

FDAは前述のようなさまざまな角度から調査して得られた結果を評価し、1985年9月9日、官報に“current regulations governing prescription drug advertising provide sufficient safeguards to protect consumers”として、一時的禁止を解除した。

この根拠は、すなわち、

- 消費者はDTC広告からの情報によって病気の存在を知ることができ、
- 治療の可能性や副作用について知り、
- 便益とリスクを比較して考慮することができる

など、患者にベネフィットをもたらすと判断されたため、「従来のFDAの規制で十分であり、患者の安全性に問題をおよぼすことはない」との結論に達したためである。

1990年代の初め、製薬企業のDTC広告手段としてのテレビの活用は非常に限られていた。というのも、従来の規則で印刷媒体に掲載するDTC広告にはリスクに関する説明書(ブリーフ・サマリー)のすべてを盛り込むこととされており、これによって企業が作成するDTC広告はこの説明書だけでも数ページにもおよぶような事態が生じたのである。また、テレビなどの放送媒体では、これよりも短いものでよいとされたものの、リスクに関する重要情報を盛り込まねばならず、画面上にこれだけの量の広告を流すことは難しかったのである^{3,4)}。

In 1985, the FDA lifted its moratorium but emphasized that DTC advertisements must meet the same standards as those aimed at professionals. Print advertisements were required to include a detailed "brief summary" of risk and other information. Broadcast advertisements required a much shorter but nonetheless lengthy "major statement" of risks, while also making "adequate provision" for viewers to obtain full FDA-approved prescribing information.

この頃のDTC広告は、したがって、TV広告などは実行できず、雑誌・新聞などの印刷媒体を中心として、主として下記のような2つの目的で行われた^{1, 3, 4)}。

- **“help-seeking advertisements”** 医薬品ブランド名には言及せずに、特定の症状について情報提供を行い、治療薬の存在を知らせるという「援助要請型広告*」。ここでの基本的メッセージは“See your doctor”であった。例としては当時のアップジョン社の育毛薬「Rogaine®」の広告で、「医師にご相談ください」というものがあつた⁴⁾。

(* 援助を必要としている人が援助を求めるまで待つのではなく、心理的に積極的に援助が必要ではないですか？と働きかける意味合いと解釈)

- **“reminder advertisements”** ブランド名などの限られた情報のみに言及し、どのような疾患について治療するというような治療目的には触れないもので、その医薬品の存在を思い起こさせる目的の「リマインダー広告(ブランド名喚起広告)」。例としては当時売上トップであつた、シェーリング・プラウ社の抗ヒスタミン薬「Claritin®」があつた⁴⁾。

このような条件下であったものの、DTC 広告費の推移は 1989 年の 1200 万ドルから 1991 年 5500 万ドル、1993 年の 1 億 6400 万ドル、1995 年 3 億 4000 万ドル、1996 年 5 億 7900 万ドルと徐々に増加した。

Because meeting the broadcast requirements was impractical, advertisers were forced to take one of two approaches. **"Help-seeking" advertisements** could discuss that a treatment existed for a condition, but they could neither mention a drug by name nor make suggestions and representations about drug treatments.

"Reminder advertisements" could emphasize drug brands but could not mention what conditions the drugs could treat.

Under these constraints, DTC advertising gradually increased from \$12 million in 1989 to \$55 million in 1991, \$164 million in 1993, \$340 million in 1995, and \$579 million in 1996⁴⁾.

3) http://www.econ.canterbury.ac.nz/personal_pages/john_fountain/Teaching/HealthEcon/DTC/CalfeeJPPM.html

4) "A History and Perspective on Direct-to-Consumer Promotion" by W.L. Pines 1999
http://www.fdi.org/pubs/Journal%20Online/54_4/art1.pdf

● 1993 年、米国医師会が見解を変更、AMA メディアでの疾患特定の DTC 広告を容認

80 年代に DTC 広告について特に医師—患者関係に与える影響への懸念を表明していた米国医師会 (AMA) は、1993 年になるとそのスタンスを変え、“AMA 消費者メディア”は特定疾患に関する、健康啓蒙的な消費者向け広告を容認すると表明。この方針変更の裏には、AMA がその頃、医師向けのテレビ番組を放送し始めており(この週末ケーブルネットワークは消費者でも容易に観ることができた)、そのスポンサーとして製薬企業を見込んでいたことが考えられた。結局、この番組は失敗に終わったが、DTC 広告の容認は、そのまま継続されることになった⁴⁾。

In 1993, AMA changed its stance. The change can be attributed most directly to a new commercial interest that the AMA had in consumer advertising of prescription drugs. AMA started a series of programming aimed at physicians that appeared on weekend cable network. While the programming was directed at physicians, it could be accessed easily by consumers. In fact, some of the advertising by the drug companies then did appear to be aimed at the consumer.

Thus, in 1993 AMA altered its policy to say that “AMA consumer media” would accept disease-specific, health education consumer advertisements, including those that mentioned specific prescription drugs, so long as the advertisements met eleven criteria — all of which easily could be met by drug company advertisements. American Medical Television turned out to be a fiscal failure for the AMA, but its policy of tolerating DTC advertising survived⁴⁾.

1995 年 8 月、FDA のより明確な方針を求める消費者からの声も増してきたため、FDA は公聴会の開催を通知、1996 年 5 月にはさらなるコメントも発行した。この頃 FDA は「詳細情報へのアクセス先」を明記すれば、広告には長くて詳細な「ブリーフ・サマリー」を含まなくてもよいのではないかと考え始めていた。

● **1997年 DTC 広告を効果的に行うためのガイダンス(案)を発行、規制を緩和**

1997年8月、FDAはDTCのTV広告を効果的に行うためのガイダンス案“Guidance for Industry: Consumer-Directed Broadcast Advertisements”を発行、この中で、副作用、禁忌、効果、警告、使用上の注意等について事実を記した「ブリーフ・サマリー」brief summary”はもはや必要なく⁵⁾、“適切なリスクに関する情報”を含むこと、および、コンタクト先やウェブサイトなどの情報入手先(下記の4つの情報)を明示すれば、その広告内に表示しなくてもよいとする画期的な見解を発表した。

● 消費者が詳細情報に容易にアクセスできるよう、下記4点を明示すること

- ・フリーダイヤル電話番号
- ・ウェブサイトのアドレス
- ・同時発行の印刷版
- ・診療医師に関する情報

十分なレビュー、コメント期間を設けた後、このガイダンスはマイナー修正だけで最終化され、1999年8月より施行された。この規制緩和によって製薬企業は、従来の長く詳細なブリーフ・サマリーを入れなくてもよくなり、また、医薬品とその適応症・用途を宣伝することが許可され、事実上、DTC広告が解禁されたのである。また、1997年11月、FDA行政の改善を目的とするFDA近代化法が成立した。

5) "The Effects of Direct-to-Consumer Advertising in the Prescription Drug Market" by T. Iizuka & G.Z. Jin, 2003. <http://www.cramton.umd.edu/workshop/papers/jin-direct-drug-advertising.pdf>

FDAのDTC広告解禁により、DTC広告はテレビ・新聞を中心に活発に行われるようになり、DTC広告費は1997年の2億2000万ドルから、2002年には28億ドル、2004年に40億ドルに増大した。たとえば、1999年、シエリング・プラウはClaritin®のDTC広告に1億2400万ドルを投入したことが報じられている。この頃EUにおいてもHIV/AIDS、糖尿病、喘息治療の医薬品のDTC広告に対する規制を緩和した⁶⁾。

6) 「Pharma 2010: イノベーションの再定義」IBM

なお、DTC広告の審査を担当しているFDAのDDMACのスタッフ数は1997年頃28~30名であった。DDMACが行っている業務の詳細については後述する。

● **1999年~2002年、FDAは患者および医師のDTC広告に対する意識調査を実施^{7, 8)}**

DDMAC (FDA)はDTC放送広告に対する患者の反応を2回にわたって調査し(1999年、2002年)、同様に医師についても調査した(2002年)。

患者調査の結果では、

- ・ 自分の健康や服用している医薬品に対しより多くの情報を探すようになった(インターネット)
- ・ 医薬品や健康について以前よりも多くの情報を医師から入手(89%が回答)、および薬剤師から入手(51%が回答)するようになった
- ・ 効果よりも副作用に対する情報をより調べるようになった
- ・ それまで医師に聞けなかった自分の病気のことや病態について医師に聞くようになった

など、全般的に DTC 広告が患者の関心を高めるのに役に立っている結果が示されたものの、「DTC 広告を見たいと思う」と回答した患者は 1999 年の 52%から、2002 年の 32%に激減した。

また、医師を対象とした調査では、DTC 広告の影響について下記のような回答がなされた。

- ・ 患者—医師間のコミュニケーションにおいてよい役割を果たしており、患者は従来よりも「思慮のある (thoughtful)」質問をするようになったと感じた
- ・ 患者に治療法があるかもしれないという可能性に気づかせた
- ・ 患者が自分の健康改善により積極的に取り組むようになった
- ・ 患者は DTC 広告だけで副作用の可能性について理解していた (40%の医師が回答)
- ・ 患者が特定ブランドの医薬品の処方を希望したとき、医師の 8%が軽度の、20%がかなりのプレッシャーを感じたが、大半の医師では問題はなかった
- ・ 75%の患者で自分の服用している医薬品は「本当はもっと効くはず」と思うようになり、医師は患者が DTC 広告で見た医薬品を処方する際にプレッシャーを感じた
- ・ 患者が不要な医薬品まで要求するようになった
- ・ 有効性に関する患者の混乱を招き、誤解を解くのに時間がかかった

患者調査、医師調査の両方において、「DTC 広告は、もし適切になされた場合は患者に疾患に対する認識を高め、医師とより深い会話ができるようになる、広告で見た医薬品そのものを処方しなくとも、医師が適切と判断した医薬品で患者は特に異議を唱えない」など、「患者を啓蒙する」という点で総じてポジティブな回答が多かったものの、患者がその医薬品は実際にはもっと効くはずだと思い込んでしまったり、副作用についてよく理解できていない、あるいはその患者にとってその医薬品が適切ではなかった場合に理由を説明しなければならず余計な時間がかかる、などの問題点も指摘された。また、患者が医師に対して特定の医薬品の処方を依頼した場合、75%において依頼どおりの処方がなされ、その 57%が患者によってリクエストされたブランド名であった^{7,8)}。

7) "Regulating Prescription Drug Promotion" by Janet Woodcock, M.D., Director of CDER, 2003.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm115080.htm>

8) Final Report on "Attitudes and Behaviors Associated with Direct-to-Consumer (DTC) Promotion of Prescription Drugs" by Kathryn J. Aikin, PhD et al, DDMAC/CDER/FDA. Nov. 2004

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm109593.htm>

DTC 広告に費やした額に比例して売上が伸びる傾向が認められ、DTC 広告が強力な影響力を持つことが示された。

2002 年の会合において AMA は、「1 つの医薬品に関する広告ではなく、特定の疾患に関する患者啓蒙に重点を置いたもので、特定の医薬品を処方するかどうかについての決定は医師とのコンサルテーションによってなされるとの明確なメッセージを出している DTC 広告を求める」との AMA の見解を採択した⁹⁾。

Physician Reactions When Asked about an Advertised Drug (DDMAC 2001)

	Question 28: "Which, if any, of these possible reactions did your doctor have when you asked about the [advertised] drug?"	Question 33: "Which, if any, of these possible reactions do you think your doctor <i>would</i> have if you asked about a prescription drug you had seen advertised?" (May say "Yes" to more than one.)
Welcomed question	81%	69%
Discussed drug	79%	82%
Reacted as if the question were ordinary part of visit	71%	56%
Got angry or upset	4%	3%
None of the above	2%	1%
Don't know/refused	1%	2%
Sample size	220	607

Adapted from: Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications. *Attitudes and behaviors associated with direct-to-consumer (DTC) promotion of prescription drugs: main survey results*. Available at: www.fda.gov/cder/ddmac/dtcindex.htm. Accessed May 1, 2001.

At the AMA 2002 Interim Meeting, the Association adopted a policy on DTC advertising that calls for an emphasis on patient education about select diseases rather than a single drug, and for a clear message that any decision about whether to take a particular drug be made in consultation with a physician. But in addition to changes in the rules, many doctors are particularly keen to see improvements in enforcement, as promised by Dr. McClellan. A report from the General Accounting Office found that regulatory letters meant to inform companies that an ad was in violation of FDA rules were sometimes sent out long after the ad campaign was over.

9) "FDA chief pledges changes to direct-to-consumer advertising guidelines" AMNews 2003 Apr 28
<http://healthyscepticism.org/global/library/item/1083/>

● 2004年2月 FDAは「消費者フレンドリー」な言葉を推奨するガイダンス(案)を発行

DTC広告に含むべきブリーフ・サマリーの文字は、非常に小さく、しかも、医学専門用語だらけで、これら医薬品の主なユーザーである高齢者にとっては非常にわかりにくいものなので改善すべし、とのガイダンス(案)を発行。この目的は、重要なリスクに関する情報を、よりわかりやすい言葉を用いることによって消費者へ伝える方法を改善することであり、FDAはそのための具体的な指示を提供した¹⁰⁾。

10) "Evaluation of Consumer-Friendly Formats for Brief Summary in Direct-to-Consumer (DTC) Print Advertisements for Prescription Drugs: Study 1."
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05n-0016-ss00001.pdf>

2005年4月、セプラコア社はLunesta®のDTC広告に2億1500万ドル投入
 同年、サノフィ・アベンティスはAmbien®のDTC広告に8800万ドルを投入。

● 2004～2005 年 大規模薬害の続発により、DTC 広告に対する批判が激化

DTC 広告合戦が過熱する中、Celebrex®(celecoxib)に続く2 番目の Cox-2 阻害薬として、大型新薬の大きな期待を受けて 1999 年 5 月に FDA によって承認された rofecoxib (販売名 Vioxx®, 米国メルク社)の服用により、心筋梗塞、心臓突然死や脳卒中などの心血管リスクの増大が臨床試験によって確認された。これを受けて 2004 年 9 月 30 日、米国メルク社は同薬の市場からの自主回収を発表したが、この時点ですでに 8000 万人を超える患者に処方されていたとの推測があり、またたくうちに約 7000 件の訴訟に発展した(最終的に心筋梗塞 29,000 件、脳卒中 17,000 件の被害訴訟

(http://hosted.ap.org/specials/interactives/documents/vioxx_settlement_description.pdf)。

その後、ファイザー社も FDA の要請により同医薬品クラスの valdecoxib (販売名 Bextra®)の市場からの撤収を決定、さらに、最初の Cox-2 阻害薬である celecoxib (販売名 Celebrex®)も添付文書の「警告欄」に追記改訂せざるを得ない事態に発展した。このほか、GSK 社の抗うつ薬 paroxetine(販売名 Paxil®)による自殺リスクの増大、経口糖尿病薬 rosiglitazone(販売名 Avandia®)による心筋梗塞などの心血管系リスク増大なども報告され、未曾有の規模で薬害被害者が生み出された。

Vioxx®については、このような事態に至るまでに一部の医師から「安全性に関する警告的意見が発せられていたにもかかわらず、FDA が Vioxx®の安全性を事前に把握できなかった責任は重い」とする多くの学術論文が Lancet、New England Journal of Medicine、JAMA 等に次々と発表された。「国民の健康と安全を守り向上させる」はずの FDA は史上先例のない大失態の責任を問われ、国民の信頼は一気に失墜した。

地に落ちた信頼を回復すべく、FDA(当事の長官代行 レスター・クロフォード氏)は、2004 年 11 月、市販薬の安全性プログラムの強化に向けたアクションプログラムを発表。2005 年 2 月 FDA 長官に任命されると同時に、市販薬の安全性を監視し、医師に適切な情報を提供する目的で、FDA の組織からは独立した「医薬品安全性監視委員会」の新設を発表したが、相次ぐ薬害問題の勃発に議会や消費者団体から DTC 広告への批判が集中した。

● 2005 年 8 月 米国製薬協が「DTC 広告」に関する自主規制指針を発表

2005 年 8 月、米国製薬協(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: PhRMA)は自主的な DTC 広告の規制である“Guiding Principles on Direct to Consumers Advertisements About Prescription Medicines”(医療用医薬品の DTC に関するガイドライン)を発行した。2006 年 1 月より施行された本ガイドラインの主な点は下記の 4 点であった

(<http://www.phrma-jp.org/archives/newsroom/release/nr2005/050823-1713.php>)。

1. 製薬企業はテレビ広告の放映前に、すべての DTC 広告を FDA に提出しなければならない。
2. 医薬品名を明らかにするテレビの DTC 広告では、医薬品が対象とする疾患と、その医薬品に伴う主だったリスクを明示しなければならない。

3. テレビや出版物による DTC 広告は、広告対象となる処方箋薬の効果とリスクをバランスよく伝えなければならない。具体的には、テレビの DTC 広告においてリスクや安全性に関する情報を、明快な分かりやすい用語で説明し、視聴者や読者が混乱を生じないように、また患者と医療従事者が責任ある対話をできるようにしなければならない。
4. 製薬企業は最初の DTC 広告キャンペーンを展開する前に、十分な時間を割いて新薬または新しい治療項目について医療従事者に説明しなければならない。「十分な時間」を判断する際に、製薬企業は新薬のリスクおよびメリットのプロファイルの複雑さ、治療に対する医療従事者の知識を、患者に知らせることの重要性を考慮に入れなければならない。企業はあらゆる信頼できる筋から新薬に関する確かな情報が追加された時は、医療従事者に当該情報を伝える努力を続けなければならない。

また、プリストル・マイヤーズ社は自主的に新薬が市場に出たから 1 年間は医師への啓発期間として広告出稿を控えるとの自主規制を打ち出し、ファイザー社も同様に副作用や処方には医師の適切な診断が必要なことなどを広告において周知徹底する方針を打ち出した(米国製薬協の自主規制は“Voluntary Code of Conduct”と呼ばれている)。

● 2005 年 11 月 FDA 公聴会(Public Hearing)を開催、DTC 広告禁止せず

2005 年 11 月 1 日および 2 日、医療用医薬品のみでなく、ワクチン製剤、血液製剤、動物用医薬品等の DTC 広告に対する患者、一般消費者、介護者、医療従事者(医師、歯科医師、看護師、獣医師、薬剤師等)からの意見を広く求めるため、公聴会を開催した。広告内容やその提示法については何らかの改善が必要という意見では一致したものの、行政による規制や DTC 広告禁止に至るまでにはならなかった(議事録の詳細は下記のウェブサイト)。

(Public Hearing on Direct-to-Consumer Promotion of Medical Products November 1 and 2, 2005.
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm092137.htm>).

この結果を受けて、米国の医療用医薬品の DTC 広告は活気を取り戻し、製薬企業による 2006 年の上半期の DTC 広告費は対前年比で 9%増加の 24 億 6 千万ドル(2005 年上半期の DTC 広告費は 22 億 6 千万ドル)となった(TNS Media Intelligence 2006,
http://mmm-online.gcnpublishing.com/content/index.php?id=28&tx_ttnews%5Btt_news%5D=10643&tx_ttnews%5BbackPid%5D=18&cHash=ec8b6cb1e3)).

● 2006 年 6 月、米国医師会は新薬の DTC 広告を発売後一定期間禁止するよう要求

米国医師会(AMA)は、DTC 広告に対する FDA ガイドラインの強化を要求した。この内容には、FDA が DTC 広告内容を事前に審査して承認すること、また、新薬発売後の一定期間は DTC 広告を禁止することなどの要求が含まれた。DTC 広告を一定期間禁止することにより、医師は患者に処方する前にその処方箋薬を使用するベネフィットとリスクについて教育する機会ができ、また、その処方箋薬がその患者に適しているかどうかより良く決定することができる、と主張した。

● 2006年9月、米国科学アカデミー医学研究所(IOM)、FDA改善への提言を提出

2006年、創立100周年を迎えたFDAは、前述のように続発する薬害問題で「FDAは国民の安全を守るという役割を果たしているか？」と問われていた。そこで連邦保健福祉省(HHS)と共に、米国科学アカデミー医学研究所(IOM)に医薬品安全性システムを評価する委員会を設立し、リスク評価、安全性監視、医薬品安全使用の向上に向けた勧告を行うよう依頼した。

● 2007年1月、FDAは「DTC TVユーザー・フィープログラム」の新設を要請

FDAは医療用医薬品のDTC広告審査をより迅速に行えるよう、年間費620万ドルを製薬企業が支払うためのユーザー・フィープログラムの新設を議会に要請した。これはDTC広告内容について誤解を生じるものであるとFDAから指摘されるのを製薬企業が待つのではなく、企業のほうから一般に放映する前にFDAに率先して提出し審査を依頼するためのものだが、FDAが製薬企業から審査の要請を受けても、多数の広告審査を迅速に行えるだけの財源が不足しているとの理由からであった。「製薬企業側ではタイムリーな広告放映がマーケティング戦略上必須であり、年間620万ドルあれば、FDAはこの審査スタッフ27名を新たに採用することが可能である」とし、この財源は、現行のPDUFAで審査する内容とは別の扱いで、DTC広告審査専用の予算になるとした(<http://www.ashp.org/import/news/HealthSystemPharmacyNews/newsarticle.aspx?id=2411>)。

ただし、2008年1月25日までに上記の基本目標額(625万ドル)に運営予備費(operating reserves)を加えた、総合計1125万ドルに達しない場合は、本プログラムの開始は見送られるものとした。なお、ユーザー・フィープログラムの正式名称は“User Fee Program for Advisory Review of DTC Television Advertisements for Prescription Drug and Biological Products”。

一方、IOMは「FDAがその職務遂行に必要とされる財源を他に請うような状況にあってはならない。また、その職務遂行に必要とされる費用を製薬企業からのユーザー・フィーに過度に依存することは、FDAの信頼性を損ねるとともに任務の効果的な遂行に影響を与える」として、「医薬品のライフサイクルを通じた安全性・有効性に関する業務改善のために、政府はFDAに対して財源および人的資源を大幅に増加すべきで、議会はこれを承認するよう」勧告した。

また、見張り役的存在の消費者団体であるパブリック・シティズンも「FDAの財源は国から支出されるべきであり、FDAは新薬承認審査の迅速化に取り組むあまり、その医薬品の安全性について妥協するようなことがあってはならない」とコメントした(下記英文)。

DTC広告審査のためのFDA財源に対するIOMの提言(2006年9月)

The Institute of Medicine (IOM) noted that appropriations from Congress for FDA have remained roughly flat since PDUFA was enacted in 1992. IOM's Committee on the Assessment of the U.S. Drug Safety System called on Congress to substantially increase funding for FDA and recommended that the agency's drug safety activities be supported by appropriations from general revenues rather than PDUFA user fees.

DTC広告審査のためのFDA財源に対するパブリック・シティズンのコメント
(2007年1月)

"The FDA's crucial drug regulatory functions are too important to be tainted and compromised by direct funding from the very companies whose drugs the agency reviews for safety. (中略) The agency should request these additional funds through the same process that funded the agency from 1906 through 1992 – that is, the money should come from the Federal Treasury, not the pharmaceutical industry" said Sidney M. Wolfe, director of health research for Public Citizen, a Washington, D.C., watchdog organization.

<http://www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=2353>

● 2007年9月、IOMの改善推奨に基づき「FDA改革法(FDAAA)」が成立

2006年9月に提案されたIOMの推奨を元に、2007年9月、FDA Amendment Act: FDAAA「FDA改革法」(もしくは「FDA再生法」FDA Revitalization Act: FDARAとも呼ばれる)がブッシュ大統領の署名によって成立した。本法では、Vioxx®薬害を契機に批判が集中していた新薬のDTC広告について、IOMが提言していた「販売後一定期間のDTC禁止(期間については個々の医薬品によってFDAが判断)」は採択されなかったが、DTC広告の内容を事前にチェックする権限をFDAに与えたことは注目に値する。

● 「DTC広告審査のためのユーザー・フィー・プログラム」

FDA改革法(FDAAA)のSection 104に、新たに736A "Fees Relating to Advisory Review of Prescription-Drug Television Advertising"の項目が設けられた。これは5年間の処方箋薬ユーザー・フィー法(PDUFA)が継続承認され、会計年度2008~2012年まで延長されたのとは別に、新たに追加する形で設けられたもので、「処方箋薬のDTCテレビ広告のアドバイザリー・レビュー」の権限をFDAに与え、その審査に伴う財源をまかなうためFDAが企業からユーザー・フィーの供出を課すことを認めたものである。本プログラムへの参加は自由であり、作成したDTC広告の放映前にFDAのアドバイザリー・レビューを求めるかどうかは、スポンサーの意思で決定できる(Federal Register, Oct. 25, 2007, <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/07-5282.pdf>)。

● FDA、「新DTC TV ユーザー・フィー・プログラム」への参加通知をリクエスト

FDAは2007年10月25日付官報にて、製薬企業が2008年度の本プログラムに参加する場合は30日以内(11月26日まで)に、2008年度(2007年10月1日~2008年9月30日)のDTC TV広告予定本数とともに、DDMACに文書にて通知するようリクエストを出し、2008年度の1件あたりのアドバイザリー・レビュー・フィーは、企業から提出された広告本数合計によって算出されるとした。なお、TV広告を予定している企業は、DDMACのウェブに掲載されている "Submission of Proposed DTC TV ads" を参考にして作成し、提出する(<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm090159.htm>)。

本プログラムの初年度である2008年度のユーザー・フィーの目標合計額は625万ドルであるため、たとえば、参加予定広告件数が150件であった場合は、この目標額を150で割った額、すなわち、1件あたり41,667ドルということになる。ただし、支払期日までに支払われなかった場合は、ペナルティ50%が加算され、62,085ドルになる。また、参加通知を期限までに提出しなかった場合も同じ

ペナルティ 50%が加算される。もし追加件数がある場合は担当者まで連絡する。なお、目標額は毎年、その年のインフレ率等を考慮して算出され、次年度については6月1日までに参加募集を発行し、8月1日までに支払基本額を設定する。また、その年に予定していたTV広告件数が実際には少なかった場合は、すでに支払った額の払い戻しはなく、翌年度に持ち越されるものとした。

● “DTC TV User Fee Program”は実現せず

結局、この DTC Television User Fee Program は、十分な資金が集まらなかったため、2008 年度プログラムはキャンセルされることが 2008 年 1 月 16 日付官報に発表された (<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm124867.htm>)。

しかしながら、実際には 31 社が参加を通知しており、計 151 本の DTC TV 広告数が報告されていたため、ユーザー・フィーは 1 件あたり 41,390 ドルであると設定され、製薬企業も期待していたのである。この収入がなくとも、FDA は従来どおり、可及的速やかに審査するとは言っているが、FDA 再生法では企業は DTC TV 広告内容を放映の 45 日前に FDA に提出して審査を求めると規定されており、FDA および DDMAC は、このユーザー・フィーの収入なしにどのようにしてこれに対応できるのか不明であるとの声があがっている。結局、この問題は、「期日どおりに目標額が集まらなかった場合はキャンセル」という FDA 再生法に規定された「歳出予算法 (Appropriation Acts)」に原因がある。ブッシュ大統領が署名して、FDA および製薬企業が同意しても、別の法律が足かせとなってテイク・オフできなかった訳である。

ユーザー・フィーにおける重要事項は、この財源によって FDA が新たに 27 名のスタッフを採用し、45 日間以内に、提出された DTC 広告の少なくとも 50% の審査をこなすという点であった。FDA および連邦議会は、案件を宙吊りにしたまま立ち去るのではなく、きちんと解決法について検討すべきであろう (DTC Insights, 2008 年 1 月 17 日、<http://www.dtcperspectives.com/article/DTC-Insights+em+-Alert+dots+FDA-Cancels-Pre~Review-Program/43.html>)。

● 2008 年 5 月 8 日、DTC ヒアリングにて過大広告や承認内容と異なる DTC に非難

ジョンソン & ジョンソン社は「貧血」用に承認された Procrit® (赤血球増殖因子) を「疲労によい」(承認内容からずれている) とする DTC 広告を放映し、FDA の度重なる修正指示にも関わらず、7 年にもわたって放映し続けた。しかし、J&J 社はこの広告内容は当事 FDA が承認した表示内容と矛盾しておらず、正確なものであると反論した。

● 2008 年 5 月 9 日、AMA が DTC 広告規制の厳重化を要請

2008 年 5 月 8 日の DTC ヒアリングを受け、米国医師会 (AMA) はより厳重な DTC 広告規制を提言した。DTC 広告が放映される前に FDA が承認するよう、FDA の権限を強化すべきとした (FDA should be given more authority to pre-approve DTC ads)。

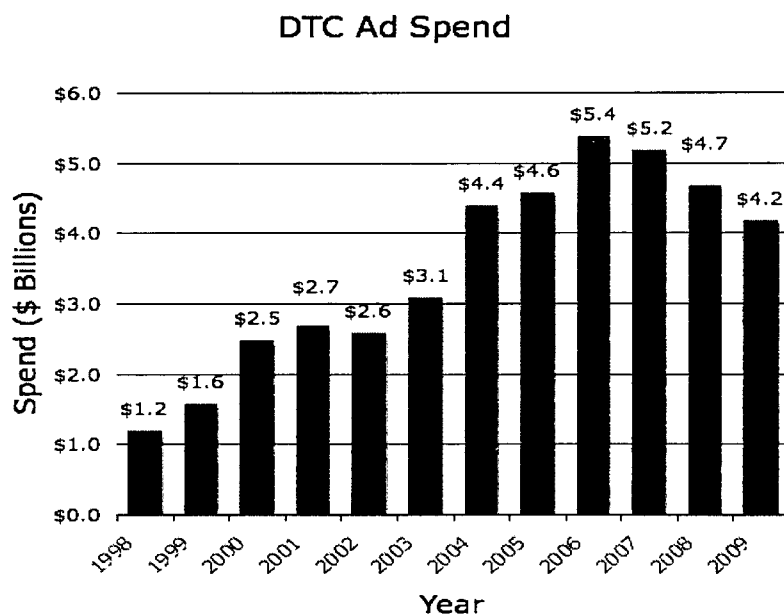
製薬企業による「DTC 広告は啓発的なものである」との主張に対し、AMA は「今放映されている DTC 広告の大半は企業のマーケティング活動であり、患者啓発的なものではない」と反論。また、

政府側の「見張り役」的存在である GAO (Government Accountability Office: 政府監査院) は「FDA がルール違反している広告制作企業に警告レター (Warning letter) を発行するのに 6 ヶ月以上もかかっている。FDA による DTC 広告規制は必ずしも効果的ではない」とコメント。

ヒアリングの中で、米国メルク社/シェーリング・プラウ社の高脂血症治療薬 ezetimibe と simvastatin の合剤 (販売名 Vytorin®) や、J&J 社の epoetin alfa (販売名 Procrit®) は「誤解を招くもので、必ずしも事実ではないことが放映されている」とのコメントがなされた。これに対して両社は、「これらの内容は研究で確認されているものである (supported by research)」(メルク/シェーリング・プラウ)、「事実で、信頼できるものであり、科学研究によって実証されている (true, responsible, and substantiated by scientific studies)」(J&J) と反論した。

● DTC 広告費は 2008 年に対前年比 9% 減少、2009 年には 11% の減少予測

TNS Media Intelligence は 2008 年 11 月、医療用医薬品の DTC 広告費は 2006 年の 54 億ドルをピークとして、その後減少に転じていると報告した (下図の 2009 年の数値は予測)。



*Projected by year's end

Source: PharmaMarketing News and TNS Media Intelligence

"Advertising Investment Trend Report: Direct-to-Consumer Pharmaceutical Industry"

<http://www.tns-mi.com/downloads/DTCPharmaReport.pdf>

● 2008 年 12 月、米国製薬協 (PhRMA) DTC 広告に関する自主規制ガイドラインを改定

このように規制が変更する中で米国の DTC 広告規制の行方は現時点で不明である。2008 年 12 月 10 日、米国製薬協は 2006 年に策定した自発的ガイドラインの改定を行い発表、2009 年 3 月に発効となった。

● より厳重な DTC 広告規制への声が高まる

ファイザー社の atorvastatin (販売名 Lipitor®)、バイエル社の drospirenone と ethinyl estradiol の合剤 (販売名 Yaz®)、前述のメルク/シュering・プラウ社の Vytorin®などに対し過大広告で詐欺的であり、DTC 広告は抑制すべしとの議論が議会でなされている。広告の監視は FDA 中の DDMAC が担当しているが、問題は、現時点では、企業が FDA の承認を事前に受けることは必須ではなく、FDA の助言を求めるかどうかは企業側の自由という点である。

Although some academic studies suggest that DTC advertising can help people who need to start taking drugs and others to remain compliant with existing treatment regimens, **the lack of fair balance in many DTC ads that promote drug benefits and downplay risks is what is driving legislation to curb its use.** The recent brouhahas over Pfizer's Lipitor commercials, Bayer Pharmaceuticals' ad that deceptively promoted its popular birth control drug Yaz and Merck and Schering Plough's Vytorin ads that **overstated the health benefits of the cholesterol lowering drug** have convinced legislators that DTC must be fixed.

The US Food and Drug Administration (FDA) Division of Drug Advertising Marketing and Communications (DDMAC) oversees and has full responsibility for DTC advertising. However, it is important to note, **that under current regulations, companies aren't required to get approval from the agency before they appear. Sharing DTC ads with FDA is completely voluntary.** However, if FDA receives enough complaints about particular ads, DDMAC will review them and notify the company if regulators believe that they contain information that is **misleading, unbalanced or unsubstantiated.** Companies that violate DDMAC policies and guidelines are typically required to show run all future DTC ads by FDA regulators before they can show to the public.

"Several US Legislators Begin to Seriously Scrutinize Direct-to-Consumer Advertising"

<http://www.biojobblog.com/2009/07/articles/biobusiness/several-us-legislators-begin-to-seriously-scrutinize-directtoconsumer-advertising/>

● 2009 年 9 月 21 日付官報にて FDA、公聴会の開催を通知

FDA は "Promotion of Food and Drug Administration-Regulated Medical Products Using the Internet and Social Media Tools" と題するタイトルで、公聴会を 2009 年 11 月 12 & 13 日に開催することを通知。この開催に先立ち、Pharma Marketing News が行った調査結果およびコメントを含め、FDA の質問事項に対する答えおよびコメントを提出するようパブリックに依頼した。コメントは公聴会の前より 2010 年 2 月まで受付、その後調査結果が発表される予定 (<http://www.news.pharma-mkting.com/>)。

● 2009 年 9 月 25 日、ACP (American College of Physicians) が FDA に提言

約 12 万名の一般内科開業医の会員を擁する、米国で 2 番目に大きい医師団体である ACP (American College of Physicians) が、"Improving FDA Regulation of Prescription Drugs" と題する政策提言を表明した。この提言は、FDA の財源増加 (政府、および企業のユーザー・フィ)、権限強化、副作用報告システムの改善などの推奨とともに、承認されたばかりの新薬には、それとわかるラベルをつけて、その医薬品の DTC 広告を 2 年間禁止する権限を FDA に付与すべき、というものである ("Improving FDA Regulation of Prescription Drugs" http://www.acponline.org/advocacy/where_we_stand/policy/fda.pdf)。

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業
分担研究報告書

II. 国内における医療機関、企業等における適応外使用の情報提供に関する実態調査

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月 眞弓 教授

研究分担者 慶應義塾大学薬学部 橋口 正行 准教授

研究要旨

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることを目的に、国内の医療機関、都道府県薬事情報センター、製薬企業を対象に適応外使用（off-label use）に関する学術情報提供及び広告の実態、施設内の規則等について調査、分析を行った。

医師、薬剤部へのアンケート調査では、ほとんどが適応外使用または問合せの経験があり、適応外使用の内容は主に「国内販売されている医薬品の承認外の使用」、「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」であった。情報の入手方法は主に「MR・学術部」、「文献、書籍の検索」、「学会・研究会」であったが、薬剤部に比べ医師では「MR・学術部」への情報依存度は低かった。現在、日本では製薬企業の適応外使用情報の提供はプロモーション活動につながることから禁止されているが、MR からの積極的な情報提供も少ないが存在した。一方、非プロモーションとして、ある一定条件下では適応外使用情報が提供されていることも明らかとなった。

A. 研究目的

製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供のための学術情報提供のあり方を検討するために、国内の医療機関、企業等における『適応外使用』に関する情報提供及び広告の実態、施設内の規則等について調査、分析を行った。

B. 研究協力者

社団法人 日本病院薬剤師会

社団法人 日本薬剤師会

C. 研究方法

1. 調査対象者・施設と調査実施期間

① 薬剤部・医師：平成 22 年 1 月 25 日～2 月 15 日

- ② 診療所、クリニック医師（開業医）ならびに勤務医：平成 22 年 3 月 3 日～3 月 9 日（Web 調査）
- ③ 日本薬剤師会所属の都道府県薬事情報センター：平成 22 年 2 月 22 日～3 月 5 日
- ④ 日本製薬工業協会加盟の製薬企業「くすり相談」部門（情報提供部門）：平成 22 年 2 月 8 日～2 月 26 日

2. 調査方法

日本病院薬剤師会会員の病院薬剤部計 1000 施設を日本病院薬剤師会に依頼し、全国の 300 床以上の病院から、過去のアンケート調査の実績を考慮して抽出していただき、薬剤部へのアンケート調査を行った。同時に同施設の医師計 10000 人を薬剤部に依頼し、診療科を問わず 1 施設あたり医師 10 名を抽出していただき、アンケート調査を実施した（以下、医師）。アンケート用紙は、1 施設あたり薬剤師用アンケート 1 部（Appendix 1）と医師用アンケート 10 部（Appendix 2）を薬剤部に郵送した。医師へのアンケート配布ならびに回収は薬剤部を介して実施した。これらのアンケート回答は、各施設の薬剤部より分担研究者に郵便にて直接返送された。

また、診療所、クリニック医師（以下、開業医）ならびに病院勤務医師（以下、勤務医）を対象に株式会社プラメドのインターネット調査（Appendix 3）を用いたアンケート調査を実施した。調査会社は予めモニター登録された医師 16421 人（平成 22 年 2 月 4 日現在で勤務医 13632 人、開業医 2789 人、歯科医を除外）から、勤務医、開業医の各 200 人（計 400 人）を調査対象目標数として設定した。専門科の割合は、勤務医、開業医それぞれにおいて、一般内科 120 人、小児科、産婦人科、精神科、外科それぞれ 20 人となるようにインターネット調査を実施した。調査は、有効回答数が勤務医、開業医各々 200 人に達した時点で終了とした。

日本薬剤師会所属の都道府県薬事情報センター 47 施設のアンケート調査は、日本薬剤師会中央薬事情報センターから各都道府県薬事情報センターに、アンケート 1 部（Appendix 4）を電子メール（e-mail）添付にて送付し、アンケート回答は電子メール添付にて分担研究者に直接返送された。

日本製薬工業協会加盟 69 社の「くすり相談」部門（情報提供部門）へのアンケート調査は、各社の「くすり相談」部門宛にアンケート 1 部（Appendix 5）を郵送し、アンケート調査を依頼した。これらのアンケート回答は、分担研究者に郵便にて直接返送された。

3. 適応外使用の定義

本研究で『適応外使用』に該当する場合として、①国内販売されている医薬品の承認外の効能での使用、②国内販売されている医薬品の承認外の用法・用量での使用、③国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品の使用、④海外でしか承認がない医薬品の使用、⑤院内製剤として調製して使用、⑥禁忌等で使用が制限されている患者（小児、妊

婦・産婦・授乳婦も含む) への使用などとした。なお、本調査における『適応外使用』は医学研究を目的とした場合を含まないこととした。

また、製薬企業でのアンケートにおいて回答してもらった医薬品の範囲は、医師が実地診療目的で臨床において患者の治療に使用する医薬品であり、当該企業において①製造販売承認を有し、販売中の医薬品、②販売受託医薬品、③国内で開発中（非臨床、治験、承認申請中）の医薬品、④自社又は情報の共有が可能な関連企業の海外で開発中または市販の医薬品などとした。

D. 研究結果・考察

1. 薬剤部に対する調査

薬剤部については日本病院薬剤師会会員計 1000 施設中 476 施設からアンケート回答が回収された（回収率 47.6%）。

1) 薬剤部の概要

病院の規模別施設数は、大学病院を含む特定機能病院が 68 施設、300 床以上の総合病院が 279 施設、300 床未満の総合病院が 9 施設、専門病院が 86 施設、その他が 28 施設、無回答が 6 施設であった。専門病院は、精神 66 施設、癌 8 施設、小児 3 施設、ハンセン病 2 施設、てんかん・神経内科、呼吸器・アレルギーが各 1 施設、無回答 4 施設であった。その他は、療養型、ケアミックス型などであった。

2) 医薬品の『適応外使用』に関する医師からの相談または取扱い

病院薬剤部で医師から医薬品の『適応外使用』に関する相談を受けた、または取り扱った経験の有無は、476 施設中 424 施設(89.1%) が経験あり、49 施設(10.3%) が経験なしと回答し、無回答は 3 施設 (0.6%) であった (図 1)。約 9 割の施設で『適応外使用』に関する医師からの相談や取り扱った経験があることが分かった。

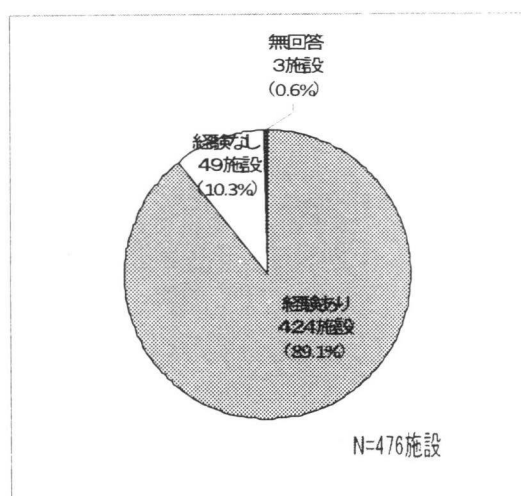


図1 医薬品の『適応外使用』に関する医師からの相談または取り扱った経験

3) 医薬品の『適応外使用』の内容

相談や取扱いの経験がある 424 施設における、『適応外使用』の内容は、「国内販売されている医薬品の承認外の使用」が 397 施設 (93.6%) と最も多く、次に「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」が 316 施設 (74.5%) と多かった。「承認申請中の医薬品の使用」は 81 施設 (19.1%)、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」は 67 施設 (15.8%)、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」は 66 施設 (15.6%)、「その他」は 20 施設 (4.7%) であった (図 2)。その他には、「国内で以前販売されていたが、販売中止となったものの使用」、「国内で販売中止となったが、海外では販売中で輸入して使用」などが含まれていた。

「国内販売されている医薬品の承認外の使用」は、製品としては販売されているが、その製品に効能効果、用法用量、小児などでの特殊な患者群への適応がない場合での使用であり、また「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」は、投与したい経路において使用したい製剤または剤形がないため、薬剤部の製剤室などでその製剤を調製して使用する場合である。これらを回答した施設数が多いことから、実際に患者の治療に必要な製品に適応ない場合や製剤がないものが多く、医師は医薬品の使用において苦勞をしていることが推定された。一方、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」、「承認申請中の医薬品の使用」は、少ないことが明らかとなった。

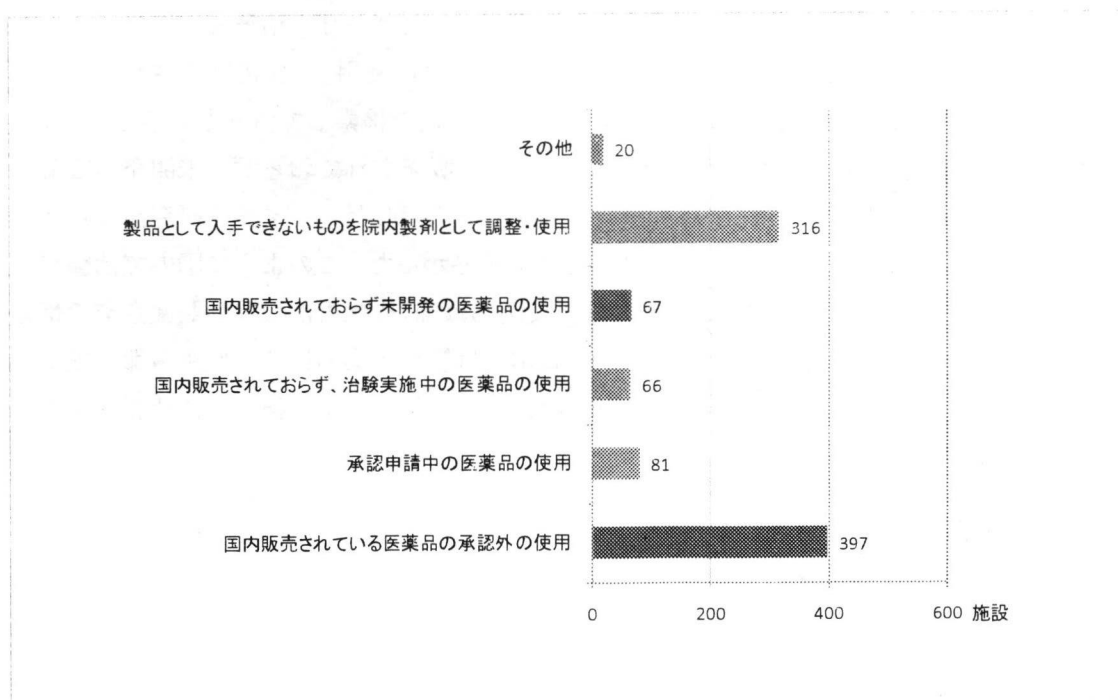


図2 医薬品の『適応外使用』に関する内容別分類 (複数回答あり)

4) 医薬品の『適応外使用』情報の入手方法

それぞれの『適応外使用』情報の入手方法（図3）については、「国内販売されている医薬品の承認外の使用」をした397施設では、「MRや學術部に問い合わせた」が245施設（61.7%）と最も多く、続いて「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手する」が226施設（56.9%）、「学会・研究会の発表や講演会からも情報を入手した」が188施設（47.3%）、「他の医師から入手した」が168施設（42.3%）、「各種ガイドラインから入手した」が150施設（37.8%）の順であった。国内販売されている医薬品の場合、その企業のMRからの情報は、薬剤部（薬剤師）にとって比較的アクセスしやすい情報源であることが考えられる。また最新情報が得られる文献検索や学会・研究会の講演会からの情報も利用していることが分かった。しかしながら、最新の情報は、エビデンスとして確立されていない可能性があるため、取扱いを注意しなければならない。

「製品として入手できないものを院内製剤として調製・使用」した316施設では、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」が214施設（67.7%）と多く、「他の薬剤師・他院の薬剤部から入手した」が180施設（57.0%）、「学会・研究会の講演会からも情報を入手した」が142施設（44.9%）、「他の医師から入手した」が137施設（43.4%）の順であった。製品として入手できないものを院内製剤として調製する場合の製剤学的な情報については、薬剤師は自ら検索して、情報を得ていることが多いと推定された。また、他の薬剤部の薬剤師の知識や経験も情報にすることも多かった。

一方、『適応外使用』の経験の中で数が少ない「承認申請中の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」の情報の入手方法については、「承認申請中の医薬品の使用」、「国内販売されておらず、治験実施中の医薬品の使用」は、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」や「MRや學術部に問い合わせた」が多かった。また、「国内販売されておらず、未開発の医薬品の使用」は、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」、「学会・研究会の講演会からも情報を入手した」、「他の医師から入手した」が多かった。このように国内で治験が実施中であつたり、または承認申請中であれば、薬剤部はMRや學術部などの製薬企業の情報も多く利用していることが推定された。現在、日本では製薬企業の適応外使用情報の提供はプロモーション活動につながることから禁止されているが、MRから積極的に情報提供された施設も数的には少ないが存在する事が分かった。

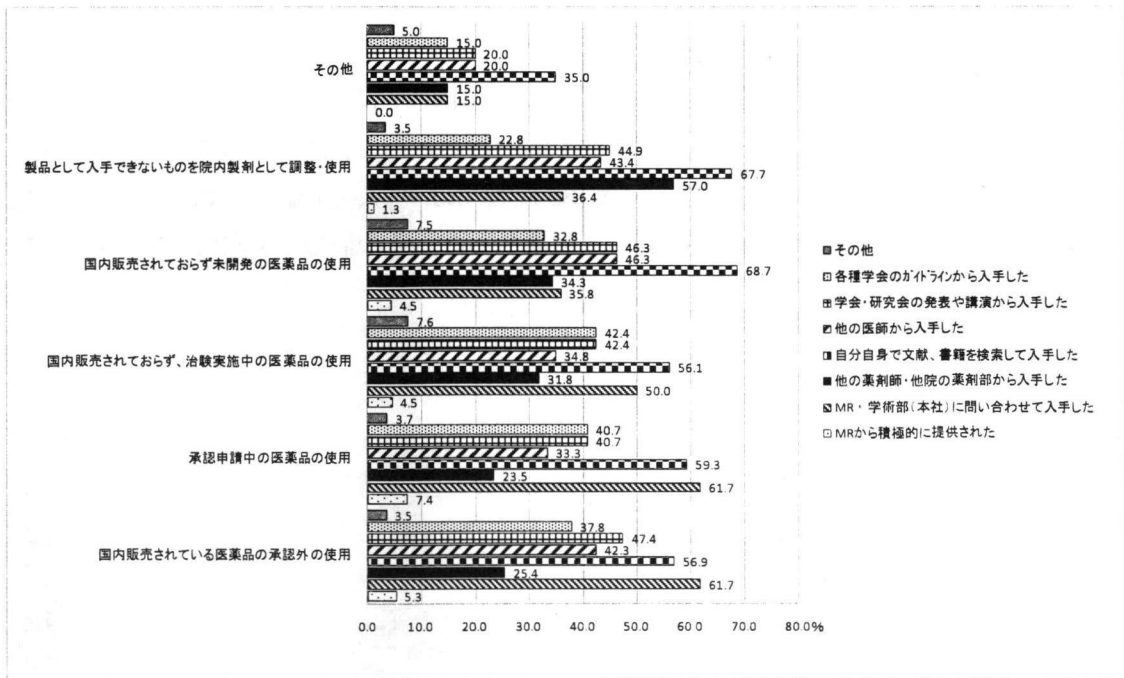


図3 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法(複数回答あり)

医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法別に比較すると、「自分自身で文献、書籍を検索して情報を入手した」が61.0%と最も多く、続いて「MRや学術部に問い合わせた」が49.6%、「学会・研究会の講演会からも情報を入手した」が45.0%、「他の医師から入手した」が41.2%、「他の薬剤師・他院の薬剤部から入手した」が36.6%、「各種ガイドラインから入手した」が32.5%の順であった(図4)。

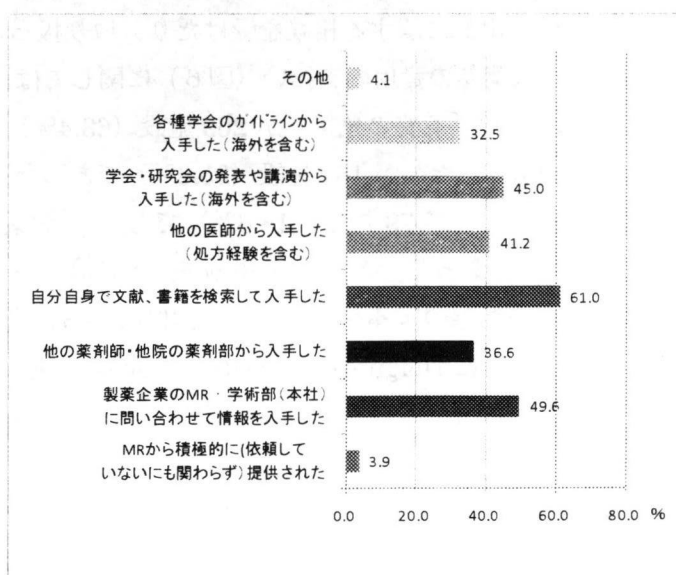


図4 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法

5) 『適応外使用』のための医薬品の入手方法

医師から医薬品の『適応外使用』に関する相談を受けたり、取り扱った経験がある 424 施設での『適応外使用』のための医薬品の入手方法 (図 5) は、「院内採用薬の使用」が 387 施設 (91.3%) と最も多く、続いて「薬剤部で院内製剤として調達」が 257 施設 (60.6%)、医師または患者による個人輸入はそれぞれ 85 施設 (20.0%)、44 施設 (10.4%) であった。製薬企業からの提供は 23 施設 (5.4%) と少なかった。その他は 25 施設 (5.8%) であった。

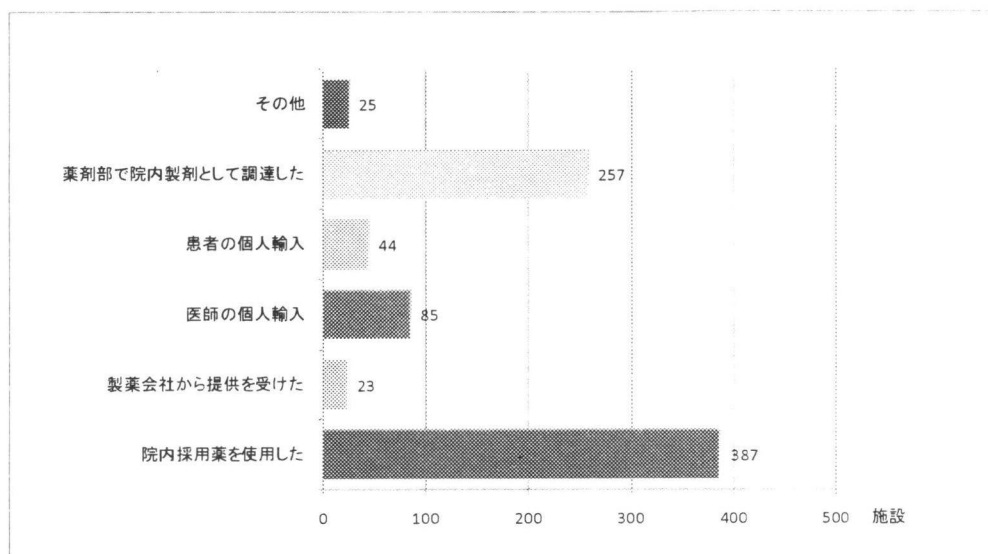


図5 『適応外使用』のための医薬品の入手方法(複数回答あり)

6) 『適応外使用』した医薬品の費用の支払い

医師から医薬品の『適応外使用』に関する相談を受けたり、取り扱った経験がある 424 施設での『適応外使用』した医薬品の費用の支払い (図 6) に関しては、「保険診療として対応した」が 272 施設 (64.2%)、「病院の負担」が 269 施設 (63.4%) とほぼ同じ施設数であり、次に「患者の自己負担とした」が 151 施設 (35.6%) であった。また、「講座 (または診療科) の研究費で支払った」が 79 施設 (18.6%) であり、「製薬会社から無料で提供された」が 19 施設 (4.5%) であった。その他が 20 施設 (4.7%) であった。この様に、医薬品を『適応外使用』で用いた際の医薬品費の支払いは保険から、または病院負担が多いことが明らかとなった。その他に Diagnosis Procedure Combination (DPC) として対応したとの回答もあったことから、保険診療の中には DPC として対応も含まれている可能性が推定される。

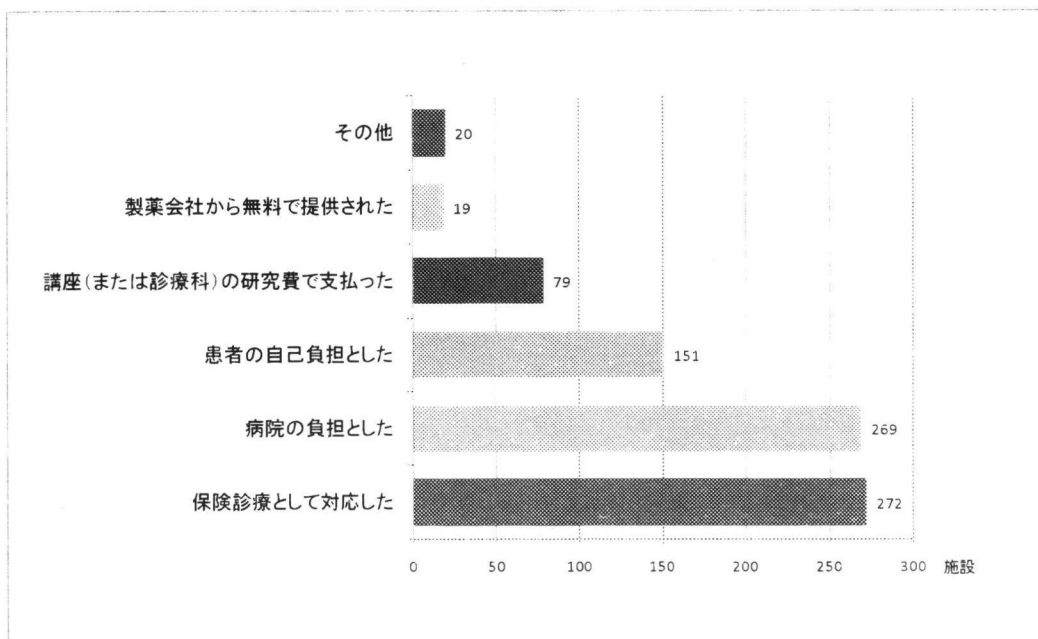


図6 『適応外使用』医薬品の費用の支払い方法(複数回答あり)

7) 製薬企業からの『適応外使用』情報に関わる資料の提供と媒体

適応外使用に関わる情報で医療機関(医療従事者)が依頼していないにも関わらず、製薬企業側から資料の提供を受けた経験の有無については、476施設中提供を受けたことがある施設が34施設(7.1%)、ない施設が437施設(91.8%)、無回答が5施設(1.1%)であった(図7)。製薬企業が、自ら積極的に『適応外使用』情報に関わる資料の提供を行った施設が7%と極めて少ないとはいえ、皆無ではなかった。

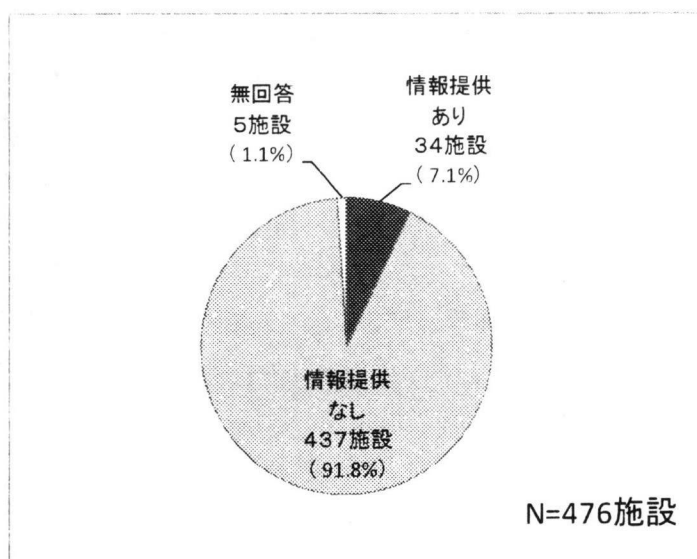


図7 製薬企業からの『適応外使用』情報に関わる資料の提供