

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 望月真弓 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はないこと」、「国民の健康に著しいリスクをもたらすようなものではないこと」、「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はないこと」、「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。

