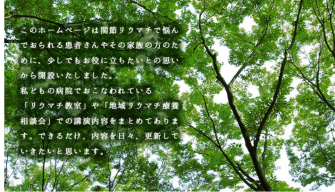


関節リウマチの薬物療法～JAK阻害薬について～

リウマチよさようなら
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



最新情報

・ リウマチ教室のお知らせ



リウマチ教室

2024年4月2日（金）

- ・ 関節リウマチと関節炎
- ・ 薬はコナン
- ・ 薬への反応
- ・ 薬はコナン

過去のリウマチ教室はこちら

薬について

- ・ 関節リウマチの患者さんのくらし
- ・ ナンゾ病による関節リウマチ治療を受ける患者さんへ
- ・ ネット上で治療する患者さんへ

第211回城北リウマチ教室
2026.7.2

<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

リウマチ治療薬の種類

作用機序別	一般名	先行薬品	ジェネリック/BS
csDMARDs	メトトレキサート (MTX)	リウマトレックスcap	メトトレキサート錠、Cap
	タクロリムス (TAC)	プログラフCap	タクロリムスCap
	イグラチモド (IGU)	ケアラム錠	イグラチモド錠
生物学的製剤			
TNF阻害薬	インフリキシマブ (IFX)	レミケード	インフリキシマブBS
	エタネルセプト (ETN)	エンブレル	エタネルセプトBS
	アダリムマブ (ADA)	ヒュミラ	アダリムマブBS
	ゴリムマブ (GLM)	シンボニー	トシリズムマブBS
	セルトリズムマブ・ベゴ (CZP)	シムジア	ゴリムマブBS
	オゾリズムマブ (OZR)	ナノゾラ	
IL-6阻害薬	トシリズムマブ (TCZ)	アクテムラ	
	サリムマブ (SAR)	ケブザラ	
CTLA-4阻害薬	アパタセプト (ABT)	オレンシア	
JAK阻害薬			
	トファシチニブ (TOF)	ゼルヤンツ	
	バリシチニブ (BAR)	オルミエント	
	ペフィシチニブ (PEF)	スマイラフ	
	ウパダシチニブ (UPA)	リンヴォック	
	フィルゴチニブ (FIL)	ジセレカ	

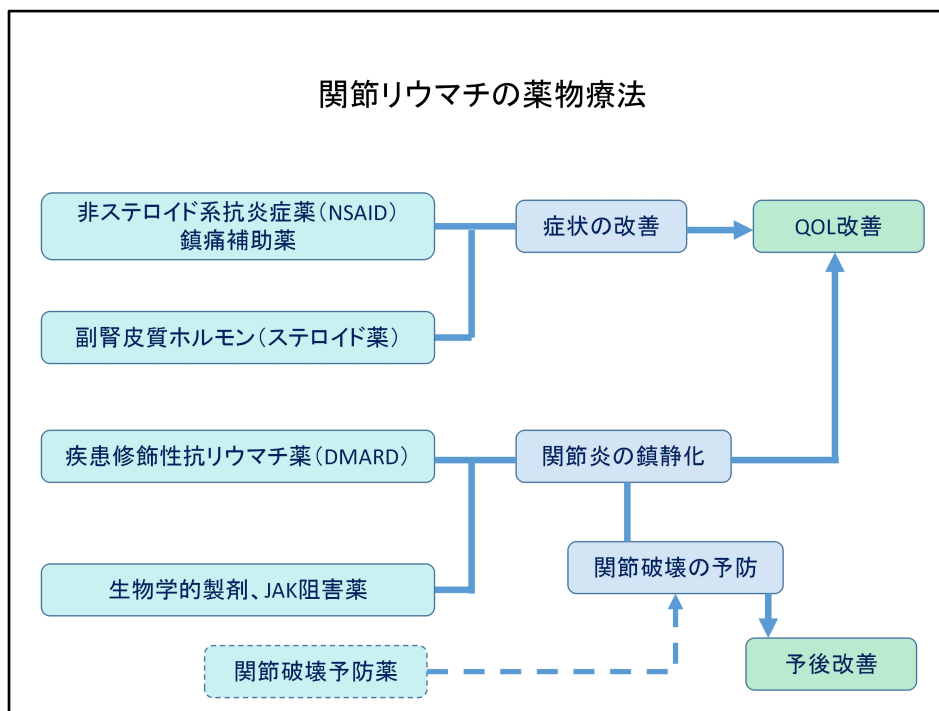
代表的なリウマチ治療薬の種類を挙げてあります。

これからお話しする講演の中で頻繁に出てくる薬剤ですので、ご自分に投与されている薬剤の作用機序別分類、一般名、商品名（先行品薬、ジェネリック/BS）

を覚えてください。

csDMARDsについては多数あるので私が頻用しているもの限定しました。

他にはブシラミン（リマチル®）やサラゾスルファピリジン（アザルフィジンEN®）などがあります。



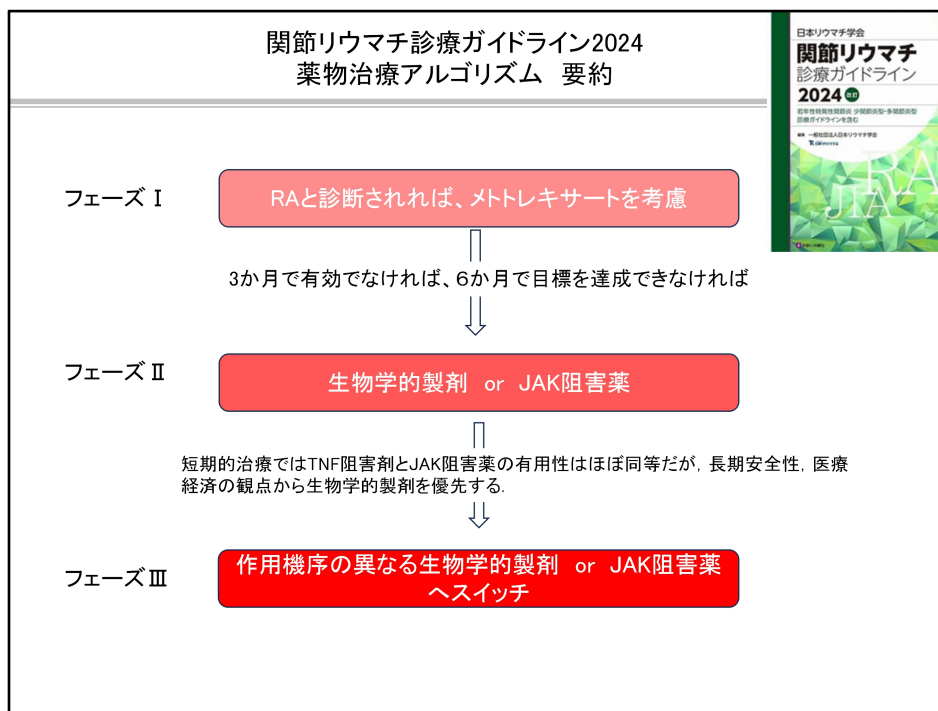
関節リウマチの薬物療法は作用機序からみて4種類に分類できます。第一は、一般的に炎症を抑制する非ステロイド系抗炎症薬です。いわゆる消炎鎮痛薬です。関節痛、関節の炎症症状に対する対症療法薬で、関節リウマチの経過を変える薬剤ではありませんが、疼痛緩和により日常生活が楽に暮らすことができます。最近では非ステロイド性抗炎症薬は腎障害や胃腸障害のある患者には使用できないため、鎮痛補助薬も使用され始めています。

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。



新たな「関節リウマチ診療ガイドライン」が日本リウマチ学会（JCR）より発表されました。

これをごく簡単に要点を抜粋しました。

フェーズⅠでは関節リウマチ（RA）と診断されたらまず、メトトレキサート（MTX）で治療されます。MTXを十分量（12～16mg/週）を3～6か月使用しても目標（寛解か低疾患活動性）に達しない場合にはフェーズⅡに移行します。

フェーズⅡではMTXに併用あるいは非併用で生物学的製剤（bDMARD）あるいはJAK阻害薬（JAKi）を開始します。

現在、長期の安全性の資料がありJAKiより薬価が安いbDMARDが優先されます。フェーズⅡで目標達成ができない場合、フェーズⅢに移行します。

フェーズⅢでは作用機序の異なるbDMARDかJAKiにスイッチします。

抗リウマチ薬の分類

抗リウマチ薬 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)			
合成抗リウマチ薬 (synthetic DMARDs)		生物学的抗リウマチ薬 (biological DMARDs)	
従来型合成 抗リウマチ薬 conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)	標的合成 抗リウマチ薬 targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)	バイオオリジナル 抗リウマチ薬 bio-original DMARDs 生物学的製剤 (boDMARDs)	バイオシミュラー 抗リウマチ薬 bio-similar DMARDs (bsDMARDs)
<ul style="list-style-type: none"> ・メトトレキサート ・スルファサラジン ・レフルノミド ・注射金剤 ・ブシラミン ・ミゾリビン ・タクロリムス ・イグラチモド 	<ul style="list-style-type: none"> ・トファシチニブ ・バリシチニブ ・ペフェシチニブ ・ウパダシチニブ ・フィルゴチニブ <p style="text-align: center; color: red; margin-top: 10px;">JAK阻害薬</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・インフリキシマブ ・エタネルセプト ・アダリムマブ ・ゴリムマブ ・セルトリスマブ・ペゴル ・アバタセプト ・トシリズマブ ・サリルマブ ・オゾラリズマブ 	<ul style="list-style-type: none"> ・インフリキシマブBS ・エタネルセプトBS ・アダリムマブBS ・トシリズマブBS ・ゴリムマブBS

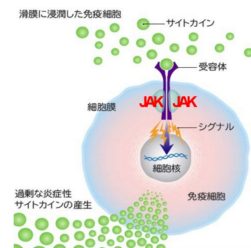
CLINICIAN vol65 No.668 810-817(2018)を一部改変

JAK阻害薬は合成の抗リウマチ薬で低分子化合物です。

生物学的製剤は現在、オリジナルのものが9種類（boDMARDs）、作用機序が似通っているバイオシミュラーが5種類あります。

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（シンポニー®）セルトリスマブ・ペゴル（シムジア®）、アバタセプト（オレンシア®）、サリルマブ（ケブザラ®）、オゾラリズマブ（ナノゾラ®）です。

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

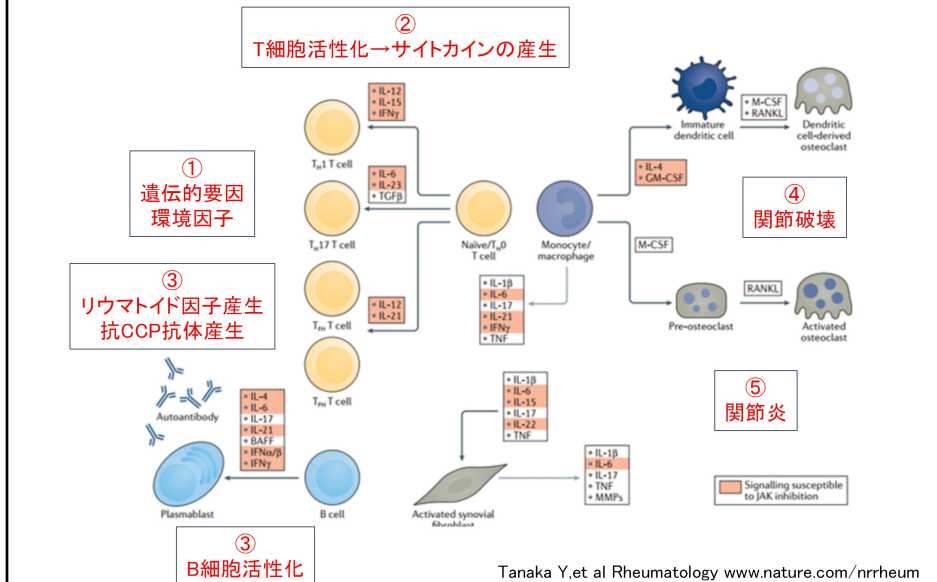
JAKは炎症性サイトカインからの情報をJAKをリン酸化させシグナルを核内に伝達して多量の炎症性サイトカインを産生させます。

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。

RAに関するサイトカインとJAK阻害薬の作用点

Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach



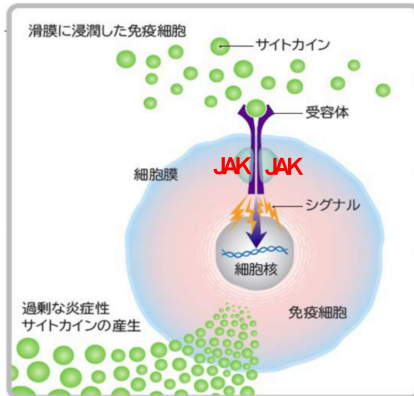
関節リウマチの発症機序は、

- ① 何らかの遺伝的要因と環境因子の刺激が契機となって、
- ② T細胞が活性化され、様々な炎症性サイトカインが産生され、
- ③ 次に、B細胞の活性化によりリウマトイド因子や抗CCP抗体が産生されます。
- ④ また、関節滑膜の増生により関節炎が、そして破骨細胞の活性化により関節破壊が起こります。

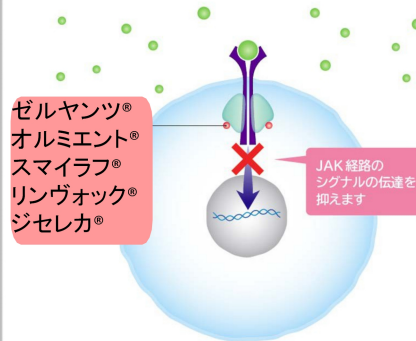
炎症性サイトカインはJAKを介して産生されます。JAK阻害薬は褐色に塗りつぶしたサイトカインを阻害して抗体産生、関節炎、関節破壊を抑制します。

JAK阻害薬

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家族の方へ」パンフレット一部抜粋改変

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。

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
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を阻害するのが良いのかは不明です。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。

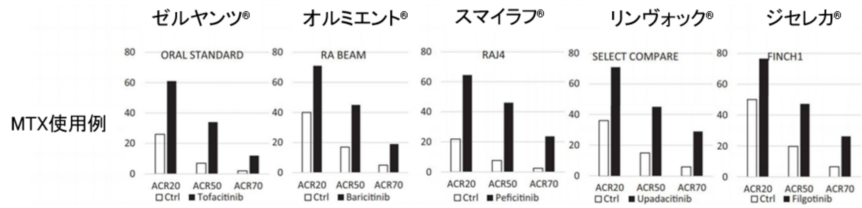
ただ、主な代謝経路が肝臓か腎臓なのか、併用する抗リウマチ薬の制限や併用薬剤の制限に違いがあります。

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。

。

各JAK阻害剤の臨床効果は同等

JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis



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

MTX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。

難治性のRAに対してJAK阻害薬が迅速に効果を発揮する

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

日本のFIRST Registryから2128例を解析し、そのうち533例がD2T RAに該当した。D2T RA患者を

- TNF阻害薬 (TNFi) : 71例
- IL-6阻害薬 (IL-6i) : 79例
- アバタセプト (CTLA4-ig) : 58例
- JAK阻害薬 (JAKi) : 145例

の4群に分け、1年間のCDAI, HAQ-DI, 有害事象を比較した。さらに傾向スコア (IPTW) 解析や潜在クラス解析を用いて治療反応を評価した。

Group 1 (青) : Rapid responders (迅速反応群)

Group 2 (黄) : Slow responders (緩徐反応群)

Group 3 (赤) : Less responders (反応不良群)

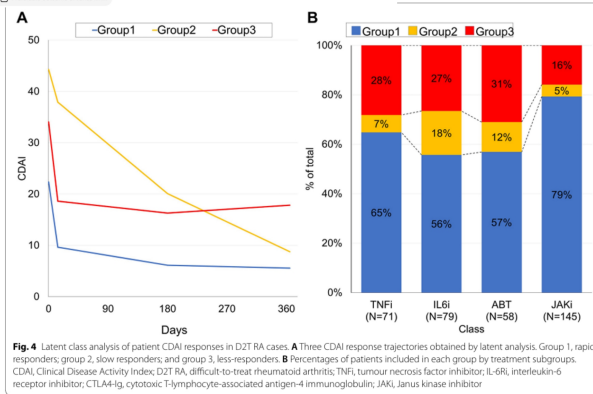


Fig. 4 Latent class analysis of patient CDAI responses in D2T RA cases. **A** Three CDAI response trajectories obtained by latent analysis. Group 1, rapid responders; group 2, slow responders; and group 3, less-responders. **B** Percentages of patients included in each group by treatment subgroups. CDAI, Clinical Disease Activity Index; D2T RA, difficult-to-treat rheumatoid arthritis; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; IL-6i, interleukin-6 receptor inhibitor; CTLA4-ig, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 immunoglobulin; JAKi, Janus kinase inhibitor

JAK阻害薬では「よく効く患者」が多く、「効きにくい患者」が少ない

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

D2T-RA (治療困難なRA症例) は

・作用の異なった2種類以上の生物学的製剤、JAK阻害剤を使用しても疾患活動性が高いRA症例

このスライドは、D2T-RAにTNF阻害薬、IL-6阻害薬、アバタセプト、JAK阻害薬で治療した成績を示しています。

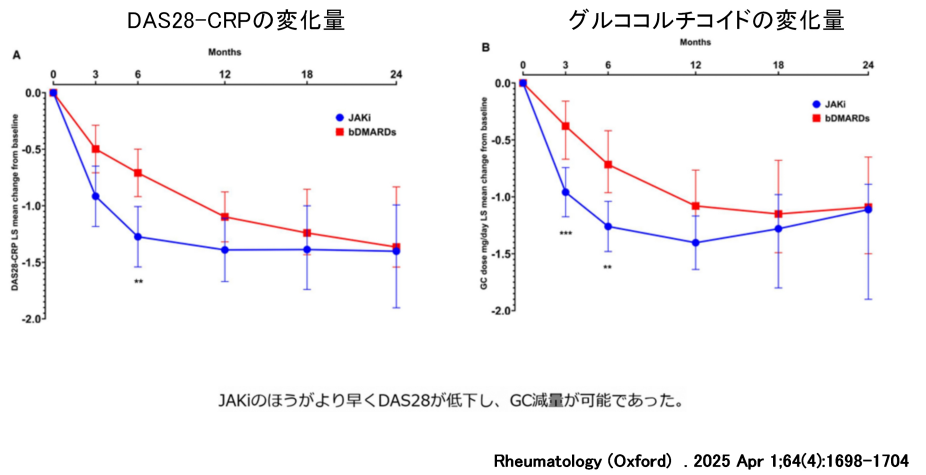
左のグラフでは治療反応性の良好な群では迅速に効果を発揮しています。

右にグラフではJAK阻害薬が迅速反応群が多く、D2T-RAに有効であることを示しています。

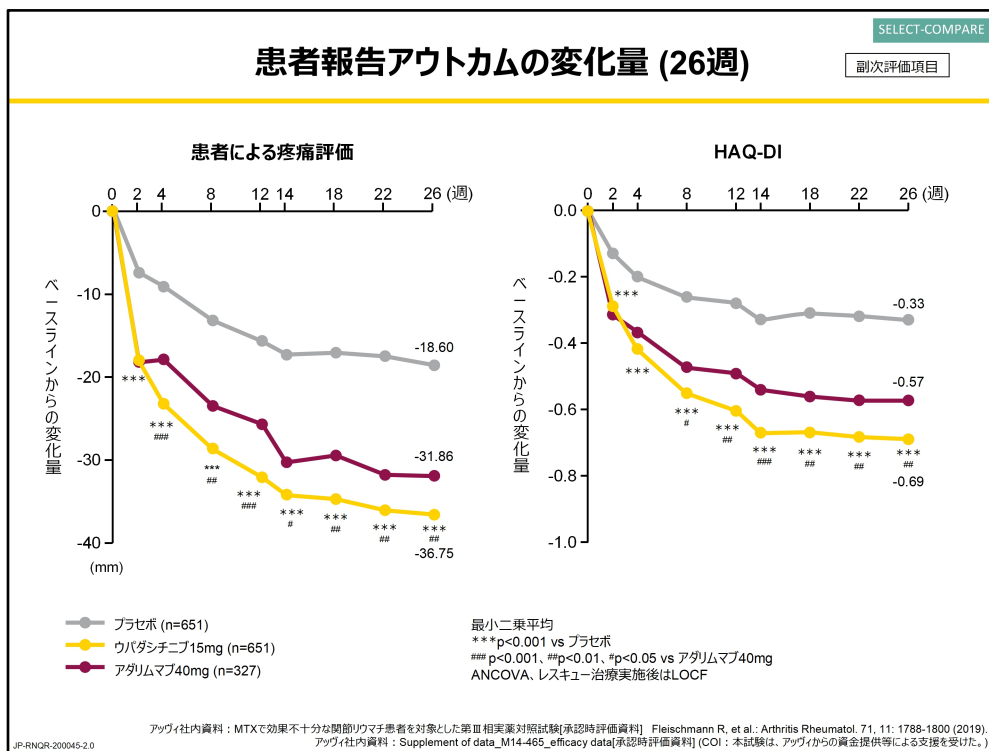
JAK阻害薬のグルココルチコイド減量効果

Glucocorticoid sparing effect of Janus kinase inhibitors compared to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis, a single-centre retrospective analysis

716人の関節リウマチ患者がJAKi (156人) またはbDMARDs (560人)



関節リウマチの疾患活動性（DAS28-CRP）の有効性とグルチコルチコイド減量効果をJAK阻害薬（JAKi）と生物学的製剤（bDMARDs）で比較したグラフです。生物学的製剤に比べてJAK阻害薬の方が疾患活動性に対する効果やグルココルチコイド減量効果に優れていました。



JAK阻害薬のウバダシチニブ（リンヴォック®）と生物学的製剤のアダリムマブ（ヒュミラ®）との比較試験です。ウバダシチニブはアダリムマブに比べて疼痛および日常生活動作の改善に優れていました。

BaricitinibはCRPレベルに関係なく関節痛を改善させる

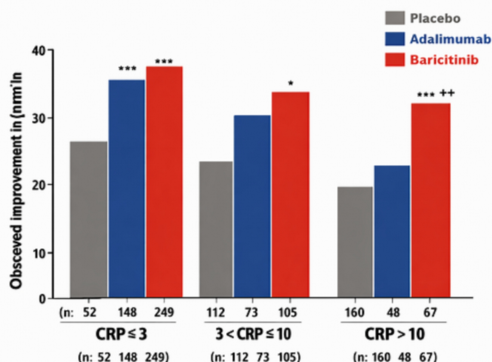
Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial

RA-BEAM試験 (NCT0170358):

対象: MTX-IR RA (N=1305)

方法: 52週間の無作為化二重盲検試験比較

対象: バリシチニブ (4mg/日) + MTX (N=487), アダリムマブ (40mg/2週) + MTX (N=330), プラセボ + MTX (N=488)



- Baricitinib (バリシチニブ) を投与された患者は、CRPレベルに関係なく一貫した痛みの軽減を示した。
- Adalimumab (アダリムマブ) およびプラセボを投与された患者は、CRPが高いほど痛みの改善が少なかった。

J. Clin. Med. 2019, 8, 831

関節リウマチの痛みに対する効果を、バリシチニブ (オルミエント®、赤) とプラセボ (ねずみ色)、アダリムマブ (ヒュミラ®、青) をCRPレベル別に比較検討したものです。

CRPレベルが高い (右方向) ほど関節炎が強いことを表しています。縦軸は痛みの改善程度示しており、高いほど痛みが改善していることを表しています。

プラセボや生物学的製剤での治療ではCRPレベルが高いほど痛みの改善が劣っています。

一方、JAK阻害薬ではCRPレベルに関係なく一過した痛みの軽減を示していました。

つまり、JAK阻害薬は関節炎の程度に関係なく、関節炎による痛み以外の痛みを軽減させる作用があるかも知れません。

炎症性サイトカインと疼痛

The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis

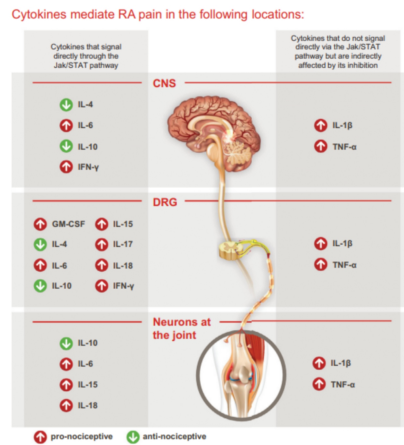


Fig. 2. Overview of Janus kinase (Jak)/signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway-regulated cytokine involvement in mediating pain in rheumatoid arthritis (RA). Some cytokines, such as interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor (TNF)- α , which are involved in RA pain, are found throughout pain pathways in the peripheral and central nervous systems. Other cytokines involved in RA pain are found in specific locations within the pain pathway. IL-18, for instance, is found in the periphery close to the joint. Cytokines with a red arrow are pro-nociceptive and increase pain sensation. Cytokines with a green arrow are anti-nociceptive and decrease pain sensation. CNS: central nervous system; DRG: dorsal root ganglion; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN: interferon.

L.S. Simon et al. / Seminars in Arthritis and Rheumatism 51 (2021) 278–284

炎症性サイトカインは末梢、脊髄、脳での神経伝達経路に働きます。赤い矢印の炎症性サイトカインが疼痛を引き起こすサイトカインです。これらサイトカインを抑制する生物学的製剤やJAK阻害薬は痛みを抑制する作用があります。

JAKiはRAの心理面の改善ももたらす

Association Between Janus Kinase Inhibitors Therapy and Mental Health Outcome in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis

SF-36MCSが測定された19の治験における、心理的状態尺度のメタアナリシス

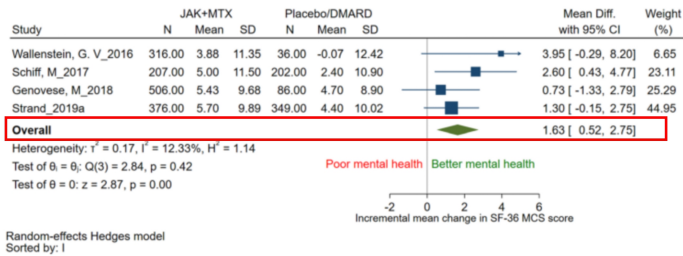


Fig. 4 Forest plot showing the results of pooled mean difference of incremental mean change in mental health component of short form-36 questionnaire score between JAK combination therapy and placebo/DMARDs

Shamail GMH, et al Rheumatol Ther (2022) 9:313-329

関節リウマチ患者の心理面に対する治療効果を、JAK阻害薬とプラセボあるいは従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）と比較検討した各試験結果を表しています。

SF-36 MCS は、精神的健康の総合指標です。

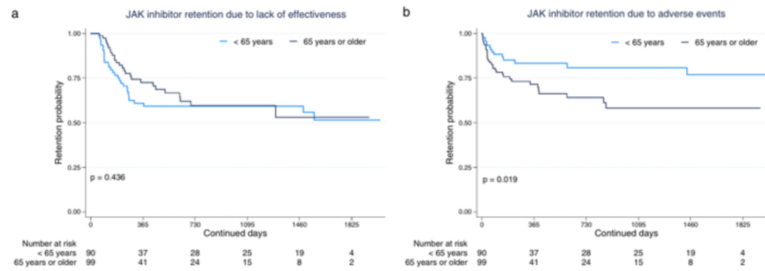
主に反映される尺度は活力（VT）社会生活機能（SF）日常役割機能（精神）（RE）心の健康（MH）です。

JAK阻害薬（+MTX）併用療法は、プラセボ／従来型DMARDsと比較して、RA患者の精神的健康（SF-36 MCS）を有意に改善しました。

年齢別JAK阻害薬の継続率

Patient-related factors influencing the effectiveness and safety of Janus Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: a real-world study

- 対象：RA患者123例、JAK阻害薬189治療（2017-2023年）
- 評価項目：12か月時点の治療中止理由



- 内容：JAK阻害薬治療の治療継続率（Kaplan-Meier）を年齢別（<65歳 vs ≥65歳）に比較。
- (a) 有効性欠如による中止：年齢による差は認められない（ $p=0.436$ ）。
- (b) 有害事象による中止：65歳以上で有意に中止が多い（12か月時：<65歳 14.4% vs ≥65歳 26.3%、 $p=0.019$ ）。
- 結論：JAK阻害薬の有効性は年齢に左右されない一方、高齢（≥65歳）は安全性関連の中止リスクが高いこと

Sci Rep. 2024 Jan 2;14(1):172. Chat GPT

JAK阻害薬の継続率を年齢別に有効性と有害事象別に継続率を比較したものです。

有効性欠如による中止は、年齢による差は認められませんでした。

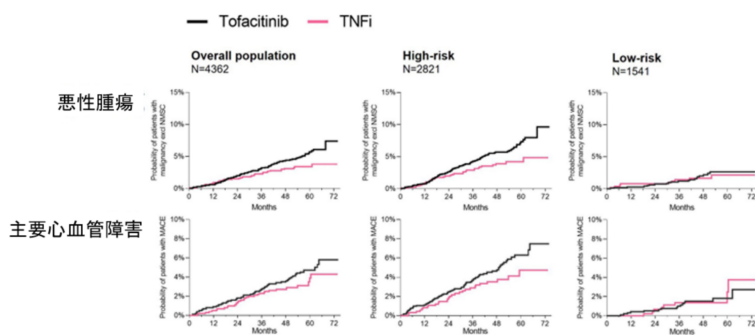
65歳以上では有害事象による中止例が多い結果でした。

Oral Surveillance リスクの有無による解析

Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance

High-risk patients (高リスク患者)
65歳以上 or 喫煙歴
(tofacitinib, N=1895, TNFi, N=926)

Low-risk patients (低リスク患者)
65歳以下で非喫煙歴
(tofacitinib, N=1016, TNFi, N=525)



高齢者や喫煙歴のある患者ではJAK阻害薬使用に関しては
悪性腫瘍や心血管イベントに注意する必要があります

Kristensen LE, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;0:1–10. doi:10.1136/ard-2022-223715

この試験は、北米を中心としたトファシチニブ（ゼルヤンツ®）の安全性を生物学的製剤であるTNF阻害薬と比較した臨床試験結果です。高齢者や喫煙歴のリスクのある患者では悪性腫瘍や主要血管障害（心筋梗塞や、脳血栓症など）の発生率が高くなり注意を要します。

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?

すべてのJAKで重篤な感染症と带状疱疹の発生率が比較的高い一方で、結核や悪性腫瘍、血栓症などのリスクは全体的に低く抑えられている

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
带状疱疹	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 ^a	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 ^a (0.39-0.88)	0.5 ^a	0.6 ^a (0.4-1.0)	0.5 (0.3-0.9)	100 mg 0.6 ^a , 200 mg 0.3 ^a
静脈血栓症	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) ^b 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

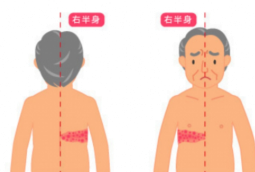
JAK阻害薬のそれぞれの臨床試験による主な副作用発現率を示したものです。それぞれの薬剤の患者背景には違いがあるのでそれぞれの薬剤の副作用出現率を比べることができませんが、どの薬剤でも1年間に副作用を発症する人数は100人当たり0.1~3.8人（100人/年）程度です。

すべてのJAKで重篤な感染症と带状疱疹の発生率が比較的高い一方で、結核や悪性腫瘍、血栓症などのリスクは全体的に低く抑えられています。

JAK阻害薬の帯状疱疹発生率

・一般的な日本人の発生率 ¹⁾ :	0.4/100人・年
・トファシチニブ投与日本人の発生率 ²⁾ :	7.4/100人・年
	(全集団:4.3/100人・年)
・トシリズマブ投与患者 ³⁾	2.3/100人・年
・エタネルセプト投与患者 ⁴⁾	2.9/100人・年

- 1) Toyama N, et al. J Med Virol 81(12):2053,2009
- 2) Nakajima A, et al. Mod Rheumatol 25(4):558,2015
- 3) Wollenhaupt, et al. J Rheumatol 41(5):837,2014
- 4) Nishimoto N, et al. Mod Rheumatol 20(3):222,2010
- 5) Takeuchi T, et al. Mod Rheumatol 25(2):173,2015



<http://healthil.jp/32774>



出典: <http://signora-k-honkan.c.blog.so-net.ne.jp>

生物学的製剤とJAK阻害剤の副作用は似通っており、多くは感染症です。その中でも、JAK阻害剤による感染症で多いのが帯状疱疹です。帯状疱疹の最初は皮膚表面の痛みです。その後、スライドのような水泡性の発疹がみられ強い痛みを伴います。神経に沿って出現しますので身体半分に出現します。一般人口に比較してJAK阻害剤の投与を受けている日本人は帯状疱疹に罹患しやすいと言われています。世界的にみても日本人、韓国人に帯状疱疹の罹患率が高い傾向にあります。理由はわかっていません。

JAK阻害薬による帯状疱疹発症率の比較

Real-world comparison of herpes zoster risk among five Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study

Table 2. Incidence of herpes zoster during treatment with five JAKi

Variable	TOF (n = 223)	BAR (n = 364)	PEF (n = 128)	UPA (n = 245)	FIL (n = 136)
Number of HZ cases, n (%)	25 (11.2)	35 (9.6)	5 (3.9)	21 (8.6)	2 (1.5)
Total exposure time (person-months)	5133	6761	1582	3414	1390
Incidence rate of HZ per 100 person-years (95% CI)	5.84 (3.78-8.63)	6.21 (4.33-8.64)	3.79 (1.23-8.85)	7.38 (4.57-11.28)	1.73 (0.21-6.24)
Treatment discontinuation after HZ, n (%)	7 (28.0)	9 (25.7)	4 (80.0)	5 (23.8)	1 (50.0)

日本の多施設レジストリであるANSWERコホートから、

- 765例のRA患者
- 1,096治療コース
- 平均年齢63.9歳
- 女性84.1%
- 平均観察期間18.2か月

を対象とした後ろ向き観察研究です。

発症率 (100人年あたり)

薬剤	発症率
フィルゴシニブ	1.73
ペフィシチニブ	3.79
トファシチニブ	5.84
バリシチニブ	6.21
ウバダシチニブ	7.38

多変量解析

フィルゴシニブを基準 (HR=1) として比較すると、

薬剤	HR
トファシチニブ	7.68
バリシチニブ	6.35
ウバダシチニブ	4.75
ペフィシチニブ	有意差なし

トファシチニブ (ゼルヤンツ®) とバリシチニブ (オルミエント®) が高く、フィルゴシニブが最も低率

Joint Bone Spine . 2026 May 26;106080.

JAK阻害薬投与患者には帯状疱疹の罹患率がおる機縁と高いことが言われていますが、JAK阻害薬の中でも帯状疱疹の罹患率に差があることが判ってきています。

この試験では、トファシチニブ (ゼルヤンツ®) とバリシチニブ (オルミエント®) が高く、フィルゴシチニブが最も低率でした。

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生物学的製剤を優先する。

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
リンヴォック®	7.5年
ジセレカ®	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。

