

第 110 回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

製薬会社の説明会やパンフレットの使い方

南郷 栄秀 (東京北医療センター総合診療科)

製薬会社の説明会やパンフレットは医師の情報源として大きな位置を占める。多くの医師は製薬会社からの情報提供に基づいて診療している現状がある。製薬会社は営利企業であるため、より効果的に製品の特徴を宣伝するのは当然であるが、情報の受け手である医療者がそれを認識して情報を適切に読み取ることが大事である。製薬会社の情報提供には一定のパターンがある。生存曲線のグラフの縦軸を一部しか表示させないで、群間差が大きくみえるようにグラフの一部を拡大していることに注意が必要である。また、グラフの形が途中で変化しているものもある。効果の大きさは粗発症率、相対リスク、治療必要数など様々な指標で評価すべきである。複合エンドポイントは、それに含まれる個々のエンドポイントの発症率が小さく統計学的有意差が得られないために設定されたものと理解する。EBM はエビデンスから臨床判断するための方法論である。現場での判断の決定には、エビデンスのみならず、個々の患者の病状や周囲を取り巻く環境、患者の好みや行動、そして医療者の臨床経験も加味する必要がある。薬の効果についての情報を慎重に評価し、過剰でもなく過小でもなく効果の大きさを把握し、患者のために情報を役立てることが必要である。

<索引用語：利益相反、製薬会社、プロフェッショナリズム、EBM>

はじめに

医師である以上、生涯学習を続けねばならない。忙しい日常診療に追われる医師の情報源は、主として push 型のリソースになることが多い。おそらく最も多いのは、周囲の医師から情報を得ることだろう。近年ではインターネット上の SNS や医師向けコミュニティーサイトからもたらされる情報も有益であり、地域間の情報格差は縮まりつつある。一方、古くからある情報源として、製薬会社が提供する説明会やパンフレットがあり、今なおその影響力は強い。

本稿では、製薬会社が提供する説明会やパンフレットの背景を踏まえつつ、製薬会社が自社製品の宣伝にどのような手法を用いているのかを紹介し、それを情報の受け手としてどのように読み解き、患者に使っていくべきかについて、概観する。

I. 背 景

「情報には発信者の意図が含まれる」というのは筆者の持論だが、製薬会社が提供する情報に、自社医薬品の販売促進の意図が含まれていることは想像に難くない。研究で得られた結果からのデー

第 110 回日本精神神経学会学術総会=会期：2014 年 6 月 26～28 日，会場：パシフィコ横浜

総会基本テーマ：世界を変える精神医学——地域連携からはじまる国際化——

教育講演：製薬会社の説明会やパンフレットの使い方 座長：兼子 幸一（鳥取大学医学部脳神経医科学講座精神行動医学分野）

タの選び方やグラフの見せ方は、実に巧みである。そのため、臨床研究の知識がなければ、その本質を見抜くことは困難である。資本主義社会に生きる製薬会社の販売戦略として、医師の処方行動を促すために説明会やパンフレットによる薬剤情報を活用すること自体は、非難されるものではない。ただし、医療用医薬品に関しては、いわゆる「医薬品医療機器等法（旧薬事法）」で一般国民に直接広告をすることが禁じられているため、医師に対する情報提供という形で宣伝活動が展開されている。

また近年では、製薬会社が宣伝で利用することや販売を増やすこと自体を一義的な目的とした、seeding trial と呼ばれるような臨床試験が組まれることも多くなった⁶⁾。こうした動きは、患者に直接不利益をもたらす可能性を秘めている。さらに、「有意差を出す」ことを目的に、しばしばデータの改ざんが行われていることも明らかになり、大きな社会問題になったことは記憶に新しい。

非難されるべきは製薬会社だけではない。製薬会社の誘惑に乗る医師の側にも大いに問題がある。研究に協力する医師が臨床研究についての詳しい知識をもたず、またそのことを開き直って公言しているなど、研究者としての資質が疑われるケースもある。また、情報の受け手である医師も、製薬会社から講演謝礼を受け取ることはもちろん、提供される弁当や文具を受け取っても利益相反になる。このくらい構わないだろうといった軽率な考えが、自らの処方行動に影響していることを自覚する必要がある。患者の健康を守るという使命を担っている以上、医療者にはプロフェッショナルリズムに従って情報を解釈し、患者と社会の利益のためにそれらを適切に活かすことが求められる。

II. Evidence-Based Medicine とは

「Evidence-Based Medicine (EBM)」⁷⁾は、邦訳では「エビデンスに基づいた医療」と呼ばれている。EBM とは、簡単に言えば、現在利用可能な最も信頼できる情報を踏まえて、目の前の患者に

とって最善の治療を行う、ということである。つまり、患者中心の医療を実践するためのツールといえる。EBM は、臨床疫学という学問を礎とした行動指針であり、治療効果がどのくらい期待できるか、あるいは診断特性がどの程度優れているかを認識することを前提にして、それを個々の患者に対してどのように利用するかを考える個別化医療のための方法論である。

EBM は、次の5つの step で実践される。

step 1：問題の定式化

step 2：問題についての情報収集

step 3：情報の批判的吟味

step 4：情報の患者への適用

step 5：step 1～step 4 のフィードバック

製薬会社の講演会やパンフレットは、step 2 の情報源の1つといえる。行動の根拠となるこれらの情報は必ずしも正しいとは限らないので、その真偽を確かめ、治療効果がどの程度のものかを評価する step 3 が必要である。

ただし、EBM で最も重要なのは step 4 である。得られた情報をどのようにして患者の診療に役立てるかについて考える。有効性が証明されたエビデンスがあるからといって、必ずその治療法を行わなければならないわけではない。エビデンスに加えて、患者の病状と周囲を取り巻く環境、患者の好みと行動、そして医療者の臨床経験を踏まえて、どのように行動するかを決めるべきである。

III. 医療情報に関するエビデンス

2006年に医師を対象に行われたインターネット調査⁴⁾によれば、製薬会社の資料に関して、「事実やエビデンスが適切に盛り込まれており、説得力を感じるか」という問いに対し、「いつもそう感じる」と答えたのは11.7%、「時々そう感じる」と答えたのは57.7%だった。「最新の情報や、医師の抱える課題の解決に結びつく情報が含まれているか」との問いに対しては、「いつもそう感じる」と答えたのは6.3%、「時々そう感じる」と答えたのは66.7%だった、7割前後の医師が製薬会社の資料に好意的な印象をもっていることがわかる。

また、学生時代に製薬会社からのギフトを制限するようにしたところ、医師になった後の新薬の処方量が1/5~1/4に減ったという研究²⁾もある。たかだか製薬会社のグッズごときで処方行動が影響されるなど、多くの医師は信じないかもしれないが、例えば製品名のロゴの入ったボールペンなど、ことあるごとにそれを目にしていれば、サブリミナル効果もたらされるであろうと思う。こういった研究もある以上、安易に製薬会社から無料の資材提供を受けることは危険だという認識が必要と考える。

製薬会社の製品説明会で弁当が配布されるのも、日常的な光景である。最近では、「製薬会社様向け御弁当」などといった専用のサイト⁸⁾まで存在する。このような弁当も、単に食事時だからという理由だけで提供されているのではない。心理学における古い研究⁵⁾に、交渉事を行う際に食事を共にすると成功率が高くなるという効果を証明したものがある。この効果は「Luncheon Technique」と名付けられており、製薬会社が販売促進のための戦略としてこの効果を利用していることは、提供される弁当を製薬会社の担当者自身が手を付けていない事実をみても明らかだろう。

IV. 製薬会社の製品説明の見方

製薬会社が自社の売上が増えるように製品説明を行うのは、営利企業である以上当然である。自社製品のメリットを強調し、デメリットはなるべく目立たないようにするのは、他業種が行う販促戦略と同様であり、それ自体は責められるものではない。しかし、医療者である私たちには、クライアントである患者のために行動することが求められており、そういった背景を認識しつつ、メリットは慎重に評価し、明らかにされていないデメリットについても情報提供を求める必要がある。

製薬会社の製品説明にはいくつかのパターンがあるが、ここでは、エビデンスを引用して製品のメリットを説明する手法について、その特徴と読み方を解説してみたい。

1. グラフの縦軸に注意する

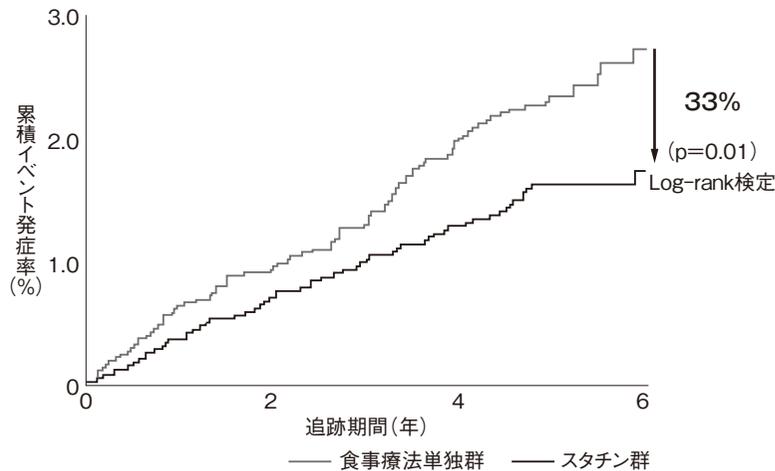
文章で記述する場合と比べて、表やグラフ、イラストなどは視覚的に素早く容易に情報を伝えることが可能である。そのため、製薬会社のパンフレットには表やグラフが多用されている。これらを見る際には、グラフの表現に注意が必要である。図1は、食事療法にスタチンを加えたときの冠動脈疾患抑制効果を検証したRCT³⁾の生存曲線だが、縦軸に注目すると下限の0%に対して上限は3%である。累積イベント発症率は最大値が100%であるので、このグラフはわずかな発症率を拡大して示していることになる。仮に縦軸を100%にした場合、グラフは圧縮されて2本の生存曲線の違いはほとんどわからなくなってしまうだろう。

2. 生存曲線の形に注目する

生存曲線の形が途中で大きく変化している場合も、注意が必要である。生存曲線においては、イベント発生、脱落、追跡終了(censored)などによって、症例が少しずつ減っていく。最初はランダム割り付けされているので、群間の背景因子は同等だが、症例が少なくなるにつれ、次第に背景因子に違いが生じてくる。症例があまりに少なくなってしまうと、群間の背景因子の違いがイベント発生率に大きな影響を及ぼす。したがって、生存曲線の形が変化したときには注意が必要である。

図1では、おおよそ5年目でスタチン群の曲線の形が急に変化しているのがわかるだろう。実はこの研究は、当初5年間の計画であったが、研究終了時にさらに研究を継続しようと、再度同意書取得を試みたのである。しかし、同意する患者が少なかったため、急激にリスク症例数が減り、患者の特性も変わってしまった。それが、生存曲線の変化をもたらしたというわけである。

このように、生存曲線は時間が経過するほど信頼性が落ちるので、急に曲線の形が変わった場合にはその理由を探るべきである。



リスク症例数							
食事療法単独群	3,966	3,758	3,648	3,529	3,430	2,476	830
スタチン群	3,866	3,642	3,490	3,385	3,307	2,434	859

図1 生存曲線の視覚効果

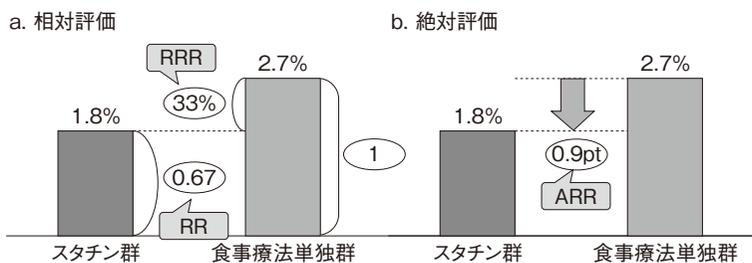


図2 相対評価と絶対評価

※パーセンテージは心筋梗塞発症率

RR: relative risk, RRR: relative risk reduction, ARR: absolute risk reduction

3. 効果の大きさをいろいろな見方で評価する

治療効果を表すには様々な方法が用いられるが、相対評価で示されることが多い。つまり、対照群を基準として、治療群の発症率がどのくらいになるかを示したものである。

図2aのように、食事療法単独群の発症率2.7%を基準 (=1) に考えると、スタチン群の心筋梗塞発症率1.8%は、0.67倍となる。これを相対危険度 (relative risk: RR) と呼ぶ。1からこのRRを引くと33%減少となるが、この数値を相対危険度減少率 (relative risk reduction: RRR) と呼ぶ。

一方、治療を行うことで絶対的に発症率がどの

くらい減るかを示したのが絶対危険度減少率 (absolute risk reduction: ARR) であり、図2bの0.9ポイント減少がそれに当たる。さらに、ARRの逆数を治療必要数 (number needed to treat: NNT) と呼ぶ。0.9ポイント減少の場合、NNTは112人と計算され、112人の患者がスタチンを飲んではじめて、そのうちの1人が心筋梗塞発症を回避できるということになる。

このように、同じ効果を示していても、用いられる指標によって印象はかなり異なる。製薬会社の説明では治療効果がRRRで示されることがほとんどだが、さまざまな指標に置き換えて評価す

主要評価項目

評価項目	例数 (/1,000人・年)		ハザード比 (95%信頼区間)	p値*
	食事療法 単独群 (n=3,966)	スタチン群 (n=3,866)		
冠動脈疾患	101 (5.0)	66 (3.3)	 0.67 (0.49-0.91)	0.01
心筋梗塞 致死性	33 (1.6)	17 (0.9)	 0.52 (0.29-0.94)	0.03
非致死性	30 (1.5)	16 (0.8)		
心臓死/突然死	10 (0.5)	5 (0.2)	0.51 (0.18-1.50)	0.21
狭心症	57 (2.8)	46 (2.3)	0.83 (0.56-1.23)	0.35
冠動脈血行再建術	66 (3.2)	39 (2.0)	0.60 (0.41-0.89)	0.01

*:Log-rank検定

0 0.5 1.0 1.5 2.0
スタチン群優位 食事療法単独群優位

図3 複合エンドポイントの解釈

ることが重要である。

4. 複合アウトカムを注意深く解釈する

近年の臨床試験では、評価するアウトカム（エンドポイント）を、単一のものではなく、いくつかのアウトカムを合わせた複合アウトカムとして設定することが多くなっている。これは、個々のアウトカムでは発症率が低く統計学的な有意差が得られ難いため、いくつかのアウトカムを総合して評価することで発症率を上げ、症例数が少なくてもより有意差が出やすいようにしているのである。

図3はその1つの例だが、冠動脈疾患全体でみるとスタチン群で有意に減少している。この冠動脈疾患とは、心筋梗塞、心臓死/突然死、狭心症、冠動脈血行再建術の複合アウトカムである。つまり、この4つのどれかが起こった時点で、主要評価項目である複合アウトカムの冠動脈疾患が起こったと判定されているのである。

一方、4つのアウトカムのそれぞれについてみると、有意に減少したのは心筋梗塞と冠動脈血行再建術の2つのみであり、心臓死/突然死と狭心症には有意な改善効果はみられていない。しかし、

「複合アウトカムである冠動脈疾患が有意に減少した」という結論だけをみると、その4つのアウトカムの全てに対して有意な効果があったと誤解してしまうおそれがある。

したがって、複合アウトカムが用いられている場合には、それに含まれる個々のアウトカムについての効果を確認するべきである。

5. 患者にとっての重要なアウトカムが検証されているか確認する

臨床研究を行うと、様々なデータを集めることによって多くのことが検証できる。しかし、研究規模を決める主要評価項目（プライマリアウトカム）の設定では、臨床上重要なアウトカムであるという理由ばかりでなく、現実的に限られた研究資金で効果が証明できるという理由でアウトカムが選択される場合がある。したがって、患者にとってあまり重要でないアウトカムがしばしば主要評価項目に設定される。

例えば、経口血糖降下薬の効果を評価する場合、患者にとって重要なアウトカムは死亡や心筋梗塞、あるいは透析導入や失明だろう。特に新薬の臨床試験でみられるのが、これらのアウトカム

の代わりに、血糖値やHbA1cをアウトカムとする場合である。血糖が下がったからといって、死亡や心筋梗塞、透析導入や失明が回避できたり、遅らせたりできるかどうかの保証はない。したがって、こうした研究の解釈は慎重にするべきである。臨床現場で有用なのは、患者にとって真のアウトカムを検証した臨床研究の結果である。

V. 効果の乏しい薬の活かし方

以上のように、製薬会社の製品説明には、効果をよりよくみせるための様々な工夫があることがわかる。しかし、現実的に薬剤の効果には限界があり、どの程度の効果なのかを正しく認識することが医療者にとって重要である。

それでは、期待するほどの効果がなく、患者にとって有益ではないと考えられる薬剤やそのパンフレットは捨て置くしかないのだろうか。製薬会社が配布する製品説明パンフレットの制作費用が意外に高価なことはご存知だろうか。実は、上質な光沢紙にフルカラーで印刷されたパンフレットは、印刷会社に依頼すると、作成に1部数百円かかる。これを用済みだからとゴミ箱に捨ててしまうくらいならば、製薬会社に返却するなりしてリサイクルしてはどうだろうか。その上で、限定的な効果しかもたない薬剤を臨床に活かすにはどうすればよいかを考える。

EBMは、エビデンスだけに基づいて実践されるわけではない。臨床現場での判断には、①エビデンスに加え、②患者の病状と周囲を取り巻く環境、③患者の好みと行動、④医療者の臨床経験の4つの要素をバランスよく組み合わせる考えることが重要である(図4)¹⁾。

エビデンスとして示されるのは、研究対象となった集団における平均値や中央値といった代表値とその信頼区間であるから、個々の患者での効果を正確に予測することは不可能である。特に信頼区間が広い場合には、効果に個人差が大きいと考えられ、臨床現場では、より効果が期待できる人もいれば、効果が見込めない人も出るだろう。そこで、目の前の患者ではどのくらいの効果が期

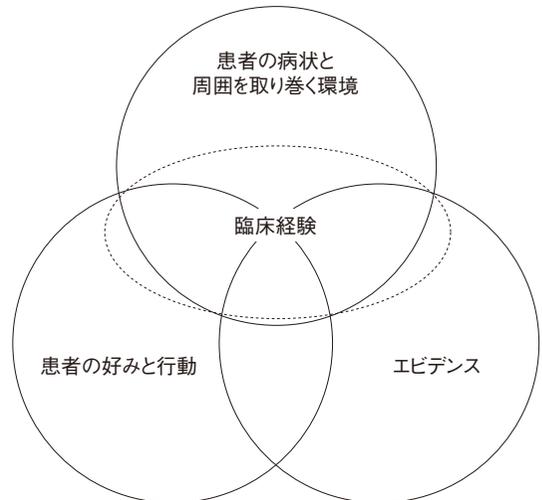


図4 EBM実践の4要素

待できるのかを予測する必要がある。効果が限定的な薬剤であっても、年齢や病状などを考慮してより効果が期待できるのであれば、使ってみようという判断になるかもしれない。平均値としては大した効果ではないと思われても、臨床現場でより効果が期待できる可能性はないかと考えるわけである。

薬の効果は一般的に、リスクが高い人でより大きく、リスクの低い人でより小さくなる。例えば、心筋梗塞の予防目的に抗血小板薬を使用する場合、一次予防よりも二次予防の方が効果が大きい。ただし、あまりにリスクが高すぎるとあらゆる治療を行っても効かないかもしれない。同じ薬を使う場合でも病状によって効果が異なることを認識し、どのような患者であれば効果が期待できるのかを考える。

また、他の治療法との比較も必要である。効果がわずかであっても、それを上回る効果が期待できる治療法が他になく、大きな副作用がなければ、何もしないよりはましと考えるその薬を用いる選択肢もある。

そして、患者の希望も重要である。患者は治療にどのような期待をもっているだろうか。効果が乏しければ薬は使わないと考える患者もいる一方で、治る見込みがあるならばわずかな望みにかけ

て使ってみたいという患者もいるだろう。患者のナラティブを重視して判断したい。

臨床試験で証明された効果がわずかであっても、実際の診療現場で使ってみると、意外に手応えがよい場合もある。自分が患者として治療を受けた経験があればそれも踏まえ、効果に実感がもてるならば使ってもいいだろう。さらに、副作用が起こってしまったときに対処できるかどうか、重要な判断材料となる。

おわりに

製薬会社の説明会やパンフレットの活用のしかたについて述べた。製薬会社が自らの利益のためにより効果があるようにみせようとするのは当然である。したがって、私たち受け手側は、そのことについてまず認識しておくことが重要である。その上で、実際の効果の大きさを過大評価したり、副作用を過小評価したりしていないかどうかを見極め、プロフェッショナルオートノミーを発揮して、目の前の患者のために薬を活かしていくことが求められる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Haynes, R. B., Devereaux, P. J., Guyatt, G. H. : Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ*, 324 ; 1350, 2002
- 2) King, M., Essick, C., Bearman, P., et al. : Medical school gift restriction policies and physician prescribing of newly marketed psychotropic medications : difference-in-differences analysis. *BMJ*, 346 ; f264, 2013
- 3) Nakamura, H., Arakawa, K., Itakura, H., et al. ; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 368 ; 1155-1163, 2006
- 4) プラメド : 医薬情報担当者 (MR) の説明会に関する調査. 2008
- 5) Razran, G. H. S. : Conditioning away social bias by the luncheon technique. *Psychol Bull*, 35 ; 693, 1938
- 6) 齊尾武郎 : Seeding trial の発見と PROBE 試験の危うさ. *臨床評価*, 37 ; 517-522, 2010
- 7) Straus, S. E., Glasziou, P., Richardson, W. S. : Evidence-Based Medicine : How to Practice and Teach It, 4th ed. Churchill Livingstone, New York, 2010
- 8) 季膳味和 : 製薬会社様向け懐石折詰. 2015 (<http://www.mi-wa.jp/shopbrand/002/Y/>)

How to Use Presentations and Leaflets from Pharmaceutical Companies

Eishu NANGO

Department of General Medicine, Tokyo Kita Medical Center

Presentations and leaflets from pharmaceutical companies are still a major source of information for physicians in Japan. Most physicians trust them and base their clinical practice on them. Such products from pharmaceutical companies are just advertising, because they are profit-making enterprises. Gifts from pharmaceutical companies to health care providers introduce bias when prescribing medicine. Thus, it is important that health care providers who receive this information from pharmaceutical companies, interpret it correctly. There are several methods for information supplements used by pharmaceutical companies. The range of the vertical axis on a survival curve may not be the full range, and differences between treatment groups are expanded in graphs. Sometimes the shape of the survival curve is artificial. The treatment effects should be interpreted based on various indicators such as raw incidence, relative risk or the number needed to treat. A composite endpoint is often used in mega-studies because each individual outcome which comprises the composite endpoint has a small event rate that is not enough to reach statistical significance, whether outcomes are important for patients or not. Evidence-based medicine is a formulated method of clinical reasoning from evidence used to make decisions. We should consider not only the evidence, but also a patient's clinical state and circumstances, a patient's preferences and actions, and the clinical expertise of the health care providers. Although pharmaceutical companies seduce health care providers, they have to recognize the true magnitude of the effects of their products and recommend their use for patients carefully.

< Author's abstract >

< **Keywords** : conflict of interest, pharmaceutical company, professionalism,
evidence-based medicine >
