

ゼルヤンツ[®]錠 5mg 重要なお知らせ
欧州医薬品庁（EMA）の医療従事者向コミュニケーションレターについて

2021 年 7 月
ファイザー株式会社

謹啓 時下ますますご清祥のこと、お慶び申し上げます。平素は、弊社製品につき格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

2021 年 6 月 11 日に、EMA の医薬品安全性監視リスク評価委員会 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC) は、海外市販後安全性試験である A3921133 試験の最終結果に基づき、65 歳以上の患者、現在または過去に喫煙したことのある患者、上記 (65 歳以上、現在または過去の喫煙) 以外の心血管危険因子を有する患者および悪性腫瘍のリスク因子を有する患者に対しては、ゼルヤンツは適切な代替治療法がない場合にのみ使用すべきであると勧告しました。

この勧告は、EMA 内のヒト用医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP) にて採択され、2021 年 7 月 6 日に欧州ファイザー社は、医療従事者向コミュニケーション (Direct Healthcare professional communication : DHPC) として、医療従事者にレターを発信するとともに、EMA ウェブサイト ([こちら](#)) へ掲載されました。

この度、DHPC レターの参考和訳を準備しましたので、原文と共にお知らせいたします。なお、本情報に合わせて、現時点での弊社の見解をまとめた「適正使用のお願い」を準備していますので、こちらもお一読いただきますよう、お願い申し上げます。

今回お届けする安全性情報が、本剤の適正使用推進ならびに先生方の日常診療の一助となれば幸甚です。引き続き、本剤の適正使用にご協力を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

- この参考和訳は、EMA ホームページ ([こちら](#)) に公表された DHCP レターを翻訳再編集し、提供するものです。正式言語は英語であり、その内容および解釈については英語が優先されます。
- 本資料中に提示される関節リウマチに対する 10 mg 1 日 2 回投与は、本邦では承認されていません。

< 参考和訳 >

ゼルヤンツ（トファシチニブ）：トファシチニブの使用による TNF- α 阻害剤と比較した有害事象の主要な心血管イベントおよび悪性腫瘍のリスク増加について

医療従事者の皆さま、

欧州ファイザー社は、欧州医薬品庁（EMA）および EU 連合諸国の規制官庁とともに、以下を通知いたします。

本通知のまとめ

- 少なくとも心血管リスク因子を 1 つ以上有する 50 歳以上の関節リウマチ（RA）患者を対象とした完了した臨床試験（A3921133 試験）において、TNF- α 阻害剤と比較し、トファシチニブ投与時に心筋梗塞の発現率増加が認められました。
- この試験結果から、TNF- α 阻害剤と比較して、トファシチニブ投与時に悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）、特に肺癌とリンパ腫の発現率の増加が認められました。
- トファシチニブは、65 歳以上の患者、喫煙または喫煙歴のある患者、他の心血管リスク因子を有する患者、および悪性腫瘍のリスク因子を有する患者に対しては適切な代替治療がない場合にのみ使用する必要があります。
- 処方医師は、心筋梗塞、肺癌、およびリンパ腫など、トファシチニブの使用に関連するリスクに関して患者と話し合う必要があります。

安全性の懸念に関する背景

トファシチニブは JAK 阻害剤であり、以下の適応症に対する治療薬です。

- 1 剤以上の DMARDs による効果が不十分、または不耐性であった中等度から重度の関節リウマチ（RA）または活動性乾癬性関節炎（PsA）*を有する成人患者
- 従来の治療または生物学的製剤のいずれかによる効果が不十分、不応、または不耐性であった中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎（UC）を有する成人患者

*本邦においては承認されていません。

2021年3月、医療従事者に書面で連絡し、追加の心血管系リスク因子が少なくとも1つある50歳以上のRA患者を対象とした完了した臨床試験（A3921133試験）から得られたデータは、TNF- α 阻害剤による治療を受けた患者と比較し、トファシチニブ投与時に主要な心血管イベント（MACE）および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のリスクが高いことを示していることを通知しました。

EMAによるこれらのデータの検討手続きの最終決定後、上記の「要約」で規定されているように勧告が採用されました。それに従って、ゼルヤンツの製品情報と、医療従事者および患者向けの教育資材を更新します。

RA患者を対象とした長期安全性試験（A3921133試験）

ORAL Surveillance試験（A3921133試験）は、50歳以上で、少なくとも1つの追加の心血管リスク因子（プロトコールにおいて現在の喫煙者、高血圧、高比重リポ蛋白〔HDL〕 <40 mg/dL、糖尿病、冠動脈疾患の病歴、早発性冠動脈性心疾患の家族歴、関節外RA疾患と定義されている（これらのうちのいくつかは悪性腫瘍のリスク因子としても知られている））を有するRAを発症した被験者を対象にトファシチニブの2つの用量（5 mgを1日2回および10 mgを1日2回）と腫瘍壊死因子 α 阻害剤（TNF- α 阻害剤）の安全性を比較評価するための大規模（N=4,362）無作為化、実薬対照試験として実施されました。

本試験の主要評価項目は、判定されたMACEおよび悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）でした。本試験は、各群ともに最低1500名の患者を少なくとも3年以上追跡するイベント検出試験でした。これらの主要評価項目に対して、事前に指定された非劣性基準が満たされず、臨床試験では、トファシチニブがTNF- α 阻害剤より非劣性（「悪くない」）であることが証明できませんでした。これらのリスクは本剤の承認された用法・用量（5 mgを1日2回、10 mgを1日2回）に関連していることが結果から示唆されました（10 mgの1日2回投与はUCにおいてのみ承認されています）。

MACE（心筋梗塞を含む）

TNF- α 阻害剤と比較して、トファシチニブによる治療を受けた患者において、非致死性の心筋梗塞の増加が観察されました。

MACE と心筋梗塞の発生率およびハザード比

	トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回群	トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回群 ^a	トファシチニブ 併合群 ^b	TNF 阻害剤
MACE^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (95% CI) vs TNF 阻害剤	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	
致死性の MIC				
IR (95% CI) per 100 PY	0.00 (0.00, 0.07)	0.06 (0.01, 0.18)	0.03 (0.01, 0.09)	0.06 (0.01, 0.17)
HR (95% CI) vs TNF 阻害剤	0.00 (0.00, Inf)	1.03 (0.21, 5.11)	0.50 (0.10, 2.49)	
非致死性の MIC				
IR (95% CI) per 100 PY	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)
HR (95% CI) vs TNF 阻害剤	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	

^a 試験の変更の結果、トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回群には、トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回からトファシチニブ 5 mg 1 日 2 回に変更した患者のデータが含まれています。

^b トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回群、トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回群の併合群です。

^c 治療中または治療中止から 60 日以内に発生したイベントを集計対象としています。

略語：MACE = 主要な心血管イベント、MI = 心筋梗塞、IR = 発生率、HR = ハザード比、CI = 信頼区間、PY = 患者年、Inf = 無限大

心筋梗塞（致死性的および非致死性的）の発症に関するリスク因子として、変数減数法を伴う多変量 Cox モデルにおいて、次の因子が特定されました：年齢 \geq 65 歳、男性、喫煙または喫煙歴、糖尿病、および冠動脈疾患の既往（心筋梗塞、冠動脈性心疾患、安定狭心症、または冠動脈手術が含まれます）。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍（肺癌およびリンパ腫を含む）

TNF 阻害剤と比較して、トファシチニブによる治療を受けた患者に、非黒色腫皮膚癌を除く、特に肺癌とリンパ腫の悪性腫瘍の増加が観察されました。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発生率とハザード比^a

	トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回群	トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回群 ^b	トファシチニブ 併合群 ^c	TNF 阻害剤
悪性腫瘍				
IR (95% CI) per 100 PY	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (95% CI) vs TNF 阻害剤	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
肺癌				
IR (95% CI) per 100 PY	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
HR (95% CI) vs TNF 阻害剤	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
リンパ腫				
IR (95% CI) per 100 PY	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
HR (95% CI) vs TNF 阻害剤	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

a 治療中または試験終了までの治療中止後に発生したイベントを集計対象としています。

b 試験の変更の結果、トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回群にはトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回からトファシチニブ 5 mg 1 日 2 回に変更された患者のデータが含まれています。

c トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回群とトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回群の併合群です。

略語： IR = 発生率、HR = ハザード比、CI = 信頼区間、PY = 人年

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発生に関するリスク因子として、変数減数法を伴う多変量 Cox モデルにおいて、次の因子が特定されました：年齢 ≥ 65 歳および喫煙または喫煙歴。

▼ **Xeljanz (tofacitinib): increased risk of major adverse cardiovascular events and malignancies with use of tofacitinib relative to TNF-alpha inhibitors**

Dear Healthcare Professional,

Pfizer Europe MA EEIG in agreement with the European Medicines Agency (EMA) and the <National Competent Authority> would like to inform you of the following:

Summary

- **In the completed clinical trial (A3921133) in patients with rheumatoid arthritis (RA) who were 50 years of age or older with at least one additional cardiovascular risk factor, an increased incidence of myocardial infarction was observed with tofacitinib compared to TNF- alpha inhibitors.**
- **The study also showed an increased incidence of malignancies excluding NMSC, particularly lung cancer and lymphoma, with tofacitinib compared to TNF-alpha inhibitors.**
- **Tofacitinib should only be used in patients over 65 years of age, in patients who are current or past smokers, patients with other cardiovascular risk factors, and patients with other malignancy risk factors if no suitable treatment alternatives are available.**
- **Prescribers should discuss with the patients the risks associated with the use of Xeljanz, including myocardial infarction, lung cancer and lymphoma.**

Background on the safety concern

Tofacitinib is a JAK-inhibitor and indicated as treatment for

- adult patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) or active psoriatic arthritis (PsA) in patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs.
- adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

In March 2021, a communication was sent to healthcare professionals in writing, informing them that data from a completed clinical trial (A3921133) in patients with RA who were 50 years of age or older with at least one additional cardiovascular risk factor, suggest a higher risk of major adverse cardiovascular events (MACE) and malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) with tofacitinib as compared to patients treated with a TNF-alpha inhibitor.

Following the finalization of a review procedure of these data by EMA, recommendations have been adopted as specified in the "summary" above. The product information of Xeljanz and the educational materials for healthcare professional and patients will be updated accordingly.

Long-term safety study A3921133 in patients with RA

Study ORAL Surveillance (A3921133) was a large (N=4,362) randomized active-controlled clinical trial to evaluate the safety of tofacitinib at two doses (5 mg twice daily and 10 mg twice daily) versus a tumour necrosis factor alpha inhibitor (TNF-alpha inhibitors) in subjects with RA who were 50 years of age or older and had at least one additional cardiovascular risk factor (defined in the protocol as current cigarette smoker, high blood pressure, high-density lipoprotein [HDL] <40 mg/dL, diabetes mellitus, history of coronary artery disease, family history of premature coronary heart disease, extraarticular RA disease), some of which are also known risk factors for malignancy.

The co-primary endpoints of this study were adjudicated MACE and adjudicated malignancies (excluding NMSC). The study was an event-powered study that also required at least 1500 patients to be followed for 3 years. Prespecified non-inferiority criteria were not met for these co-primary endpoints and the clinical trial could not demonstrate tofacitinib is non-inferior to ("not worse than") TNF-alpha inhibitors. Results suggest that these risks are associated with both approved dosage/dosing regimens (5 mg twice daily, and 10 mg twice daily which is approved only in UC).

MACE (including myocardial infarction)

An increase in non-fatal myocardial infarction was observed in patients treated with tofacitinib compared to TNF-alpha inhibitor.

Incidence rate and hazard ratio for MACE and myocardial infarction

	Tofacitinib 5 mg twice daily	Tofacitinib 10 mg twice daily^a	All Tofacitinib^b	TNF inhibitor
MACE^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (95% CI) vs TNFi	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	
Fatal MI^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0.00 (0.00, 0.07)	0.06 (0.01, 0.18)	0.03 (0.01, 0.09)	0.06 (0.01, 0.17)
HR (95% CI) vs TNFi	0.00 (0.00, Inf)	1.03 (0.21, 5.11)	0.50 (0.10, 2.49)	
Non-fatal MI^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)
HR (95% CI) vs TNFi	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	

^a The tofacitinib 10 mg twice daily treatment group includes data from patients that were switched from tofacitinib 10 mg twice daily to tofacitinib 5 mg twice daily as a result of a study modification.

^b Combined tofacitinib 5 mg twice daily and tofacitinib 10 mg twice daily.

^c Based on events occurring on treatment or within 60 days of treatment discontinuation.

Abbreviations: MACE = major adverse cardiovascular events, MI = myocardial infarction, TNF = tumour necrosis factor, IR = incidence rate, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, PY = patient years, Inf = infinity

The following predictive factors for development of MI (fatal and non-fatal) were identified using a multivariate Cox model with backward selection: age ≥ 65 years, male, current or past smoking, history of diabetes, and history of coronary artery disease (which includes myocardial infarction, coronary heart disease, stable angina pectoris, or coronary artery procedures).

Malignancies excluding NMSC (including lung cancer and lymphoma)

An increase in malignancies excluding NMSC, particularly lung cancer and lymphoma, was observed in patients treated with tofacitinib compared to TNF inhibitor.

Incidence rate and hazard ratio for malignancies excluding NMSC^a

	Tofacitinib 5 mg twice daily	Tofacitinib 10 mg twice daily^b	All Tofacitinib^c	TNF inhibitor
Malignancies excluding NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (95% CI) vs TNFi	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
Lung cancer				
IR (95% CI) per 100 PY	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
HR (95% CI) vs TNFi	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
Lymphoma				
IR (95% CI) per 100 PY	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
HR (95% CI) vs TNFi	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

^a Based on events occurring on treatment or after treatment discontinuation up to the end of the study.^b The tofacitinib 10 mg twice daily treatment group includes data from patients that were switched from tofacitinib 10 mg twice daily to tofacitinib 5 mg twice daily as a result of a study modification.

^c Combined tofacitinib 5 mg twice daily and tofacitinib 10 mg twice daily.

Abbreviations: NMSC = non melanoma skin cancer, TNF = tumour necrosis factor, IR = incidence rate, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, PY = patient years

The following predictive factors for development of malignancies excluding NMSC were identified using a Multivariate Cox model with backward selection: age \geq 65 years and current or past smoking.



文献請求先及び製品の問い合わせ先：
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467

販売情報提供活動に関するご意見：
0120-407-947