

RA 治療における JAK 阻害剤の今後の展望

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

末松 栄一

(2019 年 第 20 回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) の治療では biosimilar の開発が進んでいるが、臨床試験の主役は JAK 阻害剤に移ってきている。本邦ではすでにトファシチニブ、バリシチニブが臨床の場で使用され、有効性、安全性に関するデータが蓄積されつつある。現在さらに多くの JAK 阻害剤が開発中である。適応疾患も RA に止まらず、自己免疫疾患、アレルギー疾患、悪性腫瘍など様々な疾患が対象となっており、将来の臨床応用が期待されている。今回トファシチニブ、バリシチニブに関して現在までに報告されている安全性の情報をまとめてみた。また新しい JAK 阻害剤の開発状況^{1, 2)} (表 1) を紹介したい。

2. トファシチニブ

トファシチニブの第Ⅲ相および長期試験における臨床検査項目の検討ではまず好中球減少があげられる。トシリズマブと同様 JAK 依存性の IL-6 系のシグナル伝達を抑制することにより、末梢血における好中球減少をきたすことが考えられたが、TNF 阻害薬であるアダリムマブも好中球減少をきたすことが観察され、多くのシグナル伝達を介するより広い抗炎症効果による機序が想定された。リンパ球数の変化に関しては最初の 3 ヶ月はやや上昇し、以後はゆるやかに減少することが観察された。長期試験では 48 ヶ月まで減少し、以降変化は認められなかった³⁾。

投与期間別の悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は第Ⅰ, 第Ⅱ, 第Ⅲ相及び長期試験で対象となった RA 患者 6194 例では有意な増加は認められなかった⁴⁾。带状疱疹に関しては、日本人 RA 患者 566 例の投与期間別にみた带状疱疹発現率はいずれの期間も高いことが観察された。一方、年齢別にみた带状疱疹発現率は 60 歳代が最も多く、以下 70 歳代、50 歳代の順であった。これは日本人で報告されている带状疱疹の一般的な発現率とほぼ同様であった。さらに带状疱疹発現回数をみると日本人 RA 患者 566 例中 120 例 (21.2%) が罹患し、1 回のみは 108 例 (19%)、2 回 9 例 (1.6%)、3 回以上は 3 例 (0.6%) であった。带状疱疹発現例の転帰に関してはトファシチニブの継続 35.5%、一時休薬 52.2%、中止 12.3% であった⁵⁾。

ヒトにおけるトファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約 70%、腎排泄が 30% である。主に薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) 3A4 を介して代謝され、CYP2C19 によってもわずかに代謝される。したがって肝障害を有する患者に対する投与は注意が必要である。

表 1. JAK 阻害剤の開発状況 (文献 1, 2 より改変)

薬 剤	標 的	開発段階	適応疾患	メーカー
トファシチニブ	JAK1/JAK3	既発売 Ⅲ相 Ⅱ相	RA, UC 乾癬, PsA, JIA(FDA) SLE, AS, 円形脱毛症, SSc アトピー性皮膚炎	Pfizer
バリシチニブ	JAK1/JAK2	既発売 Ⅲ相 Ⅱ相	RA アトピー性皮膚炎, GCA SLE, GVHD	Lilly/Incyte
peficitinib (ASP-015K)	JAK1/JAK3	Ⅲ相 Ⅱ相	RA UC	Janssen/ Astellas
upadacitinib (ABT-494)	JAK1	Ⅲ相 Ⅱ相	RA, AS, PsA, Crohn's, UC アトピー性皮膚炎	AbbVie
filgotinib (GLPG-0634)	JAK1	Ⅲ相 Ⅱ相	RA, Crohn's, UC AS, PsA, SLE, SS	AbbVie/ Galapagos
decernotinib (VX-509)	JAK3	Ⅲ相	RA	Vertex
オクラシチニブ	multiple JAK	既発売	アトピー性皮膚炎(dogs)	Zoetis
PF-06263276	multiple JAK	I 相	乾癬	Pfizer
PF-04965842	JAK1	Ⅱ・Ⅲ相	乾癬, アトピー性皮膚炎	Pfizer
PF-06651600	JAK3	Ⅱ相	RA, Crohn's, UC, 円形脱毛症	Pfizer
BMS-986165	TYK2	I・Ⅱ相	SLE, 乾癬, PsA, IBD	BMS
PF-06700841	JAK1/TYK2	Ⅲ相	PsA, Crohn's, UC, 円形脱毛症	Pfizer
ルキシロチニブ	JAK1/JAK2	既発売 Ⅱ・Ⅲ相	骨髄線維症, 真性多血症 GVHD	Novartis

本邦では現在潰瘍性大腸炎に対しても承認されているが用量は RA と異なり. 導入療法として成人に 1 回 10mg を 1 日 2 回 8 週間投与, 効果不十分な場合はさらに 8 週間投与できる. 維持療法は成人に 1 回 5mg を 1 日 2 回, 維持療法中に効果が減弱した患者では, 1 回 10mg の 1 日 2 回投与に増量が可能であり, 難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では, 1 回 10mg を 1 日 2 回投与できる.

トファシチニブは他の多くの疾患に対して治験中であり, JIA, SLE, 強直性脊椎炎, 全身性強皮症, 円形脱毛症, アトピー性皮膚炎等で臨床試験が行われている.

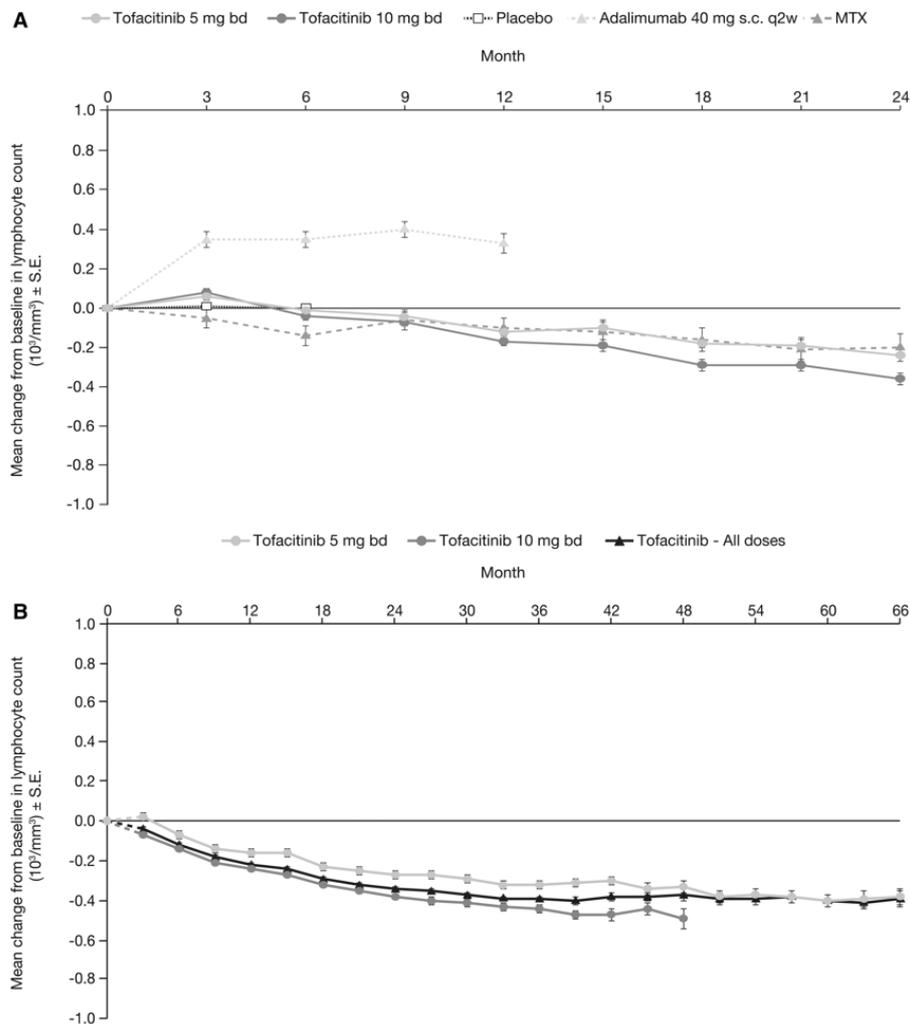


図 1. トファシチニブにおけるリンパ球数の変化 (文献 3 より)

3 帯状疱疹ワクチン

2016年3月8日50歳以上に対する帯状疱疹予防に小児用水痘ワクチンを使うことが変更承認されている。このワクチンの力価は約30000pfuと米国の高力価ワクチンZostavax(18700~60000pfu)に匹敵するが、白血病、抗癌剤治療中、ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンなど免疫抑制療法中の患者への接種はできない。

一方、アジュバンド添加サブユニットワクチン(Shingrix)は米国では2017年10月20日FDAによって承認されている。本邦では2018年3月23日製造販売承認され、2019年4月ころ発売予定である。これはVZV糖タンパクgEとアジュバンド(AS01B)より成り、2ヵ月間隔で2回筋肉内投与する。臨床成績に関してはShingrix群7698例、プラセボ群7713例を平均追跡期間3.2年でみると帯状疱疹は、Shingrix群6例、プラセボ群210例(発生率:1,000例年あたり0.3対9.1)に出現した。対象全体におけるワクチン有効率は97.2%($p < 0.001$)と極めて高い有効性が得られた⁶⁾。

4. バリシチニブ

バリシチニブはトファシチニブに続いて上梓された低分子化合物である。JAK1, JAK2 に選択的阻害活性を示し IL-6 などの gp130, common γ 鎖, common β 鎖, IFN などによるシグナル伝達を阻害する。JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 5.9, 5.7, > 400, 53 nmol/L で抑制し, JAK1, JAK2 に選択的阻害活性を持つ。

日本人 RA 患者に対して良好な臨床成績が得られている⁷⁾。長期の安全性に関しては臨床検査所見ではリンパ球数はバリシチニブ 2mg/日および 4mg/日群で 4 週後に上昇し, 12 週でベースラインに戻り, 以後安定していた⁸⁾。脂質代謝に関しては LDL コレステロールの上昇が報告されている。しかし RA の疾患活動性が高い状態では脂質代謝の異化が亢進して LDL コレステロールが低下し, 治療により元のレベルに戻ることが知られているため, 特にバリシチニブに限った事象ではないと考えられる⁹⁾。バリシチニブ治療中の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の累積発生率に有意な上昇はみられなかった。帯状疱疹はトファシチニブと同様高率に発症している¹⁰⁾。

最近話題となっている有害事象として JAK 阻害剤の血栓塞栓症の危険性があげられる。一般に血栓塞栓の発症率は非 RA 患者 1~4/1000 人年, RA 患者 3~7/1000 人年, 生物学的製剤や DMARD 使用患者で 4~8/1000 人年であるのに対してバリシチニブ 4mg/日では 5/1000 人年と報告されている¹¹⁾。臨床的な危険性に関しては今後の症例の蓄積が必要と考えられる。投与に関する注意点としてバリシチニブの主な排泄経路は腎臓であるため, 腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりバリシチニブの曝露量の増加が予測される。軽度の腎機能障害では 4 mg/日, 中等度の腎機能障害 (30 ≤ eGFR < 60 mL/分/1.73m²) では 2 mg/日に減量, 重度の腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73m²) では本剤を投与しない。また発熱, 下痢などの体調不良による脱水で急激な腎機能低下が生じる場合は適宜, 推算糸球体ろ過量 (eGFR) を確認することが必要である。

バリシチニブは現在アトピー性皮膚炎, 巨細胞性動脈炎, SLE, GVHD 等で臨床試験が行われている。

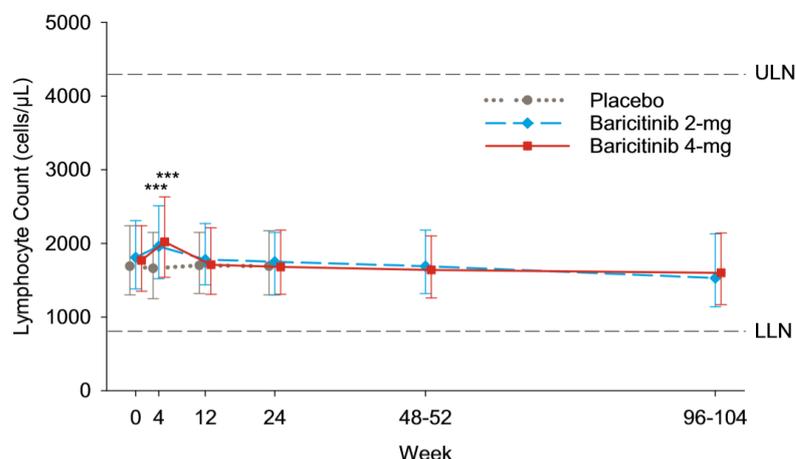


図 2. バリシチニブ治療中のリンパ球数の変化 (文献 8 より)

5 Peficitinib

JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 3.9, 5.0, 0.71, 4.8 nmol/L で抑制する JAK3 阻害剤である。JAK1 にも阻害活性を持つことから JAK1/JAK3 阻害剤と位置付けられている。JAK3 の組織への発現は主にリンパ球系に限られるため、JAK3 を阻害することにより、自己免疫疾患患者での免疫抑制が期待できる。

MTX, TNF 阻害剤を含む既存の DMARD 治療抵抗性の中等度から高疾患活動性の日本人 RA 患者 281 例を対象に peficitinib の有効性と安全性を検討する第 II b 相試験が 2012 年 2 月から 2013 年 7 月にかけて 43 施設で行なわれた¹²⁾。プラセボおよび peficitinib 25mgQD, 50mgQD, 100mgQD, 150mgQD 群の主要評価項目である 12 週後の ACR20 は 10.7%, 23.6%, 31.6%, 54.5%, 65.5%であった。また peficitinib 100mg の ACR20, ACR50, ACR70 はそれぞれ 54.5%, 30.9%, 16.4%であった。海外では DMARD 抵抗性, および MTX 効果不十分な活動性 RA 患者に対する第 II b 相試験¹³⁾ がそれぞれ行われ, 現在長期試験が実施されている。さらに潰瘍性大腸炎に対して第 II 相試験が行われている。有害事象としては HDL コレステロール上昇, LDL コレステロール上昇, CK 上昇, 血清クレアチニン上昇, 白血球減少, 血小板減少, および帯状疱疹 (6.3/100 人年) が報告されている。

6. Filgotinib

JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 10, 28, 810, 116 nmol/L で抑制する JAK1 阻害剤である。第 II 相試験として DARWIN I 試験¹⁴⁾, DARWIN II 試験¹⁵⁾, 第 III 相試験として FINCH 2 試験が行われた。現在 FINCH 1, FINCH 3 試験が行われている。有害事象としては感染, 帯状疱疹, 網膜静脈閉塞症, 血清クレアチニンの上昇, 脂質の上昇, 好中球減少, ヘモグロビンの上昇, 血小板減少が報告されている。リンパ球数の減少や NK 細胞数の減少はみられていない。

第 II 相試験として乾癬性関節炎, 強直性関節炎, 皮膚ループス, 膜性腎症, ブドウ膜炎, シェーグレン症候群, 第 III 相試験として炎症性腸疾患に対する臨床試験が行われている。

7 Upadacitinib

JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 43, 200, 2300, 4700 nmol/L で抑制する JAK1 阻害剤である。第 II 相試験として BARANCE I 試験, BARANCE II 試験, 第 III 相試験として SELECT-NEXT 試験¹⁶⁾, SELECT-BEYOND 試験¹⁷⁾ が行われた。有害事象として感染, 帯状疱疹, 深部静脈血栓症, 肺塞栓症, 脳血管障害, 悪性腫瘍 (前立腺癌, 非黒色腫皮膚癌), 好中球減少, リンパ球減少, 貧血 (高濃度で JAK2 阻害疑い) が報告されている。

第 II 相試験としてアトピー性皮膚炎, 第 III 相試験として強直性関節炎, 乾癬性関節炎, 炎症性腸疾患に対する臨床試験が行われている。

表 2. JAK 阻害剤の臨床検査値に及ぼす影響（文献 19 より）

	トファシチニブ	バリシチニブ	peficitinib	filgotinib	upadacitinib	decernotinib
選択性	JAK1/JAK3	JAK1/JAK2	JAK1/JAK3	JAK1	JAK1	JAK3
hemoglobin (g/dl)	+0.47±0.05(5mg) +0.28±0.05(10mg)	-0.17	↓	↑	↓ (in high dose)	↑
好中球数 (x10 ³ /mm ³)	-1.09±0.1(5mg) -1.49±0.1(10mg)	-1.08±0.07	↓	↓	↓	↓ (in high dose)
リンパ球数 (x10 ³ /mm ³)	-0.24±0.03(5mg) -0.36±0.03(10mg)	-0.01(2mg) -0.05(4mg)	↓	→	↓	↓
血小板数	-30%	↑	↓	↓	NR	NR
肝機能	↑	↑	↑ (in high dose)	↑	↑	↑
cholesterol	↑	↑	↑	↑	↑	→
creatinine	↑	↑	↑	↑	↑	↑
CK	↑	↑	↑	NR	↑	↑

NR: not reported

8. JAK 阻害剤の臨床検査値に及ぼす影響（表 2）

JAK 阻害剤の臨床検査値異常として、まずヘモグロビンに関しては JAK2 がエリスロポエチン等の造血系に働いているため、JAK2 阻害作用を持つバリシチニブによるヘモグロビンの低下が報告されている。プラセボ群 26%に対してバリシチニブでは 29%に貧血が観察されている。一方、トファシチニブは軽度のヘモグロビン上昇が報告されている。トファシチニブ 5 mg/日群では 0.47g/dl の上昇、10 mg/日では 0.28g/dl の上昇がみられた。5 mg/日では JAK1、JAK3 の選択性が高いのに比べ、10 mg/日では選択性が低下し、JAK2 抑制もみられるため、10 mg/日の上昇の程度が小さいと考えられている。好中球に対して JAK 阻害剤は全般に低下をきたす。リンパ球も JAK 阻害剤は全般的に低下をきたす。トファシチニブではリンパ球 500/mm³未満の低下は 8.3/100 人年にみられる。多変量解析でリンパ球 500/mm³未満の低下は重症感染症と相関することが示されており、注意が必要である。血小板に関しては RA では炎症状態にあり、増加傾向がみられるが、治療薬による炎症が抑えられると一般的には減少する。しかしながらバリシチニブは血小板数の増加が認められ、60 万/mm³を超える血小板増加はプラセボ群 1.1%に対してバリシチニブ群では 2.0%に認められた。脂質に関してはトファシチニブやバリシチニブは LDL コレステロールおよび HDL コレステロールの上昇をきたす。しかし HDL コレステロール/LDL コレステロール

の比率は変化しない。RAでのコレステロールエステルの異化の亢進が治療により是正されることを反映している。肝機能に関してはトファシチニブやバリシチニブではトランスアミナーゼの上昇が報告されているが、多くは一過性で無症状である。腎機能に関してもトファシチニブやバリシチニブで軽度のクレアチニン上昇がみられるが、臨床的に問題になることは少ない。CK上昇もみられるが多くは一過性で治療中断を要することはない^{18,19)}。

9 JAK 阻害剤の減量、中止に関する知見

トファシチニブの中止が可能かを検討した報告がなされた。トファシチニブにて低疾患活動性以下を達成した54例の中、20例(37%)はトファシチニブ中止52週までに再燃はみられなかった。ベースラインでのリウマトイド因子(RF)に注目して解析を行うと再燃群ではRF113U/mlに対して非再燃群40U/mlであり、RF高値が危険因子と考えられ、cut off値は32U/mlであった²⁰⁾。

バリシチニブに関しては4mg/日で長期に低疾患活動性または寛解に至った症例を4mg/日維持群と2mg/日に減量した群に分けて疾患活動性の推移を検討した。48週での低疾患活動性を維持した割合は4mg/日群80%、2mg/日群67%、寛解は4mg/日群40%、2mg/日群33%であった。2mg/日減量群はわずかであるが有意に12週、24週、48週での疾患活動性の再燃がみられた。しかし再燃してもほとんどの症例では4mg/日への増量にて再びコントロール良好となり、しかも2mg/日減量群では重篤な有害事象の頻度が低下することより臨床的には2mg/日への減量は考慮してもよいと考えられた²¹⁾。

10. JAK 阻害剤の今後の展望

現在20種類以上のJAK阻害剤がさまざまな疾患に対して60件以上におよぶ臨床試験を実施されている。RA、炎症性腸疾患、乾癬の他、アトピー性皮膚炎、造血器疾患での臨床試験が進められている。特に造血器疾患では多くのJAK阻害剤の研究が目覚ましい。また新しい流れとしてJAK阻害剤と他のシグナル伝達阻害剤の合剤が開発されている。JAK-Syk阻害剤(FcR, BCR阻害剤)であるcerdulatinibが白血病、悪性リンパ腫に対して期待されている。JAK-Flt阻害剤であるpacritinibも悪性腫瘍に対して有望である。さらに吸収されないJAK阻害剤TD-1473は炎症性腸疾患への応用、吸入JAK阻害剤PF-0626376は呼吸器疾患への応用が試みられており、将来の臨床の場への登場が待ち望まれる。

文献

1. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A et al. JAK inhibition for immune and inflammatory diseases. *Nature reviews* 2017;16:843-862.
2. Gadina M, Johnson C, Schwartz D. et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol.* 2018;104:499-514.
3. Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C. et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:46-57.
4. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1253-1262.
5. ファイザー製薬社内資料
6. Lal H, Cunningham AL, Heineman TC. Adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;373:1576-1577.
7. Tanaka Y, Atsumi T, Amano K et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. *Mod Rheumatol.* 2018;28:583-591.
8. Tanaka Y, McInnes IB, Taylor PC et al. Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: an integrated analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1923-1932.
9. Plutzky J, Liao KP. Lipids in RA: Is less not necessarily more? *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:8
10. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol.* 2018 Sep 15. pii: jrheum.171361.
11. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: How real is the risk? *Drug Saf.* 2018;41:645-653.
12. Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II b study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1057-1064.
13. Kivitz AJ, Gutierrez-Ureña SR, Poiley J. et al. Peficitinib, a JAK Inhibitor, in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:709-719.
14. Westhovens R, Taylor PC, Alten R. et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:998-1008.

15. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L. et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1009-1019.
16. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503-2512.
17. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2513-2524.
18. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:234-243.
19. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1. doi:10.1093/rheumatology/key339.
20. Kubo S, Yamaoka K, Amano K. et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1293-1301.
21. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep 7. pii: annrheumdis-2018-213271.