

Journal Club 2022/4/12

by Dr. 大村

Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database

問：JAKiは本当にTNFiより
リスクが高いのか？

Taylor PC et al., Ann Rheum Dis 2022; 81: 335–343

背景

この論文を選んだ理由は、Tofacitinib vs TNFiのOral Surveillance StudyのLTE (long term extension) studyの結果をもとに、FDAやACRがJAK阻害薬に対する警告を発したことから、Tofacitinib以外のLTE dataを確認することを目的とした

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Empowering rheumatology professionals to excel in their specialty

2200 Lake Boulevard NE, Atlanta, GA 30319

Phone: (404) 633-3777 • Fax (404) 633-1870 • www.rheumatology.org

Janus Kinase Inhibitor Boxed Warning
Statement from the American College of Rheumatology
Updated: January 28, 2022

Oral Surveillanceまとめ by ACR

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Empowering rheumatology professionals to excel in their specialty

2200 Lake Boulevard NE, Atlanta, GA 30319
Phone: (404) 633-3777 • Fax (404) 633-1870 • www.rheumatology.org

Janus Kinase Inhibitor Boxed Warning

Statement from the American College of Rheumatology

Updated: January 28, 2022

MACE: major adverse cardiovascular events
心血管死, 非致死的心筋梗塞 [MI], 不安定狭心症,
心不全, 脳卒中, その他の入院を要する心血管イベント

VTE: venous thromboembolism

FDAはTOFA, BARI, UPAに対してRA, PsA, JIA, ASの適応
をTNFiに効果不十分もしくは不耐用な患者に限定した

ACRはTNFiの継続使用が望ましくない患者に対する
治療選択肢としてJAKiのリスク/ベネフィットを勘案し
患者とのshared decision makingを推奨する

Table 1 Oral Surveillance: adjudicated MACE, malignancies and VTE [3]

EVENT Hazard Ratio (HR) Tofacitinib vs TNFi (Confidence Interval)	日本の用量		TNFi adalimumab 40mg q 14 days -OR- etanercept 50mg q 7 days (N=1451)
	Tofacitinib 5 mg BID (N=1455)	Tofacitinib 10 mg BID (N=1456)	
MACE (All fatal CV events, non- fatal MI, or non-fatal CVA)	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	Referent
Pulmonary embolism	2.93 (0.79- 10.83)	8.26 (2.49- 27.43)	Referent
DVT	1.54 (0.60- 3.97)	2.21 (0.90- 5.43)	Referent
VTE	1.66 (0.76- 3.63)	3.52 (1.74- 7.12)	Referent
Malignancy (all non-melanoma cancer)	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	Referent
Non-melanoma Skin Cancer	1.90 (1.04- 3.47)	2.16 (1.19- 3.92)	Referent
Death from any cause	1.49 (0.81- 2.74)	2.37 (1.34- 4.18)	Referent

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Steven R. Ytterberg, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,
 Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Gary G. Koch, Ph.D., Roy Fleischmann, M.D.,
 Jose L. Rivas, M.D., Rebecca Germino, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D.,
 Yanhui Sun, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Andrea B. Shapiro, M.D.,
 Keith S. Kanik, M.D., and Carol A. Connell, R.N., Ph.D.,
 for the ORAL Surveillance Investigators*

主な選択基準:

50歳以上

1つ以上の心血管リスクをもつ

MTX-IR

デザイン

TOFA 5mg bid or 10mg bid

or TNFi (ADA 40mg or ETN 50mg)

無作為化非盲検**非劣勢**安全性試験

(phase IIIb-IV) 4年間観察

主要評価項目:

MACE

悪性腫瘍

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Safety Analysis Population).*

Characteristic	Tofacitinib, 5 mg Twice Daily (N = 1455)	Tofacitinib, 10 mg Twice Daily (N = 1456)†	TNF Inhibitor (N = 1451)	Total (N = 4362)
Age				
Mean — yr	60.8±6.8	61.4±7.1	61.3±7.5	61.2±7.1
≥65 yr — no. (%)	413 (28.4)	478 (32.8)	462 (31.8)	1353 (31.0)
Female sex — no. (%)	1169 (80.3)	1124 (77.2)	1117 (77.0)	3410 (78.2)
Race — no. (%)‡				
White	1128 (77.5)	1126 (77.3)	1099 (75.7)	3353 (76.9)
Black	63 (4.3)	65 (4.5)	83 (5.7)	211 (4.8)
Asian	65 (4.5)	56 (3.8)	55 (3.8)	176 (4.0)
Other	199 (13.7)	209 (14.4)	214 (14.7)	622 (14.3)
Smoking status — no. (%)				
Never smoked	735 (50.5)	752 (51.6)	772 (53.2)	2259 (51.8)
Ever smoked	720 (49.5)	704 (48.4)	679 (46.8)	2103 (48.2)
History of hypertension — no. (%)	955 (65.6)	954 (65.5)	969 (66.8)	2878 (66.0)
History of diabetes mellitus — no. (%)	243 (16.7)	261 (17.9)	255 (17.6)	759 (17.4)
History of venous thromboembolism — no. (%)§	19 (1.3)	33 (2.3)	27 (1.9)	79 (1.8)
History of extraarticular disease — no. (%)¶	532 (36.6)	521 (35.8)	552 (38.0)	1605 (36.8)
History of coronary heart disease — no. (%)	161 (11.1)	172 (11.8)	164 (11.3)	497 (11.4)
Family history of coronary heart disease — no. (%)				
First-degree male relative <55 yr of age	154 (10.6)	132 (9.1)	151 (10.4)	437 (10.0)
First-degree female relative <65 yr of age	115 (7.9)	107 (7.3)	100 (6.9)	322 (7.4)
Fasting HDL cholesterol <40 mg/dl — no. (%)	172 (11.8)	195 (13.4)	173 (11.9)	540 (12.4)

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. HDL denotes high-density lipoprotein, and TNF tumor necrosis factor.

† Patients assigned to receive tofacitinib at a dose of 10 mg twice daily who had their dose reduced to 5 mg twice daily or who discontinued the trial drug were counted in the group receiving 10 mg twice daily.

‡ Race was reported by the patient.

§ Venous thromboembolism included deep-vein thrombosis and pulmonary embolism.

¶ Extraarticular disease included nodules, Sjögren's syndrome, anemia of chronic disease, pulmonary manifestations, or other clinical features as identified by the site investigator.

MACEの頻度でHazard Ratioの上限が事前に規定した非劣勢マージン1.8を超えた

A Hazard Ratio for MACE

Comparison

Hazard Ratio (95% CI)

Tofacitinib, 5 mg twice daily, vs. TNF inhibitor	1.24 (0.81-1.91)
Tofacitinib, 10 mg twice daily, vs. TNF inhibitor	1.43 (0.94-2.18)
Combined tofacitinib doses vs. TNF inhibitor	1.33 (0.91-1.94)
Tofacitinib, 10 mg twice daily, vs. tofacitinib, 5 mg twice daily	1.15 (0.77-1.71)



TOFAはTNFiより1.3倍ほどMACEの頻度が高い

悪性腫瘍の頻度でHazard Ratioの上限が 事前に規定した非劣勢マージン1.8を超えた

A Hazard Ratio for Cancers, Excluding NMSC

Comparison

Hazard Ratio (95% CI)

Tofacitinib, 5 mg twice daily, vs. TNF inhibitor	1.47 (1.00-2.18)
Tofacitinib, 10 mg twice daily, vs. TNF inhibitor	1.48 (1.00-2.19)
Combined tofacitinib doses vs. TNF inhibitor	1.48 (1.04-2.09)
Tofacitinib, 10 mg twice daily, vs. tofacitinib, 5 mg twice daily	1.00 (0.70-1.43)



TOFAはTNFiより1.5倍ほど悪性腫瘍の頻度が高い

死亡率やDVT、重症感染症も多かった

Event	Tofacitinib, 5 mg Twice Daily (N=1455)	Tofacitinib, 10 mg Twice Daily (N=1456) [†]	TNF Inhibitor (N=1451)
Adverse events of special interest			
Serious infection — no. (%)	141 (9.7)	169 (11.6)	119 (8.2)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.17 (0.92–1.50)	1.48 (1.17–1.87)	Referent
Adjudicated opportunistic infection — no. (%) [¶]	39 (2.7)	44 (3.0)	21 (1.4)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.82 (1.07–3.09)	2.17 (1.29–3.66)	Referent
All herpes zoster, serious and nonserious — no. (%)	180 (12.4)	178 (12.2)	58 (4.0)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	3.28 (2.44–4.41)	3.39 (2.52–4.55)	Referent
Adjudicated hepatic event — no. (%)	46 (3.2)	72 (4.9)	35 (2.4)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.29 (0.83–2.00)	2.14 (1.43–3.21)	Referent
Adjudicated NMSC — no. (%)	31 (2.1)	33 (2.3)	16 (1.1)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.90 (1.04–3.47)	2.16 (1.19–3.92)	Referent
Adjudicated pulmonary embolism — no. (%)	9 (0.6)	24 (1.6)	3 (0.2)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	2.93 (0.79–10.83)	8.26 (2.49–27.43)	Referent
Adjudicated DVT — no. (%)	11 (0.8)	15 (1.0)	7 (0.5)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.54 (0.60–3.97)	2.21 (0.90–5.43)	Referent
Adjudicated VTE — no. (%)	17 (1.2)	34 (2.3)	10 (0.7)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.66 (0.76–3.63)	3.52 (1.74–7.12)	Referent
Adjudicated death from any cause — no. (%)	26 (1.8)	39 (2.7)	17 (1.2)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.49 (0.81–2.74)	2.37 (1.34–4.18)	Referent

重症感染 1.2倍
(用量依存的)

带状疱疹 3.3倍

DVT 1.5倍
(用量依存的)

死亡率 1.5倍
(用量依存的)



ゼルヤンツ®の安全性に関する重要なお知らせ FDAがゼルヤンツ®の現行添付文書について医薬品安全性情報を発行

2021年10月

ファイザー株式会社

米ファイザー社声明〔参考和訳〕

ニューヨーク、2021年9月1日－米国食品医薬品局（FDA）は、ORALサーベイランス試験（A3921133試験）結果のレビューを完了し、ゼルヤンツ®（一般名：トファシチニブ）、ゼルヤンツ XR®（日本未承認）および2つの同種・同効薬について医薬品安全性情報（Drug Safety Communication：DSC）を発行しました。このDSCは、2021年2月に発行されたFDA DSCの更新版であり、FDAのWebサイト（こちら）から閲覧可能です。

ファイザーは、今回の更新により、ゼルヤンツ®のベネフィット・リスクプロファイルに関する重要な情報が医療従事者に明らかになると考えています。ゼルヤンツ®は、他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤よりも多くの臨床データが提供されている医薬品です。ファイザーは、本試験に関するFDAの評価および米国におけるゼルヤンツの添付文書の改訂について協議を続けています。

医薬品安全性情報（DSU）〔参考和訳〕

FDA が特定の慢性炎症性疾患を治療する JAK 阻害薬に対し、重篤な心臓関連事象、癌、血栓、及び死亡のリスク上昇に関する警告を要請

承認済みの用法も特定の患者に限定

本情報は、2021年2月4日に発行されたFDA医薬品安全性情報（DSC）の最新版である。FDAは以前2019年2月及び2019年7月にも、ゼルヤンツ（トファシチニブ）及びゼルヤンツXR（日本未承認）の安全性試験について通知している。

FDAはどのような安全性の懸念を表明しているか

米国食品医薬品局（FDA）は、大規模無作為化安全性試験の最終結果に関する審査を完了し、関節炎及び潰瘍性大腸炎治療薬であるゼルヤンツ及びゼルヤンツXR（日本未承認）により、心臓発作などの重篤な心臓関連事象、脳卒中、癌、血栓及び死亡のリスクが上昇すると結論付けた。本試験では、関節リウマチ患者を対象としてゼルヤンツと腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬と呼ばれる関節炎の治療に使用される薬剤を比較した。過去のDSCでは、本試験の中間解析結果に基づいて、高用量のゼルヤンツで血栓及び死亡のリスク上昇がみられたと報告していた。最終結果では、低用量のゼルヤンツによる血栓及び死亡のリスク上昇も示された。

データ概要（続き）

母集団の平均年齢は61歳、中央値は60歳（範囲：50-88歳）であった。被験者のほとんどは女性（78%）、白人（77%）であった。これらのハザード比の95%信頼区間（CI）の上限値が、事前に規定した非劣性基準である1.8を超えたため、MACE及び悪性腫瘍の評価項目に対するゼルヤンツ併合群とTNF阻害薬との比較で非劣性基準を満たさなかった。MACEに関して、TNF阻害薬と比較したゼルヤンツ併合群による推定ハザード比及び95% CIは1.33（0.91、1.94）であった。NMSCを除く悪性腫瘍に関して、TNF阻害薬と比較したゼルヤンツ併合群による推定ハザード比及び95% CIは1.48（1.04、2.09）であった。

ゼルヤンツの両用量で死亡、MACE、悪性腫瘍、及び血栓症のリスクが上昇した。TNF阻害薬と比較して、MACE、全死因死亡、及び血栓症について用量依存的なリスク上昇のエビデンスが示された。さらに、TNF阻害薬と比較して、ゼルヤンツの両用量でNMSCを除く悪性腫瘍の用量依存的ではないリスク上昇のエビデンスが示された。

TNF阻害薬の投与を受けた患者と比較して、ゼルヤンツの両用量の投与を受けた患者でリンパ腫及び肺癌が高率で認められた。特に、ゼルヤンツの投与を受けた現喫煙者又は元喫煙者では、肺癌の発現率が高かった。現喫煙者又は元喫煙者では、癌全体のリスクがさらに上昇していた。

医療従事者は何をすべきか

ゼルヤンツ、ゼルヤンツXR（日本未承認）、オルミエント、又はリンヴォックによる治療を開始又は継続する前に、医療従事者は個々の患者のベネフィットとリスクを考慮すべきである。このことは特に、現喫煙者又は元喫煙者、他の心血管疾患に関連するリスク因子を有する患者、悪性腫瘍を発症した患者、治療が成功した非メラノーマ皮膚癌以外の既知の悪性腫瘍患者に当てはまる。これらの薬剤は、1種類以上のTNF阻害薬の効果不十分又は不耐性の患者にのみ使用すること。これらの薬剤のベネフィットとリスクについて患者に忠告し、心臓発作、脳卒中、又は血栓の徴候や症状が現れた場合は、救急医療機関を受診するように助言すること。

FDAの見解

FDAがゼルヤンツを初めて承認した際、製造業者であるファイザーに、メトトレキサートを服用中のRA患者を対象とした安全性に関する治験を実施し、重篤な心臓関連事象、癌、及び感染のリスクを評価するよう要請した。この試験では、ゼルヤンツの2種類の用量（RAに対する承認用量である5 mg、1日2回、及びより高用量の10 mg、1日2回）を、RAの治療にも使用されているTNF阻害薬と比較した。試験に参加した患者の選択基準は、50歳以上かつ心疾患のリスク因子を1つ以上有することであった。

最終的な試験結果の審査により、心臓発作などの重篤な心臓関連事象や脳卒中、癌、血栓、死亡の発現率は、TNF阻害薬の投与を受けた患者と比較して、ゼルヤンツの両用量の投与を受けた患者で高いことが示された。重要なのは、過去の間解析結果では血栓及び死亡の発現率がTNF阻害薬と比較してゼルヤンツの高用量でリスクが示されたのに対し、最終結果では、ゼルヤンツの両用量で高かった点である。癌に関しては、ゼルヤンツの投与を受けた患者ではTNF阻害薬の投与を受けた患者と比較してリンパ腫の発現率が高かった。ゼルヤンツの投与を受けた現喫煙者又は元喫煙者では、TNF阻害薬の投与を受けた現喫煙者又は元喫煙者と比較して肺癌の発現率が高かった。現喫煙者又は元喫煙者では、癌全体のリスクがさらに上昇していた（データ概要を参照のこと）。

ここからが本論。Bariの長期試験の結果をTofaと比較しながら解説

Rheumatoid arthritis

RMD
Open

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

Original research

Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme

Stanley B Cohen,¹ Yoshiya Tanaka², Xavier Mariette³, Jeffrey R Curtis⁴, Eun Bong Lee⁵, Peter Nash⁶, Kevin L Winthrop⁷, Christina Charles-Schoeman,⁸ Lisy Wang⁹, Connie Chen,¹⁰ Kenneth Kwok,¹⁰ Pinaki Biswas,¹⁰ Andrea Shapiro,¹¹ Ann Madsen,¹⁰ Jürgen Wollenhaupt¹²

Cohen SB, *et al.* *RMD Open* 2020;**6**:e001395.



TofaのLTE試験 (安全性)

18 P3/2/1試験+3 LTE試験
(n=7061, 22875 patients-years)
Median 3.1年

Rheumatoid arthritis



OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database

Peter C Taylor¹, Tsutomu Takeuchi², Gerd R Burmester³, Patrick Durez,⁴ Josef S Smolen,⁵ Walter Deberdt,⁶ Maher Issa,⁶ Jorge Ross Terres,⁶ Natalia Bello,⁶ Kevin L Winthrop⁷

Taylor PC, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2022;**81**:335–343.



BariのLTE試験 (安全性)

9 P3/2/1b試験+1 LTE試験
(n=3770, 14744 patients-years)
Median 4.6年

背景:

いずれも平均年齢約52歳、白人が約60%、罹病期間約8年、MTX 約80%併用

Table 1 Patient baseline demographics and disease characteristics

	All tofacitinib doses N=7061	Average tofacitinib 5 mg BID* N=3066	Average tofacitinib 10 mg BID* N=3995
Age (years), mean (range)	52.1 (18-86)	52.2 (18-86)	52.0 (18-85)
Female, n (%)	5829 (82.6)	2543 (82.9)	3286 (82.3)
Race, n (%)			
White	4576 (64.8)	1823 (59.5)	2753 (68.9)
Black	219 (3.1)	88 (2.9)	131 (3.3)
Asian	1566 (22.2)	880 (28.7)	686 (17.2)
Other	700 (9.9)	275 (9.0)	425 (10.6)
Regions, n (%)			
North America	1745 (24.7)	599 (19.5)	1146 (28.7)
Latin America	1221 (17.3)	586 (19.1)	635 (15.9)
Europe	2382 (33.7)	951 (31.0)	1431 (35.8)
Asia	1673 (23.7)	890 (29.0)	783 (19.6)
ROW	40 (<1.0)	40 (1.3)	0 (0)
Duration of RA since first diagnosis (years), mean (range)	8.0 (0.0-65.0)	8.3 (0.0-50.1)	7.8 (0.0-65.0)
DAS28-4(ESR), mean (SD)	6.4 (1.0) (n=6238)	6.4 (1.0) (n=2688)	6.4 (1.0) (n=3550)
Swollen joint count, mean (SD)	14.9 (8.9) (n=7007)	14.2 (8.5) (n=3049)	15.4 (9.1) (n=3958)
Tender joint count, mean (SD)	23.3 (14.5) (n=7007)	20.4 (13.7) (n=3049)	25.5 (14.8) (n=3958)
HAQ-DI, mean (SD)	1.5 (0.7) (n=6952)	1.5 (0.7) (n=3037)	1.5 (0.7) (n=3915)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	27.1 (6.4) (n=7056)	26.7 (6.3) (n=3063)	27.5 (6.5) (n=3993)
Comorbidities, n (%)			
Diabetes mellitus	562 (8.0)	276 (9.0)	286 (7.2)
Coronary heart disease	28 (<1.0)	11 (<1.0)	17 (1.0)
Myocardial infarction	84 (1.2)	3.4 (1.1)	50 (1.3)
Hypertension	2460 (34.8)	1046 (34.1)	1414 (35.4)
COPD	478 (6.8)	17	
Positive for latent TB by lab testing (QuantiferON Gold), n (%)	236 (3.3)	73	
Positive for latent TB by PPD skin test, n (%)	57 (0.8)	36	
Therapy prior to enrolment, n (%)			
MTX	5758 (81.5)	27	
csDMARD other than MTX	3587 (50.8)	15	
TNFi	1138 (16.1)	35	
Non-TNFi biological DMARDs	355 (5.0)	11	
Concomitant corticosteroids, n (%)	3972 (56.3)	17	

Supplementary Table 2. Demographics and measures of disease activity

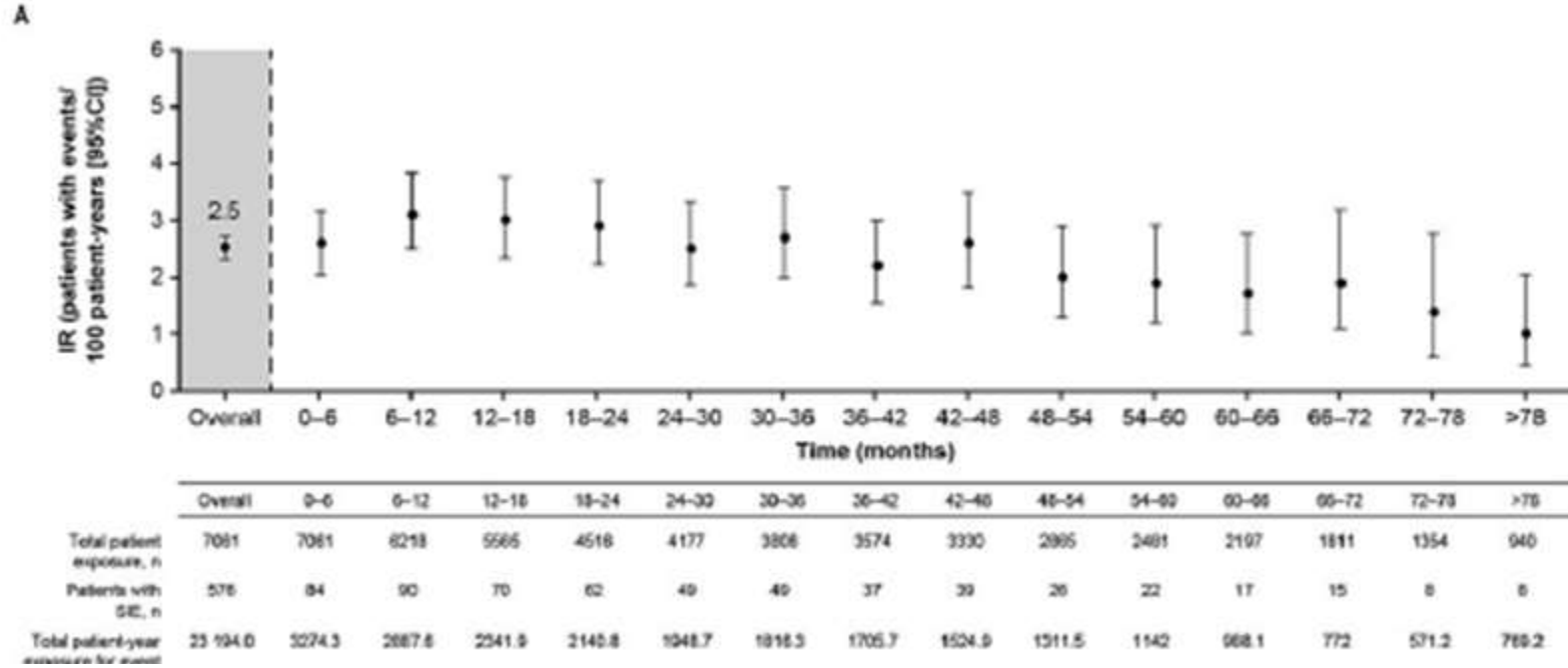
	Ever on 2-mg ^a (N=1077)	Ever on 4-mg ^a (N=3401)	All-bari-RA ^b (N=3770)
Age at baseline, years, mean (SD)	53.1 (12.1)	52.6 (12.2)	52.7 (12.2)
Female, n (%)	832 (77.3)	2691 (79.1)	2983 (79.1)
Race, n (%)			
American Indian or Alaskan Native	53 (4.9)	162 (4.8)	168 (4.5)
Asian	300 (27.9)	1048 (30.9)	1115 (29.6)
Black or African American	27 (2.5)	80 (2.4)	97 (2.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islanders	0	2 (0.1)	2 (0.1)
White	688 (63.9)	2078 (61.2)	2354 (62.6)
Multiple	9 (0.8)	26 (0.8)	26 (0.7)
Duration of RA ^c , years, mean (SD)	8.6 (8.2)	7.3 (8.1)	7.7 (8.1)
Region, n (%)			
United States/Canada	221 (20.5)	641 (18.8)	840 (22.3)
Central/South America, Mexico	221 (20.5)	738 (21.7)	760 (20.2)
Asia (excluding Japan)	123 (11.4)	432 (12.7)	445 (11.8)
Japan	132 (12.3)	489 (14.4)	514 (13.6)
			783 (20.8)
			428 (11.4)
			1911 (50.7)
			2979 (79.0)
			5.1 (1.5) ^d

Oral Surveillanceは平均60歳、白人70%、MTX全例併用、心血管リスクあり

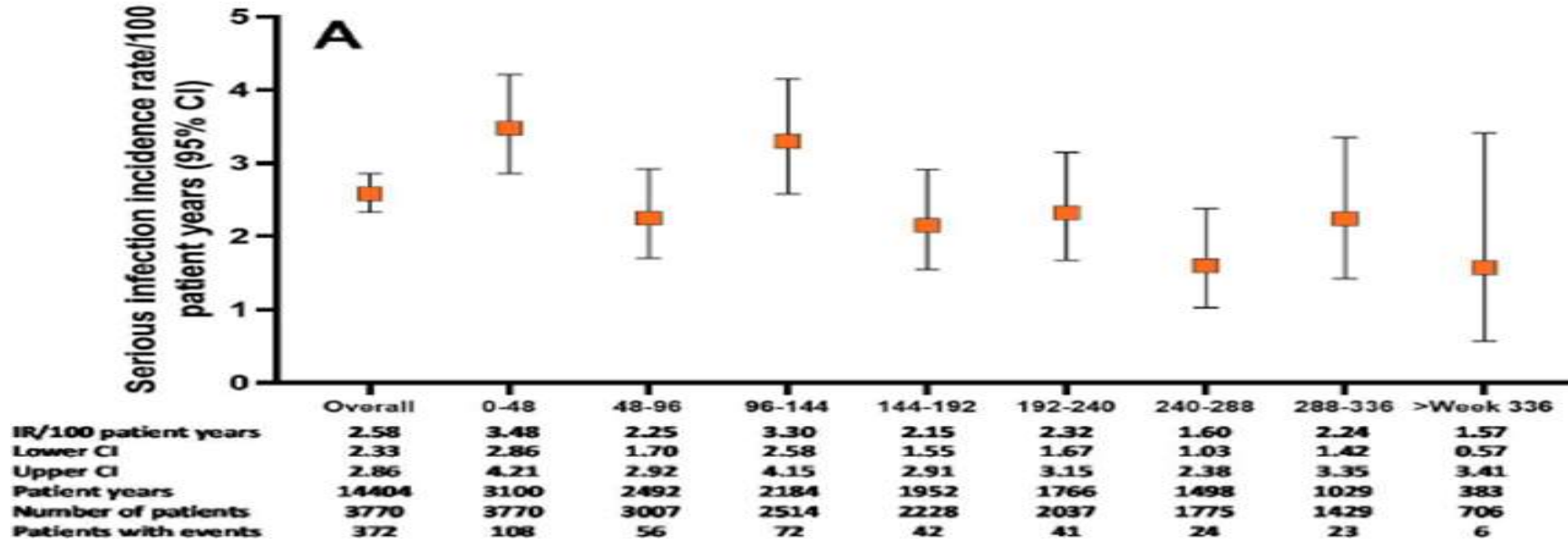
重症感染症の頻度： いずれも2.5/100人年

(Oral Surveillance Tofa 10.0%, TNFi 8.1% (人年表示なし) 4年間)

Tofa



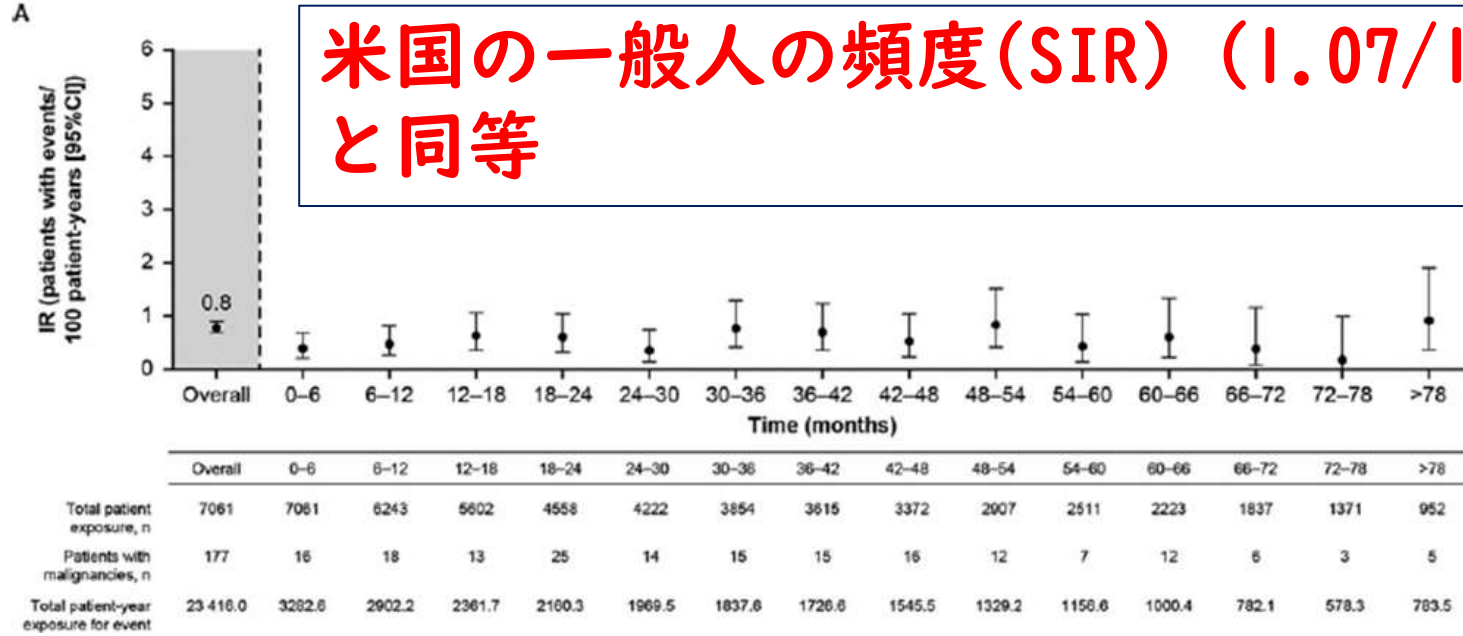
Bar i



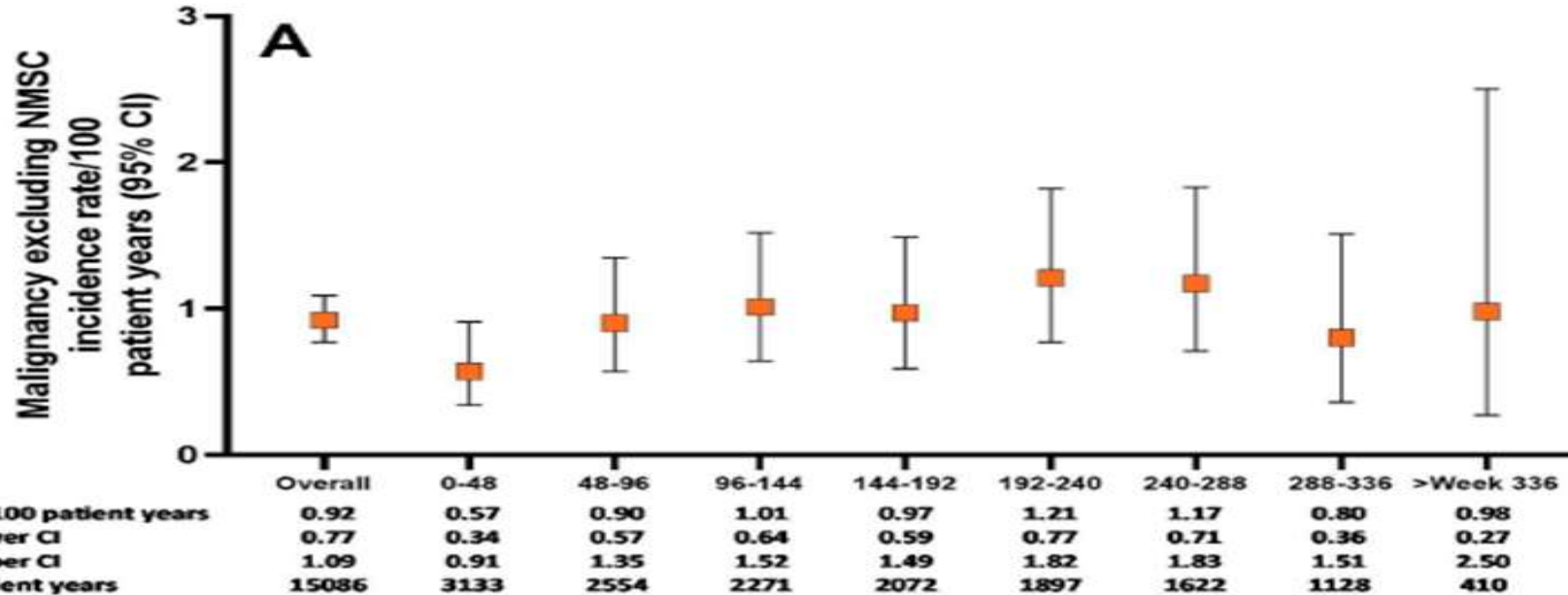
悪性腫瘍の頻度: Tofa 0.8, Bari 0.92/100人年, (Oral Surveillance Tofa 1.13, TNFi 0.77)

米国の一般人の頻度(SIR) (1.07/100人年)
と同等

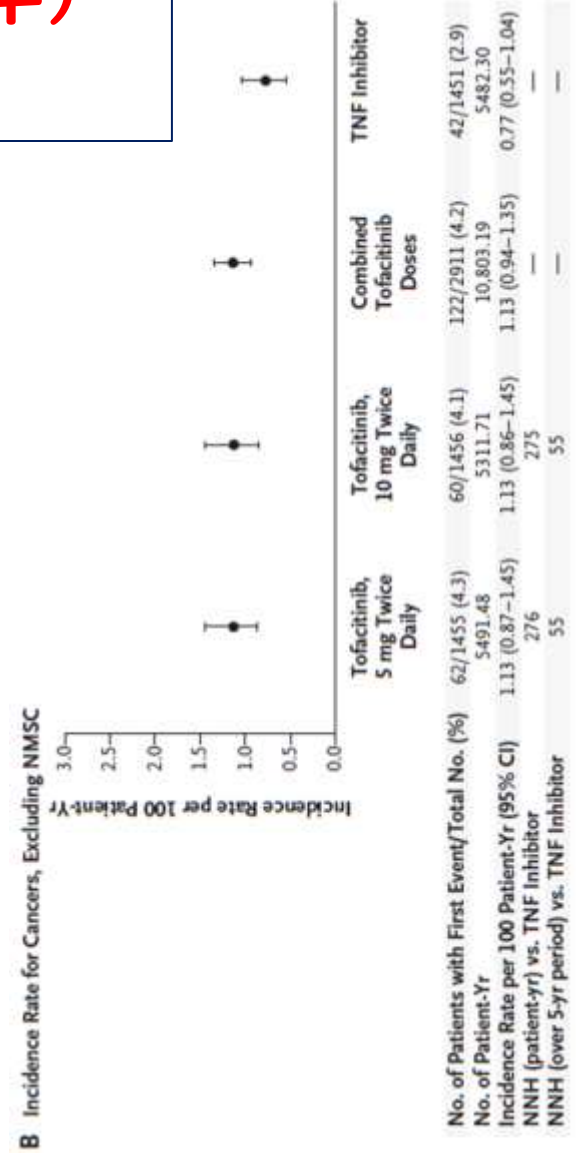
Tofa



Bari



Oral surveillance



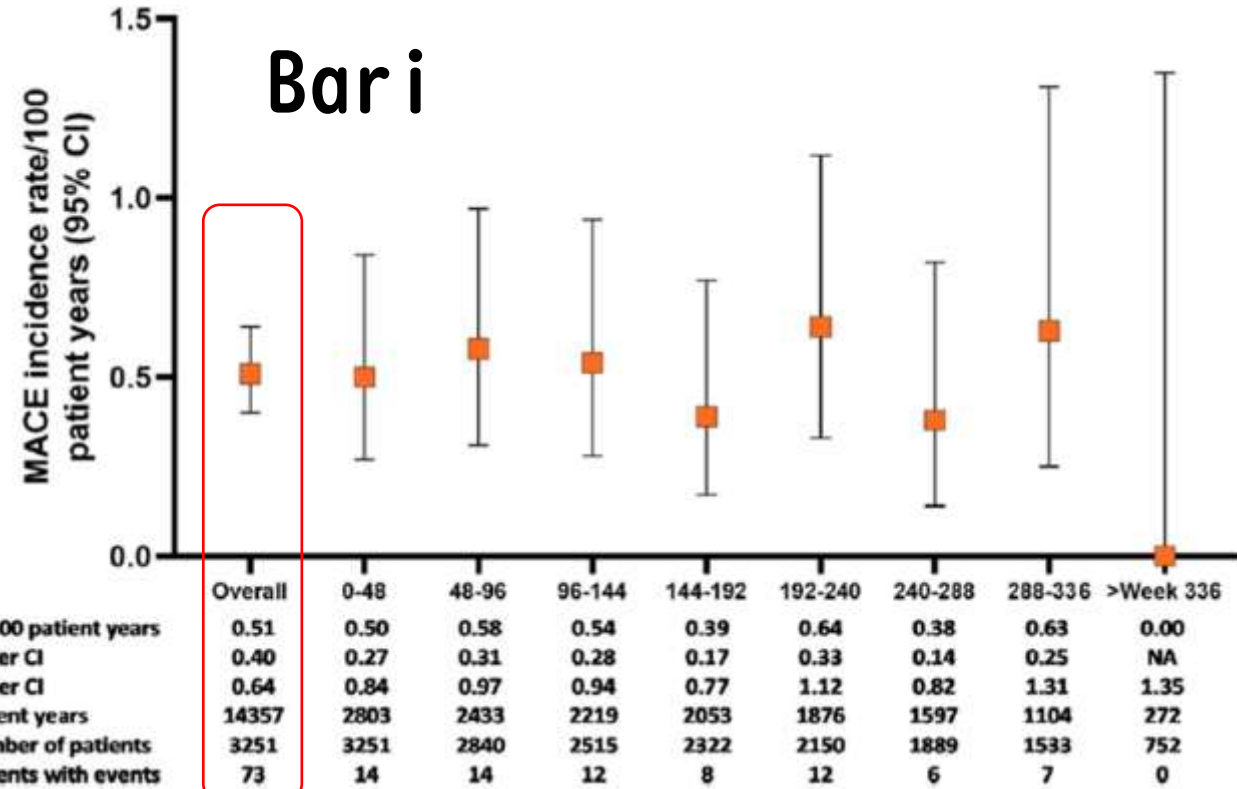
MACEの頻度: Tofa 0.4, Bari 0.51/100人年, (Oral Surveillance Tofa 0.98, TNFi 0.73)

Tofa

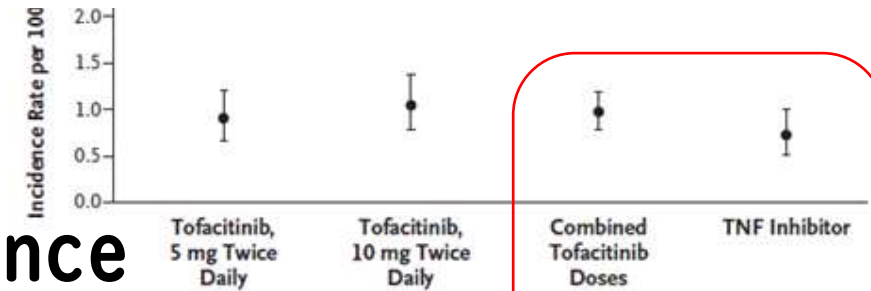
Table 3 IRs for AEs of interest (95% CI)

	All tofacitinib doses N=7061	Average tofacitinib 5 mg BID* N=3066	Average tofacitinib 10 mg BID* N=3995
	(n=38)	(n=11)	(n=27)
Malignancy (excluding NMSC)	0.8 (0.7 to 0.9) (n=177)	0.8 (0.6 to 1.0) (n=64)	0.8 (0.6 to 0.9) (n=113)
NMSC	0.6 (0.5 to 0.7) (n=129)	0.4 (0.3 to 0.6) (n=36)	0.6 (0.5 to 0.8) (n=93)
Breast cancer (female patients)	0.2 (0.1 to 0.2) (n=30)	0.2 (0.1 to 0.3) (n=12)	0.1 (0.1 to 0.2) (n=18)
Lung cancer	0.1 (0.1 to 0.2) (n=30)	0.1 (0.1 to 0.3) (n=12)	0.1 (0.1 to 0.2) (n=18)
Lymphoma [†]	0.05 (0.03 to 0.09) (n=12)	0.01 (0.00 to 0.07) (n=1)	0.07 (0.04 to 0.13) (n=11)
GI perforations	0.1 (0.1 to 0.2) (n=28)	0.1 (0.0 to 0.2) (n=6)	0.2 (0.1 to 0.2) (n=22)
DVT	0.2 (0.1 to 0.2) (n=36)	0.2 (0.1 to 0.3) (n=13)	0.2 (0.1 to 0.2) (n=23)
PE	0.1 (0.1 to 0.2) (n=28)	0.1 (0.0 to 0.2) (n=8)	0.1 (0.1 to 0.2) (n=20)
VTE [§]	0.3 (0.2 to 0.3) (n=59)	0.2 (0.1 to 0.4) (n=19)	0.3 (0.2 to 0.4) (n=40)
ATE	0.4 (0.3 to 0.5) (n=84)	0.3 (0.2 to 0.5) (n=28)	0.4 (0.3 to 0.5) (n=56)
MACE	0.4 (0.3 to 0.5) (n=85)	0.4 (0.3 to 0.6) (n=31)	0.4 (0.3 to 0.5) (n=54)

Bari-LTE研究のMACE at risk populationで解析するとBariのMACE頻度は0.70/100人年となり、これはOral SurveillanceのTNFi群 0.73/100人年と同等である



Oral surveillance



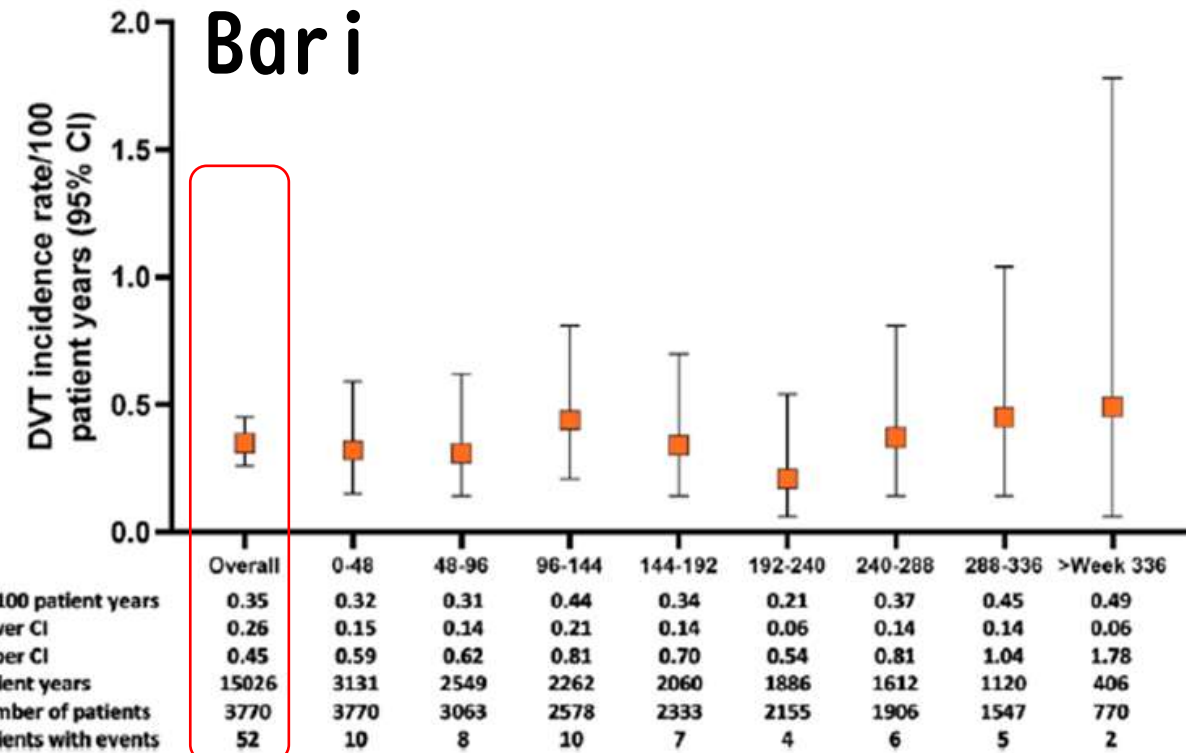
	Tofacitinib, 5 mg Twice Daily	Tofacitinib, 10 mg Twice Daily	Combined Tofacitinib Doses	TNF Inhibitor
No. of Patients with First Event/Total No. (%)	47/1455 (3.2)	51/1456 (3.5)	98/2911 (3.4)	37/1451 (2.5)
No. of Patient-Yr	5166.32	4871.96	10,038.28	5045.27
Incidence Rate per 100 Patient-Yr (95% CI)	0.91 (0.67-1.21)	1.05 (0.78-1.38)	0.98 (0.79-1.19)	0.73 (0.52-1.01)
NNH (patient-yr) vs. TNF Inhibitor	567	319	—	—
NNH (over 5-yr period) vs. TNF Inhibitor	113	64	—	—

DVTの頻度: Tofa 0.2, Bari 0.35/100人年, (Oral Surveillance Tofa 0.8%, TNFi 0.5% (人年表示なし) 4年間)

Tofa

Table 3 IRs for AEs of interest (95% CI)

	All tofacitinib doses N=7061	Average tofacitinib 5 mg BID* N=3066	Average tofacitinib 10 mg BID* N=3995
	22 874.5 PY	8171.3 PY	14 703.2 PY
Serious infection events†	2.5 (2.3 to 2.7) (n=576)	2.8 (2.5 to 3.2) (n=233)	2.3 (2.1 to 2.6) (n=343)
HZ (non-serious and serious)	3.6 (3.4 to 3.9) (n=782)	3.5 (3.1 to 3.9) (n=269)	3.7 (3.4 to 4.1) (n=513)
HZ (serious)	0.2 (0.2 to 0.3) (n=57)	0.3 (0.2 to 0.4) (n=23)	0.2 (0.2 to 0.3) (n=34)
Opportunistic infection (excluding TB)	0.4 (0.3 to 0.5) (n=90)	0.3 (0.2 to 0.5) (n=28)	0.4 (0.3 to 0.5) (n=62)
TB	0.2 (0.1 to 0.2) (n=38)	0.1 (0.1 to 0.2) (n=11)	0.2 (0.1 to 0.3) (n=27)
Malignancy (excluding NMSC)	0.8 (0.7 to 0.9) (n=177)	0.8 (0.6 to 1.0) (n=64)	0.8 (0.6 to 0.9) (n=113)
NMSC	0.6 (0.5 to 0.7) (n=129)	0.4 (0.3 to 0.6) (n=36)	0.6 (0.5 to 0.8) (n=93)
Breast cancer (female patients)	0.2 (0.1 to 0.2) (n=30)	0.2 (0.1 to 0.3) (n=12)	0.1 (0.1 to 0.2) (n=18)
Lung cancer	0.1 (0.1 to 0.2) (n=30)	0.1 (0.1 to 0.3) (n=12)	0.1 (0.1 to 0.2) (n=18)
Lymphoma‡	0.05 (0.03 to 0.09) (n=12)	0.01 (0.00 to 0.07) (n=1)	0.07 (0.04 to 0.13) (n=11)
GI perforations	0.1 (0.1 to 0.2) (n=28)	0.1 (0.0 to 0.2) (n=6)	0.2 (0.1 to 0.2) (n=22)
DVT	0.2 (0.1 to 0.2) (n=36)	0.2 (0.1 to 0.3) (n=13)	0.2 (0.1 to 0.2) (n=23)
PE	0.1 (0.1 to 0.2) (n=28)	0.1 (0.0 to 0.2) (n=8)	0.1 (0.1 to 0.2) (n=20)
VTE§	0.3 (0.2 to 0.3) (n=59)	0.2 (0.1 to 0.4) (n=19)	0.3 (0.2 to 0.4) (n=40)
ATE	0.4 (0.3 to 0.5) (n=84)	0.3 (0.2 to 0.5) (n=28)	0.4 (0.3 to 0.5) (n=56)
MACE	0.4 (0.3 to 0.5) (n=85)	0.4 (0.3 to 0.6) (n=31)	0.4 (0.3 to 0.5) (n=54)



死亡率: Tofa 0.3, Bari 0.56/100人年,
 (Oral Surveillance Tofa 1.8%, TNFi 1.2% (人年表示なし) 4年間)

Tofa

Table 2 IRs (95% CI) of AEs and SAEs (all-cause)

	All tofacitinib doses N=7061	Average tofacitinib 5 mg BID* N=3066	Average tofacitinib 10 mg BID* N=3995
	22 874.5 PY	8171.3 PY	14 703.2 PY
Median PY of exposure	3.1	1.4 [†]	4.0
AEs	130.3 (127.0 to 133.6) (n=6117)	129.7 (124.7 to 134.9) (n=2484)	130.7 (126.5 to 135.0) (n=3633)
Discontinuations due to AEs	7.1 (6.8 to 7.5) (n=1634)	8.0 (7.4 to 8.7) (n=664)	6.6 (6.2 to 7.0) (n=970)
SAEs	9.0 (8.6 to 9.4) (n=1857)	9.6 (8.9 to 10.3) (n=717)	8.6 (8.1 to 9.1) (n=1140)
Mortality [‡]	0.3 (0.2 to 0.3) (n=59)	0.3 (0.2 to 0.5) (n=29)	0.2 (0.1 to 0.3) (n=30)

Bari

Table 2 Exposure-adjusted incidence rates of adverse events of special interest in the 2 mg and 4 mg subsets of the All-bari-RA analysis set

	Ever on 2 mg (N=1077) (PYE=2678) EAIR (95% CI)	Ever on 4 mg (N=3401) (PYE=11 872) EAIR (95% CI)	All-bari-RA (N=3770) (PYE=14 744) IR (95% CI)
Death	0.56 (0.31 to 0.92)	0.57 (0.44 to 0.73)	0.56 (0.45 to 0.70)
Serious infections	2.13 (1.61 to 2.76)	2.62 (2.34 to 2.93)	2.58 (2.33 to 2.86)
Thromboembolic events			
DVT/PE	0.49 (0.26 to 0.83)	0.51 (0.39 to 0.66)	0.49 (0.38 to 0.61)
DVT	0.41 (0.21 to 0.73)	0.35 (0.25 to 0.48)	0.35 (0.26 to 0.45)
PE	0.26 (0.11 to 0.54)	0.27 (0.18 to 0.38)	0.26 (0.18 to 0.35)
MACE*	0.42 (0.21 to 0.74)	0.54 (0.41 to 0.69)	0.51 (0.40 to 0.64)

*Positively adjudicated events of myocardial infarction, stroke and cardiovascular deaths.
 bari, baricitinib; DVT, deep vein thrombosis; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; IR, incidence rate; MACE, major adverse cardiovascular events; N, number of patients in the analysis set; PE, pulmonary embolism; PYE, patient-years of exposure; RA, rheumatoid arthritis.

Discussion I

- Bariの死亡率 (0.56/100人年)はRA疫学研究の死亡率(1.5-2.4/100人年)よりも低く、年齢・性別を調整した一般人口と比較したリスクは低い (<1)
- 悪性腫瘍頻度に関しては、最近のメタ解析ではJAK+MTXはMTXのみと比較して高くなく、観察研究からもTofa vs DMARDs (csDMARD, bDMARD)でリスク上がらないとしている (oral surveillanceを除く)
- Bariの悪性腫瘍頻度 (0.9/100人年) は米国の一般人の頻度(SIR) (1.07/100人年) と同等

Discussion 2

- BariのMACEの頻度(0.5/100人年)はTNFiの0.62/100人年と同等 (Curis JR RMD Open 2019)
- 本研究のMACE at risk populationで解析するとBariのMACE頻度は0.70となり、これはOral SurveillanceのTNFi群 0.73/100人年と同等である
- Limitationとしては対照群がないこと、生存バイアスがある
- BariのTNFiとの比較長期安全性試験が進行中

結論（私見）

- Oral Surveillanceの結果はこれまでのTofaおよびBariの長期試験のメタ解析のデータと少しかけ離れており、それはおそらく、平均年齢が高いこと、心血管リスクを持った人が対象であるからだろう
- TNFiにはもともと動脈硬化を抑制し心血管イベント頻度を下げる報告がある。TNFiがそのような症例によいのであって、JAKiが悪いのではないかもしれない（調整した一般人口対象のリスクとは差がないかもしれない）

Barnabe C et al., Arthritis Care Res 2011, 63: 522
Ridker PM et al., N Engl J Med 2017, 377: 1119