

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
(総括・分担) 研究報告書

製薬企業等による薬事関連コンプライアンス違反の実態とその背景を踏まえた再発防止策の提案

研究代表者 白神 誠 日本大学薬学部教授

研究要旨

製薬企業がスポンサーとなって、医療関係者向け雑誌に掲載された記事や学会でのランチョンセミナー等を通じた情報提供あるいはMRによる情報提供の実態については医療関係者による広告監視モニター制度が有効と思われる。これらを踏まえ情報提供活動におけるコンプライアンス違反を防ぐための具体的な方策を検討し、提案していかなければならない。その際、海外における状況も参考となろう。情報提供を行う製薬企業側が自主的に規制していくことが重要であるが、同時に情報を利用する医療関係者がこれらを排除する仕組みができれば、より効果的である。そのためには、まず医療関係者に対し、製薬企業から提供される情報には問題がある場合があることを啓発していくことが必要であろう。そこで、啓発のためのビデオを作成する。

昨今の製薬企業におけるコンプライアンス違反は、わが国を代表する企業やグローバルに展開する外資系企業で起こっている。これはコンプライアンス違反はコンプライアンス体制を整備しただけでは完全には防ぎ得ないことを示している。そこで、これまでに発生した製薬企業によるコンプライアンス違反事例について、それが起こった背景を調査し、原因を分析した上で対策を提言していく必要がある。

広告監視モニター制度の実現性、実効性を検討するため、病院薬剤師会の協力を得てパイロットスタディを実施した。約5か月の間に20製品について22件の事例が報告された。報告された事例が収集された機会としては、病院内での製品説明会が最も多く12件、次いでMRから7件、企業主催の学術講演会が2件の順であった。事例の内容では、有効性に関するものが9件、安全性に関するものが3件、適応外使用に関わるものが2件あった。業界の取組み等が進む一方で、クローズドの環境下での製薬企業による情報提供においては、業界の申し合わせを逸脱するような情報提供が依然として行われていることが明らかとなり、このようなクローズドの環境下での製薬企業による情報提供の実態を把握するのにモニター制度が有効であることが示さ

れた。クローズドの環境下での製薬企業による情報提供を適正化していくためには、業界や各社の取組みに加えて情報の受け取り側が、提供される情報をきちんと評価し不適切な情報は指摘していくことも重要であろう。そのためには、医師等に対し判断能力を向上させるための啓発活動が必要である。

モニターからの報告事例の中で、製薬企業から依頼されて講演を行う演者が不適切であることを自身で十分承知していると思われる論理でスポンサー企業の製品を推奨することがあること、及び服薬支援の目的で患者に直接情報提供を行うことを提案している企業があることが指摘された。今後何らかの対策が必要であろう。

広告監視モニター制度を実施する上での問題点として、「報告した内容が公表されるとモニターが誰なのか分かってしまう」、「モニター本人あるいは所属する病院等に製薬企業からの資金提供がある場合、報告にバイアスがかかってしまうおそれがある」などが指摘された。広告監視モニター制度はモニターが誰かわからないことによって、実態の把握が可能となる。一方、情報源がわからないように製品名などを伏せた形をとると、特定の企業に対し指導等を行うことは困難になる。また、行政指導や処分を行う上では、報告された事例では資料が残されることはほとんどなく証拠がないという問題もある。モニターの利益相反の問題については、モニターに製薬企業との間の利益相反を明らかにしてもらったうえで、報告を受け取る側の心構えとして認識しておく必要がある。

米国 FDA 内で医薬品プロモーション活動の監視を行っている OPDP (Office of Prescription Drug Promotion) にインタビューを行ったところ、FDA では、医学系学会での医薬品プロモーション違反の監視を、主に Conference attendance (FDA 職員の学会参加による医薬品プロモーション活動の監視) により行っている。具体的な方法として、FDA 内の医薬品プロモーションの監視を担う OPDP に所属する職員が規模等を考慮して選ばれた学会に出向き、企業主催のシンポジウムやセミナー、さらには展示会の企業のブースを回り、違反疑いの事例を探す。しかし、近年では学会を回る OPDP の職員の氏名等の情報が企業側に伝わり、企業側が警戒し、FDA 職員が参加する学会でのプロモーション活動を自粛してしまうということが起こっている。そこで、FDA では学会での監視活動の見直しを行い、シンポジウムやセミナー、企業ブースの見回りによる監視型の活動を、医薬品プロモーション監視活動の教育や啓発を行う FDA のブースを企業の隣に出展するなど、教育・啓発型の活動に切り替えている。この教育・啓発型の活動では、医療従事者に向けた適切な医薬品プロモーション活動を見極めるための教育プログラムである Bad Ad Program の普及が中心となっている。

製薬企業が医療従事者に医薬品情報を提供する手段の一つとして雑誌への広告掲載があり、特に医師が購読する雑誌に掲載される医薬品情報は薬剤選択に影響を与える可能性が大きいと考えられる。2014年に発行された日経メディカル誌に掲載され

た製薬企業提供の医薬品広告など 264 点の記事を確認し、医師の薬剤選択に偏ったあるいは誤った影響を与え、患者に不利益を生じる可能性のあるものがないか調査を行った。その結果 5 広告 5 項目で疑問が生じ、企業に対し見解を求めた。

今回の調査では広告が適切かどうかを確認する審査体制に問題があると思われるケースが見受けられ、医薬品広告の審査体制について疑問が残った。医薬品広告の掲載は関連法規や自主規範で厳しく制限されているが、実際にそれらを遵守しているかどうかを確認するための体制は未だ整っていないと考えられる。

比較試験の結果の広告等への掲載は業界の自主規範等で厳しく制限されている。今回問い合わせた企業ではそれらの制限に従って、あるいは問題を避けるために比較試験等の他社製品に関するデータの記載を控えているケースが多かったが、問題があると判断した広告の中には比較試験の結果を記載すれば読者に誤解を与える可能性を排除できたと思われるものもあった。広告に科学的根拠のあるデータが併記されていれば、不明瞭な表現があったとしても誤った認識を持つことは少なくなると考えられる。読者に正確に情報を伝え、患者の利益を守るため比較試験結果の掲載に関する規制を見直す必要があると考えられる。

製薬企業によるコンプライアンス違反及び製薬企業におけるコンプライアンス違反の原因等を探るうえで参考になるとと思われる製薬企業以外の企業による最近のコンプライアンス違反の事例について、事件の概要、背景・原因を当該企業により設置された社外委員会の報告書等をもとに整理を行った。社外委員会等の見解では、これらのコンプライアンス違反の原因として、営業成績優先の企業の体質、コンプライアンス教育の不徹底、コンプライアンス違反を正すための組織上の欠陥などが指摘されているが、今後社外委員会等の見解も参考にしつつコンプライアンス違反の原因をさらに深く考察していく。

医療関係者に対し、製薬企業の提供する情報に不適切な場合があることを啓発するためのビデオの作成を検討している。米国の FDA は、医療関係者による通報制度を維持するために、同様のビデオを作成しているため、まずこれを翻訳し、ビデオに字幕を入れることで、わが国でも活用可能な状態にした。今後、それらを踏まえ、日本版のビデオ作成を行うこととしている。

研究分担者：中島理恵 日本大学薬学部
助教

A . 研究目的

本研究に先立ち、厚生労働科学研究費補助金により、製薬企業の薬事コンプライアンスに関する研究を実施した。平成

23 年～24 年には、日本製薬工業協会の会員会社に対するアンケート結果の解析と 46 社に対するインタビューからこれら企業におけるコンプライアンス体制の実態を把握した。平成 25 年～26 年には、製薬企業から提供される製品情報概要の記載内容が PMDA の評価結果とは異なってい

る事例があることを明らかにした。研究成果の一部を論文にまとめた後で、「ディオバン」事件や、「Case - J」事件など、製薬企業による情報提供活動における不正が相次いで発生し、当該研究はこれらの問題を先取りしたものとなった。その後、厚生労働省からの要望もあり、「医薬品の広告の在り方の見直し」に関する検討も行き、平成 26 年 10 月には提言をまとめ、公表した。

製薬企業による情報提供活動については、製薬企業がスポンサーとなって、医療関係者向け雑誌に掲載された記事や学会でのランチョンセミナー等を通じた情報提供あるいは MR による情報提供の実態についても把握する必要がある。これには医療関係者による広告監視モニター制度が有効と思われる、「医薬品の広告の在り方の見直し」でも提言した。これらを踏まえ情報提供活動におけるコンプライアンス違反(本申請書では、社会から期待されている行動に反する行為をコンプライアンス違反と呼ぶことにする。)を防ぐための具体的な方策を検討し、提案していかなければならない。その際、海外における状況も参考となろう。情報提供を行う製薬企業側が自主的に規制していくことが重要であるが、同時に情報を利用する医療関係者がこれらを排除する仕組みができれば、より効果的である。そのためには、まず医療関係者に対し、製薬企業から提供される情報には問題がある場合があることを啓発していくことが必要であろう。そこで、啓発のためのビデオを作成する。

昨今の製薬企業におけるコンプライア

ンス違反は、わが国を代表する企業やグローバルに展開する外資系企業で起っている。これはコンプライアンス違反はコンプライアンス体制を整備しただけでは完全には防ぎ得ないことを示している。そこで、これまでに発生した製薬企業によるコンプライアンス違反事例について、それが起こった背景を調査し、原因を分析した上で対策を提言していく必要がある。

B . 研究方法

・医療関係者による広告監視モニター制度の構築に向けての検討

日本病院薬剤師会の協力を得て、5 名の大学病院の薬剤師にモニターを依頼した。モニターには研究のこれまでの経緯及び趣旨を説明したうえで、随時事例を報告するよう依頼した。経験した事例について、報告すべきかどうかについては特に基準を設けず、それぞれのモニターの判断に任せた。また、対象とすべき事例についても、MR からの情報、製薬企業主催の製品説明会、企業のホームページなど特に制限を設けず、機会があれば、学会でのランチョンセミナーや企業ブースでの説明についても対象とすることにした。報告に当たっては、報告様式を用いることとし、可能であれば関係資料を添付するよう依頼した。月 1 回程度打ち合わせを持ち、生じた課題等について情報交換を行った。

・医学系学会において製薬企業が行う医療用医薬品のプロモーション活動の FDA による監視制度

医学系学会等における製薬企業がスポンサーとなるシンポジウムやランチョンセミナーの医薬品プロモーション活動に対するFDAによる具体的な監視方法を調査するため、FDAを訪問しインタビュー調査を行った。

・製薬企業のプロモーション活動における問題点

2014年に発行された日経メディカル誌に掲載された製薬会社提供の医薬品広告を対象に調査を行った。調査は医薬品医療機器総合機構の審査報告書や広告中に記載された参考文献と広告の記述との相異、科学的根拠に基づかない記述、製品を過大評価した表現又は他製品を過小評価した表現、自社製品に偏向した記述の有無を確認した。生じた疑問点のうち、医師の薬剤選択に影響を与えるおそれがあると判断したものについては、当該広告を提供した企業に問い合わせ見解を求めた。

・製薬企業によるコンプライアンス違反の原因に関する調査

昨今発生した製薬企業によるコンプライアンス違反及び製薬企業以外の企業によるコンプライアンス違反の事例について、事件の概要及びコンプライアンス違反の背景と原因を、当該者が設置した社外委員会（第三者委員会）の報告書及び厚生労働省の報道発表資料など、公表資料を用いて整理を行った。

（倫理面の配慮）

該当なし。

C．研究結果及びD．考察

・医療関係者による広告監視モニター制度の構築に向けての検討

約5か月の間に20製品について22件の事例が報告された。報告件数にモニター間で差が見られたが、モニターが所属する病院で従事している業務の差によるものと思われる。モニターが所属している病院が大学病院ということもあり、報告された事例に係る製品はすべて新発売の医薬品であり、そのうち2製品では異なる事例で2件の報告があった。事例に関連する企業は16社で、内資が11社、外資が5社であった。1社は報告が3件あり、4社で報告が2件あった。

報告された事例が情報提供されたのは、院内での製品説明会が最も多く12件、次いでMRから7件、企業主催の学術講演会が2件の順であった。事例の内容では、有効性に関するものが9件、安全性に関するものが3件、適応外の効能に関わるものが2件あった。その他、医薬品としての品位を損なうキャッチフレーズやイラストが用いられているとの指摘があったものが3件あった。

業界や各社の取り組みが進む一方で、モニターからの報告では、クローズドの環境下での製薬企業による情報提供においては、上記のような業界の自主規制を逸脱するようにも思われる情報提供が行われていることが明らかとなり、このようなクローズドの環境下での製薬企業による情報提供の実態を把握するのに広告監視モニター制度が有効であることが示された。また、クローズドの環境下での

製薬企業による情報提供を適正化していくためには、情報発信側の取り組みとともに、情報の受け取り側が、提供される情報をきちんと評価し不適切な情報は指摘していくことが重要であろう。その結果、不適切な情報提供を行うことがプロモーションを行う上ではかえって不利となる環境が醸成できれば、自ずと情報提供が適正に行われるようになるものと考えられる。そのためには、医師、薬剤師あるいは看護師に対し判断能力を向上させるための啓発活動が必要である。

モニターからの報告の中で、今後の課題として幾つか注目すべき点がある。第一は、製薬企業から依頼されて講演を行う演者の良心の問題である。これらの演者は、その分野のリーダーや著名な医師・薬剤師など医療現場に影響力の大きい者であるのが通常である。彼らの実績からすれば不適切であることを十分承知していると思われる論理でスポンサー企業の製品を推奨することがクローズドの環境下では行われている場合があることに対して、何らかの対策が必要であろう。

第二は、服薬支援の目的で患者に直接情報提供を行うことを提案している企業があることである。患者が企業に登録することで、直接患者に情報提供を行う道ができていく。現段階では、服薬支援にとどまっているが、将来、たとえば新製品が出たときなどに、直接患者に情報提供が行われる可能性があることに注意する必要がある。

広告監視モニター制度を実施する上で問題点もいくつか明らかとなってきた。第一に、報告された内容をもとにその情

報提供を行った製薬企業に対し行政指導や取締りが行われるとすると、指導等を受けた製薬企業では容易に情報源がわかってしまうことがありうる。広告監視モニター制度はモニターが誰かわからないことによって実態の把握が可能となるため、モニターが誰かわからないようにすることは重要である。一方、今回報告したように情報源がわからないように製品名などを伏せた形で通報すれば、特定の企業に対し指導等を行うことは困難になる。また、行政指導や処分を行うという上では、証拠がないという問題もある。モニター報告に基づく行政指導や取締りの難しさを感じる。

第二は、「モニター本人あるいは所属する病院等に製薬企業からの資金提供がある場合、報告にバイアスがかかってしまうおそれがある」という点である。今回はモニターを大学病院の薬剤師に依頼したために、特にこのような指摘があったものと思われる。モニターに製薬企業との間に利益相反があるかを明らかにしてもらったうえで、報告を受け取る側の心構えとして認識しておく必要がある。

・医学系学会において製薬企業が行う医療用医薬品のプロモーション活動のFDAによる監視制度

FDA内で医薬品プロモーション活動の監視を行っているOPDP (Office of Prescription Drug Promotion)ヘインタビュー調査を行った結果、医学系学会等において製薬企業がスポンサーとなるシンポジウムやランチョンセミナーの医薬品プロモーション活動のFDAによる具体的な

監視方法が明らかになった。FDA では、医学系学会での医薬品プロモーション違反の監視を、主に Conference attendance（FDA 職員の学会参加による医薬品プロモーション活動の監視）により行っている。具体的な方法として、FDA 内の医薬品プロモーションの監視を担う OPDP に所属する職員が規模等を考慮して選ばれた学会に出向き、企業主催のシンポジウムやセミナー、さらには展示会の企業のブースを回り、違反疑いの事例を探す。学会に派遣されるのは、その学会の専門領域の知識を持つ OPDP 職員である。しかし、近年では学会を回る OPDP の職員の氏名等の情報が企業側に伝わり、企業側が警戒し、プロモーション活動を自粛してしまうという事態も発生している。こういった事態を受けて、FDA では学会での監視活動の見直しを行い、シンポジウムやセミナー、企業ブースの見回りによる監視型の活動を、医薬品プロモーション監視活動の教育や啓発を行う FDA のブースを企業の隣に出展するなど、教育・啓蒙型の活動に切り替えている。この教育・啓蒙型の活動では、FDA が出資して行っている、医療従事者に向けた適切な医薬品プロモーション活動を見極めるための教育プログラムである Bad Ad Program の普及が主として行われている。

我が国において、医学系学会等の製薬企業の適切な医薬品プロモーション活動を推進させるためには、米国のように当局が実際学会に参加し監視活動を行うと共に、不適切な医薬品プロモーション活動を見極めるための啓発活動をしていくことが効果的であると考えられる。特に、

学会でのシンポジウムやセミナーでは口頭によるプロモーション活動が主となるので、当局の監視だけでは不十分な面があるのは否めず、聴衆である医療従事者に向けた Bad Ad Program のような教育制度を整えることが必要である。

・製薬企業のプロモーション活動における問題点

2014 年発行の日経メディカル誌に掲載された記事のうち、製薬企業提供の 264 点の記事を対象に調査を行った。なお、医薬品広告は通常広告、品名広告、記事体広告に分類され、そのうち記事体広告は日本製薬工業協会が策定した医療用医薬品専門誌（紙）広告作成要領において「記事体広告の中で、当該企業の販売する製品の有効性・安全性、品質等に関連した内容を含むものには、通常広告の記載項目をすべて記載する必要がある。」とされていることから、記事体広告に通常広告を併記することでこの規定を満たしているものは併せて 1 広告として扱った。これらのうち疑問が生じた 5 広告 5 項目について企業に問い合わせ回答を得た。

今回の調査では広告が適切であるかどうかを確認する審査体制に問題があると思われるケースが見受けられた。医薬品広告の掲載は関連法規や自主規範で厳しく制限されているが、実際にそれらを遵守しているかどうかを確認するための体制は必ずしも未だ整っていないと考えられる。また、今回問題があると感じた記載が広告製作者の意図と異なって受取られる可能性あるということを確認した企業は少なく、読者が受ける印象に対して配

慮が足りないと感じた。

比較試験は医師にとって医薬品を評価する上で特に重要な情報であるが、比較対象とした他社への誹謗中傷となる可能性があることから掲載に関し業界の自主規制で厳しく制限されている。特に通常広告形式の広告への掲載は医療用医薬品専門誌（紙）広告作成要領で「他剤（他社品）との比較試験成績や症例紹介を記載しないこと」とされている。今回問い合わせた企業ではそれらの制限に従って、あるいは問題を避けるために比較試験等の他社製品に関するデータの記載を控えているケースが多かったが、問題があると判断した広告の中には比較試験の結果を記載すれば読者に誤解を与える可能性を排除できたと思われるものもあった。広告に科学的根拠のあるデータが併記されていれば、不明瞭な表現があったとしても誤った認識を持つことは少なくなると思われる。読者に正確に情報を伝え、患者の利益を守るため比較試験結果の掲載に関する規制を見直す必要があると考える。

・製薬企業によるコンプライアンス違反の原因に関する調査

製薬企業によるコンプライアンス違反の最近の事例について、事件の概要、背景・原因を当該企業により設置された社外委員会（第三者委員会）の報告書等の公表資料をもとに整理を行った。取り上げた事例は、「化学及び血清療法研究所による血液製剤のすべてを承認書と異なる製造方法により製造していた事例」、「武

田薬品工業による CASE-J 試験への不適切な関与及びこれを用いた違反広告に関する事例」、「ノバルティスファーマによる慢性骨髄性白血病治療薬の医師主導臨床研究（SIGN 研究）への不適切な関与の事例」、「ブリistol・マイヤーズによる医師主導臨床研究への不適切な関与の事例」、「ノバルティスファーマによるバルサルタンを用いた5つの医師主導臨床研究への不適切な関与の事例」、「ノバルティスファーマによる副作用報告義務違反の事例」、「ファイザーによる副作用報告義務違反の事例」、「協和発酵キリン株式会社の医師主導臨床研究への不適切な関与の事例」及び「田辺三菱製薬及びその製造子会社バイファによる承認申請データに係る不正及び GMP 違反の事例」である。また、製薬企業におけるコンプライアンス違反の原因等を探るうえで参考になるとと思われる製薬企業以外の企業による最近のコンプライアンス違反の事例についても同様の整理を行った。取り上げた事例は、「マルハニチログループアクリフーズにおける従業員による農薬混入事件の事例」、「旭化成建材による杭工事施工物件におけるデータ流用等に関する不正の事例」および「伊藤ハム東京工場で使用していた地下水に係る製品回収の不適切な対応の事例」である。第三者委員会等の見解では、これらのコンプライアンス違反の原因として、営業成績優先の企業の体質、コンプライアンス教育の不徹底、コンプライアンス違反を正すための組織上の欠陥などが指摘されている。しかし、社外委員会の分析が皮相的なものにとどまっているように感じられるも

のもあり、来年度以降社外委員会等の見解も参考しつつコンプライアンス違反の原因をさらに深く考察していく。

・医療関係者への啓発ビデオの開発

適切な情報提供のあり方については、日本製薬工業協会でもガイドライン等を改定して積極的な取り組みを開始し、各社もこれに沿って社内体制の整備に努めている。しかし、同時に、医療関係者が不適切な情報提供を受け入れない環境を作ることも必要である。そこで、医療関係者に対し、製薬企業の提供する情報に不適切な場合があることを啓発するためのビデオの作成を検討している。米国のFDAは、医療関係者による通報制度を維持するために、同様のビデオを作成しているので、まずこれを翻訳し、ビデオに字幕を入れることで、わが国でも活用可能な状態にした。今後、それらを踏まえ、日本版のビデオ作成を行うこととしている。なお、上記(1)広告監視モニター制度の検討会では、学生への啓発の重要性も指摘されている。

E．結論

業界や各企業の努力もあり広告用資材については今後改善されていくものと期待される。しかし、クローズドの環境下での製薬企業による情報提供においては、業界の自主規制を逸脱するようにも思われる情報提供が依然として行われており、このようなクローズドの環境下での製薬企業による情報提供の実態を把握するのに広告監視モニター制度が有効であろう。同時に、情報の受け取り側が、提供され

る情報をきちんと評価し、その結果、不適切な情報提供を行うことがプロモーションを行う上ではかえって不利となる環境が醸成できれば、自ずと情報提供が適正に行われるようになるものと考え。そのためには、医師、薬剤師あるいは看護師に対し判断能力を向上させるための啓発活動が必要であり、それにより将来的には、すべての医療関係者から報告を受ける制度にしていくことも可能となる。製薬企業にとっては、正しい情報提供はコンプライアンスの一環である。昨今の製薬企業におけるコンプライアンス違反の事例は、コンプライアンス体制を整備しただけでは完全には防ぎ得ないことを示している。社外委員会等の報告書によりコンプライアンス違反の原因が分析されているが、その分析が皮相的なものにとどまっているように感じられるものもあり、社外委員会等の見解も参考しつつコンプライアンス違反の原因をさらに深く考察していく必要がある。

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