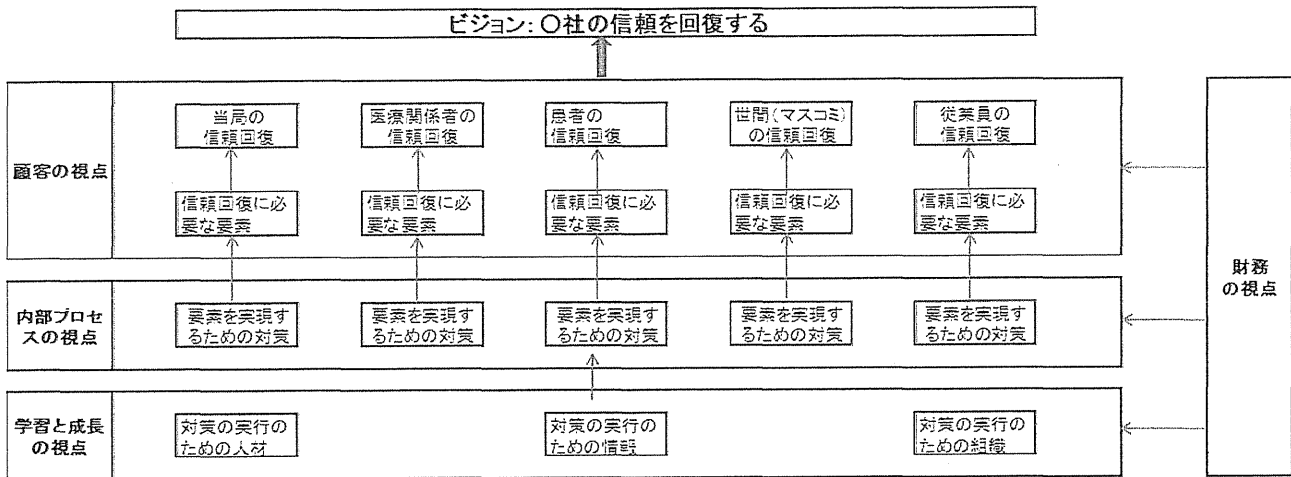


戦略マップに落とすことで、不足している対策や不必要な対策を明らかにすることができる。また、スコアカードを作成し適切な業績指標を考えることで、対策の実施状況を

把握することができ、また、当局に対しその実施状況を説明することも容易になることが示唆された。

図1 信頼回復のための戦略マップ



IV. 製薬企業の作成するプロモーション資料における問題点

2009年から2010年に承認された新有効成分66成分について検討し、そのうち12成分14項目の記載について疑問が生じたため、該当企業に問い合わせたところ全企業から回答が得られた。疑問が解消した2成分2項目を除く10成分12項目の概略を以下に示す(表1)。

事例1 アレルギー性鼻炎治療薬

製品情報概要には、海外で実施された用量反応試験において、3眼症状合計スコアの変化量はプラセボ群に比べ有意な改善効果が認められたと記載されている。しかし、審査報告書では、アレルギー性鼻炎に伴う眼症状に対する効果は、類薬との比較データが得られておらず、本剤に特徴的な効果とは判断できないこと、また、国内比較試験では眼症状に対する有効性は評価されていないことから、申請された効能・効果「アレルギー性鼻炎における諸症状の改善」を「アレルギー性鼻炎」に改めたとある。当該企業に対し眼症状への有効性を強調するような表現に問題はないかと問い合わせたところ、「本薬剤を用いて行われた海外試験結果の公表論文の引用であり、各鼻症状スコアやQOLスコア同様、本試験結果の紹介を意図して記載した」という回答であった。

事例2 血友病B治療薬

製品情報概要には、海外第Ⅲ相臨床試験における定期補充療法の有効性に関して記載されている。しかし、審査報告書では、定期補充療法と治療投与における出血回数比較では定期補充療法で低い傾向があるものの、当該結果は両投与方法を比

較するよう計画された臨床試験で得られたものではないことから、探索的な結果に留まるものと判断されている。また、提出された評価資料では日本人における定期補充療法の成績は得られておらず、本邦での定期補充療法の有効性は検証されていないとも判断されている。この点について当該企業に対し問い合わせたところ、「定期補充療法に関して本邦での有効性は検証されていない旨記載する指示がなかったこと、および日本製薬工業協会による製品情報概要の記載ルールを鑑みた結果問題ないと思う」との回答であった。

事例3 慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬

製品情報概要には、有効率について、ベースラインの5.3%から投与1週目では21.1n%に増加し、投与2週目から52週目までおおむね50~80%の間で推移したと記載されている。しかし、審査報告書では、現時点においては、投与開始後26週を超える長期投与時の本薬の有効性に関しては、十分に明らかになっていないと評価されている。当該企業に対し、52週まで効果があるかのように記載されているが、26週間以降の効果も含めて記載することに問題はないか問い合わせたところ、「審査報告書の中に、『製造販売後も引き続き本薬の長期の有効性については情報収集し、適宜、臨床現場に情報提供する必要があると考える』と記載があるため、有効性を強調せず事実のみを記載した」との回答であった。

事例IV 癌性疼痛治療薬

製品情報概要には、臨床試験成績を示した上で、便秘が認められなかった患者は、本薬群で39.1%、対照薬群で18.2%で、便秘発現率につ

いて有意な差が認められ、また、発現した便秘の程度についても有意な差が認められた旨が記載されている。しかし審査報告書では、本試験は、便秘発現率に基づき目標症例数が設定されたにもかかわらず、便秘スコアを用いて評価しているため、適切な試験計画であったとは言えないと評価されている。当該企業に対し適切な試験計画でなかったとされた試験の成績を用いて有効性を強調することに問題はないか問い合わせたところ、「クリニカルエンドポイントとしての『便秘の程度』に関する評価が認められ、本剤の承認取得に至ったものと考えている。『便秘の程度』は治験実施計画書で予め設定した主要評価項目であり、本治験実施計画書によって導かれた結果は適正であり製品情報概要に記載することも適正である」との回答であった。

#### 事例5 喘息治療薬

製品情報概要には、国内第Ⅲ相試験において、喘息増悪を経験した患者数は、プラセボ群に比べ有意に少なかったと記載されている。しかし審査報告書では、本試験について試験開始前の喘息増悪経験に関する情報が得られていない等、評価に足るデータが示されているとは言えないと評価されている。この点について当該企業に対し問い合わせたところ、「PMDAの評価は、試験開始前の喘息増悪経験に関する情報が得られていない等の点から十分に評価されているとは言えないため製造販売後調査の中でも本剤の喘息増悪抑制への寄与についてさらに検討すべきだという趣旨であると理解している」という回答であった。

#### 事例6 発作性夜間ヘモグロビン尿症治療薬

製品情報概要には、国内第Ⅱ相臨床試験において、溶血の指標のLDH値はベースラインと比較し、投与1週目から有意に減少したと記載されている。しかし、審査報告書では、臨床的に意義のあるLDH AUC値及びLDH値の変化量が明確になっていないことから、LDH AUC値及びLDH値の変化量は治療効果の評価項目としては問題が残ると考えられ、PNHに対する治療効果を確認した成績というよりは、溶血の抑制が得られることを確認した成績と考えると評価されている。当該企業に対し、治療効果が得られたかのように記載をしていることに問題はないか問い合わせたところ、「本薬は『PNHにおける溶血抑制』という適応で承認されているためこれらの状況を踏まえて記載した」との回答であった。

#### 事例7 抗造血器悪性腫瘍薬

製品情報概要には、一つの臨床試験において全生存期間(OS)の中央値は、本薬上乗せ群では得られず、対照群の103.7週に比べて有意に延長したと記載されている。しかし、審査報告書で

は、二重盲検期間におけるOSについては、イベント数が不十分であり、評価が困難であると評価されている。この点について、当該企業に対し問い合わせたところ、「審査報告書の記載は、本薬群の治療効果が良好なために死亡イベントの発生が抑制され、Kaplan-Meier法に基づくOSの中央値が数値として算出されるまでに至っていないことに起因した記載と考えている。すなわち、審査報告書は、本薬群のOSの中央値が数値として算出されるまでに至っていないことから、OSに対する本薬群の具体的な治療効果が明確とはいえない状況を表したものと考えられる」との回答であった。

#### 事例8 抗てんかん薬

製品情報概要には、国内第Ⅲ相試験において本薬群はプラセボ群と比較し、有意に高い発作回数減少率を示した【Wilcoxon検定】と記載されている。しかし、審査報告書では本剤の有効性が検証されず【Kruskal-Willis検定】、種々の検討を行ったものの明確になっていないと評価されている。この点について当該企業に対し問い合わせたところ、「本試験における主要評価で用いた

Kruskal-Willis検定では統計学的な有意差は認められなかったが、探索的にWilcoxon検定によりプラセボ群と本薬群との比較を行った結果、部分発作回数減少率に有意差が認められており、製品情報概要の有効性においてはWilcoxon検定にて比較した結果を記載した」との回答であった。

#### 事例9 パーキンソン病治療薬

製品情報概要には、国内後期第Ⅱ相/Ⅲ相臨床試験において、UPDRS PartⅢ(運動能力)合計スコア変化量がプラセボ群に比べ有意な差を示したと記載されている。しかし、審査報告書では、本試験を含め申請時に提出された臨床試験は、対象患者の選択が適切でないこと、及び用量設定根拠が不十分であること等から追加臨床試験を実施するよう求めた旨が記載されている。当該企業に対し、追加試験を行ったことで初めて有効性と評価されたにもかかわらず、追加試験実施前に行われた後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験について、『有意な改善を示した。』と記載することに問題はないか問い合わせたところ、「後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験のデータを解析計画書に従い解析を実施した結果、最終評価時のUPDRS PartⅢ合計スコア変化量について、プラセボ群に比し25mg群が有意に改善したため、その事実を記載している」との回答であった。

#### 事例10 乳がん治療薬

製品情報概要には、新しい作用機序のチロシンキナーゼ阻害剤と記載されている。しかし、審査報告書では、同様の作用機序の製品が既に承認さ

れており、本薬の作用機序について著しい新規性は認められないと評価されている。この点について当該企業に対し問い合わせたところ、「製品情報概要の製品特性は、その製品そのものの特性を記載している。また日本製薬工業協会による指摘を受けてないため問題ない」という回答であった。

今回疑問が生じた10成分12項目は、いずれもPMDAの評価において申請者の主張が認められなかったにもかかわらず、製品情報概要に申請時の主張を記載したものである。このうち、アレルギー性鼻炎治療薬及び血友病B治療薬については、効能・効果にかかわるものであり、未承認の効能・効果に関する広告を禁止した薬事法第68条に違反する恐れもある。また、長期投与時の有効性については明らかにされていないとされた慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬は効能・効果にかかわるものとはまでは言えないものの、PMDAにより一部の患者において有効性が認められないとされながら、すべての患者で有効であるかのような表現を行っていることは問題であろう。癌性疼痛治療薬、喘息治療薬及び発作性夜間ヘモグロビン尿症治療薬は、PMDAにより適切な試験計画ではなく評価に足るデータが得られていないとされた試験成績を用いて、情報提供をしている。さらに、抗造血器悪性腫瘍薬、抗てんかん薬及びパーキンソン病治療薬は、PMDAにより有効性が確認できないとされた試験成績を用いて有効性を主張している。特に、抗てんかん薬は申請に用いたものとは異なる検定方法を用いて有意差がある旨記載しているが、この結果についてはPMDAの評価を受けていない。また、パーキンソン病治療薬が用いている試験成績は、PMDAにより有効性が判断出来ないと評価され追加試験の実施を求められたものである。

これらに対する企業からの回答には、試験結果を紹介しただけだ、PMDAから記載しろあるいは記載するなどの指示がなかった、というように開き直りと思われるものもみられた。これらはそもそも製品情報概要の作成にあたって、PMDAによる審査報告書の内容を把握していなかったの

表1 製品情報概要と審査報告書の違い・企業の回答

事例	薬剤の分類	製品情報概要	審査報告書	企業の回答
1	アレルギー性鼻炎治療薬	海外で実施された用量反応試験において、3眼症状合計スコアの変化量はプラセボ群に比べ有意な改善効果が認められた	アレルギー性鼻炎に伴う眼症状に対する効果は、類薬との比較データが得られておらず、本剤に特徴的な効果とは判断できないこと、また、国内比較試験では眼症	本薬剤を用いて行われた海外試験結果の公表論文の引用であり、各鼻症状スコアやQOLスコア同様、本試験結果の紹介を意図して記載した

ではないかとの印象を受けた。おそらく承認申請の部署と製品情報概要の作成部署が異なり、連携がとれていないことで生じたものではないかと推測された。回答の中には、製品情報概要を作成するにあたり、記載内容をチェックする日本製薬工業協会に指摘を受けていないため問題ないとか、製品情報概要の記載ルールに照らして問題がないとするものもあり、業界としても検討する必要があるのではないかと感じた。

製薬企業の情報提供活動については、プロモーションコード等業界としての自主規制が設けられており、多くの企業はそれを遵守しているにもかかわらず、一部の企業でそれを逸脱していると思われる事例が今回の調査で見出された。このような逸脱を防ぐためには、製品情報概要を作成する部署と新薬の承認申請に係る部署とが十分に連携をとることが第一であるが、今回見られたようなコンプライアンス違反をチェックするような仕組みを企業内に設けることも必要であろう。また、業界としてもこういう問題点があることを十分認識したうえで、各企業への啓発活動を行い、チェック体制を構築することが必要だと考える。また、医療関係者もこういう問題点があることを十分認識したうえで、当該企業に確認するあるいは、自ら審査報告書で確認することが必要と思われる。今回の調査を通じて、比較的多くの人の目に触れる製品情報概要でさえ問題と見られる表現がみられた。より限定的な医療従事者に提供される資料等では、もっと多くの問題があるのではないかと考えられ、今後の課題としたい。

			状に対する有効性は評価されていないことから、申請された効能・効果「アレルギー性鼻炎における諸症状の改善」を「アレルギー性鼻炎」に改めた	
2	血友病B治療薬	海外第Ⅲ相臨床試験における定期補充療法の有効性	定期補充療法と治療投与における出血回数と比較では定期補充療法で低い傾向があるものの、当該結果は両投与方法を比較するよう計画された臨床試験で得られたものではないことから、探索的な結果に留まる。また、提出された評価資料では日本人における定期補充療法の成績は得られておらず、本邦での定期補充療法の有効性は検証されていない	定期補充療法に関して本邦での有効性は検証されていない旨記載する指示がなかったこと、および日本製薬工業協会による製品情報概要の記載ルールを鑑みた結果問題ないとする
3	慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬	有効率について、ベースラインの5.3%から投与1週目では21.1%に増加し、投与2週目から52週目までおおむね50~80%の間で推移した	現時点においては、投与開始後26週を超える長期投与時の本薬の有効性に関しては、十分に明らかになっていない	審査報告書の中に、『製造販売後も引き続き本薬の長期の有効性については情報収集し、適宜、臨床現場に情報提供する必要があると考える』と記載があるため、有効性を強調せず事実のみを記載した
4	癌性疼痛治療薬	便秘が認められなかった患者は、本薬群で39.1%、対照薬群で18.2%で、便秘発現率について有意な差が認められ、また、発現した便秘の程度についても有意な差が認められた	本試験は、便秘発現率に基づき目標症例数が設定されたにもかかわらず、便秘スコアを用いて評価しているため、適切な試験計画であったとは言えない	クリニカルエンドポイントとしての『便秘の程度』に関する評価が認められ、本剤の承認取得に至ったものと考えている。『便秘の程度』は治験実施計画書で予め設定した主要評価項目であり、本治験実施計画書によって導かれた結果は適正であり製品情報概要に記載することも適正である
5	喘息治療薬	国内第Ⅲ相試験において、喘息増悪を経験した患者数は、プラセボ群に比べ有意に少なかった	本試験について試験開始前の喘息増悪経験に関する情報が得られていない等、評価に足るデータが示されているとは言えない	PMDAの評価は、試験開始前の喘息増悪経験に関する情報が得られていない等の点から十分に評価されているとは言えないため製造販売後調査の中でも本剤の喘息増悪抑制への寄与についてさらに検討すべきだという趣旨であると理解している
6	発作性夜間へモグ	国内第Ⅱ相臨床試験において、溶血の指標の	臨床的に意義のあるLDH AUC値及びL	本薬は『PNHにおける溶血抑制』という適応で承認されてい

	ロビン尿症治療薬	LDH値はベースラインと比較し、投与1週目から有意に減少した	DH値の変化量が明確になっていないことから、LDH AUC値及びLDH値の変化量は治療効果の評価項目としては問題が残ると考えられ、PNHに対する治療効果を確認した成績というよりは、溶血の抑制が得られることを確認した成績と考える	るためこれらの状況を踏まえて記載した
7	抗造血器悪性腫瘍薬	(一つの臨床試験において) 全生存期間(OS)の中央値は、本薬上乗せ群では得られず、対照群の103.7週に比べて有意に延長した	二重盲検期間におけるOSについては、イベント数が不十分であり、評価が困難である	審査報告書の記載は、本薬群の治療効果が良好なために死亡イベントの発生が抑制され、Kaplan-Meier法に基づくOSの中央値が数値として算出されるまでに至っていないことに起因した記載と考えている。すなわち、審査報告書は、本薬群のOSの中央値が数値として算出されるまでに至っていないことから、OSに対する本薬群の具体的な治療効果が明確とはいえない状況を表したものと考えられる
8	抗てんかん薬	国内第Ⅲ相試験において本薬群はプラセボ群と比較し、有意に高い発作回数減少率を示した【Wilcoxon検定】	本剤の有効性が検証されず【Kruskal-Willis検定】、種々の検討を行ったものの明確になっていない	本試験における主要評価で用いたKruskal-Willis検定では統計学的な有意差は認められなかったが、探索的にWilcoxon検定によりプラセボ群と本薬群との比較を行った結果、部分発作回数減少率に有意差が認められており、製品情報概要の有効性においてはWilcoxon検定にて比較した結果を記載した
9	パーキンソン病治療薬	国内後期第Ⅱ相/Ⅲ相臨床試験において、UPDRS PartⅢ(運動能力)合計スコア変化量がプラセボ群に比べ有意な差を示した	本試験を含め申請時に提出された臨床試験は、対象患者の選択が適切でないこと、及び用量設定根拠が不十分であること等から追加臨床試験を実施するよう求めた	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験のデータを解析計画書に従い解析を実施した結果、最終評価時のUPDRS PartⅢ合計スコア変化量について、プラセボ群に比し25mg群が有意に改善したため、その事実を記載している
10	乳がん治療薬	新しい作用機序のチロシンキナーゼ阻害剤	同様の作用機序の製品が既に承認されており、本薬の作用機序について著しい新規性は認められない	製品情報概要の製品特性は、その製品そのものの特性を記載している。また日本製薬工業協会による指摘を受けていないため問題ない

## E. 結論

アンケート結果からは、平時はともかく有事にコンプライアンス体制が、当に機能するのかという点で、懸念を感じさせる。また、今回の田辺三菱の問題をはじめ、昨今頻発している事例を考えたとき、子会社や関連会社あるいは取引先のコンプライアンス・プログラムの考慮が十分には行われていないことにも不安を覚える。今後、各社においてコンプライアンス・プログラムは何故必要なのか、誰のために必要なのか、そしてどの程度取り組むべきなのかについてコンセンサスを得た上で、それと整合性のあるコンプライアンス・プログラムとしていく必要があるものと思われる。

今回のインタビューを通して、製薬企業のコンプライアンス体制のあり方について多くの示唆を得ることができた。他社の参考となるような先進的な取り組みをしている企業も多々見られた。そのような企業では、過去の経験を生かしながら、より良いものに変えてきており、やはり、コンプライアンスに関してもPDCAサイクルによる見直しが必要であろう。

信頼回復のための対策を考える際に、BSCの手法を活用することで、不足している対策や不必要な対策を明らかにすることができ、対策の実施状況を的確に把握し、当局をはじめとして外部に対しても説明できることが示唆された。

製品情報概要の作成にあたって、審査報告書の内容を把握していなかったのではないかと印象を受けた。また、業界としても検討する必要があるのではないかと感じた。比較的多くの人の目に触れる製品情報概要でさえ問題があったことから、より限定的に医療従事者に提供される資料等では、もっと多くの問題があるのではないかと考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

