、もしこれらのソーシャル・メディアで off-label について話しているような場合は、FDA の考えは「企業が管理せよ。すべて企業の責任だ」ということである。

*social media = インターネットにおいて、ユーザーがコンテンツを作成して情報発信や情報交換を可能にするメディアの総称。SNS (ソーシャル・ネットワーキング・サービス)、ブログ、ソーシャル・ブックマーク、掲示板 (BBS)、口コミサイトなど (新語)。最近、医薬品企業は YouTube (動画) なども利用しているが、これも含まれる。

たとえば、企業が医師を使ってブログを作ってもらい、そのチャット・ルームで企業の代わりに話してもらうことも少なくない。これらの医師はその企業と関係を持っているため、企業はすべてのコミュニケーション内容について責任がある。医師達は彼らが話すこと、特に off-label use についての規制事項をよく理解しているかもしれないし、あるいはしていないかもしれない。したがって、このような取決めは企業にとって非常に危険である。同様に、医師自身も違法な発言によって FDA の制裁に直面する可能性もある。

「正直に言って、企業が悪い方向へ進んでいるのではなく、企業はクリエイティブにしようとしているだけなのである」と Minsk 氏は述べている。「特に、企業が縮小しつつあり、営業スタッフを解雇しているような場合、そのような企業では彼らのメッセージを伝える他の販促手段を探そうとしている。したがって、ソーシャル・メディアは従来にない新しいしくみであり、医学会合などの場所になっている」。

インターネットの高度にビジュアル化もしくは図式化されている性質は — ある意味で TV に似ているが — 合法的に製品のプロモーションの方法を探っている企業にとっては地雷のようなものである。FDA 担当者はアイコンの使用法や、企業が選ぶ URL アドレスなどについてますます賢明になってきている。

たとえば、もし企業が消化器疾患での適用で承認された薬剤について、ウェブ上に EKG マークを入れていたとすると、それは循環器疾患を示唆するので、その企業はその薬剤を循環器領域で

使用するようプロモーションしていることを意味するかもしれない。

また別の例では、ウェブアドレスがたとえば“www.betterthanso-and-so.com” のようなものであったとしよう。ウェブサイトのコンテンツは優位性を1行も謳っていないかもしれないが、ウェブ検索をしている FDA 担当官はそのアドレスそのものを根拠のない文句として標的にするかもしれない。もし “so-and-so” がその企業の薬剤がもっていない別の適応でも承認されている場合は、根拠のない優位性というだけでなく、違法な off-label プロモーションにも相当する。

YouTube やその他の同様なサービスはますます人気が高まっており、状況をさらに複雑にしている。たとえば、ジョンソン&ジョンソンは7分間のビデオを www.painmanagement.org に掲載して警告レターを受けたが、これは特に Ultram ER (トラマドール徐放製剤)*に関するリスクを伝えていなかったことによる。

*トラマドール徐放製剤: Ultram ER (extended-release tramadol hydrochloride) 100mg 錠

Google や Yahoo のように交通量の多い検索エンジン上に載せた、企業がスポンサーしているリンクさえ FDA の厳重審査の対象である。2009年4月2日の1日だけでもFDAはスポンサーリンクに関して9通もの無題レターを発行している。このようにFDAは販促違反はないかという観点から、インターネット上をサーフィンしているのである。

もうひとつの重要点: インターネットは FDA の審査のためだけにオープンしているのではない。競合企業、医師、元・社員、個人的傷害専門の弁護士など、他の人や団体もウェブを熟読して違反を見つけて FDA へ報告するかもしれないことを企業は忘れてはならない。

オンライン Ultram ビデオに警告レター

J&J は Ultram ER のリスク情報を掲載せず、また、有効性について過大に述べた7分間の広告ビデオを www.painmanagement.org のウェブ上に掲載したと FDA 警告レターに記載されている。そのビデオは現在すでに削除されているが、Ultram ER について述べているメインの6分間ではリスクについて全く触れていないばかりか、逆に有効性については非常に目立つ形で示されていた。リスク関連情報については、(ビデオ末尾の)小さな文字で非常に早く動いていくスクロールの中にテキストで記載されており、それについては音声の説明もなかった。

有効性の過大評価はオリンピック スキーヤー Nikki Stone および Pacific Northwest 大学の整骨医学ヘルスサイエンス校ファミリー医学の助教授 Michael Schatman による証言の形で提供された。彼らは Ultram ER は睡眠の質の向上およびうつ治療に有効であるとほめかした。FDA はこれらの疾患における Ultram ER の有効性を支持する根拠はないとしている。

(この警告レターの全文: http://www.fda.gov/cder/warn/2009/Ultram_ER_Warning_Letter.pdf)

● トレード・ショーおよびその他の会合

インターネットを活用したプロモーション活動は新たな問題を抱えているが、それでも書かれたもの、もしくは印刷されたものである。企業が注意せねばならない別のものは口頭でのコミュニケー

ションである。それらは書き記したり、印刷／図式化されていないとしても、口頭発言で off-label use について触れれば、それは off-label プロモーションである。

このような口頭でのコミュニケーションは、前述のように営業訪問の一端としてみなされる。トレード・ショーや同様の会合も off-label use について営業スタッフが話しをするチャンスである。インターネット同様、FDA 担当官、競合企業、その他の関連団体は、企業が踏み外した行為を見つけ、FDA に報告するだろう。結局、トレード・ショーなどのブースに誰がアプローチしているか、企業側には全くわからない、ということなのである。FDA 担当官がトレード・ショーのブースに詰めていて、企業の営業スタッフがしゃべったことに基づいて、警告レターを出しているのである。

たとえば、FDA 担当官は企業の医学会合の後、ブースに立ち寄り、そのブース担当者が off-label use について話しているのを盗み聞きするかもしれない。そしてオフィスに戻り、その企業が off-label プロモーション違反をしていることに対し警告レターもしくは無題レターを書くかもしれない。

FDA はどこを見ているのか？

- ・ 企業のウェブサイト
- ・ 企業のブローシュア
- ・ 説明マニュアル
- ・ プロモーションのチラシ
- ・ 大量のメーリング
- ・ ビデオ
- ・ 雑誌や医学ジャーナルの広告
- ・ TV 広告
- ・ プレス発表
- ・ ニュースレター
- ・ 医学カンファレンス
- ・ 産業トレード・ショー
- ・ インターネットサイト、個人的ブログ、サーチエンジンの参照文等

6. 戦略全般

.....

FDA が off-label プロモーションを発見し、確定して制裁執行をされると考えられるすべての可能性を考えると、企業はこの分野でのリスクとそれに対処するためのしっかりした SOP を作成することが必須である。何よりもまず第一に、FDA のラベル表示およびプロモーションに関する規制要件

を遵守することが絶対である。これは、すべての広告、マーケティング資材、セールス・エイド(セールスのツール)など、すべての資材・資料に必要とされている情報が含まれていることを確実にすることで、リスクおよび禁忌などの情報も含んだ、公正にバランスの取れた情報を提供することである。

企業は社員に、すべてのデータを誠実に正直に提示することの重要性を強調しなければならない。このことはまた、その配布先が誰であろうと、また、どのような形で配布するのであろうと、配布前にすべてのプロモーション資材をチームがレビューするための手順書を企業はその場に用意しておくべきである。手作りの資材などを作成すべきではなく、配布すべきではない。

ほんの小さな修正でも、たとえば、“we are a treatment”というのを “we are the treatment”にするような変更をした場合でも、全く新しいプロモーション資料として、同様に厳重にチェックすべきである。上述の例では、記事を“a” から “the”に変えることで優位性をうたうことになる可能性があるのである。

「クリエイティブでなければならない； ボックスの外を考えねばならない」と Minsk 氏は FDAnews オーディオ・カンファレンスで述べている。「それはすべてよいことである。しかし、〈ボックスの外〉というのは、〈法の箱の外〉という意味ではない。もし違反であれば、違反なのである」。

資材の強化レビューでは、薬剤のどのような使用が承認されていてどのような使用がまだ研究中であるのかを明確にすべきである、ということも含まれる。研究中である場合は、Good Reprint Practices ガイドラインの内容をすべての SOP の中に含まねばならない。そのようなケースでは、この資料は教育的なものであり、その薬剤は「X」の承認を受けているが、「Y」については研究中で未承認であるということを明確にすべきである。承認された添付文書を同封することは制裁を減らす良い方法である。というのも、添付文書には警告、使用についての注意等、すべての重要情報を含むと同時に承認された使用について明確に記載されているからである。

一つひとつの小さなプロモーション資材も考慮しながらレビューせねばならない。どんなに小さな資材であっても、それぞれが同じ薬剤について他の情報に関連づけて提供するものである。承認された使用なのか、off-label use 用か、あるいはマーケティング目的か教育目的なのか、新しいプロモーション資材を、すでにトレード・ショーや医学学会ブースにて配布したセールス・エイドやその他の資材、あるいは企業のウェブサイトやスポンサー先ウェブサイト、スポンサーしている検索エンジンリンクなどの内容と比較しなければならない。また、調整した痕跡が明確で、かつ、承認された使用法と、何が off-label use もしくは研究中の使用になるのか、全く問題のないように明確にしなければならない。

Off-label 情報に対する厳密な審査が必要な境界線上の使用について： FDA はその情報内に含まれている主張(claim)をすでにレビューし、拒絶したことがあるか？もしそうであれば、一度拒否されたものをしてこくし提示されれば、その内容がたとえ教育目的であったとしても拒否されるだろうので、さらに慎重に取扱う必要がある。なお、その使用に対して FDA 承認申請を予定している

場合は、その旨を明確にせねばならない。

前述のように、シンボル、ロゴ、絵などの図のような要素は承認された内容に沿っているかレビューせねばならない。たとえば、成人用に承認されたもの (approved for adult use) には、小児の絵を用いて作成されてはならない。URL も、その薬剤のウェブサイトとして特別なアドレスを選んでしまったことによって不注意に虚偽の、もしくは、誤解を招くような主張 (claims) をすることのないよう、十分な注意が必要である。

このような厳重なレビュープロセスについて、SOPs に記載し、また、レビュー担当のそれぞれのスタッフの役割も明記せねばならない。関連法および政府の関連ガイダンスのコピーも、その企業の方針とともに含まれねばならない。社員研修資料においては、これらの概念について強調すべきである。研修については、自社のフルタイム社員のほかにも、CSO (contract sales organization)、コンサルタント、PR 会社、広告代理店などの第三者団体のスタッフも研修すべきである。これらの第三者団体によってなされたすべての仕事も、社内資料と同レベルで厳重にレビュー、かつ、モニタリングせねばならない。

可能であれば、企業の海外薬事部によるレビューも忘れてはならない。もし企業が US 外の特許をもっていて、欧州では許可されているが米国では許可されていないようなマーケティング資料をウェブサイトやトレード・ショーに手配すれば、それは違法なプロモーションとなる。米国内で配布されるプロモーション資料は米国のすべての法律を遵守せねばならない。

安全性に関する懸念があれば FDA の注目をただちに集めることになるので、品質管理と GMP への遵守は表示ラベルおよびプロモーションのためのコンプライアンス戦略全体にとって重要である。

最後に、レビューはプロモーション資料が作成されたときだけにやって辞めてしまうようであってはならない。企業スタッフ全員で、特に営業スタッフおよびトレード・ショー会場や医学会議、その他同様な集まりにおけるブース担当者のプロモーション活動をモニターしなければならない。さらに、不適切な off-label use のディスカッションが起きないように、口頭でいえることについて明瞭な指示を作成しておくべきである。

企業によっては印刷物に disclaimers (免責事項) や qualifying information (意味を限定する情報) を入れることがあるが、これで FDA の制裁執行レターからうまく逃げられるわけではない。以

前 FDA はそのレターの中で、disclaimer 声明はマーケティング資料に記載されている誤解を招くような内容の印象を必ずしも軽減しないと述べている。

● Medical Affairs (メディカル・アフェアーズ) の重要性

特に off-label use の領域では、企業の medical affairs のチームが、問題のないように密接に徹底的に関わらねばならないだろう。薬事担当スタッフは主として患者の安全性に向けたコンプライ

アンスに注力する。メディカル・リエゾンにはプロモーション関連の法律に注力し、何がプロモーションの範疇で、何が合法的な学術講演の範疇にはいるかを決定する。

提案されたプロモーション資材もしくはジャーナル記事の別刷の評価においてメディカル・アフェアーズのスタッフが重要な役割を担うだけでなく、独立した別の部署のメディカル・リエゾン・タスクフォースが off-label use コミュニケーションについて取り扱うべき、と業界の専門家はアドバイスしている。たとえその領域を担当する営業スタッフが医師からの off-label use に関する質問を受けて合法的に扱うとしても、そのような質問はメディカル・アフェアーズの部署へ渡すほうが賢明であろうというのがこの分野のコンサルタントの考えである。そのほうが責を免れやすいであろう。

もうひとつの選択は、Medical Information General Call Desk（医学情報全般の電話受付デスク）のような担当グループを設けて、ジャーナルの別刷や承認された添付文書などを含む、発送用の一貫したパッケージを用意しておくことである。このようにすれば、営業スタッフによる事故的な間違いを避けることができるだろう。このアプローチでは、そのパッケージが厳重な社内チェックを受けたものでいかなる法律にも触れないということを確認できるというさらなるベネフィットがある。

FDA からの制裁的なレターはできる限り受けないように努めるべきであるが、FDA が他社に送ったレターをモニターすることで、地雷を踏むのを避けるのに役立つだろう。これらのレターをレビューすることで、競合他社が指摘された問題の状況と自社の状況の類似点を調べるべきである。この役割の担当者に特定の肩書きを付けて、これを SOPs 作成業務の一貫とすれば価値ある演習になるだろう。

メディカル・リエゾンと営業スタッフの職務と責務を区別することで法的責任の程度を軽減することはできるだろうが、これらのスタッフの肩書きに頼り過ぎてはならない。FDA にとっては肩書きは問題ではなく、情報が問題なのである。Off-label use に関する記述は“Medical Science Liaison”の肩書きのスタッフによって保護されている訳でも、営業スタッフが提供するすべての情報が自動的にすぐさま嫌疑をかけられるというわけでもない。業界のエキスパートは、適切にトレーニングを受けてコンプライアンスがきちんとわかっているメディカル・リエゾンに off-label 関連の質問を担当させることはよいアイデアだが、それで FDA の執行アクションを避けられる訳では決してない。また、営業スタッフに“Medical Science Liaison”という肩書きを与えたところで、何のプロテクションにもならない。

● 悪い方向に事態が進む時

時として企業は販促資材に「正直な」間違いをしてしまうことがある。FDA は通常、どのようにしてこのようなケースを見つけるのだろうか？強化した最近の FDA スタッフは、企業が薬剤をさまざまな方法で市場の目につきやすいように工夫しているインターネットも含め、印刷物、ラジオやTV広告などの通常の調査でこれらのプロモーション違反をますます見つけ出すようになっている。

しかし、それよりもおそらくもっと高い頻度で、医師や患者、あるいは競合企業から問題となる情報が FDA に持ち込まれるのである。FDA 以外の連邦省庁、たとえば、FTC (Federal Trade Commission: 連邦取引委員会) や SEC (Securities and Exchange Commission: 証券取引委員会) なども FDA と協調的に動いている可能性があり、そのような違法を見つけた場合は FDA に報告する。

他の可能性としては、FDA が特定の薬剤について、副作用の急な増加に気づいたときである。このようなことは FDA の注意を引く。副作用に関する詳細を調べ、off-label use に関連するものが多いことに気づくかもしれない。すると、自然的にそのような急激な副作用の増加が生じたのか疑問に思い、それを調べるうちに off-label use の違法プロモーションの発見につながる可能性がある。あるいは、急激な副作用の増加を調査するため、FDA 担当官が企業のプロモーション資材を直接調査することによって off-label プロモーション違反を探し出すかもしれない。安全性に関わるこのような副作用問題については特に厳格な FDA の調査対象となる。これらはまた連邦政府、もしくは民間弁護士の提訴に発展する可能性があるため、企業の準備が必要となるケースである。

副作用の発生がない場合でも、よりルーティンなレビュー中に FDA 担当官が off-label use のプロモーションに関連した安全性問題を見つけた場合は、ただちに注目するだろう。たとえば、添付文書でその薬剤は特定の年齢の患者には使用しないこととなっているにも関わらず、販促資材でそのように記載されていなかった場合は、FDA はほぼ間違いなく制裁レターを発行するだろう。そのようなケースでは制裁レター中に添付文書の該当箇所を太字もしくはアンダーラインで強調して、「自社の添付文書を読まなかったのか？」と企業に質問する。

Off-label プロモーションに関する法律違反の結果として、企業はどのような事態に直面するだろうか？ 下記の表は一般的な事項であるが、最近のケースでは企業が直面するより具体的なペナルティについてさらなる洞察を提供している。

Off-label 違反時に直面すると考えられる状況

Off-label use の違法プロモーションでは、FDA 警告レターのほかに企業は下記のような事態に直面する可能性がある：

- ・ 規制当局および市場からの、より長期間にわたる信頼性の喪失
- ・ 指摘された広告の修正に関する費用、および他のプロジェクトからの費用の流用
- ・ 競合企業が貴社の警告レターを活用して市場占有率を増加
- ・ パブリシティの低下が売上を直撃
- ・ 内部告発者の不満
- ・ PL 法および州もしくは民間弁護士の提訴
- ・ 詐欺で起訴
- ・ FDA 以外の省庁、たとえば、司法省 (Justice Dept) や証券取引委員会 (SEC) などの望ましくない注目。

たとえば、最近報告されたアストラゼネカの Seroquel の起訴で明らかになったことであるが、企業は 2000 年頃の早い時期から off-label マーケティング戦略を立てていたことがわかった。このプランには「off-label データを共有する教育的プログラム」の使用が含まれていた。このプランの目的は「この薬剤の承認された認知症以外のより広い、双極性障害や高齢者などの未承認領域での使用をサポートし、奨励するものである」と資料に記載されていた。本件がどのくらいの金銭的ダメージをアストラゼネカにもたらしたかは不明である。

ファイザーは最近、Cox-2 阻害薬 Bextra 等のプロモーション違反で連邦の調査がはいり、23 億ドルの罰金を支払うこととなった。イーライ・リリーは向精神薬 Zyprexa の off-label プロモーションをジョージア州で行い、州および連邦のメディケイドに不当請求したとして 1500 万ドルの支払に合意した。

一方、メルクは市場から撤収した Cox-2 阻害薬 Vioxx の訴訟問題でカナダで上訴している。オンタリオの上訴審でメルクは本件をクラスアクションとして認めるべきでないと主張している。Saskatchewan の裁判所ではすでに本件をクラスアクションではないとしている。Vioxx はまたマサチューセッツ州でも大陪審 (grand jury) 捜査の焦点となっている。

医薬品企業はどうしたらこのような結果を招かずにパブリックイメージを守ることができるだろうか？ 端的に言えば、自社で作成するすべての販促資材を厳重に監視し続けなければならないということであるが、特に教育資材として off-label use に関して記載されている資材についてはことさら厳重にすべきである。2009 年 1 月に発行された Good Reprint Practices のガイドラインを遵守することが良い方向への第一歩であり、営業スタッフ、メディカル・リエゾン、トレード・ショーや他の会合の担当者の口頭発言が違法プロモーションのボーダーラインを超えないように厳重にモニターすべきである。

● 下記の最終ガイダンスを参照

Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices

.....

補足<A>

**Federal Preemption (連邦法の専占)
および
CBE (Changes Being Effected) Supplement**

補足

**医薬品の DTC (Direct to Consumer) 広告に関する
FDA の規制の経緯と現状**

Federal Preemption(連邦法の専占) および CBE(Changes Being Effected) Supplement ルール

- 連邦法 vs 州法(不法行為法; State Tort Law): どちらが優先か?
- ラベル表示に関するFDAの規制要件は"floor"か "ceiling"か?
- オバマ大統領、連邦法の専占を限定する意向を発表
- *Wyeth v. Levine* 裁判からの教訓
- Supplemental "Changes Being Effected(CBE) Supplement" ルールとは
- 承認後医薬品等の表示ラベルの変更に関する Supplement Application: 最終ルール
- 米国製薬協はFDAのCBE supplementの最終ルールに賛成表明

● 連邦法 vs 州法(不法行為法; State Tort Law): どちらが優先か?

Federal Preemption(連邦法の専占)はFDAの主張に過ぎず、法的拘束力はない?

医薬品に関する民事責任(civil liability: 民事法規上の責任)に対する最も強力な武器 — すなわち、連邦法の専占(federal preemption)* — が合衆国最高裁によって否定されるケースが生じており、医薬品業界に衝撃が走ると同時に、ラベル表示をめぐる法的環境へ重大な影響を与えている。

従来よりFDAは、連邦機関であるFDAが承認したラベルの表示内容について、州の裁判所が州法を適用して州独自の判断を下すことに抗議してきた歴史がある。

*連邦法の専占(Federal Preemption)は、連邦法の州法に対する優位性を指す。

すなわち、米国の法制度では連邦法(適用範囲が米国全体におよぶ)と、各州が制定

している州法があるが、連邦の規制と州法が矛盾したり抵触するような場合は、憲法の最高法規により、連邦法が優位的に適用されることを意味する。

State Tort Law (州の不法行為法)には下記のようなさまざま不法行為が含まれる:

- ・ 故意による不法行為(intentional torts)
- ・ 過失責任(negligence)【医療過誤 medical malpractice はここに含まれる】
- ・ 厳格(無過失)責任【PL法・警告懈怠(failure to warn)はここに含まれる】

● ラベル表示に関する FDA の規制要件は“floor”か “ceiling”か？

FDA の要請している表示ラベルの警告欄等の内容は、最低限の基準を満たすこと (“floor”、すなわち “minimum standards”) が求められているのにすぎないのか、そうならば、連邦法と州法は抵触しないので、州法に基づいて訴訟を進めるべきであるが、FDA が承認しているラベル表示はその医薬品のリスクとベネフィットのバランスを保っているベストかつ唯一のもの (“ceiling”) として捉えられるべきなのか、この場合は、連邦法と州法が抵触するため、連邦法の専占に同意すべき、というような議論が以前よりなされてきたが、その判断は州裁判所の判断に委ねられてきた。

FDA Drug Labeling Requirements: Floor or Ceiling?

http://www.martindale.com/health-care-law/article_DLA-Piper_530838.htm

In Fall 2007, Congress passed and the President signed into law the FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA). FDAAA did not contain express guidance that would make clear whether Congress intended **FDA regulations regarding drug labeling to preempt state law claims**. The House Subcommittee on Health initially proposed language that expressly would have precluded FDAAA from preempting state law claims, but in its final form FDAAA omitted the proposed language.

In the absence of express preemption, **courts across the nation have wrestled with the issue of whether and to what extent FDA regulations implicitly preempt state laws regarding drug labeling**. Courts are called upon to determine whether FDA regulations constitute minimum standards which the states are free to enhance, or whether FDA should be held to be the best and only governmental entity equipped to balance risks and benefits of proposed drug labeling.

Essentially, the **courts must determine if federal labeling requirements constitute a floor or ceiling for drug warnings**. If the requirements are a **floor—a minimum standard**—then additional state law requirements would not inherently conflict with federal law. However, if the requirements are a **ceiling—meaning the requirements are the final word on the adequacy of drug labels**—then any state law requiring additional warnings would conflict with federal law and thus be preempted.

この論争について、消費者保護の立場として米国法律協会 (American Association of Justice; AAJ) によって設立された “The People Over Profit” 団体は、FDA のラベル規制要件は最低基準であるとして連邦法の専占を強く非難した。

Regulatory standards must be a “floor, not a ceiling.” Preemption eliminates the ability of state and local governments to maintain flexibility to meet their constituents' needs while allowing the federal government to establish a basic level of protection for all citizens.

<http://www.kintera.org/htmlcontent.asp?cid=71439>

● オバマ大統領、連邦法の専占を限定する意向を発表

ブッシュ政権のもとでは連邦法の専占が積極的に推進されてきたが、オバマ大統領は 2009 年 5 月 20 日のメモで、『政府の各省庁は州法に対して連邦法を優先することができるが、しかし、それはあくまでも十分な法的根拠が整っている場合に限られる』と連邦法の専占を限定する意向を示した。ま

た、各庁において過去 10 年間に作成されたすべての規制を見直し、もし「専占条項」(Preemption clauses) が序文に含まれている場合は、その正当性を再検討し不適切と評価された場合はその条項を削除するよう指示した。

A May 20, 2009 memo from President Obama introduced the next chapter in the ongoing debate over federal preemption by issuing a memorandum clarifying his administration's position. Federal agencies can pre-empt state laws, he wrote - but only when there's a sufficient legal basis for such displacement.

The president ordered federal agencies to review all regulations created during the past 10 years to determine whether the pre-emption clauses that appear in some preambles are justified. Where an agency deems a pre-emption clause inappropriate, it will amend the rule to remove the passage, potentially impacting product liability litigation for everything from mattress flammability to the safety of food additives.

(<http://www.venable.com/iinside-counseli-quotes-john-cooney-on-obamas-review-of-preemption-clauses-07-23-2009/>).

オバマ政権のこのような方針の発表を受けて、連邦法の専占を根拠としてラベル表示の不備に対する患者からの提訴に反論してきた企業はその根拠を取り下げたり、あるいは、すでに判決が出ていたケースで審議のやり直しを決定するようなケースも出るようになった。

従来、製薬企業はこの連邦法の専占を根拠に患者からの訴訟を退けてきたケースが多々あったが、今後、医薬品のラベルの警告表示に不備があったとする訴訟において、製薬企業が連邦法の専占を根拠に戦うのはかなり厳しくなったと考えられる。しかしながら、企業が警告表示の改訂を考え始めた際、FDA に CBE 申請 (Changes Being Effected supplement application) し、それに対する FDA の対応等を文書化しておくなど、考えられる対策はあるとするのが法律事務所の意見である (http://www.businessweek.com/bwdaily/dnflash/content/may2009/db20090520_039748.htm)。

● *Wyeth v. Levine* 裁判からの教訓

2009 年 3 月、最も注目されていた連邦最高裁の判決は、ラベル表示における連邦法の専占を 6 対 3 の多数決で否定し、一審、上訴審、最高裁のすべてにおいて製薬企業が敗訴する結果となった。この裁判は、Wyeth 社の制吐薬 Phenergan® を IV-push 法により投与された際、その医薬品が誤って動脈に混入してしまい、壊疽を生じたため右腕切断を余儀なくされた、女性患者 (Levine) とバーモント州が「医薬品の警告表示が不十分 (failure-to-warn) であったために起きた」として製薬企業を提訴したものである。女性患者は片頭痛による嘔吐等の症状のために受診していた。

従来、製薬企業が FDA 承認を待たずに、あるいは承認無しにラベルの警告内容を変更することが許されているかどうかについて、解釈上の余地が残されていたため、原告(患者)側はさまざまな州の PL 法に鑑み「企業は必要とあらば FDA 承認前でも(あるいは承認がなくとも)表示内容を変更する義務があった」と主張してきた。

これに対し、Wyeth 社はこの表示ラベルは FDA に承認されたものであり、州法の基準でもって警告表示の適切性を問うことはできないとして、連邦法の優位性を強調していた。

Wyeth 社はこの医薬品が動脈に混入もしくは接触した場合に壊疽が生じる可能性について気づいていたが、筋肉にワンショット注入するか、静脈注射にするかについては医師にまかせていた。製品ラベルの警告欄には、動脈への接触により切断を必要とする壊疽を引き起こす可能性が記載されていたものの、原告は彼女に起きたような危険を引き起こす可能性のある IV-push 法による投与方法そのものを禁忌とすべきであったと主張。一方、FDA は静脈注射によるリスクを認識していたものの、その投与方法によるベネフィットはリスクを上回るとして、ラベルの表示内容を承認していた。Wyeth 社は FDA の許可なく勝手に IV-push 注射を禁忌として表示内容を変更することはできないため、連邦法の専占が認められるべきであると反論していたものである。

<訴訟の背景>

In April 2000, Levine sought treatment for a migraine headache at her local clinic. As part of her treatment, she received an intramuscular injection of Demerol for her headache and Phenergan, manufactured by Wyeth, for her nausea. *Id.* She later returned to the clinic for another round of both drugs. *Id.* This time, a physician assistant administered Phenergan through an IV-push injection, whereby the drug is injected directly into a vein. *Id.* Due to the physician assistant's error, however, the drug entered Levine's artery, which ultimately led to gangrene and the amputation of Levine's forearm. Levine first sued the clinic and the clinician, who settled; she then sued Wyeth.

Despite the warning in Phenergan's labeling about the "danger of gangrene and amputation following inadvertent intra-arterial injection," Levine alleged that the warning was inadequate. She argued that the labeling failed to warn health care providers to use an IV-drip method to administer the drug, instead of the IV-push method, because of the risk of intra-arterial injection. At trial, Levine showed evidence that the risk of intra-arterial injection can be mostly eliminated using the IV-drip method of administration.

Wyeth 社の主張に対し、州裁判所は、『Wyeth 社がその医薬品の安全性向上のために、より強い警告を FDA の許可を得ずに表示内容に追加することは、FDA の"changes being effected"(CBE) ルールによって許可されている。実際、FDA がより強い警告を拒否したようなことは過去に一度もない。また、FDA 規制では、医薬品製造企業がその製品の表示ラベルについていかなる時も責任を持っており、FDA は承認を与えるだけである』と主張した。さらに、FD&C 法には医薬品分野において州法を排除する規定はなく、州法に基づく損害賠償請求が消費者保護につながるとの観点から、従来より、州法が FDA の役割を補完しているとの考えを FDA が取ってきていること、などが指摘され、連邦法に抵触するわけではないとした (the FDA's own longstanding position that state law is a complementary form of drug regulation)。

この裁判ではすでに一審、上訴審で原告側が勝訴し、連邦最高裁の判決が大きな注目を集めていた。2009 年 3 月、連邦最高裁はラベル表示における連邦法の専占を否定し、バーモント州最高裁が製薬企業に対して 670 万ドルの賠償金の支払いを命じる判決を認めた。このケースで連邦法の専占が否定された訳では決してなく、連邦法の優位性は存在している。しかしながら、過去 50 年間にこの医薬品の IV-push 法で Levine 同様に切断に至ったケースが 20 症例もあったのに、それでも警告欄の改訂を率先して行わなかった企業の責任が厳しく問わ

れ、今回の判決結果になったといえよう

(<http://www.pharmalot.com/2008/05/wyeth-files-brief-for-levine-preemption-case/>)。

http://www.fdalawblog.net/files/wvl_hpm_analysis.pdf(詳細)

当然ながらケースにもよるが、今回の判決によって製薬企業はたとえ FDA の承認前であっても、必要時には製造元である製薬企業がただちに警告欄を改訂し、新たに明らかになった安全性に関わる重要情報を医療従事者やパブリックに通知しなければ、州法に基づく不法行為法の訴訟から免れないことが浮き彫りになった。

FD&C 法には医薬品の表示ラベルに関する FDA の規制が州法よりも優先されるとは明示されていない。このように、連邦法の専占に関する明確な文面がない状態で、米国全土の州裁判所は FDA 規制が黙示的に優先されるのか、そうだとすれば一体どの程度認められるのか、この問題と常に格闘してきたといえる。しかし、明確に言えることは、患者の安全性を第一に考えてその製品の製造元である企業は必要なアクションを取るべきということであろう。

● Supplemental “Changes Being Effectuated (CBE) Supplement” ルールとは

一般的には製薬企業は、一旦承認された医薬品のラベル表示内容について変更を加える際は、その前に supplemental new drug application (sNDA)を提出し、FDA の承認を得なければならないが、限定した環境下では、製薬企業は FDA の承認を待たずとも CBE supplement application という形で、新たに発見されたリスクから直ちに国民を守るためにラベル内容を変更できる。これは FDA が長い間、取ってきたスタンスである(21 C.F.R. 314.70; 601.12; 814.39.)。CBE supplement プロセスは、FDA の事前承認を必要とする、通常の基本的方針に対する “narrow exception”(緊急の場合に、かろうじて認められた例外)である。

The CBE supplement procedure for making changes to labeling is intended to be a **narrow exception** to the general rule that labeling changes must first be approved by FDA. This exception exists in order to allow a manufacturer to quickly convey newly discovered safety information to the user.

2008 年 1 月 16 日、Supplemental Applications Proposing Labeling Changes for Approved Drugs, Biologics, and Medical Devices 【Docket No. 2008N-0021】と題する提案ルール (Proposed rule) が FDA より発表された。この提案ルール は、FDA が長らく取ってきた前述の方針をより明確にし、どのような場合に企業は FDA の承認前にラベル表示内容の変更が可能であるかを再確認することを目的とするものであった

(<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-IMPACT/2008/January/Day-16/i702.htm>)。

提案ルールでは、禁忌、警告、使用上の注意、もしくは副作用の欄に追加、もしくは強化するために CBE supplement を提出する際は下記の2つの条件を必要とした。

1) “newly acquired information”があること

すなわち、以前に報告されていたリスクとはタイプが異なる、もしくは頻度が異なる新たな情報
“a risk that is different in type or severity than previously known risks” would qualify as newly
acquired safety information

2) その医薬品との因果関係を示す十分な科学的根拠があること

“sufficient evidence of a causal association with the drug, biologic, or medical device”

上記の条件に該当せずに企業が単独で変更した場合、そしてもし FDA がその変更を正当でないと判断した場合は、企業は法的責任を問われる可能性があるとするもので、ラベル表示内容の変更が必要かどうかの判断は、FDA が究極的な権限(ultimate authority)を持っているとした。

The proposed rule would clarify these regulations to confirm that utilizing a CBE supplement is proper to change approved labeling in two situations: **(1) to reflect newly acquired information and (2) to add or strengthen a contraindication, warning, precaution, or adverse reaction when there is sufficient evidence of a causal association with the drug, biologic, or medical device.** Even under the proposed rule, FDA would maintain its authority to accept, reject, or request modifications to the proposed changes, as appropriate.

CBE ルールを作成する過程で、FDA は「この規則は、承認されたラベルに、学術的に有効で適切な言語の警告が提供されるよう意図するもので、適切な使用を妨げるような過剰警告や、より重要な警告を曇らせてしまうようなことを防ぐためにある」としていた。

This rule is intended to ensure that scientifically valid and appropriately worded warnings will be provided in the approved labeling for medical products, and to prevent overwarning, which may deter appropriate use of medical products, or overshadow more important warnings.

しかし、パブリック・シティズンや Consumers Union などの消費者団体、法律事務所、法律学の教授、および議会(House of Oversight Committee, Senate Committee on Health, Education, Labor, and Pensions)などからは、確定的ではないにしてもある程度の医薬品との関連性が考えられるような副作用が生じた場合(reasonable evidence of a causal association with a drug)にどう判断するのか(十分な科学的根拠を得るためには新たに臨床試験をするなどしないと困難で、時間がかかる)、また、newly acquired information についても解釈上の問題が残るなどのコメントが多く出され、「この提案ルールは、製薬企業が sufficient evidence to demonstrate causality を持たなければ CBE supplement を提出できないということは、連邦法の優位性を示して、製薬企業を州の不法行為法(ラベル不備に対する PL 法、“failure to warn”)から保護するものだ」として FDA を非難した。

- パブリック・シティズン、FDA の proposed CBE ルールに反対声明

パブリック・シティズンや Consumers Union などの消費者団体は FDA より本草案が出されて2ヶ月後の2008年3月17日、このルールは製薬企業が独自にラベル表示変更をするのを制限するものであり、FDA は Vioxx® や糖尿病薬 Avandia® などの薬害を経験し、痛く反省したはずなのに、いまだに国民を守る立場にないと強い口調で異論を唱えた(<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7571>)。

一方、米国製薬協(PhRMA)は「この提案ルールは国民の健康を守る非常に理にかなったものだ (there is a strong public health rationale for the proposed rule)」とコメントし、FDAの提案ルールはFD&C法と矛盾のないものであるとして賛成を表明した

(http://www.hunton.com/files/tbl_s47Details%5CFileUpload265%5C2272%5CContractPharma_Messpl ay-Heisey_May2008.pdf)。

● 承認後医薬品等の表示ラベルの変更に関する Supplement Application: 最終ルール

2008年8月22日、FDAは、すでに承認を受けた医薬品等の表示ラベルの変更について、「もしその医薬品とリスクとの因果関係に関する十分な根拠がある場合、新たに入手した知見を禁忌、警告、使用上の注意、副作用欄に追加して反映、もしくは強化するには、CBE supplement application (CBE申請)をFDAに提出し、FDA承認を待たずとも変更してもよい」とする最終ルールを官報に掲載し、同年9月22日に発効となった。

21 CFR Parts 314, 601, and 814

[Docket No. FDA-2008-N-0032] (formerly Docket No. 2008N-0021) RIN 0910-ZA32

Supplemental Applications Proposing Labeling Changes for Approved Drugs, Biologics, and Medical Devices

AGENCY: Food and Drug Administration, HHS.

ACTION: Final rule.

This final rule provides that a supplemental application submitted under certain FDA regulations is appropriate to amend the labeling for an approved product **to reflect newly acquired information and to add or strengthen a contraindication, warning, precaution, or adverse reaction if there is sufficient evidence of a causal association with the drug, biologic, or device, as defined in other FDA regulations and guidance documents.**

<http://edocket.access.gpo.gov/2008/pdf/E8-19572.pdf>

最終ルールは2008年1月に提出された proposed rule と基本的にほぼ同じであり、「そのリスクと医薬品との因果関係を示す合理的根拠について新たな情報が得られた場合に限り、CBE supplement を提出し、FDA承認の前に企業がその内容をラベルに反映させることができる」と明記している。

提案ルールからの変更点は、1) newly acquired information の定義を「新たな臨床試験に起因するデータ、有害事象のレポート、もしくはすでに提出されていたデータ(たとえばメタアナリシス)の新たな解析により、以前FDAに報告していたものとは異なるタイプもしくはより重篤、あるいは頻度がより高いことが判明したものと、より明確にした点、および、2) 「有害事象の報告からのデータ」を、「新たな臨床試験、有害事象の報告、および以前提出されたデータの新たな解析からのデータ」に変更した点である。FDAは提案ルール発表後にFDAに寄せられたさまざまなコメントについてもこの最終ルールで問題ないとの見解を示した。

Changes to the January 2008 Proposed Rule

FDA has made the following changes to the January 2008 proposed rule:

The definition of "newly acquired information" has been revised to clarify that **data, whether derived from new clinical studies, reports of adverse events, or new analyses of previously submitted data (e.g., meta-analyses) needs to be of a "different type or greater severity or frequency than previously included in submissions to FDA"**:

The codified section of the January 2008 proposed rule suggested that this limitation applied only to data derived from reports of adverse events. Instead, it applies to **data derived from new clinical studies, reports of adverse events, and new analyses of previously submitted data.**

<http://edocket.access.gpo.gov/2008/pdf/E8-19572.pdf>

● 米国製薬協は FDA の CBE supplement の最終ルールに賛成表明

米国製薬協は提案ルールが発表された時点ですでに賛同の意を表明していたが、上級副社長 Ken Johnston は、最終ルール発表後の 2008 年 10 月 30 日、「医療用医薬品の表示ラベルは、医師に科学的根拠に基づく警告を伝え、患者を守るためにある。医師も患者も明瞭で、コンサイスかつ矛盾のない表示ラベルを信頼しており、また、FDA によるバランスの取れた情報を期待している」と、改めてこの CBE ルールは国民の健康を守る良い施策であるとして FDA をサポートする意志を表明した。

また、FDA 改正法 (FDA Amendments Act 2007) では FDA の drug safety program を強化および近代化するための財源増加が盛り込まれ、安全性に関する表示ラベルの変更を含めた FDA の権限強化とともに pre- および post-market safety assessment system の構築を確かなものにする事が決定しているのに、House of Oversight Committee の本ルールへの批判はこのことを無視しており、驚きである、と述べた。

"Federal law grants the FDA national oversight over drug safety and labeling. Congress delegated such a complex task to this agency for a simple reason: FDA's expert staff is the most qualified to make such highly scientific and technical judgments about pharmaceutical benefits, risks and appropriate communication of those risks.

Our preliminary review of the report by the House Committee on Oversight and Government Reform indicates that it ignores last fall's passage of the FDA Amendments Act, which provided significant additional funding to **enhance and modernize the Agency's drug safety program**, including the **authority to require safety labeling changes**, thus helping to ensure that the **Agency's pre- and post-market safety assessment system remains the world's best**. PhRMA strongly supported enactment of this legislation, and is surprised that this law is not referenced in the Waxman report."

http://www.phrma.org/news_room/press_releases/phrma_supports_fda_oversight_of_drug_safety%2c_labeling/

補足 B.

医薬品の DTC (Direct to Consumer) 広告に関する FDA の規制の経緯と現状

はじめに

現在、先進国の中で医療用医薬品を消費者へ直接広告 (DTC 広告) することを許可している国は下記の 2 カ国のみである。

- ・ 米国 (1997 年)
- ・ ニュージーランド (1981 年)

米国において医薬品の広告審査は、FDA の CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION & RESEARCH) の「医学政策室 (Office of Medical Policy)」の中の「医薬品マーケティング・広告・コミュニケーション部」、略称 DDMAC (Division of Drug Marketing, Advertising and Communication) が担当している。

● FD&C 法に規定されている医療用医薬品の広告規制

米国における医薬品の広告については当初の管轄であった FTC (Federal Trade Commission: 連邦取引委員会) から、1962 年に FD&C 法 (Federal Food, Drug, and Cosmetics Act) の範疇に移管され¹⁾、FD&C 法の "Labeling" (表示) の条項の、"21 CFR 202 Prescription drug advertising" 「処方箋薬の広告」と題する規則に定められた。医療用医薬品の広告を一般消費者に直接的な手段を用いて行う DTC 広告については、DDMAC に具体的に下記のように記載されている²⁾。

"a true statement of . . . information in brief summary relating to side effects, contraindications, and effectiveness" of the advertised product. The implementing regulations (Title 21, Code of Federal Regulations [CFR] Section 202.1), originally issued in the 1960s, specify, among other things, that **prescription drug advertisements cannot be false or misleading, cannot omit material facts, and must present a fair balance between effectiveness and risk information.** Further, for **print advertisements**, the regulations specify that **every risk addressed in the product's approved labeling must also be disclosed in the advertisements.**

For broadcast advertisements, however, the regulations require ads to **disclose the most significant risks that appear in the labeling.** The regulations further require that the advertisement either contain a **summary of "all necessary information related to side effects and contraindications"** or provide convenient access to the product's FDA-approved labeling and the risk information it contains.

1) "Public Policy Issues in Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs" by John E. Calfee.
http://aei-brookings.org/admin/authorpdfs/redirect-safely.php?fname=../pdffiles/related_02_07.pdf

2) "Prescription Drug Promotion" by DDMAC, 2001, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm115206.htm>

すなわち、上記 FD&C 法に基づく処方箋薬の広告に関する規制の重要点は下記のとおりである：

- 虚偽や誤解を招くような表記があってはならない
- 物質に関する事実を削除してはならない
- 有効性とリスクに関する情報は公正でバランスの取れた記載であること
- 印刷媒体においては製品ラベルに記載されている情報のうち、すべてのリスクについてその広告内に明記すること
- 放送広告においてはラベリングのうち、最も重大なリスクについて公表し、副作用および禁忌に関するすべての必要情報のサマリーを含むこと

また、この FD&C 法では FDA の権限の制限についても下記のように明記していた。

The FD&C Act specifically prohibits FDA from requiring prior approval of prescription drug advertisements, except under extraordinary circumstances. Also, the advertising provisions of the FD&C Act do not address the issue of drug product cost.

- 特別な事由のある場合を除き、FDA は当該広告の事前審査を要求してはならない

したがってこの当り、FDA は製薬企業が自主的に事前承認を求めて広告内容を提出した場合にのみ審査をすることができるという、比較的弱い権限しか持っていなかった。また、この時点では、FDA の規制は基本的に製薬企業が作成する医療従事者向け販促資材を対象としていた。

DTC 広告が行われるようになったのは、実際には 1980 年代になってからで、1981 年、Merck が肺炎ワクチン (Pneumovax®) の広告をリーダーズ・ダイジェストに掲載したのが始まりである。1983 年には、Boots Pharmaceuticals が処方箋薬である消炎鎮痛薬 ibuprofen (販売名 Rufen®) の TV 広告をフロリダ州にて実施、TV 広告としてはこれが最初であった。その後同社は、Wall Street Journal の 1 ページ全面に Rufen® の広告を掲載したが、これには添付文書も含まれていた。

● 1983～1985 年、FDA は DTC 広告を一時的に禁止

製薬企業が積極的な DTC 広告に動き出すと、医師や米国医師会 (AMA) から、特に医師—患者関係に与えるネガティブな影響への懸念や疑問など、反対意見が出されるようになり、FDA はその規制に対して明確な方針を出さねばならない立場に追い込まれた。このような背景から、FDA は DTC 広告が社会に与える影響を調査することを決定、消費者の意識調査を実施するとともに、消費者、医療関係者、製薬企業との対話を持つため、1983 年 9 月 2 日、1983～1985 年の間、すべての DTC 広告を製薬企業が自主的に禁止 (voluntary moratorium on DTC ads) するよう通知し、製薬企業はこれを遵守した。

1984 年、イリノイ大学およびスタンフォード研究所が合同でシンポジウムを開催、より広い視点から消費者に向けた直接広告について討議した。

● 1985 年 FDA は DTC 広告を事実上解禁、しかし添付文書なみの詳細掲載を強調¹⁾

FDA は前述のようなさまざまな角度から調査して得られた結果を評価し、1985年9月9日、官報に“current regulations governing prescription drug advertising provide sufficient safeguards to protect consumers”として、一時的禁止を解除した。

この根拠は、すなわち、

- 消費者は DTC 広告からの情報によって病気の存在を知ることができ、
- 治療の可能性や副作用について知り、
- 便益とリスクを比較して考慮することができる

など、患者にベネフィットをもたらすと判断されたため、「従来の FDA の規制で十分であり、患者の安全性に問題をおよぼすことはない」との結論に達したためである。

1990年代の初め、製薬企業の DTC 広告手段としてのテレビの活用は非常に限られていた。というのも、従来の規則で印刷媒体に掲載する DTC 広告にはリスクに関する説明書(ブリーフ・サマリー)のすべてを盛り込むこととされており、これによって企業が作成する DTC 広告はこの説明書だけでも数ページにもおよぶような事態が生じたのである。また、テレビなどの放送媒体では、これよりも短いものでよいとされたものの、リスクに関する重要情報を盛り込まねばならず、画面上にこれだけの量の広告を流すことは難しかったのである^{3,4)}。

In 1985, the FDA lifted its moratorium but emphasized that DTC advertisements must meet the same standards as those aimed at professionals. Print advertisements were required to include a detailed "brief summary" of risk and other information. Broadcast advertisements required a much shorter but nonetheless lengthy "major statement" of risks, while also making "adequate provision" for viewers to obtain full FDA-approved prescribing information.

この頃の DTC 広告は、したがって、TV 広告などは実行できず、雑誌・新聞などの印刷媒体を中心として、主として下記のような2つの目的で行われた^{1, 3, 4)}。

- “help-seeking advertisements” 医薬品ブランド名には言及せず、特定の症状について情報提供を行い、治療薬の存在を知らせるという「援助要請型広告*」。ここでの基本的メッセージは “See your doctor” であった。例としては当時のアップジョン社の育毛薬「Rogaine®」の広告で、「医師にご相談ください」というものがあつた⁴⁾。
(* 援助を必要としている人が援助を求めるまで待つのではなく、心理的に積極的に援助が必要ではないですか? と働きかける意味合いと解釈)
- “reminder advertisements” ブランド名などの限られた情報のみに言及し、どのような疾患について治療するというような治療目的には触れないもので、その医薬品の存在を思い起こさせる目的の「リマインダー広告(ブランド名喚起広告)」。例としては当時売上トップであつた、シェーリング・プラウ社の抗ヒスタミン薬「Claritin®」があつた⁴⁾。

このような条件下であったものの、DTC 広告費の推移は 1989 年の 1200 万ドルから 1991 年 5500 万ドル、1993 年の 1 億 6400 万ドル、1995 年 3 億 4000 万ドル、1996 年 5 億 7900 万ドルと徐々に増加した。

Because meeting the broadcast requirements was impractical, advertisers were forced to take one of two approaches. **"Help-seeking" advertisements** could discuss that a treatment existed for a condition, but they could neither mention a drug by name nor make suggestions and representations about drug treatments.

"Reminder advertisements" could emphasize drug brands but could not mention what conditions the drugs could treat.

Under these constraints, DTC advertising gradually increased from \$12 million in 1989 to \$55 million in 1991, \$164 million in 1993, \$340 million in 1995, and \$579 million in 1996⁴⁾.

3) http://www.econ.canterbury.ac.nz/personal_pages/john_fountain/Teaching/HealthEcon/DTC/CafeeJPPM.html

4) "A History and Perspective on Direct-to-Consumer Promotion" by W.L. Pines 1999
http://www.fdi.org/pubs/Journal%20Online/54_4/art1.pdf

● 1993 年、米国医師会が見解を変更、AMA メディアでの疾患特定の DTC 広告を容認

80 年代に DTC 広告について特に医師—患者関係に与える影響への懸念を表明していた米国医師会 (AMA) は、1993 年になるとそのスタンスを変え、"AMA 消費者メディア" は特定疾患に関する、健康啓蒙的な消費者向け広告を容認すると表明。この方針変更の裏には、AMA がその頃、医師向けのテレビ番組を放送し始めており (この週末ケーブルネットワークは消費者でも容易に観ることができた)、そのスポンサーとして製薬企業を見込んでいたことが考えられた。結局、この番組は失敗に終わったが、DTC 広告の容認は、そのまま継続されることになった⁴⁾。

In 1993, AMA changed its stance. The change can be attributed most directly to a new commercial interest that the AMA had in consumer advertising of prescription drugs. AMA started a series of programming aimed at physicians that appeared on weekend cable network. While the programming was directed at physicians, it could be accessed easily by consumers. In fact, some of the advertising by the drug companies then did appear to be aimed at the consumer.

Thus, in 1993 AMA altered its policy to say that "AMA consumer media" would accept disease-specific, health education consumer advertisements, including those that mentioned specific prescription drugs, so long as the advertisements met eleven criteria — all of which easily could be met by drug company advertisements. American Medical Television turned out to be a fiscal failure for the AMA, but its policy of tolerating DTC advertising survived⁴⁾.

1995 年 8 月、FDA のより明確な方針を求める消費者からの声も増してきたため、FDA は公聴会の開催を通知、1996 年 5 月にはさらなるコメントも発行した。この頃 FDA は「詳細情報へのアクセス先」を明記すれば、広告には長くて詳細な「ブリーフ・サマリー」を含まなくてもよいのではないかと考え始めていた。

● 1997年 DTC 広告を効果的に行うためのガイダンス(案)を発行、規制を緩和
1997年8月、FDAはDTCのTV広告を効果的に行うためのガイダンス案“Guidance for Industry: Consumer-Directed Broadcast Advertisements”を発行、この中で、副作用、禁忌、効果、警告、使用上の注意等について事実を記した「ブリーフ・サマリー」brief summary”はもはや必要なく⁵⁾、“適切なリスクに関する情報”を含むこと、および、コンタクト先やウェブサイトなどの情報入手先(下記の4つの情報)を明示すれば、その広告内に表示しなくてもよいとする画期的な見解を発表した。

● 消費者が詳細情報に容易にアクセスできるよう、下記4点を明示すること

- ・フリーダイヤル電話番号
- ・ウェブサイトのアドレス
- ・同時発行の印刷版
- ・診療医師に関する情報

十分なレビュー、コメント期間を設けた後、このガイダンスはマイナー修正だけで最終化され、1999年8月より施行された。この規制緩和によって製薬企業は、従来の長く詳細なブリーフ・サマリーを入れなくてもよくなり、また、医薬品とその適応症・用途を宣伝することが許可され、事実上、DTC 広告が解禁されたのである。また、1997年11月、FDA行政の改善を目的とするFDA近代化法が成立した。

5) “The Effects of Direct-to-Consumer Advertising in the Prescription Drug Market” by T. Iizuka & G.Z. Jin, 2003. <http://www.cramton.umd.edu/workshop/papers/jin-direct-drug-advertising.pdf>

FDAのDTC広告解禁により、DTC広告はテレビ・新聞を中心に活発に行われるようになり、DTC広告費は1997年の2億2000万ドルから、2002年には28億ドル、2004年に40億ドルに増大した。たとえば、1999年、シェリング・プラウはClaritin®のDTC広告に1億2400万ドルを投入したことが報じられている。この頃EUにおいてもHIV/AIDS、糖尿病、喘息治療の医薬品のDTC広告に対する規制を緩和した⁶⁾。

6) 「Pharma 2010:イノベーションの再定義」IBM

なお、DTC広告の審査を担当しているFDAのDDMACのスタッフ数は1997年頃28~30名であった。DDMACが行っている業務の詳細については後述する。

● 1999年~2002年、FDAは患者および医師のDTC広告に対する意識調査を実施^{7, 8)}

DDMAC(FDA)はDTC放送広告に対する患者の反応を2回にわたって調査し(1999年、2002年)、同様に医師についても調査した(2002年)。

患者調査の結果では、

- ・ 自分の健康や服用している医薬品に対しより多くの情報を探すようになった(インターネット)
- ・ 医薬品や健康について以前よりも多くの情報を医師から入手(89%が回答)、および薬剤師から入手(51%が回答)するようになった
- ・ 効果よりも副作用に対する情報をより調べるようになった
- ・ それまで医師に聞けなかった自分の病気のことや病態について医師に聞くようになった

など、全般的に DTC 広告が患者の関心を高めるのに役に立っている結果が示されたものの、「DTC 広告を見たいと思う」と回答した患者は 1999 年の 52%から、2002 年の 32%に激減した。

また、医師を対象とした調査では、DTC 広告の影響について下記のような回答がなされた。

- ・ 患者—医師間のコミュニケーションにおいてよい役割を果たしており、患者は従来よりも「思慮のある (thoughtful)」質問をするようになったと感じた
- ・ 患者に治療法があるかもしれないという可能性に気づかせた
- ・ 患者が自分の健康改善により積極的に取り組むようになった
- ・ 患者は DTC 広告だけで副作用の可能性について理解していた (40%の医師が回答)
- ・ 患者が特定ブランドの医薬品の処方希望したとき、医師の 8%が軽度の、20%がかなりのプレッシャーを感じたが、大半の医師では問題はなかった
- ・ 75%の患者で自分の服用している医薬品は「本当はもっと効くはず」と思うようになり、医師は患者が DTC 広告で見た医薬品を処方する際にプレッシャーを感じた
- ・ 患者が不要な医薬品まで要求するようになった
- ・ 有効性に関する患者の混乱を招き、誤解を解くのに時間がかかった

患者調査、医師調査の両方において、「DTC 広告は、もし適切になされた場合は患者に疾患に対する認識を高め、医師とより深い会話ができるようになる、広告で見た医薬品そのものを処方しなくとも、医師が適切と判断した医薬品で患者は特に異議を唱えない」など、「患者を啓蒙する」という点で総じてポジティブな回答が多かったものの、患者がその医薬品は実際にはもっと効くはずだと思い込んでしまったり、副作用についてよく理解できていない、あるいはその患者にとってその医薬品が適切ではなかった場合に理由を説明しなければならず余計な時間がかかる、などの問題点も指摘された。また、患者が医師に対して特定の医薬品の処方を依頼した場合、75%において依頼どおりの処方がなされ、その 57%が患者によってリクエストされたブランド名であった^{7,8)}。

7) "Regulating Prescription Drug Promotion" by Janet Woodcock, M.D., Director of CDER, 2003.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm115080.htm>

8) Final Report on "Attitudes and Behaviors Associated with Direct-to-Consumer (DTC) Promotion of Prescription Drugs" by Kathryn J. Aikin, PhD et al, DDMAC/CDER/FDA. Nov. 2004

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm109593.htm>

DTC 広告に費やした額に比例して売上が伸びる傾向が認められ、DTC 広告が強力な影響力を持つことが示された。

2002 年の会合において AMA は、「1 つの医薬品に関する広告ではなく、特定の疾患に関する患者啓蒙に重点を置いたもので、特定の医薬品を処方するかどうかについての決定は医師とのコンサルテーションによってなされるとの明確なメッセージを出している DTC 広告を求める」との AMA の見解を採択した⁹⁾。

Physician Reactions When Asked about an Advertised Drug (DDMAC 2001)

	Question 28: "Which, if any, of these possible reactions did your doctor have when you asked about the [advertised] drug?"	Question 33: "Which, if any, of these possible reactions do you think your doctor <i>would</i> have if you asked about a prescription drug you had seen advertised?" (May say "Yes" to more than one.)
Welcomed question	81%	69%
Discussed drug	79%	82%
Reacted as if the question were ordinary part of visit	71%	56%
Got angry or upset	4%	3%
None of the above	2%	1%
Don't know/refused	1%	2%
Sample size	220	607

Adapted from: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications. *Attitudes and behaviors associated with direct-to-consumer (DTC) promotion of prescription drugs: main survey results*. Available at: www.fda.gov/cder/ddmac/dtcindex.htm. Accessed May 1, 2001.

At the AMA 2002 Interim Meeting, the Association adopted a policy on DTC advertising that calls for an emphasis on patient education about select diseases rather than a single drug, and for a clear message that any decision about whether to take a particular drug be made in consultation with a physician. But in addition to changes in the rules, many doctors are particularly keen to see improvements in enforcement, as promised by Dr. McClellan. A report from the General Accounting Office found that regulatory letters meant to inform companies that an ad was in violation of FDA rules were sometimes sent out long after the ad campaign was over.

9) "FDA chief pledges changes to direct-to-consumer advertising guidelines" AMNews 2003 Apr 28
<http://healthyscepticism.org/global/library/item/1083/>

● 2004年2月 FDAは「消費者フレンドリー」な言葉を推奨するガイダンス(案)を発行

DTC広告に含むべきブリーフ・サマリーの文字は、非常に小さく、しかも、医学専門用語だらけで、これら医薬品の主なユーザーである高齢者にとっては非常にわかりにくいものなので改善すべし、とのガイダンス(案)を発行。この目的は、重要なリスクに関する情報を、よりわかりやすい言葉を用いることによって消費者へ伝える方法を改善することであり、FDAはそのための具体的な指示を提供した¹⁰⁾。

10) Evaluation of Consumer-Friendly Formats for Brief Summary in Direct-to-Consumer (DTC) Print Advertisements for Prescription Drugs: Study 1.
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05n-0016-ss00001.pdf>

2005年4月、セプラコア社はLunesta®のDTC広告に2億1500万ドル投入
 同年、サノフィ・アベンティスはAmbien®のDTC広告に8800万ドルを投入。

● 2004~2005年 大規模薬害の続発により、DTC広告に対する批判が激化

DTC 広告合戦が過熱する中、Celebrex®(celecoxib)に続く2番目のCox-2阻害薬として、大型新薬の大きな期待を受けて1999年5月にFDAによって承認されたrofecoxib（販売名Vioxx®、米国メルク社）の服用により、心筋梗塞、心臓突然死や脳卒中などの心血管リスクの増大が臨床試験によって確認された。これを受けて2004年9月30日、米国メルク社は同薬の市場からの自主回収を発表したが、この時点ですでに8000万人を超える患者に処方されていたとの推測があり、またたくうちに約7000件の訴訟に発展した（最終的に心筋梗塞29,000件、脳卒中17,000件の被害訴訟

(http://hosted.ap.org/specials/interactives/documents/vioxx_settlement_description.pdf)。

その後、ファイザー社もFDAの要請により同医薬品クラスのvaldecoxib（販売名Bextra®）の市場からの撤収を決定、さらに、最初のCox-2阻害薬であるcelecoxib（販売名Celebrex®）も添付文書の「警告欄」に追記改訂せざるを得ない事態に発展した。このほか、GSK社の抗うつ薬paroxetine（販売名Paxil®）による自殺リスクの増大、経口糖尿病薬rosiglitazone（販売名Avandia®）による心筋梗塞などの心血管系リスク増大なども報告され、未曾有の規模で薬害被害者が生み出された。

Vioxx®については、このような事態に至るまでに一部の医師から「安全性に関する警告的意見が発せられていたにもかかわらず、FDAがVioxx®の安全性を事前に把握できなかった責任は重い」とする多くの学術論文がLancet、New England Journal of Medicine、JAMA等に次々と発表された。「国民の健康と安全を守り向上させる」はずのFDAは史上先例のない大失態の責任を問われ、国民の信頼は一気に失墜した。

地に落ちた信頼を回復すべく、FDA（当事の長官代行 レスター・クロフォード氏）は、2004年11月、市販薬の安全性プログラムの強化に向けたアクションプログラムを発表。2005年2月FDA長官に任命されると同時に、市販薬の安全性を監視し、医師に適切な情報を提供する目的で、FDAの組織からは独立した「医薬品安全性監視委員会」の新設を発表したが、相次ぐ薬害問題の勃発に議会や消費者団体からDTC広告への批判が集中した。

● 2005年8月 米国製薬協が「DTC広告」に関する自主規制指針を発表

2005年8月、米国製薬協(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: PhRMA)は自主的なDTC広告の規制である“Guiding Principles on Direct to Consumers Advertisements About Prescription Medicines”(医療用医薬品のDTCに関するガイドライン)を発行した。2006年1月より施行された本ガイドラインの主な点は下記の4点であった

(<http://www.phrma-jp.org/archives/newsroom/release/nr2005/050823-1713.php>)。

1. 製薬企業はテレビ広告の放映前に、すべてのDTC広告をFDAに提出しなければならない。
2. 医薬品名を明らかにするテレビのDTC広告では、医薬品が対象とする疾患と、その医薬品に伴う主だったリスクを明示しなければならない。

3. テレビや出版物による DTC 広告は、広告対象となる処方箋薬の効果とリスクをバランスよく伝えなければならない。具体的には、テレビの DTC 広告においてリスクや安全性に関する情報を、明快な分かりやすい用語で説明し、視聴者や読者が混乱を生じないように、また患者と医療従事者が責任ある対話をできるようにしなければならない。
4. 製薬企業は最初の DTC 広告キャンペーンを展開する前に、十分な時間を割いて新薬または新しい治療項目について医療従事者に説明しなければならない。「十分な時間」を判断する際に、製薬企業は新薬のリスクおよびメリットのプロファイルの複雑さ、治療に対する医療従事者の知識を、患者に知らせることの重要性を考慮に入れなければならない。企業はあらゆる信頼できる筋から新薬に関する確かな情報が追加された時は、医療従事者に当該情報を伝える努力を続けなければならない。

また、プリストル・マイヤーズ社は自主的に新薬が市場に出たから 1 年間は医師への啓発期間として広告出稿を控えるとの自主規制を打ち出し、ファイザー社も同様に副作用や処方には医師の適切な診断が必要なことなどを広告において周知徹底する方針を打ち出した(米国製薬協の自主規制は“Voluntary Code of Conduct”と呼ばれている)。

● 2005 年 11 月 FDA 公聴会(Public Hearing)を開催、DTC 広告禁止せず

2005 年 11 月 1 日および 2 日、医療用医薬品のみでなく、ワクチン製剤、血液製剤、動物用医薬品等の DTC 広告に対する患者、一般消費者、介護者、医療従事者(医師、歯科医師、看護師、獣医師、薬剤師等)からの意見を広く求めるため、公聴会を開催した。広告内容やその提示法については何らかの改善が必要という意見では一致したものの、行政による規制や DTC 広告禁止に至るまでにはならなかった(議事録の詳細は下記のウェブサイト)。

(Public Hearing on Direct-to-Consumer Promotion of Medical Products November 1 and 2, 2005. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm092137.htm>)。

この結果を受けて、米国の医療用医薬品の DTC 広告は活気を取り戻し、製薬企業による 2006 年の上半期の DTC 広告費は対前年比で 9%増加の 24 億 6 千万ドル(2005 年上半期の DTC 広告費は 22 億 6 千万ドル)となった(TNS Media Intelligence 2006, http://mmm-online.gcnpublishing.com/content/index.php?id=28&tx_ttnews%5Btt_news%5D=10643&tx_ttnews%5BbackPid%5D=18&cHash=ec8b6cb1e3)。

● 2006 年 6 月、米国医師会は新薬の DTC 広告を発売後一定期間禁止するよう要求

米国医師会(AMA)は、DTC 広告に対する FDA ガイドラインの強化を要求した。この内容には、FDA が DTC 広告内容を事前に審査して承認すること、また、新薬発売後の一定期間は DTC 広告を禁止することなどの要求が含まれた。DTC 広告を一定期間禁止することにより、医師は患者に処方する前にその処方箋薬を使用するベネフィットとリスクについて教育する機会ができ、また、その処方箋薬がその患者に適しているかどうかより良く決定することができる、と主張した。

● 2006 年 9 月、米国科学アカデミー-医学研究所(IOM)、FDA 改善への提言を提出

2006年、創立100周年を迎えたFDAは、前述のように続発する薬害問題で「FDAは国民の安全を守るという役割を果たしているか？」と問われていた。そこで連邦保健福祉省(HHS)と共に、米国科学アカデミー医学研究所(IOM)に医薬品安全性システムを評価する委員会を設立し、リスク評価、安全性監視、医薬品安全使用の向上に向けた勧告を行うよう依頼した。

● 2007年1月、FDAは「DTC TV ユーザー・フィープログラム」の新設を要請

FDAは医療用医薬品のDTC広告審査をより迅速に行えるよう、年間費620万ドルを製薬企業が支払うためのユーザー・フィープログラムの新設を議会に要請した。これはDTC広告内容について誤解を生じるものであるとFDAから指摘されるのを製薬企業が待つのではなく、企業のほうから一般に放映する前にFDAに率先して提出し審査を依頼するためのものだが、FDAが製薬企業から審査の要請を受けても、多数の広告審査を迅速に行えるだけの財源が不足しているとの理由からであった。「製薬企業側ではタイムリーな広告放映がマーケティング戦略上必須であり、年間620万ドルあれば、FDAはこの審査スタッフ27名を新たに採用することが可能である」とし、この財源は、現行のPDUFAで審査する内容とは別の扱いで、DTC広告審査専用の予算になるとした(<http://www.ashp.org/import/news/HealthSystemPharmacyNews/newsarticle.aspx?id=2411>)。

ただし、2008年1月25日までに上記の基本目標額(625万ドル)に運営予備費(operating reserves)を加えた、総合計1125万ドルに達しない場合は、本プログラムの開始は見送られるものとした。なお、ユーザー・フィープログラムの正式名称は“User Fee Program for Advisory Review of DTC Television Advertisements for Prescription Drug and Biological Products”。

一方、IOMは「FDAがその職務遂行に必要とされる財源を他に請うような状況にあってはならない。また、その職務遂行に必要とされる費用を製薬企業からのユーザー・フィーに過度に依存することは、FDAの信頼性を損ねるとともに任務の効果的な遂行に影響を与える」として、「医薬品のライフサイクルを通じた安全性・有効性に関する業務改善のために、政府はFDAに対して財源および人的資源を大幅に増加すべきで、議会はこれを承認するよう」勧告した。

また、見張り役的存在の消費者団体であるパブリック・シティズンも「FDAの財源は国から支出されるべきであり、FDAは新薬承認審査の迅速化に取り組むあまり、その医薬品の安全性について妥協するようなことがあってはならない」とコメントした(下記英文)。

DTC 広告審査のための FDA 財源に対する IOM の提言 (2006 年 9 月)

The Institute of Medicine (IOM) noted that appropriations from Congress for FDA have remained roughly flat since PDUFA was enacted in 1992. IOM's Committee on the Assessment of the U.S. Drug Safety System called on Congress to substantially increase funding for FDA and recommended that the agency's drug safety activities be supported by appropriations from general revenues rather than PDUFA user fees.

DTC 広告審査のための FDA 財源に対するパブリック・シティズンのコメント
(2007 年 1 月)

“The FDA's crucial drug regulatory functions are too important to be tainted and compromised by direct funding from the very companies whose drugs the agency

reviews for safety. (中略) The agency should request these additional funds through the same process that funded the agency from 1906 through 1992 – that is, the money should come from the Federal Treasury, not the pharmaceutical industry" said Sidney M. Wolfe, director of health research for Public Citizen, a Washington, D.C., watchdog organization.

<http://www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=2353>

● 2007年9月、IOMの改善推奨に基づき「FDA改革法(FDAAA)」が成立

2006年9月に提案されたIOMの推奨を元に、2007年9月、FDA Amendment Act: FDAAA「FDA改革法」(もしくは「FDA再生法」FDA Revitalization Act: FDARAとも呼ばれる)がブッシュ大統領の署名によって成立した。本法では、Vioxx®薬害を契機に批判が集中していた新薬のDTC広告について、IOMが提言していた「販売後一定期間のDTC禁止(期間については個々の医薬品によってFDAが判断)」は採択されなかったが、DTC広告の内容を事前にチェックする権限をFDAに与えたことは注目に値する。

● 「DTC広告審査のためのユーザー・フィー・プログラム」

FDA改革法(FDAAA)のSection 104に、新たに736A "Fees Relating to Advisory Review of Prescription-Drug Television Advertising"の項目が設けられた。これは5年間の処方箋薬ユーザー・フィー法(PDUFA)が継続承認され、会計年度2008~2012年まで延長されたのとは別に、新たに追加する形で設けられたもので、「処方箋薬のDTCテレビ広告のアドバイザリー・レビュー」の権限をFDAに与え、その審査に伴う財源をまかなうためFDAが企業からユーザー・フィーの供出を課すことを認めたものである。本プログラムへの参加は自由であり、作成したDTC広告の放映前にFDAのアドバイザリー・レビューを求めるかどうかは、スポンサーの意思で決定できる(Federal Register, Oct. 25, 2007, <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/07-5282.pdf>)。

● FDA、「新DTC TV ユーザー・フィー・プログラム」への参加通知をリクエスト

FDAは2007年10月25日付官報にて、製薬企業が2008年度の本プログラムに参加する場合は30日以内(11月26日まで)に、2008年度(2007年10月1日~2008年9月30日)のDTC、TV広告予定本数とともに、DDMACに文書にて通知するようリクエストを出し、2008年度の1件あたりのアドバイザリー・レビュー・フィーは、企業から提出された広告本数合計によって算出されるとした。なお、TV広告を予定している企業は、DDMACのウェブに掲載されている "Submission of Proposed DTC TV ads" を参考にして作成し、提出する(<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm090159.htm>)。

本プログラムの初年度である2008年度のユーザー・フィーの目標合計額は625万ドルであるため、たとえば、参加予定広告件数が150件であった場合は、この目標額を150で割った額、すなわち、1件あたり41,667ドルということになる。ただし、支払期日までに支払われなかった場合は、ペナルティ50%が加算され、62,085ドルになる。また、参加通知を期限までに提出しなかった場合も同じペナルティ50%が加算される。もし追加件数がある場合は担当者まで連絡する。なお、目標額は毎

年、その年のインフレ率等を考慮して算出され、次年度については6月1日までに参加募集を発行し、8月1日までに支払基本額を設定する。また、その年に予定していたTV広告件数が実際には少なかった場合は、すでに支払った額の払い戻しはなく、翌年度に持ち越されるものとした。

● “DTC TV User Fee Program”は実現せず

結局、このDTC Television User Fee Programは、十分な資金が集まらなかったため、2008年度プログラムはキャンセルされることが2008年1月16日付官報に発表された(<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm124867.htm>)。

しかしながら、実際には31社が参加を通知しており、計151本のDTC TV広告数が報告されていたため、ユーザー・フィーは1件あたり41,390ドルであると設定され、製薬企業も期待していたのである。この収入がなくとも、FDAは従来どおり、可及的速やかに審査するとは言っているが、FDA再生法では企業はDTC TV広告内容を放映の45日前にFDAに提出して審査を求めると規定されており、FDAおよびDDMACは、このユーザー・フィーの収入なしにどのようにしてこれに対応できるのか不明であるとの声があがっている。結局、この問題は、「期日どおりに目標額が集まらなかった場合はキャンセル」というFDA再生法に規定された「歳出予算法(Appropriation Acts)」に原因がある。ブッシュ大統領が署名して、FDAおよび製薬企業が同意しても、別の法律が足かせとなってテイク・オフできなかった訳である。

ユーザー・フィーにおける重要事項は、この財源によってFDAが新たに27名のスタッフを採用し、45日間以内に、提出されたDTC広告の少なくとも50%の審査をこなすという点であった。FDAおよび連邦議会は、案件を宙吊りにしたまま立ち去るのではなく、きちんと解決法について検討すべきであろう(DTC Insights, 2008年1月17日、<http://www.dtcperspectives.com/article/DTC-Insights+em+-Alert+dots+FDA-Cancels-Pre-Review-Program/43.html>)。

● 2008年5月8日、DTCヒアリングにて過大広告や承認内容と異なるDTCに非難

ジョンソン&ジョンソン社は「貧血」用に承認されたProcrit®(赤血球増殖因子)を「疲労によい」(承認内容からずれている)とするDTC広告を放映し、FDAの度重なる修正指示にも関わらず、7年にもわたって放映し続けた。しかし、J&J社はこの広告内容は当事FDAが承認した表示内容と矛盾しておらず、正確なものであると反論した。

● 2008年5月9日、AMAがDTC広告規制の厳重化を要請

2008年5月8日のDTCヒアリングを受け、米国医師会(AMA)はより厳重なDTC広告規制を提言した。DTC広告が放映される前にFDAが承認するよう、FDAの権限を強化すべきとした(FDA should be given more authority to pre-approve DTC ads)。

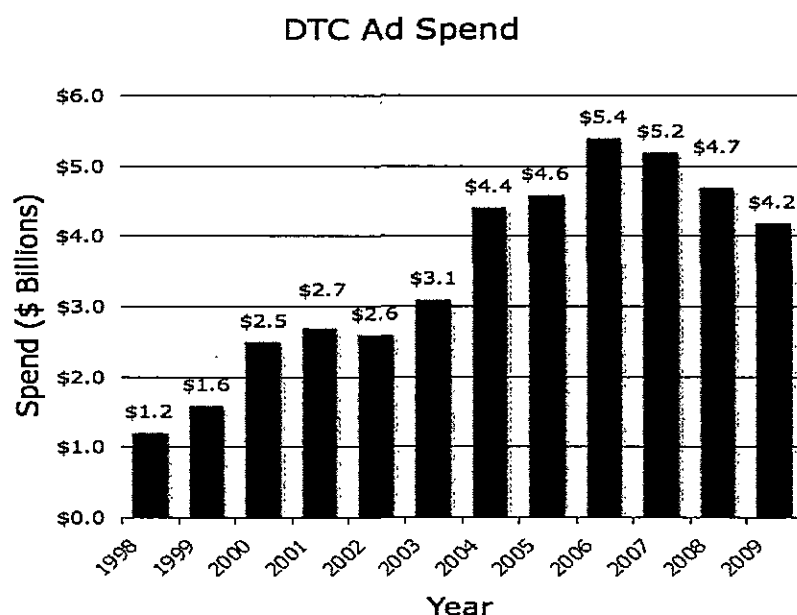
製薬企業による「DTC広告は啓発的なものである」との主張に対し、AMAは「今放映されているDTC広告の大半は企業のマーケティング活動であり、患者啓発的なものではない」と反論。また、政府側の「見張り役」的存在であるGAO(Government Accountability Office: 政府監査院)は

「FDA がルール違反している広告制作企業に警告レター (Warning letter) を発行するのに 6 ヶ月以上もかかっている。FDA による DTC 広告規制は必ずしも効果的ではない」とコメント。

ヒアリングの中で、米国メルク社/シェーリング・プラウ社の高脂血症治療薬 ezetimibe と simvastatin の合剤 (販売名 Vytorin®) や、J&J 社の epoetin alfa (販売名 Procrit®) は「誤解を招くもので、必ずしも事実ではないことが放映されている」とのコメントがなされた。これに対して両社は、「これらの内容は研究で確認されているものである (supported by research)」(メルク/シェーリング・プラウ)、「事実で、信頼できるものであり、科学研究によって実証されている (true, responsible, and substantiated by scientific studies)」(J&J) と反論した。

● DTC 広告費は 2008 年に対前年比 9% 減少、2009 年には 11% の減少予測

TNS Media Intelligence は 2008 年 11 月、医療用医薬品の DTC 広告費は 2006 年の 54 億ドルをピークとして、その後減少に転じていると報告した (下図の 2009 年の数値は予測)。



*Projected by year's end

Source: PharmaMarketing News and TNS Media Intelligence

"Advertising Investment Trend Report: Direct-to-Consumer Pharmaceutical Industry"

<http://www.tns-mi.com/downloads/DTCPharmaReport.pdf>

● 2008 年 12 月、米国製薬協 (PhRMA) DTC 広告に関する自主規制ガイドラインを改定

このように規制が変更する中で米国の DTC 広告規制の行方は現時点で不明である。2008 年 12 月 10 日、米国製薬協は 2006 年に策定した自発的ガイドラインの改定を行い発表、2009 年 3 月に発効となった。

● より厳重な DTC 広告規制への声が高まる

ファイザー社の atorvastatin (販売名 Lipitor®)、バイエル社の drospirenone と ethinyl estradiol の合剤 (販売名 Yaz®)、前述のメルク/シュering-プラウ社の Vytorin®などに対し過大広告で詐欺的であり、DTC 広告は抑制すべしとの議論が議会でなされている。広告の監視は FDA 中の DDMAC が担当しているが、問題は、現時点では、企業が FDA の承認を事前に受けることは必須ではなく、FDA の助言を求めるかどうかは企業側の自由という点である。

Although some academic studies suggest that DTC advertising can help people who need to start taking drugs and others to remain compliant with existing treatment regimens, **the lack of fair balance in many DTC ads that promote drug benefits and downplay risks is what is driving legislation to curb its use.** The recent brouhahas over **Pfizer's Lipitor** commercials, **Bayer Pharmaceuticals'** ad that deceptively promoted its popular birth control drug **Yaz** and **Merck and Schering Plough's Vytorin** ads that **overstated the health benefits of the cholesterol lowering drug** have convinced legislators that DTC must be fixed.

The US Food and Drug Administration (FDA) Division of Drug Advertising Marketing and Communications (DDMAC) oversees and has full responsibility for DTC advertising. However, it is important to note, **that under current regulations, companies aren't required to get approval from the agency before they appear. Sharing DTC ads with FDA is completely voluntary.** However, if FDA receives enough complaints about particular ads, DDMAC will review them and notify the company if regulators believe that they contain information that is **misleading, unbalanced or unsubstantiated.** Companies that violate DDMAC policies and guidelines are typically required to show run all future DTC ads by FDA regulators before they can show to the public.

"Several US Legislators Begin to Seriously Scrutinize Direct-to-Consumer Advertising"
<http://www.biojobblog.com/2009/07/articles/biobusiness/several-us-legislators-begin-to-seriously-scrutinize-directtoconsumer-advertising/>

● 2009 年 9 月 21 日付官報にて FDA、公聴会の開催を通知

FDA は "Promotion of Food and Drug Administration-Regulated Medical Products Using the Internet and Social Media Tools" と題するタイトルで、公聴会を 2009 年 11 月 12 & 13 日に開催することを通知。この開催に先立ち、Pharma Marketing News が行った調査結果およびコメントを含め、FDA の質問事項に対する答えおよびコメントを提出するようパブリックに依頼した。コメントは公聴会の前より 2010 年 2 月まで受け付け、その後調査結果が発表される予定 (<http://www.news.pharma-mkting.com/>)。

● 2009 年 9 月 25 日、ACP (American College of Physicians) が FDA に提言

約 12 万名の一般内科開業医の会員を擁する、米国で 2 番目に大きい医師団体である ACP (American College of Physicians) が、"Improving FDA Regulation of Prescription Drugs" と題する政策提言を表明した。この提言は、FDA の財源増加 (政府、および企業のユーザー・フィ)、権限強化、副作用報告システムの改善などの推奨とともに、承認されたばかりの新薬には、それとわかるラベルをつけて、その医薬品の DTC 広告を 2 年間禁止する権限を FDA に付与すべき、というものである ("Improving FDA Regulation of Prescription Drugs"
http://www.acponline.org/advocacy/where_we_stand/policy/fda.pdf)。

平成 21 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

分担研究報告書

II. 国内における医療機関、企業等における適応外使用の情報提供に関する実態調査

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月 眞弓 教授

研究分担者 慶應義塾大学薬学部 橋口 正行 准教授

研究要旨

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることを目的に、国内の医療機関、都道府県薬事情報センター、製薬企業を対象に適応外使用（off-label use）に関する学術情報提供及び広告の実態、施設内の規則等について調査、分析を行った。

医師、薬剤部へのアンケート調査では、ほとんどが適応外使用または問合せの経験があり、適応外使用の内容は主に「国内販売されている医薬品の承認外の使用」、「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」であった。情報の入手方法は主に「MR・学術部」、「文献、書籍の検索」、「学会・研究会」であったが、薬剤部に比べ医師では「MR・学術部」への情報依存度は低かった。現在、日本では製薬企業の適応外使用情報の提供はプロモーション活動につながることから禁止されているが、MR からの積極的な情報提供も少ないが存在した。一方、非プロモーションとして、ある一定条件下では適応外使用情報が提供されていることも明らかとなった。

A. 研究目的

製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供のための学術情報提供のあり方を検討するために、国内の医療機関、企業等における『適応外使用』に関する情報提供及び広告の実態、施設内の規則等について調査、分析を行った。

B. 研究協力者

社団法人 日本病院薬剤師会

社団法人 日本薬剤師会

C. 研究方法

1. 調査対象者・施設と調査実施期間

① 薬剤部・医師：平成 22 年 1 月 25 日～2 月 15 日

② 診療所、クリニック医師（開業医）ならびに勤務医：平成 22 年 3 月 3 日～3 月 9 日

日 (Web 調査)

- ③ 日本薬剤師会所属の都道府県薬事情報センター：平成 22 年 2 月 22 日～3 月 5 日
- ④ 日本製薬工業協会加盟の製薬企業「くすり相談」部門 (情報提供部門)：平成 22 年 2 月 8 日～2 月 26 日

2. 調査方法

日本病院薬剤師会会員の病院薬剤部計 1000 施設を日本病院薬剤師会に依頼し、全国の 300 床以上の病院から、過去のアンケート調査の実績を考慮して抽出していただき、薬剤部へのアンケート調査を行った。同時に同施設の医師計 10000 人を薬剤部に依頼し、診療科を問わず 1 施設あたり医師 10 名を抽出していただき、アンケート調査を実施した (以下、医師)。アンケート用紙は、1 施設あたり薬剤師用アンケート 1 部 (Appendix 1) と医師用アンケート 10 部 (Appendix 2) を薬剤部に郵送した。医師へのアンケート配布ならびに回収は薬剤部を介して実施した。これらのアンケート回答は、各施設の薬剤部より分担研究者に郵便にて直接返送された。

また、診療所、クリニック医師 (以下、開業医) ならびに病院勤務医師 (以下、勤務医) を対象に株式会社プラメドのインターネット調査 (Appendix 3) を用いたアンケート調査を実施した。調査会社は予めモニター登録された医師 16421 人 (平成 22 年 2 月 4 日現在で勤務医 13632 人、開業医 2789 人、歯科医を除外) から、勤務医、開業医の各 200 人 (計 400 人) を調査対象目標数として設定した。専門科の割合は、勤務医、開業医それぞれにおいて、一般内科 120 人、小児科、産婦人科、精神科、外科それぞれ 20 人となるようにインターネット調査を実施した。調査は、有効回答数が勤務医、開業医各々 200 人に達した時点で終了とした。

日本薬剤師会所属の都道府県薬事情報センター 47 施設のアンケート調査は、日本薬剤師会中央薬事情報センターから各都道府県薬事情報センターに、アンケート 1 部 (Appendix 4) を電子メール (e-mail) 添付にて送付し、アンケート回答は電子メール添付にて分担研究者に直接返送された。

日本製薬工業協会加盟 69 社の「くすり相談」部門 (情報提供部門) へのアンケート調査は、各社の「くすり相談」部門宛にアンケート 1 部 (Appendix 5) を郵送し、アンケート調査を依頼した。これらのアンケート回答は、分担研究者に郵便にて直接返送された。

3. 適応外使用の定義

本研究で『適応外使用』に該当する場合として、①国内販売されている医薬品の承認外の効能での使用、②国内販売されている医薬品の承認外の用法・用量での使用、③国内で開発中 (非臨床、治験、承認申請中) の医薬品の使用、④海外でしか承認がない医薬品の使用、⑤院内製剤として調製して使用、⑥禁忌等で使用が制限されている患者 (小児、妊婦・産婦・授乳婦も含む) への使用などとした。なお、本調査における『適応外使用』は

医学研究を目的とした場合を含まないこととした。

また、製薬企業でのアンケートにおいて回答してもらった医薬品の範囲は、医師が実地診療目的で臨床において患者の治療に使用する医薬品であり、当該企業において①製造販売承認を有し、販売中の医薬品、②販売受託医薬品、③国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品、④自社又は情報の共有が可能な関連企業の海外で開発中または市販の医薬品などとした。

D. 研究結果・考察

1. 薬剤部に対する調査

薬剤部については日本病院薬剤師会会員計 1000 施設中 476 施設からアンケート回答が回収された（回収率 47.6%）。

1) 薬剤部の概要

病院の規模別施設数は、大学病院を含む特定機能病院が 68 施設、300 床以上の総合病院が 279 施設、300 床未満の総合病院が 9 施設、専門病院が 86 施設、その他が 28 施設、無回答が 6 施設であった。専門病院は、精神 66 施設、癌 8 施設、小児 3 施設、ハンセン病 2 施設、てんかん・神経内科、呼吸器・アレルギーが各 1 施設、無回答 4 施設であった。その他は、療養型、ケアミックス型などであった。

2) 医薬品の『適応外使用』に関する医師からの相談または取扱い

病院薬剤部で医師から医薬品の『適応外使用』に関する相談を受けた、または取り扱った経験の有無は、476 施設中 424 施設(89.1%) が経験あり、49 施設(10.3%) が経験なしと回答し、無回答は 3 施設 (0.6%) であった (図 1)。約 9 割の施設で『適応外使用』に関する医師からの相談や取り扱った経験があることが分かった。

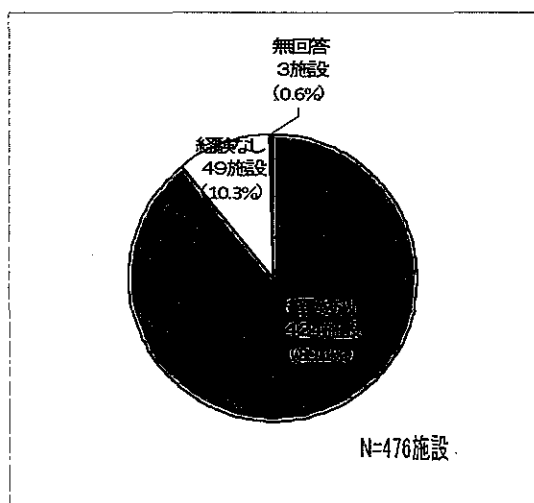


図1 医薬品の『適応外使用』に関する医師からの相談または取り扱った経験

3) 医薬品の『適応外使用』の内容

相談や取扱いの経験がある 424 施設における、『適応外使用』の内容は、「国内販売されている医薬品の承認外の使用」が 397 施設 (93.6%) と最も多く、次に「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」が 316 施設 (74.5%) と多かった。「承認申請中の医薬品の使用」は 81 施設 (19.1%)、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」は 67 施設 (15.8%)、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」は 66 施設 (15.6%)、「その他」は 20 施設 (4.7%) であった (図 2)。その他には、「国内で以前販売されていたが、販売中止となったものの使用」、「国内で販売中止となったが、海外では販売中で輸入して使用」などが含まれていた。

「国内販売されている医薬品の承認外の使用」は、製品としては販売されているが、その製品に効能効果、用法用量、小児などでの特殊な患者群への適応がない場合での使用であり、また「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」は、投与したい経路において使用したい製剤または剤形がないため、薬剤部の製剤室などでその製剤を調製して使用する場合である。これらを回答した施設数が多いことから、実際に患者の治療に必要な製品に適応ない場合や製剤がないものが多く、医師は医薬品の使用において苦勞をしていることが推定された。一方、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」、「承認申請中の医薬品の使用」は、少ないことが明らかとなった。

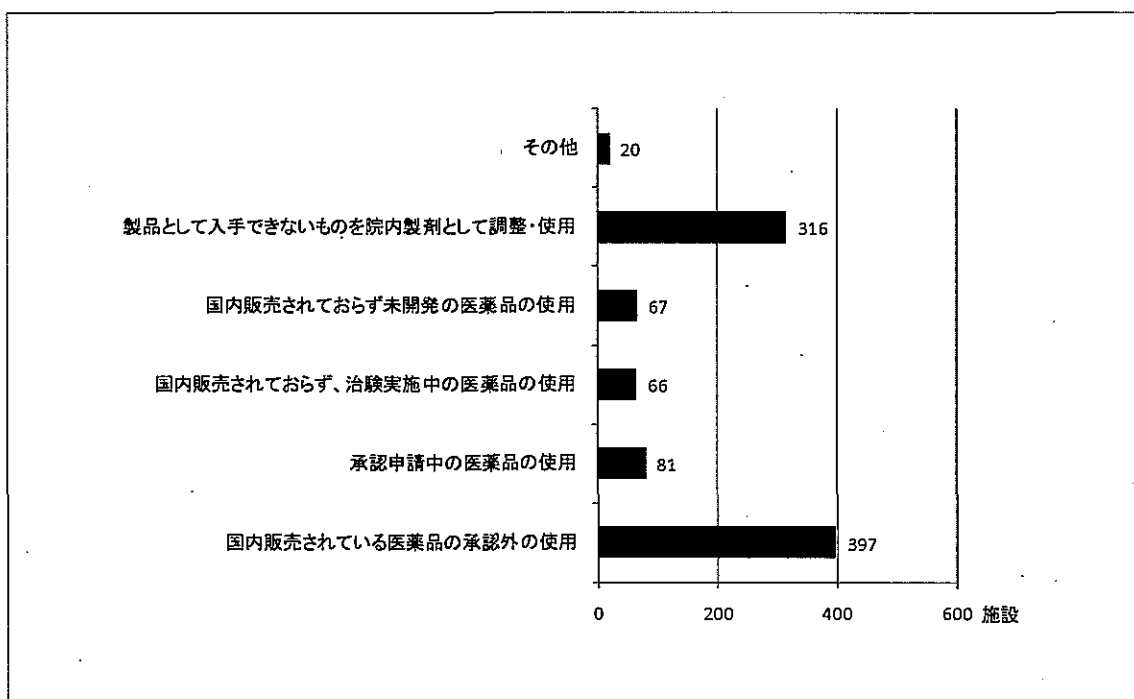


図2 医薬品の『適応外使用』に関する内容別分類(複数回答あり)

4) 医薬品の『適応外使用』情報の入手方法

それぞれの『適応外使用』情報の入手方法（図3）については、「国内販売されている医薬品の承認外の使用」をした 397 施設では、「MR や学術部に問い合わせた」が 245 施設（61.7%）と最も多く、続いて「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手する」が 226 施設（56.9%）、「学会・研究会の発表や講演会からも情報を入手した」が 188 施設（47.3%）、「他の医師から入手した」が 168 施設（42.3%）、「各種ガイドラインから入手した」が 150 施設（37.8%）の順であった。国内販売されている医薬品の場合、その企業の MR からの情報は、薬剤部（薬剤師）にとって比較的アクセスしやすい情報源であることが考えられる。また最新情報が得られる文献検索や学会・研究会の講演会からの情報も利用していることが分かった。しかしながら、最新の情報は、エビデンスとして確立されていない可能性があるため、取扱いを注意しなければならない。

「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」した 316 施設では、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」が 214 施設（67.7%）と多く、「他の薬剤師・他院の薬剤部から入手した」が 180 施設（57.0%）、「学会・研究会の講演会からも情報を入手した」が 142 施設（44.9%）、「他の医師から入手した」が 137 施設（43.4%）の順であった。製品として入手できないものを院内製剤として調製する場合の製剤学的な情報については、薬剤師は自ら検索して、情報を得ていることが多いと推定された。また、他の薬剤部の薬剤師の知識や経験も情報にすることも多かった。

一方、『適応外使用』の経験の中で数が少ない「承認申請中の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」の情報の入手方法については、「承認申請中の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」は、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」や「MR や学術部に問い合わせた」が多かった。また、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」は、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」、「学会・研究会の講演会からも情報を入手した」、「他の医師から入手した」が多かった。このように国内で治験が実施中であつたり、または承認申請中であれば、薬剤部は MR や学術部などの製薬企業の情報も多く利用していることが推定された。現在、日本では製薬企業の適応外使用情報の提供はプロモーション活動につながることから禁止されているが、MR から積極的に情報提供された施設も数的には少ないが存在する事が分かった。

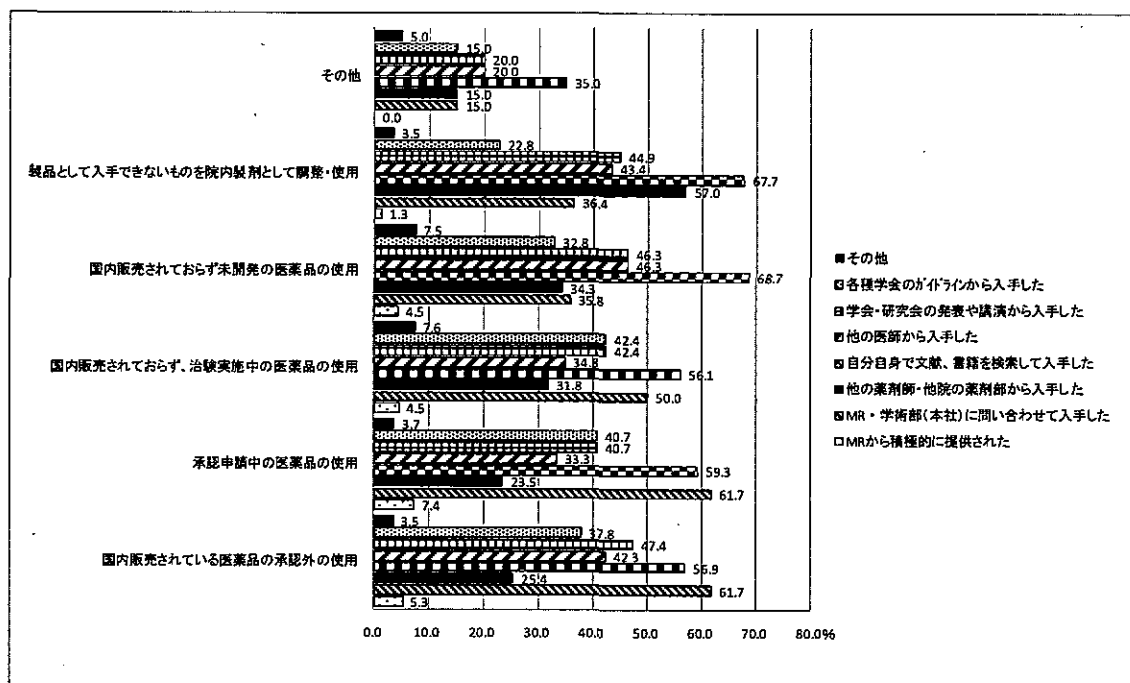


図3 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法(複数回答あり)

医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法別に比較すると、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」が61.0%と最も多く、続いて「MRや学術部に問い合わせた」が49.6%、「学会・研究会の講演会からも情報を入手した」が45.0%、「他の医師から入手した」が41.2%、「他の薬剤師・他院の薬剤部から入手した」が36.6%、「各種ガイドラインから入手した」が32.5%の順であった(図4)。

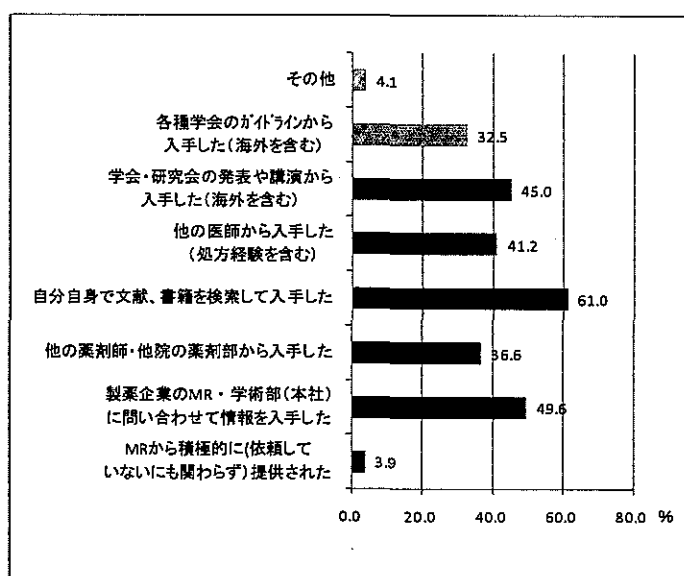


図4 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法

5) 『適応外使用』のための医薬品の入手方法

医師から医薬品の『適応外使用』に関する相談を受けたり、取り扱った経験がある 424 施設での『適応外使用』のための医薬品の入手方法 (図 5) は、「院内採用薬の使用」が 387 施設 (91.3%) と最も多く、続いて「薬剤部で院内製剤として調達」が 257 施設 (60.6%)、医師または患者による個人輸入はそれぞれ 85 施設 (20.0%)、44 施設 (10.4%) であった。製薬企業からの提供は 23 施設 (5.4%) と少なかった。その他は 25 施設 (5.8%) であった。

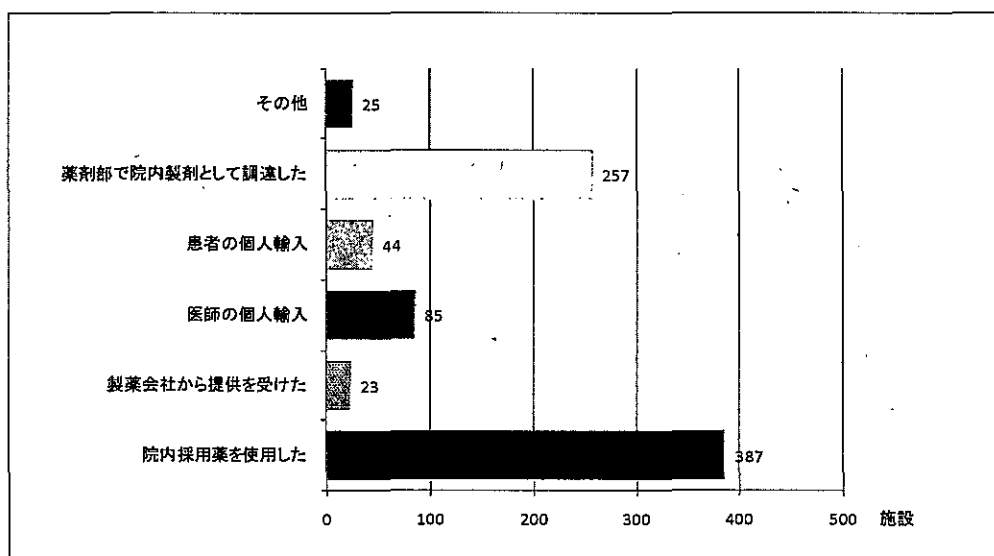


図5 『適応外使用』のための医薬品の入手方法(複数回答あり)

6) 『適応外使用』した医薬品の費用の支払い

医師から医薬品の『適応外使用』に関する相談を受けたり、取り扱った経験がある 424 施設での『適応外使用』した医薬品の費用の支払い (図 6) に関しては、「保険診療として対応した」が 272 施設 (64.2%)、「病院の負担」が 269 施設 (63.4%) とほぼ同じ施設数であり、次に「患者の自己負担とした」が 151 施設 (35.6%) であった。また、「講座 (または診療科) の研究費で支払った」が 79 施設 (18.6%) であり、「製薬会社から無料で提供された」が 19 施設 (4.5%) であった。その他が 20 施設 (4.7%) であった。この様に、医薬品を『適応外使用』で用いた際の医薬品費の支払いは保険から、または病院負担が多いことが明らかとなった。その他に Diagnosis Procedure Combination (DPC) として対応したとの回答もあったことから、保険診療の中には DPC として対応も含まれている可能性が推定される。

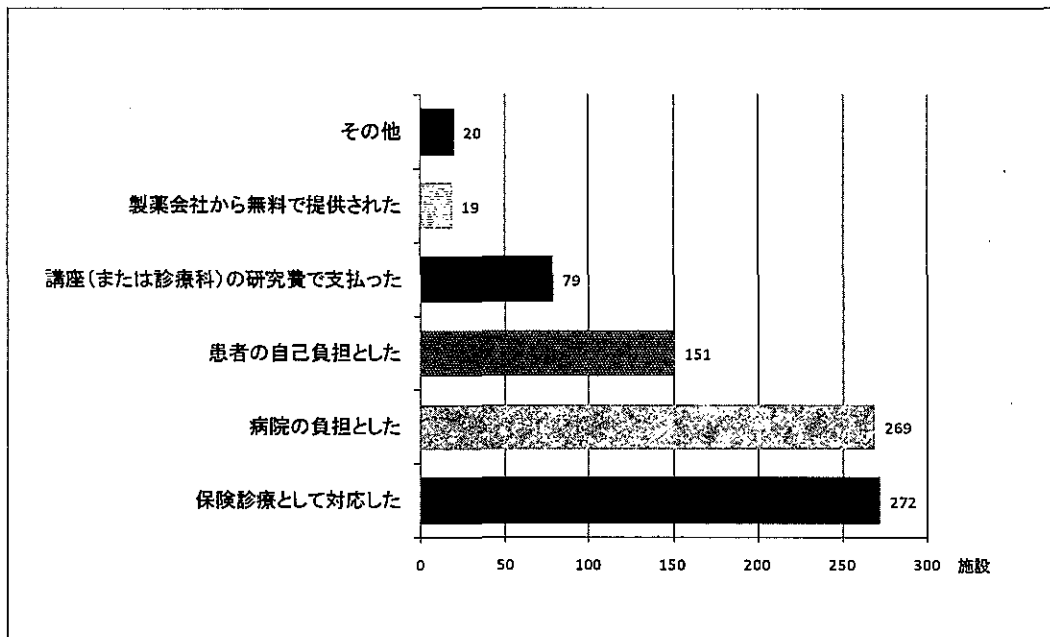


図6 『適応外使用』医薬品の費用の支払い方法(複数回答あり)

7) 製薬企業からの『適応外使用』情報に関わる資料の提供と媒体

適応外使用に関わる情報で医療機関(医療従事者)が依頼していないにも関わらず、製薬企業側から資料の提供を受けた経験の有無については、476施設中提供を受けたことがある施設が34施設(7.1%)、ない施設が437施設(91.8%)、無回答が5施設(1.1%)であった(図7)。製薬企業が、自ら積極的に『適応外使用』情報に関わる資料の提供を行った施設が7%と極めて少ないとはいえ、皆無ではなかった。

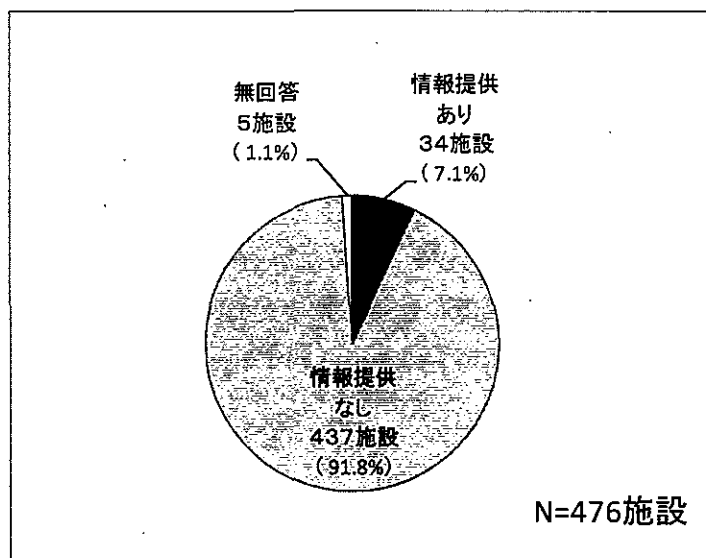


図7 製薬企業からの『適応外使用』情報に関わる資料の提供

また、提供を受けた 34 施設の内訳は、総合病院が 13 施設 (38.3%)、専門病院が 12 施設 (35.3%)、特定機能病院が 6 施設 (17.6%)、その他が 3 施設 (8.8%) であった (図 8)。この中で専門病院の占める割合が高かったが、これらはすべて精神科の施設であった。適応外使用の内容も効能効果に関するものであり、多様で複雑な精神科疾患の治療に医師が適応症の点で苦慮していることが考えられた。そのため、製薬企業側からの『適応外使用』情報に関わる資料の提供が精神科で多いことが推定された。

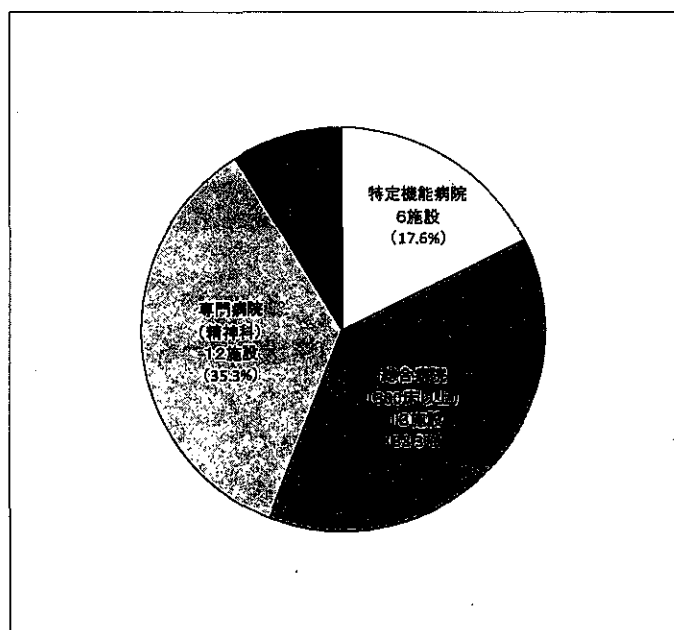


図8 製薬企業からの『適応外使用』情報に関わる資料の提供-34 施設の内訳

また、34 施設中で、当該資料の保管について確認した結果、保管していたのは 1 施設でのみであり、30 施設は保管していなかった。無回答は 1 施設であった。その保管していた資料は、製品情報概要であり、適応症に関する内容であった。資料を保管していなかった 30 施設について、当該資料の媒体を質問したところ、学術雑誌の論文が 19 施設 (63.3%)、学会発表資料 (要旨含む) が 15 施設 (50.0%)、商業雑誌の論文が 7 施設 (23.3%)、製薬企業の作成した広報誌等が 7 施設 (23.3%)、製薬企業の作成した広報誌等以外の媒体 (新聞等) に掲載された記事 (対談記事等) が 3 施設 (10.0%)、その他が 1 施設 (3.3%) であった (図 9)。学術雑誌の論文は、これらの中ではエビデンスレベルが最も高く、信頼できるものと考えられるが、製薬企業からの情報は、自社に有利な結果に偏る傾向もあると推測され、注意する必要があると考える。また、商業雑誌の論文、製薬企業の作成した広報誌等、製薬企業の作成した広報誌等以外の媒体 (新聞等) に掲載された記事 (対談記事等) での情報はエビデンスレベルおよび利益相反(conflict of interest)の観点から問題があると考えられる。

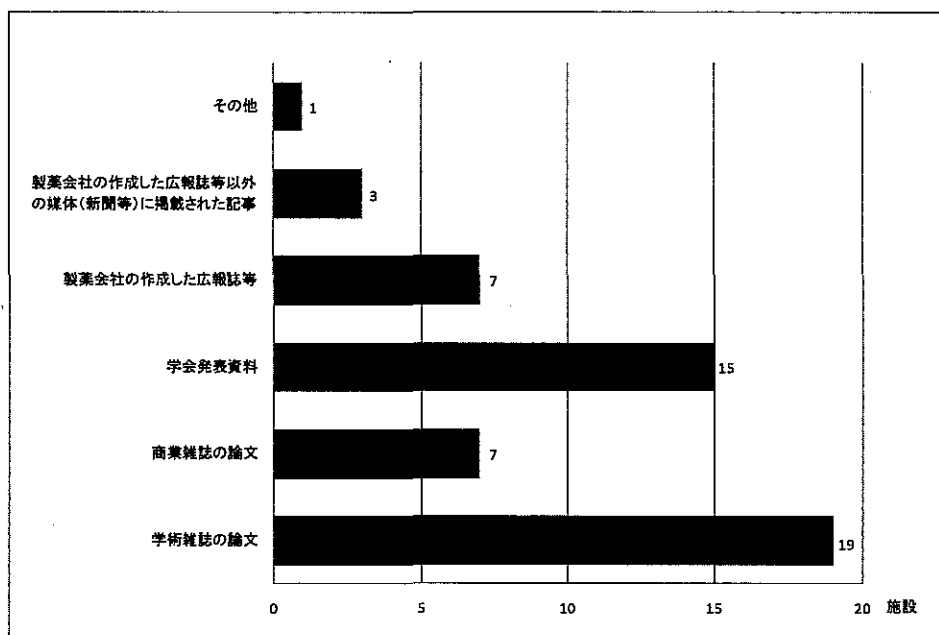


図9 製薬企業から提供された『適応外使用』情報に関わる当該資料の媒体(複数回答あり)

8) 病院内の『適応外使用』に関する規則の有無

病院内の『適応外使用』に関する規則の有無については、476施設中234施設(49.2%)が規則を有しており、230施設(48.3%)で有していなかった。無回答は12施設(2.5%)であった。半数の施設において病院内に『適応外使用』に関する規則を持っていることが明らかとなった(図10)。

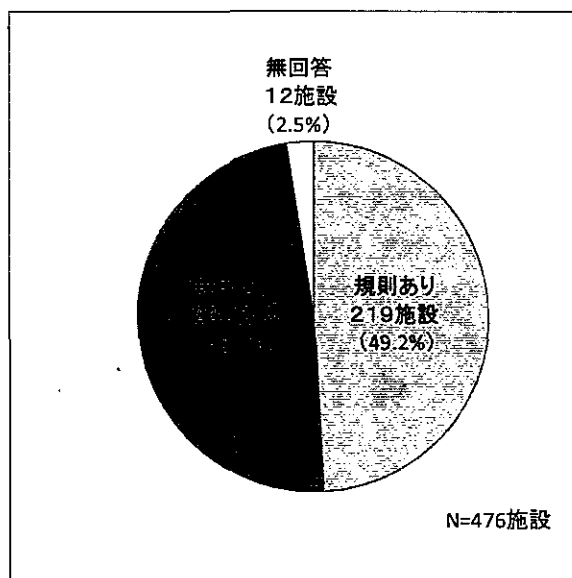


図10 病院内の『適応外使用』に関する規則の有無

病院内の『適応外使用』に関する規則がある 234 施設について、各典型的な事例ごとの病院内の『適応外使用』に関する規則の有無は、下記の通りであった(図 11)。

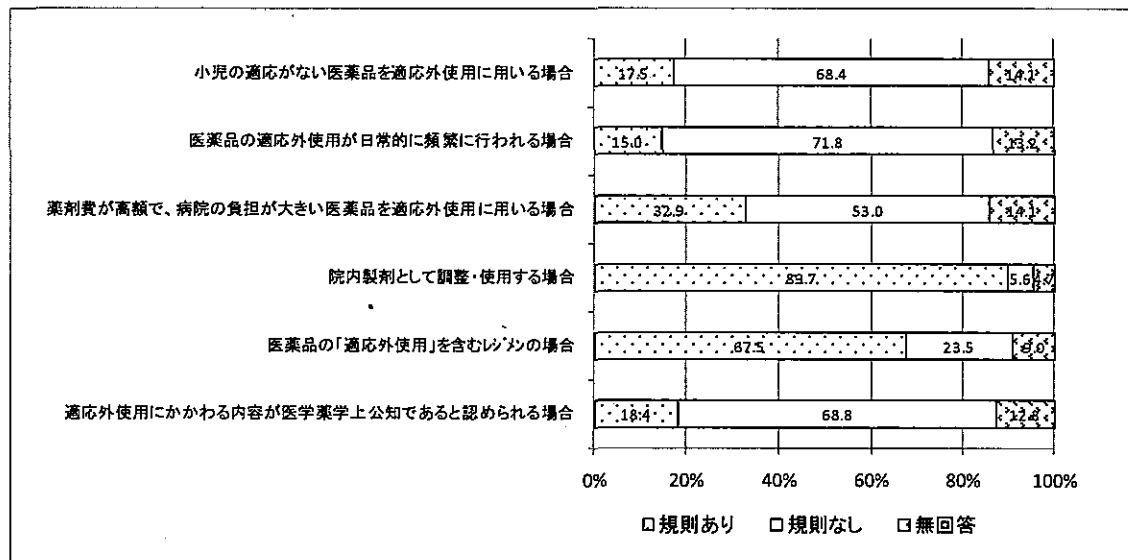


図 11 各典型的な事例の病院内の『適応外使用』に関する規則の有無

- ① 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 潰瘍予防に対するプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の使用、アミノグリコシド系抗生物質の 1 日 1 回投与などのような『適応外使用』に係る内容が医学薬学上公知であると認められる場合の規則の有無については、234 施設中 43 施設 (18.4%) で規則があり、161 施設 (68.8%) ではなかった。無回答は、30 施設 (12.8%) であった。その他として、学会等のコンセンサスに従い柔軟に対応する、レセプトに使用理由を記載している、特に公知されるものは決まりがない、文献を提出して病院 (院長) の決断を待つ、などの記載もあった。このように『適応外使用』に係る内容が医学薬学上公知であると認められる場合には、規則がない施設が多いことが明らかとなった。
- ② 『適応外使用』を含む抗がん剤のレジメンの場合の規則の有無については、234 施設中 158 施設 (67.5%) が規則あり、55 施設 (23.5%) が規則なしであり、無回答は、21 施設 (9.0%) であった。抗がん剤などのレジメンについては、院内レジメン委員会にエビデンスに関する資料を添付して審査し、レジメンとして承認し、患者ごとの申請は行わないなどのレジメンの承認の規則がある施設が多かった。
- ③ 院内製剤として調製・使用する場合の規則の有無については、234 施設中 210 施設 (89.7%) が規則あり、13 施設 (5.6%) が規則なし、無回答は 11 施設 (4.7%) であった。院内製剤として調製・使用する場合は、ほとんどの施設で倫理委員会などにより審査をされるが多かった。
- ④ 薬剤費が高額で、病院の負担が大きい医薬品を『適応外使用』に用いる場合の規則の

有無については、234 施設中 77 施設 (32.9%) が規則あり、124 施設 (53.0%) が規則なし、無回答は 33 施設 (14.1%) であった。薬剤費が高額で、病院の負担が大きい医薬品を『適応外使用』に用いる場合は、適応外使用申請書を提出し、病院長が許可するなどの規則を有する施設があった。

- ⑤ 『適応外使用』が日常的に頻繁に行われる医薬品の場合の規則の有無については、234 施設中 35 施設 (15.0%) が規則あり、168 施設 (71.8%) が規則なし、無回答は 31 施設 (13.2%) であった。日常的な適応外使用には規則がない施設がほとんどであったが、規則がある場合は申請書を年 1 回提出する、患者を限定しない適応外使用申請書を提出し薬事委員会で検討後、病院長が許可するなどの施設があった。
- ⑥ 小児の適応がない医薬品を『適応外使用』で用いる場合の規則の有無については、234 施設中 41 施設 (17.5%) が規則あり、160 施設 (68.4%) が規則なし、無回答は 33 施設 (14.1%) であった。小児の適応がない医薬品を『適応外使用』に用いる場合についても規則のない施設が約 7 割と多く、小児は適応外という意識が少ないことが推定されたが、規則がある場合は、医薬品ごとに薬事委員会で審議する、患者限定薬として、薬事委員会で審議するケースがあるなどの記載もあった。

9) 病院内の委員会などに申請する際に必要な条件

薬事委員会または倫理審査委員会などの病院内の委員会への申請に必要な条件については、病院内の『適応外使用』に関する規則がある 234 施設のうち、「根拠となる論文の添付」が 211 施設 (90.2%)、「使用計画書 (対象疾患名、用法用量、もしくはレジメン等を記載したもの) の添付」が 203 施設 (86.8%)、「『適応外使用』の同意・説明文書の添付」が 144 施設 (61.5%)、「使用後の有効性や安全性の報告」が 101 施設 (43.2%)、その他が 11 施設 (4.7%) であった (図 12)。

「根拠となる論文の添付」、「使用計画書 (対象疾患名、用法用量、もしくはレジメン等を記載したもの) の添付」、「『適応外使用』の同意・説明文書の添付」は薬事委員会または倫理審査委員会において欠くことのできない情報である。また、「使用後の有効性や安全性の報告」については、約 4 割の施設でしかフォローアップされていなかった。

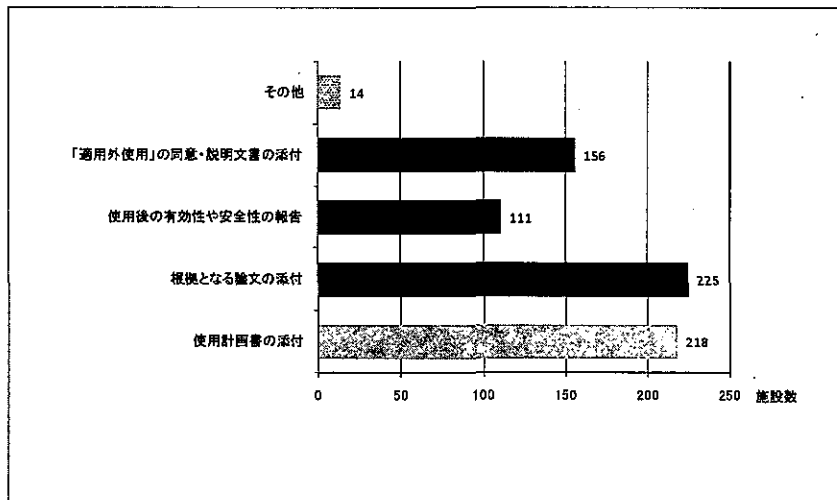


図 12 病院内の委員会などに申請する際に必要な条件(複数回答あり)

10) 『適応外使用』による副作用等の健康被害の発生時の損害賠償や損失補償

回答のあった 291 施設中『適応外使用』により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償や損失補償があった場合の責任の所在は、「病院が責任をもつ」が 191 施設(65.6%)と最も多く、続いて「処方した医師が責任をもつ」が 90 施設(30.9%)であり、「院内の委員会に申請した医師が責任をもつ」が 27 施設 (9.3%)、『適応外使用』情報を提供した製薬会社が責任をもつ」が 3 施設(1.0%)、「院内製剤を調製した薬剤師が責任をもつ」が 3 施設(1.0%)、「その他」が 68 施設 (23.4%) であった (図 13)。

「病院が責任をもつ」の回答が圧倒的に多かったことは、薬剤部としては『適応外使用』という国が承認していない使い方により発生した健康被害の損害賠償や損失補償は病院の責任が大きいものと考えていることが推定された。

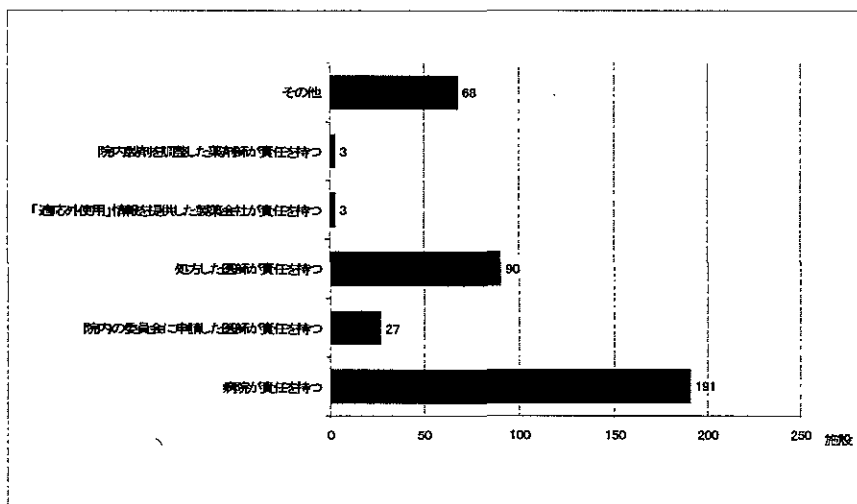


図 13 『適応外使用』による副作用等の健康被害の発生時の責任の所在 (複数回答あり)

1.1) 『適応外使用』情報の提供結果の追跡調査

提供した『適応外使用』情報に基づき使用された結果（効果や副作用）を追跡調査しているかについては、476 施設中 62 施設(13.0%)が追跡調査をしており、291 施設(61.1%)が追跡調査しておらず、78 施設(16.4%)が内容により追跡調査を行っていた。また、1 施設(0.2%)が追跡調査していないと内容により追跡調査を行うの両方を回答しており、44 施設(9.2%)が無回答であった。6 割の施設で提供した『適応外使用』情報に基づく使用結果を追跡していないことが明らかとなった(図 14)。

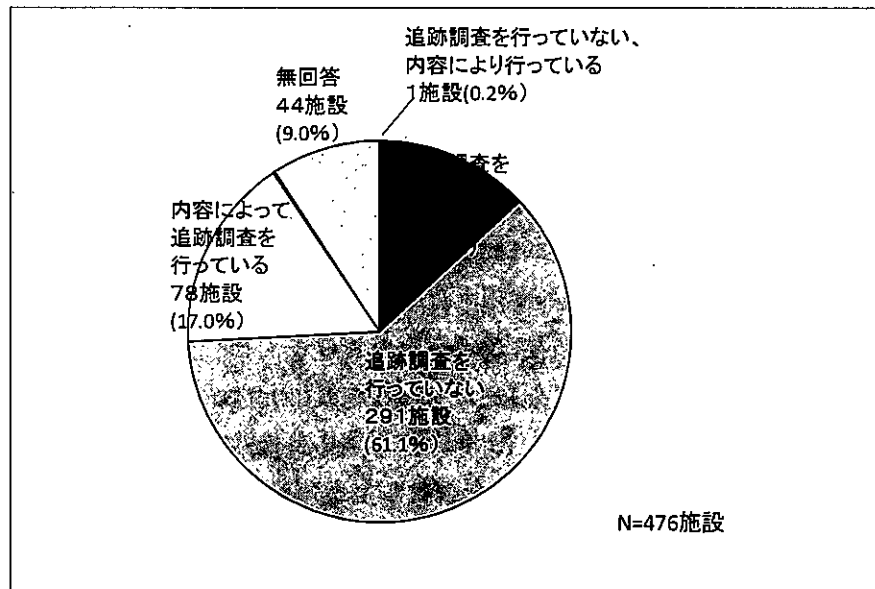


図 14 『適応外使用』情報の提供結果に関する追跡調査

2. 医師に対する調査

医師についてはアンケート用紙を配布した 1000 施設中 440 施設に勤務している医師 2731 人からアンケートの回答が得られた（回収率 27.3%）。

1) 医師の概要

アンケート回答医師の専門領域については、複数回答で集計したものであるが、幅広い専門科からなり、その中でも精神神経科が 342 人、内科一般が 285 人、小児科が 195 人と多く集計された。本結果は医師の担当診療科の種類が多様なアンケート回答からのデータであることを考慮し、解釈すべきである（図 15）。

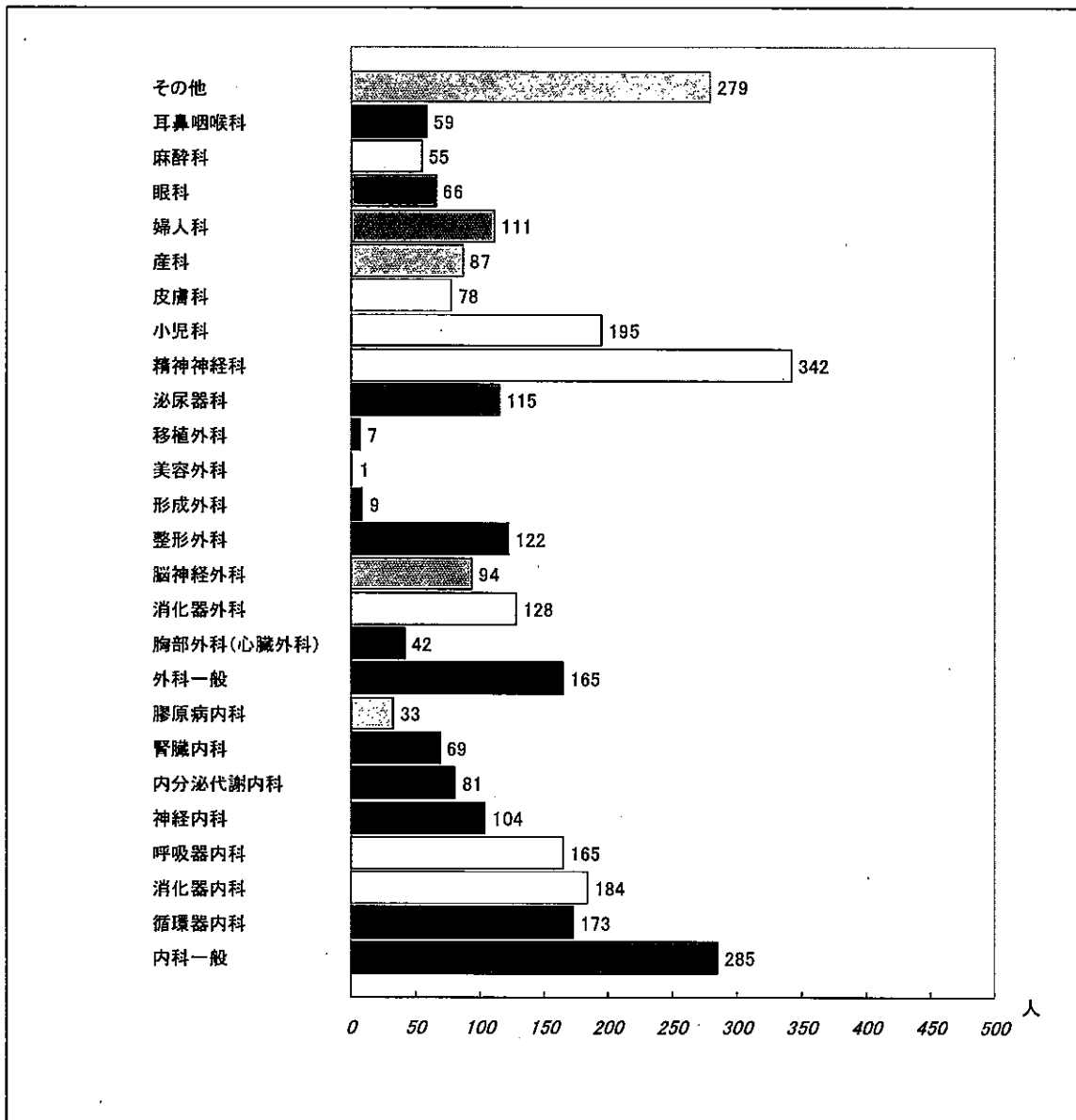


図 15 アンケート回答医師の専門領域(複数回答あり)

2) 医師の医薬品の『適応外使用』に対する考え方

医師の医薬品の『適応外使用』に対する考え方は、回答した医師 2731 人中、「患者に利益をもたらすと考えられる場合は、使用しても良い」が 2150 人 (78.7%) と最も多く、「学术论文、学会発表等でエビデンスが示されていれば、使用しても良い」が 1661 人 (60.8%)、「患者に使用できる薬がなければ行っても良い (当然のこと)」が 854 人 (31.3%)、「海外ですでに臨床使用されていれば、行っても良い」が 623 人 (22.8%) の順であった。その他は 91 人 (3.3%) であった (図 17)。「絶対行ってはいけない」と考えている医師は 92 人 (3.4%) と少なく、これらの結果から、医師は適応外使用が患者にもたらす利益を最優先に考えており、また、学术论文、学会発表等の信頼性の高いエビデンスを重要視していることが推定された(図 16)。

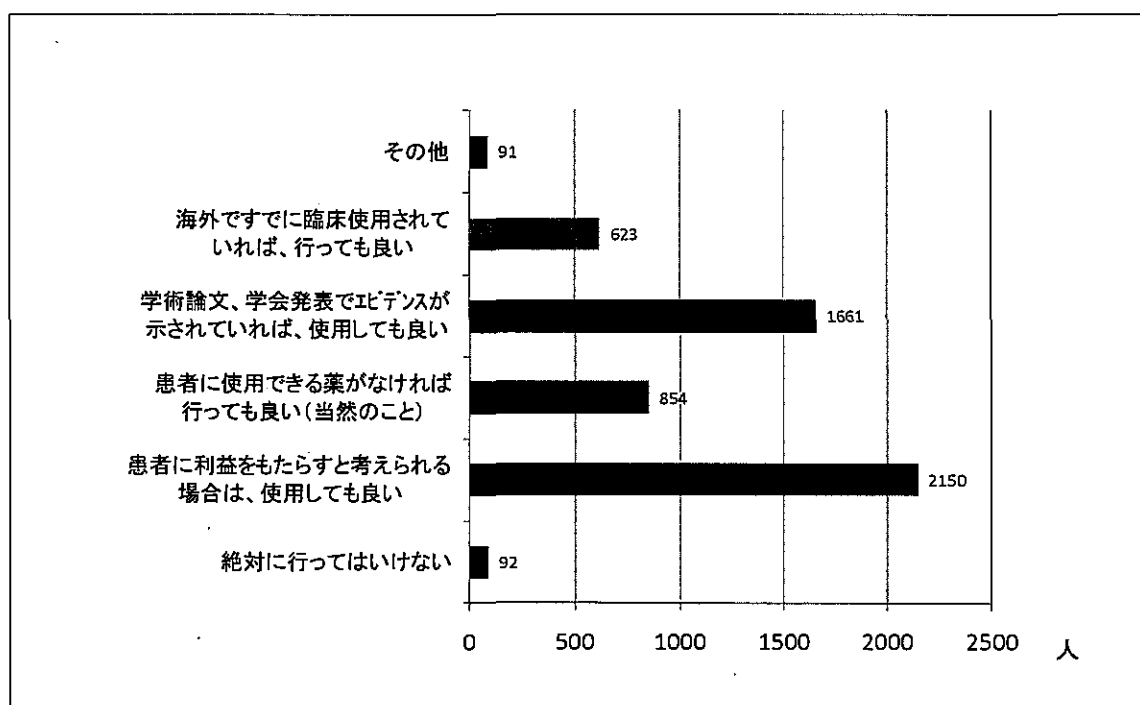


図 16 医師の医薬品の『適応外使用』に対する考え方(複数回答あり)

3) 日常診療での医師の医薬品の『適応外使用』の経験

日常診療での医師の医薬品の『適応外使用』の経験に関しては、2206 人 (80.8%) が経験あり、485 人 (17.8%) が経験なしと回答した。無回答が 40 人 (1.5%) であった (図 17)。今回調査した医師の担当診療科の割合にはばらつきがあるが、本調査対象とした医師の 8 割において、医薬品の『適応外使用』の経験があった。

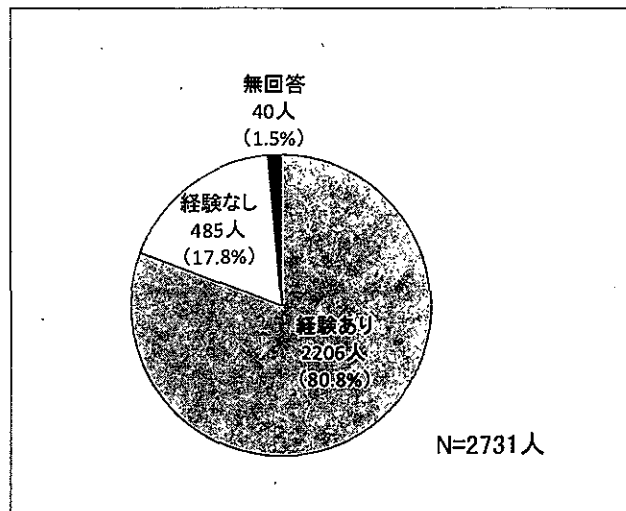


図 17 日常診療での医師の医薬品の『適応外使用』の経験の有無

4) 医薬品の『適応外使用』の内容

日常診療で医薬品の『適応外使用』の経験があると回答した医師 2206 人について、『適応外使用』の内容は、「国内販売されている医薬品の承認外の使用」が 2140 人 (97.0%) と最も多く (図 18)、次に「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」が 338 人 (15.3%)、「承認申請中の医薬品の使用」が 222 人 (10.1%)、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」が 146 人 (6.6%)、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」が 72 人 (3.3%)、「その他」が 48 人 (2.2%) の順であった。日常診療で医薬品の『適応外使用』の経験に関しては、圧倒的に国内販売されている医薬品の承認外での使用であった。

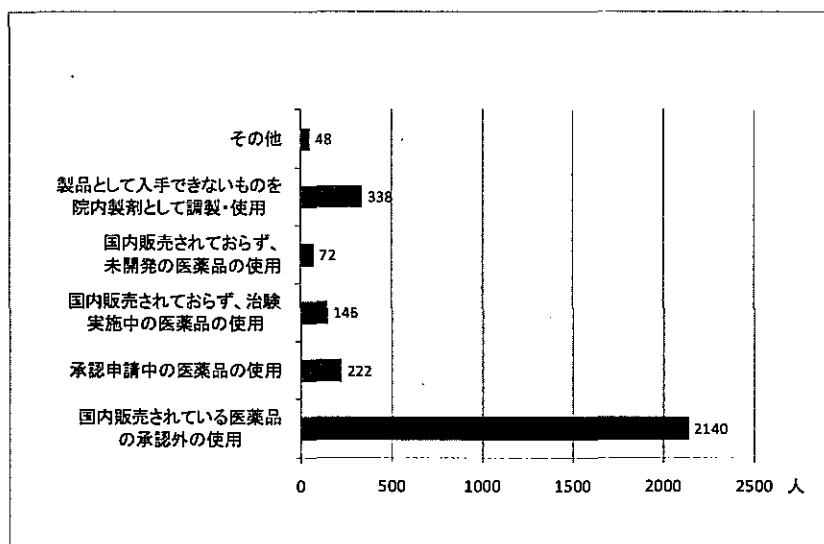


図 18 医薬品の『適応外使用』の内容(複数回答あり)

5) 『適応外使用』のための医薬品の入手方法

医薬品の『適応外使用』の経験がある 2206 人の医師の『適応外使用』のための医薬品の入手方法 (図 19) は、「院内採用薬の使用」が 2022 人 (91.7%) と最も多かった。「薬剤部で院内製剤として調達した」が 311 人 (14.7%)、医師または患者による個人輸入がそれぞれ 125 人 (5.7%)、77 人 (3.5%)、「製薬企業からの提供」が 72 人 (3.3%)、「その他」が 88 人 (4.0%) であった。

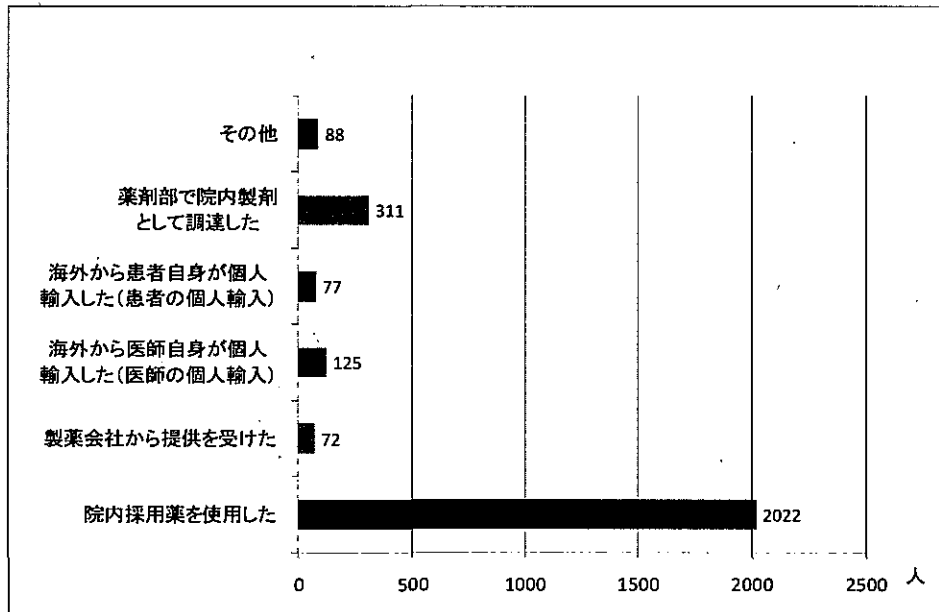


図 19 医師の『適応外使用』のための医薬品の入手方法(複数回答あり)

6) 『適応外使用』医薬品の費用の支払い

『適応外使用』した医薬品の費用の支払い (図 20) に関しては、「病院の負担」が 482 人 (21.8%)、「患者の自己負担とした」が 297 人 (13.5%) であったのに対して、「保険診療として対応した」は 1816 人 (82.3%) と圧倒的に多かった。なお、少ないながら「講座 (または診療科) の研究費で支払った」が 133 人 (6.0%)、「製薬会社から無料で提供された」が 53 人 (2.4%) あった。先の薬剤部での調査では、「保険診療として対応した」と「病院の負担」がほぼ同じ割合で合ったのに対して、医師の調査では「保険診療として対応した」が圧倒的に多く、薬剤部と医師の調査結果に差異が認められた。医師の調査結果は保険病名の存在を推測させるものであった。

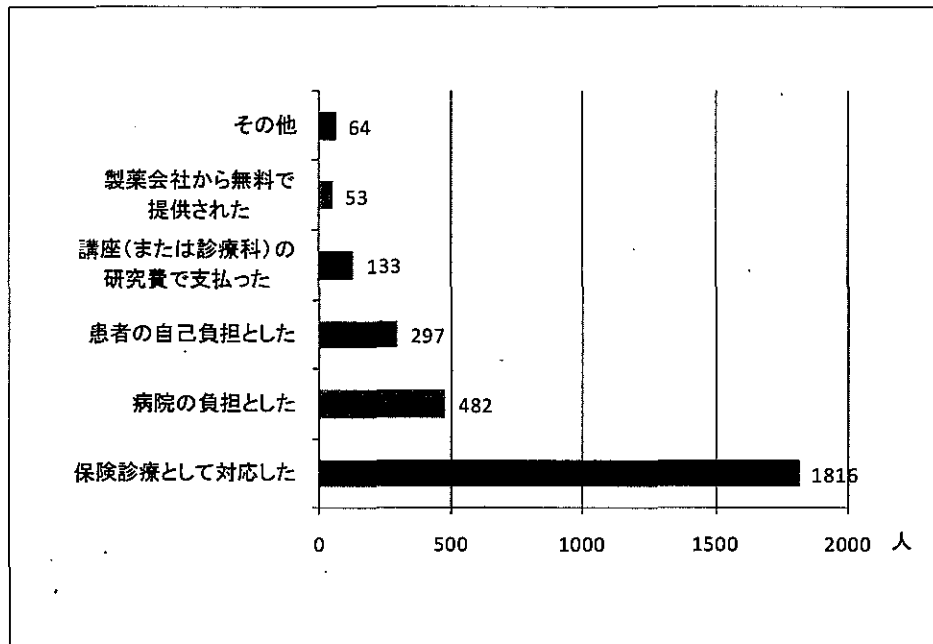


図 20 『適応外使用』の医薬品の費用の支払い方法(複数回答あり)

7) 医薬品の『適応外使用』情報(エビデンス)の入手方法

医薬品の『適応外使用』の経験がある 2206 人の医師の『適応外使用』情報の入手方法(図 21)は、「自分自身で文献、書籍と検索して情報を入手した」が 1582 人(71.7%)と最も多く、次に「学会・研究会の発表や講演会から情報を入手した」が 1454 人(65.9%)、「他の医師から情報を入手した(先輩や同僚医師の処方経験などを含む)」が 1050 人(47.6%)、「各種ガイドラインから入手した」が 744 人(33.7%)、「製薬企業の MR や学術部に問い合わせた」が 270 人(12.2%)、「薬剤部(薬剤師)から入手した」が 161 人(7.3%)の順であった。また、「製薬企業の MR から積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された」が 135 人(6.1%)であった。「その他」が 744 人(33.7%)であった。医師の場合、自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手したり、学会・研究会の発表や講演会の利用が非常に多く、また他の医師からの情報の入手がよくおこなわれていた。一方、製薬企業や薬剤部への問い合わせが予想外に少なかった。また、6.1%と少ないながらも、製薬企業の MR から積極的に情報提供されることもあった。この値は、先の薬剤部による調査結果(7.1%)とほぼ同じ割合であった。

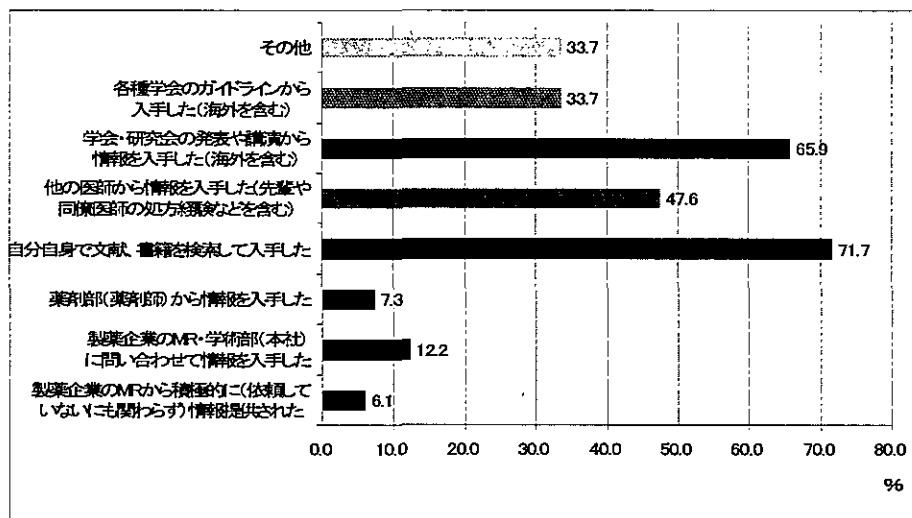


図 21 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法(複数回答あり)

さらに「製薬企業のMRから積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された」135人について、資料の媒体の種類は、医師の記憶の範囲であるが「学術雑誌の論文」が113人(83.7%)と最も多く、「学会発表資料(要旨含む)」が74人(54.8%)、「製薬企業の作成した広報誌等」が43人(31.9%)、「商業雑誌の論文」が35人(25.9%)、「製薬企業の作成した広報誌等以外の媒体(新聞等)に掲載された記事(対談記事等)」が8人(5.9%)の順であった。「その他」が4人(3.0%)であった(図22)。製薬企業のMRから医師に提供される適応外使用に関する情報源としては主に「学術雑誌の論文」が利用されていた。学術雑誌の論文は、これらの中ではエビデンスレベルが最も高く、信頼できるものと考えられるが、製薬企業からの情報は、自社に有利な結果に偏る傾向もあると推測され、注意する必要があると考える。また、商業雑誌の論文、製薬企業の作成した広報誌等、製薬企業の作成した広報誌等以外の媒体(新聞等)に掲載された記事(対談記事等)での情報はエビデンスレベルおよび利益相反(conflict of interest)の観点から問題があると考えられる。

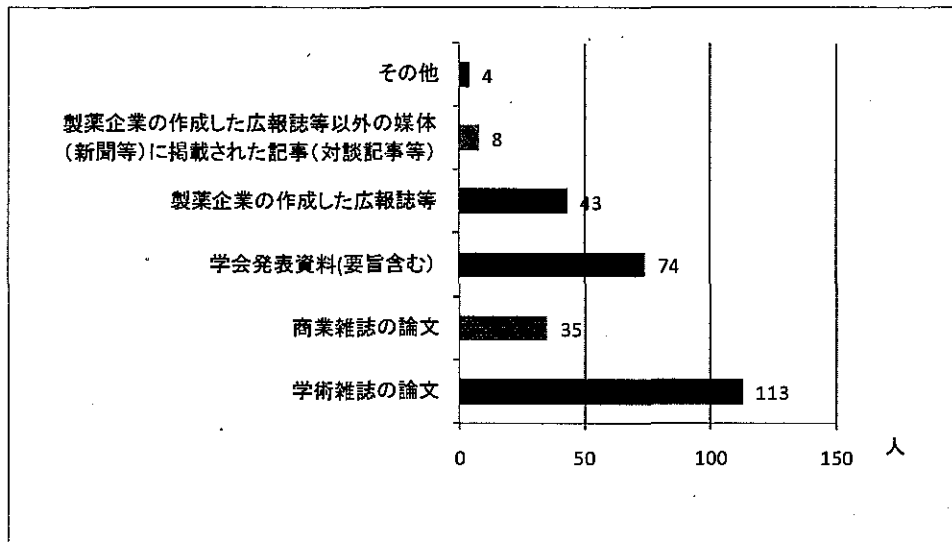


図 22 製薬企業の MR から積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された 135 人における資料の媒体の種類(複数回答あり)

8) 病院内の『適応外使用』に関する規則の有無

病院内の『適応外使用』に関する規則の有無については、医師 2731 人の回答では、477 人 (17.5%) が規則あり、981 人 (35.9%) が規則なしと回答した。わからないとの回答は、1220 人 (44.7%)、無回答は、53 人 (1.9%) であった (図 23)。先の薬剤部での調査では、49.2%の施設で規則を有しており、48.3%の施設で規則を有していないとの回答であった。各施設での『適応外使用』に関する規則の有無について、医師の調査結果と薬剤部の調査結果が大きく異なることから、多くの医師が自施設の医薬品の適応外使用をする際の規則や手続きなどを知らず、医師の適応外使用の規則に対する認識が薄いことが推定された。

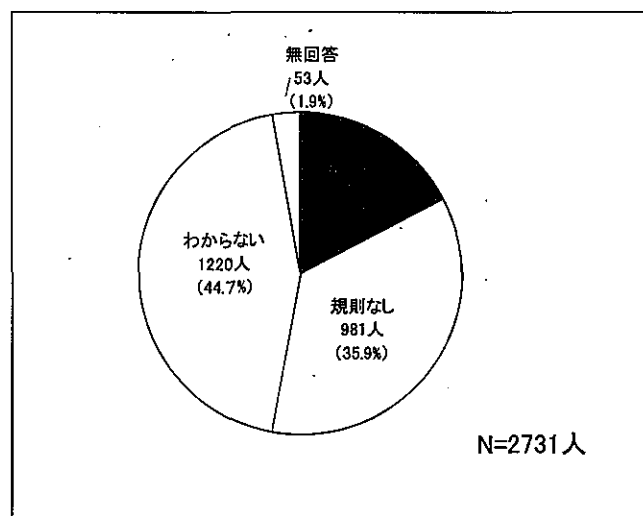


図 23 病院内の『適応外使用』に関する規則の有無

9) 『適応外使用』による副作用等の健康被害の発生時の、損害賠償や損失補償

回答のあった2148人中『適応外使用』により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償や損失補償があった場合の責任の所在は、「処方した医師が責任をもつ」が736人(34.3%)、「病院が責任をもつ」が674人(31.4%)、「院内の委員会に申請した医師が責任をもつ」が45人(2.1%)、『適応外使用』情報を提供した製薬会社が責任をもつが45人(2.1%)、「院内製剤を調製した薬剤師が責任をもつ」が5人(0.2%)、「その他」が495人(23.0%)であった(図24)。先の薬剤部の調査では、「病院が責任をもつ」が「処方医が責任をもつ」が2倍以上の割合が多かったが、この医師の調査では『適応外使用』により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償や損失補償が生じた場合は、処方医と病院の両方で責任をもつと考えていることが推定された。

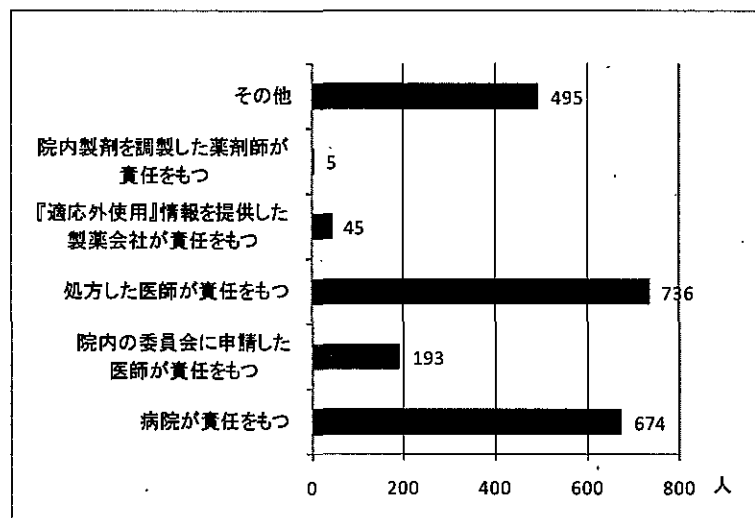


図24 『適応外使用』による副作用等の健康被害の発生時の責任の所在 (複数回答あり)

3. 診療所、クリニックならびに病院勤務医に対する調査

1) アンケート調査

医師 716 人（開業医 376 人、勤務医 340 人）にアンケートが配信された。医師へのアンケート配信数を専門領域別に表 1 に示す。

表1 アンケート配信数

専門領域	開業医	勤務医
一般・総合系	200	200
小児科	45	35
一般外科	38	35
産婦人科	35	35
形成外科	9	-
美容外科	4	-
精神神経科	45	35
小計	376	340
総計		716

2) 医師の概要

アンケートが配信された医師 716 人のうち、435 人から有効回答が得られた（回収率 60.8%）。アンケート回答医師 435 人の主な勤務先は、大学病院 21 人（4.8%）、大学病院以外の病院 188 人（43.2%）、医院・診療所・クリニックが 226 人（52.0%）であった。アンケート回答医師 435 人の施設を病床数で分類すると 0 床が 208 人、20～100 床未満が 41 人、100～200 床未満が 59 人、200～300 床未満が 37 人、300～400 床未満が 32 人、400～800 床未満が 37 人、800 床以上が 21 人であった（表 2）。今回のインターネット調査対象者の中で、300 床未満の施設の医師は全体の 79.3%を占めていた。

表2 専門領域別アンケート回答医師数

主な専門領域	開業医	勤務医
一般・総合系(一般内科、家庭医療、総合診療、地域医療など)	127	110
循環器内科	4	4
消化器内科	5	7
呼吸器内科	1	1
神経内科	1	0
内分泌代謝内科	1	1
腎臓内科	1	0
外科一般	14	20
消化器外科	4	3
形成外科	3	0
泌尿器科	1	1
精神神経科	24	25
小児科	21	17
皮膚科	1	0
産婦人科	16	19
麻酔科	1	0
その他	1	1
小計	226	209
総計	435	

3) 医師の医薬品の『適応外使用』に対する知識

医師の『適応外使用』に対する知識を一般的な医薬品 5 剤の使用法に関する質問により確認した。開業医、勤務医のそれぞれの正答率は、「NSAIDs 潰瘍予防に対するプロトンポンプ阻害薬の使用」は 60.2% (開業医)、67.0% (勤務医)、「アミノグリコシド系抗生物質 (アミカシン硫酸塩) の 1 日 1 回点滴投与」は 12.8% (開業医)、14.4% (勤務医)、「レナリドマイド(レブリミド®)の個人輸入による多発性骨髄腫の治療」は 28.8% (開業医)、33.0% (勤務医)、「口内炎に対するムコスタ®錠 (レバミピド) の含嗽剤としての使用」は 59.3% (開業医)、63.6% (勤務医)、「インフリー®カプセル (インドメタシンフェルネシル) の解熱剤としての使用」は 26.1% (開業医)、36.4% (勤務医)であった。また、開業医の 12.8%、勤務医の 12.0%が「特に適応外使用と思うものはない」と回答していた (図 25)。これらは、すべて適応外使用に該当するものであるが、最も正答率が高かった「NSAIDs 潰瘍予防に対するプロトンポンプ阻害薬の使用」の質問でも 7 割弱であり、医師は適応外使用について、必ずしも十分理解しているとは限らないことが推定された。

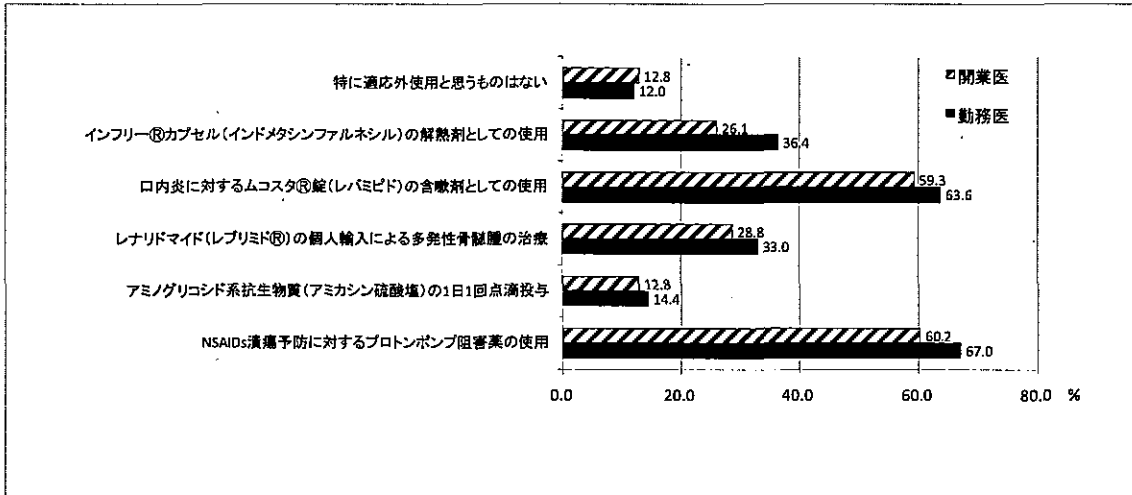


図 25 医師の医薬品の『適応外使用』に対する知識

4) 日常診療での医師の医薬品の『適応外使用』の経験

日常診療での医師の医薬品の『適応外使用』の経験に関しては、開業医 226 人中 167 人 (73.9%)、勤務医 209 人中 176 人 (84.2%) で経験があり、勤務医に比べて、開業医で『適応外使用』の経験は若干少なかった。(図 26)。

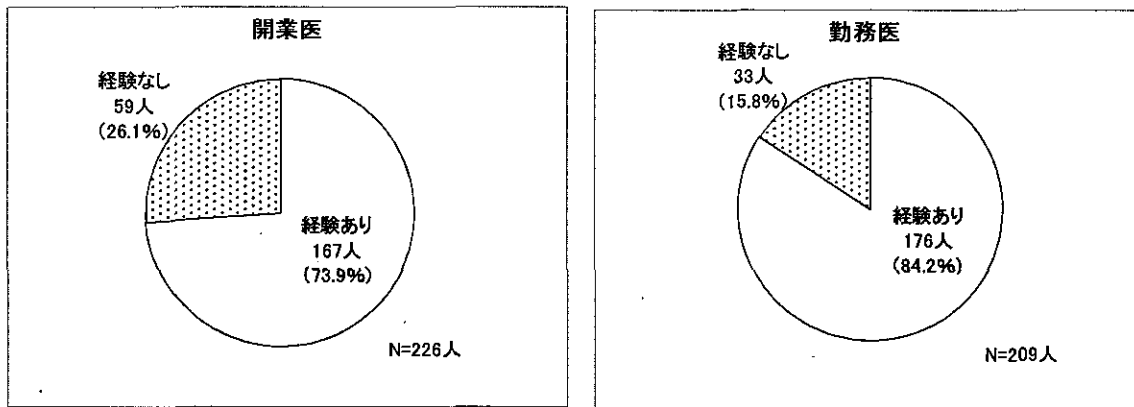


図 26 勤務医と診療所勤務医の適応外使用経験の有無

5) 医薬品の『適応外使用』の内容

日常診療で医薬品の『適応外使用』の経験があると回答した開業医 (167 人)、勤務医 (176 人) それぞれにおける『適応外使用』の内容は、「国内販売されている医薬品の承認外の使用」が 163 人 (97.6%)、169 人 (96.0%) と最も多かった (図 27)。次に「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」が 10 人 (6.0%)、28 人 (15.9%)、「承認申請中の医薬品の使用」が 6 人 (3.6%)、20 人 (11.4%)、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」が 9 人 (5.4%)、12 人 (6.8%)、「国内販売されておらず、未開発の

医薬品の使用」が6人(3.6%)、12人(6.8%)、その他が2人(1.2%)、4人(2.3%)であった。日常診療で医薬品の『適応外使用』の経験に関しては、圧倒的に「国内販売されている医薬品の承認外の使用」であり、これは、先の300床以上の薬剤部でのアンケート結果(93.6%)および医師を対象としたアンケート結果(97.0%)とほぼ同じ結果であった。

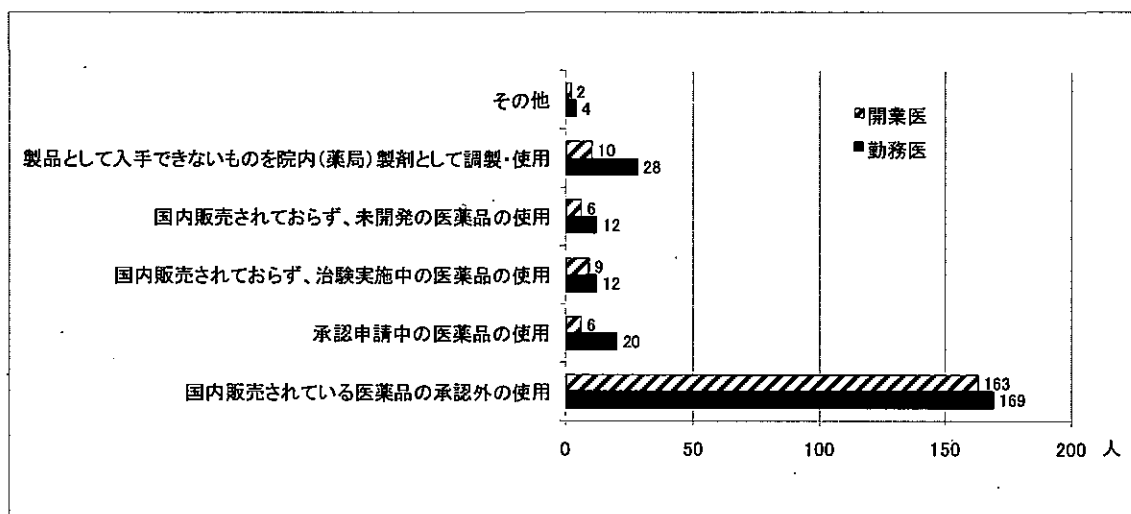


図 27 医薬品の『適応外使用』の内容(複数回答あり)

5) 『適応外使用』のための医薬品の入手方法

医薬品の『適応外使用』の経験がある開業医(167人)、勤務医(176人)それぞれにおける『適応外使用』のための医薬品の入手方法(図 28)は、「院内採用薬の使用」が121人(72.5%)、163人(92.6%)と多く、「薬剤部で院内製剤として調達」が35人(21.0%)、24人(13.6%)、「製薬企業からの提供」が8人(4.8%)、7人(4.0%)、「医師の個人輸入」が2人(1.2%)、4人(2.3%)、「患者の個人輸入」が2人(1.2%)、2人(1.1%)の順であった。その他が11人(6.6%)、2人(1.1%)であった。

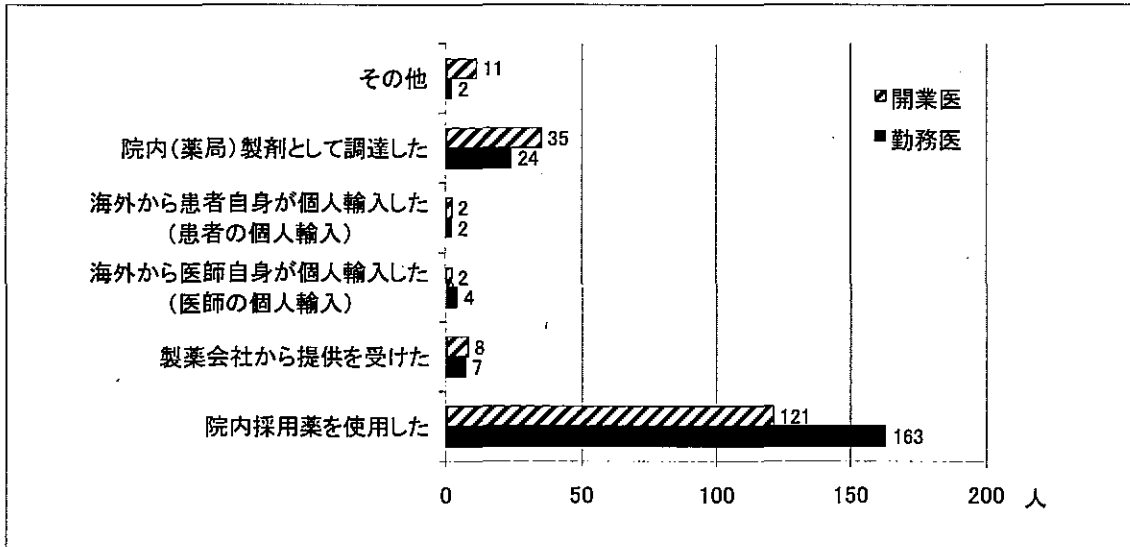


図 28 医師の『適応外使用』のための医薬品の入手方法(複数回答あり)

6) 『適応外使用』医薬品の費用の支払い

『適応外使用』した医薬品の費用の支払い(図 29)に関しては、開業医(167人)、勤務医(176人)のそれぞれにおいて、「保険診療として対応した」が136人(81.4%)、145人(82.4%)と圧倒的に多かった。「病院の負担」が16人(9.6%)、31人(17.6%)、「患者の自己負担とした」が22人(13.2%)、26人(14.8%)、「講座(または診療科)の研究費で支払った」が1人(0.6%)、5人(2.8%)であり、「製薬会社から無料で提供された」が3人(1.8%)、2人(1.1%)であった。その他が2人(1.2%)、2人(1.1%)であった。この様に、「病院の負担」、「患者の自己負担とした」に比べ、「保険診療として対応した」が圧倒的に多く、保険病名の存在を推測させるものであり、先の300床以上の勤務医での調査結果(図 20)と同じ傾向であった。

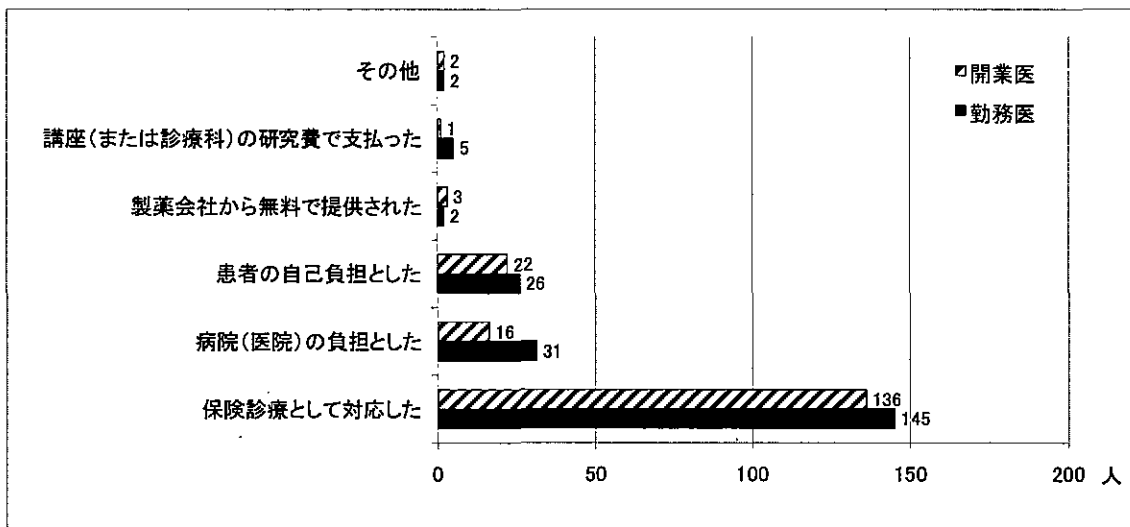


図 29 『適応外使用』の医薬品の費用の支払い方法(複数回答あり)

7) 医薬品の『適応外使用』情報(エビデンス)の入手方法

医師の『適応外使用』情報の入手方法(図 30)は、開業医(167人)、勤務医(176人)それぞれにおいて、「自分自身で文献、書籍と検索して情報を入手した」が75人(44.9%)、89人(50.6%)、「他の医師から情報を入手した(処方経験などを含む)」が76人(45.5%)、86人(48.9%)、「学会・研究会の発表や講演会から情報を入手した」が59人(35.3%)、73人(41.5%)、「各種ガイドラインから入手した」が19人(11.4%)、43人(24.4%)、「製薬企業のMRから積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された」が38人(22.8%)、39人(22.2%)、「製薬企業のMRや学術部(本社)に問い合わせた情報を入手した」が10人(6.0%)、11人(6.3%)、「薬剤部(薬剤師)から情報を入手した」が5人(3.0%)、13人(7.4%)、「都道府県の薬事情報センター(薬剤師)から情報を入手した」が0人(0.0%)、2人(1.1%)であった。「その他」が6人(3.6%)、4人(2.3%)であった。医師の場合、自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手したり、学会・研究会の発表や講演会の利用が非常に多く、また他の医師からの情報の入手がよくおこなわれていることが分かった。一方、製薬企業や薬剤部への問い合わせが意外に少なかった。また、「製薬企業のMRから積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された」が38人(22.8%)、39人(22.2%)であり、この数値は、既出の薬剤部での7.1%および医師での6.1%より高値であった。このように大規模な病院より中小規模の病院や診療所・クリニックの医師に対して、MRが積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供している可能性が考えられたが、提供内容が適応外使用に該当するものかどうかを確認する必要がある。

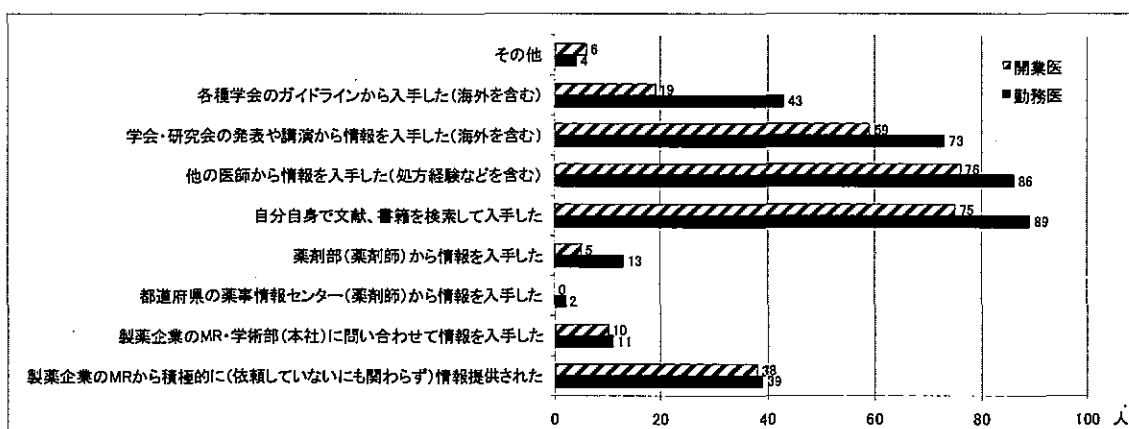


図 30 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法(複数回答あり)

8) 医薬品の『適応外使用』情報(エビデンス)の情報源

さらに「製薬企業のMRから積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された」77人について、医師の記憶の範囲であるが資料の媒体の種類は、開業医、勤務医のそれぞれにおいて、「学術雑誌の論文」が17人(44.7%)、24人(61.5%)と最も多く、「学会発表資料(要旨含む)」が13人(34.2%)、11人(28.2%)、「製薬企業の作成した広報誌等」が14人(36.8%)、11人(28.2%)、「商業雑誌の論文」が8人(21.1%)、5人(12.8%)、「製薬企業の作成した広報誌等以外の媒体(新聞等)に掲載された記事(対談記事等)」が3人(7.9%)、3人(7.7%)、その他が2人(5.3%)、0人(0.0%)であった(図31)。製薬企業のMRからは医師に提供される適応外使用に関する情報源としては主に「学術雑誌の論文」であった。しかしながら、「学会発表資料(要旨含む)」、「製薬企業の作成した広報誌等」も利用されていた。学術雑誌の論文は、これらの中ではエビデンスレベルが最も高く、信頼できるものと考えられるが、製薬企業からの情報は、自社に有利な結果に偏る傾向もあると推測され、注意する必要があると考える。また、製薬企業の作成した広報誌等、商業雑誌の論文、製薬企業の作成した広報誌等以外の媒体(新聞等)に掲載された記事(対談記事等)での情報はエビデンスレベルおよび利益相反(conflict of interest)の観点から問題があると考えられる。

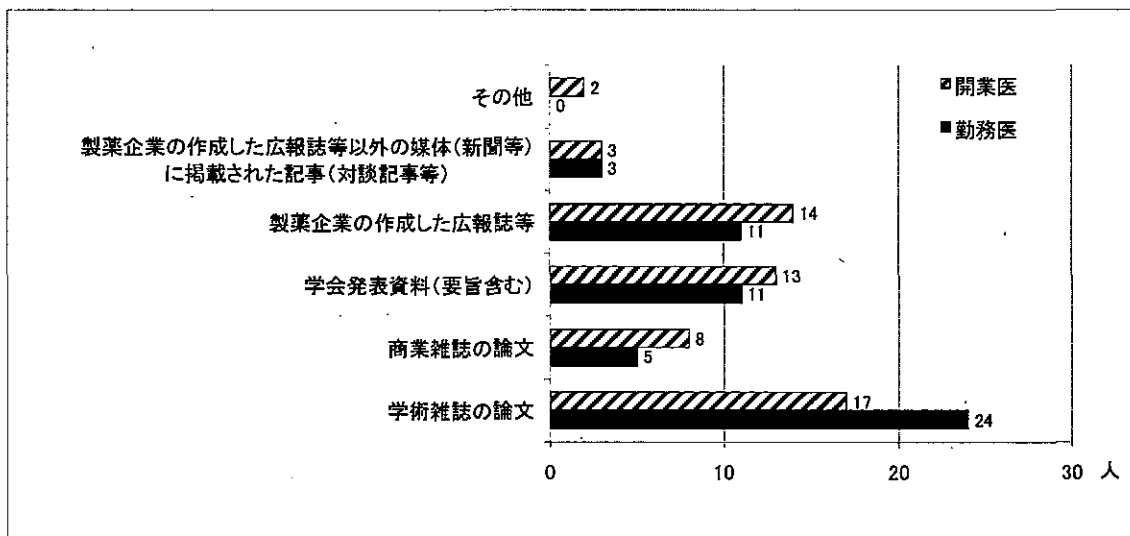


図 31 製薬企業の MR から積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された 77 人における資料の媒体の種類(複数回答あり)

9) 病院内の『適応外使用』に関する規則の有無

病院、診療所・クリニック内の『適応外使用』に関する規則の有無については、開業医 226 人の回答では、「規則あり」が 16 人 (7.1%)、「規則なし」が 177 人 (78.3%)、「わからない」が 33 人 (14.6%) であった。また、勤務医 209 人の回答では、「規則あり」が 28 人 (13.4%)、「規則なし」が 115 人 (55.0%)、「わからない」が 66 人 (31.6%) であった。勤務医は、自施設の『適応外使用』に関する規則の有無を知らない者が多く、認識が薄いことが考えられ、一方、開業医においては、『適応外使用』に関する規則がない施設が多いことが明らかとなった (図 32)。

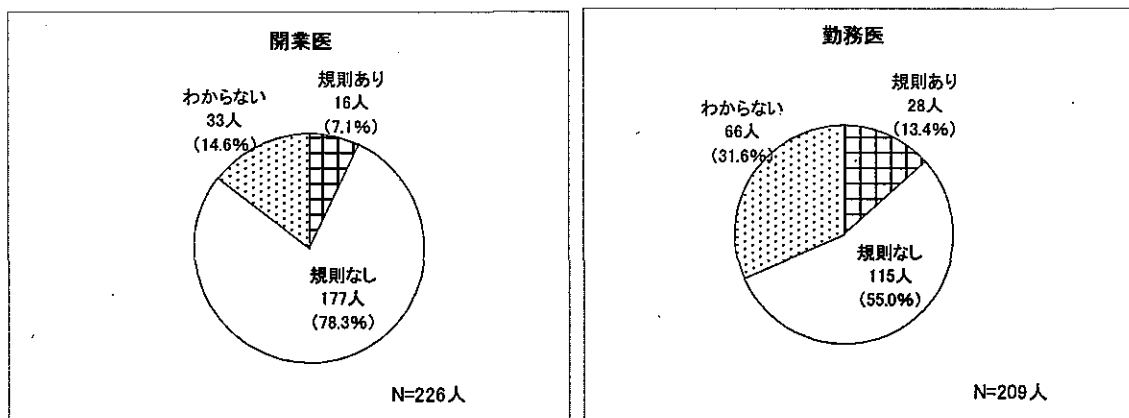


図 32 病院、診療所・クリニック内の『適応外使用』に関する規則の有無

10) 『適応外使用』による副作用等の健康被害の発生時の、損害賠償や損失補償

回答のあった435人（開業医226人、勤務医209人）における『適応外使用』により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償や損失補償があった場合の責任の所在は、開業医、勤務医それぞれにおいて、「処方した医師が責任をもつ」が78人（34.5%）、36人（17.2%）、「病院が責任をもつ」が34人（15.0%）、25人（12.0%）、「院内の委員会に申請した医師が責任をもつ」が1人（0.4%）、5人（2.4%）、『適応外使用』情報を提供した製薬会社が責任をもつ」が4人（1.8%）、0人（0.0%）、「院内製剤を調製した薬剤師が責任をもつ」が2人（0.9%）、0人（0.0%）、「その他」が1人（0.4%）、7人（3.3%）であった(図33)。先の300床以上の病院薬剤部および医師の結果と同様に、『適応外使用』により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償や損失補償が生じた場合は、処方医と病院が責任をもつと考えている人が多いようである。また、処方医が責任をもつとの考えている人の割合は、勤務医より開業医で2倍高く、施設間で差が認められた。

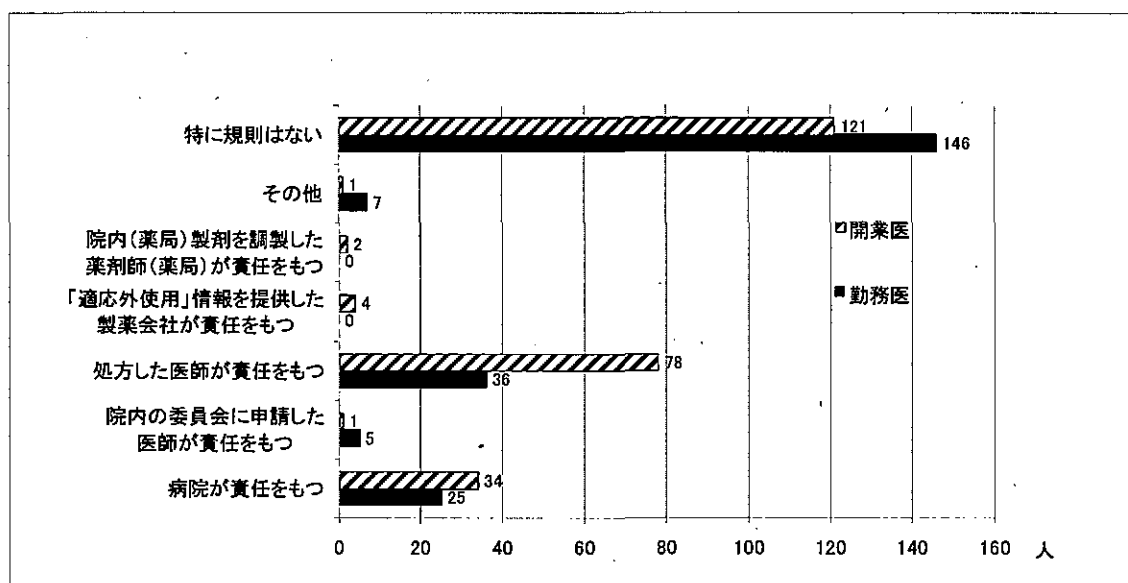


図33 『適応外使用』による副作用等の健康被害の発生時の責任の所在（複数回答あり）

11) 医師の医薬品の『適応外使用』に対する考え方

先の300床以上の医師と同様に、医師の医薬品の『適応外使用』に対する考え方を調査した。医師の医薬品の『適応外使用』に対する考え方は、435人（開業医226人、勤務医209人）において、「患者に利益をもたらすと考えられる場合は、使用しても良い」はそれぞれ172人（76.1%）、161人（77.0%）と最も多かった。次に、学術論文、学会発表等でエビデンスが示されていれば、使用しても良い」が69人（30.5%）、81人（38.8%）、「患者に使用できる薬がなければ行っても良い(当然のこと)」が51人（22.6%）、50人（23.9%）、「海外ですでに臨床使用されていれば、行っても良い」が27人（11.9%）、23人（11.0%）、

「絶対に行ってはいけない」が10人(4.4%)、7人(3.3%)であった。その他が10人(4.4%)、12人(5.7%)であった(図34)。

先の300床以上の医師でのアンケート調査結果と類似の傾向であった。この結果からも、医師は適応外使用が患者にもたらす利益を最優先に考えており、使用の際は学術論文、学会発表等のエビデンスも重視していることが推定された。

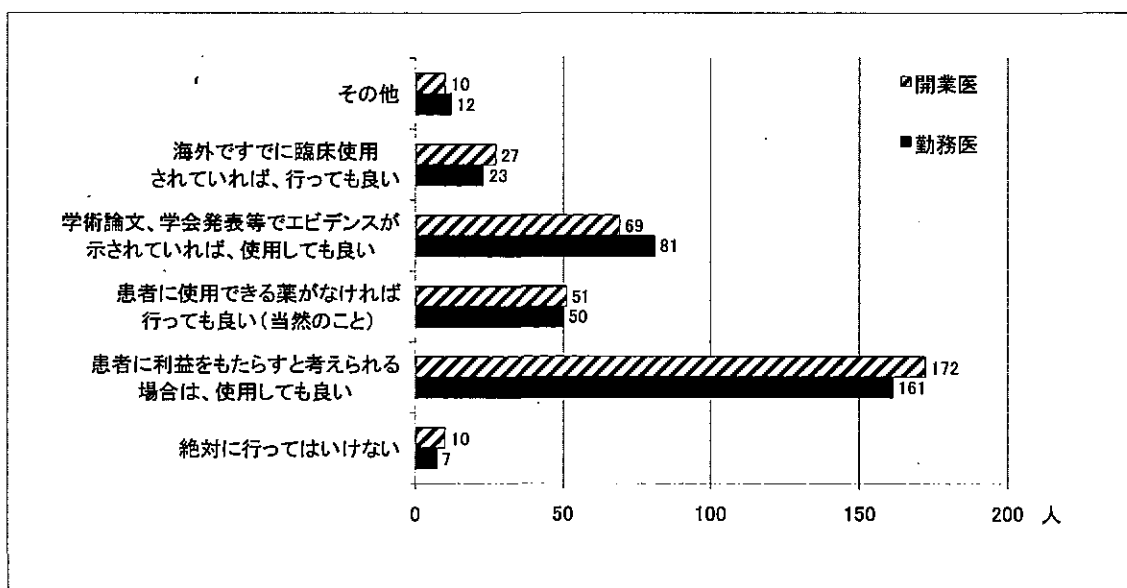


図34 医師の医薬品の『適応外使用』に対する考え方(複数回答あり)

4. 都道府県薬事情報センターに対する調査

日本薬剤師会会員の都道府県薬事情報センター47施設中26施設(事業所)からアンケートの回答が得られた(回収率55.3%)。

1) 医療関係者からの医薬品の『適応外使用』に関する質問の受付

これまで医療関係者から医薬品の『適応外使用』に関する質問を受けたことがあるかに関しては、回答した26施設中23施設(88.5%)が問合せを受けたことがあり、3施設(11.5%)が受け付けたことがなかった。回答したほとんどの施設で適応外使用の質問を受けた経験があることがわかった。

2) 薬事情報センターが問合せを受けた質問者の職種

問合せを受けた23施設での質問者の職種の分類は、医師が6施設(26.1%)、薬剤師が23施設(100%)、医薬品卸販売業者が5施設(21.7%)、その他が7施設(30.4%)であった(図35)。その他は、患者(一般消費者)が5施設、行政、MR、歯科医師が各1施設であった。薬事情報センターへの質問は薬剤師が最も多く、医師や医薬品卸販売業者からの質問もあることも分かった。

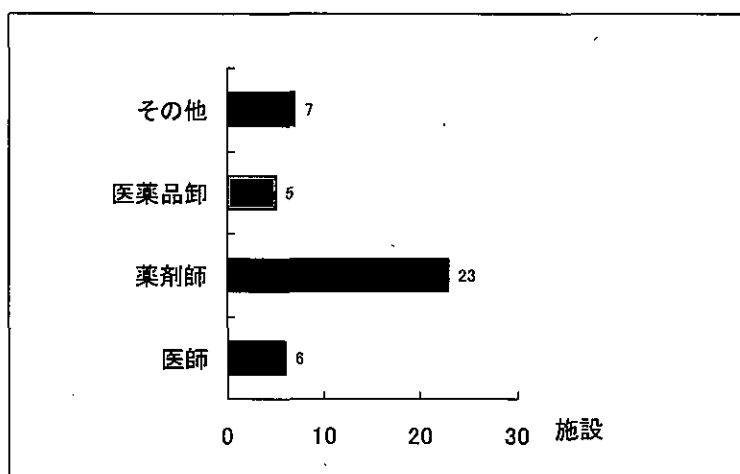


図35 薬事情報センターで受けた適応外使用の質問者の職種(複数回答あり)

3) 『適応外使用』の問合せの内容

問合せを受けた『適応外使用』の内容は、「国内販売されている医薬品の承認外の使用」が23施設(100%)、「承認申請中の医薬品の使用」が6施設(26.1%)、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」が2施設(8.7%)、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」が4施設(17.4%)、「製品として入手できないものを薬局で調製して使用」が11施設(47.8%)であった(図36)。「国内販売されている医薬品の承認外の使用」が最も多く、次に「製品として入手できないものを薬局で調製して使用」に関する質問が多かった。「製

品として入手できないものを薬局で調製して使用」に関する内容として、「添付文書に記載されていない投与方法、医薬品として承認されていない試薬など」があった。

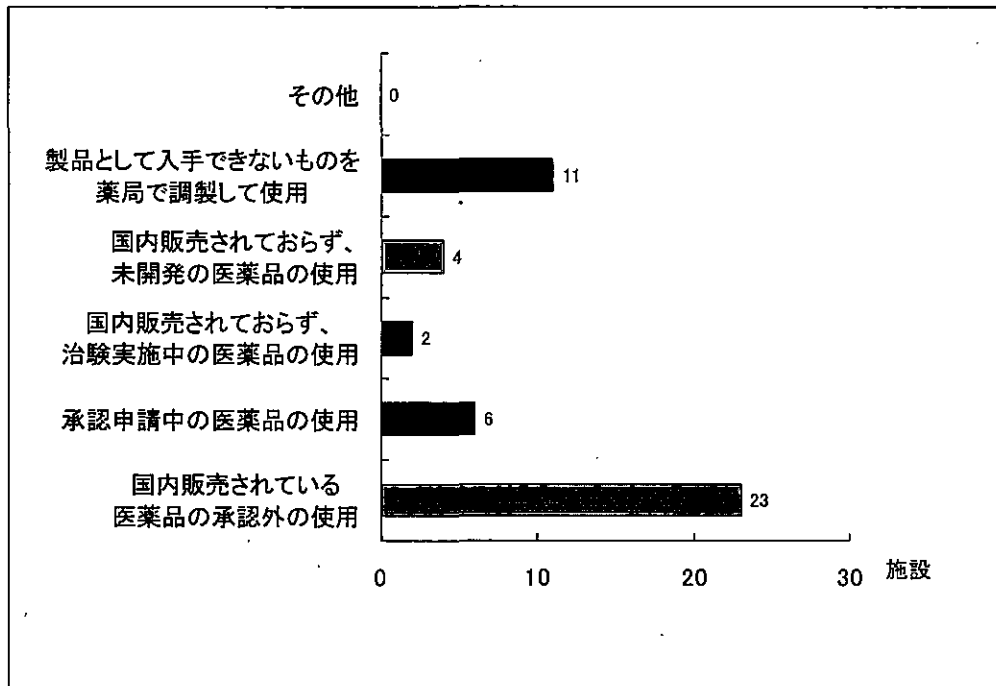


図 36 『適応外使用』の問合せの内容(複数回答あり)

4) 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法

問合せを受けた 23 施設での『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法は、「製薬企業の学術部(本社)に問い合わせた情報が入手した」が 14 施設(60.9%)、「他の薬剤師から情報を入手した」が 3 施設(13.0%)、「医師から情報を入手した」が 1 施設(4.3%)、「自分自身で検索した文献、書籍から入手した」が 23 施設(100%)、「学会・研究会の発表(症例報告など)や講演から情報を入手した(海外を含む)」が 8 施設(34.8%)、「各種学会のガイドラインから入手した(海外を含む)」が 8 施設(34.8%)、「その他」が 4 施設(17.4%)であった(図 37)。入手方法としては、「自分自身で検索した文献、書籍から入手した」が最も多く、次に「製薬企業の学術部(本社)に問い合わせた情報が入手した」、「学会・研究会の発表(症例報告など)や講演から情報を入手した(海外を含む)」の順で多かった。

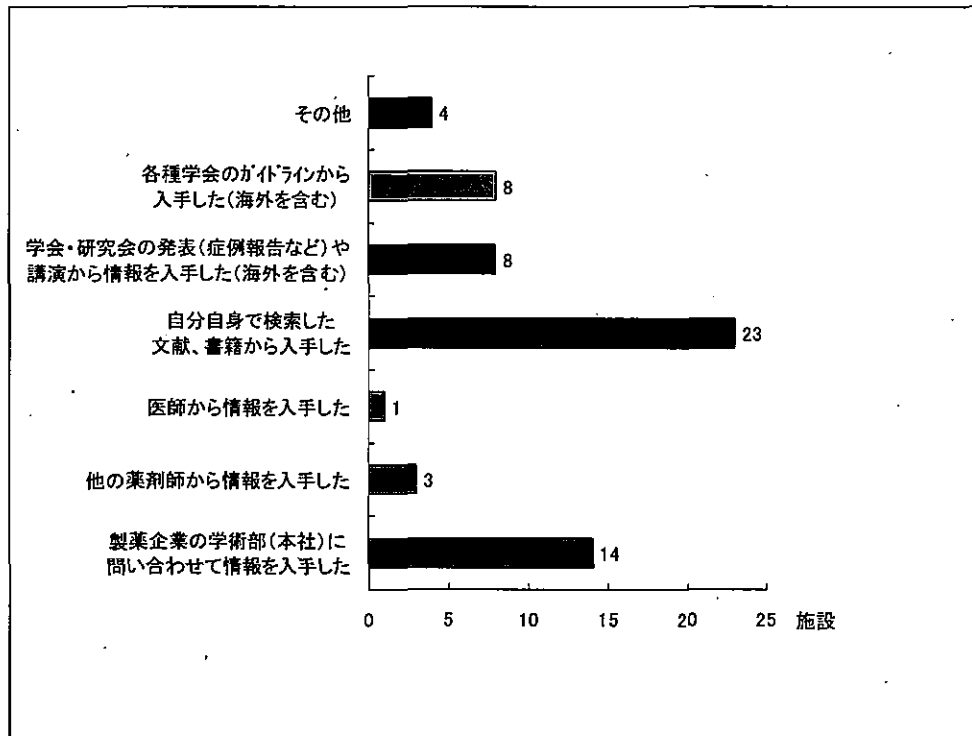


図 37 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法(複数回答あり)

5) 『適応外使用』情報提供に関する規則の有無

アンケートに回答した 26 施設における『適応外使用』情報提供に関する規則の有無については、規則を有しているのはわずか 1 施設 (3.8%) のみであり、残りの 25 施設 (96.2%) は規則を有していなかった。1 施設での規則は、「使用した症例はあるが、エビデンスが不足している場合があること、保険適用とならないこと、使用にあたっては患者のコンセンサスが必要であること等について説明する」であった。

6) 『適応外使用』情報に基づき使用された結果(効果や副作用)の追跡調査

アンケートに回答した 26 施設における、提供した『適応外使用』情報に基づき使用された結果(効果や副作用)の追跡調査に関しては、「追跡調査なし」が 24 施設 (92.3%)、無回答が 2 施設 (7.7%) であった。この結果より『適応外使用』情報に基づき使用された結果(効果や副作用)の追跡調査は行なわれていないものと推定された。

5. 製薬企業「くすり相談」部門（情報提供部門）に対する調査

1) 製薬企業の概要

日本製薬工業協会に加盟の企業 69 社の対応窓口である「くすり相談」部門（情報提供部門）にアンケートを送付したが、1 社は合併により 2 社の製品情報を取り扱っていたため、実質的には 68 社へのアンケート依頼となった。アンケートの回答は 56 社から得られた（回収率 82.4%）。

2) 医療従事者からの医薬品の『適応外使用』情報に関する問合せ

過去 2 年間（2008 年 4 月～現在）に医療従事者から医薬品の『適応外使用』情報に関する問合せを貴部門で受けたことがあるかについては、回答を返送した 56 社全てにおいて問合せを受けたことがあると回答した。

3) 『適応外使用』に関する問合せの実績

『適応外使用』に関する問合せを受けた相手の職種は、医師、薬剤師、看護師、卸売販売業者、患者・家族などがあり、それらの中で、薬剤師が最も問合せが多かった（表 3）。2008 年度ならびに 2009 年度の問合せ件数は、医師 0～274 件/月、薬剤師 0～8500 件/月であり、各社によりバラツキが大きかった。また、表 3 で薬剤師からの質問件数が多いものには、錠剤の粉碎、脱カプセル、簡易懸濁法に関する質問が多く含まれていた（No. 4, 14）。製薬企業によっては、添付文書記載内容以外をすべて『適応外使用』として、回答している施設もあった。

表3 2008年度および2009年度における「適応外使用」に関する問合せ件数

NO	年度 期間	2008年度						2009年度						
		医師(件数)	薬剤師(件数)	その他(職種)	件数	その他(職種)	件数	期間	医師(件数)	薬剤師(件数)	その他(職種)	件数	その他(職種)	件数
1	4月~3月	30	599	卸	28	その他	64	4月~2月	15	578	卸	18	その他	36
2	4月~3月	9	230	卸	37	患者	4	4月~1月	11	237	卸	111	患者	11
3	4月~3月	55	408	卸	25	その他	22	4月~1月	69	564	特約店	45	その他	42
4	4月~3月	100	8500	卸	450			4月~1月	80	7600	卸	300		
5	4月~3月	75	624	卸	48			4月~2月	82	455	代理店	38		
6	4月~3月	10	285	卸	20			4月~1月	11	235	卸	16		
7	4月~3月	19	192	卸	29	患者	9	4月~2月	18	185	卸	39	患者	9
8	4月~3月	13	119					4月~2月	1	148				
9	4月~3月	23	213	卸	26	検査科他	2	4月~2月	43	182	代理店 DLMS	28	検査科他	4
10	4月~3月	13	189					4月~1月	13	200				
11														
12	4月~3月	119	3190	卸	218	MR	898	4月~1月	84	2626	卸	41	MR	675
13	4月~3月	0	8					4月~1月	0	2				
14	4月~3月	274	4651	卸・個人 左記以外医療関 係者	495			4月~3月	189	4019	卸・個人 左記以外医療関 係者	419		
15	4月~3月	5	825	卸	53			4月~2月	6	696	卸	44		
16	4月~3月	51	1871	卸	149	その他	380	4月~12月	31	1575	卸	97	その他	221
17	1月~12月	0	0					1月~2010年2月	0	2				
18	4月~3月	97	232					4月~1月	58	164				
19	4月~3月	10	175	不明	3			4月~1月	10	222	不明	2		
20	4月~3月	2	82	卸	7	患者	4	4月~1月	3	80	卸	5	患者	2
21	4月~3月	9	602	患者	9	卸	39	4月~9月	1	337	患者	7	卸	24
22	4月~3月	1	27	卸	4			4月~3月	4	28	卸	6		
23	4月~3月	125	644	卸	35	患者	12	4月~1月	154	589	卸	39	患者	9
24	1月~12月	2	29	卸	1	看護師	1	1月~12月	0	40	卸	2	看護師	1
25	1月~12月	0	56	卸DI	9			1月~12月	7	132	卸DI	15	患者 家族	3
26	4月~3月	53	536					4月~2月	47	460	動物病院	1	出版社	1
27	3月~2月		42	不明	52			3月~10月		35	不明	52		
28				総計	1347						総計	1609		
29	4月~3月	5	2					4月~3月	5	2				
30	4月~3月	8	86	卸	28			4月~2月	3	134	卸	32		
31	4月~3月	10	65	MR	3	卸	1	4月~2月	9	53	MR	4	卸	8
32	1月~12月	5	277	卸	109	その他	16	1月~12月	2	259	卸	98	その他	17
33	4月~3月	38	737	看護師	27	患者	23	4月~3月	25	648	看護師	4	患者	46
34	1月~12月	0	22					1月~12月	1	28				
35								4月~1月	14	137	患者	6		

モ→収集なし(くすり相談室2009年4月発足)

4) 貴部門における医薬品の『適応外使用』に関する情報提供の考え方（ポリシー）

貴部門における医薬品の『適応外使用』に関する情報提供の考え方（ポリシー）に関しては、「適応外使用情報は一切提供しない」が1社（1.8%）、「一定の条件下で提供することもある」が54社（96.4%）、「条件なしに提供する」が1社（1.8%）であった。

「適応外使用情報は一切提供しない」と回答した1社の理由は、「承認された情報以外は提供しない」、「適応内の情報提供が業務である」、「プロモーションコードに反するとの考え方による」によるものであった。「一定の条件下で提供することもある」と回答した54社において非プロモーションとしての提供に際し、貴部門における医薬品の『適応外使用』に関する情報を提供する場合の判断基準は、「臨床使用でなく、非臨床で研究などの目的で使用する場合」が6社（11.1%）、「医療従事者が「適応外」であることを認識している場合」が41社（75.9%）、「公知の情報である場合」が35社（64.8%）、「学术论文、学会発表等でのエビデンスがある場合」が45社（83.3%）、「国、学会等の公的機関のガイドライン等にその使用が記されている場合」が37社（68.5%）、「海外ですでに臨床使用されている場合」が17社（31.5%）、「提供しないことが患者の生命に影響を及ぼす等、当該疾患分野で代替治療法がないかまたは緊急避難的な場合」が28社（51.9%）、「適応外」の使用が患者に対し不利益（無効性、副作用等）が生じることが報告されている場合、使用不可とする情報の提供」が20社（37.0%）、「その他」が6社（11.1%）であった（図38）。

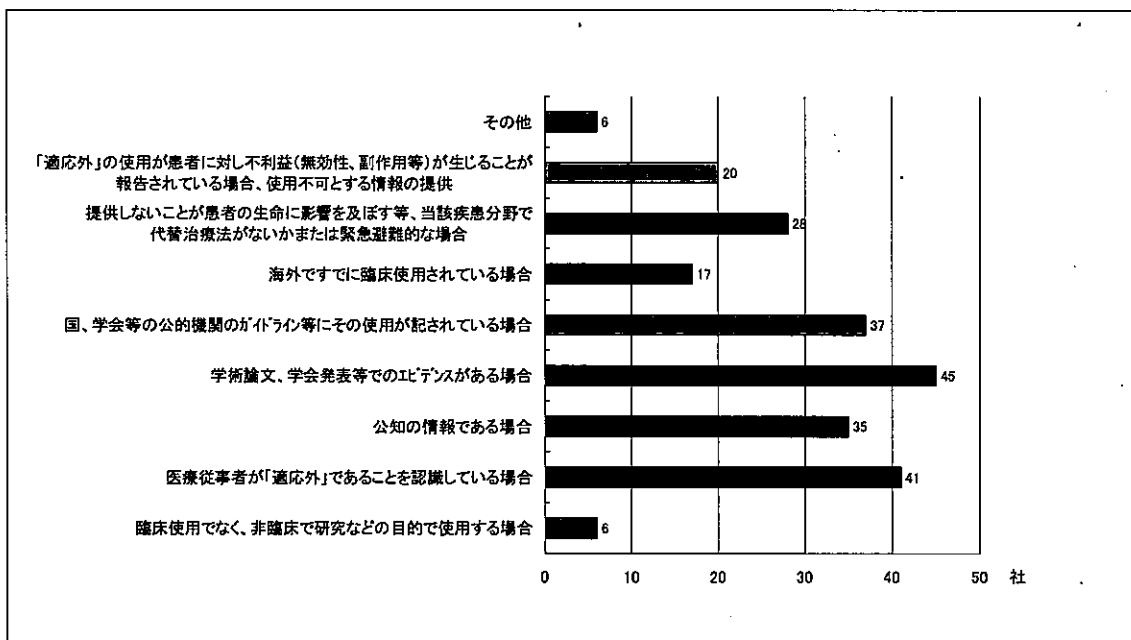


図38 非プロモーションとしての提供に際し、貴部門における医薬品の『適応外使用』に関する情報を提供する場合の判断基準(複数回答あり)

「一定の条件下で提供することもある」54社、「条件なしに提供する」1社の計55社に関

して、貴部門で医薬品の『適応外使用』に関する情報（エビデンス）を提供する場合の媒体の種類は、「情報が記載された論文・学会抄録（またはコピー）を提供」が49社（89.1%）、「情報について社内で要約、纏めた文書として提供」が2社（3.6%）、「情報の記載に関する文献名、記載のURL等の情報」が17社（30.9%）、「口頭でのみ提供」が23社（41.8%）、「その他」が3社（5.5%）であった。その他の内容として、「まず出来るだけの口頭での提供に努め、「公知の情報である場合」で、「臨床使用ではなく、非臨床での研究などの目的で使用する場合」では対応を行う場合もあった。「適応外」である事を明確に伝えた上、原則口頭で説明する。それで対処できない場合、成書、ガイドライン等信頼性高い情報を優先し、次にパブリッシュされた文献を考慮する。学会抄録は信頼性が低いので提供しない。基本的には口頭回答としており、それでも当該資料を求められた場合には提供することもある。ガイドライン、今日の治療指針の紹介もあった（図39）。情報が記載された論文・学会抄録（またはコピー）の提供が最も多く、また、約半数の企業で口頭でのみの提供を行うことがわかった。

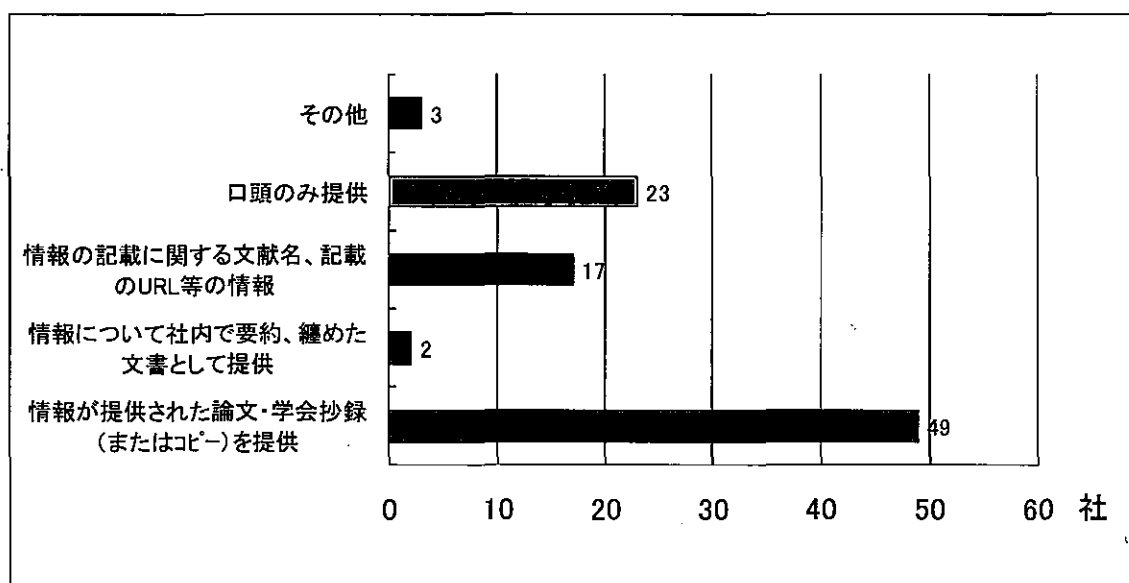


図39 医薬品の『適応外使用』に関する情報（エビデンス）を提供する場合の媒体の種類（複数回答あり）

5) 医薬品の『適応外使用』に関する情報（エビデンス）を提供する場合の条件

「一定の条件下で提供することもある」54社、「条件なしに提供する」1社の計55社に関する医薬品の『適応外使用』に関する情報（エビデンス）を提供する場合の条件については、「自部門から直接、郵送、FAX、e-mail等で提供するのみで、特に条件はない」が25社（45.5%）、「必ずMR等に直接持参させ、適応外であることを説明の上、提供する」が18社（32.7%）、「提供に際し、受領の確認を取る」が1社（1.8%）、「その他」が23社

(41.8%)であった(図40)。約半数の企業(25社)で特に条件はないと回答した一方で、MR等の直接持参により、適応外であることを説明の上、提供する企業(18社)あった。また提供に際し、受領の確認を取るなどの条件を課している企業もあった。しかしながら、「4. 提供に際し、適応外であることを理解した旨の覚書等を得る」は0社であり、そこまで厳しく条件を設けている企業はなかった。

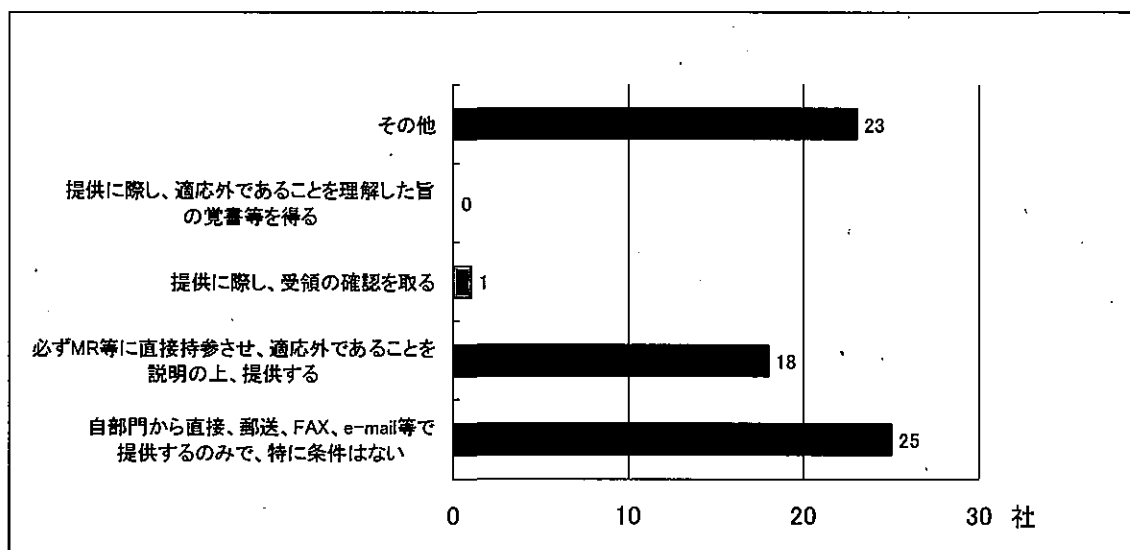


図40 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)を提供する場合の条件
(複数回答あり)

6) 医療従事者からの問合せを受ける中で、『適応外使用』情報提供について感想

医療従事者からの問合せを受ける中で、『適応外使用』情報提供について感じることにについて質問した結果、56社中『適応外使用』の意味を理解していないが3社(5.4%)、『適応外使用』の意味を理解しているが医師の裁量で使用すべきとの考えがあるが34社(60.7%)、『適応外使用』に際し、院内のIRB、患者へのインフォームドコンセント等が重要であることが理解されていないが15社(26.8%)、「企業は求めがあれば情報提供すべきと医療従事者は考えている」が46社(82.1%)、「医療機関における『適応外使用』の対応に企業は踏み込めない」が29社(51.8%)、「求めに応じた提供で『適応外使用』であることを十分説明しても、情報提供=プロモーションと誤解されることを危惧する」が23社(41.1%)、「企業が薬事法、プロモーションコードに基づき情報提供していることへの理解がなかなか得られていない」が25社(44.6%)、「支払い基金の判断基準において『適応外使用』でも認められている場合もあり、情報提供に難しさがある」が31社(55.4%)、「昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省通知により、薬理作用に基づき処方された場合の対応があることから、医療従事者と製薬企業で適応外使用、および情報提供に関する考え方が異なる。」が9社(16.1%)、「その他」が3社(5.4%)であった。その他の内

容として「可否の判断を企業に求めてくるケース、「〇〇な処方が出ていますが大丈夫でしょうか」との問い合わせには困惑する。情報を求められるのではなく、投与の是非などの判断を求められ困惑することがある。」であった。(図 41)。

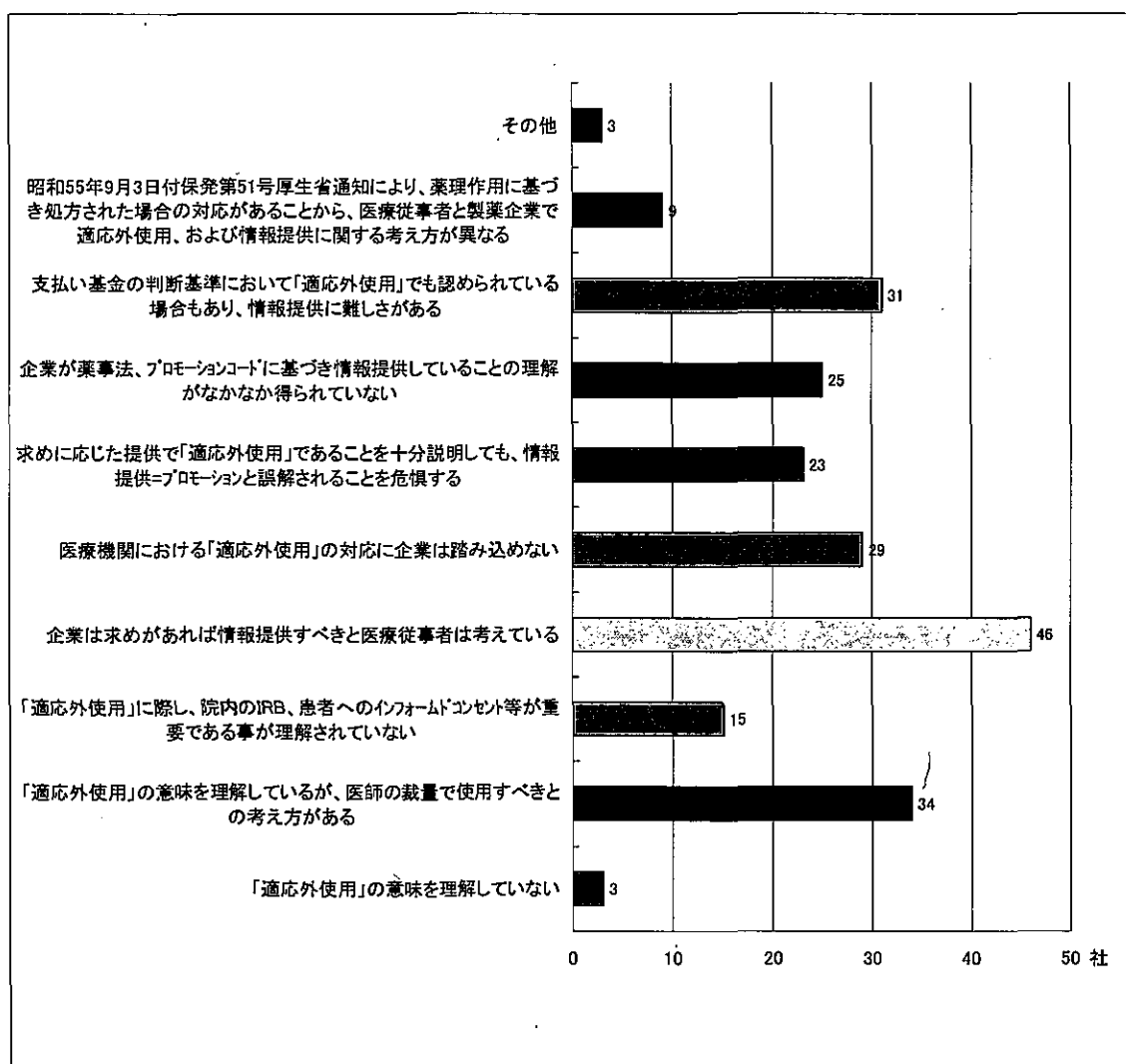


図 41 医療従事者からの問合せを受ける中で、『適応外使用』情報提供について感想(複数回答あり)

7) 医療機関(医師または薬剤師)から適応外使用を目的とした医薬品の【製品】または【原体】の提供

貴部門で医療機関(医師または薬剤師)から適応外使用を目的とした医薬品の【製品】または【原体】の提供を求められたことがあるかについては、15社(26.8%)が求められたことがある、41社(73.2%)がないと回答した。

貴部門では適応外使用に該当する【製品】または【原体】の提供に対する15社の対応について、1)【製品】の提供については、「提供できない理由を説明し、断る」が14社、「可

能な限り対応する（【製品】を提供する）」が0社、「対応部門に転送する」が3社であり、その対応部門名称は、営業本部、マーケティング本部（マーケティング部門）、サイエンティフィックアフェアーズ本部であった。また、過去に対応部門から提供したことがあるかについては、「ない」と「わからない」との回答がそれぞれ1社であった。「その他」が1社あった。

『適応外使用』に関わる医薬品の【製品】の提供を求められた際、どのように説明の上、提供を断るかについて、【製品】の「提供できない理由を説明し、断る」と回答した14社については、「1. 会社の方針である」が7社、「2. コンプライアンス（薬事法、プロモーションコード、公正競争規約等）に抵触することを説明する」が13社、「対応部門に転送する」が3社であり、その対応部門名称は、営業本部、マーケティング部であった。「その他」が2社あった。その他の内容としては、「企業として適応外使用はお勧めできない（特に安全性が確立していない）、提供できる部門ではない。」であった。

2) 【原体】の提供については、「提供できない理由を説明し、断る」が13社、「可能な限り対応する（【製品】を提供する）」が0社、「対応部門に転送する」が2社であり、その対応部門名称は、サイエンティフィックアフェアーズ本部、マーケティング部門であった。また、過去に対応部門から提供したことがあるかについては、「ない」と「わからない」との回答が各1社であった。「その他」が1社あった。その他の内容は、「『適応外使用』で、なんらかの副作用が発現し、リンパ球刺激試験(DLST)、パッチテストを実施する場合には、提供するケースはある。」であった。

『適応外使用』に関わる医薬品の【原体】の提供を求められた際、どのように説明の上、提供を断るかについて、【原体】の「提供できない理由を説明し、断る」と回答した13社については、「会社の方針である」が11社、「【原体】を用いて施設において自家製剤を製造する際の情報提供等（製造情報、安全性情報）は不十分である」が6社、「対応部門に転送する」が2社であり、その対応部門名称は、営業本部、マーケティング部であった。「その他」が3社あった。その他の内容としては、「臨床使用が前提となるので、医薬品ではない原体は提供できない。提供できる部門ではない。」であった。

8) 『適応外使用』の情報提供時の留意点

医薬品の『適応外使用』により関わる情報提供により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償または損失補償が問題となる可能性もあるが、貴部門で情報提供を行う立場での、次の事項について意見を収集した。

- ① 情報を提供する立場として、当該薬剤を服薬後に患者さんにおいて健康被害が起きた場合の賠償に関する対応については、56社中で「公的な救済措置が必要である」が6社(10.7%)、「医療機関と患者さんの間の当事者間の問題となる」が27社(48.2%)、「個々の事例で異なると思われるので判断できない」が37社(66.1%)、「4. その他」が2社(3.6%)であった。その他の記載の内容は、「承認された用法・用量の範囲内であれば

公的な救済措置を考慮してもらいたい。広く一般的に使われているケース等、ドラッグラグ、症例によっては公的救済が必要なケースがある」であった（図 42）。

②

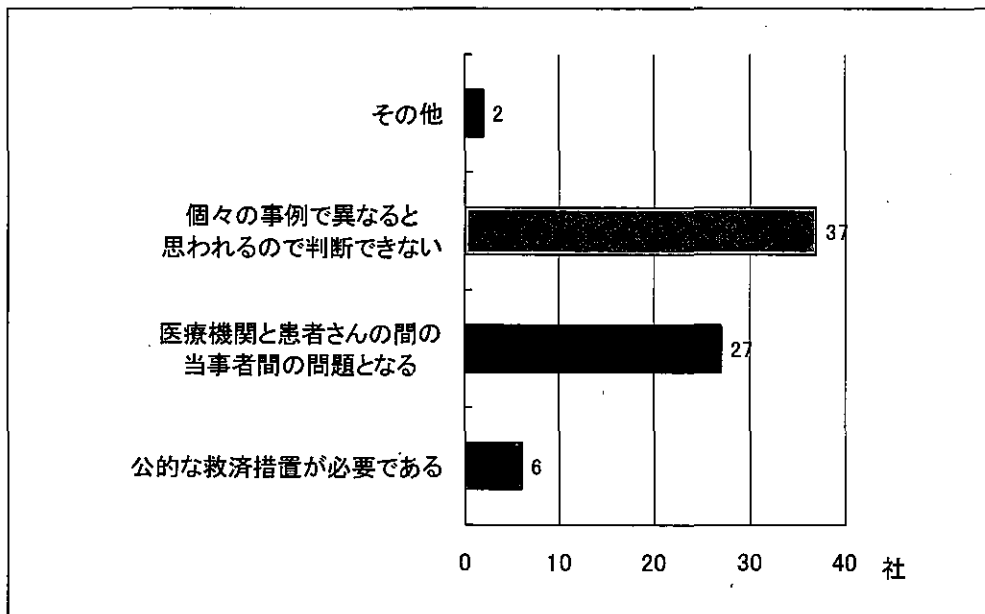


図 42 医薬品の適応外使用により患者に健康被害が起きた場合
の賠償に関する対応(複数回答あり)

③ 情報提供企業が法的責任を負うとなった場合、貴部門（または貴社）では今後、『適応外使用』の情報提供はどのようになると考えられるかについては、「適応外使用の情報提供は困難になる」が 46 社（82.1%）、「会社として、個々に提供の可否を検討することになるため提供したとしても時間を要す」が 19 社（33.9%）、「患者さんの生命を救うためであれば、緊急避難的に情報提供もある」が 12 社（21.4%）、「情報提供するに当たり、契約を行うことになる」が 15 社（26.8%）、「公知の情報、公的ガイドライン等のような公開された情報であり、提供しなくとも入手が可能な情報のみ提供する」が 21 社（37.5%）、「健康被害事案の取り扱いまで考慮すると、情報提供時に当局への一定基準範囲内の相談が必要である」が 7 社（12.5%）、「その他」が 5 社（8.9%）であった。

9) 貴部門で医療従事者（医師または薬剤師）に医薬品の『適応外使用』情報を提供する際の、規則、ガイドライン、または手順書の有無

貴部門で医療従事者（医師または薬剤師）に医薬品の『適応外使用』情報を提供する際の、規則、ガイドライン、または手順書の有無については、56 社中で「規則等あり」が 24 社（42.9%）、「自部門にはないが、自社にはある」が 4 社（7.1%）、「自部門にも、自社にもない」が 28 社（50.0%）であった（図 43）。

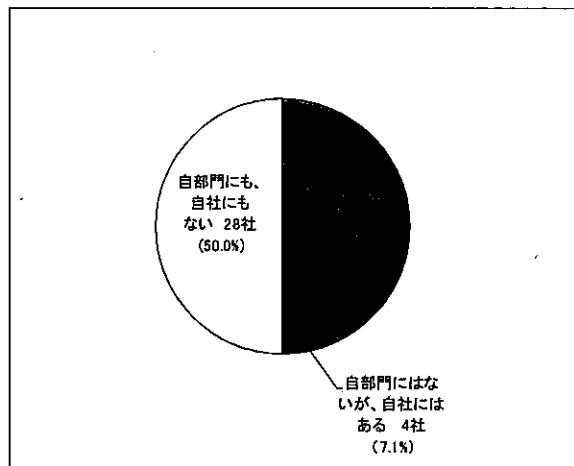


図 43 医療従事者(医師または薬剤師)に医薬品の『適応外使用』情報を提供する際の、規則、ガイドライン、または手順書の有無

「規則等あり」、「自部門にはないが、自社にはある」と回答した 28 社について、どのような規則、ガイドライン、または手順書を有するかについては、「日本製薬工業協会のプロモーションコードに準拠する」が 21 社、「自部門（自社）で独自に作成している」が 14 社であった。「その他」が 3 社で、製薬協のプロモーションコードに準拠した、全社員共通の自社プロモーションコードがあり、自社プロモーションコードに準拠した自部門（製品情報センター）の手順書、くすり相談対応の指針（日本製薬工業くすり相談対応検討会）、日本製薬工業協会の薬の相談対応の指針であった。

「自部門にも、自社にもない」と回答した 28 社は、貴部門（または貴社）において医薬品の『適応外使用』情報提供に関するガイドライン作成の予定については、予定が「ある」が 2 社、予定が「ない」が 26 社であった(図 44)。

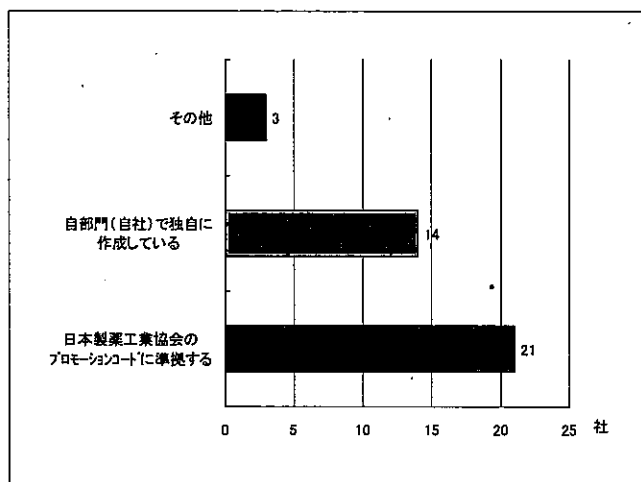


図 44 「規則等があり」、「自部門にはないが、自社にはある」と回答した 28 社について、どのような規則、ガイドライン、または手順書を有するか(複数回答あり)

10) 貴社において『適応外使用』に関わる情報のうち、医療機関（医療従事者）から要望していないにも関わらず、製薬企業側（学術、MRなど）からプロモーションとして医師または薬剤師に積極的に資料の提供（薬事法違反のおそれ）をした経験

『適応外使用』に関わる情報のうち、医療機関（医療従事者）から要望していないにも関わらず、製薬企業側（学術、MRなど）からプロモーションとして医師または薬剤師に積極的に資料の提供（薬事法違反のおそれ）をした経験を知っているかについては、56社中で「積極的に提供したことがある」が1社（1.8%）、「現在資料等はないが、そのようなことを聞いたことがある」が4社（7.1%）、「現在はわからない」が3社（5.4%）、「積極的に提供したことはない」が44社（78.6%）、「その他（提供したことはない、要望があった場合のみ）」が1社（1.8%）であった。「積極的に提供したことがある」と回答した1社が提供した資料は、「学術雑誌の論文」、「学会発表資料（要旨を含む）」であった。

11) MRに対する『適応外使用』情報提供への対応について教育の実施

貴社ではMRに対する『適応外使用』情報提供への対応について教育の実施は、56社中で「プロモーションコードに関するMR教育カリキュラムに基づき自社で研修を行っている」が52社（92.9%）、「プロモーションコードに関するMR教育カリキュラムに基づき教育・研修業者に委託して研修を行っている」が1社（1.8%）、「教育を行っていない」が2社、「他社に販売を委託しており、MRがない」が1社（1.8%）、「その他（コンプライアンスに関するマネジメントシステムが構築され、MRばかりでなく全社的に複数の教育が行われている。）」が1社（1.8%）であった。2社を除く、ほとんどすべての企業でMRに対する『適応外使用』情報提供への対応について教育を実施しており、MRは製薬企業から医療機関への『適応外使用』情報提供のあり方は理解しているものと推定される。

平成 21 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
分担研究報告書

Ⅲ. 製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供の整理

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月 眞弓 教授

研究分担者 慶應義塾大学薬学部 橋口 正行 准教授

研究要旨

「Ⅰ. 海外での適応外使用情報の提供とそれに関わる法規制の現状調査」と「Ⅱ. 国内における適応外使用の情報提供に関する医療機関・企業等に対する実態調査」の結果をもとに製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめた。

A. 研究目的

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることを目的に本検討を行った。

B. 研究協力者

東京大学医学系研究科薬剤疫学講座 久保田 潔 特任教授

千葉大学大学院薬学研究院国際臨床開発・規制科学講座 黒川 達夫 客員教授

社団法人 日本医師会治験促進センター 研究事業部 小林 史明 部長

C. 研究方法

研究協力者との総括検討会において製薬企業から医療機関への適応外使用情報 (Off-Label use ならびに Off-License use) の提供基準ならびに提供する情報のレベルを検討し、適応外使用情報提供案を表に整理した。

D. 研究結果

1. Off-Label use の定義と種類

製薬企業から医療機関への Off-Label use に関する情報提供案として表 4 に整理して示

した。

本検討での Off-Label use の定義は、「日本に存在する製品の承認取得している適応とは異なる適応で、その製品を用いること」とした。

Off-Label use の種類を Indication (効能効果)、Dose (用法用量)、Special Population (特殊な患者；小児、高齢者、妊産婦、臓器障害患者など) の 3 種類に分類した。また、提供する情報の種類を、Efficacy と Safety 情報に分類した。

医薬品の Off-Label use で使用する製品の承認および販売状況によって、1) 外国 (少なくとも 1 カ国) で承認されている場合、2) 外国で治験中である場合、または治験未実施である場合、3) 日本でのみ販売されている製品について、国内で治験中である場合、または治験未実施である場合、に分けて整理した。なお、この外国とは、日本と同等の水準にあると認められる承認の制度または、これに相当する制度を有している国 (たとえば、米国) を想定した。さらに、1) と 2) については、製薬企業からみて、①国内に流通している自社品を使用している場合 (国内自社品)、②自社品の国内流通の有無に関わらず、外国から自社品を個人輸入して使用している場合 (自社品個人輸入)、③外国から他社品を個人輸入して使用している場合 (他社品個人輸入)、に分類した。

2. 製薬企業による医療機関への Off-Label use の情報提供の可否の基準と提供情報のレベル

望まれる製薬企業により医療機関への Off-Label use の情報提供を、情報提供の可否の基準と提供する情報のレベルに分けた。

情報提供の可否の基準は A~C の 3 段階に分類した。A は国内で適応外使用されている場合で、必要に応じて非プロモーションとして積極的に情報提供できるものとした。B は医療機関からの要望があり、かつ実際に適応外使用の対象となる患者が存在していれば情報提供できるものとした。C は原則提供できない。ただし、医療機関からの要望があった場合で実際に適応外使用の対象となる患者が存在し、生命が脅かされる疾患、QOL が著しく低下する疾患、他の治療法がない場合は提供できるものとした。

提供する情報のレベルは、Efficacy 情報と Safety 情報それぞれに分けて、次のように整理した。

1) Efficacy 情報

情報提供の基準 B について、「外国での承認に使用した臨床データ (臨床論文)、ガイドライン、コンペンディウムなどが考えられる。なお、承認に使用しなかった臨床論文であっても peer-reviewed journal に掲載の randomized controlled trial (RCT) 論文は提供できる」とした。

情報提供の基準 C については、「情報提供する場合は、peer-reviewed journal に掲載された複数の論文を提供することが望ましいと考えられる。学会発表のみの場合は、原則として情報提供しないことが望ましい」とした。

なお、「情報提供は論文、ガイドライン、コンペンディウムの情報は加工せず、原文とする。要約したり、アンダーラインやマーカーなどで強調したりしないこと。提供の際は、未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付すること。現在、承認されている添付文書も提供すること。Efficacy 情報を提供する際は Safety 情報も併せて提供することが望ましい」を情報提供時の必須要件とした。

2) Safety 情報

情報提供の基準 A と B については、「危険性（リスク）の注意喚起に関しては、海外での措置情報、海外添付文書や国内添付文書の使用上の注意の改訂などを提供できる。一方、該当する適応外使用が、他の適応症、他の用法用量、他の population、他社製品（または他社製品同士の比較で）より安全であるとする、又は安全性が高いとする情報は、要望された場合に限り、提供できるものとし、その提供する情報のレベルは Efficacy B の情報提供に準ずる。」とした。

情報提供の基準 C については、「その提供する情報のレベルは Efficacy C の情報提供に準ずる」とした。

3. Off-License use の定義と種類

本検討での Off-License use の定義は、「適応外で使用しようとしている製品が外国のみで販売されており、日本には製品が存在しないものを適応外で使用する場合」とした。また、剤形変更の場合は、Off-Label とせず、Off-License に含めた。

Off-License use を、1) 日本に企業が存在する場合は、医師（または薬剤部）が、①外国の自社品を輸入して使用する、②企業が日本で販売している同成分の異なる製品を剤形変更し院内製剤とし使用する、2) 日本に企業が存在しない場合、医師（または薬剤部）が、同成分の異なる日本の企業の製品を剤形変更し院内製剤とし使用する、の場合に分類した。

4. 製薬企業による医療機関への Off-License use の情報提供

製薬企業による医療機関への Off-License use の情報提供に関しては、「3. Off-License use の定義と種類」に記載した 1) -①の場合のみ、製薬企業は医療機関への情報提供を行うこととし、1) -②ならびに 2) の場合は、製薬企業は医療機関への情報提供は行わなくてもよいこととした。

1) -①の場合での製薬企業による医療機関への Off-License use の情報提供の可否の基準は、Indication、Dose、Special population の全てにおいて、Efficacy 情報と Safety 情報ともに、B（医療機関からの要望があり、かつ実際に適応外使用の対象となる患者が存在していれば情報提供できる）とした。

提供する情報のレベルは、Efficacy 情報では、「外国での承認に使用した臨床データ（臨

床論文)、ガイドライン、コンペンディウムなど、なお、承認に使用しなかった臨床論文であつても peer-reviewed journal に掲載の randomized controlled trial (RCT) 論文は提供できる。なお、情報提供は論文、ガイドライン、コンペンディウムの情報は加工せず、原文とする。要約したり、アンダーラインやマーカーなどで強調したりしないこと。提供の際は、未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付すること。現在、承認されている添付文書も提供すること。Efficacy 情報を提供する際は Safety 情報も併せて提供することが望ましいを情報提供時の必須要件とする。」とした。

Safety 情報では、「危険性 (リスク) の注意喚起に関しては、海外での措置情報、海外添付文書や国内添付文書の使用上の注意の改訂などを提供できる。一方、該当する適応外使用が、他の適応症、他の用法用量、他の population より安全であるとする、又は安全性が高いとする情報は、要望された場合に限り、提供できるものとし、その提供する情報のレベルは efficacy B の情報提供に準ずる。」とした。

E. 結論

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることができた。今後、本邦での適応外使用に関する情報提供の際の指針として、製薬企業にこの表を活用してもらおうと同時に、医療機関においてもこの表の内容を理解してもらふ必要がある。しかしながら、これはいつの時代でもベストのものとして固定されるべきではなく、医療環境、情報環境や国民ニーズ等の変化に応じ適宜見直し等を行い、常に患者・国民の利益に最も適した医薬品関連提供の道しるべとしていただくことを望む。

表4 Off-Label useに関する情報提供の整理 (研究班案)

Off-Label useに関する情報を、製薬企業から医療機関に提供する際の指針を下記の表に整理した。

Off-Label の種類	提供 情報の 種類	Off-Label						
		1) 外国*で承認済 (1カ国でも)			2) 外国*で 治験中/治験未実施			3) 日本のみで販売 治験中/治験未実施
		①国内 自社品	②自社品 個人輸入	③他社品 個人輸入	①国内 自社品	②自社品 個人輸入	③他社品 個人輸入	①国内 自社品
Indication	Efficacy	B	B	C	C	C	C	C
	Safety	A	AまたはB	B	A	AまたはB	C	A
Dose	Efficacy	B	B	C	C	C	C	C
	Safety	A	AまたはB	B	A	AまたはB	C	A
Special Population	Efficacy	B	B	C	C	C	C	C
	Safety	A	AまたはB	B	A	AまたはB	C	A

(凡例)

Off-Label useとは、日本に存在する製品が承認取得している適応とは異なる適応で、その製品を用いることと定義する。

◇縦軸(Off-Labelの種類と提供情報の種類)

Off-Labelの種類

Indication; 効能効果について Off-Label である場合

Dose; 用法用量について Off-Label である場合(例、1回 10mg1日2回→1回 20mg1日1回、1日1回朝服用⇒1日1回就寝前服用)。

ただし、投与経路の変更(例、注射剤を外用剤として使用)の場合は、Off-Licenseとする。

Special Population; 対象者について Off-Label である場合(対象者:小児、高齢者、妊産婦、臓器障害患者などの場合)。

提供情報の種類: Efficacy, Safety

◇横軸(Off-Label)

外国*で承認済—国内自社品;日本では承認を取得していない適応であるが、外国では1カ国は当該適応の承認取得をしている国がある。

適応外使用される製品は国内の自社品である場合

- 〃 ー自社品個人輸入/他社品個人輸入;日本では承認を取得していない適応であるが、外国では1カ国は当該適応の承認取得をしている国があり、適応外使用される製品は自社品が個人輸入される場合/他社品が個人輸入される場合

外国*で治験中/未実施—国内自社品;日本を含め外国でも当該適応の承認取得している国はないが、外国で治験を実施中、又は未実施であり、

適応外使用される製品は国内の自社品である場合

- 〃 ー自社品個人輸入/他社品個人輸入;日本を含め外国でも当該適応の承認取得している国はないが、外国で治験を実施中、又は未実施であり、適応外使用される製品は自社品が個人輸入される場合/他社品が個人輸入される場合

日本でのみ販売—治験中/治験未実施 ;当該医薬品は日本でのみ販売されている。また、当該適応について日本で治験中、又は未実施であり、
適応外使用される製品は国内の自社品である場合

*外国とは、日本と同等の水準にあると認められる承認の制度または、これに相当する制度を有している国(たとえば、米国)をいう。

望まれる企業からの情報提供について、下記のように整理した。

・ 情報提供の可否の基準

A; 必要に応じて非プロモーションとして積極的に情報提供できる。

B; 医療機関からの要望があり、かつ実際に適応外使用の対象となる患者が存在していれば情報提供できる。

C; 原則提供できない。ただし、医療機関からの要望があった場合に実際に適応外使用の対象となる患者が存在し、生命が脅かされる疾患、QOLが著しく低下する疾患、他の治療法がない場合は提供できる。

・ 提供する情報のレベル

1. Efficacy 情報、

・Bについては、

外国での承認に使用した臨床データ（臨床論文）、ガイドライン、コンペンディウムなどが考えられる。なお、承認に使用しなかった臨床論文であっても peer-reviewed journal に掲載の randomized controlled trial (RCT) 論文は提供できる。

・Cについては、

情報提供する場合は、peer-reviewed journal に掲載された複数の論文を提供することが望ましいと考えられる。学会発表のみの場合は、原則として情報提供しないことが望ましい。

なお、情報提供は論文、ガイドライン、コンペンディウムの情報は加工せず、原文とする。要約したり、アンダーラインやマーカーなどで強調したりしないこと。提供の際は、未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付すること。現在、承認されている添付文書も提供すること。Efficacy 情報を提供する際は Safety 情報も併せて提供することが望ましい。

2. Safety 情報

・A、Bについては、

危険性（リスク）の注意喚起に関しては、海外での措置情報、海外添付文書や国内添付文書の使用上の注意の改訂などを提供できる。一方、該当する適応外使用が、他の適応症、他の用法用量、他の population、他社製品（または他社製品同士の比較で）より安全であるとする、又は安全性が高いとする情報は、要望された場合に限り、提供できるものとし、その提供する情報のレベルは Efficacy B の情報提供に準ずる。

・Cについては、

提供する情報のレベルは Efficacy C の情報提供に準ずる。

医薬品の適応外使用の実態に関するアンケート調査のお願い

～薬剤師に対する調査～

このたび、平成21年度厚生労働科学特別研究事業として「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」を行うこととなりました。

本研究は、国内外における『適応外使用』に係る情報提供及び広告の実態、法規制等について調査、分析を行い、企業が医師等に対して行う学術情報提供のあり方と必要な規制方策の骨子をまとめることを目的としています。

本研究は、日本病院薬剤師会 堀内龍也会長に御協力を仰ぎ、日本病院薬剤師会所属の病院・診療所薬剤部（薬剤科・薬局）から施設規模に配慮し無作為に1000施設を抽出し、アンケート調査をお願いする方式と致しました。

本研究では、薬剤師のみならず医師の御意見も収集したいと考えており、貴施設で『適応外使用』が行われる可能性の高い診療科の医師へのアンケートの配布・回収も併せてお願い申し上げます。

御多忙のところとは存じますが、何卒御協力のほどお願い申し上げます。

送付物

- ・ 薬剤師用アンケート用紙 1部（本用紙）
- ・ 医師用アンケート用紙 10部（クリーム色の用紙）
- ・ 返信用EXPACK500 1部

「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究班」

研究代表者 望月眞弓（慶應義塾大学薬学部教授）

研究分担者 橋口正行（慶應義塾大学薬学部准教授）

大変恐縮ですが、同封の返信用EXPACK500にて薬剤師用と医師用

アンケートをまとめて平成22年2月15日までに御返送をお願い致し

ます。

問合せ先：橋口正行（慶應義塾大学薬学部准教授）（分担研究者）

電話・FAX 03-5400-2120 e-mail: hashiguchi-ms@pha.keio.ac.jp

問3. その医薬品名、適応外使用の内容を教えてください。(複数回答可)

内容については、()内に具体的に御記入ください。

なお、記入欄が不足する場合はお手数ですが用紙を追加ください。

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

問4. 『適応外使用』の医薬品はどのように入手されましたか。(複数回答可)

1. 院内採用薬を使用した
2. 製薬会社から提供を受けた
3. 海外から貴院の医師自身が個人輸入した(医師の個人輸入)
4. 海外から患者自身が個人輸入した(患者の個人輸入)
5. 薬剤部で院内製剤として調達した
6. その他()

問5. 『適応外使用』の医薬品の費用はどこから支払われましたか。(複数回答可)

1. 保険診療として対応した
2. 病院の負担とした
3. 患者の自己負担とした
4. 講座(または診療科)の研究費で支払った
5. 製薬会社から無料で提供された
6. その他()

問6. 適応外使用に関わる情報のうち、あなたの勤務する医療機関(医療従事者)が依頼していないにも関わらず、製薬企業側から資料の提供を受けたことはありますか。

1. はい
└─> 問7へ

2. いいえ
└─> 問9へ

問9. 院内に『適応外使用』に関する規則はありますか。

1. ある
↓
問10へ

2. ない
↓
問12へ

問10. 下記のそれぞれの『適応外使用』に関して規則がある場合には、回答例に従って、
() 内に簡潔に御記入ください。(複数回答可)

もし、お差し支えなければ、貴院の『適応外使用』に関する規則のコピーの添付をお願い致します。

回答例)

1) 院内製剤として調製・使用する場合

① ある
↓

2. ない

規則:

使用する患者ごとに、薬事委員会に申請し、審査・承認後、病院長が許可する。

2) 医薬品の『適応外使用』を含むレジメン(例、抗がん剤)の場合

① ある
↓

2. ない

規則:

抗がん剤を適応外使用する場合、レジメンのエビデンスを添付して、申請し、レジメン管理委員会の許可を得る。患者ごとに申請する必要はない。

1) 『適応外使用』に係る内容が医学薬学上公知であると認められる場合(例、NSAIDs 潰瘍予防に対するPPIの使用、アミノグリコシド系抗生物質の1日1回投与)

1. ある
↓

2. ない

規則:

2) 医薬品の『適応外使用』を含むレジメン (例、抗がん剤) の場合

1. ある

2. ない

↓
規則:

[]

3) 院内製剤として調製・使用する場合

1. ある

2. ない

↓
規則:

[]

4) 薬剤費が高額で、病院の負担が大きい医薬品を『適応外使用』に用いる場合

1. ある

2. ない

↓
規則:

[]

5) 医薬品の『適応外使用』が日常的に頻繁に行われる場合

1. ある

2. ない

↓
規則:

[]

6) 小児の適応がない医薬品を『適応外使用』に用いる場合

1. ある

2. ない

↓
規則:

[]

(Appendix 2)

医薬品の適応外使用の実態に関するアンケート調査のお願い

～医師に対する調査～

このたび、平成21年度厚生労働科学特別研究事業として「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」を行うこととなりました。

本研究は、国内外における『適応外使用』に係る情報提供及び広告の実態、法規制等について調査、分析を行い、企業が医師等に対して行う学術情報提供のあり方と必要な規制方策の骨子をまとめることを目的としています。

本研究では、全国の病院・診療所から、施設規模に配慮し無作為に1000施設を抽出しアンケートをお願い致しました。

御多忙のところとは存じますが、何卒御協力のほどお願い申し上げます。

「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究班」

研究代表者 望月眞弓 (慶應義塾大学薬学部教授)

研究分担者 橋口正行 (慶應義塾大学薬学部准教授)

大変恐縮ですが、本アンケート用紙は貴施設薬剤部の御担当の方に

平成22年2月13日までに御提出をお願い致します。

問合せ先：橋口正行 (慶應義塾大学薬学部准教授) (分担研究者)

電話・FAX 03-5400-2120 e-mail: hashiguchi-ms@pha.keio.ac.jp

問4. その医薬品名、適応外使用の内容を教えてください。(複数回答可)
内容については、()内に具体的に御記入ください。

(医薬品名 ;
内容 ; ①効能 () ②用法・用量 ③その他 ())

(医薬品名 ;
内容 ; ①効能 () ②用法・用量 ③その他 ())

(医薬品名 ;
内容 ; ①効能 () ②用法・用量 ③その他 ())

(医薬品名 ;
内容 ; ①効能 () ②用法・用量 ③その他 ())

(医薬品名 ;
内容 ; ①効能 () ②用法・用量 ③その他 ())

(医薬品名 ;
内容 ; ①効能 () ②用法・用量 ③その他 ())

問5. 『適応外使用』した医薬品はどのように入手されましたか。(複数回答可)

1. 院内採用薬を使用した
2. 製薬会社から提供を受けた
3. 海外から医師自身が個人輸入した (医師の個人輸入)
4. 海外から患者自身が個人輸入した (患者の個人輸入)
5. 薬剤部で院内製剤として調達した
6. その他 ()

問6. 『適応外使用』した医薬品の費用はどこから支払いましたか。(複数回答可)

1. 保険診療として対応した
2. 病院の負担とした
3. 患者の自己負担とした
4. 講座(または診療科)の研究費で支払った
5. 製薬会社から無料で提供された
6. その他()

問7. 『適応外使用』に関する情報(エビデンス)はどのように入手されましたか?(複数回答可)

1. 製薬企業のMRから積極的に(依頼していないにも関わらず)情報提供された → 問8へ
2. 製薬企業のMR・学術部(本社)に問い合わせ情報入手した
3. 薬剤部(薬剤師)から情報入手した
4. 自分自身で文献、書籍を検索して入手した
5. 他の医師から情報入手した(先輩や同僚医師の処方経験などを含む)
6. 学会・研究会の発表や講演から情報入手した(海外を含む)
7. 各種学会のガイドラインから入手した(海外を含む)
8. その他()

問8. 記憶の範囲で結構ですので、どのような資料だったか教えてください。(複数回答可)

1. 学術雑誌の論文
2. 商業雑誌の論文
3. 学会発表資料(要旨含む)
4. 製薬企業の作成した広報誌等
5. 4以外の媒体(新聞等)に掲載された記事(対談記事等)
6. その他()

問9. 院内に『適応外使用』に関する規則はありますか。

1. ある
2. ない
3. わからない

問 10. 『適応外使用』により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償や損失補償があった場合は、誰が責任を持つかについて院内の規則がありますか。ある場合は、下記のどれに該当しますか。(複数回答可)

1. 病院が責任をもつ
2. 院内の委員会に申請した医師が責任をもつ
3. 処方した医師が責任をもつ
4. 『適応外使用』情報を提供した製薬会社が責任をもつ
5. 院内製剤を調製した薬剤師が責任をもつ
6. その他 ()

問 11. 先生の御専門領域についてお教えてください。

(「25. その他」を選択された方は具体的にお書きください。)(複数回答可)

1. 内科一般
2. 循環器内科
3. 消化器内科
4. 呼吸器内科
5. 神経内科
6. 内分泌代謝内科
7. 腎臓内科
8. 膠原病内科
9. 外科一般
10. 胸部外科(心臓外科)
11. 消化器外科
12. 脳神経外科
13. 整形外科
14. 形成外科
15. 美容外科
16. 移植外科
17. 泌尿器科
18. 精神神経科
19. 小児科
20. 皮膚科
21. 産科
22. 婦人科
23. 眼科
24. 麻酔科
25. その他 ()

質問は以上です。

御協力有難うございました。

なお、本研究の集計結果は施設が特定されない形で公表させていただくことがあります。ご了承ください。

プラメド・アンケート
2010年3月3日開始版

アンケートにアクセスしていただきありがとうございます。

このアンケートの調査対象者は、「医師の方」となっております。
質問の内容は、医薬品使用の実態と医薬品使用のお考えをお聞きするものです。

質問項目へのご回答内容は統計情報および匿名化記述情報として使用し、他の目的で利用することはございません。また、ご本人の同意がない限り、個人を特定できるような情報を開示することはありません。

調査対象：医師の方
所要時間：5分から10分
回答期限：2010年3月9日（火）24時まで

また、このアンケート画面は、以下の環境において動作確認がとれております。
【Windows】Internet Explorer 6.0以上／Firefox3.0以上
【Macintosh】Safari 3.0以上

この調査にご協力いただける方のみアンケートにお進みください。

アンケートにご協力いただける場合は、下の[開始]ボタンを押してご回答ください。

開始

各設問で該当する番号に○（マル）を付けてください。

Q1. 下記の医薬品の臨床での使用について、あなたが「適応外使用」に該当すると思うものを選んでください。（回答はいくつでも）

- NSAIDs 潰瘍予防に対するプロトンポンプ阻害薬の使用
- アミノグリコシド系抗生物質（アミカシン硫酸塩）の1日1回点滴投与
- レナリドマイド(レブリミド®)の個人輸入による多発性骨髄腫の治療
- 口内炎に対するムコスタ®錠（レバミピド）の含嗽剤としての使用
- インフリー®カプセル（インドメタシンファルネシル）の解熱剤としての使用
- 特に適応外使用と思うものはない

これらは、すべて『適応外使用』に該当します。

本研究で「適応外使用」に該当する場合として、①国内販売されている医薬品の承認外の効能での使用、②国内販売されている医薬品の承認外の用法・用量での使用、③承認申請中の医薬品の使用、④海外でしか承認がない医薬品の使用、などがあります。なお、ここでの『適応外使用』は医学研究を目的とした場合を含みません。

Q2. Q1を含めて、日常診療で医薬品の「適応外使用」の経験がありますか。（回答は1つ）

- はい
↓
→ Q3～
- いいえ
→ Q9～

Q3. その「適応外使用」は下記のどれに該当しますか。（回答はいくつでも）

- 国内販売されている医薬品の承認外の使用
- 承認申請中の医薬品の使用
- 国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用
- 国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用
- 製品として入手できないものを院内（薬局）製剤として調製・使用
- その他

Q4. あなたが使用された医薬品の適応外使用の内容を具体的にご記入ください。記入は医薬品名、使用目的<対象疾患>、具体的な用法・用量、目的とする効能・効果をご記入ください。(回答は4つまで)

(回答は具体的に)

<1つ目>

<2つ目>

<3つ目>

<4つ目>

Q5. あなたが「適応外使用」した医薬品はどのように入手されましたか。(回答はいくつでも)

- 院内採用薬を使用した
- 製薬会社から提供を受けた
- 海外から医師自身が個人輸入した(医師の個人輸入)
- 海外から患者自身が個人輸入した(患者の個人輸入)
- 院内(薬局)製剤として調達した
- その他

Q6. あなたが「適応外使用」した医薬品の費用はどこから支払いましたか。(回答はいくつでも)

- 保険診療として対応した
- 病院の負担とした
- 患者の自己負担とした
- 製薬会社から無料で提供された
- 講座(または診療科)の研究費で支払った
- その他

Q7. 「適応外使用」に関する情報（エビデンス）はどのように入手されましたか？（回答はいくつでも）

- 製薬企業の MR から積極的に（依頼していないにも関わらず）情報提供された
- 製薬企業の MR・学術部（本社）に問い合わせた
- 都道府県の薬事情報センター（薬剤師）から情報を入手した
- 薬剤部（薬剤師）から情報を入手した
- 自分自身で文献、書籍を検索して入手した
- 他の医師から情報を入手した（処方経験などを含む）
- 学会・研究会の発表や講演から情報を入手した（海外を含む）
- 各種学会のガイドラインから入手した（海外を含む）
- その他

Q7で「製薬企業の MR から積極的に（依頼していないにも関わらず）情報提供された」と回答された方におうかがいします。

Q8. 製薬企業の MR から情報提供されたのはどのような資料でしたか。

（回答はいくつでも）

- 1. 学術雑誌の論文
- 2. 商業雑誌の論文
- 3. 学会発表資料（要旨含む）
- 4. 製薬企業の作成した広報誌等
- 5. 4 以外の媒体（新聞等）に掲載された記事（対談記事等）
- 6. その他

Q9. あなたの勤務されている病院（医院）では「適応外使用」に関する規則はありますか。

（回答は1つ）

- ある
- ない
- わからない

Q10. 「適応外使用」により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償や損失補償があった場合は、誰が責任をもつかについて院内の規則がありますか。ある場合は、次の中のどれに該当しますか。

（回答はいくつでも）

- 病院が責任をもつ
- 院内の委員会に申請した医師が責任をもつ

- 処方した医師が責任をもつ
- 「適応外使用」情報を提供した製薬会社が責任をもつ
- 院内（薬局）製剤を調製した薬剤師（薬局）が責任をもつ
- その他
- 特に規則はない

Q11. 医薬品の「適応外使用」についてどのようにお考えですか。次の中からあなたのお考えに近い意見をいくつでもお選びください。

（回答はいくつでも）

- 絶対に行ってはいけない
- 患者に利益をもたらすと考えられる場合は、使用しても良い
- 患者に使用できる薬がなければ行っても良い（当然のこと）
- 学術論文、学会発表等でエビデンスが示されていれば、使用しても良い
- 海外ですでに臨床使用されていれば、行っても良い
- その他

Q12 あなたが主に勤務している医療機関の種類を以下から一つお選びください。

（回答は1つ）

- 大学病院
- 大学病院以外の病院
- 医院・診療所・クリニック
- その他

Q13 あなたの主たる御専門領域を以下の中からお選びください。

（回答は1つ）

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="radio"/> 一般・総合系（一般内科、
家庭医療、地域医療など） | <input type="radio"/> 外科一般 | <input type="radio"/> 小児科 |
| <input type="radio"/> 循環器内科 | <input type="radio"/> 消化器外科 | <input type="radio"/> 皮膚科 |
| <input type="radio"/> 消化器内科 | <input type="radio"/> 脳神経外科 | <input type="radio"/> 耳鼻咽喉科 |
| <input type="radio"/> 呼吸器内科 | <input type="radio"/> 整形外科 | <input type="radio"/> 産婦人科 |
| <input type="radio"/> 神経内科 | <input type="radio"/> 形成外科 | <input type="radio"/> 眼科 |
| <input type="radio"/> 内分泌代謝内科 | <input type="radio"/> 美容外科 | <input type="radio"/> 麻酔科 |
| <input type="radio"/> 腎臓内科 | <input type="radio"/> 泌尿器科 | <input type="radio"/> その他 |
| <input type="radio"/> 膠原病内科 | <input type="radio"/> 精神神経科 | |

医薬品の適応外使用の実態に関するアンケート調査のお願い

～薬事情報センターに対する調査～

平成21年度厚生労働科学特別研究事業

「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究班」

研究代表者 望月眞弓 (慶應義塾大学薬学部教授)

研究分担者 橋口正行 (慶應義塾大学薬学部准教授)

大変恐縮ですが、平成22年3月5日までに御回答いただき、メール添付にて下記のメールアドレスまで御返送いただきたくお願い申し上げます。

問合せ先：橋口正行 (慶應義塾大学薬学部准教授) (分担研究者)

電話・FAX 03-5400-2120 e-mail: hashiguchi-ms@pha.keio.ac.jp

本研究で『適応外使用』に該当する場合として、①国内販売されている医薬品の承認外の効能での使用、②国内販売されている医薬品の承認外の用法・用量での使用、③承認申請中の医薬品の使用、④海外でしか承認がない医薬品の使用、⑤薬局で調製して使用などがあります。なお、ここでの『適応外使用』は医学研究を目的とした場合を含みません。

各設問で該当する番号に○（マル）を付けてください。また、選択肢で「その他」を選ばれた場合には、空欄のカッコ内に具体的にお書きください。御回答は可能な範囲で結構でございます。

問1. これまで医療関係者から医薬品の『適応外使用』に関する質問を受けたことがありますか。

1. はい 2. いいえ
- └─▶ 問2以降へ └─▶ 問6以降へ

問2. 質問者の職種を下記の中から選んでください。（複数回答可）

1. 医師 2. 薬剤師 3. 医薬品卸 4. その他（ ）

問3. その『適応外使用』は下記のどれに該当しますか。（複数回答可）

1. 国内販売されている医薬品の承認外の使用
2. 承認申請中の医薬品の使用
3. 国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用
4. 国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用
5. 製品として入手できないものを薬局で調製して使用
6. その他（ ）

問4. その医薬品名、適応外使用の内容を教えてください。（複数回答可）

内容については、（ ）内に具体的にご記入ください。また、診療科医についてはわかればお書きください。

なお、記入欄が不足する場合はお手数ですが用紙を追加ください。

	医薬品名； 診療科； 内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）	
	医薬品名； 診療科； 内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）	

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

医薬品名；
診療科；
内容；①効能（ ） ②用法・用量 ③その他（ ）

問5. 医薬品の『適応外使用』に関する情報（エビデンス）はどのように入手されましたか？（複数回答可）

1. 製薬企業の学術部（本社）に問い合わせた情報入手した
2. 他の薬剤師から情報入手した
3. 医師から情報入手した
4. 自分自身で検索した文献、書籍から入手した
5. 学会・研究会の発表（症例報告など）や講演から情報入手した（海外を含む）
6. 各種学会のガイドラインから入手した（海外を含む）
7. その他（ ）

問6. 貴センターに『適応外使用』情報提供に関する規則はありますか。

1. ある → 問7以降へ
2. ない → 問8以降へ

問7. どのような規則ですか。下記にお書きください。

[]

問8. 提供した『適応外使用』情報に基づき使用された結果（効果や副作用）について追跡調査されていますか。

1. はい
2. いいえ
3. 内容により行う → 問9以降へ

問9. その内容を下記にお書きください。

[]

問10. 貴センターの所在地についてお答えください。

住所： _____ 都道府県

質問は以上です。

御協力有難うございました。

なお、本研究の集計結果は施設が特定されない形で公表させていただくことがあります。ご了承ください。

医薬品の適応外使用の実態に関するアンケート調査のお願い

～製薬企業に対する調査～

このたび、平成21年度厚生労働科学特別研究事業として「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」を行うこととなりました。

本研究は、国内外における『適応外使用』に係る情報提供及び広告の実態、法規制等について調査、分析を行い、企業が医師等に対して行う学術情報提供のあり方と必要な規制方策の骨子をまとめることを目的としています。

なお、本研究では、日本製薬工業協会に加盟の企業の対応窓口である「くすり相談」部門（情報提供部門）にアンケート調査をお願いすることと致しました。

御多忙のところとは存じますが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究班」

研究代表者 望月眞弓 （慶應義塾大学薬学部教授）

研究分担者 橋口正行 （慶應義塾大学薬学部准教授）

大変恐縮ですが、本アンケート用紙は返信用 EXPACK500 にて

平成22年2月26日までに御返送をお願い致します。

問合せ先：橋口正行（慶應義塾大学薬学部准教授）（分担研究者）

電話・FAX 03-5400-2120 e-mail: hashiguchi-ms@pha.keio.ac.jp

本研究で『適応外使用』に該当する場合として、①国内販売されている医薬品の承認外の効能での使用、②国内販売されている医薬品の承認外の用法・用量での使用、③国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品の使用、④海外でしか承認がない医薬品の使用、⑤院内製剤として調製して使用、⑥禁忌等で使用が制限されている患者（小児、妊婦・産婦・授乳婦も含む）への使用などがあります。

なお、ここでの『適応外使用』は医学研究を目的とした場合を含みません。また、御回答いただく医薬品の範囲は、医療担当者が実地診療目的で臨床的に使用する医療用医薬品であり、貴社において①製造販売承認を有し、販売中の医薬品、②販売受託医薬品、③国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品、④自社又は情報の共有が可能な関連企業の海外で開発中又は市販の医薬品などがあります。

本アンケートは、原則として各社の「くすり相談」対応部門に御回答をお願いします。御回答いただく方の御氏名などを下記にお書きください。なお、個人情報につきましては、本アンケート内容の確認にのみに利用いたします。

御社名： _____

御回答者：御所属 _____ 御氏名： _____

電話番号： _____ () _____

E-mail アドレス： _____

各設問で該当する番号に○（マル）を付けてください。また、選択肢で「その他」を選ばれた場合には、空欄のカッコ内に具体的にお書きください。

問1. 貴部門において、過去2年間（2008年4月～現在）に医療従事者から医薬品の『適応外使用』情報に関する問合せを受けたことがありますか。

1. はい（ → 問2へ ） 2. いいえ（ → 問4へ ）

問2. 貴部門において、過去2年間（2008年4月～現在）に「適応外使用」に関する問合せを受けた件数について教えてください。年度には集計された月を記入してください。

年度	医師	薬剤師	その他
2008年度 (月～ 月)	件	件	(職種:) 件 (職種:) 件
2009年度 (月～ 月)	件	件	(職種:) 件 (職種:) 件

注：年度は原則4月～3月でお願いします。ただし会社が1月～12月年度で集計している場合は1月～12月の集計で結構です。

問合せ件数は、同一者から一連の問い合わせは1件とします。

貴社のシステム上「適応外使用」に関する記録がない場合は、おおよそ過去2年間に医療従事者から「適応外使用」の問合せの有無についてそれぞれ回答してください。

1) 医師からの「適応外使用」の問合せについて

1. ある 2. ない

2) 薬剤師からの「適応外使用」の問合せについて

1. ある 2. ない

3) その他 () から「適応外使用」の問合せがあった

問3. 可能な範囲で、問合せ内容について教えてください。

なお、回答欄が不足する場合はお手数ですが用紙を追加ください。

医薬品名 ; _____

一般名 ; _____

適応外使用の内容 ;

効能・効果 ()

用法・用量 ()

その他 ()

適応外使用の範囲を下記から選んでください

1. 国内販売されている医薬品の承認外の使用
2. 国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品の使用
3. 国内販売されていない自社関連企業の医薬品の使用
4. その他 ()

医薬品名 ; _____

一般名 ; _____

適応外使用の内容 ;

効能・効果 ()

用法・用量 ()

その他 ()

適応外使用の範囲を下記から選んでください

1. 国内販売されている医薬品の承認外の使用
2. 国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品の使用
3. 国内販売されていない自社関連企業の医薬品の使用
4. その他 ()

医薬品名； _____

一般名； _____

適応外使用の内容；

効能・効果（ _____ ）

用法・用量（ _____ ）

その他（ _____ ）

適応外使用の範囲を下記から選んでください

1. 国内販売されている医薬品の承認外の使用
2. 国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品の使用
3. 国内販売されていない自社関連企業の医薬品の使用
4. その他（ _____ ）

医薬品名； _____

一般名； _____

適応外使用の内容；

効能・効果（ _____ ）

用法・用量（ _____ ）

その他（ _____ ）

適応外使用の範囲を下記から選んでください（○印を）

1. 国内販売されている医薬品の承認外の使用
2. 国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品の使用
3. 国内販売されていない自社関連企業の医薬品の使用
4. その他（ _____ ）

問4. 貴部門における医薬品の『適応外使用』に関する情報提供の考え方（ポリシー）を教えてください。

1. 適応外使用情報は一切提供しない（ → 問5へ ）
2. 一定の条件下で提供することもある（ → 問6へ ）
3. 条件なしに提供する（ → 問7へ ）

問5. 問4で「1.」と回答の場合、貴部門で医薬品の『適応外使用』に関わる情報提供を行わない理由を教えてください？（複数回答可）

1. 承認された情報以外は提供しない
2. 適応内の情報提供が業務である
3. プロモーションコードに反するとの考え方による
4. その他（ ）

問6. 問4で「2.」と回答の場合、非プロモーションとしての提供に際し貴部門における医薬品の『適応外使用』に関する情報を提供する場合の判断基準について教えてください。（複数回答可）

1. 臨床使用でなく、非臨床で研究などの目的で使用する場合
2. 医療従事者が「適応外」であることを認識している場合
3. 公知の情報である場合
4. 学術論文、学会発表等でのエビデンスがある場合
5. 国、学会等の公的機関のガイドライン等にその使用が記されている場合
6. 海外ですでに臨床使用されている場合
7. 提供しないことが患者の生命に影響を及ぼす等、当該疾患分野で代替治療法がないかまたは緊急避難的な場合
8. 「適応外」の使用が患者に対し不利益（無効性、副作用等）が生じることが報告されている場合、使用不可とする情報の提供
9. その他（ ）

問7. 問4で「2.」または「3.」と回答の場合に、貴部門で医薬品の『適応外使用』に関する情報（エビデンス）を提供する場合どのような媒体で提供していますか。（複数回答可）

1. 情報が記載された論文・学会抄録（またはコピー）を提供
2. 情報について社内で要約、纏めた文書として提供
3. 情報の記載に関する文献名、記載のURL等の情報
4. 口頭でのみ提供
5. その他（ ）

問8. 貴部門で医薬品の『適応外使用』に関する情報（エビデンス）を提供する場合、何か条件がありますか。（複数回答可）

1. 自部門から直接、郵送、FAX、e-mail等で提供するのみで、特に条件はない
2. 必ずMR等に直接持参させ、適応外であることを説明の上、提供する
3. 提供に際し、受領の確認を取る
4. 提供に際し、適応外であることを理解した旨の覚書等を得る
5. その他（ ）

問9. 貴部門で医療従事者からの問合せを受ける中で、『適応外使用』情報提供について感じることをお答えください。（複数回答可）

1. 「適応外使用」の意味を理解していない
2. 「適応外使用」の意味を理解しているが医師の裁量で使用すべきとの考えがある
3. 「適応外使用」に際し、院内のIRB、患者へのインフォームドコンセント等が重要であることが理解されていない
4. 企業は求めがあれば情報提供すべきと医療従事者は考えている
5. 医療機関における「適応外使用」の対応に企業は踏み込めない
6. 求めに応じた提供で「適応外使用」であることを十分説明しても、情報提供＝プロモーションと誤解されることを危惧する
7. 企業が薬事法、プロモーションコードに基づき情報提供していることの理解がなかなか得られていない
8. 支払い基金の判断基準において「適応外使用」でも認められている場合もあり、情報提供に難しさがある
9. 昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省通知により、薬理作用に基づき処方された場合の対応があることから、医療従事者と製薬企業で適応外使用、および情報提

供に関する考え方が異なる。

10. その他 ()

問10. 貴部門では医療機関（医師または薬剤師）から適応外使用を目的とした医薬品の【製品】または【原体】の提供を求められたことがありますか。

1. はい (→ 問11へ) 2. いいえ (→ 問14へ)

問11. 貴部門では適応外使用に該当する【製品】または【原体】の提供に対してどのような対応をおこなっていますか。(複数回答可)

1) 【製品】の提供について

1. 提供できない理由を説明し、断る → 問12へ
2. 可能な限り対応する（【製品】を提供する）
3. 対応部門に転送する（対応部門名称)
→過去に対応部門から提供したことがありますか？
・ある ・ない ・わからない
4. その他 ()

2) 【原体】の提供について

1. 提供できない理由を説明し、断る → 問13へ
2. 可能な限り対応する（【原体】を提供する）
3. 対応部門に転送する（対応部門名称)
→過去に対応部門から提供したことがありますか？
・ある ・ない ・わからない
4. その他 ()

問12. 貴部門では『適応外使用』に関わる医薬品の【製品】の提供を求められた際、どのように説明の上、提供を断っていますか。(複数回答可)

1. 会社の方針である
2. コンプライアンス（薬事法、プロモーションコード、公正競争規約等）に抵触することを説明する
3. 対応部門に転送する（対応部門名称)
4. その他 ()

問13. 貴部門で『適応外使用』に関わる医薬品の【原体】の提供を求められた際、どのように説明の上、提供を断っていますか。(複数回答可)

1. 会社の方針である (ライセンサーとの契約条項も含む)
2. 【原体】を用いて施設において自家製剤を製造する際の情報提供等 (製造情報、安全性情報) は不十分である
3. 対応部門に転送する (対応部門名称)
4. その他 ()

問14. 医薬品の『適応外使用』により関わる情報提供により副作用等の健康被害が発生し、損害賠償または損失補償が問題となる可能性もあります。下記について貴部門で情報提供を行う立場からご意見を記してください。

- 1) 貴部門で「適応外使用」の情報提供時に気をつけていることはありますか。
(自由記載)

[]

- 2) 情報を提供する立場として、当該薬剤を服薬後に患者さんにおいて健康被害が起きた場合の賠償に関してどのような対応が考えられますか。(複数回答可)

1. 公的な救済措置が必要である
2. 医療機関と患者さんとの当事者間の問題となる
3. 個々の事例で異なると思われるので判断できない
4. その他 ()

問18. 貴社において『適応外使用』に関わる情報のうち、医療機関（医療従事者）から要望していないにも関わらず、製薬企業側（学術、MRなど）からプロモーションとして医師または薬剤師に積極的に資料の提供（薬事法違反）をした経験をご存知ですか。（複数回答可）

1. 積極的に提供したことがある（ → 問19へ ）
（提供理由： _____ ）
その時の資料が残っていれば添付してください。
2. 現在資料等はないが、そのようなことを聞いたことがある
3. 現在はわからない
4. 積極的に提供したことはない
5. その他（ _____ ）

問19. 問18で「1.」と回答の場合、どのような資料であったかご存知であれば教えてください。

- 1) 当該資料は、どのような媒体でしたか。（複数回答可）
 1. 学術雑誌の論文
 2. 商業雑誌の論文
 3. 学会発表資料（要旨を含む）
 4. 製薬企業の作成した広報誌等
 5. 4以外の媒体（新聞等）に掲載された記事（対談記事等）
 6. その他（ _____ ）

- 2) 医薬品名、適応外使用の内容を教えてください。（複数回答可）

（ 医薬品名；
適応外の使用；効能（ _____ ）・用法・用量・その他（ _____ ） ）

（ 医薬品名；
適応外の使用；効能（ _____ ）・用法・用量・その他（ _____ ） ）

（ 医薬品名；
適応外の使用；効能（ _____ ）・用法・用量・その他（ _____ ） ）

問20. 貴社ではMRに対する『適応外使用』情報提供への対応について教育を行っていますか。

1. プロモーションコードに関するMR教育カリキュラムに基づき自社で研修を行っている
2. プロモーションコードに関するMR教育カリキュラムに基づき教育・研修業者に委託して研修を行っている
3. 教育を行っていない
4. 他社に販売を委託しており、MRがない
5. その他 ()

問21. その他「適応外使用」についてご意見があれば、自由に記載ください。

質問は以上です。

御協力有難うございました。

なお、本研究の集計結果は社名、個人情報特定されない形で公表させていただきます。ご了承ください。