

平成 21 年 10 月 9 日

一般社団法人日本リウマチ学会
理事長 宮坂信之

「エンブレル（エタネルセプト）に関する要望書」に対する 日本リウマチ学会の学術的見解

日本リウマチ学会は薬害オンブズパーソン会議より平成 21 年 7 月 1 日付で、厚生労働大臣、厚生労働省医薬食品局安全対策課、ワイス株式会社ならびに当学会の「エンブレル（エタネルセプト）に関する要望書」(<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/090701enbureruyoubousho.pdf>) を受け取っています。同要望書中にある当学会は社会に対する説明責任を果たすために、当学会ホームページ(<http://www.ryumachi-jp.com/>)において学術的見解を公表します。

なお、同要望書が指摘している「日本リウマチ学会抗リウマチ薬市販後調査特別委員会」(通称 PMS 委員会)とは、厚生労働省の要請に基づき日本リウマチ学会内部に設立された特別委員会であり、エタネルセプト販売後にワイス社がなした市販後全例調査(PMS)を、第三者的見地から妥当性や問題点に関して、必要な助言を行う役割を担っておりました。

「エンブレル（エタネルセプト）に関する要望書」の当学会に対する要望の趣旨

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

当学会は、ワイス株式会社が実施した全数調査の結果の再検討を行いません。その理由は、次頁以下に示す要望書記載内容（網掛け部分）について、明らかな学術的見解の相違が存在するためです。そこで、以下に当学会の見解を個別に示します。

p3, 2(1)検討の視点-害/益比の観点から：「しかし、感染の機会や発がんの可能性は重症度には左右されないため、TNF- α 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」

関節リウマチ患者では、さまざまな感染症リスクが健常人よりも高いことが知られています(図1)。感染症のリスク因子については多くの研究がありますが、疫学的なレベルが高く、信頼性の高い報告として、メイヨークリニックからの報告を図2に引用いたしました。関節外症状、身体機能の悪化は有意な独立したリスク因子であり、関節外症状は関節リウマチの重症度と共に頻度が増し、身体機能は関節リウマチの重症度と共に悪化します。したがって、**感染の機会は重症度には左右されない**という指摘は誤りです。

RAでリスクが上昇する
[入院を要する感染症]

図1

感染症	発現率	リスク比	95%信頼区間
敗血症	0.78	1.50	1.10 – 2.08
感染性関節炎	0.35	21.7	7.37 – 257.6
骨髄炎	0.17	10.63	3.39 – 126.8
肺炎	3.10	1.84	1.55 – 2.18
下気道感染症	1.15	1.59	1.22 – 2.08
皮膚・軟部組織	2.37	2.76	2.22 – 3.47
全感染症	9.57	1.88	1.71 – 2.07

腎盂腎炎、胃腸炎、腹腔内感染には有意差なし
発現率は、/100人・年で示した

A&R 2002;46:2287-93

2009/7/12

RAにおける感染の予測因子

図2

因子	ハザード比	95%信頼区間	p値
年齢(10歳毎)	1.30	1.16-1.46	<0.001
慢性肺疾患	2.05	1.53 – 2.74	<0.001
白血球減少	1.92	1.37 – 2.67	<0.001
器質性脳疾患	1.71	1.17 – 2.50	0.006
アルコール依存症	1.85	1.25 – 2.74	0.002
関節外症状*	2.38	1.58 – 3.60	<0.001
身体機能	1.35	1.08 – 1.68	0.008
ステロイド薬	1.56	1.20 – 2.04	0.001

* Felty, SS, RAに伴う肺病変、血管炎を含む

A&R 2002;46:2294-2300

2009/7/12

p3, 2(1)検討の視点-害/益比の観点から：「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。」

前段でも指摘いたしましたように、軽～中等症の関節リウマチ患者では重症副作用発現リスクは低下します。一方、今回の PMS データで、高疾患活動性と中等度疾患活動性患者の治療効果を比較したところ、前者では DAS28 が 6.4 から 4.1 に、後者では 4.5 から 3.1 へと明らかに低下しております。このように治療による利益は軽～中等症例においても十分得られることから、そのバランスが逆転するということにはなりません。

これまでの関節リウマチの治療薬では、軽～中等症の患者であっても関節破壊を抑制したり機能障害を改善することはできませんでした。しかしエタネルセプトをはじめとする生物学的製剤は、関節破壊抑制や機能障害改善が可能であり、治療による「益」を従来の薬剤とは別の視点でとらえる必要があります。

p3, 2(2)10mg と 25mg の間に差はないこと：「エンブレル 10mg 群と 25mg の間に、用量-反応関係および濃度-反応関係のいずれも認められなかった」

関節リウマチに対する生物学的製剤の短期的(1年以内)な効果は、臨床症状の改善とともに関節破壊進行抑制という観点からも検討されるべきであることは、国際的なコンセンサスとなっています。引用されたエタネルセプト(ETN)の国内試験では3か月以内の臨床症状改善について検討し、ACR20, 50, 70 反応率に両群間で有意差がなかったと報告されておりますが、関節破壊進行抑制作用についてはこの試験では検討されておられません。

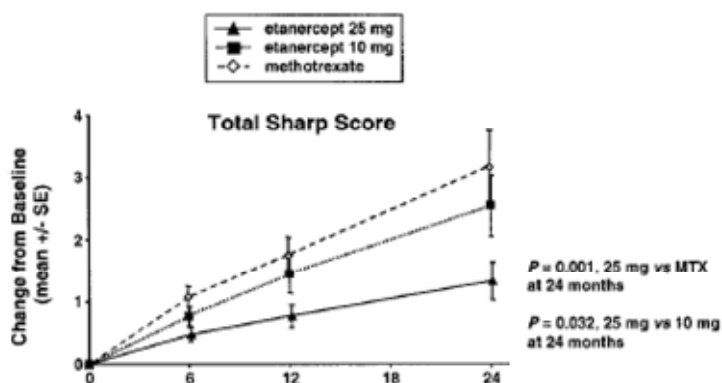
本薬剤では米国での第3相試験(ERA 試験)において長期の試験(6か月から24か月)が実施され、3か月よりも6か月でより優れた臨床効果が認められるとともに、6-24か月において10mgよりも25mgのほうに有意に高い臨床効果がみられています。さらに、2年後に身体機能が有意に改善(HAQ=or>0.5)した患者の割合は10mgよりも25mgで有意に高値でした。国内試験は3か月までの短期間のデータであり、上記のERA試験のデータを考慮すれば、3か月までのデータのみで10mgと25mgの臨床効果が同一であるとする結論は科学的に妥当とは言えません。実際に、国内試験の長期投与試験(全例が25mg x 2回投与)では3か月後よりも1年後でさらに優れた臨床効果が認められています。

前述いたしましたように、「臨床効果」のみならず「関節破壊進行抑制効果」も、今日の関節リウマチの治療では、大切な論点と考えます。実際、米国での第3相試験(ERA試験)で、MTX+

プラセボ、エタネルセプト 10mg x 2/週、エタネルセプト 25mg x 2/週が比較され、エタネルセプト 25mg x 2/週が関節破壊進行抑制効果において有意に優れていることが示されています (図3)。

図3

ERA試験における関節破壊進行抑制効果



2009/7/12

また、我が国の PMS データの解析から、25mg/週以下の投与量よりも 50mg/週のほうが、有意に EULAR response 率が改善するというエビデンスも得られています (図4 - 7)。この解析では図4に示す患者を PMS 全体から選択し、図4の 1-4 の項目を有効性の指標として検討しました。エタネルセプト投与量に基づき、患者を図5に示す A、B、C 群に分類し、A+B についても検討しました。各群の EULAR response 率を図6に示します。A または A+B 群に比較して C 群では Good response 率が増加、Non-response 率が低下し、統計学的に EULAR response 率全体に有意差があることが示されました。また、多変量解析により患者背景を調整後に A 群と C 群を比較すると、25mg x 2/週のエタネルセプト投与量は 25mg/週以下の投与量と比較して EULAR response 率を有意に改善する因子として抽出され、25mg x 2/週の有効性が、10mg x 2/週を含めた 25mg/週以下の投与量の有効性を上回ることが統計学的に示されています。

ETN投与量別の有効性比較

選択基準： 使用目的がRA 治療前後のDAS28 4/ESRがある 有効性評価項目： <ol style="list-style-type: none"> 1. EULAR response率 2. Good response率 3. Remission率 4. 上記1-3のETN投与量の調整済みオッズ比

2009/7/12

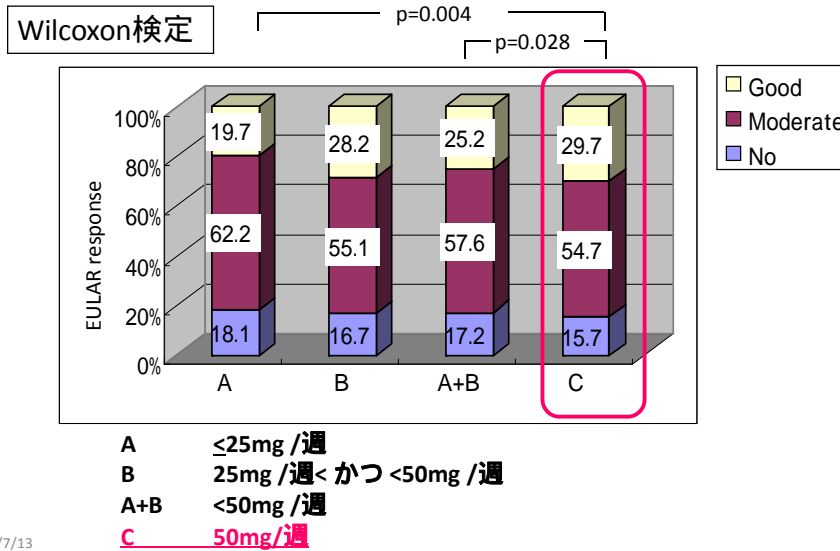
投与量の分布

投与量群	投与量	N	Total
A	<20mg/週	25	238
	20≤, <25mg/週	28	
	25mg/週	185	
B	25<, <50mg/週		425
A+B	<50mg/週		663
C	50mg/週		3224

2009/7/12

図6

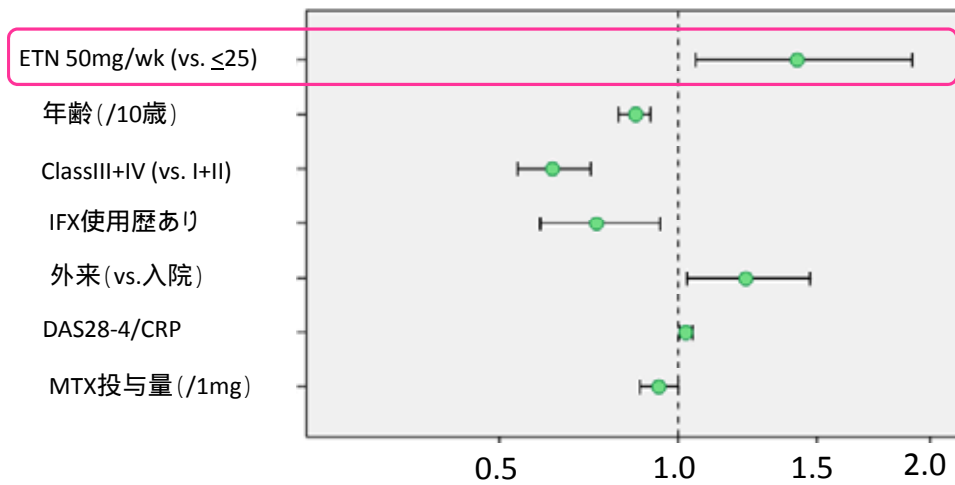
ETN投与量別のEULAR response率



2009/7/13

EULAR Response率をアウトカムとした ETN投与量の調整済みオッズ比

図7



比例オッズモデルを用いて、EULAR response率に及ぼすETN投与量の調整済みオッズ比を算出した。調整因子は、年齢・性別・Class・罹病期間・MTX使用歴・IFX使用歴・投与場所・腎障害合併・MTX以外のDMARD使用・MTX以外の免疫抑制薬使用・MTX投与量・投与前DAS28-4/CRPである。

2009/7/

p3, 2(3)ア TNF- α 阻害剤の一般的な害作用「RCTの結果のメタ解析によれば、悪性腫瘍およ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されている。」

TNF 阻害薬の悪性腫瘍発現におよぼす影響は、ここに引用された論文以外にも数多くの論文があり、そのほとんどの論文で、統計学的に有意な増加作用は認められてないと報告されております。Randomized controlled trial (RCT)のメタ解析は一般にはエビデンスレベルが高いと言われていますが、ここで引用されている論文は抗体製剤(インフリキシマブおよびアダリムマブ)の臨床試験結果のメタ解析であり、エタネルセプトの試験データは一切含まれておりません。さらに、使用された投与量は、特にインフリキシマブの場合は日本の認可量よりも多い投与量が含まれること、コントロール群の悪性腫瘍発現率が通常よりも低いことなどが、この論文の解析上の問題点として従来から指摘されています。

「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」の 24-25 ページには悪性腫瘍発現頻度に関する考察が記載されていますが、ここで述べられている頻度はいずれも 95%信頼区間が 1 をあきらかにまたいでおり、統計学的に増加していないと結論するべきデータです。

ごく最近 Ann Rheum Dis 2009;68;1177-1183 に、エタネルセプトの 9 本の RCT を用いたメタ解析が報告され、悪性腫瘍発現頻度には実薬群とプラセボ群間で有意差がないことも報告されています。

感染症と TNF 阻害薬の関連についても多くの疫学研究があります。それらによれば、新たに MTX または DMARD を開始した患者と、新たに TNF 阻害薬を開始した患者を比較した場合でも、重篤感染症リスクは増大しないと報告されています(図 8)。

調整済み重篤感染症RRの比較^{図 8}

著者	比較群	RR
Listing, 2005	new-D	ETN 2.16 (0.9-5.4) IFX 2.13 (0.8-5.5)
Schneeweiss 2007	new MTX	TNFi 1.0 (0.60-1.67)

new D=コホート登録時からDMARD開始
new MTX=コホート登録時からMTX開始
ETN=etanercept, IFX=infliximab
TNFi=TNF inhibitor
RR=relative risk

2009/7/13

一方、米国食品医薬品局(FDA)は平成 21 年 8 月 4 日に、TNF 阻害薬製造販売各社に対し、同薬剤による治療を受けた小児および青少年においてリンパ腫および他の悪性腫瘍のリスクが増加するとして、添付文書等の“BOXED WARNING”を更新することを指示しました。上記の更新に加えて、FDAはこれらの薬剤に関連する以下の処方情報も更新することを求めました。

- “Warnings”欄における、成人、青少年および小児での白血病報告例の情報を更新し、小児および青少年における悪性腫瘍の情報を追加すること。
- “Adverse Events”欄に、乾癬の新規発症例に関する情報を追加すること。

- 上記の新安全情報を“Medication Guide”欄に反映させること。

また、平成 21 年 8 月 25 日には、上記の警告の根拠となるデータに関する「質問と回答」を公表しています。これらの内容を見ると、頻度の計算に用いた分母は各製薬企業から提供された各薬剤の推定患者治療年数であり、適応症毎のデータは含まれていません。疫学上は、適応症毎に、TNF 阻害薬使用患者と TNF 阻害薬非使用患者との悪性腫瘍発現率を比較する必要があります。しかし、実際には全疾患の TNF 阻害薬使用患者をまとめて計算・評価し、一般人口と比較したリスクが示されています。小児特発性関節炎を例にとれば、TNF 阻害薬に暴露された患者の治療年数は不明であり、併用する MTX が悪性腫瘍発現に及ぼす影響も不明です。また、成人、青少年、小児で指摘された白血病のリスク増加についても、小児例 4 例、それ以外が 143 例であることは記載されていますが、上記と同様に適応症毎の治療年数データ、基礎治療などは評価されていません。したがって、RA 患者において、TNF 阻害薬使用患者と非使用患者間での白血病リスクの違いを科学的に評価することが出来ません。FDA のデータベースは自発報告例を基にしておりますので、元来、頻度を議論することは不可能であることを十分認識して評価することが重要です。このような問題点を解決するために、先に述べたような多くの疫学研究が行われ、そのほとんどで、少なくとも RA 患者においては生物学的製剤投与により悪性腫瘍発現率が増加しないという結論が得られています。

しかし、日本リウマチ学会としては FDA からの警告を無視することなく、この問題を科学的に解決すべく、学会として SECURE 研究を行っていることを付記いたします。

注：SECURE 研究の詳細は <http://www.ryumachi-jp.com/info/secure.html> をご参照ください。

p4, 2(3)イ エンブレルの害作用：「しかし、エンブレルに関する最新の総合解析では・・・」

ここで引用されている論文(ARD 2006;65:379-84)は、18 本の関節リウマチの臨床試験、2 本の乾癬性関節炎の臨床試験、2 本の強直性脊椎炎の臨床試験の安全性データを統合したデータベースを用いて、65 歳以上と未満の患者における安全性を比較した論文であり、要望書に記載されているデータはこの論文からの引用ではありません。

「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」の 23 ページには、上記論文のデータを解析者らが自分で集計しなおして、計算したオッズ比、p 値が記載されております。しかし、この集計表では曝露期間に関する考察が全く行われておりません。ARD 2006;65:379-84 には、エタネルセプト群は extension study も含めた最長 5 年間の曝露期間であると述べられており、一方コントロール群は比較試験が行われた期間のみが曝露期間です。「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」の 23 ページの表では、有害事象の頻度は/患者・年単位ではなく%で示されているので、曝露期間が長いほうが当然、%

が増加します。したがって、曝露期間を調整せずに単純に4分割表でオッズを比較しても、薬剤疫学的にはほとんど意味がない計算結果となります。

ARD 2009;68:1136 に発表された、曝露期間も調整した最新のメタ解析論文では、TNF 阻害薬は全ての副作用の頻度を増加させないと報告しています。このように、上記の指摘は不適切・不十分な文献検索と結果の引用、自己流の解釈で導き出されたデータおよび結論であり、科学的側面からは認めることはできません。

p4, 2(3)イ エンブレルの害作用：「また、敗血症性ショックにおける死亡が・・・」

「感染症発現リスクが増大すると悪性腫瘍発現リスクが増大する」という論拠には、明確な科学的根拠や合理性があるとは思われません。

p4, 2(3)ウ 10mg 製剤と 25mg 製剤とで副作用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……。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表れることが明らかとなったのである。」

ここで引用している論文(敗血症を発症した患者にエタネルセプトを投与した研究)の結果を、敗血症を発症していない関節リウマチ患者に当てはめて論じることは不可能であり極めて乱暴な議論であると言わざるをえません。すなわち敗血症とはすでに血液中に細菌が存在する疾患であり、その患者にエタネルセプトを投与して観察して得た死亡の割合を、関節リウマチ患者に無理やりに当てはめて「危険性が高い」という記述には、科学的論理性は全く認められません。感染が既に起きていることと、感染リスクが一般人口よりも高いことは、全く別次元の問題です。また薬剤投与量が全く異なる(最大 1.5mg/kg を単回静注)ことも比較しようがありません。

p4, 2(4) 害/益比の観点からみたあるべき投与量

上記のように、エタネルセプトの感染症に対する影響は限定的であり、悪性腫瘍に対する影響は現時点では有意ではないと捉えることが科学的に妥当と判断されます。さらに、前述の ERA 試験では、10mg x 2/週と 25mg x 2/週の間には有害事象の頻度に差は認められておりません(図9)。また、わが国での第2・3相試験、及び米国での第3相試験(いずれもプラセボ対象無作為二重盲検比較試験)において、投与患者層にかかわらず安全性に差は認められておりません。これはエビデンス度としては最高ランクに位置します。

有効性については、「臨床症状」のみに着目した議論は関節リウマチ患者の真の利益を考慮していない議論です。関節リウマチ患者は関節変形が進行せず、日常動作に支障が出ないことを願いながら、日々闘病生活を送っています。「関節破壊の進行抑制作用が10mg群では十分でない」とする成績があるのに、10mgで十分とする理論は、科学的に妥当でないのみならず、患者に対する視点を欠いた議論です。我が国のPMSデータも、25mg/週以下の投与よりも50mg/週の投与のほうが有効性は高いことを統計学的に示しております。

従って、「25mg 製剤は多くのリウマチ患者にとって過量であり、10mg 製剤で必要かつ十分というべきである」という結論には、科学的妥当性が極めて乏しいと言わざるを得ません。

図9

ERA試験における有害事象の頻度

TABLE 3. ADVERSE EVENTS THAT OCCURRED IN AT LEAST 10 PERCENT OF PATIENTS IN ANY GROUP.

EVENT	METHOTREXATE (N=217)	no. of patients (%)	
		10 mg OF ETANERCEPT (N=208)	25 mg OF ETANERCEPT (N=207)
Reaction at injection site	16 (7)	63 (30)*	77 (37)*
Upper respiratory tract infection	84 (39)	57 (27)*	72 (35)
Headache	59 (27)	52 (25)	46 (22)
Nausea	62 (29)	29 (14)*	35 (17)*
Rhinitis	30 (14)	36 (17)	31 (15)
Diarrhea	27 (12)	26 (12)	30 (14)
Bleeding at injection site	21 (10)	30 (14)	29 (14)
Skin infection	22 (10)	22 (11)	28 (14)
Asthenia	27 (12)	19 (9)	27 (13)
Influenza-like syndrome	25 (12)	20 (10)	26 (13)
Rash	50 (23)	33 (16)	25 (12)*
Dyspepsia	21 (10)	21 (10)	25 (12)
Dizziness	23 (11)	10 (5)	24 (12)
Back pain	12 (6)	12 (6)	22 (11)
Abdominal pain	22 (10)	23 (11)	20 (10)
Sinusitis	36 (17)	28 (13)	20 (10)
Ecchymosis	22 (10)	17 (8)	18 (9)
Alopecia	25 (12)	14 (7)	12 (6)*
Mouth ulcer	30 (14)	13 (6)*	10 (5)*

*P<0.05 for the comparison with methotrexate.

2009/7/12

p5, 3(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 製剤のほうが大きいと考えられる。」

これまで述べてきた通り、この結論は誤りです。したがって、「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、RA 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」という結論も、全く科学的根拠がありません。

p5, 3(3) 「より害が少ないと考えられる 10mg 製剤の使用を原則としつつ、10mg 製剤の効果がないある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…」

上記の考察の通り、この意見には正当な科学的根拠がほとんどありません。

p6, 4(2)ア SMR1.46 は一般人口患者との比較であるが、…死期の迫った末期の RA 患者も全て含んだ集団と比較しなければならない

SMR は標準的な人口構成に補正した対象集団における死亡率を比較する疫学的な標準手法であり、関節リウマチ患者の死亡率に関する過去の多くの研究は、この方法に準じて行われています。本 PMS においても同様の手法が用いられており、方法論に問題はありません。要望書では「合併症のある関節リウマチ患者、死期の迫った関節リウマチ患者を含めた集団と、エタネルセプト使用患者集団を比較する必要があると」主張していますが、もしそれが妥当だとすれば、同じ人口構成、同じ比率の癌患者、脳卒中患者、骨粗鬆患者、感染症患者、白内障患者、喘息患者……同じ平均値のコレステロール、総蛋白、白血球 etc. etc……の集団を用いて、「エタネルセプトを使ったか使っていなかったがのみ異なる集団」で比較しなければなりません。このようなことが可能であると考える者は誰もおりません。どちらの集団も一般人口の死亡率と比較して同程度に死亡率が増加しているのですから、当然、両群間には差がないと結論づけられます。

p6, 4(2)ア 中間報告以降の SMR は 1.78-2.01 と推定される

ここで述べられている推定は、極めて大雑把な計算方法に基づく数値であり、科学的信頼性に乏しいと言わざるを得ません。また、事実誤認もあります。すなわち、中間解析での SMR は 1.3、最終報告での SMR は 1.46 と増加したと述べていますが、実際は、計算方法が両者では異なっております。中間解析と同じ方法で最終報告の SMR を計算すると 1.05 と報告されており、SMR は中間解析時よりも最終報告で数値としては減少しています。また、SMR が増加・減少したか否かは、95%信頼区間に基づいて議論するべきであり、単純に SMR の数値が増えたか否かで議論できる問題ではありません。

一般に薬剤の副作用は投与開始後一定の期間内に生じます。エタネルセプトの全数調査は投与開始後の6か月間の安全性情報を集積しており、この期間内における副作用頻度や死亡率は薬剤を10年間用いた全体の副作用頻度や死亡率よりも高くなるのが一般的です。したがって、エタネルセプト全数調査におけるSMRは、一般人口や関節リウマチのコホートと比較すると高くなるバイアスが存在します。したがって、この条件下で関節リウマチのコホートと差がなかったとすると、それは信頼性が高いと判断すべきです。

p6, 4(2)ア 死亡症例と報告された以外にも死亡者がありうる。

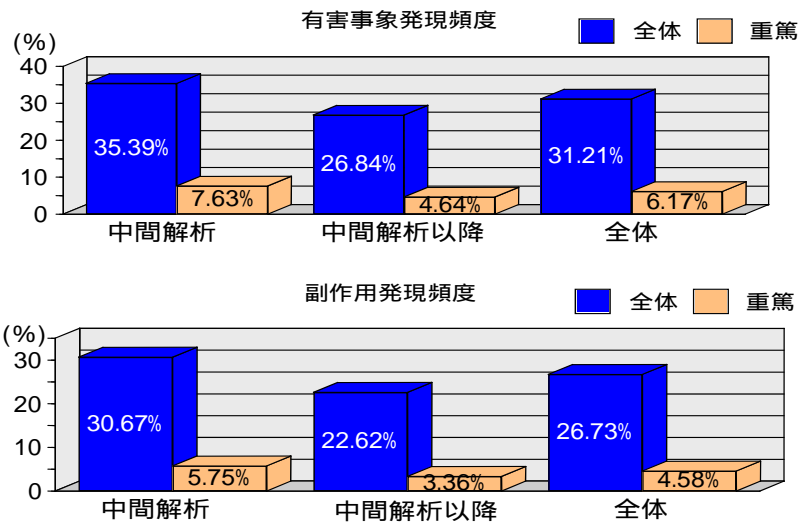
PMSとは、あらかじめ規定された期間内の有害事象・副作用を検討するための調査です。ワイス社は24週以内に死亡した症例72例(本剤の因果関係なしを含む)を対象として解析しています。したがって、24週以内に死亡した症例はすべて含まれており、「観察期間内に有害事象・副作用が発現したとは認められないが死亡した症例が存在する余地がある」という記載は誤りと考えます。

p6, 4(2)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。

「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、重篤な有害事象や副作用など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ができない」との記載については、有害事象及び副作用発生頻度は図10及び11に示すように明らかに減少しており、何の証拠もなく否定しようとしているだけです。「死亡率に関する報告の信用性に大きな問題がある」との記載も、要望書作成者の一方的な考えであり、SMRのデータ自体には何ら問題はないと考えます。

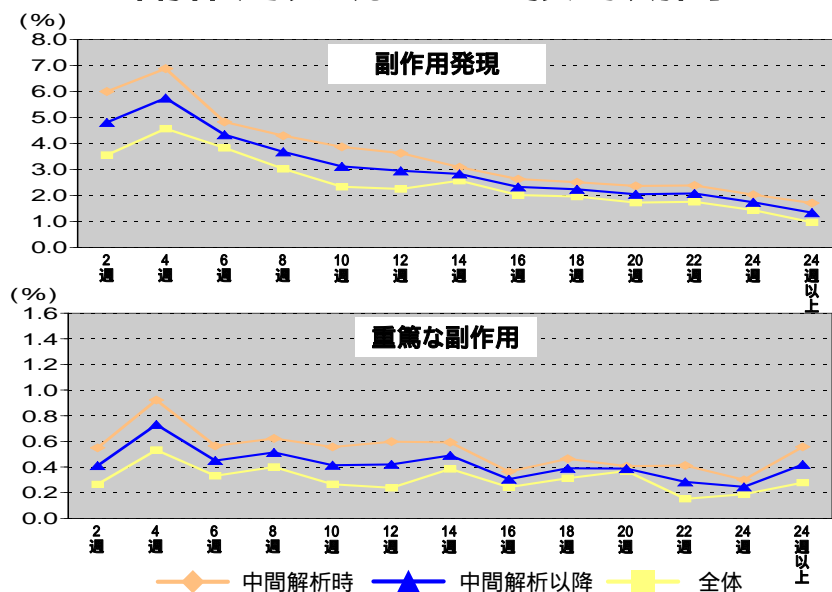
有害事象・副作用発現頻度

図10



副作用発現までの投与期間

図11



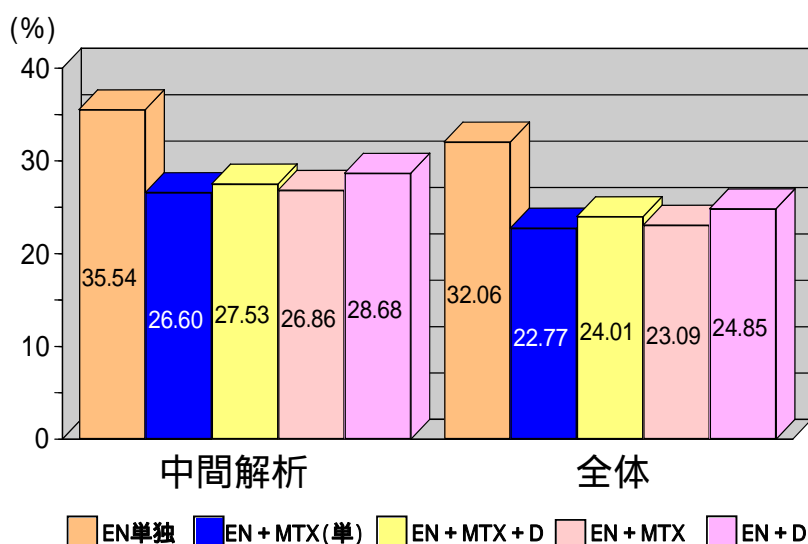
p7, 4(2)イ MTX の併用群では害反応の発現率が高値(52.7->59.2%)となっていたことを考慮すると、死亡率の増加にこのことが影響した可能性が考えうる

図12に示すように、何らかの形で MTX を併用した患者の副作用発現率は、中間解析で 26.9%、最終報告で 23.1%であり、要望書に引用されている数値は明らかな誤りです。一方、

「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」の30ページには、52.7%、59.2%はそれぞれ、中間報告時と中間報告以降のMTXの併用率と記載されています。そして、これが中間報告以降の死亡率増加に影響した可能性があるかと推察しています。しかし、上述のように死亡率は中間報告以降、数値として減少しています。また、MTX併用率と死亡率の間の関連については、一切科学的なエビデンスは要望書には示されておりません。実際には、MTX併用群では副作用、重篤副作用の頻度はMTX非併用群よりも低値であり、MTX併用率の増加が死亡率増加に関連する可能性とは全く逆のデータがPMSで得られていることとなります。

図12

DMARD併用別の副作用発現頻度



p7, 4(2)イ また、最終報告では、MTX併用群ではMTX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MTX併用群の増加は死亡率増加の原因である可能性がある。

Good responseが高かったことと、死亡率増加(上述したように増加していない)がなぜこのような文章で結びつけられるのか、全く意味が不明です。

P7, 4(2)ウ 利益相反問題

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、エタネルセプト販売後にワイズ社によりなされた市販後全数調査に対して、厚生労働省の要請に基づき設立され、第三者的見地から、その全数調査に助言を行ってまいりました。しかし、当該

ワイス社から「必要経費分を受領した」ことを持って、それが利益相反に該当し、さらには「全数調査にはバイアスがかかっている可能性がある」という貴会議の見解は到底納得できません。ワイス社の全数調査に関する貴会議の「要望書」に記述された疑問点に関しては、これまで回答いたした通りであり、それらの意見は「科学的根拠に裏付けられたもの」であり、バイアスのかかる余地は全くありません。

なお、本件に関する日本リウマチ学会の見解は、「毎日新聞及び週刊新潮の各記事に関する緊急コメント」として平成20年12月4日付で、日本リウマチ学会のホームページ上に掲載いたしておりますことは、ご承知のことと思いますが、改めて以下にその一部を抜粋しておきます。

日本リウマチ学会が、PMS委員会（注；日本リウマチ学会抗リウマチ薬市販後調査特別委員会；以下PMS委員会）の委員の先生方に支払いました日当・交通費は、当学会が各種委員会や理事会開催の時に先生方にお支払いしている額と同額です。かつ同委員会は全部で15回開催されましたが、会場費を含む経費の総額は約253万円となっております。当学会は（日本）ワイス株式会社との間で、2005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」を結んでいます。同契約第8条では、ワイス（株）が当学会に対し「会場費」、「交通費」、「宿泊費」を支払う旨明記しております。当学会は、（日本）ワイス株式会社から、当学会の規定に従った日当・交通費及び会場費の（総額約253万円）の支払いを受けています。念の為付言致しますが、当学会が、ワイス社からこれ以外のいかなる名目においても金員を受領した事実はありません。当学会が（日本）ワイス株式会社との間で前記契約をした理由は、本来ワイス社が厚労省によって義務づけられた市販後の全例調査をするのであり、当学会は厚労省の指示により、第三者として協力を求められている関係にある時、それに要する必要経費分を、すべて負担すべきか否か、疑問に考えるからです。委嘱してくる私企業は自らに課せられた義務を履行している関係であり、一方当学会は会員の皆様からの会費を主たる収入として活動しています。むしろ私企業に義務付けられている調査に対する必要経費分を、当該私企業に負担させることの方が、学会の会計のあり方として妥当であると考えております。また、当学会が、私企業から必要経費分を受領したことをもって、PMS委員会や同委員会の先生方の第三者性や中立・公平性を害する恐れが生ずるとは思えませんし、そのような評価を受けることは、常識的に考えられないからです。したがって利益相反で考慮されるべき経済的な利益性は問題にならない、と考えております。

以上、当学会としての学術的見解を示しました。当学会としては、今後とも我が国における

エタネルセプトなどの生物学的製剤の適正使用について継続的かつ科学的に検証をするとともに、SECURE 研究などを通して生物学製剤の安全性の解析に全力を注ぎ、その成果を社会に還元する所存です。

なお、今回の見解作成に際して、エビデンスレベルの高いグローバルな論文を引用することに可能な限り努力いたしましたが、一部の資料はワイス株式会社が作成した「適正使用情報 Vol.9 全例調査結果について ワイス株式会社、武田薬品工業株式会社」に基づいています。これは、「日本リウマチ学会抗リウマチ薬市販後調査特別委員会」が、厚生労働省の要請に基づき日本リウマチ学会内部に設立された委員会であり、エタネルセプト販売後にワイス社によりなされた市販後全例調査(PMS)に対して、第三者的見地からワイス社の PMS の妥当性や問題点に対して必要な助言を行うという関与の仕方を求められてきたため、一部の資料はこの「調査研究報告書」に基づき、当学会としての解析を加えたことを付記いたします。