



JAK阻害剤に対する欧州医薬品庁（EMA）の勧告について

2023年4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。

2023年3月30日に、欧州医薬品庁（European Medicines Agency:EMA）は、JAK阻害剤であるトファシチニブ（製品名：ゼルヤンツ）の海外市販後安全性試験（A3921133試験）の最終結果およびバリシチニブに関する観察研究の予備調査結果等、入手可能なデータをもとにJAK阻害剤の安全性プロファイルについて検討を完了し、EMAウェブサイトに医療従事者向コミュニケーション（Direct Healthcare Professional Communication：DHPC）を公表しましたので、その原文および参考和訳をご紹介します。（正式言語は英語であり、内容および解釈は英語が優先します）

今後の対応については欧米共に規制当局と検討中です。また、国内においては薬機法に準拠し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ措置報告を行ったところです。

国内外で追加情報が得られた際は、改めてお知らせいたします。引き続き、本剤の適正使用についてご理解とご協力をお願いいたします。

謹白

※本邦におけるゼルヤンツの効能又は効果：

- 既存治療で効果不十分な関節リウマチ
 - 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- 製品の詳細は、[電子添文](#)をご参照ください。

***本邦におけるサイバインコの効能又は効果：**

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
- 製品の詳細は、[電子添文](#)をご参照ください。

この参考和訳は、EMA ホームページに公表されたDirect Healthcare Professional Communication (DHPC) 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は英語が優先されます。

〔参考和訳〕

公開日：2023年3月18日

アブロシチニブ（製品名：サイバインコ）、フィルゴチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブおよびトファシチニブ（製品名：ゼルヤンツ）-ヤヌスキナーゼ阻害剤（JAKi）の使用に伴う、悪性腫瘍、主要な心血管系事象、重篤な感染症、静脈血栓塞栓症および死亡のリスクを最小限に抑えるための勧告を更新しました。

医療従事者各位

欧州医薬品庁および各国所轄官庁の意見に従って、アヅヴィ、ガラパゴス（本邦ではギリアド・サイエンシズ）、リリーおよびファイザーは、以下を通知します。

概要

- 特定のリスク因子を有する関節リウマチ（RA：Rheumatoid Arthritis）患者において、JAKiを使用した治療は TNF α 阻害剤と比較して、悪性腫瘍、主要な心血管系事象（MACE：Major adverse cardiovascular events）、重篤な感染症、静脈血栓塞栓症（VTE：Venous thromboembolism）の発現率および死亡率の増加が認められています。
- これらのリスクはクラスエフェクトと考えられており、JAKi の承認適応症であるすべての炎症性疾患および皮膚疾患に関連します。
- これらの JAKi は、以下のような患者において適切な治療選択肢がない場合にのみ使用してください。
 - 65 歳以上
 - 現在または過去の長期的な喫煙者
 - 他の心血管リスク因子または悪性腫瘍リスク因子を有する患者
- 上記以外の VTE リスク因子を有する患者に対しても、JAKi を慎重に投与する必要があります。
- リスク因子を有する一部の患者集団においては、推奨用量が改訂されています。
- すべての患者に対して定期的な皮膚検査が推奨されます。
- 処方医師は、JAKi の使用に伴うリスクについ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

JAKi のアブロシチニブ（製品名：サイバインコ）、フィルゴチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブおよびトファシチニブ（製品名：ゼルヤンツ）は、複数の慢性炎症性疾患（関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎、アトピー性

皮膚炎および円形脱毛症) の治療薬として承認されています。承認された用法は、それぞれの欧州添付文書 (SmPC) に記載されているように、製品ごとに異なっています。

2021 年 3 月に、トファシチニブに関する Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)¹ が医療従事者に送付され、50 歳以上で心血管リスク因子を 1 つ以上有する RA 患者を対象とした市販後臨床試験 (A3921133)² の結果に基づき、TNFα 阻害剤を投与した患者と比較して、トファシチニブによる MACE および悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌 (NMSC) を除く) のリスクが高まることが示唆されたことを通知しました。

2021 年 7 月、同試験で観察された TNFα 阻害剤と比較したトファシチニブによる心筋梗塞、肺癌およびリンパ腫の発現率の上昇、およびトファシチニブの欧州添付文書に追記された勧告を通知するため、追加の DHPC³ を送付しました。

また、JAK 阻害薬であるバリシチニブを用いた観察研究 (B023) から得られた予備的結果からも、バリシチニブを投与された RA 患者では TNFα 阻害剤を投与された患者と比較して、MACE および VTE のリスクが高まることが示唆されています。

EMA によるこれら 5 つの JAKi 全体で得られたデータの精査を完了した後、「概要」に記載する勧告が採択されました。なお、欧州添付文書、医療従事者および患者向け教育資料は適宜更新されます。

本書簡は、これらの製品の使用に関連するベネフィットおよびリスクを完全に説明することを意図するものではありません。詳細な情報については、各製品の最新の欧州添付文書をご確認ください。

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-initial-clinical-trial-results-increased-risk-major-adverse-cardiovascular>

² Ytterberg, Steven R., et al. "Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 386.4 (2022): 316-326.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>

[原文]

<date>

Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) and Xeljanz (tofacitinib) – Updated recommendations to minimise the risks of malignancy, major adverse cardiovascular events, serious infections, venous thromboembolism and mortality with use of Janus kinase inhibitors (JAKi).

Dear Healthcare Professional,

AbbVie, Galapagos, Lilly and Pfizer in agreement with the European Medicines Agency and the <National Competent Authority> would like to inform you of the following:

Summary

- **An increased incidence of malignancy, major adverse cardiovascular events (MACE), serious infections, venous thromboembolism (VTE) and mortality has been observed in patients with rheumatoid arthritis (RA) with certain risk factors using JAKi treatment compared to TNF α inhibitors.**
- **These risks are considered class effects and relevant across all approved indications of JAKi in inflammatory and dermatologic diseases.**
- **These JAKi should only be used if no suitable treatment alternatives are available in patients:**
 - **65 years of age and older;**
 - **who are current or past long-time smokers;**
 - **with other cardiovascular or malignancy risk factors.**
- **JAKi should be used with caution in patients with VTE risk factors other than those listed above.**
- **Dosing recommendations are revised for some patient groups with risk factors.**
- **Periodic skin examination is recommended for all patients.**
- **Prescribers should discuss with patients the risks associated with the use of JAKi.**

Background on the safety concern

The JAKi Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) and Xeljanz (tofacitinib) are approved for the treatment of several chronic inflammatory disorders (rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, atopic dermatitis, and alopecia areata). The approved use differs for the different products, as outlined in the respective product information.

In March 2021, a Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) for Xeljanz (tofacitinib)¹ was sent to healthcare professionals, informing them that data from a completed clinical trial (A3921133)² 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.

An additional DHPC³ was sent in July 2021 to inform about an increased incidence of myocardial infarction, lung cancer, and lymphoma with tofacitinib compared to TNF-alpha inhibitors observed in the same clinical trial, as well as adopted recommendations for the product information of tofacitinib.

Preliminary findings from an observational study (B023) involving another JAK inhibitor, Olumiant (baricitinib), also suggest an increased risk of major cardiovascular events and VTE in patients with RA treated with Olumiant compared with those treated with TNF-alpha inhibitors.

Following the finalization of the review procedure of the available data across these five JAKi by EMA, recommendations have been adopted as specified in the "summary" above. The product information and the educational materials for healthcare professional and patients is being updated accordingly.

This letter is not intended as a complete description of the benefits and risks related to the use of these products. For further details, please refer to the updated SmPC for the respective products.

Call for reporting

< to be filled nationally >

Healthcare providers and patients are encouraged to report adverse reactions in accordance with the national spontaneous reporting system. <to be filled nationally> Please find the relevant contact for each product in the table below.

Product	Cibinqo (abrocitinib)	Jyseleca (filgotinib)	Olumiant (baricitinib)	Rinvoq (upadacitinib)	Xeljanz (tofacitinib)
MAH	Pfizer	Galapagos	Lilly	AbbVie	Pfizer
Telephone number					
Email address					

Company contact point

< to be filled nationally >

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-initial-clinical-trial-results-increased-risk-major-adverse-cardiovascular>

² Ytterberg, Steven R., et al. "Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 386.4 (2022): 316-326.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>

Product	Cibinqo (abrocitinib)	Jyseleca (filgotinib)	Olumiant (baricitinib)	Rinvoq (upadacitinib)	Xeljanz (tofacitinib)
MAH	Pfizer	Galapagos	Lilly	AbbVie	Pfizer
Website address					
Postal address					