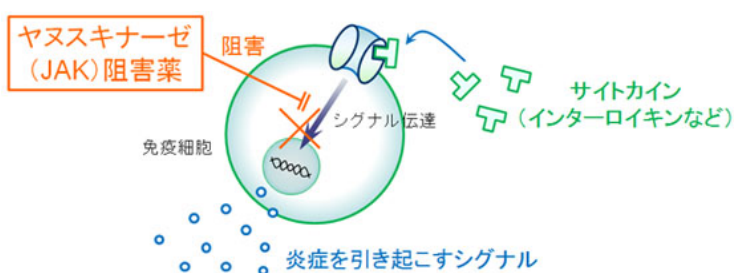


第51回 関節リウマチに使用される3種類の JAK 阻害薬

関節リウマチ治療は注射薬である生物学的製剤で飛躍的な治療成績の向上がもたらされました。更に日本では2013年に発売されたゼルヤンツを皮切りに、生物学的製剤と効果が同等で内服薬である JAK 阻害薬が現在3種類使用できるようになりました。現在の治療指針では、基本薬である MTX (メトトレキサート) で効果不十分な場合は、生物学的製剤と同列で JAK 阻害薬を使用することが推奨されています。今回はこの3つ薬剤を並べてご紹介します。

1. JAK 阻害薬について



生物学的製剤は、例えばエンブレル (エタネルセプト) は TNF、アクテムラ (トシリズマブ) はインターロイキン (IL) -6 といったようにそれぞれの薬剤が1種類の特定のサイトカインを細胞の外でブロックすることにより、細胞に炎症を起こす刺激が入らないようにします。これに対して、JAK 阻害薬は複

数の種類のサイトカインに対して、サイトカイン受容体からの刺激を細胞の中で遮断して炎症を抑えます。また、生物学的製剤が注射剤で週1回など間隔を空けて投与されるのに対して、JAK 阻害薬は毎日内服する経口薬です。JAK 阻害薬は効果発現が早いことが特徴で、内服開始1~2週間で効果が実感できることが多いとされています。

①ゼルヤンツ (一般名トファシチニブ)

最初に発売された JAK 阻害薬です。JAK1, JAK2, JAK3 のすべてを阻害します。1回 5mg を1日2回内服します。中等度又は重度の腎機能障害や中等度の肝機能障害がある患者さんでは 5mg1日1回とします。

②オルミエント (一般名バリシチニブ)

2017年9月に発売された2番目の JAK 阻害薬です。オルミエントは JAK1 と JAK2 を特に強く抑えるところが作用としてゼルヤンツと異なる点です。通常はオルミエント錠 4mg を1日1回内服しますが、効果が認められた場合には 2mg1日1回に減量できます。また、この薬剤は腎臓から排出されるため、腎臓の機能が低下している場合には1日1回 2mg に減量する必要があり、また腎臓の機能が高度に低下している場合には使用することができません。

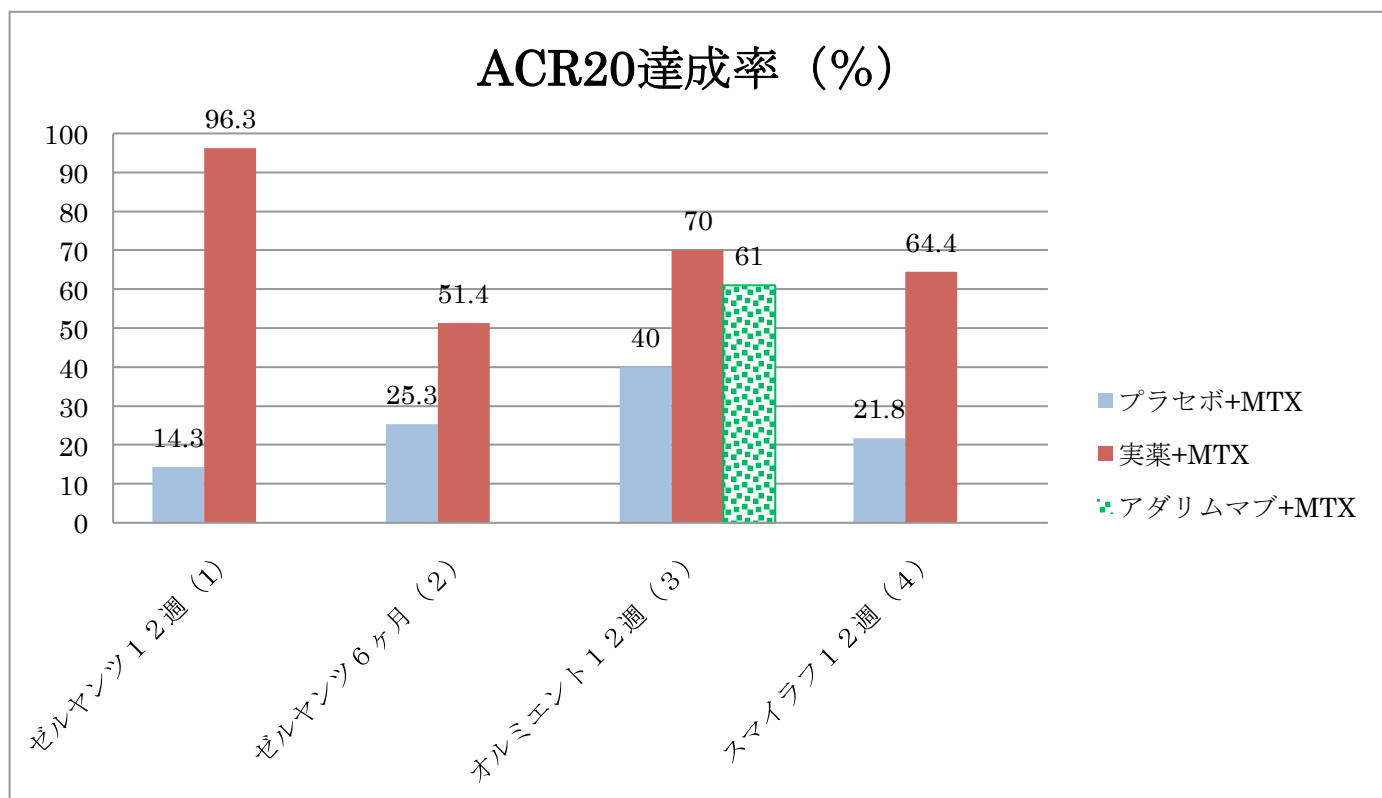
③スマイラフ (一般名ペフィシチニブ)

日本で創製され、2019年7月に発売された3番目の JAK 阻害薬で、JAK1、JAK2、JAK3 および TYK2 の全ての JAK ファミリーを阻害します。通常はスマイラフ錠を 150mg1日1回服用しますが、患者さんの状態によっては 100mg で使用します。また、腎機能障害患者さんに対する用量の制限はありませんが、中等度の肝機能低下が認められる場合は 50mg に減量する必要があり、重度の肝機能低下が認められる場合には使用することができません。

2. 各薬剤の効果の比較

3つの薬剤の効果はどうでしょうか。下図は各々の薬剤で行われた臨床試験のうち、**MTX**による治療で効果不十分な患者さんを対象とし、**MTX**と併用で各薬剤を使用した研究で、しかも、プライマリエンドポイント（目的とする主要評価項目）に治療開始後12週間でのACR20改善*の達成率を含むものの結果を並べてみました。ゼルヤンツについては6ヶ月でのACR20改善達成率がプライマリエンドポイントである試験(2)も参考の為に載せています。4つの臨床試験とも、当然ながらプラセボ群（偽薬）より実薬群が有意差をもって有効です。(3)の試験は生物学的製剤アダリムマブ（商品名ヒュミラ）群の結果も示されています。(JAK阻害薬は生物学的製剤と同等の効果があることがわかります)。

(*ACR20改善とは、関節リウマチの臨床試験で用いられる有効性基準です。腫脹・圧痛関節数が20%以上改善し、さらに複数の項目で20%以上の改善を満たす場合に判定されます。)



	(1) ゼルヤンツ	(2) ゼルヤンツ	(3) オルミエント	(4) スマイラフ
試験の名称	1039 試験	Oral Scan 試験	RA-BEAM 試験	CL-RAJ4 試験
対象	日本人	国際試験	国際試験	日本人
罹病期間	5~8.7年	8.8~9.5年	10.1年	4.4年
平均年齢	50~53.3	52~53.7	53.3	56.7
プライマリエンドポイント	12週のACR20達成率など	6ヶ月のACR20達成率など	12週のACR20達成率など	12週のACR20達成率など
プラセボ人数	28	154	488	170
実薬人数	27 (10mg/日)	309 (10mg/日)	487 (4mg/日)	174(150mg/日)

(1) Tanaka Y, et al. Arthritis Care Res. 2011 ;63(8):1150-8. (2) van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2013 ;65(3):559-70. (3) Taylor PC, et al. N Engl J Med. 2017; 16:376(7):652-662. (4) スマイラフ 適正使用ガイド (2019 アステラス製薬)

これらの試験を比較して3つの薬剤の優劣の判断をすることは困難です。対象が日本人のみの試験、

外国人が多数の国際試験が混在し、患者さんの背景も異なるからです。また、プラセボ群の効果でさえ、試験毎に 14%から 40%と大きな差があります。ゼルヤンツ（1）（1039 試験）の結果は、他剤と比べて非常に良好に見えますが、試験の人数が他と比べると少ないのが気になる点です。ゼルヤンツ（2）（Oral Scan）は評価が 6 ヶ月時点と異なる時期ですが、症例数が多くなると ACR20 は他剤と同等になります。俯瞰すると各試験ともプラセボ群より実薬群が 2 倍程度の達成率を示していることから、効果は同等と言えると思われます。すなわち、JAK 阻害薬はどの薬剤から始めても良いと考えられます。

3. 各薬剤の安全性について

下図は各薬剤の代表的な副作用を、本邦の薬剤添付文書から引用したものです。免疫抑制薬であるため、生物学的製剤と同様に、感染症に注意が必要です。悪性腫瘍の発生は、日本人のリウマチ患者さん全体では 0.66/100 人年（東京女子医大 IORRA コホート 2017 年より）であり、これと比べて JAK 阻害薬では特に増加はみられていません。帯状疱疹や肺炎は下図からはスマイラフが多いように見えますが、重篤感染症として見ると、ゼルヤンツ（3.22/100 人年；第 3 相試験全体）、オルミエント 4mg 使用群（5.77/100 人年；二重盲検比較試験 4 試験及び長期試験の併合解析）、スマイラフ（3.0/100 人年；第 3 相 2 試験の併合解析）と大きな差は見られません。

このうち、JAK 阻害薬で注意を要するのは帯状疱疹です。他の生物学的製剤に比べ発現率が高い傾向であることがわかっています。市販後調査では、レミケード（1.1%）、エタネルセプト（0.8%）、アクテムラ（1.1%）、ヒュミラ（0.7%）、オレンシア（1.0%）でした。帯状疱疹の危険因子としては、高齢、ステロイド薬の使用、JAK 阻害薬の高用量などが挙げられており、これらに該当する場合は慎重に経過観察する必要があります。しかし、帯状疱疹は治療法が確立されているため、余り心配なさらなくても大丈夫と思われます。

	ゼルヤンツ	オルミエント	スマイラフ
帯状疱疹	3.6%	4.0%	12.9%
肺炎	1.0%**	1.1%	4.7%**
間質性肺炎	0.1%	0.1%	0.3%
結核	0.1%	0.1%未満	記載なし
悪性腫瘍	0.55/100 人年 ¹⁾	0.73/100 人年 ²⁾	0.6/100 人年 ³⁾

** ニューモシスチス肺炎を含む

1) 第 3 相試験 2) 第 1～3 相試験 3) 第 3 相 2 試験の併合解析

JAK 阻害薬の最大の利点は内服薬であることです。自己注射の練習をする必要はありませんし、注射が苦手な患者さんにお勧めできる治療法です。短所としては薬剤の費用が高いことで、生物学的製剤と同等の費用となります。費用対策としては、治療開始後効果が十分に得られた段階で薬剤を減量することです。薬剤量を 1/2 に減量しても効果が継続することも多く、その場合治療費も 1/2 になります。