



Pfizer Japan Inc.

平成 25 年 3 月 14 日

一般社団法人 日本リウマチ学会
理事長 宮坂 信之 先生 御机下

ファイザー株式会社
代表取締役社長
梅田 一郎

日本リウマチ学会の要望書（トファシチニブ）について

謹啓

時下、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、過日、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書をいただきました。弊社といたしましては、日本リウマチ学会のこの度の要望書を真摯に受け止め、万全の対策を行って参りたいと考えております。

今回、いただきました要望書においてご指導いただいている点は、以下の通りと考えております。

- ① 「米国よりも広い適応で承認されることについて」
- ② 「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である」
- ③ 「使用する医師の範囲を無制限に拡げることは問題である」
- ④ 「多数例、しかも長期にわたる安全性調査を行う必要があり、従来の市販後全例調査と同じやり方では不十分である」

これらにつきまして、以下にこれまで審査当局と議論して参りました弊社の考えをご説明申し上げます。

① 「米国よりも広い適応で承認されることについて」

米国では FDA の審査の過程でアドバイザー会議が招集され、議論の中で、対象患者は DMARD 効果不十分よりはメトトレキサート効果不十分が望ましいとの意見があり、最終的に、対象患者はメトトレキサート効果不十分例となっております。臨床試験は国内外において、メトトレキサート効果不十分例及び DMARD 効果不十分例を対象に実施し、大半がメトトレキサート効果不十分例でありましたが、生物製剤の臨床試験における対象患者を参考に、DMARD 効果不十分例として国内で申請いたしました。結果、PMDA の審査を経て、予定される効能・効果は、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において「過去の治療において、



Pfizer Japan Inc.

メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。」となりました。これは、PMDAとの議論においてメトトレキサートの使用がより十分に考慮されるよう熟慮された結果であり、従来の生物学的製剤を含む抗リウマチ薬にはない下線部の文言が追加されました。

② 「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」

本剤のリスクマネジメントとして、第一に注意喚起の根幹をなす添付文書に「警告」を設定し、生物学的製剤と同程度以上の注意喚起を行います。特に、重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現と致命的な転帰に至った症例があることを記載し、注意喚起を行います。悪性腫瘍については臨床成績の項において、本剤の臨床試験における悪性腫瘍の発現状況をご理解いただけるよう、全体的な悪性腫瘍発現頻度のみならず、投与量および投与期間ごとの発現頻度を提示しております。また、重篤な感染症の発現を最小限にとどめるため、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の使用上の注意に適正な患者選択の条件を明示します。本剤処方の可能性のある専門医に対して、添付文書および本剤使用にあたり留意すべき点等を記載した以下の資料を用いて情報提供を行い、重篤な感染症および固形癌を含む悪性腫瘍のリスクについての理解を深めていただくと共に、本剤発売後も安全性情報を提供し注意喚起を行います。また、処方される患者様への情報提供活動も計画しております。

[医療機関向け資料]

- 添付文書
- 新医薬品の「使用上の注意」の解説書
- 総合製品情報概要
- 適正使用ガイド
- Webによる情報公開
 - 副作用集計表
 - 重篤副作用発現症例のラインリスト
- 市販直後調査の医療機関へのフィードバック
- 適正使用情報の発刊
- 全例調査の結果のフィードバック

[患者向け資料]

- 患者向け冊子
- 服薬指導箋
- 患者手帳
- Webによる情報提供

③ 「使用する医師の範囲を無制限に広げることは問題である」

新規医療機関への納入に際しては、MRによる本剤の適正使用情報を提供し、対象施設において全例調査をお願いします。全例調査期間中において、本剤をご使用いただく施設及び医師については、それぞれ「全例調査にご協力いただける施設」及び「使用患者の緊急な副作用処置等が実施可能な施設（他院と連携して実施可能な場合も含む）」と、「日本リウマチ学会専門医」、「日本整形外科学会認定リウマチ医」、「本剤の治験に参加した医師」



Pfizer Japan Inc.

のいずれかに該当し且つ、「生物学的製剤の使用経験が豊富にある医師」、「本調査への協力が可能な医師」、「調査依頼者（ファイザー株式会社及び武田薬品工業株式会社）の面談が可能な医師」とさせていただく予定です。

また、本剤を流通管理品目とし、調剤薬局を含め納入制限を徹底いたします。

- ④ 「多数例、しかも長期にわたる安全性調査を行う必要があり、従来の市販後全例調査と同じやり方では不十分である」

トファンチニブを投与される 4000 例の患者様を対象に 3 年に渡る全例調査を実施し、安全性および有効性の情報を収集し、承認用量等について検証をいたします。悪性腫瘍の発現有無の確認のため、観察期間中に投与を中止した症例についても、3 年間の追跡調査を行います。また、対照群（2000 例）を設け、悪性腫瘍及び重篤な感染症について比較調査を行います。

謹白