

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 (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、バ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、ウイ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、適切な対照試験で始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つたり、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®、プリストール・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®、プリストール・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 mecaseemin [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 mecaseemin (Increlex) (Tercica, Inc., Brisbane, CA) and mecaseemin 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じて欧米諸国では「例外的措置」として“compassionate use”(未承認薬の人道的供給)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道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 (injuries, 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/parkedavis_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同意した。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®)。

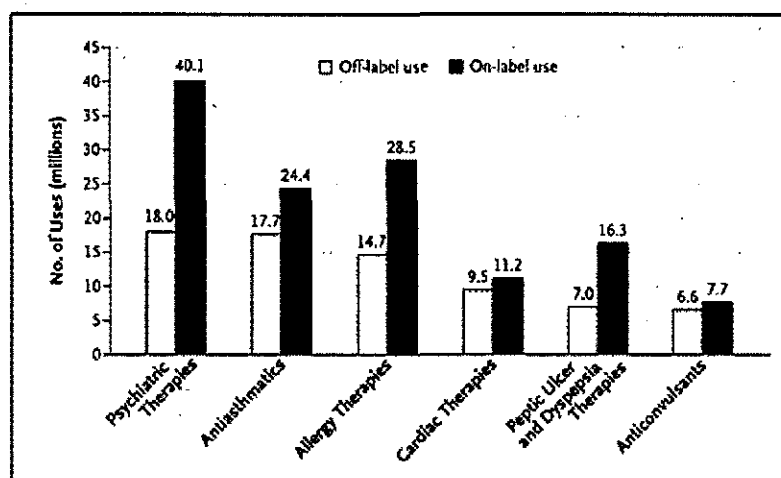
<http://www.guardian.co.uk/business/2004/jun/03/mentalhealth.medicineandhealth>

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、リポ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.

