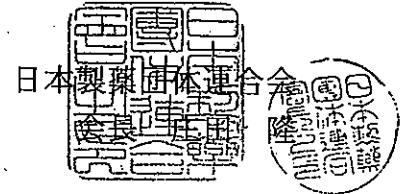




別 添

日薬連発第589号
平成23年9月14日

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
課長 中井川 誠 殿



「医薬品適応外使用に係る学術情報提供の指針作成について（依頼）」
（薬食監麻発 1008 第 4 号、平成 22 年 10 月 8 日付監視指導・麻薬対策課長通知）
に対する日本製薬団体連合会の検討及び最終答申総括報告書について

日頃より当連合会の活動にご支援賜り厚く御礼申し上げます。

医薬品業界は、国民の福祉と医療の向上に貢献し、健康で質の高い生活の実現に寄与するという使命の下、研究開発から製造販売後まで一貫した安全対策の推進を目標に、医療機関等に対し適正使用に供する情報提供に鋭意取り組みを行っています。

今般、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長より、「医薬品適応外使用に係る学術情報提供の指針作成について（依頼）」（薬食監麻発 1008 第 4 号、平成 22 年 10 月 8 日付監視指導・麻薬対策課長通知）を受け、“今後の製薬企業から医療機関に適切で質の高い適応外使用情報を提供する際の骨子”として活用される指針作成に関して、平成 22 年 11 月より平成 23 年 8 月まで、日本製薬団体連合会加盟の関係 6 団体*等と協同して検討を行い、報告書をまとめましたので、別添のとおり報告します。

報告書の趣旨、内容をご理解の上、よろしくご報告申し上げます。

*関係 6 団体とは、日本製薬工業協会、日本ワクチン産業協会（旧細菌製剤協会）、日本血液製剤協会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会及び日本製薬団体連合会を言う。

別紙

「医薬品適応外使用に係る学術情報提供の指針作成について（依頼）」

(薬食監麻発 1008 第 4 号、平成 22 年 10 月 8 日付監視指導・麻薬対策課長通知)

に対する日本製薬団体連合会の検討及び最終答申総括報告書

日本製薬団体連合会は、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長より、「医薬品適応外使用に係る学術情報提供の指針作成について（依頼）」（薬食監麻発 1008 第 4 号、平成 22 年 10 月 8 日付監視指導・麻薬対策課長通知）を受け、“今後の製薬企業から医療機関に適切で質の高い適応外使用情報を提供する際の骨子”として活用される指針作成に関して、平成 22 年 11 月より平成 23 年 8 月まで、日本製薬団体連合会加盟の関係 6 団体*等と協同して、プロジェクトを組んで検討を行いました。その結果は以下の通りです。

*関係 6 団体とは、日本製薬工業協会、日本ワクチン産業協会（旧細菌製剤協会）、日本血液製剤協会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会及び日本製薬団体連合会を言う。

日本製薬団体連合会
適応外使用薬の情報提供検討プロジェクト
2011 年 9 月

目次

I. はじめに	2
医薬品の適応外使用に係る情報提供の基本的考え方（全体像）	4
II. 医薬品適応外使用に係る情報提供に関する基本的考え方	5
1) 加盟団体企業は、不適切なプロモーションに起因する医薬品による 重大な被害拡大を再び起こさないと決意し、高い倫理観をもち日々 自己規律を遵守した行動を行うことを宣誓する。	5
2) 医薬品の情報提供に関する整理	6
3) 医薬品の適応外使用の実質的な宣伝行為として指摘された不適切な プロモーションに対する具体的対応策について	9
4) 製薬企業が医療機関に適応外使用情報を提供する学術資料に関する 考え方	12
5) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて検討 された、公知申請事前評価済で保険償還が通知された医薬品の 適応外使用学術情報提供についての考え方	15
6) 上記以外で付記すべき留意・確認事項	16
III. まとめ	18
(添付資料①) リーフレット案	20
(添付資料②) 安全性に係る情報の記載例	23
(参考) 「米国での適応外使用の現状ならびに情報提供に関するFDAの 製薬産業へのガイダンス」和訳抜粋	25
資料	26
資料：薬食監麻発1008第4号（平成22年10月8日）監麻課長通知	
資料：薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言） （平成22年4月28日 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品 行政のあり方検討委員会）	
第4 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し	
(8) 製薬企業に求められる基本精神等	
(4) ⑤ 適正な情報提供及び広告による医薬品の適正使用	
資料：内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に関する分科会一次報告書 （平成22年6月15日、規制・制度改革分科会）	
資料：「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」 総括報告書（平成21年度厚生労働科学研究：主任研究者 望月真弓教授）	

I. はじめに

「適切で質の高い適応外使用に係る学術情報提供の指針」作成にあたって

医薬品は、薬事法上、承認された適応症の範囲内で使用されることが期待されるが、個々の診療における実状としては適応外使用が少なくない。その使用理由や臨床上の必要性、有効性と安全性に関するエビデンスの多寡は、海外における使用状況等によりエビデンスが多いものから、日本国内でのみ販売されておりエビデンスの少ないものまで様々であり、そのエビデンスの水準も多様である。

このような状況下で適応外使用を行うに際しては、不適切な適応外使用が薬害を引き起こした教訓を踏まえ、エビデンスに基づき、真に患者の利益が確保され、かつ患者保護の立場から安全性が確保される範囲においてのみ、適応外使用がなされるべきである。このような観点から医療の緊急性に則し、学会、行政の取組み強化に呼応して、医薬品情報の提供側である企業が行う医療用医薬品の情報提供のうち適応症に基づく適正使用情報に加えて、適応外使用情報についても、予防原則に立脚した適切で質の高い適応外使用に係る学術情報提供体制の整備と取組み強化が求められている。

医薬品情報提供の基本は、承認された適応（効能効果、用法用量）、および使用上の注意の範囲における適正使用情報の提供である。これに対し適応外使用情報は、適正使用に資する有効性、安全性情報ともに未評価であり、特に安全性情報は、不十分かつ限定的となるため、不確実なリスク等に対する予防原則に立脚した視点を欠く情報提供となり、国民の安心安全を阻害し健康被害を引き起こす要因となる可能性が常に存在する。実際に、肝炎検証・検討委員会より、製薬企業が情報提供等を装って医薬品の適応外使用の実質的な宣伝行為を行っていることや、医薬品の効能効果について過度な期待を抱かせる広告・宣伝や患者会への情報提供等を実施している事例の指摘がなされ、その結果として医薬品の適正使用を阻害し、不適切な医薬品の使用が助長されて被害拡大につながってしまうとの強い懸念が示され、行政に対しては、製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告を指導監督すること、製薬企業等に対しては自律的規制の強化に加え、質の高い医療情報提供者（MR）育成等も指導すべきとの提言が示されている。

このような背景から、薬事法第 68 条（医療関係者）、適正広告基準（医療関係者および一般人）により、企業から提供される学術情報、広告に対しては適切に規制される必要があり、適応外使用に係る情報提供のあり方を考えるにあたっては、適応外使用情報の提供行為、提供方法、そして提供資料の内容と質に関する課題およびそれらの適法性の面から整理をする必要がある。以上のような背景から、今回、薬食監麻発第 1008 第 4 号通知により、日本製薬団体連合会に対してご指示頂いた以下の 3 課題 {(1) ~ (3)}

への対応には、上記背景を十分に考慮した回答が求められている。

(1) 適応外使用を誘引する製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告に対して規制強化策の策定と自律的規制の職業倫理観の育成を求める

(「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言：平成22年4月28日)指摘事項)

(2) 「製薬企業から医療機関に適応外使用情報を提供する際の骨子」を反映した提供資料のエビデンスの質を求め、また提供する際の指針の整理を求める

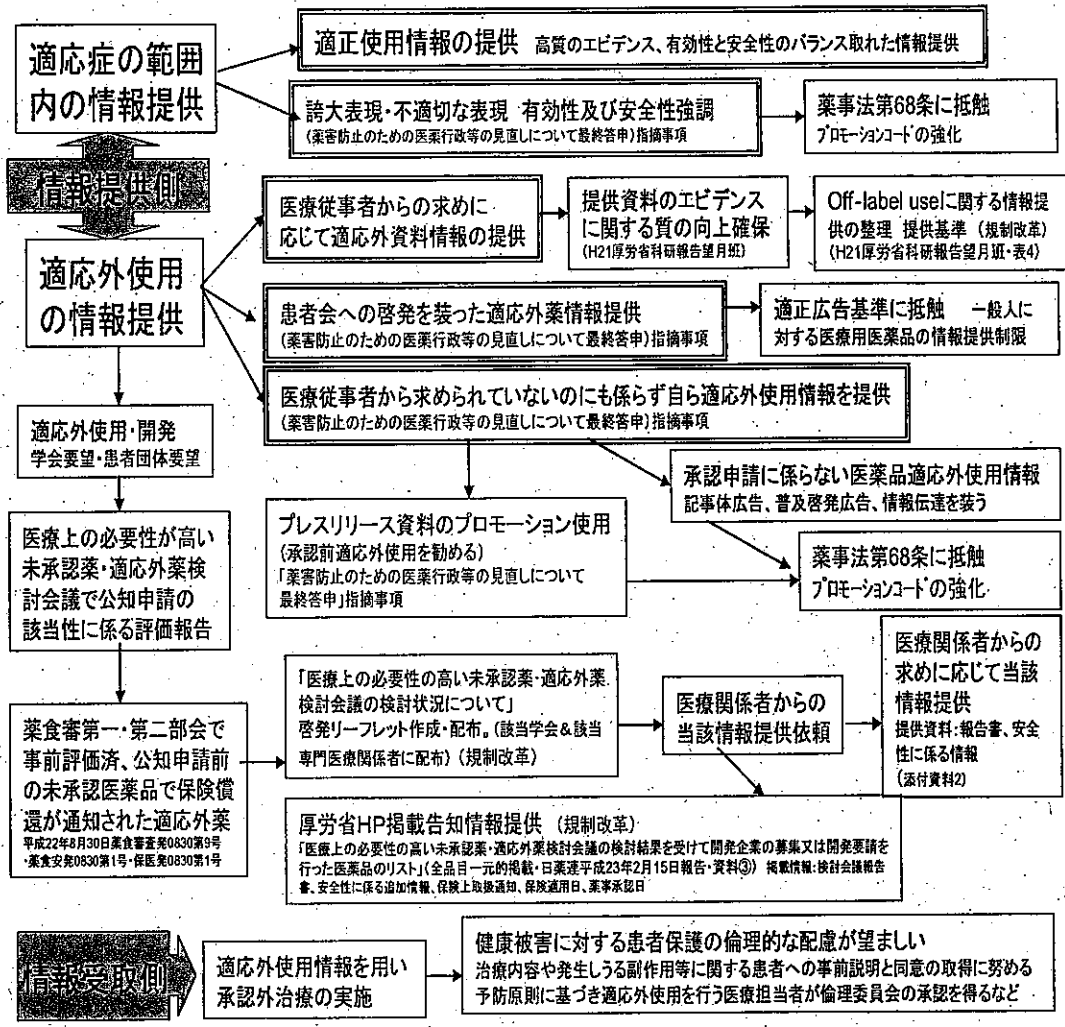
(平成21年度厚労科研費補助事業「医薬品適正使用のための学術情報に係る規制方策に関する研究」提言)

(3) 未承認の医薬品等に関する情報提供の適正な在り方の結論を得る

(内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に係る対処方針(平成22年6月18日閣議決定))

日本製薬団体連合会は、これらの課題について企業が行う医薬品の情報提供に係る全体像を俯瞰する中で整理し、(1)に対しては、ご指摘の不適切事例に対する薬事法68条を踏まえた各団体の自主規範を中心に規制強化策を検討する。(2)に対しては、各団体加盟企業の現状を踏まえて、情報提供の可否を整理する。(3)に関しては、医療上の必要性が認められた適応外薬で保険償還が通知された未承認期間の情報提供のあり方について検討し企業を取りうる対応策を提案し、適切で質の高い適応外使用情報提供を行う際の基本的考え方として示すこととした。

医薬品の適応外使用に係る情報提供の基本的考え方(全体像)



高い職業倫理観・自律的遵守の精神に裏の付職(業)ら倫れた教育報・提供活動教育

II. 医薬品の適応外使用に係る情報提供の基本的考え方

1) 加盟団体企業は、不適切なプロモーションに起因する医薬品による重大な被害拡大を再び起こさないと決意し、高い倫理観をもち日々自己規律を遵守した行動を行うことを宣誓する。

① 科学的で適切かつ高質な適正使用情報の提供を一層強化できる自律的風土の醸成
過去の薬害の教訓を学び、適応外使用情報の不適切なプロモーションを行う風土と体質を是正すべく、加盟団体各社にあってはトップから情報提供担当者ひとりひとりに至るまで、医療に携わる一員として、常に患者保護を最優先する高い企業倫理観を育成する教育研修を一層推進し、日々自己規律によりこれを遵守することで、不確実なリスク等に対する予防原則に立脚した情報提供に徹し、国民の安心安全を促進する適正な医薬品情報提供に貢献することを決意する。（薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて最終提言第2（8）製薬企業に求められる基本的精神等）

② 適応外使用情報提供に当って、医薬情報担当者が、具有すべき基本的精神

情報提供に関わる者は、企業組織にあっても構成員にあっても、営利目的で適応外使用情報を提供しないという、強い自己規律と高い倫理観を養うことが従来にも増して必要である。

とりわけ、医療現場で情報提供活動を行う医薬情報担当者は、情報提供に携わる者の本来の使命は国民の生命と健康を守ることであり、命の尊さを心に刻み、高い倫理観を持って、医薬品の安全性と有効性の確保に全力を尽くし、医療関係者から求めのない適応外使用情報の提供活動は決してしないと自律的に守り、また守らせるという精神を涵養する必要がある。営業最優先がもたらすMRの不適切な宣伝行動の撲滅を目指す教育指導を継続的に実施していく必要がある。

日本製薬団体連合会の加盟団体にあっては、過去の薬害の教訓を学び適応外使用情報の不適切なプロモーションを行う風土と体質を是正すべく、医療に携わる一員として、常に患者保護を最優先する高い企業倫理観を育成する教育研修をプログラム化し徹底するよう加盟企業に要請する。

③ 日本製薬団体連合会の要請に対する加盟団体の具体的取組み

自律的規制の精神の醸成のために、日本製薬工業協会は率先して「製薬協企業行動憲章」「製薬協コンプライアンス・プログラム・ガイドライン」を改定強化し、倫理研修に過去の薬害を教訓とした患者保護の職業倫理観を育成する企業倫理教育の徹底を図ることとした。加えて、コンプライアンス遵守の徹底を図り、製薬産業に対する社会的信頼をより向上させることを目的として、「コンプライアンス委員会」を設置し、

監視・啓発、教育活動を継続的に実施する教育研修時間を確保するよう検討を開始した。昨年度より随時実行に移されている。

2) 医薬品の情報提供に関する整理

(1) 適応症の範囲内の情報提供の考え方、経緯と現状

薬事法 68 条および関連政省令に基づき、製造販売承認で取得した効能・効果、用法・用量の範囲内で、使用上の注意に十分留意し、安全確保の適正使用情報の提供が求められる。MR が自ら行うプロモーション活動の基本であり、提供される情報は、十分に科学的な高質のエビデンス、有効性と安全性のバランスの取れた情報提供が求められる。従って、過大な有効性の強調、他社製品との安全性に係る優劣比較などの安全性の強調に見られる誹謗・中傷、科学的根拠に乏しい虚偽記載などの誇大表現・不適切な表現があってはならない。また、承認外プロモーションは厳しくこれを戒めている。詳細は各団体制定の「医療用医薬品プロモーションコード」に記載されている。

しかし、過去には行政当局から違反事例が指摘されたこともあり、日本製薬工業協会では、1989年に医療用医薬品製品情報概要審査会が設置され、医療用医薬品に関する情報伝達の適正化を図り、医薬企業（会員企業）の医療用医薬品製品情報概要記載要領・広告などの妥当性の自主審査を実施してきたところである。会員企業による相互監視（苦情申し立て）また医療機関（東京都病院薬剤会ほか）による指摘に対する対応も行い、医療用医薬品製品情報概要記載要領・広告作成要領の改訂さらにプロモーションコード委員会によるコード改訂等の自主規制の強化も数度にわたり行われてきた。これにより、この20年間で重大な違反事例は激減しほとんど見なくなった。一方では、MRが独自に作成した資料を使用した違反事例は、潜在的に続いていることが認識されており、全国で毎年11月に一斉に不適切プロモーションの撲滅キャンペーンが実施されている。

（日本製薬工業協会2011年3月10日資料・製薬協これまでの取組み）

(2) 適応外使用の情報提供

各団体が制定するプロモーションコードには、適応外情報の提供を求めがないのに自ら行ってはならないことを明示し、会員企業に注意喚起している。その情報は求めによってのみ提供するものとされている。本来は例外的な事項であり、定型的に分類されるべきものではないが、今回の検討では、それぞれの特性と課題と確認し、位置づけを明らかにするため、適応外使用情報の提供に関して分類を試み、A) B) C) で示した。

A) 医療関係者に対する提供

- 医療関係者の求めに応じて当該情報の提供
- 医療関係者の求めがないのにも係らず自ら当該情報の提供

B) 一般人に対する提供

患者会など、一般人に対する医療用医薬品情報の提供は適正広告基準により禁止されており、適応外情報提供は論外といえるが、実態としては拡大が指摘される。

- C) 「薬食審事前評価済み公知申請前、保険適用済」に該当の適応外薬、今回、新たに発生したいわゆる未承認期間中の適応外薬に対する情報提供のあり方が求められている。

A) B) の各項目については下記①～③に詳述し、3) において、(1) その具体的対応策と、(2) 各団体の取組みとして詳述した。

また、C) については、5) に別項目を起こして詳述した。

① 医療関係者からの求めに応じて適応外使用情報を提供

医療関係者からの求めに応じて行う適応外使用情報の提供は、最もポピュラーな適応外情報の提供方法である。ドラッグラグの問題があり、患者に最適の治療を選択したいという医師の思いや、患者からそれら医薬品適応にアクセスしたいという強い要望から、主として海外での使用情報を求めるものが多い。

しかし、未承認効能や適応外使用を行う薬剤によっては、十分な有効性情報や安全性情報がなく、しばしば、有効性を上回るリスクの予想される治療も指摘されている。加えて質の低いエビデンスしかない薬剤もあるなど、限られた資料では予見できない重篤な有害事象が生じる可能性もあることから、予防原則に従った安全で適切な医療の機会を確保することを目的として、提供資料はエビデンスの質に対する客観的科学的評価を受けた公表論文に限り提供されるべきである。

しかるに、求めに応じて提供される情報物は、MR がキーワード検索して打ち出された論文類の丸投げ提供や、総説や商業誌の未評価論文なども多く見受けられ、とてもあらかじめ企業が社内整備し予防原則に従った安全配慮された情報提供とはいえないような情報提供しかされない企業も多数存在する。

このような現状を踏まえて、企業より提供される資料のエビデンスレベルの評価に関しては、社内の自主的基準又は手順を設け、対象論文の社内整備が進められる必要がある。(関連詳述は、4) を参照)

また、適応外使用においては、安全性確保を最優先する情報提供が重要との認識をもたねばならないと指摘されており、情報提供の際に該当医薬品の安全性情報として、副作用個別報告とその集積情報および全体像を示すことが必要である。

(参照：医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」総括報告書、平成21年度厚生労働科学研究：主任研究者望月真弓教授)

② 医療関係者から求められていないのにも係らず自ら適応外使用情報を提供

プレスリリース情報は、企業のIR活動の一環として情報公開されるべきものの限りとして株主に対して告知している。プロモーションコードにおいて、「法律、規則に基づき医薬情報を株主等に開示する場合」は、コードの適用外事項としている。しかし、既発売品の開発テーマ情報、承認取得予定情報など適応外使用情報のプレスリリースは、営業拡大につながることから、場合によっては開発品情報などのプレスリリース自体がプロモーション（承認前適応外使用を勧める）に当たるとの指摘もあり、一層の規制強化を図る必要があり、同時に営業目的で使用しないという自制心を育成する必要もある。

また、企業公式ホームページに掲示されたプレスリリース文書には、あたかもプロモーションと受け取られる表現が含まれるものも散見される。当該企業においては、IR使用医薬品情報内容に関して、自社プロモーション規制責任部署または薬事規制責任部署の内容の事前審査を受けることが望ましい。

承認申請に係らない医薬品適応外使用情報の中には、特殊治療や薬理作用に基づいて医師が行う適応外使用を、記事体広告、普及啓発広告、自社講演会における内容などの媒体を用いて、情報伝達を装うものがあるとの指摘がある。

これらに対して、製薬協では、プロモーションコードの遵守を違反した企業に対して注意勧告と改善指導を行うのみならず、コード遵守を求める通知の発出など、再三、再発防止に向けて注意喚起してきており、なお一層のきめ細かい遵守指導が必要である。（日本製薬工業協会2011年3月10日資料・製薬協これまでの取組み⑧⑨）（「薬害防止のための医薬行政等の見直しについて最終答申」指摘事項）

③ 一般人に対する啓発を装った適応外薬情報提供

最近、米国におけると同様に、TVや新聞一般紙に病態の啓発広告が盛んになっている。該当疾患に心当たりがあれば、医療機関の診察を受け、スポンサー企業名を述べることで、その広告企業の対象医薬品の選択を促す仕組みであるが、患者会での啓発集会では、疾患啓発に伴って、診断と治療と称して、メーカーが医療用医薬品の宣伝広告に類する行為を行っていることが指摘されている。今日的な新たな課題である。

一般人に直接行う医療用医薬品関連の情報提供は、特定疾患用の医薬品の広告制限を定めた薬事法第67条及び適正広告基準（医療用医薬品等の広告の制限）で規制されているが、特定商品名が示されていなくても、これらを販売活動のなかで特定商品に結び付けて利用している場合には、規制対象になると解釈され、口頭での説明であっても規制の対象となる。加えて一般人に対する適応外使用の情報提供は論外である。しかし、医療関係者に対するプロモーションコードのような自主規制コー

ドがないため、企業内のプロモーション監視の網の目から漏れているとの指摘があり、改めて注意喚起する必要があるとともに、社内監視責任部署の明確化と実施が求められるが、実態を明らかにすべく調査を行う必要がある。

(薬害防止のための医薬行政等の見直しについて最終答申) 指摘事項)

3) 医薬品の適応外使用の実質的な宣伝行為として指摘された不適切なプロモーションに対する具体的対応策について (薬害再発防止医薬品行政等の見直し検討会への回答)

(薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて最終提言 第4、4、⑤)

(1) 日本製薬団体連合会による関係団体への要請事項

前項2)、(2) 適応外使用の情報提供で整理した項目①②③に従って、不適切なプロモーションに対して、日本製薬団体連合会は加盟団体に対し、対応策を逐次検討する過程を通じて、以下に列記する具体的対応策の策定を要請する。

① プレスリリースを利用した宣伝行為

プレスリリースによる医薬品臨床開発関連情報等の公開は、企業のIR活動の一環として重要である。しかし、プレスリリース記事を利益誘導的な実質的な宣伝行為のための資材(広告宣伝媒体)として利用することは、告知記事の目的外使用であり、プロモーションコードを遵守した自律的行動規制を強く求め、加盟団体に使用目的のさらなる明確化と徹底がはかれるようプロモーションコードの運用強化・追記、教育・指導強化を要請する。

② 医師等の対談記事の配布、普及啓発広告、学術情報の伝達を装った適応外使用の実質的な宣伝行為等の問題行為

日本製薬工業協会は、問題指摘を厳粛に受止め、「医療用医薬品プロモーションコード」の問題の本質に迫る厳しい改定を数次にわたり行ってきた。特にメーカーが提供する記事体広告は記載内容も含めてすべて当該企業の責任で行う広告であることを明確にし、加盟企業には一層の自律的な規制強化を強く要請してきたところであり、これにより重大な違反事例は激減したが、日常の医療現場における不適切な広告宣伝行為は後を絶たないとの指摘がある。日本製薬工業協会だけでなく、日本製薬団体連合会の加盟団体においても同様に、今後も一層の規制強化をはかるべく会員企業に対して注意喚起するとともに教育指導を強化するよう要請する。(添付資料：製薬協資料2：製薬協の取り組み、参照)

③ 患者会への情報提供を装った医薬品の適応外使用の実質的な宣伝行為

患者会を利用した医療用医薬品の情報提供行為が文書や口頭での説明を含め販売促進の目的で行われていることが指摘されている。これに対して、患者会のような一般人への医薬品情報提供については適正広告基準の遵守が求められるところであるが、各企業ともにプロモーションコードでは規制対象外であるため、点検指導が不十分であり見逃されてきたところがある。一般人のなかでも患者会等への不適切な情報提供は、重大な健康被害発生の引き金になる可能性もあることから、予防原則には十分配慮して、かつ患者の適切な医療へのアクセス機会を妨げないことに留意した適切な情報提供がなされる必要がある。以上を踏まえて有効性および安全性に関する当該適応外使用情報は、医療関係者を経て一般人に情報提供されることに十分留意した情報提供活動が実現するよう、加盟団体に社内規制責任部署の明確化と当部署による監視指導の強化を図るべく早急に自主規制体制の点検整備を要請する。

(2) 日本製薬団体連合会の要請を受けて、各団体より示された取組みの具体的対応策

当プロジェクトの検討推進過程において、適応外使用に対する医薬情報担当者への教育研修の推進、患者保護を最優先する高い企業倫理観を育成する教育研修の徹底と情報提供活動を行うよう加盟団体に随時要請してきたのに対して、他の団体に率先して日本製薬工業協会や日本ジェネリック製薬協会、日本血液製剤協会から下記のような取り組み計画が、逐次示されてきつつある。

① 日本製薬工業協会の取組み

○「製薬協企業行動憲章」「製薬協コンプライアンス・プログラム・ガイドライン」を改定するとともに、会員会社に対し企業倫理のさらなる醸成、強化のための教育研修を実施する。会員会社のコンプライアンス遵守の徹底を図り、製薬産業に対する社会的信頼をより向上させることを目的として、コンプライアンス委員会を設置し、監視・啓発、教育活動を継続的に実施し、自律的遵守の精神を養うものとする。{ 1) ③再掲}

○不適切な宣伝行為に対する対応要請に関して

2011年9月のプロモーションコード実務担当者会議の場で会員会社のプロモーションコード管理責任者、プロモーションコード実務責任者に対し、次のことを徹底することとしている。

- ・薬事法第66, 67, 68条および関連する適正広告基準の遵守およびコードの遵守の徹底（記事体広告や症例報告のあり方の徹底）
- ・会員各社での倫理教育の強化

- ・プレスリリース等のIR情報資料を用いて広告宣伝活動をしないこと
- ・患者会への広告宣伝行為をしないこと

○プロモーションコードの運用強化・指導強化に対して

11月の「コード理解促進月間」にコードの運用強化を図る。今年度は、さらに会員会社MR全員に対する倫理教育研修として、コードに関する（未承認薬、適応拡大前のプロモーション禁止等のQ&Aが盛り込まれた）リーフレットを説明用に携帯させるとともに、医療機関に対してもパンフレットを配布し、啓発を図ることが決定している。

② 日本ジェネリック製薬協会の取組み

平成22年12月21日に「GE薬協企業行動憲章」および「GE薬協コンプライアンス・プログラム・ガイドライン2010」を制定した。また、平成23年6月22日に「GE薬協行動基準モデル」を制定し、会員企業に対してこれらの周知、更なる企業倫理体制の整備・強化をめざし、平成23年7月26日にコンプライアンス研修会を開催し周知徹底を図った。

③ 日本血液製剤協会の取組み

現在、対応が必要な事案が発生した場合には血協理事会および企業倫理委員会において審議する体制を取っている。

2011年4月に、新たに血協企業倫理綱領を策定して、会員企業の遵守事項を定め徹底を図ることとなった。さらに、血協として独自の「医療用医薬品プロモーションコード」制定することが決定した。

2011年9月に、「プロモーションコードおよびその解説」が制定・実施予定で、これに伴う会員企業の教育研修が開始される予定である。

今年度下期に当コードの会員企業への周知を図っていくと共に、新たに苦情申し立ての手続きを定め、血協としても会員相互の監視の仕組みを運用・強化していく。

④ 日本ワクチン産業協会（旧細菌製剤協会）の取組み

1999年「ワクチン類プロモーションコード」を制定

これにより製薬協非加盟の細菌製剤協会会員も、適正使用確保に向けて公正なプロモーション活動を行うことが求められることとなった。その後、3回改定

2008年「ワクチン類プロモーションコード」の改定を実施し自主規制の強化をはかった。

2011年9月1日より、日本ワクチン産業協会となるのに伴い、規制を整備し強化していく。

⑤ 日本漢方生薬製剤協会

1994年 医療用製剤プロモーションコード制定

2007年 改定第4版

2007年改定第4版においては、「製薬企業における企業倫理」「広告規制」「適応症、しばり記載」を追記し、会員企業の規制遵守を強化しつつ今日にいたる。

現在引き続き、会員会社へプロモーションコードの周知徹底を依頼するとともに、教育研修部門に倫理に関する継続教育を依頼する。

4) 製薬企業が医療機関に適応外使用情報を提供する学術資料に関する考え方

(平成21年度厚労科研費補助事業「医薬品適正使用のための学術情報に係る規制方策に関する研究」望月班提言)

「製薬企業から医療機関に適応外使用情報を提供する際の骨子」を反映した提供資料の

エビデンスの質を求め、また提供する際の指針の整理を求める に対する回答

未承認の医薬品等に関する情報提供の適正な在り方の結論を得る への回答

(内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に係る対処方針 (平成22年6月18日閣議決定))

医療関係者からの求めに応じて企業が提供する適応外使用情報の質を確保し、かつ安全性情報資料提供重視の方策は、予防原則に即した国民の安心安全を重視した適応外使用情報の提供の際にはきわめて重要である。

(1) 製薬企業が行う適応外使用情報の提供は、医療関係者からの求めに応じて行う情報提供に制限されている

当該資料は日本国における未承認未評価資料として、有効性、安全性のいずれにおいても適正使用の根幹である承認審査に必要な評価を受けていない資料である。しかも、提供資料が、社内報告書のような未評価未公表の資料や、査読評価者のない商業医学誌への掲載の原著論文や総説、または有効性中心の1例から数例の症例報告など、科学的にも査読評価を受けていない資料が学術資料として提供されていることも多い。

このような限られた資料では予見できない重篤な有害事象が生じる可能性がある。予防原則に従った安全で適切な医療の機会を確保することを目的として、提供資料はエビデンスの質に対する客観的科学的評価を受けた公表論文であり、かつエビデンスレベルの確認を行い提供対象資料の学術的な整備をしておくことが要請される。具体的には、日本製薬団体連合会としては、加盟団体に対して、傘下企業が、提供資料のエビデンスレベルの評価に関する社内の自主的基準又は手順を設け、対象論文の社内評価と整備を進めるよう要請する。

また、副作用等の安全性情報は、製薬企業の責任のある信頼性保証専門部門が行う、上記論文中の副作用等の安全性情報の分析評価結果、副作用の個別症例報告とそれらの集積資料、および安全性の全体像を示す資料を提供資料とする。(資料:「製薬企業から医療機関に適応外使用情報を提供する際の骨子」、平成 21 年度厚生労働科学研究:主任研究者望月真弓教授)(FDA「米国での適応外使用の現状ならびに情報提供に関する FDA の製薬産業へのガイダンス」)提供論文指針:20 ページ/FDA「Good Reprint Practice」

(2) 望月研究班提案の Off-label use に関する情報を、製薬企業から医療機関に提供する際の指針(案)における提供可能性については、以下のような考え方を示す

- ① 適応外情報の提供に当っては、海外で承認済効能の場合、日本の承認と異なる適応症や異なる剤形・用量、また対象が Off-label に当る小児、妊婦、高齢者、臓器障害等における情報であっても、エビデンスの質に対する客観的科学的評価を受けた公表論文であれば、有効性、安全性ともに、医療関係者からの求めに応じて提供できる。

安全性情報は適応外使用時の副作用のみならず、該当医薬品全体の安全性を説明することが重要であり、公表論文のみならず、企業集積した個別副作用症例およびその集計結果も提供できる。

- ② 個人輸入製品は、外国での流通が不明であり、自社製品と称しても二重薬であったなどが報告されており確認が取れないことから、製薬企業としては、医療関係者からの求めがあったとしても、個人輸入製品の薬効や安全性を裏付ける資料として、自社製品情報を情報提供することはできない。個人輸入製品では、輸入依頼者が輸入元業者から製品情報を添付して購入するよう勧奨する必要がある。

- ③ 海外での治験中薬剤では、当該国での開発・審査中に係らず、当該国規制当局の方針で、国外への情報提供は出来ないものもある。ただし、重大な副作用発生時には、当該国規制当局との十分な交渉を踏まえて、わが国服用患者に対する安全対策上の措置に関する当局指示として、当該医薬品使用の全医療機関に告知することになっている。

- ④ 他社品の適応外使用情報は、どの種類であっても、当該製品を製造販売する企業が責任をもって提供するべきであり、当事者でない企業が他社品情報を提供することは、その薬剤の安全性に係る詳細情報や全体像を示せないことから不適切である。

ただし、エビデンスレベルの高い客観的公表論文では、対照薬のあるランダム化2群間比較研究結果であることが多い。対照薬が他社製品の適応外使用にあっても、当該論文の提供は出来るが、他社品の有効性、安全性にコメントしてはならない。(無責任なコメントは誹謗中傷にあたる恐れがある。)その際の他社の医薬品に関する付加的情報提供まですべきではなく、該当医薬品の製造販売企業に情報提供依頼するよう医療関係者に説明すべきである。

- ⑥ 日本のみで販売されている医薬品の適応外使用情報は、求めがあれば提供することが出来る。しかし、適応外使用情報の中にはエビデンスレベルが低いものがあり、安全性確保のため既存適応の添付文書の提供をはじめ、安全性の全体像がわかる資料を提供する必要がある。

一方、適応追加の治験中に発生した重大な副作用は、可及的速やかに当局に届け出るとともに、安全対策上の措置として、治験中医療施設ばかりでなく、当該薬使用の全医療関係者に、安全性情報を告知することになっている。

(3)「製薬企業から医療機関に適応外使用情報を提供する際の骨子」を反映した提供資料のエビデンスの質を求め、また提供する際の指針の整理を求める望月班報告書に対する具体的対応策

- ① 提供資料のエビデンスの質の向上に対して

エビデンスの質を査読のある公表論文とすることで各社保有論文を整理していくことが今後必要である。しかし、客観的科学的評価を受けた公表論文とは何を指すのかについて、現状以上の具体的な定義は無理であり、当面は各社で客観性のある社内基準又は手順を作成し、これに基づいて評価整理していくこととする。将来的には、わが国の状況を踏まえた基準作りが期待される。

- ② Off-label use 情報を、製薬企業から医療機関に提供する際の指針案における提供可能性

日薬連としては、提供に関する現状を踏まえた大まかな考え方を(2)①~⑥に示した。多くの企業ではこの考え方に従って提供される。しかし、グローバル企業では、提供基準がグローバル基準で運用されている場合があり、提供可否判断について各社本国のポリシーに従って運用されており、求めがあっても当該企業から入手不可能な場合がある。

- ③ 指針案において、安全性情報に関しては無制限の提供を提案している。

しかし、実態としてはOff-label use をしている医療関係者の事前の特定は困難であり、当該医療関係者からの求めがあっても、初めて使用医師だと判明することが一般的であることから、求めに応じて提供することになる。その後も継続して求めがあれば提供できる。

同時に、当該医師に対して、有効性情報については求めに応じてしか提供出来ないと制限されているが、Off-label use に係る客観的評価された公表論文情報は

ほとんどが海外論文であり、安全性情報のみを特定した臨床論文は稀である。公表論文の多くを占めるランダム化臨床研究論文では、研究対象として定義された症例群の経過観察報告であり、有効性と安全性は不可分である。臨床的意義と限界が全体として示されていることから、当該公表論文では安全性だけを抜き出した提供は好ましくない。

さらに、当該医薬品で発生した副作用の個別症例報告およびその集積データ等、安全性情報の全体を示すことは、安全性の確保上重要であり、どの企業でも提供可能である。なお、安全性情報の全体像を示す適切な資料が不足する場合は、これらのデータを包括的かつ網羅的に記載されているインタビューフォームを付加的資料として提供出来る。

5) 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて検討された、公知申請事前評価済で保険償還が通知された医薬品の適応外使用学術情報提供についての考え方

(内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に係る対処方針 (平成 22 年 6 月 18 日閣議決定))

当該適応外使用情報の提供に関しては、2) (2) C) にて分類したものである。

適応外使用情報提供に関して、喫緊の課題であったのは、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議)」で公知申請の該当性に係る報告のもと、薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価・保険適用から、公知申請後承認までの当該適応外に関する情報提供に関してであった。

検討会議において検討された適応外に関しては、事前評価後に厚生労働省より、公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について、各都道府県衛生主管部 (局) 長宛に通知し、当該医薬品の適応外使用にあたっては、未承認の医薬品であること、「公知申請への該当性に係る報告書 (以下、報告書)」の内容について熟知し、個別の患者の状態に合わせて適切かつ慎重にされるべきであることを示している。更に、当該通知にて、報告書が掲載されている URL を情報提供し、併せて、製造販売業者に対して、医療機関からの求めに応じ、医薬品の安全性確保に係る情報を提供するように示している。このように、厚生労働省から通知や厚生労働省・PMDA のホームページで情報提供を行っているものの、当該医薬品の該当企業からは、適応外使用のため医療関係者から求められた場合のみ情報提供を実施する。事前評価された適応外効能は、生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤である。

また、適応取得前に保険適用されるため保険適用前より多くの患者に使用される可能性が出てくる。このような状況下では、医療関係者は患者の安全性に最大限注意を払って適応外使用を行うことが最重要である。したがって、まず、厚生労働省より医療現場への周知が図られている報告書に当該適応外使用における使用上の注意事項が適切に記載される必要があり、業界全体としてもその報告書の周知に協力する必要

がある。

本件についての具体的な対応策としては、以下が考えられる。

(1) 医療関係者への啓発

検討会議の検討手順や検討状況や保険償還にいたる全体像をわかりやすくリーフレット化した啓発資材を作成し、学会や医療機関に配布すると共に、リーフレットをHP掲載し、医療関係者の理解を深める環境をつくる。企業も当該リーフレットを活用した情報提供が可能となる。(添付資料①)

(2) 安全性情報の周知

具体的な対応策としては、

- ① 開発要請を受けた後に提出する、「公知申請への該当性に係る企業見解」において、患者の安全性に最大限注意を払い、添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所について遺漏のないように記載し、報告書を通じた注意喚起につなげていく。
- ② 報告書に関連して、当該企業が、医療機関からの求めに応じて安全性情報を提供する。(添付資料②)
- ③ 安全性の全体像を提供する際には、当該製品の安全性情報の全体が包括的かつ網羅的に記載されているインタビューフォームを情報提供資料に加えることが出来る。

上記枠組みが実現できれば、企業は医療関係者からの求めに応じて、当該適応外使用情報の提供ができる。(資料：行政刷新会議ライフイノベーション分野規制改革事項・対処方針未承認の医療技術、医薬品、医療機器に関する情報提供の適正な在り方について検討し、結論を得る。)

6) 上記以外で付記すべき留意・確認事項

本プロジェクト答申は、日本製薬団体連合会加盟団体傘下の各企業の適応外情報提供のあり方を示したものであるが、実際の問題発生企業のなかには、当団体に非参加の企業も含まれる。このような企業には、規制の網からは漏れていることに起因する当該情報に対する認識の欠如または教育不足も考えられる。しかるに、一般生活者からみれば、団体加盟・非加盟に係らず、「製薬企業」であることには変わらず、当然規制の下にあると理解しているものと考えられる。

今後、このような企業群への規制をいかに行うかは、真の国民安心安全の確保、予測できない健康被害の回避にとって、何らかの網をかけることが必要であるが、現状で

は未解決の課題であることを確認した。

一方、団体加盟の如何に係らず、「適切で質の高い情報提供に関する指針」の実現に至るには、限定的な安全性情報しか提供できない当該適応外使用情報の提供は、不確実なリスク等に対する予防原則に立脚した視点を欠く情報提供となり、国民の安心安全を阻害し健康被害を引き起こす要因となる可能性が否定出来ないことを踏まえ、高い倫理観を醸成する教育研修を一層進めるよう加盟団体に要請していくことを、この「基本的考え方」を進めるための機軸としたい。

Ⅲ. まとめ

日本製薬団体連合会は、薬食監麻発第 1008 第 4 号通知として、依頼を受けた以下の 3 課題に対する対応を、企業が行う医薬品の情報提供に係る全体像を俯瞰する中で整理し、基本的考え方を示した。

これらの基本的考え方として示した日本製薬団体連合会からの要請事項は、各団体において具体的対応策が検討され、既に逐次実施状況が示されてきているところであり、今後逐次遂行されていくものである。

(1) 適応外使用を誘引する製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告に対して規制強化策の策定と自律的規制の職業倫理観の育成を求める

(「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて(最終提言:平成 22 年 4 月 28 日) 指摘事項)

適応外使用情報の提供行為のあり方に関する基本的考え方、

- ① 承認の範囲内であっても、誇大表現、不適切表現、有効性・安全性の強調表現など適正使用を逸脱した情報提供は、医療関係者に不適切使用を誘導することから、各団体には、プロモーションコード遵守の強化を要請する。
- ② 適応外使用情報について、プレスリリースの二次使用、記事体広告など実質的宣伝行為があとを絶たないとの指摘に対しては、各団体のプロモーションコードの運用強化・追記、教育・指導強化による遵守の徹底をさら実効性のあがるものとするよう要請する。
- ③ 昨今増えつつある患者会への啓発を装った一般人への不適切プロモーションに対しては、一般人に対する医療用医薬品情報の提供制限が「適正広告基準」で定められているにも係らず、規制を行う企業内責任部署が不明なことから、薬事規制責任部署が実態調査を行い実態把握により、規制を行う社内における体制整備を要請する。患者会等からの適応外使用情報の求めに対しては、医療関係者を經由して提供することが出来る。
- ④ 営業最優先がもたらす MR の不適切な広告宣伝行動の撲滅を目指す自律的規制の企業風土の醸成のため、薬害を教訓に患者保護の職業倫理観を育成する教育を実施する。具体的には、製薬協にて示されたように「製薬協企業行動憲章」「製薬協コンプライアンス・プログラム・ガイドライン」を改定し、会員会社に対し企業倫理のさらなる醸成、強化のための教育研修を実施する。会員会社のコンプライアンス遵守の徹底を図り、製薬産業に対する社会的信頼をより向上させることを目的として、「コンプライアンス委員会」を設置し、監視・啓発、教育活動を継続的に実施し、自律的遵守の精神を養うものとする。

(2) 「製薬企業から医療機関に適応外使用情報を提供する際の骨子」を反映した提供資料のエビデンスの質を求め、また提供する際の指針の整理を求める

(平成 21 年度厚労科研費補助事業「医薬品適正使用のための学術情報に係る規制方策に関する研究」提言)

(内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に係る対処方針 (平成 22 年 6 月 18 日閣議決定))

適応外使用情報において提供資料の内容と質に関する基本的考え方

- ① 適応外使用情報は、求めに応じて提供した情報資料であっても、当該薬の有効性、安全性を適切に表していないことが多い。予防原則から、安全で適切な治療に役立つ情報提供を行うためにも、提供対象となる保有論文のエビデンスの質について社内基準又は手順を設定して確認し、患者保護の立場から提供可能資料を整理すること、および安全性情報は、常に提供できるように社内の安全性担当部門で、評価整備しておくことを加盟団体に要請する。
- ② 望月班提案の適応外使用情報提供の整理表に対して、現実的に提供が可能か否か整備した。適応外使用情報提供に際し、適応外使用における安全性情報を無制限に提供出来ると提言されているが、実際に適応外使用を行う医療関係者を特定することは困難であり、求めがあって初めて適応外使用を行う医療関係者であることが判明するため、求めがないのに情報提供することは困難である。特定された医療関係者には、適応外使用中の患者保護の観点から、その後も継続して安全性情報を提供出来る。また個人輸入薬に対しては、その製品を担保することができないことから予防原則を考慮し情報提供は困難である。治験中情報については、国内で使用されていれば、未知重篤な副作用については緊急に当局と相談し、情報伝達を行っているところである。また、安全確保のため、安全性情報については、当該医薬品の安全性の全体像がわかる資料を提供する。

(3) 未承認の医薬品等に関する情報提供の適正な在り方の結論を得る

(内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に係る対処方針 (平成 22 年 6 月 18 日閣議決定))

公知申請評価済みで保険償還通知された未承認期間中における、いわゆる「医療上必要性の高い適応外薬」の情報提供方法については、従来規制の枠組みにはない情報提供の仕組みとして、適応外薬啓発用パンフレットの配布を行う。当該医薬品の該当企業に対して該当医薬品の情報提供依頼が医療関係者よりなされるので、企業は医療関係者からの求めに応じて、当該医薬品の適応外使用時の有効性安全性情報の提供ができる。提供にあたっては「公知申請への該当性に係る企業見解」において、患者の安全性に最大限注意を払い、添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所について遺漏のないように記載し、報告書を通じた注意喚起につなげていく。また、

当該企業は医療機関からの求めに応じて報告書に関連した安全性情報を提供する。

日本製薬団体連合会は、以上、適切で質の高い適応外使用情報提供の基本的考え方として加盟団体に要請するとともに、各団体の対応策の実施状況の確認を行っていくものである。

医療従事者の皆様

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討状況について

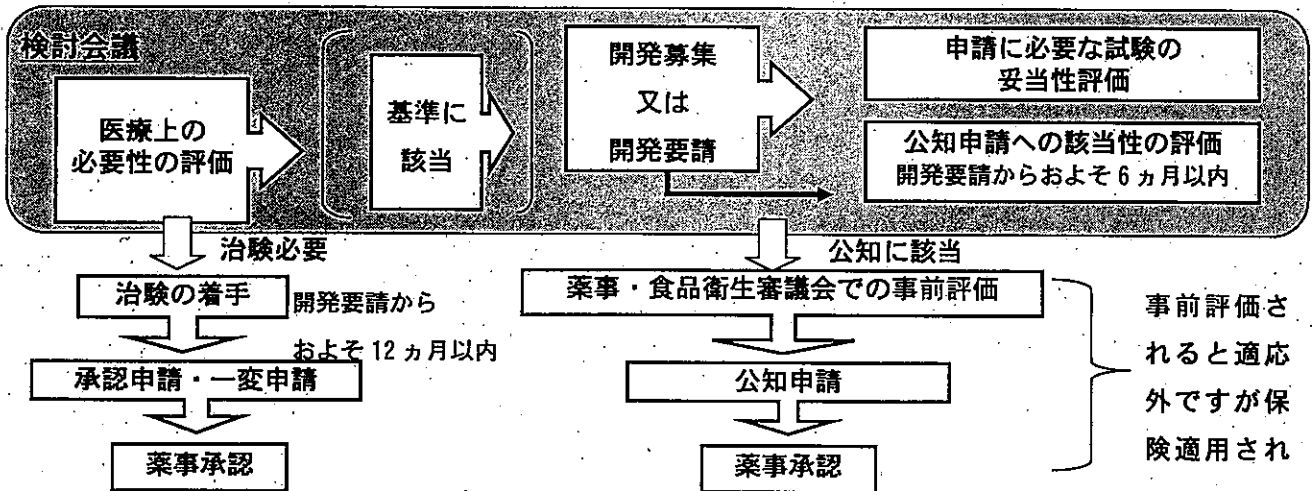
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議といいます）」では、欧米では使用が認められていますが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下、未承認薬・適応外薬といいます）について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請¹⁾への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による「未承認薬・適応外薬」の開発促進に資することを目的とし、検討を行っています。

検討会議にて検討を行っている「未承認薬・適応外薬」については、薬事承認されるまでは国内では未承認です。未承認の「未承認薬・適応外薬」を使用する際は、患者又はその家族に、未承認であること、治療内容や発生しうる副作用等に関して、事前説明を行い、同意を得ていただくようお願いいたします。

検討会議での詳しい検討状況に関しては、厚生労働省関連 URL (<http://www.mhlw.go.jp/XXX>) をご参照され、個々の医薬品については各企業にお問い合わせください。また、提供できる情報の範囲や内容は、個々の医薬品により異なることをご承知おきください。

1) 医学的に公知として、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく行う申請

☆検討会議での検討の流れ（概要）



概要等	
医療上の必要性の評価	学会・患者会等から要望された「未承認薬・適応外薬」に関して、その医療上の必要性の評価を行い、「基準への該当性の判断」を行います。 以下の基準のいずれにも該当する。 ・生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること。 ・当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があること。

開発募集又は 開発要請	検討会議にて医療上の必要性が高い（基準に該当）と判断された「未承認薬・適応外薬」に関して、国より開発企業の募集又は該当企業への開発要請を行います。
申請に必要な試験の 妥当性又は公知申請 への該当性の評価	開発募集又は開発要請を受け企業が作成した「必要な試験又は公知申請への該当性に係る、エビデンスに基づく見解」をもとに、必要な試験の妥当性又は公知申請への該当性の評価を行います。公知申請に関する該当する適応外薬については、公知申請への該当性に係る報告書（案）が作成されます。
薬事・食品衛生審議 会での事前評価	検討会議で作成された公知申請への該当性に係る報告書（案）を元に、薬事承認の申請について公知申請が適当かどうかの事前評価を行います。 * 事前評価された適応外については、公知申請して薬事承認されるまでは適応外ですが、保険適用されます。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書

安全性に係る情報

一般名 XXXX (適応外効能 XXXX)

一般名 XXXX (製品名：○○○注射用△.△mg；以下、本剤) の「適応外効能 XXXX」に対する効能は XXXX 年 XX 月以降、保険適用はされています (平成 XX 年 XX 月 XX 日付 保医発 XXXX 第 X 号) が、国内では未承認です。

学会・患者会よりの本剤の「適応外効能 XXXX」の効能効果追加要望に基づき、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」¹⁾において、公知申請²⁾への該当性に係る報告書 (以下、報告書) が作成されました。平成 XX 年 XX 月 XX 日に開催された薬事・食品衛生審議会 医薬品第 X 部会において、公知申請²⁾を行っても差し支えないとの事前評価を受けました。

検討会議にて検討を行っている「未承認薬・適応外薬」については、薬事承認されるまでは国内では未承認です。未承認の「未承認薬・適応外薬」を使用する際は、患者又はその家族に、未承認であること、治療内容や発生しうる副作用等に関して、事前説明を行い、同意を得ていただくようお願いいたします。

検討会議での詳しい検討状況に関しては、厚生労働省関連 URL (<http://www.mhlw.go.jp/XXX>) をご参照され、個々の医薬品については各企業にお問い合わせください。また、提供できる情報の範囲や内容は、個々の医薬品により異なることをご承知おきください。医薬品の薬事承認されている情報については、以下 URL より添付文書をご参照ください。

医薬品医療機器情報提供ホームページ：<http://www.info.pmda.go.jp/>

- 1) 厚生労働省が主催し、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者(有識者)で構成されている、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進を促すことを目的とした会議
- 2) 医学的に公知として、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく行う申請

記載する項目例

【公知申請の妥当性について－要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について（報告書、頁 XX）補足事項】

【要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について－その他、製造販売後における留意点について（報告書、頁 XX）補足事項】

【参考文献】

(参考)

「米国での適応外使用の現状ならびに情報提供に関するFDAの製薬産業へのガイダンス」
抜粋

FDA 「Good Reprint Practice」

Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices

Guidance for Industry - Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of the Commissioner, Office of Policy January 2009

米国では、規制当局であるFDAが「米国での適応外使用の現状ならびに情報提供に関するFDAの製薬産業へのガイダンス」を示している。

上記には「以下の8項目を遵守すれば、off-label useに関する学術情報の配布を違法とするものではない」とされている

- ① 適切な医薬ジャーナルからの記事であること
- ② 学術的に健全で、十分に管理された研究について記述されていること
- ③ 論文は間違いや誤解を招くようなものではなく、また、著者もしくはジャーナル側が撤回したものや、FDAが過去に誤りを指摘したものでないこと
- ④ 国民の健康に著しいリスクをもたらすようなものでないこと
- ⑤ 論文は要約されたり、アンダーラインやマーカーなどで強調されたものでないこと
- ⑥ 使用の際は未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付し、その使用における安全性に関する情報を提供し、著者の利害関係について公表すること
- ⑦ 現在承認されている添付文書を同封すること
- ⑧ この資料を販促資材と一緒に配布しないこと

(資料)

<

日薬連発第640号
平成22年10月13日

加 盟 団 体 殿

日本製薬団体連合会

医薬品適応外使用に係る学術情報提供の指針作成について(依頼)

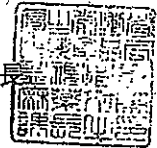
標記について、平成22年10月8日付薬食監麻発1008第4号にて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課より通知がありました。

つきましては、本件につき貴会会員に周知いただきたく、ご配慮の程よろしくお願い申し上げます。

薬食監麻発 1008 第 4 号
平成 22 年 10 月 8 日

日本製薬団体連合会会長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長



医薬品適応外使用に係る学術情報提供の指針作成について（依頼）

医薬品の適正な情報提供については、かねてより種々ご配慮いただいているところであります。

先般、「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）平成 22 年 4 月 28 日薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」第 4（4）⑤ において、別添 1 のとおり、「医薬品についての質の高い情報提供は学術的にも臨床現場にとっても参考となる。しかし、製薬企業が、（中略）学術情報の伝達や患者会への情報提供等を装って医薬品の適応外使用の実質的な宣伝行為を行っている場合や、（中略）その結果として医薬品の適正使用を阻害し、不適切な医薬品の使用が助長されて被害拡大につながってしまうことから、行政は、製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告を指導監督する（後略）」と提言されております。

また、「内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に係る対処方針について（平成 22 年 6 月 18 日閣議決定）」においては、別添 2 のとおり、未承認の医療技術、医薬品、医療機器等に関する情報提供の適正な在り方について検討し、結論を得ることとされております。

今般、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金事業による「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に関する研究」が、別添 3 のとおり報告され、その中で、製薬企業から医療機関に適応外使用情報を提供する際の骨子については、今後、製薬企業が行う情報提供の際の指針として活用されるよう指摘されております。

つきましては、貴職におかれましては、別添 1 及び別添 2 の背景等を踏まえ、本研究報告の趣旨をご了知の上、加盟関係団体等と協同の上、貴会として適切で質の高い情報提供に関する指針を作成していただきますようお願い申し上げます。

(別添1)

「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）
平成22年4月28日」（薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり
方検討委員会）<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>

(抜粋)

第2 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

(1) フィブリノゲン製剤に関する主な経過に対応した整理

⑤ 1981（昭和56）年からのフィブリン糊の使用開始とその拡大

- ・ フィブリノゲン製剤にトロンビンなどの複数の薬剤を配合して糊状にし、出血箇所の閉鎖等に利用する「フィブリン糊」については、薬事法で承認された使用方法ではないにもかかわらず、旧ミドリ十字社では、「組織・臓器接着法」（1981（昭和56）年9月）等の小冊子（パンフレット）を作成（同年11月からフィブリン糊研究会を開催）し、これをプロパー（営業担当者）が営業用の資料として用い、販売促進活動を行っていた。
- ・ 旧ウェルファイド社（現在の田辺三菱製薬）の報告によれば、糊としての使用量は、1981（昭和56）年の2,800本から、1986（昭和61）年の20,400本に増加しており、外科をはじめ多くの診療科で様々な疾患に用いられていた。
- ・ このように幅広く使用されていたにもかかわらず、承認申請等の必要な手続を同社は行わず、厚生省もその実態に基づく指導を行わなかった。

(3) フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子製剤を通じた事実関係に基づく整理

③ 学会及び医療現場での情報活用

(中略)

- ・ 当時の製薬企業等のプロパー（営業担当者）は、情報の提供より営業活動が主体であり、そのための様々な活動が医薬品等の使用方法にも影響を与えていた。

(4) 2009（平成21）年度における検証作業による整理

② 医療関係者の意識調査

ア 医師に対するアンケート

(中略)

- ・ 実際にフィブリノゲン製剤を使用した医師のこの製剤に対する評価については、一定の効果を認めるものと、評価困難であるものとが相半ばしており、使用していた医師の間でもその評価が一致しなかった。一方でフィブリン糊については約7割の医師が有効性を評価しており、予防投与も約4割の医師が行っていた。

第4 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し

(3) 承認審査

③ 添付文書

イ 効能効果（適応症）の設定

- ・ 効能効果（適応症）は治験その他の安全性と有効性に係るエビデンスから科学的に許容される範囲で設定されるべきものであり、過去にその不明確さが科学的な根拠のない使用を誘発して薬害を引き起こしたとされる観点からも、効能効果の範囲は明確に記載するべきである。

ウ 適応外使用

- ・ 医薬品は本来薬事法上承認された適応症の範囲で使用されることが期待されているが、個々の診療において適応外処方が少なくない状況にあり、その理由や臨床的な必要性、安全性と有効性のエビデンスの水準も、不可避的なもの又はエビデンスが十分あるものから、そうとは言えないものまで様々である。
- ・ 不適切な適応外使用が薬害を引き起こした教訓を踏まえ、エビデンスに基づき、患者の同意の下で、真に患者の利益が確保される範囲においてのみ適応外処方が実施されるべきである。これについては、医療の緊急性に則し、最新のガイドラインの作成・更新により、実施されるべきであることから、個々の医師・医療機関の適切な対応に期待するだけでなく、学会や行政における取組が強化されるべきである。
- ・ 上記のような臨床上の必要性があり、安全性と有効性に関する一定のエビデンスが備わっている適応外使用については、患者の意思と医師の判断によることは当然として、速やかに保険診療上認められる仕組みを整備するとともに、最終的には適切な承認手続のもとで、承認を得られるように体制を整備し、製薬企業はもとより、国、学会が積極的な役割を果たすべきである。
- ・ 同時に、使用実態に基づく患者や医療関係者からの要望を把握し、医療上の必要性が高いものについては、届出・公表等による透明性を確保し、承認に向けた臨床試験の実施に対し、必要な経済的支援を行うべきである。
- ・ また、医療上の必要性が高く、既に十分なエビデンスがあつて、新たに臨床試験を実施する必要性がない場合には、患者の当該医薬品へのアクセスが遅れることがないように、上記の医療保険上認められる仕組みや、医学薬学上公知のものとして、承認申請を速やかに行う等の柔軟な対応も併せて検討すべきである。
- ・ その際、薬害防止の観点からリスク管理を行うことが重要である。明らかに不適切な適応外使用を防ぎ、また、後日安全性・有効性の評価・検証を可能とするためには、使用実態を把握し、収集されたデータを活用可能としておく必要があることから、例えば、医療関係データベースを活用した体制の整備も検討すべきである。

(4) 市販後安全対策等

⑤ 適正な情報提供及び広告による医薬品の適正使用

- ・ 医薬品についての質の高い情報提供は学術的にも臨床現場にとっても参考となる。しかし、製薬企業が、プレスリリース、医師の対談記事の配布、普及啓発広告、学術情報の伝達や患者会への情報提供等を装って医薬品の適応外使用の実質的な宣伝行為を行っている場合や、医薬品の効能効果について過度な期待を抱かせる広

告・宣伝や患者会への情報提供等を実施している場合、その結果として医薬品の適正使用を阻害し、不適切な医薬品の使用が助長されて被害拡大につながってしまうことから、行政は、製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告を指導監督するとともに、製薬企業等の質の高い医療情報提供者（MR）育成等も指導すべきである。

(5) 医療機関における安全対策

② 医療機関での措置の点検体制の構築

(中略)

- ・ 医薬品の適応外使用が不適切であったことが薬害を引き起こした教訓を踏まえ、適応外使用については、個々の医師の判断のみにより実施されるのではなく、(3)③ウ(52～53頁)に記載したエビデンスの水準への対応が必要である。
- ・ 医療機関において、適応外使用に関する使用実態を把握し、原則として医療機関の倫理審査委員会における報告や審議を含め、定期的な点検を行い、明らかに不適切な適応外使用を防ぐことが必要である。後日、安全性及び有効性の検証を行うことができるようにする仕組みも検討すべきである。
- ・ 一方、現実の医療現場では、刻々と変わる患者の状態に合わせた最善の判断を遅滞なく行うことが要求されるため、医療上必要な適応外使用を妨げ、患者が必要な治療の機会を逸することがないようにする視点が必要である。
- ・ 適応外使用を含め、科学的な根拠に基づく医療が提供されるよう、関連学会においても、EBMガイドラインの作成・普及を行うべきであり、行政もそれを支援すべきである。
- ・ 特に、製薬企業の営利目的の誘導(教育)による適応外使用や研究的な医療行為については、特に厳しい点検が求められることは言うまでもない。

(別添2)

- 内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に係る対処方針について(平成22年6月18日閣議決定)

http://www.cao.go.jp/sasshin/kisei-seido/publication/p_index.html

2: ライフイノベーション分野

規制改革事項 ④未承認の医療技術、医薬品、医療機器等に関する情報提供の明確化

対処方針 未承認の医療技術、医薬品、医療機器等に関する情報提供の適正な在り方について検討し、結論を得る。〈平成22年度中に結論〉

- 内閣府行政刷新会議 規制・制度改革に関する分科会第一次報告書(平成22年6月15日規制・制度改革に関する分科会)

【ライフイノベーションWG ④】

規制改革事項 未承認の医療技術、医薬品、医療機器等に関する情報提供の明確化
対処方針 未承認の医療技術、医薬品、医療機器等に関する情報提供の適正な在り方について検討し、結論を得る。〈平成22年度中に結論〉

当該規制改革事項に対する分科会WGの基本的考え方

- 医薬品の広告については、「医薬品等適正広告基準について(昭和55年10月9日薬発第1339号各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知改正平成14年3月28日薬発第0328009号)」(以下、「55年通知」という。)において薬事法の解釈が示されているところである。
- 55年通知の目的は、誇大広告等の禁止を通じて、医薬品等による保健衛生上の危害を防止することであると解されるが、これにより、未承認の医療技術、医薬品、医療機器などの情報提供が出来ないとの指摘がある。
- 新規技術の開発を進める上で、有効性と安全性のバランスに関する医師・市民とのコミュニケーションが重要であり、特に臨床現場の医師が海外等で開発中の技術、医薬品、医療機器の情報を得ることは、ドラッグラグ、デバイスラグの解消促進や臨床における選択肢の多様化を含め意義が大きい。
- そのため、未承認の医療技術、医薬品、医療機器等に関する情報提供がより円滑にできるよう、情報提供可能な要件を明確化し、周知すべきである。

(別添3)

※ 厚生労働省ホームページ上において、研究報告書を掲載しております。
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/koukokukisei/index.html>

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)

研究課題 「医薬品適正使用のための学術情報提供に係る
規制方策に関する研究」
(H21—特別—指定—016)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月真弓 教授

研究分担者 慶應義塾大学薬学部 橋口正行 准教授

研究協力者 東京大学医学系研究科 久保田 深 特任教授

千葉大学大学院薬学研究院 黒川 達夫 客員教授

社団法人 日本医師会治験促進センター

研究事業部 小林 史明 部長

社団法人 日本病院薬剤師会

社団法人 日本薬剤師会

平成22(2010)年3月

目次

1. 総括報告書	2
2. I. 海外での適応外使用情報の提供とそれに関わる法規制の現状調査(分担報告書)	7
3. 別添<1> Good Reprint Practices ガイダンス(最終版)の全訳	101
4. 別添<2> FDA ガイダンスの注釈版の全訳	108
5. 補足<A>Federal Preemption(連邦法の専占)および CBE(Changes Being Effected) Supplement	129
6. 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	138
7. II. 国内における医療機関、企業等における適応外使用の情報提供に関する実態調査	152
8. III. 製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供の整理	197
9. Appendix	
Appendix 1.....薬剤師用アンケート	
Appendix 2.....医師用アンケート	
Appendix 3.....プラメドアンケート	
Appendix 4.....薬事情報センター用アンケート	
Appendix 5.....製薬企業用アンケート	