

2009（平成21）年7月1日

厚生労働大臣 舩添要一 殿
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森和彦 殿
ワイス株式会社代表取締役 マイケル・ゲトラー 殿
一般社団法人日本リウマチ学会理事長 宮坂信之 殿

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒162-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階

電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080

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

URL : [//www.yakugai.gr.jp](http://www.yakugai.gr.jp)

エンブレル（エタネルセプト）に関する要望書

要望の趣旨

- 1 ワイス株式会社は、エンブレル（一般名「エタネルセプト」）につき、2005（平成17）年1月19日付承認条件第2項が定める「10mg及び25mg投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験」を早期に完了させ、同試験完了後速やかに検討するとともに、検討結果を公開すること。
- 2 厚生労働省は、本要望第1項の試験結果の検討によりエンブレル25mg製剤の有効性及び安全性が確認されるまでの間、10mg製剤を承認し、現在承認されている25mg製剤は10mg製剤の効果が不十分な場合に限って例外的に使用を認めるよう用法を改め、これを周知徹底すること。
- 3 日本リウマチ学会（抗リウマチ薬市販後調査特別委員会）は、ワイス株式会社が実施した全数調査の結果を再検討し、その結果を公開すること。

要望の理由

1 はじめに - エンブレルの概要と問題点 -

(1) エンブレルの概要

エンブレル(「エタネルセプト」。製造：ワイス株式会社。販売：武田薬品工業株式会社。以下「エンブレル」という。)は、2005(平成17)年1月19日、「関節リウマチ(既存療法で効果不十分な場合に限る)」を効能・効果とし、下記4つの条件が付されたうえで承認された抗TNF- α 阻害薬(リウマチ性関節炎の部位の多くに存在するTNF- α に結合することでTNF- α が関節の細胞に作用して組織破壊を起こすことを阻害する)である。なお、添付文書では、エンブレルの用法・用量として、「10mg~25mgを1日1回、週に2回、皮下注射する」と記載されている。

4つの承認条件

1. 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。
2. 本剤10mg及び25mg投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
3. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。
4. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

(2) 問題点

当会議は、医療品・治療研究会(TIP)及び医薬ビジランス研究所に対し、エンブレルの有効性と安全性に関する調査を委託した。

同委託に基づき作成された「エタネルセプトの有効性と安全性に関する調査研究報告書」(添付資料)によれば、エンブレルはその有効性と安全性に関し大きな問題点を抱えていることが明らかとなった。また、この過程で、日本での承認条件に関連した問題点も判明した。

その問題点とは、エンブレル25mg製剤と同10mg製剤との間で効果に大差はない一方、害作用は25mg製剤の方が10mg製剤と比較して有意に大きいと考えられること、承認条件で求められている10mg製剤と25mg製剤との比較試験の結果がまだ出ていない状態で25mg製剤のみが承認され使用されていること、承認条件の一つである全数調査の信頼性に疑問が残ること、承認条件の審議経過が杜撰であること等であり、これを踏まえ本要望に至った次第である。以下、各項目について詳述する。

2 問題点 - エンブレル 10 mg製剤と 25 mg製剤の効用と害作用 -

(1) 検討の視点 - 害 / 益比の観点から -

ある治療に正当性が認められるためには、治療による利益がこれによる害を上回らなければならないことは治療における一般原則として承認されている。

関節リウマチでは、重症例ほど TNF- が高発現しているため、TNF- 阻害剤により得られる利益は疾患の重症度が増すほど大きいと考えられる。しかし、感染の機会や発癌の可能性は重症度には左右されないため、TNF- の阻害による害は関節リウマチの重症度によらず一定と推察される。このため、重症例では治療により得られる利益が害を上回り得るが、患者の重症度が低下するにしたがってそのバランスは逆転し、治療による害が利益を上回ると考えられる。

現在、日本ではエンブレル 25 mg製剤のみ承認されているが、果たして 25 mg製剤は上述した治療の一般原則に適う薬剤か。この点について、エンブレル 10 mg製剤と同 25 mg製剤の効果と害作用とを比較して、検討することとする。

(2) 10 mgと 25 mgとの間に効果（治療による利益）の差はないこと

日本で実施されたエンブレルの有効性に関するブリッジング試験¹²において、3 か月間の 2 用量群間比較試験が行われたが、同試験の結果、エンブレル 10mg 群と同 25mg 群との間に、用量 - 反応関係及び濃度 - 反応関係のいずれも認められなかった。

10 mg製剤と 25 mg製剤の効力にほとんどの差がないことは、エンブレルの作用機序からしても説明可能である。すなわち、TNF が生体にとって本来必要な以上に過剰に存在するために関節の炎症が増悪しているリウマチ患者にとっては、過剰に存在する TNF を解消するために必要な量のエンブレルがあれば足りる。上記ブリッジング試験の実験結果は、多くのリウマチ患者にとって、エンブレルの必要量が 25 mg製剤ではなく、10 mg製剤で十分であることを意味している。

(3) エンブレルの害作用

ア TNF- 阻害剤の一般的な害作用

エンブレルと同様の TNF- 阻害剤（インフリキシマブ〔販売名：レミケード〕およびアダリムマブ〔販売名：ヒュミラ〕）を用いたランダム化比較試験³（RCT）結果のメタ解析⁴によれば、悪性腫瘍及び感染症について確実にこれらを増加させることが報告

¹ 海外での臨床試験を活用し、国内での重複試験を避け、よい治療薬を早期に承認取得することを目的としている。海外での臨床試験の成績が、日本人の患者でも再現されることを確認するために実施される試験。

² エタネルセプト承認申請概要

<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g050102/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8>

³ 治験及び臨床試験等において、データの偏り（バイアス）を軽減するため、被験者を無作為（ランダム）に処置群（治験薬群）と比較対照群（治療薬群、プラセボ群など）に割り付けて実施し、評価を行う試験。

⁴ 過去に独立して行われた複数の臨床研究のデータを収集・統合し、統計的方法を用いて解析した系統的総説。

されている⁵。

イ エンブレルの害作用

エンブレルでは上記アのようなメタ解析は実施されていない。しかし、エンブレルに関する最新の総合解析⁶では、全ての有害事象で 1.92、重篤な有害事象は 3.12、感染イベント（静注抗生物質を要する場合）1.69、医学的に重要なイベント（その他の感染イベント）2.43 であり、これらのイベントではすべて $p < 0.0001$ で有意であった。

また、敗血症性ショックにおける死亡が用量依存的に増加すること（感染リスクが高いほど感染悪化による害が大きくなる）が報告されている。特に、後述するように感染症など重篤な反応が 10mg 群やプラセボ群に比して 25mg 以上群で有意に高い点は重要であり、インフリキシマブやアダリムマブなど抗 TNF- 抗体による悪性腫瘍発症が有意であったとの結果を考慮すれば、エンブレルでも悪性腫瘍増加の危険は十分考慮すべきである。

ウ 10 mg 製剤と 25 mg 製剤とで副作用（害）の大きさが異なること

敗血症性ショックに対する治療を目的としてエンブレル 3 用量とプラセボ群とを比較したランダム化比較試験が実施され、4 週間後の死亡割合（%）が比較されている⁷。このランダム化比較試験では、用量と死亡割合（%）の間には有意な用量 - 反応関係が認められた。すなわち、感染リスクが高いリウマチ患者に対して用量依存的に感染悪化による害が大きくなるということが明らかとなったのである。

(4) 害/益比の観点からみたあるべき投与量

以上のように、必要量を超えたエンブレルは、効果を増さないだけでなく、感染や腫瘍免疫に必要な TNF- まで抑制してしまうため、感染症や悪性腫瘍発症など重篤な害作用を生じることになる。

また、エンブレル 10 mg 製剤と同 25 mg 製剤との間で効果に差はほとんどなく、リウマチ患者の TNF- 過剰状態の解消に必要なエンブレルは、多くの人では 1 回 10 mg で十分であると考えられる。すなわち、過剰なエンブレルは、効果が増すことなく害のみを生じることになる。

有効必要最小限の原則から考えると、現在日本で承認されている 25 mg 製剤は多くのリウマチ患者にとって過量であり、10 mg 製剤で必要かつ十分というべきである。

3 問題点 - 承認条件が求める比較試験が未了であること -

(1) 前述（1(1)）したように、エンブレルに関しては、「10mg 製剤及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認する」との目的の下、「適切な対照群をおいた長

⁵ ([Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al.](#) Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: JAMA. 2006;295:2275-85.)

⁶ ([Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH et al.](#) Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 379-84.)

⁷ [Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM et al.](#) Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1996;334: 1697-702.

期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること」という承認条件が付され、現在25mg製剤のみが流通・使用されている。そして、同試験はまだ完了していないため、25mg製剤の10mg製剤と比較した場合の有効性及び安全性については十分な検証がなされていない。

- (2) しかし、第2で指摘したように、25mg製剤と10mg製剤の間で有効性に大差はない一方、害作用は25mg製剤の方が大きいと考えられる。このような現状にあって、25mg製剤のみを流通・使用させることは、関節リウマチ患者の生命身体の安全に対する重大な悪影響を及ぼす可能性がある。
- (3) したがって、少なくとも上記比較試験により25mg製剤の有効性と安全性が確認されるまでの間は、10mg製剤を承認した上で、より害作用が少ないと考えられる10mg製剤の使用を原則としつつ、10mg製剤の効果がない或いは乏しいと思われる患者に対してのみ25mg製剤を与薬するよう方法を改めるとともに、これを医療関係者に対して周知徹底すべきである。
- (4) また、上記比較試験については、これをできるだけ早期に完了させ、25mg製剤の有効性及び安全性を早急に検討し、結果を公表すべきである。

4 問題点 - 全数調査 -

(1) 全数調査の概要

エンブレルの承認条件の内、第1項の製造販売後全例調査（以下「全数調査」という。）はワイス株式会社が実施した。

同調査の実施に当たっては、第三者的見地から助言をなすため、厚生労働省の要請に基づき日本ウマチ学会抗リウマチ薬市販後調査特別委員会（PMS委員会）が設置されている（これに関し、日本リウマチ学会とワイス株式会社との間で、2005（平成17）年4月20日「エンブレル安全性評価に関する医学専門家委嘱契約」が締結されている）⁸。

全数調査の結果概要は以下のとおりである⁹。

期間：2005年3月30日～2007年4月27日

症例数：13,894例

評価： 全症例数13,894例のうち、有害事象は全体で4,336例（31.2%）、重篤事象857例（6.17%）、死亡例数76例（0.55%）、副作用は全体で3,714例（26.7%）、重篤事象636例（4.58%）、死亡例数58例（0.42%）。

メトトレキサート（販売名：リウマトレックス）併用例ではGood response。有害事象・副作用の発現率は中間報告以降いずれも減少していた。

⁸ 日本リウマチ学会ホームページ

「毎日新聞及び週刊新潮の各記事に関する緊急コメント」（2008年12月4日付）

⁹ ワイス株式会社・武田薬品工業株式会社，エンブレル適正使用情報，速報版（日付不明）

—全数調査最終報告抜粋—http://www2.enbrel.jp/member/download/info_extra.pdf

本人の一般における死亡率と比較した SMR¹⁰値は 1.46 で、関節リウマチ患者の死亡リスクは一般人の 1.5 倍から 2 倍と報告されていることを考慮すると死亡リスクが高まっているとは考えがたい。

(2) 全数調査結果の問題点

しかし、全数調査の結果には以下のように多数の疑問点がある。

ア 「SMR1.46 は通常の関節リウマチの死亡率並み」との報告について

SMR1.46 は一般人口患者との比較であるが、この場合、エンブレル使用対象とならなかった癌や脳卒中を合併した関節リウマチ患者をはじめ、死期の迫った末期の関節リウマチ患者もすべて含んだ集団と比較しなければならない。

しかし、全数調査の対象となった関節リウマチ患者の癌合併率は 0.24% (7,091 人中 17 人) である。しかしこれは 2005 (平成 17) 年の患者調査を参考に算出した癌患者 (142 万人) の割合が 1.4% であることと比較すると 5~6 分の 1 程度にすぎない。また、一般人口では癌患者とほぼ同数の 137 万人である脳血管疾患を有する患者の割合が全数調査では表示されていない。同様に、一般人口では死亡間際の重症患者・末期患者もすべて含んだ人口であるが、全数調査の対象患者には状態の悪い患者が含まれていないと考えられる。

したがって、「SMR1.46 は通常の関節リウマチの死亡率並み」と評価することには問題がある。

中間報告以降の SMR は 1.78~2.01 と推定される

中間報告では SMR1.30 と報告されていたが、最終報告では SMR1.46 と上昇している。これは、中間報告以降の SMR は 1.46 より高かったことを意味している。

単純死亡率でみると、中間報告以降の死亡率は、中間報告 1.55 倍であったので、SMR を中間報告の SMR1.30 倍の 1.55 倍とすると 2.01 となる。しかし、同様に全体の SMR との倍率 1.22 で推定すると 1.78 となる。したがって、中間以降の SMR は 1.78 と 2.01 の間にあると考えられ、中間報告時 (SMR1.30) に比較して著しく高いと推定される。

死亡症例と報告された以外にも死亡者があり得る

全数調査の最終報告では、死亡者例数について、「観察期間内に有害事象・副作用が発現し、転帰が死亡の症例」と注記されている。

同記載を前提とすると、観察期間内に有害事象・副作用が発現したとは認められないうが、死亡した症例が存在する余地がある。すなわち、本来有害事象とされるべき症例が除外されている可能性がある。

イ 「中間報告以降に有害事象・副作用は少なくなった」との報告について

アで指摘したように、死亡率に関する報告の信用性に大きな問題があると考えられることから、重篤な有害事象や重篤な害反応 (副作用) 等の発現頻度が中間報告以降に少なくなったという評価もそのまま受け取ることはできない。

¹⁰ SMR (standardized mortality ratio) = 標準化死亡比。ある基準となる集団の死亡率を 100 とし、比較する対象の死亡率がどの程度の大きさであるかを示したもので、集団間や疾病間の比較をする際に用いられる。

むしろ、中間報告時と中間報告以降の患者背景を比較すると、メトトレキサートの併用群では害反応の発現率が高値（52.7% 59.2%）となっていたことを考慮すると、死亡率の増加にこのことが影響した可能性が考え得る。

また、最終報告では、メトトレキサート併用群ではメトトレキサート非併用群に比較して、Good response の割合が高かったとしているが、この点に関しても、メトトレキサート併用群の増加は死亡率増加の原因である可能性があり得る。

したがって、これら点について慎重な考察が必要であるが、全数調査においてこの観点からの検討が加えられた形跡は認められない。

ウ 利益相反問題

前記のように、全数調査にはワイス株式会社から委嘱を受けた日本リウマチ学会が特別調査委員会を組織して助言している。

両者の契約第 8 条では、ワイス（株）が当学会に対し「会場費」、「交通費」、「宿泊費」を支払う旨明記されており、実際に、同委員会に対して交通費と日当等を日本リウマチ学会が立て替え、同額をワイス株式会社が学会の口座に振り込むかたちで約 2 年間にわたり約 253 万円が支払われている（この点に関し、2007（平成 19）年アメリカ合衆国ボストン市で開催されたアメリカリウマチ学会年次学術集会において、PMS 委員会が作成し発表した抄録について、アメリカリウマチ学会の 1 会員から利益相反の疑義が提起され、アメリカリウマチ学会から日本リウマチ学会宛に問い合わせがなされたという経緯がある）。

以上の関係に鑑みれば、全数調査にはバイアスががかかっている可能性もあるため、その評価に当たってはより慎重な態度で臨む必要がある。

5 問題点 - 全数調査の実施結果に関する審議過程 -

- (1) 2007（平成 19）年 4 月 27 日、薬事・食品衛生審議会、医薬品第一部会において、エンブレルの全数調査の解除についての審議が行われた¹¹。

同審議では、「副作用の発現状況や頻度については国内の臨床試験と大きな違いが見られなかったとされています。」等と調査結果の内容を額面通り受け取り、特段の議論を経ることもなく、「本剤（注：エンブレル）の安全性及び有効性について現時点で特に大きな問題はないと判断し、承認条件(1)の内容について確認できたものとしています。」として、承認条件（全数調査の実施）が解除された。

- (2) しかし、前記 2 で指摘したように、エンブレルの害作用には看過できない点があることに加え、4 で指摘したように、全数調査にもその信用性に大きな疑問がある。特に、上記審議よりも前の時点において、PMS 委員会が、全例調査の対象者 7,091 例（中間報告）中の総死亡例 33 名の内、エンブレルとの因果関係を否定できない死亡症例が 21 例あることを確認していたことをも考慮すれば、エンブレルに関しては、その有効性と安全性、とりわけ死亡の影響について、より慎重な審議が求められていたというべきである。

¹¹ 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 平成 19 年 4 月 27 日議事録「全例調査（4 つの承認条件のうちの 1 つ）実施結果に関する審議内容」

(3) しかしながら、上記審議では、エンブレルの効果及び全数調査結果について杜撰な審議しかなされず、ことに死亡例について全く議論されないまま、全数調査が解除されたことは大きな問題であると指摘せざるを得ない(このことは、その後の2007(平成19)年12月6日、PMDAによって、エンブレルとの因果関係が否定できないと主治医によって報告された死亡例79名のうち、60例をPMDAの専門委員が検討した結果、「本剤の使用と因果関係がありと判断された数が16名である」と公式報告がなされたことからしても看過することができない)。

6 まとめ

(1) エンブレルの投与量について

エンブレル25mgと10mgとでは、その効用にほぼ差がない一方、害作用は25mgが有意に大きい。医薬品の大原則である害/益比の観点からすれば、現在の25mg製剤は多くの人には過量であり、10mg製剤ないしは5mg製剤で必要にして十分である。

(2) 10mg製剤の承認と原則使用について

承認条件が求める10mg製剤と25mg製剤の比較検討試験が未了の現時点においては、25mg製剤の有効性及び安全性が十分に確保されているとはいえない。

したがって、同試験により25mg製剤の有効性と安全性が確認されるまでは、10mg製剤を承認した上で、害作用が少ないと考えられる10mg製剤の使用を原則としつつ、10mg製剤の効果が無い或いは乏しいと思われる患者に対してのみ25mg製剤を使用するよう方法を改めるとともに、これを医療関係者に対して周知徹底すべきである。

併せて、上記試験の早期完了と慎重かつ速やかな検討、そして検討結果の公表が求められる。

(3) 全数調査の再検討の必要性

全数調査における死亡率の評価及び有害事象・副作用の発現率に関する報告には、その信用性に大きな疑問がある。

そして、このような問題点を検討することなくなされた承認条件解除の審議もまた極めて不十分なものと言わざるを得ない。

したがって、本要望書で指摘した観点を踏まえ、全数調査を再検討し、その結果を公開すべきである。

以上

添付資料

エタネルセプトの有効性と安全性に関する調査研究報告書(医薬品・治療研究会、医薬ビジランス研究所)(2009.3.2)