

## **NDA 21-073 ACTOS (pioglitazone hydrochloride) tablets**

Takeda Global Research and Development Center, Inc.  
675 N. Field Road, Lake Forest, IL 60045

### **PROPOSED RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS)**

#### **I. GOAL:**

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

#### **II. REMS ELEMENTS:**

##### **A. Medication Guide**

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

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

##### **B. Communication Plan**

The REMS for ACTOS does not include a Communication Plan.

##### **C. Elements To Assure Safe Use**

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

##### **D. Implementation System**

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

##### **E. Timetable for Submission of Assessments**

The Timetable for Assessments is as follows:

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

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

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

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

参考資料:

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

---

## Report to Congress

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

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

#### Foreword

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

These provisions recognize the enormous changes in medication use that have occurred since Congress enacted the requirements for drug efficacy in 1962.<sup>1</sup> For several decades thereafter, the major focus of drug development was demonstration of efficacy—resulting in the availability of a large number of effective drugs to treat acute and chronic illnesses. Today, millions of people depend on medications to sustain their health. However, the consequences of this success are that many Americans are exposed to multiple prescription drugs each year (on average, more than ten), and many individuals, particularly the elderly, take more than five separate medications on a chronic basis. Because of such widespread use, an unanticipated drug safety problem can rapidly evolve into a public health threat, as illustrated by the recent problems with the blood thinner heparin.

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

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

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

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

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

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

## VII. EU および英国における適応外使用に関するトピックス

### ■ はじめに

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

2006 年 12 月に発行された小児用医薬品(および精神神経領域の弱者)に関する新たな規制 Regulation (EC) No 1901/2006 では、①小児における off-label use のデータ収集と解析の重要性、②インセンティブ・報酬と罰則・認可、③EMA に Paediatric Committee (PDCO 小児用医薬品委員会)の設立と評価等業務の遂行、④臨床試験内容の透明化と情報の共有化、⑤支援のためのガイドラインの制定(倫理的配慮、臨床試験の実施)等について定め、被験児保護のもとに質の高い臨床試験を実施することの重要性が述べられている(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633263/> [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf))。

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

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

### ■ Off-label use の届出制度

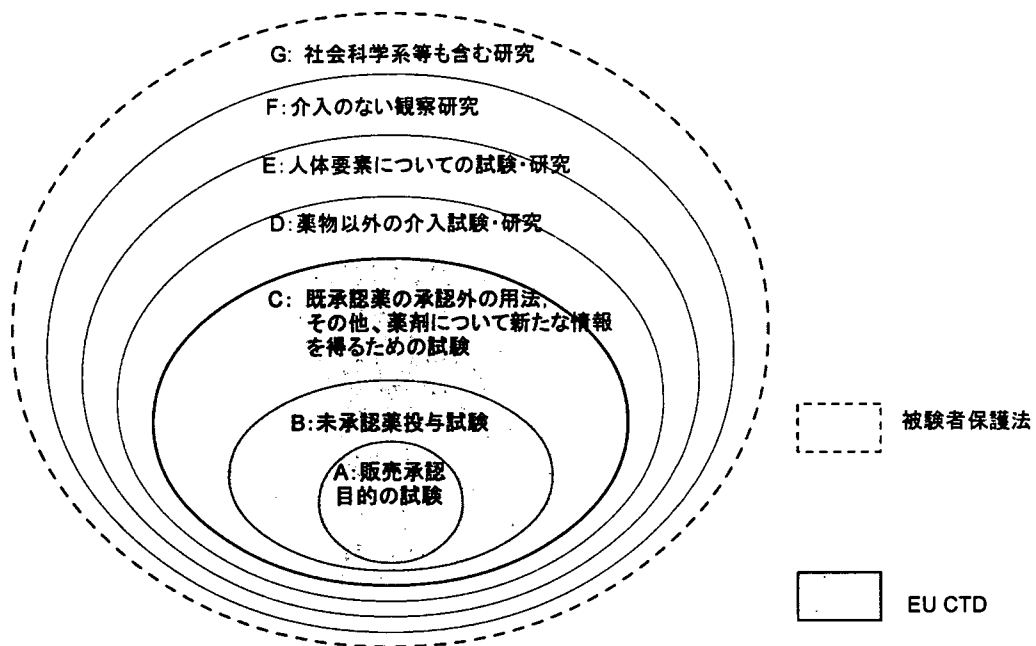
米国の IND (Investigational New Drug) 同様、EU では EU 指令 により、off-label で使用する場合も、臨床試験の一環として IMP (Investigational Medicinal Product) の届出が制度化されている。販

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

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

([http://www.ssd.com/files/Publication/93acfe25-bc6d-4de3-9fef-d5f81041b6ce/Presentation/PublicationAttachment/64b5a314-4faf-4ad6-a28f-d6f5a610a0e0/SSD\\_CENTRAL-%2368696-v2-DRAFT\\_-\\_White\\_Paper\\_-\\_Conducting\\_Clinical\\_Trials\\_in\\_the\\_US\\_and\\_Abroad\\_M\\_Bennett\\_.pdf](http://www.ssd.com/files/Publication/93acfe25-bc6d-4de3-9fef-d5f81041b6ce/Presentation/PublicationAttachment/64b5a314-4faf-4ad6-a28f-d6f5a610a0e0/SSD_CENTRAL-%2368696-v2-DRAFT_-_White_Paper_-_Conducting_Clinical_Trials_in_the_US_and_Abroad_M_Bennett_.pdf))。

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



EU 臨床試験指令は、販売承認目的に限らず、あらゆる臨床試験に適用される。

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

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

## ■ PDCO（小児用医薬品委員会）の初会合における検討事項

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

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

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

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

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

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

[www.ema.europa.eu/pdfs/human/pdco/1015610en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pdco/1015610en.pdf))。

## ■ 小児用医薬品に関するEUでの経緯

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

## 英国における適応外使用に関するトピックス

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

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

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

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

## ■ 英国における Yellow Card 副作用報告システム(オンライン)

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

## ■ 2008 年 2 月より、患者が副作用を直接 MHRA に報告

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

市中薬局に展示するポスターの文言:

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

Pick up a leaflet for more information.

This pharmacy supports the Yellow Card Scheme.

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

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

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

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



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

## ■ 未承認薬によると疑われる副作用も報告を奨励

さらに、Drug Safety Update 2009 年 1 月号には、

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

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

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

## ■ Yellow Card Scheme キャンペーンビデオを公表

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

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

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

## 参考文献リスト:

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

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

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

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

Li JS, Eisenstein EL, Grabowski HG, et al. Economic return of clinical trials performed under Pediatric Exclusivity Program. *JAMA* 2007;297:480–8.

*Lineberger v. Wyeth*, 894 A.2d 141 (Pa. Super. Ct. 2006).

Liperoti R, Onder G, Landi F, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1340–7.

Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:513–8.

Lurie P, Wolfe SM. Comments to FDA re: Draft guidance for industry on off label promotion of drugs and medical devices (HRG publication #1838). 21 April 2008. Available at [www.citizen.org/publications/print\\_release.cfm?ID=7579](http://www.citizen.org/publications/print_release.cfm?ID=7579)

Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm* 2003;9:559–68 [Comments in: *J Manag Care Pharm* 2003;9:569–70 and *J Manag Care Pharm* 2003;9:570–1].

Mano. Vinorelbine in the management of breast cancer: new perspectives, revived role in the era of targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2006;32:106–18.

Mariani G, Fasolo A, DeBenedictis E, Gianni L. Trastuzumab as adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6:93–104.

Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kiriike N, Stein DJ. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jun;70(6):863-8. Epub 2009 May 5.

McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;498–501.

*McNeil v. Wyeth*, 462 F.3d 364 (5<sup>th</sup> Cir. 2006).

McPherson TB, Fontane PE, Jackson KD, Martin KS, Berry T, Cherson R, Bilger R. Prevalence of compounding in independent community pharmacy practice. *J Am Pharm Assoc* 2006;46:568–73.

*Medics Pharmaceutical Corp. v. Newman*, 190 Ga. App. 197, 378 S.E.2d 487 (1989).

Mehlman MJ. Bioethics: off-label prescribing. *interMDnet Corp.*, 2008.

Mehra R and Burtness B. Antibody therapy for early-stage breast cancer: trastuzumab adjuvant and neoadjuvant trials. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:951–62.

Meier B. Contracts keep drug research out of reach. *New York Times*, November 29, 2004, p. A1

Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of pharmaceuticals. *N Engl J Med* 2009;360:1557–66.

Miceli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536–43.

*Miles Laboratories, Inc. v. Superior Court*, 184 Cal. Rptr. 98 (Cal. Dist. Ct. App. 1982).

Ministry of Health, Italy. Greater Council for Health Session 46, 23 October 2007. Available at [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

*Moran v. Faberge, Inc.*, 273 Md. 538, 551, 332 A.2d 11, 19 (1975).

Mullarkey T. Pharmacy compounding of high-risk level products and patient safety. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:S4–13.

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

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



Tyrer P, Oliver-Africano P, Romeo R, Knapp M, Dickens S, Bouras N, Ahmed Z, Cooray S, Deb S, Murphy D, Hare M, Meade M, Reece B, Kramo K, Bhaumik S, Harley D, Regan A, Thomas D, Rao B, Karatela S, Lenôtre L, Watson J, Soni A, Crawford M, Eliahoo J, North B. Neuroleptics in the treatment of aggressive challenging behaviour for people with intellectual disabilities: a randomised controlled trial (NACHBID). *Health Technol Assess*. 2009 Apr;13(21):iii-iv, ix-xi, 1-54.

*United States v. 95 Barrels*, 265 U.S. 438 (1924).

*United States v. Caputo*, 288 F.Supp.2d 912 (N.D. Ill. 2003).

*United States v. Gleason* <http://www.ca6.uscourts.gov/opinions.pdf/05a0488p-06.pdf>

US Census Bureau <http://www.census.gov/hhes/www/hlthins/hlthin08.html>

Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1963–71.

*Virginia State Board of Pharmacy v. Virginia Citizens Consumer Council*. 425 U.S. 748 (1976).

Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing; results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1443–52.

*Washington Legal Foundation v. Friedman*, 13 F.Supp. 2d 51 (D.D.C. 1998).

*Washington Legal Foundation v. Henney*, 202 F.3d 331 (D.C. Cir. 2000).

Weiss M, Panagiotopoulos C, Giles L, Gibbins C, Kuzeljevic B, Davidson J, Harrison R. A naturalistic study of predictors and risks of atypical antipsychotic use in an attention-deficit/hyperactivity disorder clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Oct;19(5):575-82.

Weissbach L, Riese J. [Off-label use in oncology: an inexhaustible topic?!](Ger). *Urologe A* 2006;45:1410, 1412–4.

Wetterling T. [Legal decisions of German Supreme Courts about prescription of drugs for not registered indications](Ger). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:255–9.

Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341

Wilkes M, Johns M. Informed consent and shared decision-making: a requirement to disclose to patients off-label prescriptions. *PLoS Med* 2008;5(10):e223.

Wing DA and Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Sep;49(3):627-41.

*Wyeth v. Levine*, 129 S. Ct. 1187 (2009).

Yoder SE and Yoder BA. An evaluation of off-label fenoldopam use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2009 Nov;26(10):745-50. Epub 2009 May 18.

Yoon EY, Dombkowski KJ, Rocchini A, Lin J-J, Davis MM. Off-label utilization of antihypertensive medications in children. *Ambul Pediatr* 2007;7:299–303.

日本語参考資料:

- 「アメリカ医療の光と影－医療過誤防止からマネジドケアまで」 by 李 啓充 (医学書院 2000)
- 「続 アメリカ医療の光と影－パースコントロール・終末期医療の倫理と患者の権利」 by 李 啓充 (医学書院 2009)
- 「アメリカ制度研究 I 税制・医療保険制度編」 慶応義塾大学草野厚研究会 2000  
<http://web.sfc.keio.ac.jp/~bobby/klab/hokokusho/medicare.pdf>
- 医薬品安全性情報 Vol. 5 No. 11 (2007/05/31) p25 ~ 27 EudraVigilance  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/11070531.pdf>
- 医薬品安全性情報 Vol. 5 No. 21 (2007/10/18) p16 小児用医薬品委員会(PDCO)初会合開催  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/21071018.pdf>
- 医薬品安全性情報 Vol. 6 No. 15(2008/07/24) p6 FDAの有害事象報告システム(AERS)の集計  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly6/15080724.pdf>
- 「FDA 巨大化と近代化への道」 by 石居昭夫 (薬事日報社 1999)
- 「FDAの事典(第2版)」 by 石居昭夫 (薬事日報社 2006)
- 「市場原理が医療を亡ぼす－アメリカの失敗」 by 李 啓充 (医学書院 2004)
- 「市場原理に揺れるアメリカの医療」 by 李 啓充 (医学書院 1998)
- 「精神医療の静かな革命－向精神薬の光と影」 by 田島 治 (勉誠出版 2006)
- 「妊娠・授乳とくすりQ&A－安全・適正な薬物治療のために」 編集 by 石川 洋一 (じほう 2008)
- 「ブッシュ政権の医療保険制度改革案」 by みずほ USリサーチ 安井明彦 (2003)
- 「病院の内側から見たアメリカの医療システム」 by 河野圭子(新興医学出版社 2004)
- 「米国の税制」 by JETRO (2004)  
[http://www.jetro.go.jp/world/n\\_america/us/invest\\_04/](http://www.jetro.go.jp/world/n_america/us/invest_04/)
- 月刊 薬局「医薬品の適応外使用と医師主導治験」 2005年9月号

## 略語および関連用語一覧

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

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

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