

PDUFA (Prescription Drug User Fee Act)	処方箋薬ユーザー・フィー法
PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)	米国製薬協
PK (Pharmacokinetics)	薬物の体内動態
PMS (Post-marketing surveillance)	市販後調査
POC (proof of concept)	POC試験(概念検証試験)
Post-marketing safety surveillance program	市販後安全性調査プログラム
PPO (Preferred Provider Organization)	優先医療給付機構
Preemption clauses	専占条項
REMS (risk evaluation and mitigation strategies)	リスク評価・リスク緩和戦略
Site Accreditation	施設の認定
Social Security Act	社会保険法
Standardized national guidelines	全国標準ガイドライン
State Board of Pharmacy	州薬事委員会(註)
State Tort Law	州の不法行為法(州法)
Transparency Task Force	透明性向上に向けたタスク・フォース(専門調査班)
TrOOP (true out-of-pocket expenses)	受給者本人が支払う自己負担実額
USP (U.S. Pharmacopeia)	米国薬局方
USP Convention, Inc.	米国薬局方協会
USP-DI (United States Pharmacopoeia Drug Information)	米国薬局方収載医薬品情報集
Voluntary reporting system for adverse events	任意(自発的)副作用報告システム
Warning letter	警告レター

(註) 出典: 「アメリカにおける薬剤師の称号制度と研修認定」 by 財団法人 日本薬剤師研修センター  
<http://www.jpec.or.jp/contents/c15/betuzu.pdf>

**別添<1> Good Reprint Practices ガイダンス(最終版)の全訳**

**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 (Final rule: January 2009 issued by FDA)**

**別添<2> FDA ガイダンスの注釈版の全訳**

**Drug and Device Off-Label Promotion: Current Trends in Regulatory and Legal Enforcement (July 2009, issued by FDAnews)**

## **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**

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of the Commissioner  
Office of Policy  
January 2009

### **I. 序論**

本ガイダンスは、医薬品企業あるいは医療機器企業（あるいは医薬情報担当者）<sup>1</sup>が医療専門家および医療機関<sup>4</sup>に対し、米国で市販されている承認医薬品<sup>3</sup>ならびに承認（認可）医療機器の新たな適応外使用<sup>2</sup>について記載されている医学論文あるいは医科学参考出版物（一般に医科学情報を指す）を配布することに関する「別刷配布の実施基準」について、食品医薬品局（FDA すなわち当局）の現在の見解を示すことを目的とする。

FDA のガイダンス文書は法的強制力をもつものでも、法的責任を負うものでもない。むしろ、ガイダンスというのは、具体的な規制上の要件あるいは法的要件が記載されていない限り、あるトピックスに関する当局の現在の見解を示すものであり、単なる推奨と考えるべきである。当局のガイダンス中で使用されている should（すべきである）という用語は、何かを提案したり、推奨してはいるが、義務づけているわけではない。

### **II. 背景**

FDA 近代化法（FDAMA）のセクション 401（21 U.S.C. § 360aaa, § 551, 連邦食品医薬品化粧品法（FD&C 法））は、医薬品企業あるいは医療機器企業が医療専門家および特定機関（薬剤給付管理会社、医療保険の保険者、団体ヘルスプラン、連邦政府機関あるいは州政府機関）に対し、承認医薬品ならびに承認（認可）医療機器の適応外使用について記載されている医科学情報を配布するための条件を明記している。FDAMA のセクション 401 は、こうした条件を満たしている場合、製造企業がそのような医学論文あるいは参考出版物を配布したとしても、製品の新たな適応外使用を企図していることのエビデンスとはみなされないとしている。FDA 施行規則は 21 CFR パート 99 に盛り込まれている。

2000 年、FDA はコロンビア特別地区連邦控訴裁判所の判決を受けて、FDAMA セクション 401 の条項および FDA 施行規則の適用を明確にするため、通知（65 Fed. Reg. 14286、2000 年 3 月 16 日）を発行した。その通知の中で FDA は、法令および施行規則は、承認医薬品ならびに承

認(認可)医療機器の「新たな適応外使用」について医学論文や参考出版物を配布する前および配布時に、そうした法令、規則を遵守する製造企業にとって「免責ルール」となっていると記載している。製造企業が FDAMA の条項を遵守しているのであれば、そうした医学論文あるいは参考出版物の配布は、製造企業が販売する製品の適応外使用を企図しているエビデンスとして用いられないであろう。この通知は、製造企業が FDAMA セクション 401 に則つとらずに資材の配布を行った場合、その過失は単なる法律違反に該当するのではなく、製造企業が製品の適応外使用を企図したエビデンスとして用いることができるとも記載している。

FDAMA セクション 401 は 2006 年 9 月 30 日に無効となっており、その施行規則はもはや適用されない。サンセット法により 401 が無効となったことを考慮し、FDA は承認医薬品ならびに承認(認可)医療機器の適応外使用に関する医学論文や医科学参考出版物を医療専門家や医療機関に配布することに関する現在の見解を示す。

### III. 目的

2000 年 3 月 16 に発行された FDA の通知において説明されているように、FD&C 法および FDA 施行規則は一般に、安全性・有効性が担保されたものとして FDA が承認していない製品、あるいは実質的同等性の判定に基づいて認可されていない製品を、新薬あるいは新医療機器の製造企業がいかなる使用目的であっても州際通商法において、販売することを禁止している(例: FD&C Act §§ 505(a), 502(o), 501(f)(1)(B), 301(a) および (d); 21 U.S.C. §§ 355, 352(o), 351(f)(1)(B), 331(a) および (d))。当局は承認(認可)医薬品あるいは医療機器が新規適応あるいは新規使用法を取得することの意義を認識しており、製造企業(スポンサー)がそうした承認(認可)申請を行うことを奨励している。既承認の新薬であっても、適応外の使用を行う場合には、その使用法に関しては未承認の新薬である(FD&C 法 §§ 505(a), 301(d), 21 U.S.C. 355(a), 331(d))。既承認の新薬であっても、適応外の使用を行う場合(ラベルに表示されているか否かどうにかかわらず)、そうした医薬品のラベルには「適正な使用方法の指示」が含まれていないため、不正表示である(FD&C 法 § 502(f); 21 U.S.C. § 352(f); 21 CFR 201.100(c)(1))。同様に、FDA が承認(認可)していない使用法を宣伝している医療機器は法定基準に適合しておらず、不正表示である。

しかし、FDA は承認医薬品ならびに承認(認可)医療機器の適応外使用について掲載している医学論文や医科学参考出版物の内容が正確で誤解を与えない場合、公衆衛生上や政策的に医療専門家や医療機関に配布することを支持する重要かつ正当な根拠があることを認識している。医薬品あるいは医療機器がいったん FDA に承認(認可)されると、医療専門家は一般に、承認された製品のラベル表示(あるいは 510(k)のプロセスに則って認可された医療機器の場合、製品の使用法の記載中に)に記載されていない使用法あるいは治療レジメンを用いて製品を合法的に使用したり処方するかもしれない。こうした適応外使用あるいは適応外の治療レジメンは重要である可能性や、医学的に標準法として認識されている可能性さえある。したがって、承認(認可)医薬品の新たな適応外使用について掲載している医学論文や医科学参考出版物の内容が

正確で誤解を与えることのない場合、医療専門家が受け取ることによって公衆衛生は進歩するかもしれない。

FDA は医科学情報の配布が適応外の「新たな使用」の宣伝に当たるのか、あるいはそうした配布活動により、製品が FD&C 法に違反することになるのかどうかを決定する法的権限があるが、その権限はこれまで変わっていない。医療専門家が正確で誤解を与えることのない医科学情報を受け取るとは、公衆衛生上意義があるとの認識に基づいて、FDA は医薬品および医療機器の適応外使用<sup>5</sup>に関する医学論文および医科学参考出版物の配布に関する「別刷配布の実施基準」について推奨を示す。

#### IV. 別刷配布の実施基準に対する当局の推奨

ラベルあるいは使用法の記載(承認医薬品ならびに承認(認可)機器の新たな適応外使用を含む)に含まれていない承認医薬品ならびに承認(認可)医療機器の適応外使用の安全性あるいは有効性に関する医科学情報は、医学論文あるいは参考出版物に掲載されていることが多い。こうした出版物は製造企業から医療専門家あるいは医療機関に配布されることが多い。製造企業がそうした医科学情報を配布する場合に、FDA は以下の「別刷配布の実施基準」の原則に従うことを推奨する。

##### A. 別刷論文/参考出版物の種類

配布される医科学論文は以下であるべきである：

- 専門家を含む編集委員会をもつ機関によって発行されており、そうした専門家はその機関がレビューを行う論文のテーマについて専門知識を有しており、その機関とは独立して、投稿された論文をレビューし、客観的に選択、拒絶し、コメントを提供する。また、その機関は遵守する方針を公表しており、雑誌や機関と関係する全著者、貢献者、編集者との利害の対立あるいはバイアスについて完全に開示している。
- その機関のピアレビューの手順に従って、ピアレビューを行ったうえで発行されている。
- 論文のテーマである製品の製造企業 1 社以上から、全部あるいは一部の資金提供を受けた特別号あるいは特別出版物の形態をとっていない。

配布される医科学参考出版物は以下であるべきではない：

- 主として医薬品企業や医療機器企業によってのみ配布されるもの。

医学書や医学雑誌を販売している一般的な書店や独立した販売方法(例:購読、インターネット)によって購入可能であるべきである。

- 医薬品企業や医療機器企業のため、あるいは依頼によって特別に執筆・編集・抜粋されているもの。
- 医薬品企業や医療機器企業あるいはそうした企業と金銭的關係のある個人によって編集されたり、大きく影響されているもの。

医科学論文あるいは参考出版物に含まれる情報は、医薬品や医療機器の安全性、有効性を評価するための科学的訓練や経験をもった専門家が行った科学的に妥当であると考えられる適切かつ十分な比較対照群を設けた臨床研究であるべきである。こうした臨床研究は歴史的対照群との比較研究、薬物動態(PK)・薬力学(PD)研究、メタアナリシスであるが、そうした研究が特定の臨床仮説を検証している場合になる<sup>6</sup>。

情報は以下であってはならない：

- 間違い、あるいは誤解を招くようなもの。例えば、配布する医学論文や参考出版物が信頼できるエビデンスと一致しない、あるいは多くの他の研究がその論文や参考出版物の結論と矛盾している場合には、配布する医学論文や参考出版物は、適切かつ十分な比較対照群を設けた臨床研究から導いた確実かつ信頼できるエビデンスの代表とみなすべきではない。そうした情報はその雑誌から取り下げられるべきでも、著者から放棄されるべきでなかった。その臨床研究は適切かつ十分な比較対照群を設定していないとFDAがその企業にこれまでに通知したことがある臨床研究を取り上げるべきではない。
- その情報を信頼した場合に公衆衛生上、重大なリスクをもたらすもの。

以下の出版物は本ガイダンスで概説している「別刷配布の実施基準」に一致しているとはみなされない出版物の例である：

- 編集者への手紙
- 出版物の抄録
- 健康な被験者を対象とした第Ⅰ相試験の報告書
- 関連研究やデータに関する実質的な考察をほとんど、あるいは全く含まない参考出版物

## **B. 医科学情報配布の方法**

配布される医科学情報は以下であるべきである：

- 要約されていない別刷、論文のコピーあるいは参考出版物の形態。
- 下線を引いたり、マーカーで目立たせたり、要約したり、いかなる方法によっても企業により特別な加工がされていないこと(本セクションで述べた情報開示を除く)。
- 医薬品や医療機器の承認内容についての表示を伴うこと。
- そうした情報がある場合、配布情報に盛り込まれている医薬品や医療機器の使用法に関する医学雑誌や医科学参考出版物に掲載されている適切かつ十分な比較対照群を設け

た臨床研究について記載している出版物の完全な書誌事項を掲載すること(その情報がすでにそうした書誌事項を含んでいない場合)。

- 適応外使用に関して矛盾している、あるいは異なる結論を示している代表的な出版物がある場合には、その出版物とともに配布すること。特に配布予定の論文や出版物の結論が他の論文や出版物によって疑問視されている場合にはそうすること。
- 宣伝の性質をもつ情報とは別個に配布すること。たとえば、医薬情報担当者(MR)が医師に別刷を届ける場合、MRが訪問時に使用したり、配布する宣伝用資材とその別刷を一緒に配布すべきではない。また、訪問時にMRと医師との会話でその別刷について言及すべきではない<sup>7</sup>。同様に、科学的知見の交換のために適切な場である医学会において別刷を配布してもよいが、別刷を販売促進用の展示ホールで配布したり、医薬品企業主催のプログラムで演者が講演しているときに配布すべきではない。

論文別刷あるいは参考出版物には以下に関する情報開示を目立つように掲載すべきである。

- 医薬品あるいは医療機器に関する情報に記載されているFDAに認可されていない使用方法
- 論文別刷あるいは参考出版物のテーマである医薬品あるいは医療機器に関する製造企業の利益
- その製品あるいは製造企業に金銭的利益を有することがわかっている著者、企業から報酬を受け取っている著者、企業が知る範囲で、著者の関与の内容とともに、著者の金銭的利益や著者が企業から受け取った報酬の内容および金額<sup>8</sup>
- 企業から研究のための資金を提供されたことがわかっている著者名
- 医学論文あるいは参考出版物に記載されていない適応外使用に関して企業がわかっている重大なリスクや安全性に関する懸念のすべて

## V. 要約

医療専門家が認可されている医薬品あるいは医療機器の適応外使用に関して、正確で誤解を招くことのない医科学情報を受け取ることは、公衆衛生にとって有益であることをFDAは認識している。したがって、製造企業が本ガイダンスのセクションIVに記載されている推奨に従うのであれば、FDAは本ガイダンスの推奨に則った医科学情報の配布を医薬品あるいは医療機器の新たな適応外使用<sup>9</sup>を意図しているとみなすつもりはない。しかし、製造企業が医薬品あるいは医療機器の適応外使用についてその他の違法な宣伝活動を行っている場合には、製造企業が本ガイダンスの推奨に則った活動を行っていようといまいと、そうした活動に対し強制的な措置をとることがある。

## 脚注

<sup>1</sup> 本ガイダンスで使用されている「製造企業」という用語は医薬品あるいは機器を製造する者、あるいはそうした製造者からその医薬品あるいは機器を流通・販売する認可を得ている者を指す。その用語には承認(許可)医薬品あるいは機器のスポンサーも含まれる。

<sup>2</sup> 「unapproved new use」「unapproved use」「off-label use」は本ガイダンスでは同じ意味で用いられており、承認(認可)医薬品あるいは医療機器の承認された内容のラベルあるいは使用方法の記載に含まれていない使用法を意味する。

<sup>3</sup> 本ガイダンスで用いられている「医薬品」および「機器」という用語は、公衆衛生法のセクション 351(a) に則り認可を得た生物学的製剤を含む。42 U.S.C. § 262(j)を参照のこと。

<sup>4</sup> 「医療機関」とは病院、医療専門機関、薬剤処方委員会、ヘルスプラン(保険会社)を含む。

<sup>5</sup> 医療専門家からの医科学情報を入手したいとの依頼に対して、適応外使用に関する情報を配布することについての見解をFDAは別個に述べている。その件に関するFDAが以前に行った公表は、62 Fed. Reg. 64073, 64086, 64091(1997年12月3日)、産業界へのガイダンス 64099「産業界が後援する科学的・教育的活動」(1997年11月)、<http://www.fda.gov/cder/guidance/isse.htm> および 59 Fed. Reg. 59820, 59823(1994年11月18日)で閲覧可能である。

<sup>6</sup> 医療機器の場合には、重要な非臨床研究が本ガイダンスと一致していることを記載している医学論文あるいは参考出版物

<sup>7</sup> そうした情報を受け取った人が疑問をもった場合には、医薬情報担当者はそうした疑問について、医科学担当官あるいは医科学部に問い合わせるべきである(脚注5を参照のこと)。また、問い合わせを行う医科学担当官あるいは医科学部は営業部および/またはマーケティング部とは別個であるべきである。

<sup>8</sup> この推奨の中の「著者」とは、出版物中に表示されようといまいと、医学雑誌編集者国際委員会のガイドラインである「生医学雑誌への投稿のための統一規定(*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)」のセクション II.A. で規定されている著者の資格の基準を満たしている個人を指す。

<sup>9</sup> FDAMA § 401 がサンセット法により無効になったことを考えると、本ガイダンスで明記されていない§ 401 の他の条項はもはや適用されない。

本ページの最終更新日:08/06/2009

注:別のフォーマットで本情報にアクセスしたい場合には、[Instructions for Downloading Viewers and Players](#) を参照のこと。



**FDA ガイダンスの注釈版**  
**Drug and Device Off-Label Promotion:**  
**Current Trends in Regulatory and Legal Enforcement**  
**(2009 年 7 月 FDAnews 発行)**

目 次	ページ
1. はじめに	108
2. 背景	111
3. Good Reprint Practices ガイダンス	114
4. 学術論文	117
5. 非伝統的なコミュニケーションの場	121
6. 戦略全般	123

Copyright©2009 by FDAnews

## 1. はじめに

.....

医薬品企業・医療機器製造企業にとって医薬品および医療機器の off-label use は地雷のようなものである。医師は自由裁量で off-label の使用が可能であるが、企業が未承認の使用についてプロモーションすることは許されていない。しかし、医師が off-label use に関する情報を入手したい場合、一体誰にそれをリクエストするだろうか？当然ながら製造企業である。そしてこれが多くの企業が滑り込んでしまうグレーゾーンを形成しているのである。

企業は問合せを受けると、ただちに off-label プロモーションを企むことができる。もし医師が off-label use について研究したいといえ、企業はそれに対してどのような責任を持っているのだろうか？その研究結果を販促できるだろうか？研究をサポートできるだろうか？

2009 年 6 月、スイスの医療機器メーカー Synthes が骨充填剤の off-label use をプロモーションしたとして米国弁護士に起訴されたというヘッドラインニュースが流れた。訴状によると、企業はその製品の新たな使用について承認申請の方法を探るのではなく、医師グループにその使用法を研究してもらい、その成果を論文発表することによってより広く売れるようにする方法を選んだというもので、企業はこれに反論している。

他には、未承認の病態もしくは疾患に使用した結果がウェブ検索によってウェブ上に出てきたため、off-label プロモーション問題を抱え込んでしまったことに気づいた企業のような例もある。

さらに他の例では、FDA が off-label プロモーション違反とみるような方法で、伝統的な出版および非伝統的な出版で、ジャーナルの論文記事を配布したりもしくは広告したとして法規制に直面している。P3 のリストは 2009 年前半に、故意的もしくは不注意により off-label プロモーション違反をしているとして FDA より指摘された企業である。警告レターの多くは企業が運営しているウェブに焦点を当てたものだが、これらは FDA が行ったインターネットのキーワード検索で自動的に引っかけかかってきたものであることは注目に値する。インターネット\*を活用したプロモーションは FDA が最近特に注力している新たな規制領域であることに留意してほしい。

\*訳者注：ウェブサイト、携帯電話等を含む

最近の“Good Reprint Practices”ガイダンスは off-label プロモーションに関わるいくつかの問題を明らかにするのに役立つであろうが、ここに記載されている内容がすべてということではない。2009 年 1 月に発行された最終版ガイダンス“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” は、企業および議会からの強い懸念に応じてかなり書き直されたものではあるが、それでも現在、必要以上の混乱を招いている。

これはまた、企業が足をすくわれて何らかの制裁を受ける可能性のある新たな機会を提供している。もし企業が自社製品のマーケティングやプロモーションを慎重に行わない場合は、司法省 (Dept of Justice) もしくは民間の弁護士によっても提訴される可能性が十分にあるのである。

Off-label プロモーションにおいて規制そのものが混乱を起こしたとしても、21 CFR 312.7 に規定しているように、企業は開発中の製品の広告は許されていない。しかしながら、そこには、FDA のパートナーである Arnall Golden Gregory 法律事務所の所長 Alan Minsk 氏が指摘するように、「学術情報の交換を制限しようとするものではない」とする別の条項や項目がある。したがって、どうやって企業は法に触れずにうまく操縦していけるのか、あるいは FDA と衝突してしまうのか？

まず、その医薬品について文書化したものすべてが FDA の規制を遵守しているかどうか確認することが重要である。学術情報の交換なのか、プロモーション活動なのかの区別を慎重にすべきである。特に、コンサルタントおよびスピーカー（演者）との関係においてはさらなる慎重さが求められる。社員および企業が契約しているすべての委託企業の全員が、文書にて同意する手続きを経て、また、研修を通して、off-label プロモーションに関する法律および企業倫理と行動規範を理解していることを確認することは必須である。

---

(Alan Minsk 氏は FDA のみでなく、その他の政府省庁の多々ある関連法および規制事項について医薬品企業・医療機器企業にアドバイスを行っている。彼は医薬品のライフサイクル・マネジメントや規制戦略などを含む FDA 関連のさまざまな課題について、企業にカウンセリングを行ったり、講演や執筆活動を行っている。本マネジメントレポートは彼が FDA news audioconference にて行ったプレゼンテーション内容の一部に基づいている)。

## 最近 FDA より発行されたラベル表示関連の警告レター

### Recent Labeling-related Warning Letters

- May 14, 2009: Warning letter to Dexcel Pharma Technologies regarding professional journal ad for PerioChip.
- May 12, 2009: Warning letter to Johnson & Johnson regarding consumer webcast video advertising Ultram ER.
- May 4, 2009: Warning letter to Cornerstone Therapeutics regarding sales aids for Spectracef.
- April 16, 2009: Untitled letter to Sanofi-Aventis regarding professional reprint carrier for Taxotere.
- April 2, 2009: Untitled letter to Bayer regarding sponsored links on Internet search engines for Levitra, Yaz and Mirena.
- April 2, 2009: Untitled letter to Johnson & Johnson regarding sponsored links on Internet search engines for Prezista.
- April 2, 2009: Untitled letter to Pfizer regarding sponsored links on Internet search engines for Aromasin, Caduet, Chantix, Detrol LA, Lyrica and Celebrex.
- April 2, 2009: Untitled letter to Novartis regarding sponsored links on Internet search engines for Femara, Diovan, Exforge, Exjade and Gleevec.
- April 2, 2009: Untitled letter to Genentech regarding sponsored links on Internet search engines for Avastin, Lucentis, Rituxan, Xolair, Herceptin and Pulmozyme.
- April 2, 2009: Untitled letter to Boehringer Ingelheim regarding sponsored links on Internet search engines for Spiriva, Flomax and Mirapex.
- April 2, 2009: Untitled letter to Merck regarding sponsored links on Internet search engines for Januvia, Propecia, Singulair and Emend.
- April 2, 2009: Untitled letter to Hoffmann-LaRoche regarding sponsored links on Internet search engines for Boniva, Pegasys and Xeloda.
- April 2, 2009: Untitled letter to Eli Lilly regarding sponsored links on Internet search engines for Cymbalta, Evisa and Gemzar.
- Feb. 27, 2009: Untitled letter to Gilead Sciences regarding oral statements about Letairis.
- Feb. 18, 2009: Untitled letter to GlaxoSmithKline regarding a direct-to-consumer (DTV) television ad for Avodart.
- Jan. 27, 2009: Untitled letter to Indevus Pharmaceuticals regarding a professional journal ad for Sanctura.
- Jan. 22, 2009: Untitled letter to Abbott regarding a pharmacy flashcard for Depakote and Depakote ER.

Source: FDA Center for Drug Evaluation and Research website

## 2. 背景

まず初めに、表示ラベルに関する連邦の規制に熟知するためには、Off-label プロモーションに適用される法律および規制を理解することが必要である。

### ● “Label\*” (ラベル) の定義: FD&C 法

FD&C 法は“label” (ラベル) を “a display of written, printed, or graphic matter upon the immediate container of any article” (いかなる品物の容器上に直接に、書かれたり、印刷されたり、もしくは図示されている表示) と定義している。

<http://www.ilga.gov/legislation/ilcs/documents/041006200K2.8.htm>

### ● “Labeling\*” (ラベリング) の定義: FD&C 法

“all labels and other written, printed, or graphic matter (1) upon any article or any of its containers or wrappers, or (2) accompanying such article” (1) 品物もしくはその容器や包装上に、あるいは、(2) その品物に付随するものに、書かれたり、印刷されたり、もしくは図示されているすべてのラベルおよびその他のもの、と FD&C 法に定義されている。

\*すなわち、下記と解釈(訳者の解釈)

**Label:** 製品容器上に書かれたり、印刷されたり、図示されたもの

**Labeling :** ラベルも含め、製品容器や包装、その他製品に付随するものに書かれたり、印刷されたり、図示されたもの

ここでは、“Labeling”という言葉が特に重要で、Labeling は実際の包装ラベルのみでなく、その製品に付随するいかなる文面や図も含むので、この定義によると、ほぼすべてのものが含まれることになる。すなわち、ポスター、タグ、パンフレット、T シャツ、回覧物(circulars)、小冊子(booklets)、ブローシュア(brochures)、解説書(instruction books)、解説シート(direction sheets)、ウェブサイト、ブログ、その他のいかなる場所において使用される、いかなる販促物も含む。たとえば、社員がセールスの電話をしたり、あるいはトレードショーなどで、製品そのものを物理的に手に持っていないと、その製品に関するさまざまな資料を持っていたり話したりするような場合、それらは“labeling”とみなされる。または、企業によっては何らかのアパレル(帽子、Tシャツ等)にブランド名やその他の情報を印刷しているような場合、その営業担当者は、黒枠警告のある製品の名前でもってプロモーションしていることになり、それはそのようなタイプの製品には許可されていない“リマインダー広告”となる。

### ● “Misbranding\*” の定義

Misbranding は違法なプロモーションに適用される法律用語で、たとえば、off-label use のプロモーションでは「承認されたラベルに記載されていない、いかなる使用」もこれに含まれる。さらに拡大解釈すれば、リスクに関する情報、警告、および未承認の使用に関する指示など、含むべき事項が含まれていないラベルも misbranding である。この結果、提供されている情報が虚偽(false)で誤解を与えやすい(misleading)―これらはすなわち misbranding ―などには、規制上では、適切なリスク情報提供の不履行、もしくは使用に関する適切な指示の不履行も含まれるだろう。

\*すなわち、下記と解釈(訳者の解釈):

**Misleading:** 誤解を招きやすい表示

**Misbranding:** 違法表示(虚偽、誇大表示、誤解を招きやすい、欠陥表示を含む)

本領域における FDA の管轄権限、さらに拡大して、州や、司法省を含む連邦の他の省庁の権限を理解することが重要である。Off-label プロモーションは FDA からの警告レターや無題レターを蓄積させることになるだけでない。司法省もしくは州弁護士は off-label プロモーションが虚偽もしくは誤解を生じさせる行為に適用される州法に違反しているのではないかと疑う可能性があり、取調べの事態を引き起こしかねない。さらに、この製品を服用して傷害を受けた患者(原告)がこのようなレターを目にして、自分の傷害は off-label プロモーションによるものかもしれないと考える可能性もある。

しかし、Labeling と捉えられるコミュニケーションの型には限度がある。定義では、labeling は特定製品を論じたもので、製造企業、包装業者、もしくは製造企業が委託した会社によって配布／提供されるものである。Labeling に関する規制は、たとえそれが off-label use に触れていたとしても、その製品について記載している真に学術的な論文を抑制するものではない。企業は、たとえば癌、糖尿病、心臓疾患などの病態について自由に話してもよいが、それはそのような病態を製品に結び付けて話さなければ、ということであり、製品をほのめかすことも許されない。

他の例として、特定製品の医薬品企業と関係をもたない医師が、その製品の off-label use について、CME\*プログラムやその他の同様な状況で話すことは禁じられていない。同様に、医薬品企業と特別な関係のない医療者が off-label use について記載されている学術ジャーナルの記事について討論したり、その記事を手渡したりすることは問題ない。

\* CME = Continuing Medical education、医師生涯教育

しかしながら、もし当該薬剤の医薬品企業がその医師のプレゼンテーションや記事を使ったり配布したりすれば規制対象となる可能性がある。その情報の所有者と情報の管理が重要なポイントとなる。

企業はまた、口頭で医療従事者に伝えていることもモニターせねばならない。定義によれば、labeling は書かれたり、印刷されたり、図示化されたもので、必ずしも「口頭で話されたもの」ではない。しかし、そうだからといって、企業が思うまま自由に何でも話してよいということではない。企業の営業スタッフがたとえばトレード・ショー、ワークショップ、セミナー、実技デモ、あるいはルーティンな訪問において、医療従事者に話したことは「製品の意図された使用を変更している (changing the intended use of the product)」とみなされ、規制上の問題に発展する可能性がある。問題となるであろう発言には下記のようなものも含まれる。

・「この薬剤は XXXX (off-label)にも使用できます」

“This product can be used for { xxxx (off-label use)}”

・「わが社の薬剤は(他社の)薬剤 XXXX よりもよいです(薬剤 Aはその使用が承認されており、自社の薬剤では未承認の場合)

“Our product is better than Product XXXX {which is approved for a particular use, but our product is not}”

FD&C 法に違反する場合も、法を犯す意図の有無とは関係なく、嚴重な賠償責任が課せられる。「そのような意図は全くなかった」とか「法を犯すつもりは全くなかった」などは言い訳にならない。もし企業の社員があるブログ上で、何かを正そうとして善良な意図をもってオンライン討論に参加したとしても、その行為は off-label use を促進しているとみなされたり、虚偽の情報あるいは誤解を招くような情報を提供しているとみなされる可能性がある。

## 問題のある典型的なプロモーション

## Typical Promotional Defects

<ul style="list-style-type: none"> <li>・未承認の使用に関して示唆／提示</li> <li>・論理的には無関係の前提から導き出される結論、たとえば、不適当・不十分なデータからの推論</li> <li>・重要な事実を含んでいないこと</li> <li>・臨床的なインプレッションに基づく経験談の使用</li> <li>・リスク情報の削除もしくは矮小化(極小化)</li> <li>・確立されていないデータに対し動物実験の in vitro データを用いて臨床的な意義を示唆すること</li> <li>・直接的もしくは示唆的に同等でない薬剤と比較する</li> <li>・安全性および有効性について半分は事実で、不十分な制限</li> <li>・あいまいで、おおまかな主張もしくは優位性の示唆</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suggestions/representations of unapproved uses</li> <li>• Non sequiturs, such as drawing conclusions or projecting by inference or implication from inadequate data</li> <li>• Failure to include material facts</li> <li>• Use of anecdotal testimonials based on clinical impression</li> <li>• Minimization or omission of risk information</li> <li>• Use of in vitro or animal data in a manner that suggests clinical significance, when data have not been established</li> <li>• Direct or implied comparison of unlike products</li> <li>• Half-truths, inadequate qualifications and/or limitations regarding safety and effectiveness</li> <li>• Vague, open-ended claims or suggestions of superiority</li> </ul>
--	--

### ●連邦の「不正請求禁止法」(False Claims Act: FCA)

医薬品の広告およびプロモーションを直接に標的にしている法律に加え、医薬品企業はまた、連邦司法省によって執行されている不正請求禁止法(FCA)も遵守せねばならない。FCA は虚偽の報告等を用いて連邦政府もしくはその出先機関が承認した保険償還を詐欺的に得ようとすることを禁止する法律である。すなわち、連邦政府の財源によるプログラムでは、当該使用法が公的なコンペンディアのいずれかに掲載されていない限り、off-label use には保険償還されないことになっている。FCA にはまた、キックバック禁止法もある。

不正請求禁止法のもとでは相当高額なペナルティ(罰金)が課せられる。政府は不適切に支払ってしまった金額を回収するために、民事罰(civil penalty)と合せて提訴できるのである。内部告発者は政府を代表して提訴でき、もし勝訴すれば、回収金額の一定の割合(%)を報奨金として受け取ることができる。企業は刑事罰(criminal penalty)のみでなく民事罰にも直面することになり、メディケアやメディケイドプログラムへの参加も排斥される可能性がある。

さらに事態を複雑にしているのは、ほとんどの州は不正請求禁止法に関する州独自のバージョンを持っていることである。虚偽のスピーチは保護された“commercial speech”ではないということ FDA は明確に伝えてきたし、裁判所も FDA の見解を支持している。主な雑誌や新聞、テレビ、インターネット上に発信されている DTC(direct-to-consumer)情報は特に問題である。

連邦司法省は FDA のように独立した部署であるが、州はさらにやっかいである。連邦法に違反した企業は、複数の他の戦線(さまざまな州)からの挑戦をも受けることを覚悟しなければならない。州は独自の法律違反を摘発することができるのである。

さらに、州は典型的に複数が合同して作業する。事実、Minsk 氏によれば、司法省は彼らの刑事訴訟における捜査や訴追の対象となっている企業の反応が非常に遅いと不満を述べたことがあるが、これはまさに彼らが州側の検察に対しても対応せねばならないためにほかならない。また、

Minsk 氏によれば、より攻撃的な州があり、伝統的に、ペンシルバニア、ボストン、カリフォルニアがそうである。より最近の”hot (新たに攻撃的な)”州としてカンサス、ワシントン、ヴァージニア州が含まれる。

**Off-label プロモーションで摘発されて支払われた額: Some Enforcement Examples Relating To Off-Label Promotion**

Fine Amount	Date	District
\$1.4 bil.	January 2009	Philadelphia, PA
\$425 mil.	September 2008	Philadelphia, PA
\$4 mil.	March 2008	Boston, MA
\$499 mil.	September 2007	Boston, MA
\$20 mil.	July 2007	Brooklyn, NY
\$700 mil.	May 2007	Roanoke, VA
\$9.8 mil.	May 2007	Wichita, KS
\$10.5 mil.	April 2007	Seattle, WA

注意すべき重要点は、FDA 審査を経たけれども承認には至らなかった適応症である。このようなケースは、FDA は警告レターにて注意を喚起しているが、司法省もしくはさまざまな州も調査する可能性がある。

前述のように、off-label プロモーションを促進するための医学ジャーナルの別刷の配布は許可されていない。規制当局は指導医などを含む医師への支払いも調査する。FDA および裁判所はこのような「汚い仕事 (dirty work)」をさせるために委託企業を使っているような医薬品企業に対して決して好意的にはみない。

最後に、FDA、司法省、州は患者に害をもたらす原因となったような使用法のプロモーション疑惑に対しては特に厳重に対処する。これは何もその使用法における安全性問題だけではない。たとえば、GMP 違反などで、製品の品質が損なわれ、ひいては患者の安全性に問題を生じるような場合も含まれる。

### 3. Good Reprint Practices ガイダンス

.....

最近の Off-label プロモーション規制関連で最も重要な進展は FDA の”Good Reprint Practices ~”(学術誌の記事の別刷)ガイダンスの最終版が 2009 年 1 月に発行されたことである。ガイダンスは法的拘束力のあるものではないが、FDA が現在具体的にどのように規制執行しようとしているかのロードマップを提供する。

このガイダンスの背景は従来と全く同じで、企業は自社医薬品の off-label use を積極的に推進してはならない。今回の”Good Reprint Practices”のガイダンスでは、企業は既承認薬の off-label

use について記載されている学術ジャーナルの別刷を配布してもよいと書かれてはいるが、これはあくまでも それらの別刷がプロモーションな情報とは別に配布され、また、異なる結論の出版物も一緒に配布されるならば、ということである。もし企業がこのガイダンスの推奨にしたがって自社医薬品を合法的にプロモーションするのであれば、FDA はその企業による学術情報の配布を、未承認の使用を意図的に販促している証拠とはみなさない。

ガイダンスによる配布してもよい記事とは下記のようなものである。

- peer-reviewed journal に掲載された記事で
- “false”(虚偽)、もしくは “misleading”(誤解を招くような)情報を含んでいない
- 企業の支払で編集された “special supplement”(特別号)からの記事でない

配布する企業は承認された表示 (labeling) と下記に示す disclaimers(免責事項)と disclosures(開示)を目立つように提示しなければならない:

- その使用法は FDA 未承認であること
- その記事に企業の interest(利害関係)が討論されていること
- 論文の著者とその企業/医薬品との経済的結びつき
- その試験を助成した人物がいればその記述
- その本文には触れられていないものの企業で把握している未承認使用時の重大なリスクもしくは副作用
- 承認された表示 (labeling)
- 以前に発表された比較対照臨床試験など、すべての発表論文の目録

ガイダンスはさらに、当該学術論文は、審査、採択是非の決定、コメントの提供などを行う独立した専門家による編集委員会をもつ組織から発行されたジャーナルからのものであることを推奨している。その組織はまた、利益相反の管理方針を遵守していなければならない。

もうひとつの重要点: その論文は本来、企業のリクエストによって書かれ、編集され、発行され、別刷として配布されたものであってはならない。同様に、その論文は、当該企業と利害関係のある誰かによって編集されたり、影響を受けたものであってはならない。論文は「教育(education)」目的であり、すべて公開されねばならず、たとえ良かろうが悪かろうが、何ら修飾されていない生のデータでなければならない。

ガイダンスにすべてがカバーされているわけではなく、たとえば、Abstracts、Letters to the Editor、健常者を用いた第1相試験の報告、多少の関連調査もしくはデータを含む参考文献などはガイドラインにカバーされていない。これらのタイプの資料の配布は本ガイダンスでは “good practices” とは考えられておらず、除外されている。なぜならば、これらの資料は学術的に “sound(健全、完全)” ではないからである。ガイダンスでは、peer-reviewed scientific information の配布だけを許可しており、これは純粋に学術的・医学的討論を奨励するためである。



FDA はまた、FDA 近代化法 (FDA Modernization Act) の 401 条項に「配布する学術資料の事前審査は FDA の権限外である」と規定しているように、これらの学術資料を事前に FDA の審査用に提出する必要はないとしている。

しかし、ガイダンス条項の活用は型にはまったものでは全くない。多くの企業は “Good Reprint Practices” と 「頻繁、かつ、大々的に off-label 情報を配布することは違法なプロモーションである」としている法律の間に存在する明白な矛盾に対して非常に慎重な姿勢を保っている。本ガイダンスが意図している目的以外に企業が脱線しないようにする方法がいくつかある。

たとえば、別刷の配布量で判断がつく。配布量について特に制限を設けているわけではないが、もし企業の営業スタッフが大量の別刷を配布する (バラ撒く) ならば、FDA は off-label use に関する情報を市場に種蒔きするキャンペーンの一貫とみなすだろう。実際、もし企業がそれほど大量に配布するだけの情報を持っているならば、それは新たな適応症の追加申請を提出する時期ではないかと Minsk 氏は推奨している。この点はドラフトガイダンスの時に共和党議員ヘンリー・ワックスマン氏 (カリフォルニア、議会の Oversight and Government Reform 委員会代表) や一部の消費者団体などが指摘した懸念のひとつで、すなわち、草案では、企業に規制プロセスの側道 (バイパス) を通り抜ける方法を提供すること以外に何もしていないではないか、との批判があった。

ワックスマン氏らは、ガイダンス草案では企業の違法プロモーション摘発の妨げとなり、企業が off-label use を積極的に推進するしくみを与えることになり、FDA に新適応追加の申請をしなくなるだろうと批判していた。このような背景からガイダンス最終版ではワックスマン氏によって推奨された変更を盛り込んでいる。

最終版は企業が新たな適応 (症) について FDA へ申請するのを奨励し、この問題をクリアすることを勧めている。このことは GAO (Government Accountability Office: 政府監査院) の 2008 年 8 月レポートの助言にあるように、FDA はその制裁執行の活動を増加させることになるかもしれない。

とはいえ、ジャーナル別刷の使用がより可能となったことは企業にとって有利であろう。たとえば、ガイダンスでは、企業は off-label use に関する医師等からの問合せがあった場合は、企業や営業スタッフがそれに対応してよいことになっており、これは合法であると考えている。

### **Taxotere 別刷に対する FDA 無題レター**

最近の FDA ガイダンス発行にも関わらず、ジャーナルの別刷の使用法はいまだに明確に理解されていない。企業は未承認に関する別刷の使用法がプロモーションのボーダーラインを超えるならば、FDA の制裁に直面するだろう。

たとえば、2009 年 4 月 16 日、乳がんにおける taxotere の裏づけのない優位性を記載した医学ジャーナルの別刷を用いたとして、FDA はサノフィ・アベンティスに

「無題(untitled)レター」を発送した。企業は、これはtaxotereとpaclitaxelのオープン無作為試験の詳細を記述した、Journal of Clinical Oncologyからの別刷であると反論した。

この別刷はいくつかの点について述べているが、たとえば、taxotereはpaclitaxelと比較して優位であったとしていた。このようなうたい文句は十分に裏づけされていないことが無題レターで指摘された。第一次エンドポイントについて記載しておらず、また、優位性はよく計画された別の2つの臨床試験では認められていない。

今年5月のFDAnews Washington Drug Letterによれば、サノフィのスポークスマン Marisol Peron氏は、その試験は市販後の言質をとるために実施されたもので、企業はそのプロモーションを適切と考えていたとしつつも、サノフィはマーケティング規制に遵守する意志であり、本件についてFDAと協議中であるとコメントした。

#### 4. 学術論文

.....

どこで、どのように、誰に(where, how and to whom) off-label 情報が配布されているのか、FDAは現在も注意している最中ではあるが、このようなデータを純粋に学術的な範疇で使用するについてはFDAは常に許可してきた。しかし、学術的な情報交換とプロモーション活動の間は非常に細い線で仕切られていることがしばしばで、というのも、プロモーションにもかなりの教育的要素が含まれているからである。しかしながら、この2つを区別することは非常に重要である。FDAは学術的情報交換については規制しないが、プロモーションについては執行権限がある。どうやってこの区別ができるだろうか？ 提供する情報のタイプが重要である。

もし純粋に学術的な論文であれば、たとえば、

- その薬剤に関するポジティブおよびネガティブの両方のデータが提供されるはずである

Off-label use についての情報公開もまた、リスク情報との適切なバランスを含むので重要である。一方、プロモーション的な情報提供では、目的はポジティブな方向へ向かわせることであり、その使用を奨励するものである。この情報交換の文脈 — および予期された文脈 — が重要である。企業が特定の問合せへの対応として off-label use の情報を提供する場合は考えてみよう。医師が企業の営業スタッフに off-label use の情報をリクエストした場合、FDAは情報提供を許可する。

実際、ジャーナル記事の別刷の提供は、違法プロモーションの線を越えることなく、効果的な情報提供の方法である。

しかし、企業の営業スタッフがそのような情報を自主的に医師に提供することは許可されない。特定のリクエストのない状態でジャーナル記事を手渡ししたりするような形での off-label use 情報提供は規制に違反する。このような場合は、企業の営業スタッフから本件について会話を最初に切り出したわけであり、売り込みの様相をもつ。それがたとえ個人的には純粋に教育的な意図だった

としても、である。

同様に、企業の営業スタッフがひとつの質問を受けた際にそれを拡大して広げてはならない。たとえば、「ご質問されなかったのですが、おそらくxxxxxについてお考えと思いますが」などのようなものである。営業スタッフは off-label use について話を切り出すことは許されない。このような場合は、営業スタッフは当初の質問を営業チャンスに変えていることになり、教育の一線を越えてプロモーションしていることになる。

#### アストラゼネカ営業スタッフ、off-label 情報を提供

2008年12月にFDAがアストラゼネカ宛に発行した無題レターには、アストラゼネカの営業スタッフが特に医師からの問合せも受けずに、自主的に off-label use の情報を提供をしてプロモーション違反をしたとされている。FDAは、医師からの問合せがあった場合に off-label 情報を提供するのは許可しているが、この営業スタッフは、医師からの質問とは別に、医師に Seroquel が major depressive disorder (MDD: 大うつ病/単極性うつ病の症状)に使えることを示唆した。Seroquel は双極性障害(躁鬱病)の depressive (うつ状態)および acute manic episodes(急性躁病エピソード)に承認されているだけである。FDAの無題レターが発行された時点では、MDDの適応について審査中であった。この無題レターは <http://www.fda.gov> に掲載されている。

企業はいかなる off-label 情報でも提供に際しては吟味すべきである。Good Reprint Practices ガイドラインには、もし企業が、ポジティブおよびネガティブの、結論の異なる複数の記事を、記事全文そのままの形で提供する場合は、プロモーションというよりも教育的な行為であろうとしている。逆に、ポジティブな情報のみを "greatest hits" のようなパッケージとして提供するならば、それらの情報がたとえ独立した研究で適切なものであったとしても、売り込み的な要素が強く、FDA は規制するだろう。

医学生涯教育(CME: Continuing medical education)的な活動もまたFDAのラベル規制の範囲外である。1997年に発行されたCMEに関するFDAガイダンスによれば、その理論はもし特定の薬剤およびその使用 — それが既承認であろうと off-label であろうと — についてのディスカッションがCMEセッションに含まれていて、プロモーションでなければ規制対象ではない。ただし、そのディスカッションは独立した第三者によって運営され、本質的に非プロモーションでなければならない。

たとえば、CMEの実施場所で医師が特定薬剤の承認されている使用法Aについて話す際、使用法Bも用いていると話した場合でも、それは特にFDAでは問題としていない。要は医師が医薬品企業とは関係なく、独立したCMEプログラムの中で off-label use について論じるのならば問題ないということである。すなわち、そのプログラムが企業によって支払われていたり、演者が企業から謝金を受け取っているようなものであってはならない。

同様に、疾患についての一般的な討論はFDAの規制対象外である。疾患に関する認知に向けたコミュニケーションの一貫としてその薬剤に触れたとしても、FDAの規制対象ではない。疾患の病態について一般的なディスカッションがなされているのであって、特定の医薬品についてディスカッションしているものでなければ問題ない。

しかしもし企業が、ある医師がCMEや疾患認知キャンペーンで使った、その企業の製品について触れているプレゼンテーションスライドもしくはCDを用いて、その製品情報を普及させようとした場合は規制対象となる。すなわち、企業が「どこで、どのように、誰に (where, how and to whom)」その情報を提供したか、という情報コントロールの問題であり、このような情報コントロールはプロモーション活動とみなされる可能性が高い。

論文のゴーストライティングはもうひとつのよくあることだが、これも問題である。これは off-label use を教育の名のもとに促進しようとする偽装であるだけでなく、違法なキックバックもしているのである。企業はそのような契約を絶対にしてはならない。なぜならば、もし外部の専門家(医師)がプロモーション記事にサインをすれば、それは製品のプロモーションではなく、自動的に学術情報になってしまうからである。

たとえば、あるバイオテクノロジー企業が承認された製品の off-label use について白書を作成したとしよう。この白書は医師に送られたが、患者擁護団体のニュースレターにも同文が掲載されてしまった。米国弁護士はこの企業が off-label use のプロモーションをするのに、独立系のニュースレターにフタをすることはできなかったとして、このケースを追及した。

### ● 企業スタッフの肩書き／メディカル・リエゾン

コンプライアンスでもうひとつ重要な点は「誰が、何の情報を」管理しているかということである。関連法ではどのような人がどのようなデータを配布するかについて制限は設けていない。FDAでは肩書きは問題としていないが、議会、米国弁護士事務所、州法務長官 (state attorneys general)、およびPL法を専門とする弁護士等は、もしそのような情報がマーケティング部からのもの場合は、それを営業目的のプロモーション活動とみるだろう。一方、もし学術スタッフ (medical affairs official) が提供した情報であれば、学術情報の交換としてとられる可能性が高い。したがって、一般的には、メディカル・リエゾン (medical liaisons) が教育的情報を提供し、マーケティング・スタッフの実際のプロモーション活動の範囲を制限するほうが「より安全」と考えられる。

典型的に、メディカル(もしくはサイエンス)・リエゾンなどの研究者は、科学的情報を医療従事者、

特に重要なリーダーに提供している。コスト節減時には分けられないとしても、彼らは営業スタッフとは別の部署に所属すべきで、何かを販売するのではなく、疾患治療に関する学術講演を行うと考えられている。

彼らの役割は営業スタッフとは異なるとしても、メディカル・リエゾンも広告・プロモーションを規制する法律を遵守せねばならない。たとえば、off-label use を積極的に促進しないだけでなく、治験