

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

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」、「この資料を販促資料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針について、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、降圧薬の半分以上が 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、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、ヤンセン社は真つ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 mecasermin [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 mecasermin (Increlex) (Tercica, Inc., Brisbane, CA) and mecasermin 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/ApprovalsApplications/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、患者から同意書を手に入れる必要がある(<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