

VI. FDA 近代化法 1997 と FDA 改革法 2007

1. FDA 近代化法 (1997 年)
 - 1) 背景
 - 2) 重要な改正事項
2. FDA 改革法 2007 (もしくは FDA 再生法)
 - 1) 背景
 - 2) 米国科学アカデミー医学研究所 (IOM) による FDA 改革案
 - 3) FDA 改革法の重要点
3. FDA の最近の動向と REMS の現状

<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 July 2009」(序文のみ抜粋)

21 世紀に向けた行政改革を目的として FD&C 法の改正を盛り込んだ FDA 近代化法は、1997 年にクリントン大統領の署名によって成立・施行された。この改正法では後述のように、医薬品の off-label use に関する学術情報の配布を条件付きで認めたほか、いくつかの重要な改正がなされた。

その 10 年後の 2007 年に施行された FDA 改革法 (もしくは FDA 再生法*) は、国民の健康を守り促進するという使命を遂行するため、FDA が医薬品のライフサイクル全期間を通じて安全性の監視機能を十分に発揮できるよう、FDA の権限を強化拡大し、REMS (リスク評価・リスク緩和戦略) の導入を含め、より厳重な安全性監視システムの確立を目指したもので、1962 年の FD&C 法改正以来の最も広範な改正をもたらした。 *英語でも 2 通りのタイトルがある (FDARA もしくは FDAAA)

1. FDA 近代化法 (1997 年)

FDAMA: Food and Drug Administration Modernization Act

ケスラー FDA 長官、クリントン大統領の政権

1) 背景

1997 年、FDA の 21 世紀に向けた行政改革を目指し、FD&C 法*を改正する「FDA 近代化法**」が米国議会を通過、同年 11 月 21 日、クリントン大統領の署名によって成立された。この改正法は医薬品と医療機器に関する規制の強化と緩和が中心となっており、数多くの規則の改正や制定が盛り込まれるとともに、さまざまなガイダンスや通知、レポート作成が要請されるなど、FDA のほぼすべての業務に触れる、広範かつ大がかりな改革であった。

*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act : FFDCA, FDCA, もしくは FD&C Act とも略される

** Food and Drug Administration Modernization Act: FDAMA (全文)

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentsToTheFDCA/FDAMA/default.htm>

2) 重要な改正事項

FDA 近代化法で特に注目すべき改正事項は下記のとおりであるが、特に off-label との関連で重要な項目は下記①～③である。

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentsToTheFDCA/FDAMA/ucm089179.htm>

① Section 111: Pediatric Studies of Drugs

医薬品の小児研究の推進

医薬品には小児に対する適応が臨床試験によって裏付けられたものが少なく、これらの医薬品を使用する小児専門家の間で問題視されていた。この改正法のもとでは、NDA 審査で小児に対しても医療上の有益性があると FDA が判断した場合は、一定期間内に小児に対する臨床研究を製薬企業に求めることができるようにしたもので、小児における安全性や用量に関する情報を医師に提供することを目指したものである。FDA は製薬企業の小児研究に対する意欲を高めるため、パテントの期限消失後6ヵ月間の販売独占権 (six months of exclusive marketing after the patent expires) を優遇措置として与えた。

*このルールは "Pediatric Rule" として知られている。しかし、後になって外科医学会やその他の団体が、「膨大な額の医薬品費UPにつながる、市場への導入を遅らせることになる、小児をモルモットのように使うのか、などの理由とともに、FDA に小児の臨床試験を製薬企業に要求する法的な権利はない」として FDA を訴えたために、2年間のペンディングとなった。

(<http://archives.cnn.com/2002/HEALTH/parenting/03/18/fda.pediatric.drugs/index.html>)

② Section 401: Dissemination of Information on New Uses

off-label use に関する情報の配布

製薬企業が添付文書に記載されていない、未承認の症状・疾病に関する学術情報を医療専門家に配布することは、下記の条件を遵守すれば認められる。

- 1) 配布する前に、当該文献を FDA に提出して承認を得ること
- 2) 将来の一定期間内にその適応について、追加申請書 (supplement IND) を FDA に提出すること (その適応に関する安全性と有効性を証明するデータを含むこと)。

③ Section 127: Application of Federal Law to Practice of Pharmacy Compounding

院内製剤・薬局製剤に対して法を適用

市販品にはないもので、薬剤師が調剤してつくる院内製剤 (もしくは薬局製剤) の適切性、合法性、あるいは製剤してはいけないもの等について Pharmacy Compounding Advisory Committee を設立して検討することを要請。

④ Section 112: Expediting Study and Approval of Fast Track Products

First track による承認審査の迅速化

⑤ Section 122: Radiopharmaceuticals

放射性医薬品を開発する製薬企業への要請事項の明確化

⑥ **Section 123: Modernization of Regulation**

FDA 規則の改善

医薬品(生物製剤を含む)や医療機器の承認審査プロセスの簡素化等。

⑦ **Section 204, 206, and 212: Risk-Based Regulation of Medical Devices**

医療機器に関するリスクに基づく規制

危険性の高い特定医療機器の市販前監視を強化するとともに、それらの機器を使用する特定の施設について報告システムを確立。

⑧ **Section 303 and 304: Health Claims for Food Products and Nutrient Content Claims**

食品の健康標榜および栄養成分表示の許可

健康関連の標榜(うたい文句)および栄養成分の表示について、国民の健康を守る、もしくは、栄養に関する権威ある学術団体(たとえば、the National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, the National Academy of Sciences 等)から発行されたものに基づくものであれば許可する。

⑨ **Subtitle A: Fees Relating to Drugs**

処方箋薬ユーザー・フィー法(Prescription Drug User Fee Act: PDUFA)の継続

1992年に5年間の時限付きで発効した「処方箋薬ユーザー・フィー法(Prescription Drug User Fee Act: PDUFA)」は、1997年に更新され、さらに5年間継続する規定(第二次ユーザー・フィー法、PDUFA II)がこのFDA近代化法に盛り込まれた。なお、この「処方箋薬ユーザー・フィー法」はその後5年ごとに更新され、2002年にPDUFA IIIとなり、現在は2007年にスタートしたPDUFA IV(第四次ユーザー・フィー法)が進行中である。現在においてもこのユーザー・フィーは、医薬品承認プロセスの迅速化のために重要な資源である。

このほか、米国で実施しているすべての臨床試験に関する情報を一般向け公開するホームページをウェブ上で運営することとした(<http://www.clinicaltrials.gov/>)。

2. FDA 改革法 2007(もしくは FDA 再生法)

FDA Amendments Act, FDAAA (もしくは FDA Revitalization Act, FDARA)

1) 背景

1999年の認可以来、米国メルク社の抗炎症剤(Cox-2阻害剤)である rofecoxib (Vioxx®)が原因と考えられる心臓発作や脳卒中など心血管系リスクの増大および死亡が多発、同医薬品は2004年に販売中止となり市場から撤収された。このほか、GSK社の抗うつ薬 paroxetine (Paxil®)による自殺リスクの増大、同じくGSK社の経口糖尿病治療剤 rosiglitazone (Avandia®)による心筋梗塞など心血管系リスクの増大など、未曾有の規模で被害者が生み出される事態に発展した。

米国で初めての消費者保護を目的とした官庁として創設された FDA は 2006 年に創立 100 周年を迎えた。しかし、続発する大規模な薬害が FDA を揺るがせる事態を招いたことにより、FDA の信頼は失墜、「FDA は国民の安全を守るという役割を果たしているか？」が問われるようになった。

一方、1992 年に成立したユーザー・フィー法 (PDUFA) により、FDA の新薬承認の迅速化と引き換えに新薬承認審査費用を製薬企業が負担するようになった。ユーザー・フィー法は 5 年ごとに再認証 (Reauthorization) され、1997 年の FDA 近代化法において最初の更新がなされた。2002 年より、本件を審議する議会はユーザー・フィーの一部を新薬承認審査のみならず、安全性監視の目的で限られた用途にも用いられるようにしてきた。このように、医薬品審査のために必要な費用の大半を製薬企業から調達している現状に対し、FDA は国民よりも製薬企業の方を向いて仕事をしているとの批判が高まった。前述のような薬害多発との因果関係も指摘され、「FDA がその審査業務を客観的に進める費用を誰が出すか」が問題視されるようになった。

このような医薬品安全性に関わる諸問題は、米国の市販後安全性監視システムがもつ限界に焦点を当てることになり、政府機関のひとつである米国科学アカデミー医学研究所 (IOM) は FDA の要請を受けて詳細な分析・評価を実施、広範囲にわたる FDA の改革策を提言するとともに、議会に FDA の改革・権限強化を求めた。ユーザー・フィー法の 5 年目の再改定期限である 2007 年 9 月末をめざして、米国社会で活発な論議や折衝がなされ、IOM の要請に応える形で議会が立法化したのが「FDA 改革法 2007」である。全 500 ページにもおよぶ FDA 改革法 2007 は、2007 年 9 月 19 日、下院を賛成 405、反対 7 で通過、翌 20 日には全会一致で上院を通過し、27 日にブッシュ大統領が署名して成立した

(<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentsToTheFDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>)。

2) IOM による FDA 改革案

FDA 改革法成立にさかのぼる 2006 年 9 月、FDA から依頼を受けた IOM は「医薬品の安全性に向けて：国民の健康を推進し守るために (The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public)」と題する 248 ページにわたるコンセンサス・レポートをまとめ、米国議会に FDA の改革を提言した

(<http://www.iom.edu/Reports/2006/The-Future-of-Drug-Safety-Promoting-and-Protecting-the-Health-of-the-Public.aspx>)。

このレポートで IOM は、FDA は「国民の公衆衛生を守り、健康を向上させる」というミッションのもとに、迅速な医薬品承認の必要性和、安全性への十分な配慮とのバランスを取るために多大な努力を払ってきたとしつつも、医薬品のリスクとベネフィットの評価には「ライフサイクル・アプローチ」を取るべきで、このためには承認前・後に関わらず、製品のライフサイクル全期間を通して継続して新たな情報を入手し、安全性監視システムを能動的に評価すべきであるとし、安全性の監視機能を十分に発揮できるよう、FDA に新たな権限と執行手段を与えるべきと、下記のような問題点の提起とともに、FDA 改革に向けた多くの改善点を指摘した。

● FDA の問題点:

- ① 深刻な資源(人材・資金)の制限により医薬品の安全性に関する科学が質・量ともに弱い
- ② CDER の中に最適に機能していない組織がある
- ③ FDA の規制を遵守させる権限が不明確かつ不十分
- ④ FDA は説明責任や業務の透明性において、国民に明確に示していない

● FDA 改革に向けた提言

- ・ FDA 長官の任期を6年にすること(4年制の大統領政治からの独立)
- ・ CDER は市販後安全性評価の改善に向けて内部の医薬品疫学的、情報処理学的能力を強化。
新薬審査チームごとに OSE (Office of Surveillance and Epidemiology: 医薬品監視・医薬品疫学オフィス) のスタッフを指名し、安全性に関する市販後規制業務を OND (Office of New Drug: 新薬オフィス) と OSE とで共同して行うこと
- ・ 医薬品の迅速承認と安全性の確保という FDA の2つの目標の適切なバランスを取り戻すこと。
迅速に承認することに走り、安全性を犠牲にすることになりやすいユーザー・フィー法について再検討(製薬企業からの収入に過度に依存するのは危険)
- ・ FDA の副作用報告システムの効率改善
- ・ 承認前および承認後のリスク管理を充実させる
- ・ 製薬企業に第2相～第4相の全臨床試験の登録を徹底させ、試験結果を一般へ公開
- ・ 下記のような事項のため FDA の権限を強化
 - 安全性確保に必要な試験や研究などを製薬企業に実施させる権限
 - 承認前～承認後のリスク評価とリスク管理に関連する権限の強化
 - DTC 広告を新販売後の一定期間(2年間)は行わせない権限をもつ
 - 医薬品副作用監視システム維持のための権限をもつ
 - 製薬企業への禁止命令、販売承認の取消等を課す権限を強化

・人的資源および財源の増加

FDA が国民の健康と安全を守り向上させるために必要な職務を行うのに、必要な人的・財源を他に請わねばならない状況にあってはならない。議会は FDA の資金・人材の増加を承認すること

さらに、DTC 広告について発売後2年間は企業に行わせない権限を FDA がもつことを提言するほか、FDA は業務内容の透明性を強め、信頼性を回復すべきとした。

<http://www.iom.edu/en/Reports/2006/The-Future-of-Drug-Safety-Promoting-and-Protecting-the-Health-of-the-Public.aspx>, <http://finance.senate.gov/press/Gpress/2005/prg092206a.pdf> (ドラフト版のみ公開)

3) FDA 改革法の重要点

その1: 医薬品安全性監視強化と FDA の規制権限を拡大・強化

従来、FDA は新薬の認可権限が主であったが、FDA 改革法 2007 では、FDA の独立性を高め、医薬品が開発・上市されて使われなくなるまでの製品のライフサイクルの全期間を通して安全性の監視機能を十分に発揮できるよう、安全性確保に必要と考えた場合は、市販後安全性に関する試験や研究を企業に義務付ける権限を FDA に与えた(http://www.dlapiper.com/fdaaa_drug_safety/)。

① **User Fees Will Fund Regulatory Activities** 市販後安全性対策に関わる費用を増額

IOM は通常予算からの支出を増やすよう強く意見表明していたが、議会はユーザー・フィーによる財源を維持し、ユーザー・フィーを 2008 年 2500 万ドルから 2012 年 6500 万ドル(約 78 億円)へと増額した。市販後安全性対策に関わる FDA の費用は更新ユーザー・フィーの中から充当され、2012 年 10 月までの 5 年間に約 2 億 2500 万ドルが充当される。

② **New Authority to Require Labeling Changes** ラベル表示変更の権限を付与

FDA がもし既承認薬の安全性に関する新たな情報に気づき、ラベル表示に反映させるべきと考えた際は、製薬企業にそれを変えさせる権限を付与。まずはその製薬企業に通知し、製薬企業は 30 日以内に修正後のラベルを FDA に提出するか、もしくは修正の必要がないと信じる場合はその旨を提出する。その後 30 日以内に FDA と企業とで折衝し、15 日以内に FDA はラベル表示を変更せよ、との指示を製薬企業に発行する。なお、FDA 改正法 2007 では、FDA の CBE(change being effected)規制については触れられていない。

③ **Expands FDA Authority to Require Post-Marketing Trials, Studies**

市販後臨床試験もしくは研究を企業に課す権限を付与

市販後医薬品監視強化: 重大なリスクの徴候を評価するため、もしくは予期していなかった重大なリスクを確認するための情報が不足と考えたときは、FDA は製薬企業に市販後臨床試験(Phase IV)もしくは研究を求めることができる。

④ **REMS の導入**

FDA が現在行っているリスク低減・最小化に向けたさまざまな管理手法を REMS(リスク評価・リスク緩和戦略: risk evaluation and mitigation strategies:)と称する法規にまとめた。REMS は医薬品のもたらすベネフィットがリスクを上回ることを保証するためのもので、FDA が REMS の必要性を認めた医薬品について、市販前・市販後に関わらず、医薬品のリスクを評価し、そのリスクを最小限にするための戦略を企業に提出させるものである。ただし、REMS はすべての医薬品に求められているわけではなく、どの既承認もしくは未承認の医薬品に必要かは FDA が決定する(すなわち、基本的には特にベネフィットがリスクを上回ることを確認する必要のある医薬品に対してのみ、下記のような資料を提出させる)。

REMS で提出が求められる資料(FDA 改革法にて示された事項):ただし、これらのすべての資料が求められるということではなく、FDA がどの資料の提出が必要か、医薬品ごとに決定・通知する。

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| A. Medication guide, Patient package inserts: | 患者向け治療ガイド(解説書)と添付文書 |
| B. A communication plan for health care providers | 医療従事者へのコミュニケーションプラン |
| C. Elements to ensure safe use:
(including requirements for those who prescribe
or use the drug) | 安全性を確保するための要素 |
| D. Implementation System: | 安全性確保を実施するためのシステム
(例:コールセンターにて登録者データベースを維持しモニターする等) |
| E. A timetable for submission of assessments: | 将来の評価のための提出タイムテーブル |

以上のように、市販後調査の実施、表示ラベル内容の変更、REMS 等において FDA の権限が拡大強化され、これらを行わない企業には重い罰金が科せられることになった。

FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA) granted the FDA the authority to require the submission and implementation of a REMS if the FDA determines a REMS is necessary to ensure that a drug's benefits outweigh its risks.

REMS components include medication guides; patient package inserts; a communication plan for health care providers; elements to ensure safe use including requirements for those who prescribe, dispense, or use the drug; and a timetable for REMS submission.

その2. 臨床試験データベース：登録の拡張および試験結果のウェブ上への情報公開

FDAAA 2007 includes provisions that will dramatically expand public access to information on drug and medical device clinical trials.

1997 年のユーザー・フィー法は重篤で生命を脅かす疾患のみに臨床試験登録を求めていたが、FDA 改革法では、第 I 相試験 と POC (proof of concept) 試験を除く、対照を置いたすべての第 II ~IV 相臨床試験結果のデータを国立医学図書館(NML)の公開データベースに登録し、インターネット上に公開して一般消費者がアクセスできるよう求めた。また企業に、進行中の臨床試験の情報についても登録するよう要請し、掲載の条件として下記を求めた(ただし、権威のある主要ジャーナルと WHO は臨床試験の登録を第 I 相試験から要求している)。

- (i) the title of the trial in lay terms: わかりやすい言葉で臨床試験タイトル
- (ii) the primary purpose of the trial in lay terms: わかりやすい言葉で試験の主要目的
- (iii) eligibility criteria for study subjects: 被験者として参加するための登録基準
- (iv) a description of the disease or condition being studied: 対象の疾患・症状についての解説
- (v) a simple description of the study design: 簡単な試験デザイン
- (vi) for ongoing trials, the anticipated completion dates: 進行中の試験の終了予定日

また、一般消費者が試験結果を理解できるよう、NIH(米国国立衛生研究所)のウェブ上に臨床試験関連の医薬用語に関するグロサリーを掲載すること、関連の医学論文にアクセスできるようリンクを張ることなどを要請し、企業は該当するデータベースを 2008 年 9 月までに NIH に提出するよう求めた。また、その後実施される臨床試験については、結果公表のためのデータベースを 3 年以内に設け、臨床試験終了後 1 年以内、もしくは、FDA がその医薬品を承認してから 30 日以内のどちらか早いほうに、企業はそのデータベースを NIH に提出することが義務づけられた。さらに、重篤な有害事象を臓器別に表にし、また、5%の発生頻度を越える有害事象も表にして提出するよう求めるとともに、これらのデータベースは"safety issue"などの簡単なキーワードで検索できるよう要請した。

その3. DTC 広告(TV)に関する新たなルールと FDA の権限強化

IOM が提言していた、新薬発売後 2 年間の DTC 広告禁止については FDA 改革法には盛り込まれなかったものの、DTC 広告の内容を事前にチェックする権限を FDA に与え、またその財源のためのユーザー・フィーの供出を広告企業に課すことが盛り込まれた。

その4. 医療従事者および患者へのリスク・コミュニケーションの強化(安全性情報提供を強化)
FDA 改革法では、リスク・コミュニケーションの専門家、医療従事者、患者および消費者代表も含め、新たにリスク・コミュニケーション諮問委員会(Advisory Committee on Risk Communication)を設置し、定期的に徹底した安全性情報のレビューを実施、医療従事者および患者への医薬品安全性に関するコミュニケーションを強化した。

なお当初、連邦法が州法より優先されるとの連邦法の専占(federal preemption)が FDA 改革法 2007 に含まれるとの大方の予測があったが、これに関しては含まれなかった。

Contrary to the expectations of many, the FDA Amendments Act of 2007 does not contain any provision expressly preempting state laws. The House Subcommittee on Health eliminated proposed language that would have precluded FDA act's preemption of state law.

IOM による FDA 改革の提言から 3 年後の 2009 年 9 月、「医薬品安全性フォーラム」が IOM にて開催された。この機に FDA は、企業に義務付ける市販後安全性臨床試験デザインの精査を諮問委員会に依頼することを明らかにした。

3. FDA の最近の動向と REMS の現状

● 2009 年 7 月、FDA 長官が議会へレポート提出：「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」(Report to Congress: Changing the Future of Drug Safety: FDA Initiatives to Strengthen and Transform the Drug Safety System)

オバマ大統領によって 2009 年 3 月 14 日に任命され FDA 長官に就任したマーガレット・ハンバーグ氏*は 2009 年 7 月 31 日、より厳格な医薬品安全性監視システムの構築に向けて FDA の考えと決意を示す 85 ページにわたるレポートを議会に提出した。

*MD, 元ニューヨーク市保健局長で公衆衛生の専門家として感染症対策などに高い実績を持つ

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/SafetyofSpecificProducts/UCM184046.pdf>

<序文の要約>

(オリジナル英文は本章の最終ページ参照)

2007 年に成立した FDA 改革法は FDA に新薬の安全性に関する権限を付与すると同時に、医薬品の有害事象を検知し、未然に防ぐための新規プログラムの確立を FDA に義務付けた。これは 1962 年に制定した FD&C 法の時代に比べ、治療薬の使用について途方もなく大きな変化を認めるものである。FD&C 法制定後の数十年間は、有効性に焦点を当てた医薬品の開発がなされ、その結果、急性期および慢性期疾患に有効な多数の医薬品が開発されてきた。今日、何千万もの人々が薬物治療によって健康を維持している。しかしながら、この成功の結果、国民は毎年複数の医薬品に曝されるようになり(平均で 10 剤以上)、特に高齢者においては 5 剤以上の医薬品を慢性的に服用している状況である。このように

医薬品が広く使用されるようになったため、最近のヘパリン自主回収事件*のように、予期せぬ医薬品の安全性問題が大きな脅威として急速に浮上してきた。

*2007 年末頃からヘパリン使用による約 80 例の死亡例を含む重篤なアレルギーの副作用が多発、原薬は中国で製造・輸入されたものと判明、不純物の過硫酸化コンドロイチン硫酸の混入が認められた。

市販後調査は究極的には承認前レビューと同レベルの人的資源および同様の組織構造を必要とするものである。FDA 改革法 2007 によって FDA に付与された新たな権限により、我々は安全性問題を検知するや否や迅速に対処できると考えている。FDA 改革法ではまた、最新の科学および技術を用いて、FDA が新たな市販後安全性監視システムを構築することを要請している。このシステムは、バイオメディカル研究や臨床試験中に集積された情報、そして新薬承認後は市販後調査を通して集積された情報のすべてを統合し、シームレス・フロー(隙間のない流れ)の実現を可能ならしめるものである。FDA はすでに電子健康情報を活用して、以前検知できなかった有害事象を検出できる、より迅速で、強化された調査法を開発している。

まさに始まりつつある「安全性の科学(science of safety)」 — 有害事象の原因を分子レベルで理解する — は、従来は臨床試験中には確定することのできなかった安全性問題を未然に防ぐという FDA の能力を拡大しつつある。FDA は FDA 改革法のもとで、REMS の活用を通して、医薬品に伴うリスクを管理する新たな手法(ツール)を実行しつつある。

本レポートは 2008 年 12 月までの FDA の医薬品安全性に関する広範な取り組みを記したものである。CDER は FDA 改革法に制定された医薬品安全性監視の実施や、IOM の FDA 改革レポート“The Future of Drug Safety”にて推奨されたさまざまな事項のフォローアップ・アクション、さらには処方箋薬ユーザー・フィープログラムに規定された事項を含め、現在行われているさまざまな新薬安全性に関わる活動を統合してひとつの体制とし、“**Safety First/Safe Use**”(安全第一／安全な使用)と題する新たなイニシアティブを作成した。

CDER は **Safety First** の実行に向けて動き出したが、同時に、他の専門家とのパートナーシップによって医薬品のより安全な使用に向けて、**Safe Use** を計画中である。

新薬はこれからも開発され続け、すでに承認された医薬品は新たなリスクとベネフィットをもたらし続けるだろう。治療薬の使用に伴うリスクを理解し、迅速に確定するために最善の科学およびテクノロジーを適用した、油断することのない、敏感な医薬品安全性監視システムによって患者や消費者が守られるのは当然と考える(以下 本文は略)。

なお、ハンバーグ長官は 7 月初め、FDA の運営および決断プロセス(operation and decision-making process)の透明性を高めるためのタスク・フォース(Transparency Task Force、透明性向上に向けた専門調査班)を設置し、FDA がどのようにすればその活動や決断事項についてより理解されやすく、もっと有用な機関になれるかを検討すると発表、FDA はよりオープンで責任ある機

関になるための道を模索するとの姿勢を示した

(<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm163899.htm>)。

● 2009年9月、REMS(リスク評価・リスク緩和戦略)ドラフトガイダンスの発行

FDA 改革法に基づき、2009年9月30日、FDAはDraft Guidance for Industry: Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications”を発行した

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM184128.pdf>)。

ドラフトガイダンスは大別して下記の点について触れている。

(1) the content of a proposed REMS submission including REMS supporting documentation :

REMS 内容案(提出すべき項目とその裏付け資料)

- FDA が現在考えている企業提出用フォーマットおよび内容と各要素の説明
- 承認された REMS はどのようになるかサンプル例示

(2) REMS assessment and modification of proposed REMS :

REMS 評価および提案 REMS の修正

- 評価に関する予備的情報および提案された REMS の修正案

(3) communicating with FDA about REMS.

REMS 内容に関する FDA とのコミュニケーション

- REMS について FDA のどの部署にコンタクトすべきか
- 承認された REMS が掲載される FDA のウェブサイトについて

- provides FDA's current thinking on the format and content that industry should use for submissions of proposed REMS
- describes REMS policies for certain regulatory situations
- describes each potential element
- provides an example of what an approved REMS might look like for a fictitious product.
- includes preliminary information on the content of assessments and proposed modifications of approved REMS
- informs industry about who to contact within FDA about a REMS
- indicates FDA Web sites where documents about approved REMS will be posted

REMS ガイダンスは、2005年3月にFDAより発行された、“Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Plan(リスク最小化行動計画の開発と活用、RiskMAPs)を基に発展してきた考えである。RiskMAPs は、さらなるリスク管理が必要とされる一部の医薬品において、そのベネフィットは保ちつつ、いかにリスクを最小化するかを目標とした戦略的安全性プログラムで、下記4点の双方向的プロセスである(ただし、大半の医薬品では RiskMAP は不要)。

- ① 製品のリスク・ベネフィットのバランスを評価する
- ② ベネフィットを維持しつつリスクを最小化する方法を開発し実施する
- ③ 上記の方法の有効性を評価しリスク・ベネフィットのバランスを再評価する

④ リスク最小化の方法を調製しリスク・ベネフィットのバランスをさらに改善する

Risk assessment and risk minimization form what FDA calls “*risk management*”. Specifically, risk management is an iterative process of (1) assessing a product's benefit-risk balance, (2) developing and implementing tools to minimize its risks while preserving its benefits, (3) evaluating tool effectiveness and reassessing the benefit-risk balance, and (4) making adjustments, as appropriate, to the risk minimization tools to further improve the benefit-risk balance. This four part process should be continuous throughout a product's lifecycle, with the results of risk assessment informing the sponsor's decisions regarding risk minimization.

http://www.pharmamanufacturing.com/Media/MediaManager/FDAGuidance_RiskMinimization.pdf

今後はFDA改革法2007に基づき、特にベネフィットがリスクを上回ることを確認する必要がある医薬品に対してはRiskMAPの代わりにREMSの提出が求められる。

● 現在までに REMS プログラムが承認された医薬品 (95 品目)

2009年12月8日までに提出されたREMSプログラムで、すでに承認された医薬品については承認日および詳細内容のpdfファイルとともに、FDAのウェブ上に公開されている(剤型が異なる場合は剤型ごとに提出)。

現時点で、ピオグリタゾン(アクトス、Duetact)、A型ボツリヌス毒素(ボトックス)、シプロフロキサシン(シプロ)、インターフェロンβ(Extavia)、インターフェロンα2a(イントロンA)、レボフロキサシン(Levaquin)、ノルフロキサシン(Noroxin)、ペグインターフェロンα2b(ペグイントロン、Pegasys)、ボセンタン(トラクリア)、オランザピン(ジプレキサ)等を含む95品目が承認されている

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>)

たとえば、アクトス錠(Takeda Global Research and Development center, Inc.)のREMSの場合、求められている内容はA. 患者用治療ガイド(解説書)とE. 将来の評価のための提出タイムテーブルだけなので1ページにおさまっているが(下記)、romiplostim(販売名 Nplate、Amgen Inc.)ではA~Eの全項目が求められており、REMS資料は104ページにおよぶ詳細なものとなっている。

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 1962.¹ 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 指令に盛り込まれ、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.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)。

■ 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.emea.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.emea.europa.eu/human/Q&A.asp>, <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/11070531.pdf>)。

■ Off-label use の届出制度

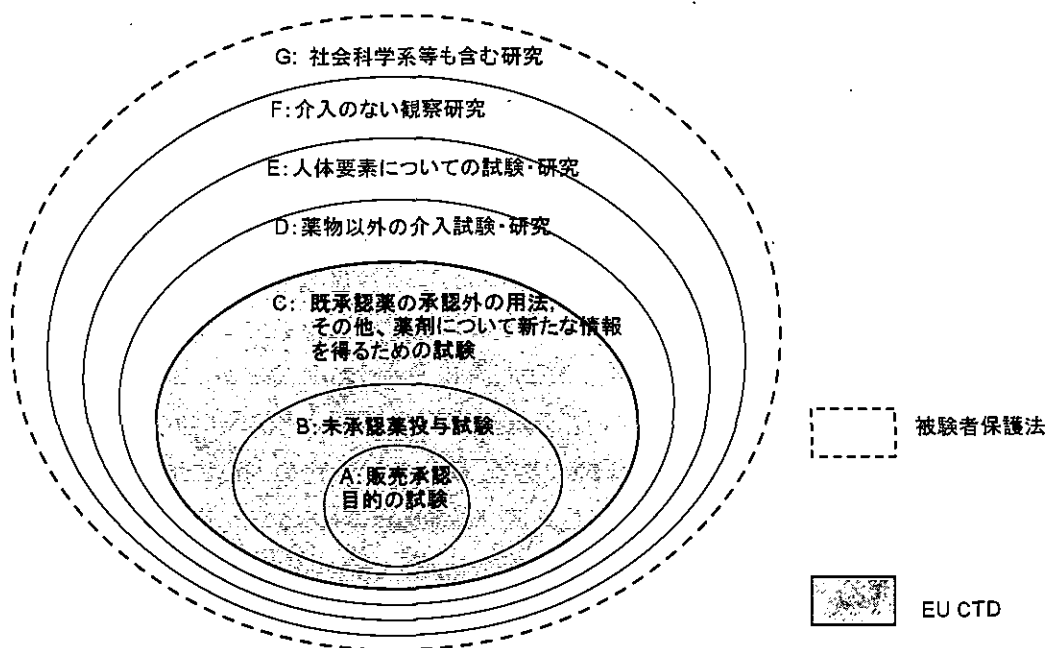
米国の IND (Investigational New Drug) 同様、EU では EU 指令により、off-label で使用する場合も、臨床試験の一環として IMP (Investigational Medicinal Product) の届出が制度化されている。販

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)。

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)。

■ 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” と題する記事の特集しており、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
- 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.
- Bucknan 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. 4th 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, Fountzilias 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-I in treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Undated. Available at 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
- 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
- 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.
- Krysztofiak 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.
- Levéque 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
- 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, Kirriike 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 (5th 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 Burtneess 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.
- Micieli 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
- 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://pharmamkting.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
- 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 3rd, 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
- 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－バースコントロール・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/
- 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

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	社会保障法
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>