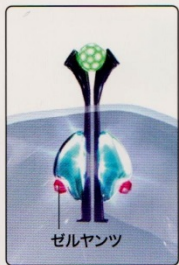


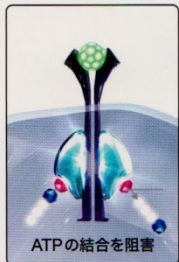
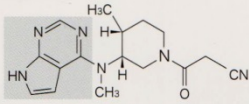
第35回 新しい内服抗リウマチ薬(ゼルヤンツ)について

ゼルヤンツ投与時



1 JAKのATP結合部位にゼルヤンツが結合

ゼルヤンツ



2 ATPの結合を阻害し、JAKの活性化を阻害



3 シグナル伝達を阻害

4 遺伝子の転写を抑制

5 免疫細胞の遊走抑制 炎症性メディエーターの 分泌抑制

昨年、画期的な抗リウマチ薬ゼルヤンツが発売され1年が経過し、長期処方が可能となりました。効果は従来の注射による生物学的製剤と同等で、手軽な内服薬であることも大きな特徴です。MTXを十分量使用しても効果が不十分な患者さんに使用が認められています。当クリニックでも使用を開始していますが、今回は、この薬剤にスポットを当ててみたいと思います。

1. ゼルヤンツの作用機序

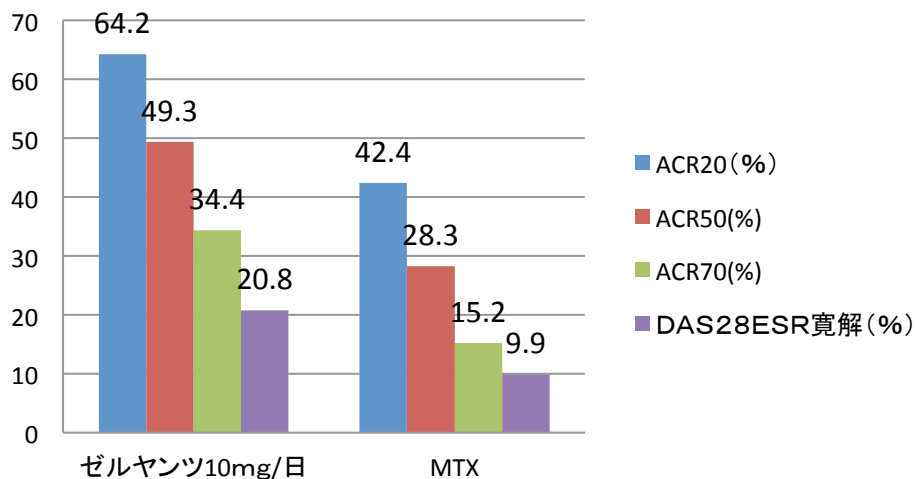
ゼルヤンツは、細胞内に存在するチロシンキナーゼの一種「ヤヌスキナーゼ」(JAK)を阻害することで炎症を抑制する新機序のリウマチ治療薬で、ヤヌスキナーゼ阻害薬(JAK阻害薬)と呼ばれています。細胞内に存在するJAKは、リウマチにおける炎症性サイトカインの産生に深く関与しており、ゼルヤンツはこのJAKが関与する細胞内のシグナル伝達経路を阻害し、抗炎症作用を発揮します。阻害するサイトカインは、IL-2(インターロイキン2)、IL-4、IL-6、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21、インターフェロンI型など多岐にわたります。これらのサイトカインはリンパ球の活性化、増殖などに不可欠であり、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制すると考えられています。

左の図にゼルヤンツの作用機序が示されています。JAKのATP(アデノシン3リン酸)が結合する部位にゼルヤンツが結合してATPによるJAKの活性化を阻害して、炎症性サイトカインの遺伝子が活性化するのを抑制します。

2. MTXを未使用の患者さんにゼルヤンツかMTXを2年間使用した場合の比較(ORAL Start試験)(Lee EB, et al. N Engl J Med 2014;370:2377)～ゼルヤンツ単独の効果～

MTXを使ったことがないリウマチ患者さん(平均罹病期間約3年)にゼルヤンツ(373名)かMTX(20mg/週)(186名)で治療して2年間観察した臨床試験です。治療開始前のDAS28(ESR)は平均6.6と高い疾患活動性がある患者さんでした。

開始24か月後の臨床効果

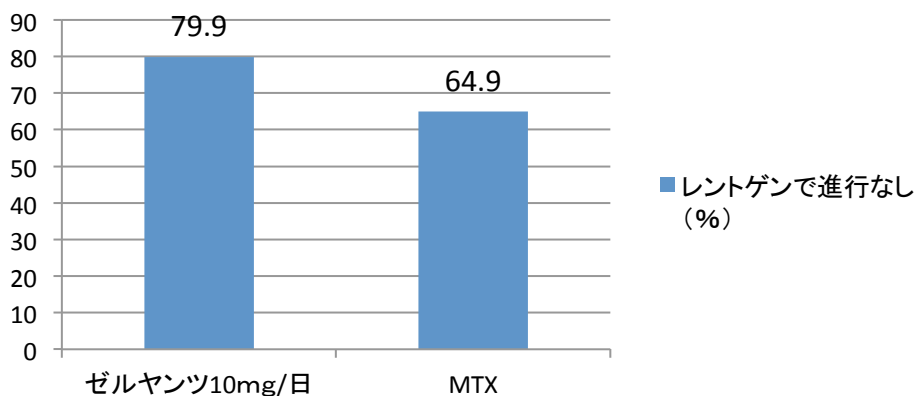


左の図は24か月後の臨床効果をみたものですが、MTXの患者さん群と比べて、ゼルヤンツの患者さん群は、ACR20、ACR50、ACR70の達成率、およびDAS28寛解(臨床的寛解)達成率とも、有意に($p < 0.001$)効果が良好でした。(ACR20とは、圧痛、腫脹関節の数が20%以上改善することを意味します。ACR50はそれらが50%以上、ACR70は70%以上改善することです)

ゼルヤンツの患者さん群の

ACR20、50、70の達成率は従来の生物学的製剤とほぼ同等で、非常に高い効果でした。

開始24か月後の関節破壊に対する効果

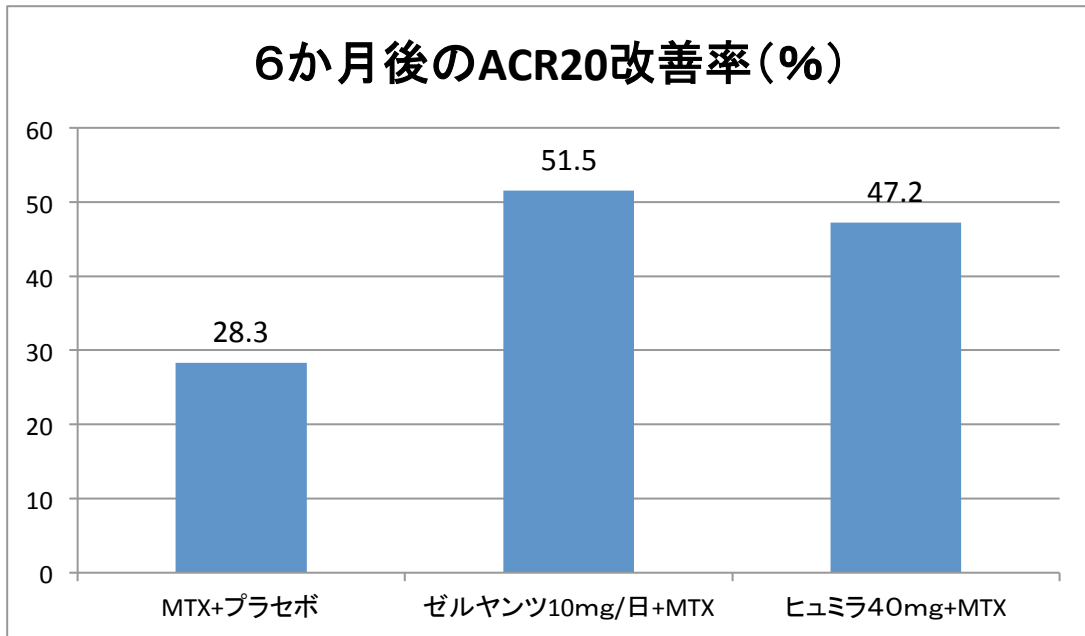


左の図は、24か月後の関節破壊の進行を観察したものです。この期間にレントゲンで関節破壊が進行しなかった患者さんの割合(総シャープスコアが0.5以下)はゼルヤンツでは79.9%で、有意に($p < 0.001$)MTXより良好でした。この成績は、他の生物学的製剤に匹敵するものです。

3. ゼルヤンツ+MTXの効果をヒュミラ+MTX、MTX単独と比較(ORAL Standard試験)

(Vollenhoven RF et al. N Engl J Med 2012; 367: 508) ~ゼルヤンツ+MTXとヒュミラ+MTXは同等の効果~

MTXによる治療を受けている患者さん717名(リウマチの罹病期間は平均7~9年)に、ゼルヤンツ(196名)、ヒュミラ(199名)、およびMTX単独のまま(106名)の3つの治療群に分け1年間観察しました。(MTX単独群は、効果不十分の場合途中からゼルヤンツを追加しています)



上の図のように、ゼルヤンツの患者さん群 ($p < 0.0001$) と、ヒュミラの患者さん群 ($p = 0.0007$) は、MTX のみの患者さん群と比べて有意に高率に ACR20 改善を達成しました。ここで注目すべきは、ゼルヤンツとヒュミラの効果が同等であることです。内服薬が注射の生物学的製剤と効果が同等であることが示されました。

4. 副作用について

ゼルヤンツは免疫抑制剤であるため、生物学的製剤と同様に感染症に注意することが重要です。長期投与試験からの報告では、帯状疱疹の発現率が5.8%と、やや高い傾向にありました。他に、好中球減少(0.5%)、リンパ球減少(0.5%)、ヘモグロビン減少(0.5%)なども注意が必要です。下の図は結核やニューモシスチス肺炎などについて他の生物学的製剤と発現率を比較したものです(ゼルヤンツについては長期投与試験からの報告)。これらについては、特に他の生物学的製剤を上回るものはありませんでした。

	結核(%)	ニューモシスチス肺炎(%)	重篤な感染症(%)
ゼルヤンツ 10mg/日	0	0.1	5.9
生物学的製剤(レミケード、エンブレル、アクテムラ、ヒュミラ、オレンシア)	0~0.3	0.1~0.4	0.8~8.6

また、悪性腫瘍の発現についても検討されていますが、最長4年以上の観察により、現時点では、使用期間が長いほど悪性腫瘍の発現が増加する傾向は認められていません。他の生物学的製剤と比較しても、各悪性腫瘍の発現率は同様に、明らかな悪性腫瘍の発現率の上昇は認められていません。

ゼルヤンツは効果が注射の生物学的製剤と同等で、手軽な内服薬であることから、今後広く用いられるようになると思われます。但し、生物学的製剤と同様に高価な薬のため慎重な使用が望まれます。