

宮崎善仁会病院 リウマチセンターニュース

第9号(2022年12月号 [2022/12/12発行])

早いもので今年も残すところあとわずかになりました。冬の到来で寒い日も続き、更に忙しくなる時期です。体調を壊さないようにしましょう。さて、本号でも引き続き、関節リウマチ(RA)に対する薬物治療、分子標的型合成抗リウマチ薬(tsDMARD)である JAK 阻害薬のお話しをしたいと思います。

JAK 阻害薬の種類

現在、わが国で使用できる JAK 阻害薬は、トファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、ウパダシチニブ、フィルゴチニブの5剤あります。それぞれ、阻害する JAK の選択性、排泄、代謝などは異なりますが、治療効果や副作用には大きな差はないと考えられます。それぞれの薬剤の特徴についてみてみましょう。

トファシチニブ (TOF [ゼルヤンツ[®]])

TOF は 2013 年 7 月に発売された 1 剤目の JAK 阻害薬です。JAK1, JAK2, JAK3 のすべてを阻害します。ゼルヤンツは、過去の治療においてメトトレキサート(MTX)などをはじめとした少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても効果が不十分な場合に、ゼルヤンツ錠 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。市販後臨床試験を終了している薬剤です。

バリシチニブ (BARI [オルミエント[®]])

BARI は 2017 年 9 月に発売された 2 剤目の JAK 阻害薬です。BARI は JAK1 と JAK2 を強く抑えます。通常はオルミ

エント錠 4 mg を 1 日 1 回内服します。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す。また腎臓の機能が高度に低下している場合には使用できません。効果が認められた場合には 2mg を 1 日 1 回に減量することとができるという臨床試験の結果があります。臨床試験において、MTX との併用で TNF 阻害薬に優る有効性が報告されています。市販後臨床試験を終了している薬剤です。

ペフィシチニブ (PEF [スマイラフ[®]])

PEF は日本で開発され、2019 年 7 月に発売された 3 剤目の JAK 阻害薬です。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 で使用することもあります。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ます。重度の肝機能低下が認められる場合には使用する事ができません。本邦で開発されたため、日本人を対象としたデータが豊富です。日本人における実臨床における効果と安全性に関して、市販後臨床試験が進行中です。

ウパダシチニブ (UPA [リンヴォック[®]])

UPA は、2020 年 4 月に発売された 4 剤目の JAK 阻害薬です。この薬剤は JAK のなかで JAK1 を強く阻害するため、JAK1 選択的阻害薬といわれていましたが、一部 JAK2 も阻害することも分

かって入ります。通常は15 mgを1日1回投与しますが、患者さんの状態に応じて7.5 mg 1日1回で投与することもあります。臨床試験において、MTXの併用でTNF阻害薬に優る有効性が報告されています。日本人における実臨床における効果と安全性に関して、市販後臨床試験が進行中です。

フィルゴチニブ (FIL [ジセレカ®])

FILは、2020年11月に発売された5番目のJAK阻害薬で、この薬剤もJAKのなかで主にJAK1を阻害しますが、一部JAK2も阻害します。他のJAK阻害薬同様MTXなどの既存治療で効果不十分なRAが適応となります。体内でカルボキシエステラーゼによって代謝され、大半が尿中に排泄されます。一部の代謝産物にも治療効果があることが分かっています。用法用量は200 mgを1日1回投与するのが基本ですが、腎機能の低下(eGFR<60)した患者では100 mgを1日1回投与とし、eGFR<15の重度の腎障害では投与禁忌とされています。関節破壊抑制効果は強いといわれています。従来JAK阻害薬に比較して帯状疱疹の発生率が低いという報告もあります。日本人における実臨床における効果と安全性に関して、市販後臨床試験が進行中です。

注意すべきJAK阻害薬の安全性について

海外にて、50歳以上で少なくとも1つ以上の心血管(CV)リスク因子がある関節リウマチ患者を対象に、TOFとTNF阻害剤の安全性を比較することを目的とした臨床試験(ORAL Surveillance試験[A3921133試験])が実施され結果が報告されました。主な評価項目は主要な心血管有害事象

(MACE)および悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生に関し、TNF阻害剤に対するTOFの非劣性(劣らないこと)を証明する事でした。

結果として、事前に規定したTOFのTNF阻害薬に対する非劣性の基準を満たしていませんでした。もともと、対象者がTNF阻害薬に有利で、RAの一般患者さんを対象としておりませんので、実際に一般のRAの患者さんと比較して劣っているかどうかは定かではありません。また、非喫煙者や非高齢者の場合や、人種によってはTOFとTNF阻害薬とのリスクに差がありません。リスクを考慮して使用すれば安全に使用できる可能性もあると考えられます。更に、TOF以外のJAK阻害薬についても同じ事かどうかははっきりしません。これからの症例の積み重ねによって、これらの点については明らかにしていく必要があります。(日高利彦)

リウマチセンターニュースのバックナンバーの必要な方は当院の職員に気軽にお尋ね下さい。なお、当院のホームページでもバックナンバーを確認出来ます。

(https://www.m-zenjin.or.jp/publicity_cat/publicity_1)