

201328062A (別刷有)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業

製薬企業の薬事コンプライアンスに関する研究  
—情報提供活動を中心に—

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 白神 誠

平成26(2014)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

製薬企業の薬事コンプライアンスに関する研究—情報提供活動を中心に  
白神 誠

|                    |       |   |
|--------------------|-------|---|
| 研究要旨               | ----- | 1 |
| A. 研究目的            | ----- | 1 |
| B. 研究方法            | ----- | 1 |
| C. 研究結果            | ----- | 2 |
| D. 健康危険情報          | ----- | 2 |
| E. 研究発表            | ----- | 2 |
| F. 知的財産権の出願・登録状況   | ----- | 2 |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 3 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷   | ----- | 5 |

## 総括研究報告書

製薬企業の薬事コンプライアンスに関する研究—情報提供活動を中心に

研究代表者 白神 誠 日本大学薬学部教授

### 研究要旨

平成23年1月から平成24年12月までに承認された新医薬品81成分について、製品情報概要を入手し、順次、その内容とPMDAによる審査報告書の内容とを比較している。現在までのところ、問題な記載のあるものが、35製品89項目見出されており、今後精査をしたうえで、当該企業の見解を求めることにしている。また、平成23-24年度の厚生労働科学研究費補助金により実施した「製薬企業におけるコンプライアンス体制の実態把握と実行上の問題抽出に関する研究」の一環として実施した先行研究について成果をまとめ、論文を学会誌に公表した。

### A. 研究目的

新薬を開発した企業は、製品情報概要などのプロモーション用の資材を作成し、製品説明会の開催やMRによる説明を通して、医療現場への浸透を図る。その際、当然、各製品の特徴が強調され、裏付けとなる臨床試験等の試験成績が示される。データに基づくプロモーションは非常に説得力が高いが、一方で、医療現場の医師や薬剤師にはその真偽を確認する余裕がない。したがって、もしこういったデータに基づく説明が正確さを欠くとしたら、医療現場の医師や薬剤師は誤った認識を持ち、ひいては患者に不利益を生じさせるおそれもある。我々は、平成23、24年度の厚生労働科学研究費補助金により、製薬企業から提供される製品情報概要の記載内容がPMDAから公表されている審査報告書に示されている評価結果とは異なる記載が行われている事例があることを明らかにした。そこで本研究では、調査範囲を拡大し、製薬企業による情報提供活動の適正化を図ることを目的とする。

製薬企業から提供される情報の真偽を確認する余裕は医療現場にはないことから、適正な情報提供の実施は製薬企業の良心に委ねられている。そこで製薬団体でもプロモーションコードなど自主ルールを定め、それへの遵守を各企業に対し求めているが、自主ルールが十分には機能していないことも考えられ、本研究の成果は、より適切な自主ルールの作成並びに各企業および業界としてのチェックシステムの強化を促すことになる。

不適正な情報提供は、医療現場の判断を誤らせ、ひいては患者に重大な影響をもたらすおそれもあり、行政としても監視しなければならないものであるが、その量は膨大で、すべてを監視する

ことは物理的に不可能である。業界の自主規制に任せる方が効率的であるが、研究の成果により業界の自主規制がより機能するものとなることが期待される。

研究方法は、製品情報概要など、製薬企業が医療現場に提供するプロモーション資材を入手し、その記載内容を、PMDAによる審査報告書の評価結果と比較する。記載内容に疑問が生じたものにつき、当該企業に見解を求めたうえ、PPMDAとしての判断も求め、業界代表者に参加を求めた会議を開催し、自主ルールのあり方、チェックシステムのあり方について検討する。また、論文発表、学会発表等を通じて、医療現場に実態を紹介し、注意喚起する。

### B. 研究方法

①製品情報概要など、製薬企業が医療現場に提供するプロモーション資材を医療現場の協力を得て入手し、その中の記載のうち医療現場の判断に重要な影響を与えると思われる事項の記載内容を、PMDAのホームページから入手した審査報告書の評価結果と比較する。

②プロモーション資材における記載内容に疑問が生じたものにつき、当該企業に文書により見解を求める。

③当方の疑問および当該企業からの回答をPMDAに示し、PMDAとしての判断を求める。

④研究対象としては、製品情報概要、MRが医療現場に配布する資材とする。また、対象の医薬品は、平成23年以降発売された新医薬品とする。

⑤厚生労働省担当課、PMDA、業界代表者に参加を求めた会議を開催し、自主ルールのあり方、チ

ェックシステムのあり方について検討する。

⑥論文発表、学会発表等を通じて、医療現場に実態を紹介し、注意喚起する。

①から④については、材料入手→評価を2年間にわたり順次行い、それらの成果を踏まえ2年目には、⑤および⑥を実施する。

(倫理面の配慮)

文献調査が中心であり、該当しない。

#### C. 研究結果

平成23年1月から平成24年12月までに承認された新医薬品81成分について、製品情報概要を入手し、順次、その内容とPMDAによる審査報告書の内容とを比較している。現在までのところ、問題な記載のあるものが、35製品89項目見出されており、精査をしたうえで、当該企業の見解を求めることにしている。いくつかの例を挙げると以下のとおりである。

- ① 悪性神経腫瘍を適用とする抗悪性腫瘍剤では、PMDAの指摘に対し、添付文書に、動物実験で、リンパ組織、肺等に腫瘍が発生したとの報告がある旨記載すると回答しているにもかかわらず、記載されていない。
- ② 腎性貧血利用薬では、24～26週投与の試験なのに、製品情報概要には効果の見られた12週までの結果しか載せていない。
- ③ MRSA感染治療薬では、審査報告書において、国内第Ⅲ相試験では有効性のデータは得られておらず、参考資料の海外第Ⅲ試験も踏まえて、一定の有効性は期待できるとされているにもかかわらず、製品情報概要では、国内第Ⅲ相試験で有効性が確認されたと記載している。
- ④ 子宮頸がん予防ワクチンでは、審査報告書において、病変部位や治療法、予後の異なる持続感染、コンジローマ、子宮頸病変、外陰がん及びVaINを全て又はその中の一部を複合し、複合イベントの発症予防効果に基づき、複合評価項目を構成する各疾患又は病変に対する有効性が示されたと判断することは適切とはいえないとされているにもかかわらず、製品情報概要では、複合イベントに対する予防効果で統計学的に有意な有効性が認められたと記載している。
- ⑤ 脂質異常症治療薬では、審査報告において、EPA-E製剤の通常用量である1800mgと比較したTG低下率の優越性を以て、本剤にEPA-E製剤を上回るTG低下作用があるとは言えないとされているにもかかわらず、製品情報概要では、EPA-E1.8gと比べて、有意なTG低下作用が認められたと記載している。

#### ⑥

また、平成23-24年度の厚生労働科学研究費補助金により実施した「製薬企業におけるコンプライアンス体制の実態把握と実行上の問題抽出に関する研究」の一環として実施した先行研究について成果をまとめ、論文を学会誌に公表した。

#### D. 健康危険情報

該当なし。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

小室雅人、折井啓一郎、小野寺祐加、白神誠：製薬企業の作成するプロモーション資材における問題点. 医薬品情報学. 2013 15(3) 111-117

##### 2. 学会発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名                        | 論文タイトル名                   | 発表誌名   | 巻号       | ページ     | 出版年  |
|------------------------------|---------------------------|--------|----------|---------|------|
| 小室雅人、折井啓一郎、小野寺祐加、 <u>白神誠</u> | 製薬企業の作成するプロモーション資材における問題点 | 医薬品情報学 | 15 巻 3 号 | 111-117 | 2013 |



201328062A (別刷)

# 医薬品情報学

Japanese Journal of Drug Informatics

Vol. 15 No. 3

November 2013

別刷

日本医薬品情報学会  
<http://www.jasdi.jp>

## 製薬企業の作成するプロモーション資材における問題点

小室雅人<sup>1)</sup>、折井啓一郎<sup>1)</sup>、小野寺祐加<sup>1)</sup>、白神 誠<sup>\*1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本大学薬学部 〒274-8555 船橋市習志野台 7-7-1

### Problems in Promotional Materials Created by Pharmaceutical Companies

Masato Komuro<sup>1)</sup>, Keiichiro Orii<sup>1)</sup>, Yuka Onodera<sup>1)</sup> and Makoto Shiragami<sup>\*1)</sup>

<sup>1)</sup> School of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1, Narashinodai, Funabashi 274-8555, Japan

(Received February 8, 2013)  
(Accepted June 25, 2013)

#### Abstract

**Objective:** If product information provided by pharmaceutical manufactures is not consistent with a product assessment made by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), users may gain false perceptions about the product, which may be detrimental to patients. An investigation was conducted to compare the contents of product information provided by pharmaceutical manufacturers and product evaluation reports prepared by PMDA to identify any discrepancies between data assessment in the two documents.

**Methods:** Descriptions in “Product Characteristics” and “Clinical Studies” of product information summaries were compared with product evaluation reports prepared by PMDA. Inquiries were addressed to manufacturers if any questions arose.

**Results:** The investigation was conducted on 66 new active ingredients approved in 2009 to 2010. As 14 questions arose with 12 ingredients, inquiries were addressed to manufacturers, all of whom offered a response. As a result, four questions were resolved for two ingredients. However, for the remaining products, it was revealed that the manufacturers described in the product information summaries what they claimed at the time of submission even though their claims were not accepted by PMDA.

**Conclusion:** It was considered that the pharmaceutical manufacturers possibly did not comprehend the contents of the PMDA’s evaluation reports. It was suggested that the industry as a whole should examine the issue. As discrepancies were observed even in product information summaries, which are viewed by a relatively large number of people, it was assumed that more issues may be found in promotional materials provided exclusively to healthcare professionals.

**Key words:** product information, product evaluation reports, promotion code, prescription drugs

#### 緒言

製薬企業におけるプロモーションコードとは、社会が製薬企業に期待しているプロモーションのあり方や製薬企業が社会の期待に応じて果たさなければならないプロモーション活動、すなわちプロモーションにおける製薬企業倫理に基づいている。製薬産業の国際的自主基準として、International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (以下、IFPMA という) が定めた「IFPMA 医薬品マーケティングコード」(以下、IFPMA コードとい

う) が作成されている。IFPMA コードの倫理的な行動の指針の中に「プロモーションは、倫理的、正確かつ公平でなければならない。また誤解を招くものであってはならない。プロモーション資材の情報は、製品のリスクとベネフィットの適切な評価および適正使用を助けるものでなければならない」との記載がある<sup>2)</sup>。製薬企業は定められたプロモーションコードを遵守し、日々の情報提供を行わなければならない。

現在多くの医療従事者が新薬の情報を入手する手段として、独立行政法人・医薬品医療機器総合機構(以下

\*別刷請求先) 白神 誠 日本大学薬学部 〒274-8555 船橋市習志野台 7-7-1



「PMDA」という)のホームページにも掲載されている添付文書や製薬企業が配布するインタビューフォームや製品情報概要などがあげられる。そのなかでも製品情報概要は新薬についての情報伝達の主要な媒体のひとつとされ、多くの医薬品に対し作成されている。日本製薬工業協会の定める医療用医薬品製品情報概要記載要領には「個々の医療用医薬品に関する正確な情報を医薬関係者に伝達し、その製品の適正な使用を図ることを目的として作成される印刷物をさす。」とある<sup>3)</sup>。また同ホームページの医療用医薬品プロモーションコードには、「医薬情報を適正な手段で的確かつ迅速に提供・収集・伝達する責務があり、医薬品の適正使用を歪めるおそれのある行為は厳にこれを慎まなければならない。」とある<sup>4)</sup>。一方、米国ではFood and Drug Administration (以下「FDA」という)が「虚偽もしくは誤解を招くような医薬品のプロモーション」について問題視している実態がある<sup>5)</sup>。FDAの組織のひとつであるThe Office of Prescription Drug Promotion (以下「OPDP」という)によって薬のプロモーションに問題がないか審査が行われている。OPDPは、そのホームページで「我々の使命は包括的な監視と施行や医療従事者へ行く教育プログラムを通じて、虚偽記載もしくは誤解を招く広告や販売促進を防ぐこと」と掲げ、処方薬を保証し公衆衛生を保護することで、真実でバランスのとれた情報を正確に伝達することを可能としている、と述べている<sup>6)</sup>。

製薬企業が医薬品を紹介する内容が、PMDAによる評価と異なっていたとしたら、ユーザーが誤った認識を持ってしまい、患者に不利益を生む可能性が考えられる。製品情報概要では、多くの情報が臨床試験等の試験成績に基づいて提供されており、説得力が高い。医療現場の医師や薬剤師は、紹介される新薬がPMDAの審査を受けて製造販売承認を与えられた製品であることを知っており、データの評価はPMDAの評価と受け取るであろう。そこで、2009年から2010年までに発売された新薬の製品情報概要のうち、製薬企業の主張が最も現れる「特徴」と「臨床成績」についてPMDAの審査報告書と見比べ、データの評価において相違がないかを調査した。

## 方法

2009年から2010年までに新薬として発売された89種類の医薬品のうち、新有効成分を含有する66種類の医薬品を対象とした。審査報告書は、PMDAのホームページの承認情報(医薬品・医薬部外品)から入手した。製品情報概要は、該当企業から調査の時点での最新のものの提供を受けた。製品情報概要の「特徴」、「臨床試験」における記載を審査報告書の内容と比較し、生じた疑問点について企業に問い合わせ見解を求めた。期限までに回答が得られなかった場合は、再度依頼した。

## 結果

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考え」るとの回答であった。

### 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21.1%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。

表1 製品情報概要の記載と審査報告書の記載およびそれに対する企業の見解

| 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                  | 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  |
| 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が必要であると考え』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相臨床試験において、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                     |

表1 つづき

| 事例 | 薬剤の分類            | 製品情報概要   | 審査報告書   | 企業の回答   |
|----|------------------|--|---|---|
| 6  | 発作性夜間ヘモグロビン尿症治療薬 | 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                  | 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 | 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  |
| 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相臨床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/第III相臨床試験において、UPDRS Part III(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相臨床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 Part III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ないため問題ない   |

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 4 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うえで、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い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あらかじ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相臨床試験において、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い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 値および LDH 値の変化量が明確になっていないことから、LDH AUC 値および 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、ひとつの臨床試験において全生存期間 (OS) の中央値は、本薬上乘せ群では得られず、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相臨床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/第Ⅲ相臨床試験において、UPDRS Part III (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、およ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あり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

相臨床試験について、『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相臨床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 Part III 合計スコア変化量について、プラセボ群に比し 25 mg 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すでに承認されており、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いないため問題ない」という回答であった。

#### 考察

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および血友病 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まではいえないものの、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、喘息治療薬およ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、抗てんかん薬およ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。とくに、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でき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

たのではないかと印象を受けた。おそらく承認申請の担当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。回答のなかには、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。

#### 謝辞

本研究を行うにあたり有益なるご助言を賜りました千葉県薬剤師会薬事情報センター 飯嶋久志氏に厚く御礼申し上げます。

#### 引用文献

- 1) 医療用医薬品プロモーションコードの解説 (P.2) 2012年9月1日. <http://www.jpma.or.jp/about/basis/promo/pdf/description.pdf>
- 2) 日本製薬工業協会 HP 医療用医薬品プロモーションコード (P.2) 2012年8月3日. <http://www.jpma.or.jp/about/basis/promo/pdf/12description.pdf>
- 3) 医療用医薬品製品情報概要記載要項 (P.1) 2012年9月1日. <http://www.jpma.or.jp/about/basis/promo/pdf/seihinn.pdf>
- 4) 日本製薬工業協会 HP 2012年9月1日. <http://www.jpma.or.jp/about/basis/promo/promo.html>
- 5) Food Drug Administration HP FDA Authority Over Advertising 2012年7月26日. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/>

PrescriptionDrugAdvertising/ucm 071964.htm  
6) Food Drug Administration Truthful Prescription Drug  
Advertising and Promotion (Bad Ad Program) 2012 年  
7 月 26 日 . <http://www.fda.gov/Drugs/>

GuidanceComplianceRegulatoryInformation/  
Surveillance/  
DrugMarketingAdvertisingandCommunications/  
ucm 209384.htm # ExamplesofViolations

