

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る一方、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®, valdecocixib: 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コ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. 医学論文のコ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、財源が限られ、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, Zolofit 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/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」と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、助成金という形でレポートを提供する。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®)。

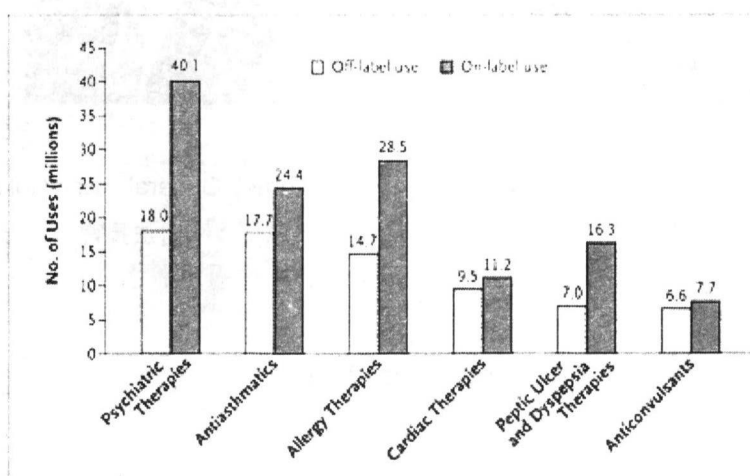
<http://www.guardian.co.uk/business/2004/jun/03/mentalhealth.medicineandhealth>

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。

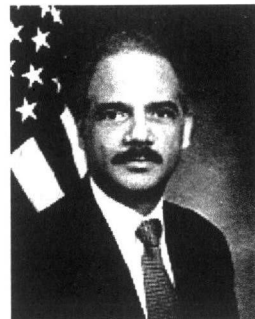
米国政府はこのような公的保険制度 (メディケア、メディケイド) を悪用した詐欺行為や財政基金使用の濫用等の阻止を非常に重要な任務と捉えており、今後も監視、摘発および罰金の徴収に向けて力を結集していくとしている。多くの弁護士事務所はこれをいち早くビジネスチャンスと捉え、製薬企業の体質改善、コンプライアンスに関するコンサルテーションや、どのようにしたらプロモーション違反を防げるか等のセミナーを企業に向けて開催している。

“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.

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 をあらかず法律用語

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/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAAct/SignificantAmendments/totheFDCAAct/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>)。