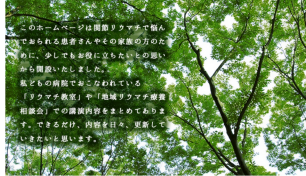


## JAK阻害薬について

リウマチよきようなら  
金沢城北病院  
リウマチ科

- はじめに
- プロフィール
- リウマチ教室
- 薬について
- ユニバーサルデザイン
- 診察案内

Q&A  
患者さんや  
家族の悩める  
声援を  
受けたい



### 最新情報

・ JAK阻害薬の最新情報



### リウマチ教室

2023年4月2日（金）

- ・ 関節リウマチと免疫反応
- ・ 薬物療法
- ・ 生活習慣
- ・ 薬物療法

最新のリウマチ薬物療法について

### 薬について

- ・ 関節リウマチの薬物療法について
- ・ JAK阻害薬による関節リウマチの薬物療法について
- ・ JAK阻害薬の副作用について

第197回城北リウマチ教室  
2024.8.1

<http://www.jouhoku-rheumatism.com>

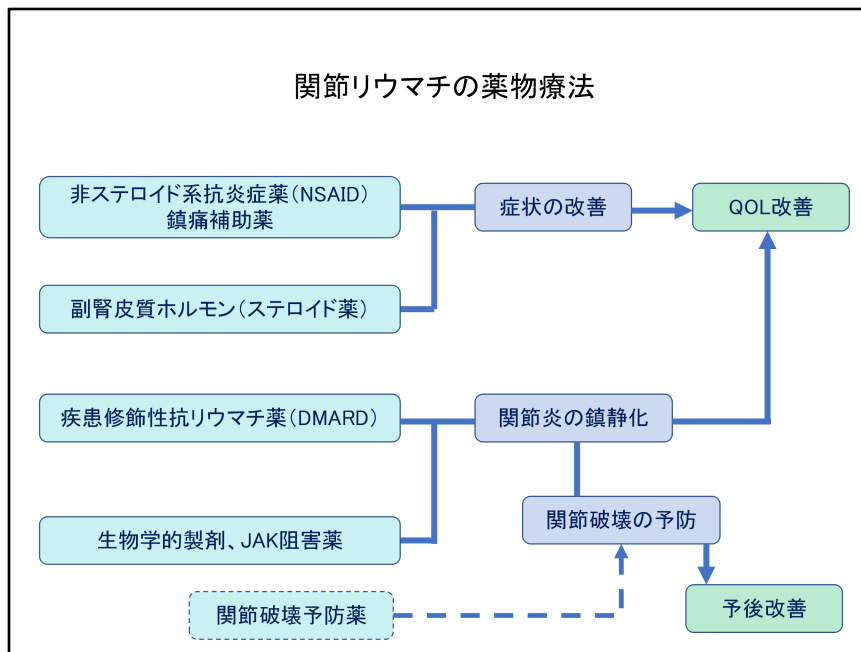
リウマチ教室の予定とこれまでの講義  
内容が収録されています

城北病院リウマチ科  
村山 隆司



RA治療は薬物療法，リハビリテーション，手術療法，ケアの四本柱で成り立っていると考えられます。薬物療法ではRAの活動性を正しく評価し，抗炎症に努めること，リハビリテーションはRA発症と同時にスタートすること，手術の際には十分にタイミングを図ること，ケアについては精神的・社会的ケアを含めた広義のケアを早期から導入することが重要であるとされています。

(2008追補)



関節リウマチの薬物療法は作用機序からみて4種類に分類できます。第一は、一般的に炎症を抑制する非ステロイド系抗炎症薬です。いわゆる消炎鎮痛薬です。関節痛、関節の炎症症状に対する対症療法薬で、関節リウマチの経過を変える薬剤ではありませんが、疼痛緩和により日常生活が楽に暮らすことができます。最近では非ステロイド性抗炎症薬は腎障害や胃腸障害のある患者には使用できないため、鎮痛補助薬も使用され始めています。

第二は副腎皮質ホルモンです。強力な抗炎症作用を有し、症状を改善させますが、長期使用による多数の副作用が出現するため短期間の使用が望まれます。

第三は、作用機序にやや不明な点がありますが関節リウマチに特異的に作用し、効果を発揮する疾患修飾性抗リウマチ薬です。この中には作用機序が比較的はっきりしていて効果も確実なメトトレキサートを含む免疫抑制薬があります。

第四は、最近新しく関節リウマチの治療に使用されるようになった、特異的に炎症性サイトカインを抑制する生物学的製剤や免疫担当細胞内での情報伝達を特異的に阻害する細胞内伝達阻害薬（JAK阻害）です。これらは、関節炎を強力に鎮静化し関節破壊を予防し寛解状態にもっていける薬剤です。また、関節リウマチの炎症反応は抑制しませんが関節リウマチの関節破壊の予防作用があるプラリア®（骨粗鬆症治療薬）も認可されています。

**抗リウマチ薬の分類**  
一般名(先発メーカー商品名)

**従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARD)**

- ・メトトレキサート(リウマトレックス®)
- ・タクロリムス(プロGRAF®)
- ・ブシラミン(リマチル®)
- ・サラゾスルファピリジン(アザルフィジン®)
- ・イグラチモド(ケアラム®)

**JAK阻害薬**

- ・トファシチニブ(ゼルヤンツ®)
- ・バリシチニブ(オルミエント®)
- ・ペフィシチニブ(スマイラフ®)
- ・ウパダシチニブ(リンヴォック®)
- ・フィルゴシチニブ(ジセレカ®)

**生物学的製剤**

**TNF阻害薬**

- ・インフリキシマブ(レミケード®)
- ・エタネルセプト(エンブレル®)
- ・アダリムマブ(ヒュミラ®)
- ・ゴリムマブ(シンボニー®)
- ・セルトリズマブ・ペゴル(シムジア®)
- ・オゾラリズマブ(ナノゾラ®)

**IL-6阻害薬**

- ・トシリズマブ(アクテムラ®)
- ・サリルマブ(ケブザラ®)

**T細胞共刺激調節薬**

- ・アバタセプト(オレンシア®)

**バイオシミラー**

- ・インフリキシマブBS
- ・エタネルセプトBS
- ・アダリムマブBS

ここではフェーズIIで使用される薬剤を紹介しておきます。

一般名と先発メーカーの商品名を示しています。

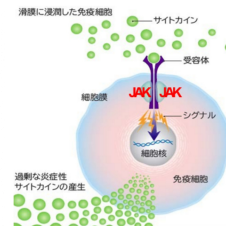
従来型合成抗リウマチ薬は多数あるため、近年、頻繁に使用される代表的なcsDMARDのみ示しています。

生物学的製剤は、作用機序によりTNF阻害薬、IL-6阻害薬、T細胞共刺激調節薬に分類されます。

また、TNF阻害薬には3種類のバイオシミラーが発売されています。



## JAK阻害薬 —JAKの語源—



ヤーヌス (Janus):

ローマ神話で、門の守護神。また、物事の始まりの神。頭の前後に反対向きの顔を持つ双面神として表される。

1月 (January) は Janus から由来

JAK:

ヤーヌスキナーゼ (英: Janus kinase、またはヤヌスキナーゼとも)

JAKの図はファイザー製薬のパンフより抜粋

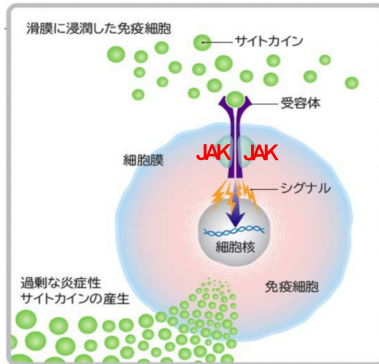
JAKは炎症性サイトカインからの情報をJAKをリン酸化させシグナルを核内に伝達して多量の炎症性サイトカインを産生させます。

JAKは2分子が結合しており、丁度、ヤーヌスの双面のような構造をしていることから名づけられました。

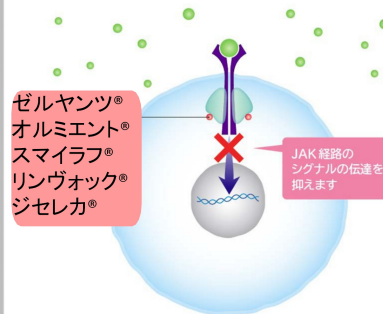
JAK阻害薬はJAKの働きを阻害することにより炎症性サイトカインの働きを抑制します。

## 細胞内伝達阻害剤(JAK)阻害剤

炎症性サイトカインの細胞内伝達様式



細胞内伝達阻害剤の作用点



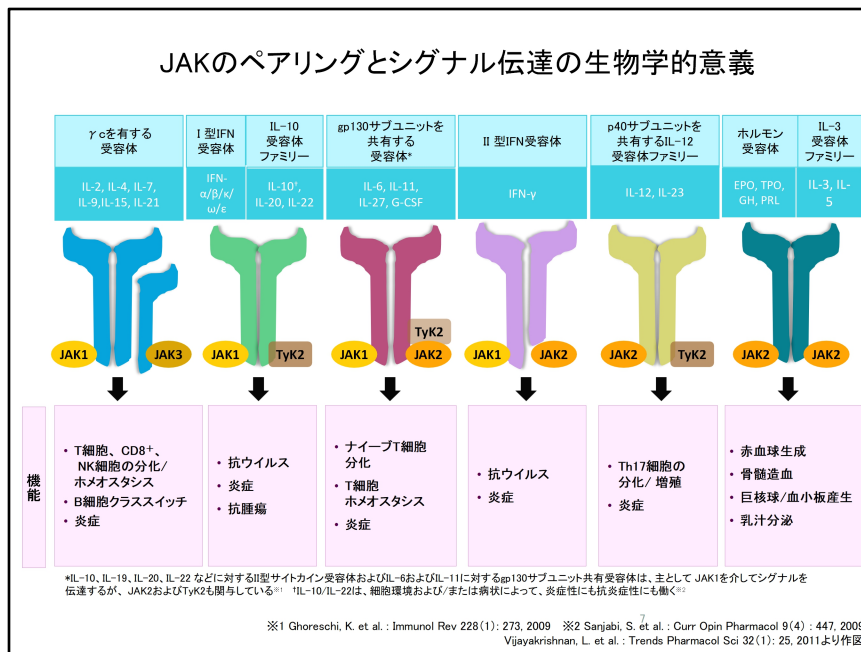
ファイザー製薬提供「ゼルヤンツを服用される患者さんとご家族の方へ」パンフより一部抜粋改変

サイトカインが結合する受容体の細胞内の部分にJAKの2つが対をなして存在します。

JAK阻害剤は、JAKに結合することでサイトカインの情報を核内に伝えるのを阻害します。

JAKにはJAK1、JAK2、JAK3、TYK2の4種類があり、それぞれが対をなすことにより様々な生体反応を起こす物質を核内で産生することに役立っています。現在、使用可能なJAK阻害剤は、ゼルヤンツ®、オルミエント®、スマイラフ®、リンヴォック®、ジセレカ®の5剤です。

JAK阻害剤の種類によって4種類のJAKをそれぞれ阻害する強さが異なります。




JAKはサイトカイン受容体に2つのJAKがペアとなって存在します。JAKにはJAK1,JAK2,JAK3,Tyk2が存在します。

JAKの組み合わせにて作用が異なります。

例えば、IFN $\gamma$ というサイトカインはII型IFN受容体に結合します。この受容体にはJAK 1とJAK2がペアになっています。

このサイトカインはJAK1,JAK2のJAKを介して炎症を起こします。つまり関節炎が悪くなることになります。このJAK1とJAK2をJAK阻害剤にて抑制することによりRAの関節炎は改善するわけです。しかし、一方では抗ウイルス作用が抑制されることになるのでウイルス感染（例えば带状疱疹など）にり患しやすくなります。

関節リウマチで使用するJAK阻害剤					
一般名	トファシチニブ	バリシチニブ	ペフィシチニブ	ウバダシチニブ	フィルゴチニブ
商品名	ゼルヤンツ®	オルミエント®	スマイラフ®	リンヴォック®	ジセラ®
発売年	2013年	2017年	2019年	2020年	2020年
主なJAK阻害	JAK1,2,3	JAK1,2	JAK1,2,3, TYK2	JAK1	JAK1
分子量 (g/mol)	312.369	371.42	326.400	380.37	541.58
用法・用量	1日2回 10mg/日	1日1回 4mg/日	1日1回 150mg/日	1日1回 15mg/日	1日1回 200mg/日
減量・単剤療法	可	可	可	可	可
MTX以外の免疫抑制剤併用	併用禁止	記載なし	記載なし	併用禁止	併用禁止
薬物代謝酵素	CYP3A4 CYP2A19	CAT3 CYP3A4	SLUT2A1	CYP3A4,2D6	CES2,1
臓器障害の禁忌	重度の肝障害	重度の腎障害	重度の肝障害	重度の肝障害	末期時不全 重度の腎障害
薬物相互作用	マクロライド系抗菌薬、抗てんかん薬、Ca拮抗薬、グレープフルーツ、リファンピシンなど	プロベネシド	肝障害を起こす可能性のある薬剤	マクロライド系抗菌薬、リファンピシン、抗てんかん薬など	イトラコナゾール、リファンピシンなど
剤形写真					

現在、関節リウマチにて使用可能なJAK阻害剤を示しています。生物学的製剤と違って低分子化合物なので経口投与が可能です。JAK1、JAK2、JAK3のいずれを主に阻害するかによって違いがあります。しかし、現時点ではどのJAKを阻害するのがいいのかは不明です。各薬剤の臨床試験では、その有用性については大きな違いは認めておりません。ただ、主な代謝経路が肝臓か腎臓なのか、併用する抗リウマチ薬の制限や併用薬剤の制限に違いがあります。ちなみにJAK1は免疫応答、炎症、リンパ球分化に関与します。JAK2は免疫応答、炎症、血球分化に関与します。JAK 3はリンパ球分化に関与します。

。

## JAK阻害剤の臨床効果の比較

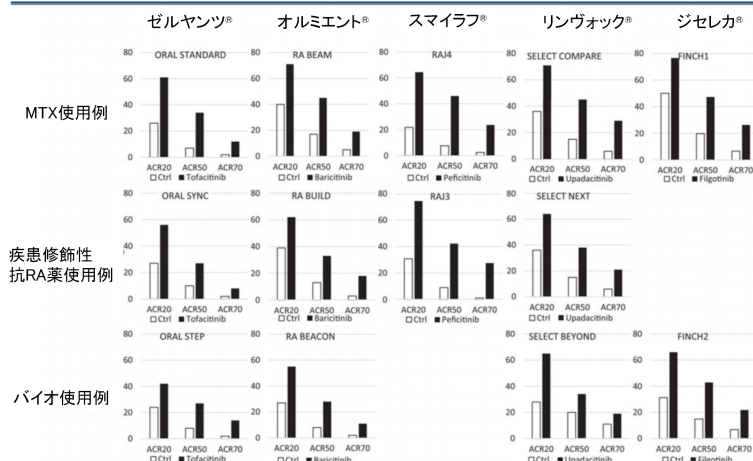


Figure 1. Efficacy of JAK inhibitors on RA patients with inadequate response to MTX, csDMARDs, and bDMARDs. ACR20/50/70 responses to JAK inhibitors at the dose approved in Japan at the time of the primary endpoint of each trial. Results for patients with inadequate response to MTX (upper), csDMARD (middle), and bDMARD (lower). JAK: Janus kinase; RA: rheumatoid arthritis; MTX: methotrexate; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; bDMARD: biological disease-modifying anti-rheumatic drug; ACR: American College of Rheumatology; IR: inadequate response; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

Morinobu A: Immunol Med, 43, 4: 148-155(2020)

MTX使用例、疾患修飾性抗リウマチ薬使用例、生物学的製剤使用例における各JAK阻害薬の効果比較です。

いずれのRA患者でも20%改善率（ACR20）、50%改善率（ACR50）、70%改善率（ACR70）の有効率はほぼ同じで、どのJAK阻害薬においても有効性に差は認めませんでした。

関節リウマチで使用されるJAK阻害剤					
一般名	トファシチニブ	バリシチニブ	ペフィシチニブ	ウバダシチニブ	フィルゴチニブ
商品名	ゼルヤンツ®	オルミエント®	スマイラフ®	リンヴォック®	ジセレカ®
発売年	2013年	2017年	2019年	2020年	2020年
主なJAK阻害	JAK1,2,3	JAK1,2	JAK1,2,3, TYK2	JAK1	JAK1
分子量(g/mol)	312.369	371.42	326.400	380.37	541.58
用法・用量	1日2回 10mg/日	1日1回 4mg/日	1日1回 150mg/日	1日1回 15mg/日	1日1回 200mg/日
減量・単剤療法	可	可	可	可	可
MTX以外の免疫抑制剤併用	併用禁止	記載なし	記載なし	併用禁止	併用禁止
薬物代謝酵素	CYP3A4 CYP2A19	CAT3 CYP3A4	SLUT2A1	CYP3A4,2D6	CES2,1
臓器障害の禁忌	重度の肝障害	重度の腎障害	重度の肝障害	重度の肝障害	末期時不全 重度の腎障害
薬物相互作用	マクロライド系抗菌薬、抗てんかん薬、Ca拮抗薬、グレープフルーツ、リファンピシンなど	プロベネシド	肝障害を起こす可能性のある薬剤	マクロライド系抗菌薬、リファンピシン、抗てんかん薬など	イトラコナゾール、リファンピシンなど
代謝経路 併用RA治療薬の可否 薬物相互作用					

現在、関節リウマチにて使用可能なJAK阻害剤を示しています。生物学的製剤と違って低分子化合物なので経口投与が可能です。JAK1、JAK2、JAK3のいずれを主に阻害するかによって違いがあります。しかし、現時点ではどのJAKを阻害するのがいいのかは不明です。各薬剤の臨床試験では、その有用性については大きな違いは認めておりません。ただ、主な代謝経路が肝臓か腎臓なのか、併用する抗リウマチ薬の制限や併用薬剤の制限に違いがあります。ちなみにJAK1は免疫応答、炎症、リンパ球分化に関与します。JAK2は免疫応答、炎症、血球分化に関与します。JAK3はリンパ球分化に関与します。

。

抗リウマチ薬にみられる  
経口薬、皮下注射剤、点滴剤の違い

	経口薬	皮下注射剤	点滴剤
投与間隔	短い	長い	長い
医療機関滞在	短い	短い	長い
投与方法	簡単	要教育	簡単
保存	簡単	要冷蔵	要冷蔵
来院間隔	融通	融通（自己注）	定期通院
旅行時	簡易	冷蔵携帯（自己注）	長期不能

投与間隔で見る経口薬はほぼ毎日、数回内服、皮下注射や点滴は毎日～2か月に1回の注射となります。

医療機関での滞在は点滴が一番長くなります。

皮下注射剤の自己注射では2回の自己注射指導を受ける必要があります。

保存方法としては注射剤は冷蔵保存です。そのため、長期の旅行が必要な場合は不向きとなります。また、通院間隔の制限が生じます。

## JAK阻害剤と生物学的製剤

	JAK阻害剤	生物学的製剤
標的	細胞内	細胞外あるいは細胞表面の受容体
投与経路	経口	注射
阻害するサイトカイン	複数	単一
サイトカイン阻害率	生物学的製剤より低い	極めて高い
投与量	比較的短い範囲	比較的広範囲
薬剤半減期	短い	長い
副作用	複数のサイトカイン抑制結果 濃度依存性あり	単一のサイトカイン抑制結果 濃度依存性なし
免疫原性	なし	あり
細胞障害性	なし	一部、細胞障害性あり

JAK阻害剤と生物学的製剤を比較したものです。

生物学的製剤に比べてJAK阻害剤は比較的分子量の小さい合成化合物です。

そのため、経口投与が可能で細胞内で作用します。また、1日1, 2回の服用が必要で作用時間が数時間です。従って投与を中止することにより副作用からの回復は早いと考えられます。しかし、複数のサイトカインを抑制することにより多彩な副作用の出現が危惧されます。



## JAK阻害薬のメリットと注意点

### 薬剤の特徴

- ・ 生物学的製剤と同等以上の効果と即効性
- ・ 生物学的製剤にみられる抗薬物抗体による効果減弱がない
- ・ 薬剤効果の半減期が短く、副作用出現時に薬剤暴露の時間が短い
- ・ 肝臓や腎臓で代謝されるので併用薬に注意
- ・ 感染症、特に带状疱疹に注意

### 患者

- ・ 生物学的製剤のような保管方法（冷蔵）が必要ない
- ・ 旅行などの時に持ち運びが簡便
- ・ MTXのような複雑な飲み方でない

### 医療従事者

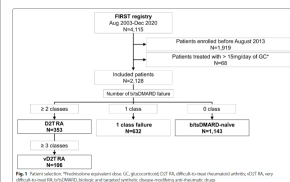
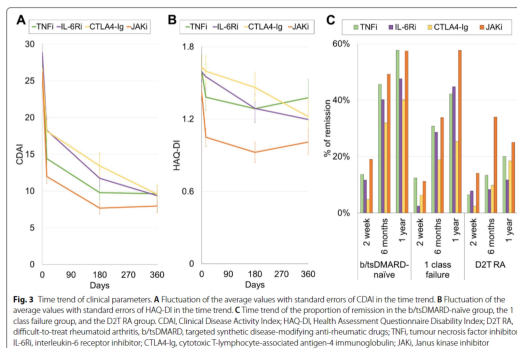
- ・ 生物学的製剤のような注射指導が必要ない
- ・ 術前術後の休薬期間が短い

高分子化合物の生物学的製剤に比べて、小さな分子量のJAK阻害薬は経口投与が可能な薬剤です。経口薬のメリット、デメリットが挙げられます。

## JAK阻害薬の即効性

### Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry

TNFi:TNF $\alpha$ 阻害薬 IL-6Ri:IL-6阻害薬 CTLA4-Ig:T細胞阻害薬 JAKi:JAK阻害薬



**Fig. 3** Patient selection. The flowchart illustrates the patient selection process for the FIRST registry. Patients were enrolled from August 2015 to March 2020. The registry included patients enrolled before August 2015 (n=1,019) and patients treated with 1 "display of GC" (N=96). The included patients (N=1,019) were categorized by the number of b/tsDMARD-naïve patients: 2-2 classes (N=101), 1 class (N=101), and 0 class (N=101). The 2-2 classes group was further categorized into D2T RA (N=101) and 1 class failure (N=101). The 1 class group was categorized into 1 class failure (N=101) and b/tsDMARD-naïve (N=101). The 0 class group was categorized into b/tsDMARD-naïve (N=101). The D2T RA group was further categorized into 2-3 classes (N=101) and D2T RA (N=101). The 1 class failure group was categorized into D2T RA (N=101). The b/tsDMARD-naïve group was categorized into D2T RA (N=101).

Ochi et al. Arthritis Research & Therapy (2022) 24:61

JAK阻害薬は生物学的製剤（TNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞阻害剤）に比べて投与初期から効果を発揮します。投与が長期になるとJAK阻害薬も生物学的製剤もほぼ同等の効果を示しますが、関節破壊を予防するためにはなるべく早くに疾患活動性を低下させる必要があります。

## JAK阻害薬の安全性

### Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache?

Table 5 Safety profiles of JAKinibs

Adverse events	Tofacitinib [56, 62]	Baricitinib [57, 63]	Upadacitinib [58]	Peficitinib [18]	Filgotinib [59]
重症感染症	2.7 (2.5–3.0)	2.8	3.8 (3.1–4.7)	2.5 (1.9–3.2)	100 mg 3.3, 200 mg 1.7
帯状疱疹	3.9 (3.6–4.2)	3.3	3.7 (3.0–4.5)	6.5 (5.5–7.7)	100 mg 1.1, 200 mg 1.7
結核	0.2 (0.1–0.3)	0.2	0.1	0	ND
悪性腫瘍NMSC除く	0.9 (0.8–1.0)	0.8	0.9 (0.5–1.3)	0.9 (0.6–1.3)	100 mg 0.5, 200 mg 0.5
リンパ腫	0.1 (0.1–0.2)	0.1	< 0.1	3 cases out of 1052 patients <sup>c</sup>	ND
消化管穿孔	0.11 (0.07–0.17)	0.04 (0.01–0.13)	0.2	0.2 (0.1–0.5)	ND
重症心疾患	0.58 <sup>a</sup> (0.39–0.88)	0.5 <sup>a</sup>	0.6 <sup>a</sup> (0.4–1.0)	0.5 (0.3–0.9)	100 mg 0.6 <sup>a</sup> , 200 mg 0.3 <sup>a</sup>
静脈血栓栓塞症	ND	0.5	0.6 (0.3–1.0)	0	100 mg 0.1, 200 mg 0.2
深部静脈血栓症	0.1 (0–0.3)	0.4	ND	0	ND
肺栓塞症	0.1 (0–0.4) <sup>b</sup> 0.2 (0–0.4)	0.2	ND	0	ND

100人/年  
消化管穿孔のみ1000人/年

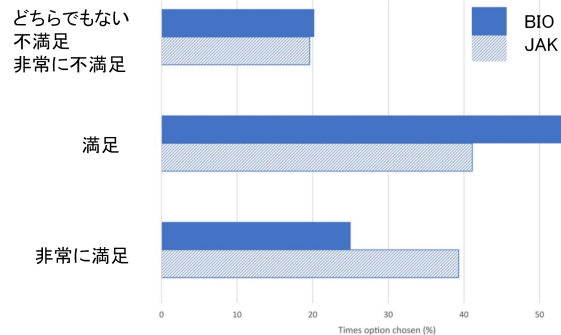
Harigai M, et al. Drugs (2020) 80:1183–1201

JAK阻害薬のそれぞれの臨床試験による主な副作用発現率を示したものです。それぞれの薬剤の患者背景には違いがあるのでそれぞれの薬剤の副作用出現率を比べることができませんが、どの薬剤でも1年間に副作用を発症する人数は100人当たり0.1～3.8人（100人/年）程度です。

## 生物学的製剤、JAK阻害薬に対する患者の印象

### Clinician and patient views on janus kinase inhibitors in the treatment of Inflammatory arthritis: a mixed methods study

Online survey  
73.8%がRA患者  
BIO: 60%  
JAK: 40%



de Souza et al. BMC Rheumatology (2024) 8:1

このスライドは患者さんからの立場からの生物学的製剤およびJAK阻害薬に対する印象です。

どちらも満足以上の印象を持った方が不満よりも多くなっています。

特に、JAK阻害薬を使用した方に非常に満足の印象を持った方が多くありました。

## RA治療におけるJAK阻害薬への期待と課題

- ◆ 生物学的製剤に優るとも劣らない有効性を示す経口薬
- ◆ MTX不応、生物学的製剤不応の難治性RAにも効果が期待できる
- ◆ MTXを併用しなくても効果が期待できる
- ◆ 幅広く免疫担当細胞への作用(働きを完全に阻害しない)
- ◆ 他の免疫疾患への適応拡大(脊椎関節症、アレルギー性皮膚炎、円形脱毛など)

### 課題

- ◆ 高額な薬剤費
- ◆ リスク患者(高齢、喫煙、関節外症状など)への安全性
- ◆ 生物学的製剤に比べて長期安全性に関するデータが不足

JAK阻害薬は生物学的製剤に優るとも劣らない有効性を示し、MTXや生物学的製剤に効果のない難治性RA患者にも有効性が期待されます。

また、MTXを服用できないRA患者さんでも単剤で投与が可能です。

生物学的製剤はひとつの炎症性サイトカインを完全にブロックしますが、複数のサイトカインへの効果はありません。一方、JAK阻害薬は幅広く多数のサイトカインの働きをブロックしますが、ひとつひとつのサイトカインを完全にはブロックしません。つまり広く浅く抑制する作用を持っています。

また、関節リウマチ以外の免疫疾患にも適応が広がっています。

今後の課題としては、薬剤費が高く、多くの患者さんに服用していただけないことです。また、リスクを抱えた患者さんへの安全性、生物学的製剤に比べて長期の安全性に対するデータが不足しています。

## JAK阻害薬治療がふさわしい患者像

### JCR2024 関節リウマチ診療ガイドライン

短期的治療ではTNF阻害薬とJAK阻害薬の有用性はほぼ同等だが、長期安全性、医療経済の観点からbDMARDを優先する。

### JAK阻害剤の安全性評価

ゼルヤンツ®	8.5年
オルミエント®	9.3年
スマイラフ®	2.0年
リンヴオック®	7.5年
ジセラカ®	8.3年

### JAK阻害薬の治療がふさわしいと思われる患者

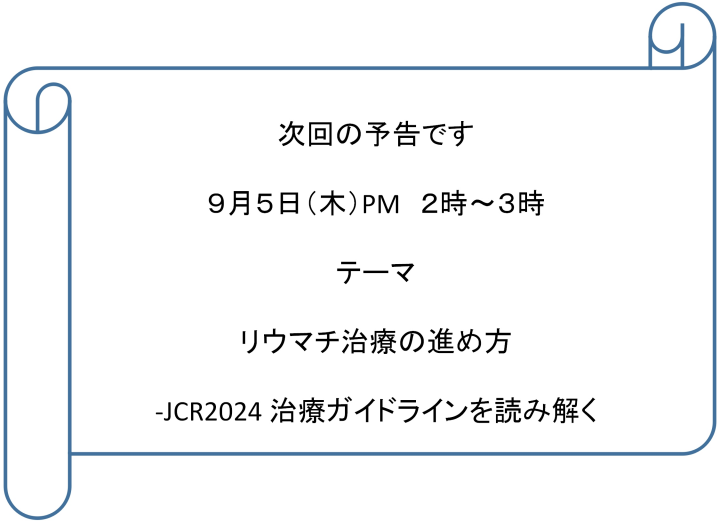
- ◆ 疾患活動性が高く、急速な関節破壊の進行が危ぶまれる方
- ◆ MTXなどのcsDMARDの併用が困難で単剤療法が必要な方
- ◆ 既存のcsDMARD、生物学的製剤不応の治療困難な方
- ◆ 疾患活動性に比して関節痛、疲労、倦怠感の強い方
- ◆ 注射治療が嫌で内服薬を強く望まれる方
- ◆ 長期出張などで生物学的製剤の保管が難しい方

基本的には

長期安全性：生物学的製剤は約20年の治療経験、JAK阻害薬は約10年の使用経験)

医療経済：生物学的製剤に比べて高価

の観点からbDMARD(生物学的製剤) が優先されるとされています。



次回の予告です

9月5日(木)PM 2時～3時

テーマ

リウマチ治療の進め方

-JCR2024 治療ガイドラインを読み解く