

補足<A>

**Federal Preemption (連邦法の専占)
および
CBE (Changes Being Effected) Supplement**

補足

**医薬品の DTC (Direct to Consumer) 広告に関する
FDA の規制の経緯と現状**

Federal Preemption(連邦法の専占) および CBE(Changes Being Effected) Supplement ルール

- 連邦法 vs 州法(不法行為法; State Tort Law): どちらが優先か?
- ラベル表示に関するFDAの規制要件は“floor”か “ceiling”か?
- オバマ大統領、連邦法の専占を限定する意向を発表
- *Wyeth v. Levine* 裁判からの教訓
- Supplemental “Changes Being Effected(CBE) Supplement” ルールとは
- 承認後医薬品等の表示ラベルの変更に関する Supplement Application: 最終ルール
- 米国製薬協はFDAのCBE supplementの最終ルールに賛成表明

● 連邦法 vs 州法(不法行為法; State Tort Law): どちらが優先か?

Federal Preemption(連邦法の専占)はFDAの主張に過ぎず、法的拘束力はない?

医薬品に関する民事責任(civil liability: 民事法規上の責任)に対する最も強力な武器 — すなわち、連邦法の専占(federal preemption)* — が合衆国最高裁によって否定されるケースが生じており、医薬品業界に衝撃が走ると同時に、ラベル表示をめぐる法的環境へ重大な影響を与えている。

従来よりFDAは、連邦機関であるFDAが承認したラベルの表示内容について、州の裁判所が州法を適用して州独自の判断を下すことに抗議してきた歴史がある。

*連邦法の専占(Federal Preemption)は、連邦法の州法に対する優位性を指す。

すなわち、米国の法制度では連邦法(適用範囲が米国全体におよぶ)と、各州が制定

している州法があるが、連邦の規制と州法が矛盾したり抵触するような場合は、憲法の最高法規により、連邦法が優位的に適用されることを意味する。

State Tort Law (州の不法行為法)には下記のようなさまざま不法行為が含まれる:

- ・ 故意による不法行為(intentional torts)
- ・ 過失責任(negligence)【医療過誤 medical malpractice はここに含まれる】
- ・ 厳格(無過失)責任【PL法・警告懈怠(failure to warn)はここに含まれる】

● ラベル表示に関する FDA の規制要件は“floor”か “ceiling”か？

FDA の要請している表示ラベルの警告欄等の内容は、最低限の基準を満たすこと (“floor”、すなわち “minimum standards”) が求められているのにすぎないのか、そうならば、連邦法と州法は抵触しないので、州法に基づいて訴訟を進めるべきであるが、FDA が承認しているラベル表示はその医薬品のリスクとベネフィットのバランスを保っているベストかつ唯一のもの (“ceiling”) として捉えられるべきなのか、この場合は、連邦法と州法が抵触するため、連邦法の専占に同意すべき、というような議論が以前よりなされてきたが、その判断は州裁判所の判断に委ねられてきた。

FDA Drug Labeling Requirements: Floor or Ceiling?

http://www.martindale.com/health-care-law/article_DLA-Piper_530838.htm

In Fall 2007, Congress passed and the President signed into law the FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA). FDAAA did not contain express guidance that would make clear whether Congress intended **FDA regulations regarding drug labeling to preempt state law claims**. The House Subcommittee on Health initially proposed language that expressly would have precluded FDAAA from preempting state law claims, but in its final form FDAAA omitted the proposed language.

In the absence of express preemption, **courts across the nation have wrestled with the issue of whether and to what extent FDA regulations implicitly preempt state laws regarding drug labeling**. Courts are called upon to determine whether FDA regulations constitute minimum standards which the states are free to enhance, or whether FDA should be held to be the best and only governmental entity equipped to balance risks and benefits of proposed drug labeling.

Essentially, the **courts must determine if federal labeling requirements constitute a floor or ceiling for drug warnings**. If the requirements are a **floor—a minimum standard**—then additional state law requirements would not inherently conflict with federal law. However, if the requirements are a **ceiling—meaning the requirements are the final word on the adequacy of drug labels**—then any state law requiring additional warnings would conflict with federal law and thus be preempted.

この論争について、消費者保護の立場として米国法律協会 (American Association of Justice; AAJ) によって設立された “The People Over Profit” 団体は、FDA のラベル規制要件は最低基準であるとして連邦法の専占を強く非難した。

Regulatory standards must be a “floor, not a ceiling.” Preemption eliminates the ability of state and local governments to maintain flexibility to meet their constituents’ needs while allowing the federal government to establish a basic level of protection for all citizens.

<http://www.kintera.org/htmlcontent.asp?cid=71439>

● オバマ大統領、連邦法の専占を限定する意向を発表

ブッシュ政権のもとでは連邦法の専占が積極的に推進されてきたが、オバマ大統領は 2009 年 5 月 20 日のメモで、『政府の各省庁は州法に対して連邦法を優先することができるが、しかし、それはあくまでも十分な法的根拠が整っている場合に限られる』と連邦法の専占を限定する意向を示した。ま

た、各庁において過去 10 年間に作成されたすべての規制を見直し、もし「専占条項」(Preemption clauses) が序文に含まれている場合は、その正当性を再検討し不適切と評価された場合はその条項を削除するよう指示した。

A May 20, 2009 memo from President Obama introduced the next chapter in the ongoing debate over federal preemption by issuing a memorandum clarifying his administration's position. Federal agencies can pre-empt state laws, he wrote - but only when there's a sufficient legal basis for such displacement.

The president ordered federal agencies to review all regulations created during the past 10 years to determine whether the pre-emption clauses that appear in some preambles are justified. Where an agency deems a pre-emption clause inappropriate, it will amend the rule to remove the passage, potentially impacting product liability litigation for everything from mattress flammability to the safety of food additives.

(<http://www.venable.com/iinside-counseli-quotes-john-cooney-on-obamas-review-of-preemption-clauses-07-23-2009/>).

オバマ政権のこのような方針の発表を受けて、連邦法の専占を根拠としてラベル表示の不備に対する患者からの提訴に反論してきた企業はその根拠を取り下げたり、あるいは、すでに判決が出ていたケースで審議のやり直しを決定するようなケースも出るようになった。

従来、製薬企業はこの連邦法の専占を根拠に患者からの訴訟を返してきたケースが多々あったが、今後、医薬品のラベルの警告表示に不備があったとする訴訟において、製薬企業が連邦法の専占を根拠に戦うのはかなり厳しくなったと考えられる。しかしながら、企業が警告表示の改訂を考え始めた際、FDA に CBE 申請 (Changes Being Effected supplement application) し、それに対する FDA の対応等を文書化しておくなど、考えられる対策はあるとするのが法律事務所の意見である (http://www.businessweek.com/bwdaily/dnflash/content/may2009/db20090520_039748.htm)。

● *Wyeth v. Levine* 裁判からの教訓

2009 年 3 月、最も注目されていた連邦最高裁の判決は、ラベル表示における連邦法の専占を 6 対 3 の多数決で否定し、一審、上訴審、最高裁のすべてにおいて製薬企業が敗訴する結果となった。この裁判は、Wyeth 社の制吐薬 Phenergan® を IV-push 法により投与された際、その医薬品が誤って動脈に混入してしまい、壊疽を生じたため右腕切断を余儀なくされた、女性患者 (Levine) とバーモント州が「医薬品の警告表示が不十分 (failure-to-warn) であったために起きた」として製薬企業を提訴したものである。女性患者は片頭痛による嘔吐等の症状のために受診していた。

従来、製薬企業が FDA 承認を待たずに、あるいは承認無しにラベルの警告内容を変更することが許されているかどうかについて、解釈上の余地が残されていたため、原告(患者)側はさまざまな州の PL 法に鑑み「企業は必要とあらば FDA 承認前でも(あるいは承認がなくとも)表示内容を変更する義務があった」と主張してきた。

これに対し、Wyeth 社はこの表示ラベルは FDA に承認されたものであり、州法の基準でもって警告表示の適切性を問うことはできないとして、連邦法の優位性を強調していた。

Wyeth 社はこの医薬品が動脈に混入もしくは接触した場合に壊疽が生じる可能性について気づいていたが、筋肉にワンショット注入するか、静脈注射にするかについては医師にまかせていた。製品ラベルの警告欄には、動脈への接触により切断を必要とする壊疽を引き起こす可能性が記載されていたものの、原告は彼女に起きたような危険を引き起こす可能性のある IV-push 法による投与方法そのものを禁忌とすべきであったと主張。一方、FDA は静脈注射によるリスクを認識していたものの、その投与方法によるベネフィットはリスクを上回るとして、ラベルの表示内容を承認していた。Wyeth 社は FDA の許可なく勝手に IV-push 注射を禁忌として表示内容を変更することはできないため、連邦法の専占が認められるべきであると反論していたものである。

<訴訟の背景>

In April 2000, Levine sought treatment for a migraine headache at her local clinic. As part of her treatment, she received an intramuscular injection of Demerol for her headache and Phenergan, manufactured by Wyeth, for her nausea. *Id.* She later returned to the clinic for another round of both drugs. *Id.* This time, a physician assistant administered Phenergan through an IV-push injection, whereby the drug is injected directly into a vein. *Id.* Due to the physician assistant's error, however, the drug entered Levine's artery, which ultimately led to gangrene and the amputation of Levine's forearm. Levine first sued the clinic and the clinician, who settled; she then sued Wyeth.

Despite the warning in Phenergan's labeling about the "danger of gangrene and amputation following inadvertent intra-arterial injection," Levine alleged that the warning was inadequate. She argued that the labeling failed to warn health care providers to use an IV-drip method to administer the drug, instead of the IV-push method, because of the risk of intra-arterial injection. At trial, Levine showed evidence that the risk of intra-arterial injection can be mostly eliminated using the IV-drip method of administration.

Wyeth 社の主張に対し、州裁判所は、『Wyeth 社がその医薬品の安全性向上のために、より強い警告を FDA の許可を得ずに表示内容に追加することは、FDA の"changes being effected"(CBE) ルールによって許可されている。実際、FDA がより強い警告を拒否したようなことは過去に一度もない。また、FDA 規制では、医薬品製造企業がその製品の表示ラベルについていかなる時も責任を持っており、FDA は承認を与えるだけである』と主張した。さらに、FD&C 法には医薬品分野において州法を排除する規定はなく、州法に基づく損害賠償請求が消費者保護につながるの観点から、従来より、州法が FDA の役割を補完しているとの考えを FDA が取ってきていること、などが指摘され、連邦法に抵触するわけではないとした
(the FDA's own longstanding position that state law is a complementary form of drug regulation)。

この裁判ではすでに一審、上訴審で原告側が勝訴し、連邦最高裁の判決が大きな注目を集めていた。2009 年 3 月、連邦最高裁はラベル表示における連邦法の専占を否定し、バーモント州最高裁が製薬企業に対して 670 万ドルの賠償金の支払いを命じる判決を認めた。このケースで連邦法の専占が否定された訳では決してなく、連邦法の優位性は存在している。しかしながら、過去 50 年間にこの医薬品の IV-push 法で Levine 同様に切断に至ったケースが 20 症例もあったのに、それでも警告欄の改訂を率先して行わなかった企業の責任が厳しく問わ

れ、今回の判決結果になったといえよう

(<http://www.pharmalot.com/2008/05/wyeth-files-brief-for-levine-preemption-case/>)。

http://www.fdalawblog.net/files/wvl_hpm_analysis.pdf(詳細)

当然ながらケースにもよるが、今回の判決によって製薬企業はたとえ FDA の承認前であっても、必要時には製造元である製薬企業がただちに警告欄を改訂し、新たに明らかになった安全性に関わる重要情報を医療従事者やパブリックに通知しなければ、州法に基づく不法行為法の訴訟から免れないことが浮き彫りになった。

FD&C 法には医薬品の表示ラベルに関する FDA の規制が州法よりも優先されるとは明示されていない。このように、連邦法の専占に関する明確な文面がない状態で、米国全土の州裁判所は FDA 規制が黙示的に優先されるのか、そうだとすれば一体どの程度認められるのか、この問題と常に格闘してきたといえる。しかし、明確に言えることは、患者の安全性を第一に考えてその製品の製造元である企業は必要なアクションを取るべきということであろう。

● Supplemental “Changes Being Effectuated (CBE) Supplement” ルールとは

一般的には製薬企業は、一旦承認された医薬品のラベル表示内容について変更を加える際は、その前に supplemental new drug application (sNDA)を提出し、FDA の承認を得なければならないが、限定した環境下では、製薬企業は FDA の承認を待たずとも CBE supplement application という形で、新たに発見されたリスクから直ちに国民を守るためにラベル内容を変更できる。これは FDA が長い間、取ってきたスタンスである(21 C.F.R. 314.70; 601.12; 814.39.)。CBE supplement プロセスは、FDA の事前承認を必要とする、通常の基本的方針に対する “narrow exception”(緊急の場合に、かろうじて認められた例外)である。

The CBE supplement procedure for making changes to labeling is intended to be a **narrow exception** to the general rule that labeling changes must first be approved by FDA. This exception exists in order to allow a manufacturer to quickly convey newly discovered safety information to the user.

2008 年 1 月 16 日、Supplemental Applications Proposing Labeling Changes for Approved Drugs, Biologics, and Medical Devices 【Docket No. 2008N-0021】と題する提案ルール (Proposed rule)が FDA より発表された。この提案ルール は、FDA が長らく取ってきた前述の方針をより明確にし、どのような場合に企業は FDA の承認前にラベル表示内容の変更が可能であるかを再確認することを目的とするものであった

(<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-IMPACT/2008/January/Day-16/i702.htm>)。

提案ルールでは、禁忌、警告、使用上の注意、もしくは副作用の欄に追加、もしくは強化するために CBE supplement を提出する際は下記の2つの条件を必要とした。

1) “newly acquired information”があること

すなわち、以前に報告されていたリスクとはタイプが異なる、もしくは頻度が異なる新たな情報
"a risk that is different in type or severity than previously known risks" would qualify as newly
acquired safety information

2) その医薬品との因果関係を示す十分な科学的根拠があること

"sufficient evidence of a causal association with the drug, biologic, or medical device"

上記の条件に該当せずに企業が単独で変更した場合、そしてもし FDA がその変更を正当でないと判断した場合は、企業は法的責任を問われる可能性があるとするもので、ラベル表示内容の変更が必要かどうかの判断は、FDA が究極的な権限(ultimate authority)を持っているとした。

The proposed rule would clarify these regulations to confirm that utilizing a CBE supplement is proper to change approved labeling in two situations: (1) to reflect newly acquired information and (2) to add or strengthen a contraindication, warning, precaution, or adverse reaction when there is sufficient evidence of a causal association with the drug, biologic, or medical device. Even under the proposed rule, FDA would maintain its authority to accept, reject, or request modifications to the proposed changes, as appropriate.

CBE ルールを作成する過程で、FDA は「この規則は、承認されたラベルに、学術的に有効で適切な言語の警告が提供されるよう意図するもので、適切な使用を妨げるような過剰警告や、より重要な警告を曇らせてしまうようなことを防ぐためにある」としていた。

This rule is intended to ensure that scientifically valid and appropriately worded warnings will be provided in the approved labeling for medical products, and to prevent overwarning, which may deter appropriate use of medical products, or overshadow more important warnings.

しかし、パブリック・シティズンや Consumers Union などの消費者団体、法律事務所、法律学の教授、および議会(House of Oversight Committee, Senate Committee on Health, Education, Labor, and Pensions)などからは、確定的ではないにしてもある程度の医薬品との関連性が考えられるような副作用が生じた場合(reasonable evidence of a causal association with a drug)にどう判断するのか(十分な科学的根拠を得るためには新たに臨床試験をするなどしないと困難で、時間がかかる)、また、newly acquired information についても解釈上の問題が残るなどのコメントが多く出され、「この提案ルールは、製薬企業が sufficient evidence to demonstrate causality を持たなければ CBE supplement を提出できないということは、連邦法の優位性を示して、製薬企業を州の不法行為法(ラベル不備に対する PL 法、"failure to warn")から保護するものだ」として FDA を非難した。

- パブリック・シティズン、FDA の proposed CBE ルールに反対声明

パブリック・シティズンや Consumers Union などの消費者団体は FDA より本草案が出されて 2 ヶ月後の 2008 年 3 月 17 日、このルールは製薬企業が独自にラベル表示変更をするのを制限するものであり、FDA は Vioxx® や糖尿病薬 Avandia® などの薬害を経験し、痛く反省したはずなのに、いまだに国民を守る立場にないと強い口調で異論を唱えた(<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7571>)。

一方、米国製薬協(PhRMA)は「この提案ルールは国民の健康を守る非常に理にかなったものだ (there is a strong public health rationale for the proposed rule)」とコメントし、FDAの提案ルールはFD&C法と矛盾のないものであるとして賛成を表明した (http://www.hunton.com/files/tbl_s47Details%5CFileUpload265%5C2272%5CContractPharma_Messpl ay-Heisey_May2008.pdf)。

● 承認後医薬品等の表示ラベルの変更に関する Supplement Application: 最終ルール

2008年8月22日、FDAは、すでに承認を受けた医薬品等の表示ラベルの変更について、「もしその医薬品とリスクとの因果関係に関する十分な根拠がある場合、新たに入手した知見を禁忌、警告、使用上の注意、副作用欄に追加して反映、もしくは強化するには、CBE supplement application (CBE申請)をFDAに提出し、FDA承認を待たずとも変更してもよい」とする最終ルールを官報に掲載し、同年9月22日に発効となった。

21 CFR Parts 314, 601, and 814
[Docket No. FDA-2008-N-0032] (formerly Docket No. 2008N-0021) RIN 0910-ZA32

Supplemental Applications Proposing Labeling Changes for Approved Drugs, Biologics, and Medical Devices

AGENCY: Food and Drug Administration, HHS.
ACTION: Final rule.

This final rule provides that a supplemental application submitted under certain FDA regulations is appropriate to amend the labeling for an approved product **to reflect newly acquired information and to add or strengthen a contraindication, warning, precaution, or adverse reaction if there is sufficient evidence of a causal association with the drug, biologic, or device, as defined in other FDA regulations and guidance documents.**

<http://edocket.access.gpo.gov/2008/pdf/E8-19572.pdf>

最終ルールは2008年1月に提出された proposed rule と基本的にほぼ同じであり、「そのリスクと医薬品との因果関係を示す合理的根拠について新たな情報が得られた場合に限り、CBE supplement を提出し、FDA承認の前に企業がその内容をラベルに反映させることができる」と明記している。

提案ルールからの変更点は、1) newly acquired information の定義を「新たな臨床試験に起因するデータ、有害事象のレポート、もしくはすでに提出されていたデータ(たとえばメタアナリシス)の新たな解析により、以前FDAに報告していたものとは異なるタイプもしくはより重篤、あるいは頻度がより高いことが判明したもの」と、より明確にした点、および、2) 「有害事象の報告からのデータ」を、「新たな臨床試験、有害事象の報告、および以前提出されたデータの新たな解析からのデータ」に変更した点である。FDAは提案ルール発表後にFDAに寄せられたさまざまなコメントについてもこの最終ルールで問題ないとの見解を示した。

Changes to the January 2008 Proposed Rule

FDA has made the following changes to the January 2008 proposed rule:

The definition of "newly acquired information" has been revised to clarify that **data, whether derived from new clinical studies, reports of adverse events, or new analyses of previously submitted data (e.g., meta-analyses) needs to be of a "different type or greater severity or frequency than previously included in submissions to FDA"**:

The codified section of the January 2008 proposed rule suggested that this limitation applied only to data derived from reports of adverse events. Instead, it applies to **data derived from new clinical studies, reports of adverse events, and new analyses of previously submitted data.**

<http://edocket.access.gpo.gov/2008/pdf/E8-19572.pdf>

● 米国製薬協は FDA の CBE supplement の最終ルールに賛成表明

米国製薬協は提案ルールが発表された時点ですでに賛同の意を表明していたが、上級副社長 Ken Johnston は、最終ルール発表後の 2008 年 10 月 30 日、「医療用医薬品の表示ラベルは、医師に科学的根拠に基づく警告を伝え、患者を守るためにある。医師も患者も明瞭で、コンサイスかつ矛盾のない表示ラベルを信頼しており、また、FDA によるバランスの取れた情報を期待している」と、改めてこの CBE ルールは国民の健康を守る良い施策であるとして FDA をサポートする意志を表明した。

また、FDA 改正法 (FDA Amendments Act 2007) では FDA の drug safety program を強化および近代化するための財源増加が盛り込まれ、安全性に関する表示ラベルの変更を含めた FDA の権限強化とともに pre- および post-market safety assessment system の構築を確かなものにする事が決定しているのに、House of Oversight Committee の本ルールへの批判はこのことを無視しており、驚きである、と述べた。

"Federal law grants the FDA national oversight over drug safety and labeling. Congress delegated such a complex task to this agency for a simple reason: FDA's expert staff is the most qualified to make such highly scientific and technical judgments about pharmaceutical benefits, risks and appropriate communication of those risks.

Our preliminary review of the report by the House Committee on Oversight and Government Reform indicates that it ignores last fall's passage of the FDA Amendments Act, which provided significant additional funding to **enhance and modernize the Agency's drug safety program**, including the **authority to require safety labeling changes**, thus helping to ensure that the Agency's pre- and post-market safety assessment system remains the world's best. PhRMA strongly supported enactment of this legislation, and is surprised that this law is not referenced in the Waxman report."

http://www.phrma.org/news_room/press_releases/phrma_supports_fda_oversight_of_drug_safety%2c_labeling/

医薬品の DTC (Direct to Consumer) 広告に関する FDA の規制の経緯と現状

はじめに

現在、先進国の中で医療用医薬品を消費者へ直接広告 (DTC 広告) することを許可している国は下記の 2 カ国のみである。

- ・ 米国 (1997 年)
- ・ ニュージーランド (1981 年)

米国において医薬品の広告審査は、FDA の CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION & RESEARCH) の「医学政策室 (Office of Medical Policy)」の中の「医薬品マーケティング・広告・コミュニケーション部」、略称 DDMAC (Division of Drug Marketing, Advertising and Communication) が担当している。

● FD&C 法に規定されている医療用医薬品の広告規制

米国における医薬品の広告については当初の管轄であった FTC (Federal Trade Commission: 連邦取引委員会) から、1962 年に FD&C 法 (Federal Food, Drug, and Cosmetics Act) の範疇に移管され¹⁾、FD&C 法の "Labeling" (表示) の条項の、"21 CFR 202 Prescription drug advertising" 「処方箋薬の広告」と題する規則に定められた。医療用医薬品の広告を一般消費者に直接的な手段を用いて行う DTC 広告については、DDMAC に具体的に下記のように記載されている²⁾。

"a true statement of . . . information in brief summary relating to side effects, contraindications, and effectiveness" of the advertised product. The implementing regulations (Title 21, Code of Federal Regulations [CFR] Section 202.1), originally issued in the 1960s, specify, among other things, that **prescription drug advertisements cannot be false or misleading, cannot omit material facts, and must present a fair balance between effectiveness and risk information.** Further, for **print advertisements**, the regulations specify that **every risk addressed in the product's approved labeling must also be disclosed in the advertisements.**

For broadcast advertisements, however, the regulations require ads to **disclose the most significant risks that appear in the labeling.** The regulations further require that the advertisement either contain a **summary of "all necessary information related to side effects and contraindications"** or provide convenient access to the product's FDA-approved labeling and the risk information it contains.

1) "Public Policy Issues in Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs" by John E. Calfee.
http://aei-brookings.org/admin/authorpdfs/redirect-safely.php?fname=../pdffiles/related_02_07.pdf

2) "Prescription Drug Promotion" by DDMAC, 2001, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm115206.htm>

すなわち、上記 FD&C 法に基づく処方箋薬の広告に関する規制の重要点は下記のとおりである：

- 虚偽や誤解を招くような表記があってはならない
- 物質に関する事実を削除してはならない
- 有効性とリスクに関する情報は公正でバランスの取れた記載であること
- 印刷媒体においては製品ラベルに記載されている情報のうち、すべてのリスクについてその広告内に明記すること
- 放送広告においてはラベリングのうち、最も重大なリスクについて公表し、副作用および禁忌に関するすべての必要情報のサマリーを含むこと

また、この FD&C 法では FDA の権限の制限についても下記のように明記していた。

The FD&C Act specifically prohibits FDA from requiring prior approval of prescription drug advertisements, except under extraordinary circumstances. Also, the advertising provisions of the FD&C Act do not address the issue of drug product cost.

- 特別な事由のある場合を除き、FDA は当該広告の事前審査を要求してはならない

したがってこの当り、FDA は製薬企業が自主的に事前承認を求めて広告内容を提出した場合にのみ審査をすることができるという、比較的弱い権限しか持っていなかった。また、この時点では、FDA の規制は基本的に製薬企業が作成する医療従事者向け販促資材を対象としていた。

DTC 広告が行われるようになったのは、実際には 1980 年代になってからで、1981 年、Merck が肺炎ワクチン (Pneumovax®) の広告をリーダーズ・ダイジェストに掲載したのが始まりである。1983 年には、Boots Pharmaceuticals が処方箋薬である消炎鎮痛薬 ibuprofen (販売名 Rufen®) の TV 広告をフロリダ州にて実施、TV 広告としてはこれが最初であった。その後同社は、Wall Street Journal の 1 ページ全面に Rufen® の広告を掲載したが、これには添付文書も含まれていた。

● 1983～1985 年、FDA は DTC 広告を一時的に禁止

製薬企業が積極的な DTC 広告に動き出すと、医師や米国医師会 (AMA) から、特に医師—患者関係に与えるネガティブな影響への懸念や疑問など、反対意見が出されるようになり、FDA はその規制に対して明確な方針を出さねばならない立場に追い込まれた。このような背景から、FDA は DTC 広告が社会に与える影響を調査することを決定、消費者の意識調査を実施するとともに、消費者、医療関係者、製薬企業との対話を持つため、1983 年 9 月 2 日、1983～1985 年の間、すべての DTC 広告を製薬企業が自主的に禁止 (voluntary moratorium on DTC ads) するよう通知し、製薬企業はこれを遵守した。

1984 年、イリノイ大学およびスタンフォード研究所が合同でシンポジウムを開催、より広い視点から消費者に向けた直接広告について討議した。

● 1985 年 FDA は DTC 広告を事実上解禁、しかし添付文書なみの詳細掲載を強調¹⁾

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、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ふ「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だけに言及し、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.fdl.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、シェリング・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、 Bristol-Myers 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)。

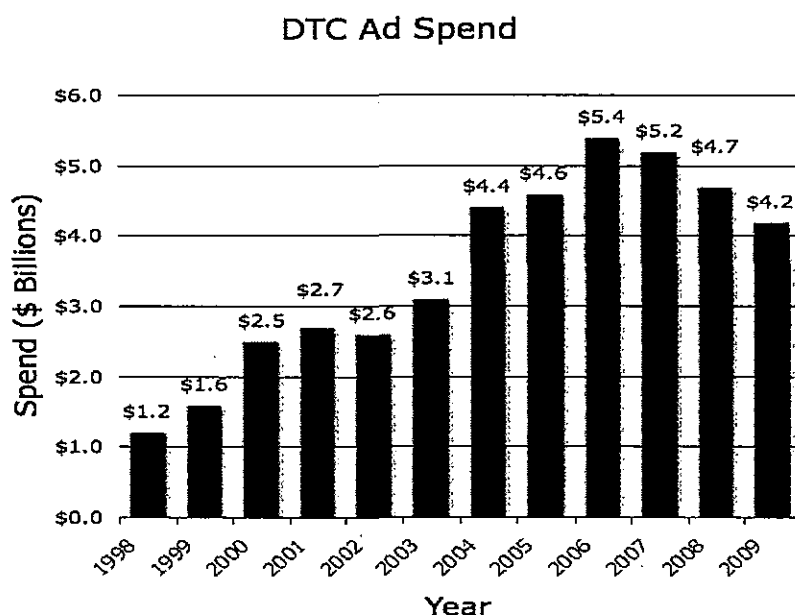
製薬企業による「DTC広告は啓発的なものである」との主張に対し、AMAは「今放映されているDTC広告の大半は企業のマーケティング活動であり、患者啓発的なものではない」と反論。また、政府側の「見張り役」的存在であるGAO(Government Accountability Office: 政府監査院)は

「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 Vytarin®)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/シェーリング・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 月まで受け付け、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)。

