

# 新しい治療薬JAK阻害剤

リウマチとさようなら  
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

Q&A

ここをダブルクリック  
してください



## 最新情報

● 12月17日(水) 最新情報



## リウマチ教室

第146回 平成29年4月7日(日)

- 最新情報について
- 最新情報について

## 薬について

- 最新情報について
- 最新情報について

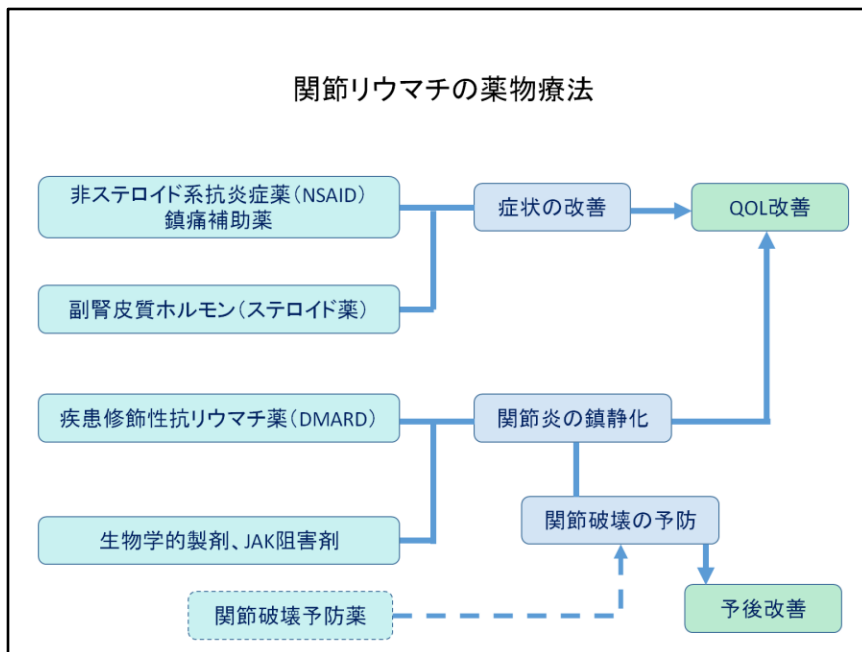
第169回城北リウマチ教室  
19.8.2

<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

Copyright © Rheumatology, Jochi-ken Hospital. All Rights Reserved.



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つ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剤があります。

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の情報伝達を特異的に阻害する細胞内伝達阻害剤(JAK阻害剤)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。

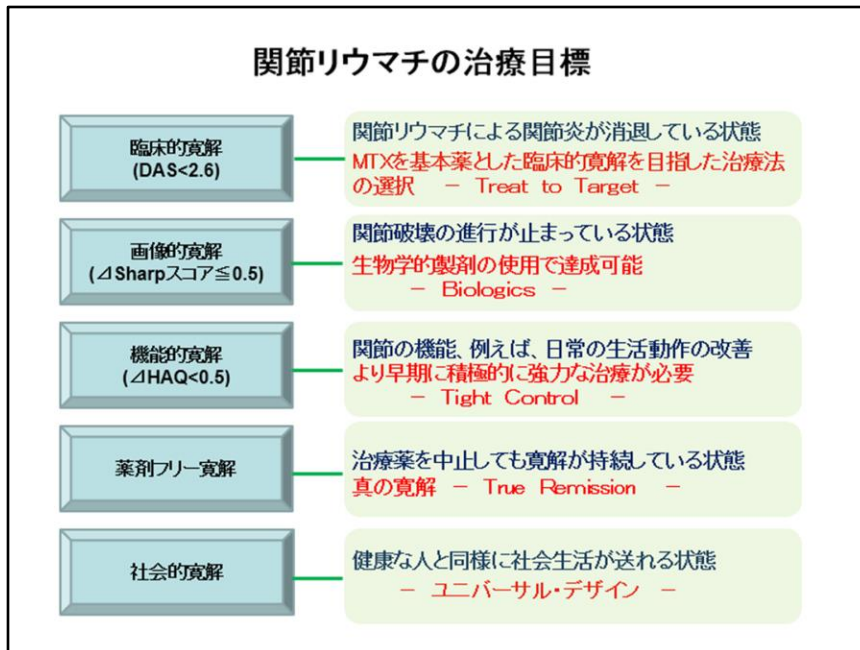
## 関節リウマチの薬物療法

1. 一般的な抗炎症薬 ( )内の薬剤は代表的な商品名  
\* 保険未取載
  - ・ 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)
    - 非選択的Cox抑制薬  
(ボルタレン), (インダシム), (ロキソニン), (ソレト), (オステラック)など
    - 選択的Cox抑制薬  
(セレコックス)
  - ・ 副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)  
プレドニゾン, リンデロン, デカドロンなど
2. 疾患修飾性抗リウマチ薬(リウマチの進行を遅らせる薬剤・DMARDs)  
注射金剤(シオゾール), オーラノフィン(リドーラ),  
D-ペニシラミン(メタルカプターゼ), プシラミン(リマチル),  
アクタリット(モーバー), 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) など
3. 免疫抑制薬(疾患修飾性抗リウマチ薬に含まれる)  
メトトレキサート(リウマトレックス, MTX),  
ミゾリピン(プレディニン), レフルノミド(アラバ), タクロリムス(プログラフ)  
シクロフォスファミド(エンドキサン\*), アザチオプリン(イムラン\*), シクロスポリン(ネオオール\*), など
4. 生物学的製剤(抗サイトカイン療法)
  - ・ 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), アダリマブ(ヘムリマ)  
ゴリムマブ(シンボニー), セルトリズマブ・ペゴル(シムジア)
  - ・ 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細胞選択的共刺激調節剤 アバタセプト(オレンシア)
5. 細胞内伝達阻害剤
  - ・ JAK阻害剤  
トファシチニブ(ゼルヤンツ), バリシチニブ(オルミエント), ペフィチチニブ(スマイラフ)

### 関節リウマチの薬物療法

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や副腎皮質ステロイド剤薬があります。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。第二は、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。第三は、非特異的に免疫反応を抑制する免疫抑制薬です。関節リウマチにみられる異常な免疫反応を是正します。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細胞内伝達阻害剤(JAK阻害剤)です。このように非ステロイド系抗炎症薬から生物学的製剤に向かうにつれて、より特異的に関節リウマチに作用します。

## 関節リウマチの治療目標



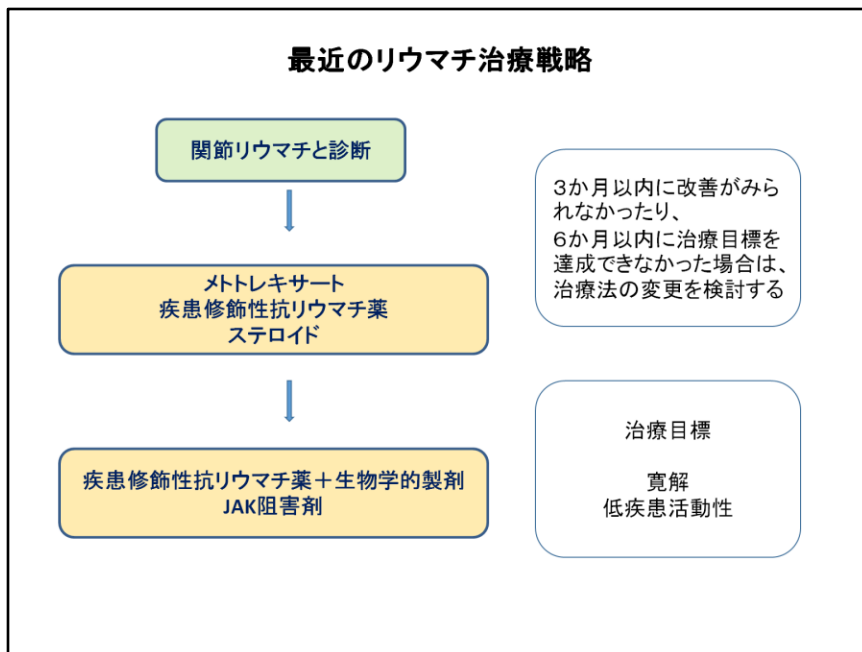
関節リウマチの治療目標は？

臨床的寛解は、関節の痛みや腫れをなくした状態。画像的寛解は、関節破壊の進行を阻止できた段階、機能的寛解とは、日常生活の障害がなくなった状態を表しています。

薬剤フリー寛解とは、リウマチ治療薬を中止しても上記の寛解が維持されている状態です。

リウマチ治療の最終目標は、健康な人と同様の社会生活、人生(生命予後も含めて)が送れるようになった状態を示します。

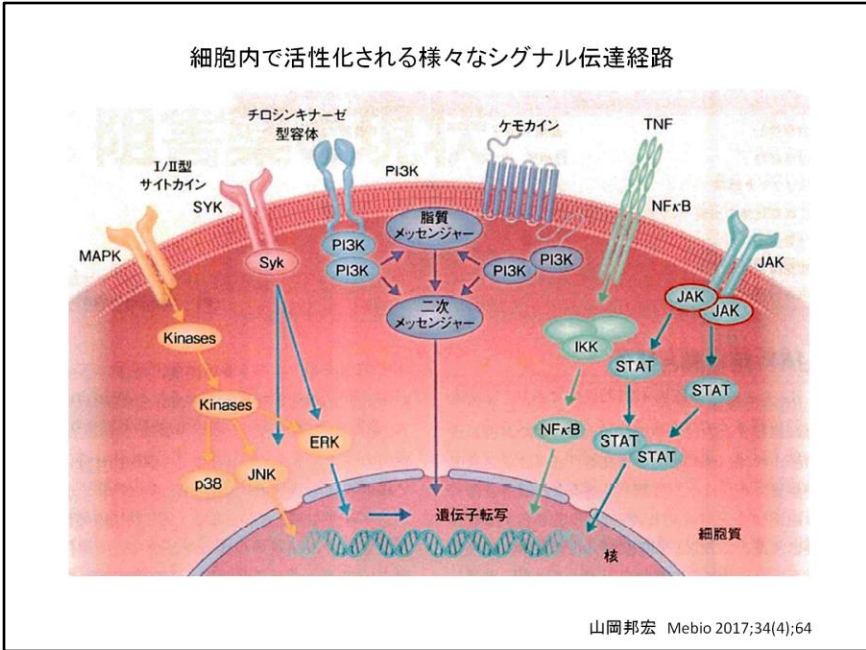
関節リウマチでは疾病が改善しても「治癒」とは表現しません。「治癒」とは病気を起こす原因が除去された状態を示します。関節リウマチの原因が不明な疾患だから原因が除去されたとは言えませんが「寛解」と表現します。



世界的に認められているリウマチの治療戦略は、関節リウマチと診断でき、炎症反応が高度であったり、リウマトイド因子や抗CCP抗体が高値、早期から関節破壊が出現しているなど、予後不良因子がある患者には、早急にメトトレキサート(MTX)をはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)を投与します。関節症状が強い場合には短期間の少量ステロイドを併用することもあります。

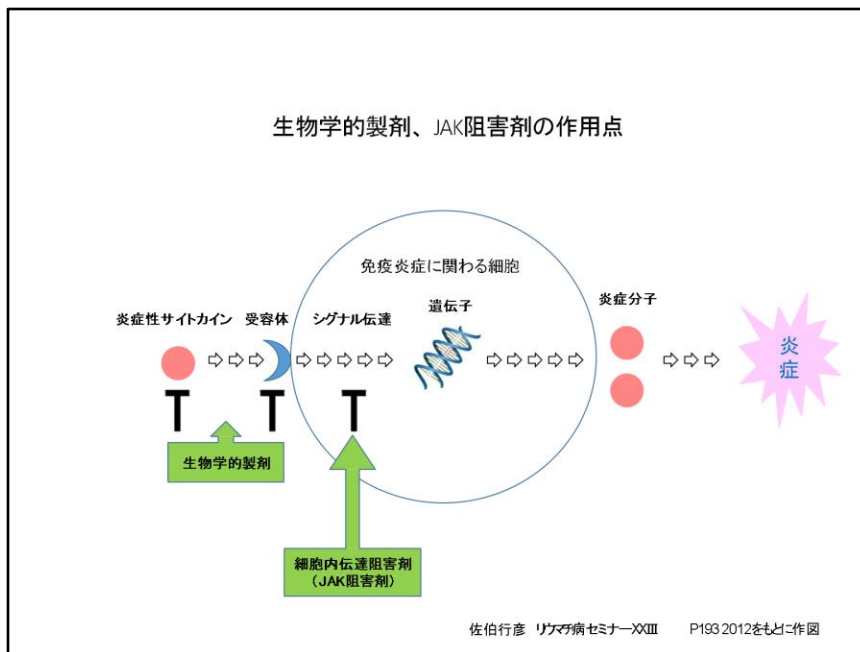
この治療でも3か月以内に改善がみられなかったり、6か月以内に治療目標を達成できなかった場合は、生物学的製剤を追加併用するかJAK阻害剤の投与を行います。

治療目標は、早期の関節リウマチ患者では寛解、進行した関節リウマチ患者では低疾患活動性とします。



細胞は様々な物質(炎症性サイトカインを含む)の刺激情報が細胞膜にある種々の受容体と結合して受容体と対をなす細胞内伝達物質によって遺伝子に情報を伝え、それぞれの刺激物質に対応したたんぱく質を産生します。

例えば、関節リウマチを例に挙げると炎症性サイトカインの一部であるTNFやIL-6はNF-κBやJAKを介して炎症性サイトカインの情報を遺伝子に伝え炎症性サイトカインなどを増幅産生して関節リウマチの病状を作り上げていきます。



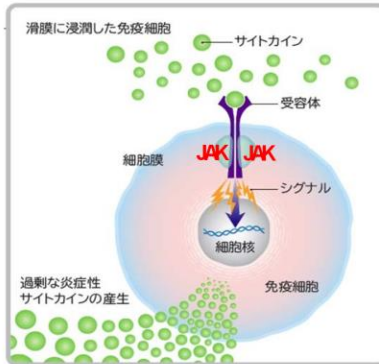
炎症を引き起こすサイトカイン(炎症性サイトカイン)は免疫・炎症に関わる細胞の表面にある受容体に結合します。

その結果、細胞表面から閥内にある遺伝子へ炎症性サイトカインの情報が伝わり、炎症を引き起こす分子を産生して炎症を引き起こします。

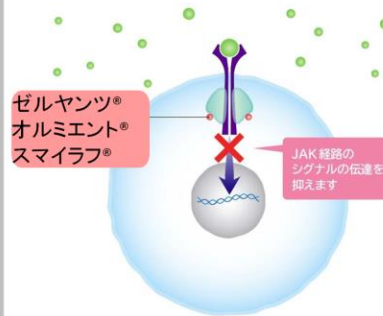
生物学的製剤は炎症性サイトカインが受容体に結合するのをブロックして、JAK阻害剤は細胞内のシグナル伝達を阻害して炎症分子の産生を抑えて抗炎症作用を發揮します。

# 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

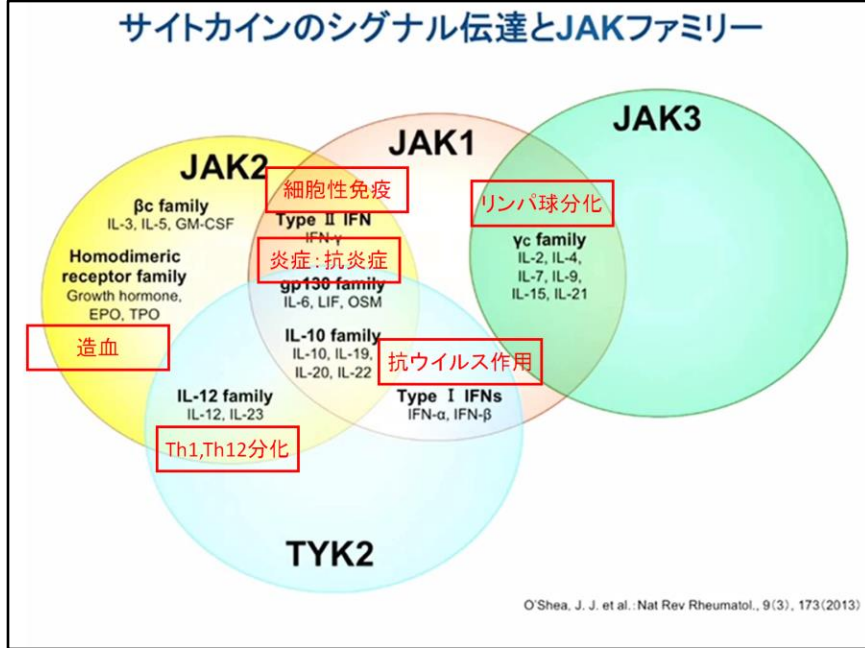


ファイザー製薬提供「ゼルヤンツを服用される患者さんとご家族の方へ」パンフより一部抜粋改変

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。

JAK阻害剤の種類によって4種類のJAKを阻害する強さが異なります。



JAKにはJAK1、JAK2、JAK3、TYK2などがありそれぞれの組み合わせにて様々な生体反応に関与しています

### 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
商品名	ゼルヤンツ	オルミエント	スマイラフ
発売年	2013年	2017年	2019年
作用機序	JAK1,2,3阻害	JAK1,2阻害	JAK1,2,3,TYK2阻害
用法・用量	1日2回経口投与	1日1回経口投与	1日1回経口投与
主な代謝経路	肝臓	腎臓	肝臓
禁忌	重度肝障害	重度腎障害	重度肝障害

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, TYK2のいずれを主に阻害するかによって違いがあります。

## 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
作用時間	短い	長い
投与量	比較的短い範囲	較的広範囲
副作用	複数のサイトカイン抑制結果 副作用の回復が早い	単一のサイトカイン抑制結果 副作用の回復が遅い
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。

生物学的製剤の主な副作用(全例調査結果より) ゼルヤンツの主な副作用(全例調査中間報告より)								
	レミケード <sup>1)</sup> (N=5,000)	エンブレル <sup>2)</sup> (N=13,894)	アクテムラ <sup>3)</sup> (N=7,901)	ヒュミラ <sup>4)</sup> (N=7,740)	オレンシア <sup>5)</sup> (N=3,985)	シンボニー <sup>6)</sup> (N=5,137)	シムジア <sup>7)</sup> (N=2,579)	ゼルヤンツ <sup>8)</sup> (N=1548)
発現例数(%)								
副作用	28	26.73	38	24	15.4	15.03	14.7	26.9
重篤な副作用	6.2	4.58	7.5	4.5	2.5	4.96	5.1	5.7
感染症	18.4	8.68	10	7	5.9	6.46	5.6	12.3
重篤な感染症	8.6	2.40	3.6	2.4	1	2.3	2.9	3.6
肺炎	2.2	0.95	1.5	0.9	0.7	0.78	0.8	1.0
ニューモシテリス肺炎	0.4	0.18	0.2	0.3	0.1	0.19	0.3	0.5
結核	0.3	0.02	0.1	0.1	0.03	0.04	0.08	—
間質性肺炎	0.5	0.58	0.4	0.5	0.3	0.47	0.35	0.6
悪性腫瘍	0.4	0.22	0.5	0.2	0.2	0.27	0.2	0.2
アナフィラキシー・過敏症	0.5	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—
自己免疫疾患	0.4	0.02	—	0.1	0.3	0.25	—	—

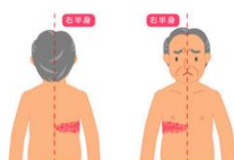
1) Ann Rheum Dis 2008;67:189-94  
2) エンブレル適正使用情報(全例調査結果について)Vol.9  
3) J Rheumatol 2014;41:15-23  
4) Mod Rheumatol 2014;24(3):390-98  
5) オレンシア全例調査最終報告概要 2013年6月  
6) シンボニー製造販売後調査(使用成績調査)最終報告Vol.1  
7) 第6回シムジア使用成績調査中間結果報告  
8) ゼルヤンツ適正使用情報Vol.7(中間報告)

わが国の全例調査結果よりJAK阻害剤(ゼルヤンツ)の副作用頻度は、生物学的製剤と同様に感染症が主な副作用であり生物学的製剤と比べて多いという結果ではありませんでした。

## JAK阻害剤投与と帯状疱疹

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