

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

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～26年度 総合研究報告書

研究代表者 白神 誠

平成27(2015)年 5月

## 目 次

．総合研究報告	
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	----- 1
．研究成果の刊行に関する一覧表	----- 18
．研究成果の刊行物・別刷	----- 19

（総合）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

製品情報概要を通じた情報提供の実態を調査した。製品情報概要の「特徴」「臨床試験」における記載を PMDA の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。2011 年から 2012 年までに新薬として発売された 159 種類の医薬品のうち、新有効成分を含有する 81 種類の医薬品を対象とし、そのうち 6 成分 10 項目において、PMDA が製薬企業との審議の結果、記載するように指摘していた事項が記載されていない例や、審議内容の解釈の仕方により医療従事者の誤解を招くような表現もみられた。中には、製品情報概要を作成する際に社内でのチェックを行っていたのか疑問が残るものもあった。本来、各企業が内部で適切に審査を行うことのできるチェック体制を整える必要があると思われるが、企業から提供される情報の正確さをどのように確保するのか、加工した情報はどのように提供し、誰が確認するのかなどのルールを更に検討する必要があると考えられる。

製薬企業の新薬のプロモーション時における適切な情報提供は、製薬企業の自主的な努力に委ねられている。製薬団体でもプロモーションコード等を作成し、会員企業にその遵守を求めているが、強制力のあるものではなく、十分に機能していない可能性もある。なお、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。

わが国における製薬企業の新薬プロモーション活動において、使用されるデータの監視及び規制のシステムの在り方を検討するため、すでに製薬企業の新薬プロモーションの監視活動を行っている米国 FDA を訪問し、プロモーション違反の監視方法に関する情報を収集した。また、FDA の規制を受けて、実際に製薬企業がどのような取り組みを行っているのか等の情報も合わせて調査した。

米国における調査は、2014 年 7 月 21 日から 23 日にかけて行った。訪問先は、FDA（Food and Drug Administration）製薬企業（Johnson & Johnson、Merck）、および製薬団体の PhRMA であった。また、Ily Lilly については、国内において情報収集した。

FDA 内で、医薬品広告を規制する部門は OPDP（Office of Prescription Drug Promotion）である。現在、OPDP のスタッフは総勢 70 名で、この 70 名が Review と Policy に分かれている。広告の監視を行うのは主に Review であり、16 の専門分野に分かれて年間約 9 万件の資料を確認している。違反の洗い出し方法には、全資料に義務付けられる 2253 の提出、苦情審査（Complaints）、学会等のプロモーション活動を OPDP 職員が監視する Conference attendance、臨床現場の医療従事者に向けた適切なプロモーションの在り方を教育する Bad Ad Program がある。違反が疑われるプロモーションは、医薬品の専門分野毎に割り付けられたレビュアーにより、レビューが行われる。レビュー後、違反があると確認された場合は、通告や警告のレターが作成される。レターを受け取ると、企業側には 10 日間の猶予が与えられ、その間に回答を作成しなければならない。

製薬企業では、各社社内にコンプライアンスを担当する部署を設け、主要なプロモーション活動についてのモニタリングや、委員会の開催を行っている。さらに、プロモーションのプロセスや資料を確認する社内監査制度を設け、自社 MR の営業活動中のコミュニケーション等についてのセミナーの開催や、対面での確認を行っている。プロモーション活動に課題があるようであればそれに対してのフィードバックを提供し、適正なプロモーション活動の維持に努めている。

FDA では、年間 9 万件にのぼる医薬品広告の監視を、専門分野毎のレビューや現場の医療従事者からの違反疑いの報告を取り入れるなどして、効率良く行っている。現場の医療従事者の報告を得るためには、Bad Ad Program のような教育制度が効果的であると考えられる。FDA の規制を受けて、製薬企業では各社自社の医薬品プロモーション活動をモニタリングする制度や部署を設けていた。企業は、FDA の規制に対し、サポートする姿勢を取っているが、一方で、企業が求める魅力的な広告と、誇大広告を

防止するための科学的に妥当な表現とのバランスの判断が課題であると考えられる。

医療用医薬品の広告の在り方に関して、現状の広告規制を踏まえつつ、検討を行った。検討に当たっては、医療用医薬品に関する臨床研究については、厚生労働省の「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」で議論、検討されている方策をもってその品質が確保されるとの前提の上で、臨床研究の結果を広告に利用する場合における、1.臨床研究の論文を使用した広告に関する基本的な考え方、及び、2.広告の審査、監視指導の在り方について、検討した。

臨床研究の論文を使用した広告に関する基本的な考え方としては、広告の内容は、承認を受けた範囲内（効能効果等）とすること、論文の結果を加工して広告に使用する場合は、誤解を生じさせることのないように配慮すること、査読のある雑誌に掲載されたもののみとすること、サブグループ解析は、原則として利用しないものとする、どの論文を引用したのかを容易に識別できるようにすること、製薬企業の関与（金銭提供、労務提供）の状況を広告に明記すること、などを提言した。

また、広告の審査、監視指導の在り方については、各製薬企業は、広告の審査にあたっては透明性を確保した組織を設置すること、広告作成後の管理体制も強化すること、業界団体は、原則として、新薬に関する広告すべてを対象とし、審査を行うこと、業界団体による審査の結果については、適切な方法により公表することを考慮すること、医療従事者等からの苦情通報窓口を新たに設置すること、行政機関は、広告違反に関する情報を積極的に収集すること、医療従事者による広告監視モニター制度を新たに構築すること、などを提言した。

厚生労働省は、製薬企業、業界団体、国及び都道府県等が講ずる上記措置の実施状況について、検証すべきであり、検証の結果、問題があると判断される場合には、法改正や新たな法制度の構築も視野に入れた問題解決のための検討を行う必要があると考える。

研究分担者：中島理恵 日本大学薬学部助教

#### 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料を作成し、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ろう。

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。

また、わが国における製薬企業の新薬プロモーション活動において使用されるデータの監視及び規制のシステムの在り方を検討するため、すでに製薬企業の新薬プロモーションの監視活動を行っている米国FDA (Food and Drug Administration) を訪問し、製薬企業による医薬品のプロモーション活動の監視や規制の方法に関する情報を収集するとともに、FDAの規制を受けて、実際に製薬企業がどのような取り組みを行っているのか等の情報を合わせて収集し研究に活用する。

なお、ノバルティスによるディオバン問題を契機に厚生労働省において設置された「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」での問題提起を受け、医療用医薬品の広告の在り方に関して、検討を行った。

## B. 研究方法

.製品情報概要を通じた情報提供の実態

2011年から2012年までに新薬として発売された159種類の医薬品のうち、新有効成分を含有する81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。また製品情報概要は、千葉県薬剤師会薬事情報センターの協力を得て入手した。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た。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。

.米国における医療用医薬品に関するプロモーション製薬企業の新薬プロモーションの監視活動が確立されている米国において、その実態を調査するため、FDA (Food and Drug Administration) 製薬企業 (Ily Lily、Jhonson & Jhonson、Merck) および製薬団体のPhRMAを訪問した。訪問の詳細と質問内容は以下のとおりである。

### (1) FDA

1. 訪問日：2014年7月23日
2. 質問項目

FDAの医薬品プロモーション違反の歴史、規制ができるまでの経緯、現在の状況

OPDPの組織体制とスタッフのバックグラウンド

違反の洗い出しとレビュープロセスの概要

各種指導後の改善調査の有無

違反の際の罰則

### (2) 製薬企業 (Ily Lily、Merck、Jhonson & Jhonson)

1. 訪問日：2014年7月21日 (Jhonson & Jhonson、Merck) 2014年7月14日 (Ily Lilyのみ国内でインタビューを行った)
2. 質問項目  
医薬品のプロモーション活動違反の

監視に関して、企業内で行っている自主的な取り組み

プロモーション資材の社内での承認手続きについて

資材以外のプロモーション活動の監視について(例:講演会や医師への訪問の際のセールス等のチェック)

プロモーション資材の医学的なチェック(論文データの加工等)について

FDAが行う種々の医薬品プロモーション監視プログラムに対する企業側の意見や見解

各企業のMR教育について(特に医薬品プロモーションに関して)

米国では、MRは派遣制度をとっていると聞いているが、プロモーション資材の作成を派遣されたMRが独自に行うことはあるのか

### (3) PhRMA

1. 訪問日: 2014年7月22日

2. 質問項目

医薬品のプロモーション活動違反の監視に関してPhRMA内で行っている自主的な取り組み

MRなど医薬品の営業に関わる人材の医薬品プロモーションに関する教育

FDAの医薬品プロモーション監視プログラムに対するPhRMAの意見や見解、現在のプログラムで改善してほしい点

.医療用医薬品の広告の在り方に関する検討

以下のメンバーに研究協力者としての参加を得てこの問題に関する検討班を組織し、検討を行った。

< 研究協力者 >

早乙女芳明(東京都福祉保健局健康安全部薬事監視担当課長)

土屋 文人(日本病院薬剤師会副会長)

藤原 康弘(国立がん研究センター企画戦略局長)

(倫理面の配慮)

該当なし。

### C. 研究結果及びD. 考察

.製品情報概要を通じた情報提供の実態

2011年から2012年に承認された新有効成分81成分について検討し、そのうち31製品91項目について疑問が生じた。その中で特に疑問をもった13成分26項目について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。そのうち、疑問が解消しなかった6成分10項目の内容を以下に示す。

#### 事例1. 脂質異常症治療薬

製品情報概要「本剤4g群はEPA-E1.8gと比べて、有意なTG低下作用が認められた。」との記載がされている。一方、審査報告書では、「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の機構の判断について、専門委員より、本剤4gはEPA-E製剤2700mgと比較されていない以上、EPA-E製剤を上回るTG低下作用とまでは主張できないとの意見、本剤4gとEPA-E製剤1800mgとの比較に関してはそれほど意味がない等の意見が出され、機構の判断は支持された。」と記載されている。このような製品情報概要の記載によって、EPA-E製剤を上回るTG低下作用があるよ

うな誤解を与えるおそれがあるのではないかと思われ、この点について問い合わせたところ、「本剤 4g と EPA-E 製剤 2700mg とを比較した臨床成績は有していない。そのため、指摘された箇所の記載では、医療用医薬品製品情報概要記載要領に規定される留意点である「対照薬についての記載は対照薬の誹謗とならないよう、試験結果の事実のみを淡々と述べるにとどめ、対照薬の評価及び結果の解説は記載しないこと。」を踏まえ、EPA-E 製剤 1800mg を比較対象とした二重盲検比較対照試験の主要評価項目の主解析結果について、比較対象薬の投与量も明記した上で、その事実のみを淡々と記載している。EPA-E 製剤の評価 TG 低下作用に関する解説等も記載しておらず、ご懸念されているような誤解は生じないものと考えている。」との回答であった。

企業は、「製品情報概要では、審査報告書の該当文書を引用して提示する記載はしていない。製品情報概要は、日本製薬工業協会が定める医療用医薬品情報概要記載要領に則り作成しており、必ずしも審査報告書の記載に沿った表記にならない。」とし、PMDA により有効性が確認できないとされた試験結果を記載している。薬の効果に関して誤った情報伝達を行ってしまう恐れがある。

#### 事例 2. 抗 HIV 薬

審査報告書では、「CD4 陽性 T リンパ球数が減少した患者においても、本剤の治療開始 48 週時の HIV - 1RNA 量 < 50copies/mL の患者割合は EFV 群よりも低下する傾向があることについても併せて臨床現場に提供する必要があると考えた。」と記

載されているが、製品情報概要及び添付文書を確認したところ記載がされていない。企業の回答は「製品情報概要に、ベースライン CD4 陽性 T リンパ球数別のウイルス学的効果の結果は表を用いて掲載し、情報の提供を行っております。また、同様の表を、添付文書表 4、インタビューフォーム 5 ページ、及び新医薬品の「使用上の注意」の解説の解説 2 ページに記載し、情報提供を行っている。」であった。

また、審査報告書では、「第 相試験(の 2 つの試験)の併合解析において、皮膚関連の有害事象の発現頻度は 10% を超えており重篤な事象も認められていることから、これらの事実については、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考えた。」と記載されている。一方、製品情報概要の 10 ページでは皮膚関連の有害事象については、EFV 群のみ記載され本剤群については触れていない。これに対する企業の回答は、「製品情報概要にある“安全性”の項目では、当該試験の全副作用発現頻度と主な副作用を記載しているため、本剤投与群において皮膚関連の副作用は記載されていない。しかしながら、製品情報概要の別のページに副作用発現頻度一覧を、また別のページにはグレード別副作用発現頻度一覧を掲載しているため、本剤投与群の副作用及び有害事象全体のフロファイルを確認できる。また、有害事象としての皮膚障害に関しては、インタビューフォーム及び新医薬品の「使用上の注意」の解説に詳細を提示し、注意喚起を行っている。」であった。

さらに、審査報告書では、「第 相試験の併合解析において、精神・神経系の有害

事象ではEFV群と同程度の発現頻度を示した事象(うつ病、不眠症)の多くは軽度であるものの認めていることから、この事実を臨床現場に情報提供する必要があると考えた」と記載されている。しかし、製品情報概要及び添付文書を確認したところ、「この事実」の記載がされていない。この点についての企業の回答は、「製品情報概要にある“安全性”の項目に記載されている「頭痛」「浮遊性めまい」は精神障害、「不眠症」は神経系障害に該当する。副作用の発現例数及び発現頻度を記載することで、情報提供を行っている。また、添付文書の副作用の項においても、上記情報と併せ、その他の副作用に、精神障害・神経系障害を記載している。なお、有害事象としての精神障害・神経系障害に関しては、インタビューフォーム及び新医薬品の「使用上の注意」の解説に詳細に提示し、注意喚起を行っている。また、製品情報概要の別のページには副作用発現頻度一覧を、その次のページにはグレード別副作用発現頻度一覧を記載しているため、そちらで本剤投与群の副作用及び有害事象全体のプロファイルを確認することができる。」であった。

また、これらの問い合わせに対して、「指摘された事項について、製品情報概要では、審査報告書の該当文書を引用して提示する記載はしていない。製品情報概要は、日本製薬工業協会が定める医療用医薬品情報概要記載要領に則り作成しており、必ずしも審査報告書の記載に沿った表記にならない。しかしながら、製品情報概要内のデータ提示や、インタビューフォーム、新医薬品の「使用上の注意」の解説など、複

数の媒体の提供・弊社ホームページへの掲載及びMRの情報提供などを通して、包括的に適正使用情報の提供を実施している。」としている。

企業の回答通りの記載がなされていることは確認できたが、これらの記載だけでは、PMDAが臨床現場に伝えるよう求めた内容を臨床現場が読み取らなければならないことになる。したがって、PMDAが指摘したことが臨床現場に必ずしも伝わらず、事実の重要性が強調されないおそれがある。

### 事例3. 子宮頸がん予防ワクチン

製品情報概要に、18～26歳の日本人女性に対する持続感染/疾患予防効果として「持続感染または生殖器疾患の複合イベントに対する本剤予防効果は87.6% (95%CI:59.2,97.6)であり、統計学的に有意な有効性が認められた(p<0.001)。」と記載されている。一方、審査報告書では、「同試験では持続感染から子宮頸癌等まで複合した評価指標が評価項目とされ、適切な評価が行われたとは言い難いこと、国内臨床試験で検討された持続感染と各疾患の発症との関連性が明らかではなく、日本人では子宮頸部病変及び性病周辺部病変の発症予防効果が十分に検討されているとは言えないことから、前駆病変等の発症予防を検討するための製造販売後臨床試験を実施する必要がある」と記載されている。この点についての企業の回答は、「製品情報概要は、承認を受けた製品添付文書に記載されている情報を中心にそれらを補完するための各試験の詳細情報などを医療関係者に伝達し、その製品の使用を図ることを目的として作成している。本試験の結



果は、添付文書の「臨床成績」有効性の項に「主要評価項目である HPV6,11,16,18 型に関連した持続感染又は生殖器疾患(子宮頸部、膣又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌、及び尖圭コンジローマ)の発生率低下に本剤は有効であった。」と数値結果の表と共に掲載されており、これに整合する内容で製品情報概要にも記載している。」であった。

「適切な評価が行われたとは言い難い」と評価された試験結果を記載することは、日本人女性に対する予防効果について誤解を招くおそれがある。

#### 事例 4 . 抗 MRSA 薬

製品情報概要において「MRSA による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎を対象とした国内第 相試験において、本剤の有効性が示されました。」と記載されている。一方、審査報告書では「国内第 相試験では右心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性のデータは得られておらず、抗菌薬臨床評価ガイドラインで感染性心内膜炎の有効性の評価に必要とされる症例数を満たしていない。一方、機構は海外第 相試験の成績を参考に右心系感染性心内膜炎の有効性を評価することもやむを得ないと考えた。」と記載されている。この点についての企業の回答は、「『MRSA による皮膚・軟部組織感染症、敗血症及び右心系感染性心内膜炎を対象とした国内第 相試験において、本剤の有効性が示されました。』は、右心系感染性心内膜炎患者も組み入れの対象であったことから、国内第 相試験として実施された試験の対象患者を正確に記載している。

後半の『本剤の有効性が示されました。』の記載は、試験全体の結果に基づいた記載である。審査報告書に記載されている通り、右心系心内膜炎に対する本剤の有効性は海外第 相試験の成績を参考に評価されていることから、製品特性の項目 2 の後半においては、皮膚・軟部組織感染症、敗血症に対する有効例についてのみ記載している。このことから、項目 2 全体としては国内第 相試験における有効性の情報が適切に提供されていると考える。」であった。

PMDA により国内第 相試験において有効性が評価できないとされ海外第 相試験成績を用いて有効性が評価されたとされたにもかかわらず、製品情報概要の記載では、国内第 相試験で右心系感染性心内膜炎に対する有効性が示されたような印象を与えてしまうおそれがある。

#### 事例 5 . ニューモシスチス肺炎治療薬

審査報告書に「皮膚障害の発生頻度は、本剤の方が ST 合剤より低く、本剤の方が優れていると考えるが、第二選択薬であるペントミジンとの比較では本剤の方が皮膚障害の発生頻度が高い傾向にあることから、第二選択薬として本剤の使用を検討する際には、重要な情報となるため、医療現場への情報提供が必要と考える。」「また重症度については、重篤な皮膚障害の報告もことから、皮膚障害の発現時期及び重篤度についても臨床現場へ情報提供するとともに、製造販売後には、皮膚障害に関して詳細に情報収集する必要があると考える。」と記載されている。しかし、製品情報概要及び添付文書を確認した所、記載されていない。この点についての企業の回

答は、「皮膚障害の発現時期については、本剤の審査報告書にも記載されており、その根拠となる海外臨床試験の公表論文は1報で『本剤(錠剤)群における皮疹の発現率は23%であり、その発現時期の中央値は服用開始後12日目であった。一方、ST合剤群における皮疹の発現率は32%であり、その発現時期の中央値は10日目であった。両薬剤とも薬剤投与開始2週後目に発現していた。』と報告されている。このように参考とする文献は1報のみであり、症例数も限られていること、併せて、添付文書に発現時期を記載することで、この時期から外れれば該当する副作用があたかも発現しないかのような誤解を与えることも危惧されたことから、この情報のみを根拠に副作用の発現時期を添付文書に記載することは適当ではないと考えた。現時点でも新たな情報は得られておらず、添付文書には皮膚障害の発現時期については記載していない。しかしながら、今後得られる製造販売後の安全性情報をさらに精査し、検討していきたいと考えている。」、「皮膚障害の重症度については、本剤の添付文書において、すでに重大な副作用として『皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)多型紅斑』を記載して注意喚起している。『皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)多型紅斑』は皮膚障害の中でも最も重篤とされる症状であることから、この記載を以って重篤な皮膚障害が発現することを情報提供している。」製品情報概要における皮膚障害の発現時期及び重篤度の記載については、添付文書と同様の問題を懸念した。製品情報概要に限られたエビデンスを元に

発現時期を記載することで、この時期から外れれば当該副作用があたかも発現しないかのような誤解を与えることを危惧した。皮膚障害の発現時期に関する情報提供としてはMR等が医療現場で開催する説明会やwebでのオンライン説明会の場を活用し、別紙2に示す資料を用いて情報提供を行っている。更に、皮疹の発現時期に関しては社内用のFAQを作成し、MRの情報提供活動や医療関係者からの電話などによる問い合わせように活用している。」であった。

また、製品情報概要の「主な有害事象発現率(10%以上)」の表には7つの有害事象が記載されているが、審査報告書と一致していない。さらに、製品情報概要の「投与中止に至った主な有害事象の発症率(2%以上)」の表も審査報告書と一致していない。これについての企業の回答は、「弊社では定期的に製品情報概要の記載について、確認・修正を行っている。指摘して頂いた3か所の有害事象の記載については、本年6月の初めに記載事項の修正が社内承認され、製品情報概要の改訂版をリリースしている。現在はこの改訂版の製品情報概要に基づき情報提供をしている。弊社としても、有害事象は申請概要資料に記載されている事項と整合性をとり、製品情報概要に記載すべきと考えている。」であった。

有害事象の項目で指摘した内容について当初の製品情報概要から修正を行っている。今回の修正を行う前までリスク情報が正しく伝わらなかったおそれや、社内で製品情報概要を作成する際のチェックを行っていなかったおそれもある。また、PMDAとの審議内容を社内で解釈を行っ

ていた。これらの内容については、再び PMDA と審議する必要があると考えられる。

#### 事例 6 . ポリオワクチン

審査報告書には、「本剤と他のワクチンの同時接種を妨げるものではないものの、日本人における本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、7 価肺炎球菌結合型ワクチン及び/又は乾燥ヘモフィルス b 型ワクチンとの同時接種実績は限られていること、同時接種ワクチンの免疫原性を検討した成績はないことも併せて情報提供する必要があると判断し、申請者に指示した。」と記載されている。しかし、製品情報概要を確認した所、指示されたような記載がされていない。この点については、「記載されている。『本剤と他のワクチンの同時接種を妨げるものではないものの、日本人における本剤と沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、7 価肺炎球菌結合型ワクチン及び/又は乾燥ヘモフィルス b 型ワクチンとの同時接種実績は限られていること』に関しては製品情報概要に記載した。また、『同時接種ワクチンの免疫原性を検討した成績はないこと』という記載に関しては、社内で検討をした結果、添付文書の用法・用量に関する接種上の注意で『ただし、医師が必要と認めた場合には同時に接種することができる』という記載及び製品情報概要にも同様の記載をすることで注意喚起を行った。そして、市販直後調査を行い、同時接種ワクチンの免疫原性については現在解析中である。」との回答であった。

添付文書及び製品情報概要への記載については確認したが、PMDA との審議内

容を社内で解釈を行っていた。これらの内容については、再び PMDA と審議する必要があると考えられる。

以上のように、PMDA が製薬企業との審議の結果、記載するように指摘していた事項が記載されていない例がみられた。また、審査内容を社内で解釈し、結果として医療従事者の誤解を招くような表現に変更している例もみられた。中には、製品情報概要を作成する際に社内でのチェックを行っていたのか疑問が残るものもあった。

本来、各企業が内部で適切に審査を行うことのできるチェック体制を整える必要があるが、企業から提供される情報に正確さをどのように確保するのか、加工した情報はどのように提供し、誰が確認するのかなどのルールを更に検討する必要があると考えられる。

製薬団体によるチェックを受けている製品情報概要でもこのような問題が見られており、そのような審査を受けない新聞や雑誌などに記載されている医薬品広告などに利用されている加工されたデータやランチョンセミナーを通しての情報提供などについてもこれから検討していく必要があると考えられ、今後の課題としたい。

なお、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。

.米国における医療用医薬品に関するブ

ロモーション活動の監視方法

(1) FDA

### 1. FDA の医薬品プロモーション違反の歴史、規制ができるまでの経緯、現在の状況

米国における初めての医薬品規制は、1906年のPure Food and Drug Actであり、毒性のある医薬品の製造や販売が禁止された。1937年には、不凍液のジエチルグリコール入りの液剤で死亡事故が起こり、翌年の1938年には、Federal Food Drug Actが制定され、新医薬品は販売前に安全性を証明することとなった。その後、1962年のサリドマイド事故を受け、製薬会社は医薬品の安全性に加え、効能も証明する必要があるとされ、FDAに広告そのものを規制するオーソリティーが与えられた。現在のOPDP(FDA内で医薬品広告を規制する部門)の前身であるMedical Advertising Branchができたのは、1965年のことである。

### 2. OPDPの組織体制とスタッフのバックグラウンド

現在、OPDPのスタッフは総勢70名で、ReviewとPolicyの2部所に分かれている。Reviewには、16の新薬のReview Divisionがあり、2つのDivisionで1つのTeamを作り、合計8のTeamが存在する。それをDAPRIとDAPRIIに分けている。(図1) Policyは、リサーチを行うグループであるソーシャルサイエンス、法務、プロジェクトマネジメントに分かれている。スタッフの経歴は、大部分が薬剤師である。その他、ヘルスケアや製薬業界のバックグラウンドを持つ者もいる。法務部では、弁

護士の資格を持っているスタッフ等があり、ソーシャルサイエンスリサーチの部門にはPhDを持っているソーシャルサイエンティストが在籍している。

### 3. 違反の洗い出しとレビュープロセスの概要

#### 違反の洗い出し

**2253の提出**：全ての広告(製薬会社が作成したプロモーション用の広告)は、2253という書式の元FDAに提出が義務付けられている。他にも製薬企業が広告を配布する前に自主的にFDAのアドバイスを受けるといったシステムがある。FDAに提出される資材は、2013年は計9万件であった。**苦情審査(Complaints)**：苦情の出どころは、製薬企業が他の製薬企業に対して、弁護士事務所から、ヘルスケアの専門家や消費者等である。

**Conference attendance**：FDAのスタッフは医学系の学会に参加し、会議の傍聴や展示会で違法なプロモーションが行われていないかの監視を行う。

**Bad Ad Program**：違反は、FDAの目に触れにくい医療の現場(医者のオフィス等)で起こることが多く、現場の医療従事者からの報告が重要である。Bad Ad Programは適切な医薬品プロモーションの判断を行うための教育プログラムである。

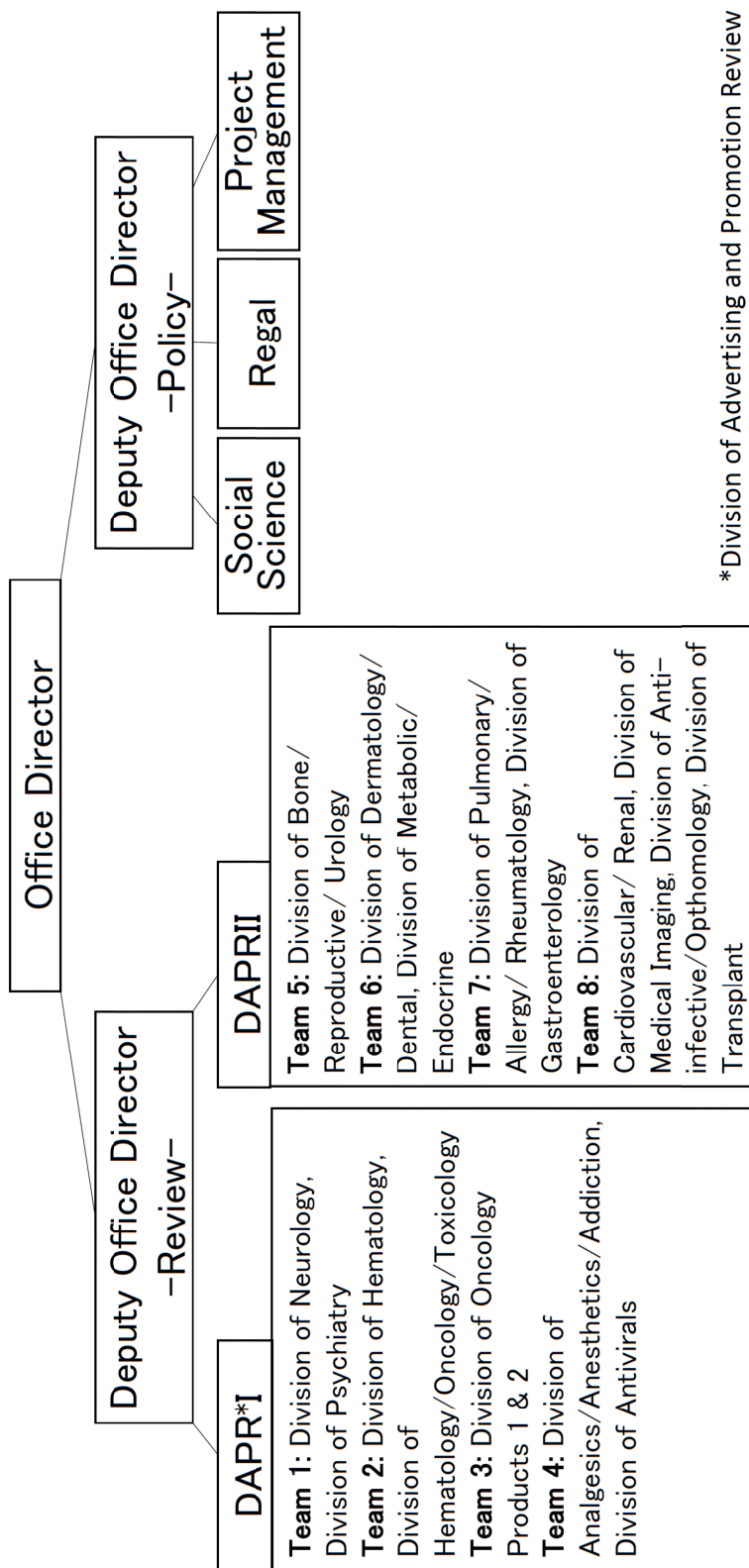
#### レビュープロセス

Bad Ad、苦情、2253で挙がってきた報告は、医薬品の種類ごとに16のいずれかのDivisionのレビュアーに割り付けられる。割り付けはOPDP内で行う。割り付けを受けたレビュアーは、第一ステップとして申し立ての内容と製品のラベ

ルを見比べる。そして、この会社がこれまでどのようなアドバイスを受けてきたかというのが履歴に残っているのでそれを見る。次に、競争他社との比較をする。こ

れは、同じ土俵で競争ができるようにという事で競争他社との比較をしている。問題があると判断され

# OPDPの組織体制



\*Division of Advertising and Promotion Review

図1 OPDP の組織体制

た時は、レビュアーだけでなく他の Division にも相談をする。ソーシャルサイエンスに相談して、消費者はこの広告についてどのように受け取るかアドバイスを求めることがある。

#### 4. 各種指導後の改善調査の有無

割り付けられたレビュアーが責任を持ってその後の追跡、モニタリングを行う。これはラベルの変更事項があった時も含めて行う。

#### 5. 違反の際の罰則

レビュー後は、untitled letter、NOV（違反があったという通告）警告のレターの作成、時には差押え等、法的なアクションを行う。警告、あるいは NOV(notice of violation)が一番よく取られるアクションである。このアクションをする前には、レビューチームが草案を書き、法務部が必ず目を通し、部門長が承認をして初めて出される。レターを受け取った側には、10 日間の猶予が与えられ、10 日間の間にそれに対して返事をしなければならない。この順守率は 100% である。

(2) 製薬企業(Ily Lily, Merck, Johnson & Johnson)

#### 医薬品のプロモーション活動違反の監視に関して、企業内で行っている自主的な取り組み

各社、社内にコンプライアンスを担当する部署を設け、主要なプロモーション活動についてのモニタリングや、委員会の開催を行っている。さらに、プロモーションのプロセスや資材を確認する社内監査制度も存在する。また、MR の営業活動中のコミュニケーション等についてのセミナーの開催や、対面での確認も行っている。プロモーション活動に課題があるようであればそれに対してのフィードバックを提供している。

#### プロモーション資材の社内での承認手続きについて

各社、レビューコミッティーのような委員会を設け、全てのプロモーション資材および広告資材を検討している。レビューコミッティーは、作成されたプロモーションの資材を見て、用いられたデータの科学的根拠、正確性、公正性のチェックを行う。検討のプロセスには、レギュラトリー（規制）、法務、メディカル、コンプライアンス、いわゆるビジネスマーケティングが関わっている。資材を検討するにあたって委員会を開催し、準備された資材が提示される。資材の作成は、外部の広告代理店に委託することがあるが、依頼した資材が広告代理店から戻ってきたら、必ず委員会で再確認を行う。一度作成された資材は、年に 1 回再検討されるこ

とがある。これは、作成時にラベリングが変更された場合、プロモーション資材も情報がきちんと反映されているか等のチェックをするためである。

#### 資材以外のプロモーション活動の監視について（例：講演会や医師への訪問の際のセールス等のチェック）

社内の営業等が処方医などを集めてスピーチをする場合、コンプライアンス部門の人間が同行し、発言内容についてコンプライアンス上問題がないかという事を調べることがある。また、コンプライアンス部門では、社内以外のスピーカーの講演や、営業が実際に医師を訪問する際の発言内容も確認している。

#### プロモーション資材の医学的なチェック（論文データの加工等）について

チェックは、製品および製品のラベリングを十分理解している者が行う。臨床試験の内容だけでなく、FDA の法律を違反した場合、どのようなことが起きるのか等、製品だけでなく法律に関して十分な知識を持ち合わせたスタッフが行う。

#### FDA が行う種々の医薬品プロモーション監視プログラムに対する企業側の意見や見解

各社、FDA の取り組みには全面的にサポートすると回答した。

#### 各企業の MR 教育について（特に医薬品プロモーションに関して）

各社とも MR 教育の一環として、医薬品プロモーションの研修を行っている。例を挙げると、医薬品プロモーション活動時のコミュニケーションの取り方、プロモーション資材の正しい使用方法、プロモーションを行うに当たって禁止されている事項等である。

#### 米国では、MR は派遣制度をとっていると聞いているが、プロモーション資材の作成を派遣された MR が独自に行うことはあるのか

米国では、MR がプロモーション資料を作成することはできない。

(3) PhARMA

#### 医薬品のプロモーション活動違反の監視に関して PhARMA 内で行っている自主的な取り組み

PhARMA が自主的に作成したコードがある。これは、会員会社が自主的にプロモーション活動を行う規範である。PhARMA では企業のプロモーション資材に関して直接監視は行っていない。

## FDA の医薬品プロモーション監視プログラムに対する PhRMA の意見や見解、現在のプログラムで改善してほしい点

FDA は FD&C Act を実施するにあたり、言論の自由を守ってほしい。

FDA では、サリドマイド事件後の 1960 年代から医薬品広告を規制する部署を設け、監視を行っている。現在、FDA 内で医薬品広告の監視を担っている部署は OPDP であり、スタッフの数は約 70 人である。年間で 9 万件にもなる全ての医薬品広告の監視を行うことは、非常にマンパワーのいる作業であるが、FDA では違反疑いの洗い出しを OPDP のスタッフだけで行わず、Complaints 等、現場の医療従事者からの報告を取り入れることによって効率的に行っている。さらに Bad Ad Program と呼ばれる、現場の医療従事者が、製薬企業による医薬品のプロモーションを適切に判断するための教育制度も、違反疑いの報告数の増加に一定の効果をあげている。違反が疑われた場合は、OPDP によって判断がなされるが、このプロセスにおいても、レビューを専門のレビュアーに振り分ける等のシステムを取り入れ、効率の良い監視方法を確認している。また、違反に対する最終的な判断は、薬学系の専門家のみならず、ソーシャルサイエンスの専門家等の意見も聞き、消費者心理の観点からも行う事がある。製薬企業では、各社プロモーションに関する自主モニタリングを、主に社内のコンプライアンス部で行っていた。このモニタリングは、医薬品のプロモーション資材のみならず、企業が主催した講演会や、MR の営業活動も含まれている。実施は、製品や法律などに関する知識を十分に持ち合わせているスタッフが行っている。製薬企業からは、FDA の取り組みを全面的にサポートするという声が多く聞かれた。一方で、製薬団体である PhRMA の担当者からは、言論の自由を守ってほしいという意見も出た。これは製薬企業としては、営業のために、より魅力的なキャッチコピーを用いて広告を出したいという希望からでたものと考えられる。

・医療用医薬品の広告の在り方に関する検討  
中間とりまとめを報告した「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」の意見等を踏まえ、以下のように最終とりまとめを行った。

医療用医薬品の広告の在り方の見直しに関する提言

- 平成 26 年度厚生労働科学研究班会議・最終とりまとめ -

製薬企業の薬事コンプライアンスに関する研究班

本とりまとめは、平成 26 年度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の「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 -」において、以下のメンバーにより、医療用医薬品の広告の在り方に関して、現状の広告規制を踏まえつつ、これまでの検討結果をまとめたものである。

<主任研究者>

白神 誠 (日本大学薬学部教授)

<研究協力者>

早乙女芳明 (東京都福祉保健局健康安全部薬事監視担当課長)

土屋 文人 (日本病院薬剤師会副会長)

藤原 康弘 (国立がん研究センター企画戦略局長)

研究班においては、医療用医薬品に関する臨床研究については、厚生労働省の「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」で議論、検討されている方策をもってその品質が確保されるとの前提の上で、臨床研究の結果を広告に利用する場合における、1. 臨床研究の論文を使用した広告に関する基本的な考え方、及び、2. 広告の審査、監視指導の在り方について、検討を行った。

厚生労働省においては、今後、本とりまとめを受け、適切な対応を検討すべきであると考えられる。

### 1. 臨床研究の論文を使用した広告に関する基本的な考え方について

医療用医薬品に関する臨床研究の結果の正確性については、厚生労働省の「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」において議論、検討されているモニタリング・監査などによる方策に委ねることとし、臨床研究の論文を使用した広告については、次のような取扱いとすべきである。

広告の内容は、その試験対象となった医薬品が日本国内で既に承認を受けた範囲内(効能効果等)とすること。

論文の結果を正確に広告に引用することは当然のこととして、それを加工して広告に使用する場合は、誤解を生じさせることのないように配慮すること。

広告に引用した論文について一定の科学的評



価がなされたことを確認するため、インパクトファクターの大小にかかわらず、査読のある雑誌に掲載されたもののみとすること。

この場合、査読のある雑誌に掲載された臨床研究の結果であれば、主要評価項目<sup>\*1</sup>、副次評価項目<sup>\*2</sup> いずれの情報も広告に利用可能とする。一方、サブグループ解析<sup>\*3</sup>は、その結果の多くが探索的な解析にとどまるものであることから、当初より試験計画に記載されたものでかつ科学的妥当性のある結果を除いては、原則として利用しないものとする。なお、広告には、用いた情報について、「主要評価項目」、「副次評価項目」、又は「サブグループ解析」である旨を併記すること。

<sup>\*1</sup> 主要評価項目・・・ 臨床的及び生物学的に意味のある効果を反映し、薬理学的にも裏付けられた客観的評価が可能な項目。通常、試験の主要な目的に基づいて選択される。

<sup>\*2</sup> 副次評価項目・・・ 医薬品のその他の効果を評価するための項目。主要評価項目に関連していることもあれば、関連していないこともある。

<sup>\*3</sup> サブグループ解析・・・ 解析の対象となる集団全体ではなく、年代別や性別、疾患の重症度別などといった特定の団体群に分けて解析すること。問題点として、解析対象の被験者数が少なくなることによる精度の低下、複数の解析を実施することによる、実際には差がないのに誤って差があるとする誤りの確率の増加等がある。

医療従事者（医師、薬剤師等）が広告に使用された論文のエビデンスレベルの確認を可能とするため、引用した論文名称、発表時期等を広告に明記するなど、どの論文を引用したのかを容易に識別できるようにすること。

また、製薬企業が実質的に関与した臨床研究の結果の論文を広告に利用する際には、製薬企業の関与（金銭提供、労務提供）の状況を広告に明記すること。

なお、適応外使用（承認の範囲外）の情報については、医療従事者からの求めに応じて、当該情報が記載された論文を提供する場合には、広告に該当しないものとして提供可能とすること。

## 2. 広告の審査、監視指導の在り方について

### （1）現状及び問題点

現状においては、個々の製薬企業において、薬事法や業界団体の自主規範を基に広告の内容が適正かどうかについて審査されている。また、業界団体においても、会員企業の広告の全てではないが、業界団体内に設置した審査部門で、その内容（表現方法）の審査が行われている。

医療用医薬品の広告は、製薬企業と医療従事者の間で完結するため、行政の監視の目が行き届きにくく、医療従事者からの指摘がなければ取締りを行うことが困難であるという問題があげられる。

### （2）製薬企業の審査

本来広告は、その作成者たる製薬企業が自らの責任において、薬事法や業界の自主規範に則って適切に審査を行い、作成されるべきであることから、次のような措置をとるべきである。

各製薬企業は、広告の審査にあたっては、社外の第三者を参加させるなど、透明性を確保した組織を設置すること。

その上で、広告作成後も、定期的に状況に応じた見直しを行うなど、管理体制も強化すること。

### （3）業界団体の審査

業界団体においては、各製薬企業による審査にとどまらず、当該審査が適切に行われていることを客観的に確認するため、次のような措置をとるべきである。

業界団体は、医療従事者や法律家などの幅広い専門分野の人的配置に配慮して、製薬企業の社員以外の第三者を参加させるなど、透明性を確保した組織を設置し、製薬企業が作成する広告について、薬事法や業界の自主規範に抵触していないか、審査を行うこと。

新薬を製造販売する製薬企業が加盟する業界団体においては、現在、主に医療用医薬品製品情報概要のうち、総合製品情報概要を審査しているが、これに加え、原則として、新薬に関する広告すべてを対象とし、審査を行うこと。

業界団体による審査の結果については、透明性を確保するため、審査終了後すみやかにホームページに掲載する等、適切な方法により公表することを考慮すること。

さらに、医療従事者等からの苦情通報窓口を新たに設置すること。

### （4）公的機関の広告審査及び行政機関の監視

広告審査については、薬事法に抵触する広告がみられる現状に鑑みて、公的機関が実施する仕組みを設けることも考えられるが<sup>参考1</sup>、次のような

参考1 米国では、米国食品医薬品局処方箋医薬品広告審査課FDA/OPDP(Office of Prescription Drug Promotion)で広告資材を審査する仕組みが設けられている。不適切な広告として通報を受けた場合や、学会活動に参加して不適切な表現を発見した場合には、企業に対して監視指導、助言等を

理由から慎重に検討する必要がある。

憲法第 21 条における表現の自由や検閲の禁止の規定との関係を十分考える必要があること。

製薬企業の内部統制や業界団体における審査を徹底すべきであり、もっぱら公的機関がこうした広告審査を行うとすれば、公的機関（厚生労働省本省、地方厚生局、独立行政法人医薬品医療機器総合機構など）について、非効率的な肥大化を招くこと。

製薬企業の販売戦略の手段の一つである広告は、その作成量も膨大であり、これらすべての広告の真正性（虚偽でないこと）について審査することとした場合には、医薬品の有効性に関する試験データの確認など、審査に膨大な作業を要すること。

したがって、広告審査については、各製薬企業の責任及び業界団体による客観的審査に委ねることとし、国、都道府県等の行政機関は、広告の監視指導を中心に担い、広告違反の端緒を幅広く把握するため、次のような枠組みを導入すべきである。

現在設置されている薬事法違反に関する通報窓口を活用して、広告違反に関する情報を積極的に収集すること。

医療用医薬品の広告については、医療従事者からの情報が重要であることから、医療用医薬品の監視体制の強化の一つとして、医療従事者による広告監視モニター制度を新たに構築すること。

### 3. その他

業界の自主規範は、以下のような点を検討して、改訂すべきである。

有識者による座談会や有識者個人の発言などを使用する広告については、上記 1. に示す考え方の範囲内とすること。

ホームページ上の広告や情報提供を閲覧するに際し、パスワードを設定している企業があることから、業界団体への届出制度を新設し、監視指導を行う行政機関からの求めに応じてパスワードを提示できるようにすること。

業界団体の自主規範において、ホームページ上での広告の基準を設けること。

### 4. 実施状況の検証

厚生労働省は、製薬企業、業界団体、国及び都道府県等が講ずる上記措置の実施状況について、検証すべきである。

検証の結果、問題があると判断される場合には、法改正や新たな法制度の構築も視野に入れた問題解決のための検討を行う必要があると考える。

### E. 結論

製品情報概要を通じた情報提供の実態及び米国 FDA における医療用医薬品に関するプロモーション活動の監視方法についての調査研究結果も踏まえ、医療用医薬品の広告の在り方の見直しに関し提言を行った。医療用医薬品の広告については、今後業界としての取組み、各企業における取組を見ていくことになるが、併せて医療従事者による広告監視モニター制度をどのように構築していけばよいかも検討する必要がある。そのためにも、引き続き製薬企業による情報提供の実態の把握に努めることも重要である。

広告については、厚生労働省より、広告の 3 要件が以下のように提示され、そのいずれの要件も満たす場合は、広告に該当すると判断される。

顧客を誘引する（顧客の購入医薬を昂進させる）意図が明確であること。

特定医薬品等の商品名が明らかにされていること。

一般人が認知できる状態であること。

医薬品の広告を規制する目的は、誤ったあるいは不正確な情報提供が行われないことを担保することにある。現在では医療用医薬品の情報提供は様々な手段で行われており、中には広告の要素を満たさないものもある。仮に法整備を検討するするならば、広告に限定することなく情報提供のあり方として法整備を進めるべきではないかと考える。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 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

### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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、白神誠	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	医薬品情報学	15 巻 3 号	111 - 117	2013