

2005年5月20日

アベンティス ファーマ株式会社

代表取締役社長 ジェームズ・ミッチャム 殿

「アラバ要望回答書」に対する意見書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0004 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4階

TEL 03-3350-0607

FAX 03-5363-7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

意見要旨

貴社の「アラバ要望回答書」は科学的根拠を欠き、しかも本剤の投与後の間質性肺炎発症・死亡例が続いていることを考えますと、本剤の一般臨床使用の一時停止等が必要です。

1 これまでのいきさつ

当会議は、2004年8月3日、貴社及び厚生労働省に対し、「アラバ（レフルノミド）の一般臨床使用の停止と安全性にかかわる情報の全面公開を求める要望書」を送り、以下の3点を求めました。

1. アラバの一般臨床使用を一時停止し、本剤の使用を厳密に管理された臨床試験に限定すること
2. 死亡例が報告された以降の安全性に関わる情報を直ちに整理し、全面的に情報公開すること
3. 本剤の治療上の位置づけの明確化のため、重症例での標準薬剤であるメトトレキサート（MTX）が無効ないし使用不能な症例での第2選択剤としての本剤の安全性、有効性についてデータを整理して示すこと、データ不足の際には臨床試験を行い明らかにすること

その理由の要点は次の通りです。

《有効性》 本剤は有効性において標準薬剤メトトレキサート（MTX）に勝るものではありません。

《安全性》 間質性肺炎（IP）が 1 %を超える頻度で認められ、死亡例も出ています。

アラバの承認に際しては、既に欧米で重篤な肝障害などが問題になっており、また動物での毒性試験で安全域が担保されず、臨床試験でも毒性試験で認められた所見と同様の所見が認められ、やはり安全域担保がないことなどから、添付文書に多数の警告を記載し、さらに市販後の全例調査体制をとるなどいわば「万全」の状態をひいて販売が開始されましたが、間質性肺炎が高率に発生し、死亡に至る例が多く見られました。

《本剤の位置づけ》 ・ から、本剤は第 1 選択薬ではありません。第 2 選択薬としてもエビデンスが不足しています。

《患者の不利益》 関節リウマチ（RA）の治療剤 DMARDs（疾患修飾性抗リウマチ薬）は、標準薬剤のメトトレキサート（MTX）をはじめ複数の薬剤がありますので、本剤の使用を一時停止しても患者に不利益はありません。

これに対し、貴社は 2004 年 11 月 26 日付「アラバ要望回答書」で、次の通り述べました。

については認めました。

については、間質性肺炎（IP）が 1 %を超える頻度で認められることについては言及せず、その発現比率が減少していると述べました。また、安全域が十分担保されていないことは「本剤は安全ではない」ということを意味しない、と主張しました。

については、標準治療薬 = 第 1 選択薬ではなく、本剤は疾患の活動性によっては第 1 選択薬である、と主張しました。

については、「現在の DMARDs による RA 治療は^マ今だ十分とは言えず、新たな薬剤が開発され薬物治療の幅が広がることが常に求められています」と述べました。

そして、貴社は、「条件に合致する施設のみで厳密な管理下においてのみ本剤は使用されています」等と述べ、当会議の要望に応えませんでした。

以下、貴社の主張にそって、当会議の意見を述べます。

2 アラバ投与後の間質性肺炎発症・死亡状況

貴社は、当会議への回答書で、「累積の投与患者数と累積間質性肺炎発現症例数をみると、その比率が減少している」と述べました。

しかし、まず、これまで間質性肺炎の発現率が1%を超えていること自体が問題です。

さらに、累積間質性肺炎発現症例数/累積投与患者数は、正確な間質性肺炎発現率を示すものではありません。服用から間質性肺炎発現までには数ヵ月以上かかる例が多いことを考慮すれば、最近服用開始された症例では、まだ間質性肺炎が発現していなくても当然で、正確な発現率は、累積投与患者数と投与開始後月別累積間質性肺炎発現例数を見ないとわかりません。

アラバの危険性が指摘され、特徴的なCT画像を有する例を含めて中止した例があると思われること、危険性が指摘された初回負荷(1日100mgを3日間)の使用を控える傾向がでたことなどが、一見、間質性肺炎(IP)発現症例数、発症率の減少につながっていると考えられます。

そして、20人に1人は消失半減期が2ヵ月にも及ぶと考えられることから、血中濃度が確実に定常状態になるのは10ヵ月~1年以上にもおよぶ可能性があります。したがって、1日用量が変わらない限り、そのような患者を確実に検出して用量を調整する手段がとれない限り、いずれは発現症例数、発症率が増加するものと考えられます。

実際、2004年8月までに開始された投与症例数当たりでの発現率は、2004年9月時点では1.35%(53/3919)だったのが、7ヵ月後の2005年4月4日現在では1.74%(68/3919)と増加しております。

2005年4月4日現在の全登録患者数が5320例で間質性肺炎(IP)発症が73例(そのうち死亡25例)確認されており、2004年9月から2005年4月までの7ヵ月で新たな発症が22例(そのうち死亡例2例)加わっています。

また、2004年9月までに登録された4706例では間質性肺炎(IP)は52例(1.1%)にみられ、そのうち23例(44.2%)が死亡し、間質性肺炎(IP)の発症率そのものはMTXと変わらないが、MTX誘発間質性肺炎(IP)の致命率はたかだか15%前後とされ、しかもMTXの場合には早期発見・早期治療で治癒が可能である点で決定的な違いがあると指摘されています(宮坂信之:医学のあゆみ213(4),288,2005参照)。

3 安全域が十分担保されていないこと

貴社は、安全域について、次の通り回答しました。

「御指摘の通り、本剤の審査報告書には『本薬の安全域が十分担保されていないと考えられる』と記載されていますが、このことは、以下に述べることから本剤が安全ではないということの意味しているものではありません。

単純に血中濃度を比較した場合、サルを除く動物種では、臨床試験における至適量時の血中濃度の方が毒性試験の無毒性量時の血中濃度を上回ることから、結果的に、動物試験の成績からヒトにおける臨床用量を推定することは困難でした。動物における毒性がヒトよりも低い血中濃度で発現する理由の一つとして、本剤の作用機序である DHODH 活性阻害については動物種により差異があり、ヒトと動物では活性阻害を発現する血中濃度が異なることが考えられました。(中略)すなわち、本剤の特質により、動物試験の成績からヒトにおける臨床用量(安全域)の推定は困難でした。このような理由から、動物でおきた副作用を念頭において、本剤は低用量から臨床試験が進められ、臨床試験でみられた主な副作用は動物実験から類推可能な副作用がほとんどであることが確かめられました。」

しかし、貴社のこの回答は、むしろ、本剤の安全域の推定が困難であり、安全域が十分担保されていないことを積極的に示すものに他なりません。承認された用法用量が不適切なため、また、半減期が極めて長いという本剤の基本的な特性のために重篤な害を発生させているという疑いは払拭されません。

貴社ホームページによると、アラバ使用成績調査で 3242 名(間質性肺炎発症 50 例)の患者における間質性肺炎副作用の患者背景についての検定が示されており、性別(男性に多い)、年齢(高齢者に多い)、既往歴・合併症(呼吸器疾患など)、喫煙歴、投与開始以前直近のアルブミン値、本剤 Loading dose (初回負荷量)投与の実施が有意な因子として挙げられました。低体重も $p=0.0691$ と低値であり、やはり血中濃度、体重当たりの投与量が問題であることが示唆されます。

なお、第 19 回日本臨床リウマチ学会ワークショップでも、本剤について「用法用量の再検討が必要ではないか」との指摘があったのをはじめとして、「レフルノミドの投与量が日本人にとっては多い」「至適投与量の検討は十分であると言えず、今後も検討される必要がある」などの指摘が相次いでいます。

4 第1選択剤について

貴社は、「日本のガイドラインでも本剤は MTX(メトトレキサート)と同様に「推奨 A の薬剤(行うよう強く勧められる薬剤)」とされています」「本剤は MTX の無効例に使用されるのみではなく、疾患の活動性によっては第一選択の DMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬)として使用されるべき薬剤と考えます」と回答しました。

しかし、本剤を第1選択の DMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬)として使用されるべきとする科学的根拠は示されていません。

日本のガイドラインでは、「本剤は MTX の効果が不十分か副作用で使用できない比較的重度の症例が適応と考えられる」としております。重症例では、これまでに確立された治療(MTX)を第1選択とするのが当然であり、合併症や副作用で使用が難しい場合にのみ別の選択肢が用いられます。使用経験が豊富で多くのデータがあり欧米で第1選択剤として用いられる MTX と同様に本剤を使用するのは、安全性の観点から適切ではありません。

5 患者の利益

当会議が、標準薬剤のメトトレキサート(MTX)等複数の薬剤があるので本剤の使用を一時停止しても患者に不利益はないと述べたのに対し、貴社は「現在の DMARDs による RA 治療は^マ今だ十分とは言えず、新たな薬剤が開発され薬物治療の幅が広がるのが常に求められています」と述べ、反論しました。

しかし、薬物治療の幅についての一般論は、使用経験が豊富な他剤があるときに、死亡例がでている薬剤の一時使用停止を否定する根拠になりません。

6 一般臨床使用の現状について

貴社は、「条件に合致する施設のみで厳密な管理下においてのみ本剤は使用されています」「すべての医師が本剤を使用できる状況ではありません」と述べています。

しかし、もちろん上記の形態での使用も「一般臨床使用」にあたります。厳密な管理下の臨床使用と、厳密に管理された臨床試験では、その意味が全く異なります。

実際に上記の形態での一般臨床使用の中で間質性肺炎を発症し死亡している例がおこっているのですから、本剤の一般臨床使用を一時停止し、厳密に管

理された臨床試験に限定することが必要です。

7 安全性に関わる情報の全面公開

貴社は、「本剤の安全性情報をインターネットを通じて、医療従事者及び患者に、また MR を通じて本剤の市販後調査に参加頂いている全ての医療従事者に公開しています」と述べました。

しかし、当会議が求めているのは、間質性肺炎（IP）との関連、血中濃度との関連等検討のための安全性に関わる情報であり、そのようなことについて、貴社は開示していません。

なお、間質性肺炎（IP）合併症例を経験した全国のリウマチ専門医は、これまでの間質性肺炎（IP）発生例および致死例のデータ開示を求めるとともに、症例検討会あるいは臨床病理検討会（CPC）の開催を貴社に要望しましたが、貴社は、主治医の開示許可が得られないという理由により、その要望は受け入れませんでした。他方で、日本で経験された間質性肺炎（IP）合併 23 例に関する臨床研究の成果を（主治医の了解なしに）アメリカリウマチ学会（ACR）で発表しました。

そのアメリカリウマチ学会での報告を含めても、貴社が公開している情報は依然として部分的であり、情報の全面公開が必要です。

8 結論

以上の通り貴社の要望回答は科学的根拠を欠き、しかも本剤の投与後の間質性肺炎発症・死亡例が続いていることを考えますと、当会議の要望通り、本剤の一般臨床使用の一時停止等が必要です。

以 上