

平成 25 年 2 月 20 日

ファイザー株式会社
梅田一郎代表取締役社長殿

一般社団法人日本リウマチ学会
理事長 宮坂 信之

要 望 書

トファシチニブの関節リウマチにおける承認審査に対する要望

謹啓

時下、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、トファシチニブは、JAK3 阻害薬として開発された低分子化合物であり、2012 年 11 月 6 日に米国において関節リウマチの治療薬として承認をされた薬剤です。米国においては、適応はメトトレキサートで効果不十分または不耐容で中等度から重度の関節リウマチとされています。承認用量は 5mg/day(1 日 2 回)投与であり、10mg/day(1 日 2 回)投与に対しては安全性の面から承認をされませんでした。米国では、その高い有効性からメトトレキサートに次ぐセカンドラインとして使うことができますが、未だ安全性の点で十分なデータがないこと、薬価の問題などにより、臨床現場では生物学的製剤の効果不十分な症例が主たる使用対象となっていると聞いております。

一方、重篤な有害事象の中で注目を集めているのは感染症であり、細菌感染症が最多です。そして、重篤感染症発現率は 10mg 投与群では時間依存的に増加します。また、結核発現率は、10mg 投与群では TNF 阻害薬に匹敵し、その約 1/3 は肺外結核です。帯状疱疹発現率も高く (4.315/100 患者年)、その他のウイルス感染症などの合併も報告をされています。また、発癌に関しては、トファシチニブが 12 ヶ月投与された 3328 例の関節リウマチ患者において、11 例の固形癌及び 1 例の悪性リンパ腫が発生したのに対して、809 例のプラセボ群では 0 例であったことが報じられております (American College of Rheumatology, Hotline December 14, 2012)。さらに、トファシチニブ曝露期間とともに悪性腫瘍発現率が上昇する傾向もみられています。また、さらに高用量 (15mg/day) が用いられた腎臓アロ移植の臨床試験では、Epstein-Barr ウイルス (EBV) 陽性の悪性リンパ腫の合併が報告されています。このため、米国食品薬品局 (FDA) は、トファシチニブは、用量依存的に重篤感染症のリスクを有していること、長期曝露時の悪性腫瘍発生のリスクや免疫抑制に伴うリンパ増殖性疾患のリスクが上昇する可能性があること、などを指摘し、注意を喚起しています。

一方、我が国においては 1 剤以上の抗リウマチ薬抵抗性の関節リウマチ患者を対象として治験が行われ、現在、承認審査中ですが、早ければ 2013 年 4 月にも承認の運びと聞いております。しかし、我が国における治験対象例は数も少なく、このように安全性プロファイルに問題をはらむ薬剤を、米国よりも広い適応で承認することについては、日

本リウマチ学会としては大きな懸念を抱かざるを得ません。今後のさらなる検討を待つ必要性はありますが、トファシチニブはこれまでの生物学的製剤の副作用とは明らかに異なるプロファイルを有している可能性が高く、リスクマネジメントの観点からも臨床現場での慎重な対応が必要と思われまます。

また、本剤が経口薬であることから、いったん承認をされれば、医師であれば誰でも処方可能となることが予想をされます。しかし、このような新規薬剤は、十分な専門的知識を持ったリウマチ専門医が当初、少数例より使用してその有効性と安全性のバランスを含めて検討するのが妥当であり、リスクマネジメントの面を考慮すれば使用する医師の範囲を無制限に拡げることは問題であろうと考えます。さらに、発癌については、米国での本剤による発症率が約 0.3%であることを考慮すると、多数例のしかも長期にわたる安全性調査を行わない限り、その実態については明らかにしえないと考えます。

これまで生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト）に対しては、リウマチ専門医を中心として市販後全例調査が施行され、我が国における生物学的製剤使用患者における有害事象の実態解明、感染症のリスク因子の同定などに貢献して来ました。しかし、上述のごとく、トファシチニブの場合には経口薬であるために使用施設あるいは使用医師の限定は難しいこと、発癌性の有無に関する調査は発癌が使用開始 24 週以降にも多く見られることを考慮すると、従来の市販後全例調査と同じやり方ではきわめて不十分であると考えます。

また、用量においても、日本人患者と米国人患者とでは体重差（約 50kg vs 75kg）を考慮すると、米国でも 10mg/day 投与群で重篤感染症及び悪性腫瘍の合併が増加すること、などを考慮すると、米国と同量の 5mg/day 投与が果たして適切であるか否かは問題の残るところです。

以上より、日本リウマチ学会としては、トファシチニブの上梓にあたって、ファイザー株式会社はきわめて慎重な対応を取るべきであると考え、ここに要望書を提出するものであります。なお、同様の要望書は厚生労働省審査管理課長及び同省安全対策課長にも提出してありますことを申し添えます。

謹白

参考文献：

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302958.pdf>