

# 新しい抗 RA 剤としての低分子化合物

末松 栄一 国立病院機構九州医療センター膠原病内科  
(2011年、第12回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

生物学的製剤の登場は関節リウマチ(RA)の治療に一大変革をもたらしたが、日常診療で一般的に使用されるに従い、問題点が明らかになりつつある。すなわち、寛解率は約3割であること、注射薬であるため内服薬に比べ投与方法の点で負担になること、感染症や悪性腫瘍などの有害事象の問題、さらに経済的負担が大きいことなどがあげられる。最近、低分子化合物によるRAの治療効果が注目されている。低分子化合物とは通常、分子量が10,000以下の物質であり、細胞内へ容易に到達し、細胞内分子を標的として作用する。特徴として、経口摂取が可能で、服薬コンプライアンスが良く、製造過程から低価格が予想され、しかも高い臨床効果を示すものがあり、ポストバイオの有力な候補と考えられている。今回は、その中でもJAK阻害剤とSyk阻害薬を中心に最近の話題を紹介したい。

## 2. JAK-STAT系

チロシンキナーゼとは蛋白質のチロシン残基を特異的にリン酸化する酵素であり、細胞内情報伝達系の中で重要な役割を果たし、細胞の分化、増殖、分泌、運動等の基本に関与している。細胞

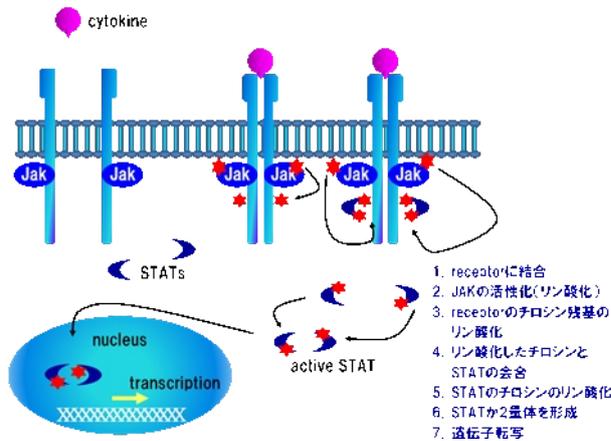


図1. JAK-STATによる細胞内情報伝達

内チロシンキナーゼの Janus kinase (JAK)には JAK1, JAK2, JAK3, tyrosine kinase 2(Tyk2)が知られている。サイトカインがレセプターに結合することにより、レセプターに恒常的に会合している JAKがリン酸化され、レセプターのチロシン残基をリン酸化する。すると細胞内に存在する STAT(signal transducer and activator of transcription)が、リン酸化されたレセプターのチロシン残基と会合し、STATのチロシン残基のリン酸化がおこる。リン酸化された STATは2量体を形成し、

輸送体蛋白質であるインポーチンを介して核内に移行して転写因子として標的遺伝子の転写活性化を誘導することにより、細胞の活性化が起きることが想定されている<sup>1),2)</sup>(図1)。この JAK-STAT系は、免疫細胞におけるサイトカインの最も主要な細胞内シグナル伝達系であり、4個の JAKと7個の STATの組み合わせにより、約40種類のサイトカインの情報伝達が行われている。1990年代初めに同定された JAK-STAT系も、現在では JAKおよび STATに対する様々な制御蛋白質群により、調節を受けていることが明らかにされている。これらの制御蛋白質群は、非常に緻密

に細胞内のシグナルを制御しているため、その変異や欠損は、種々の疾患として発症することも明らかになっている。さらにサイトカインの異常産生やシグナル異常はアレルギーや自己免疫など種々の免疫疾患だけでなく、癌を始めとする様々な病気の発症に深く関わっている。一方で、これら JAK-STAT 系の活性化を抑制する化学物質が自己免疫疾患の新しい治療薬として注目されてきている。

### (1) CP-690,550

JAK 阻害剤である CP-690,550 は移植の拒絶反応を抑制する目的で開発された。当初 JAK3 に対する特異的阻害剤と考えられていたが、JAK1, JAK2 に対しても作用することが知られ、最近

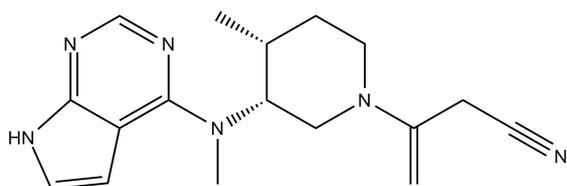


図 2. CP-690,550 (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O, MW312.38)

では JAK 阻害剤として認識されている。分子量は約 312, 半減期は約 3 時間である。RA における作用機序としては、滑膜線維芽細胞や単球系の細胞にはあまり作用せず、CD4 陽性細胞からの IFN- $\gamma$  と IL-17 の産生抑制ならびに増殖抑制を示したことから、主に Th1, Th17 に作用し、

IL-6, IL-8, MMP3 の分泌を抑制している可能性が示されている<sup>3)</sup>。CP-690,550 は現在、世界において 4,000 名以上の RA 患者に対して治験が行われ、臨床評価が行われている。第 相経口臨床試験には、世界 35 カ国の 350 以上の施設で実施中の 6 つの試験が含まれている。RA 以外にも乾癬、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎)、臓器移植に対する経口投与、ならびに乾癬およびドライアイに対しての局所投与に関する臨床研究が進められている。

RA に対する CP-690,550 第 相臨床試験の成績に関しては、投与 6 週後の ACR20 がプラセボ群は 29.2%であるのに対して、

5mg, 15mg, 30mg の 1 日 2 回投与(BID)群では、それぞれ 70.5%, 81.2%, 76.8%と高く、臨床症状の改善は投与後 1 週で認められた。ACR50, 70 も 4 週までに改善が認められ、主な有害事象は頭痛と悪心であった<sup>4)</sup>。わが国でも 2008 年 1 月より MTX 治療抵抗性の RA 患者に第 相臨床試験が開始された。12 週後の ACR70 はプラセボ群、CP-690,550 1mg, 3mg, 5mg, 10mg の 1 日 2 回投与群はそれぞれ、3.6%, 7.1%, 14.8%, 33.3%,

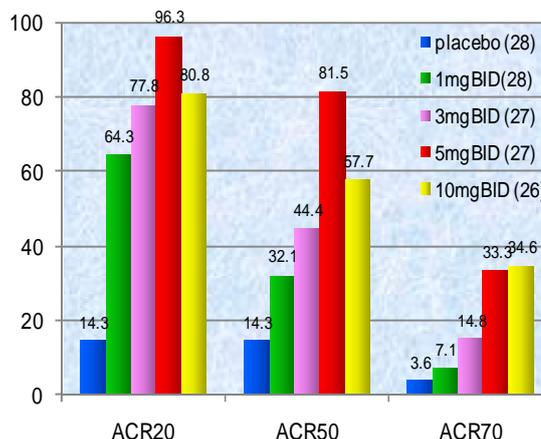


図 3. わが国における MTX 効果不十分な RA に対する CP-690,550 の第 相臨床試験の成績 (n=136, 12 週, 文献 5 より改変)

34.6%と非常に優れた成績であった(図 3)。2010 年の ACR において第 相臨床試験(ORAL Solo 試験)の結果が報告されている。少なくとも 1 剤以上の DMARD に治療抵抗性の中等度から

高度の活動性の RA 患者 611 名に対して、CP-690,550 5mg, 10mg の 1 日 2 回投与群の 3, 6 ヶ月後の治療成績を検討した。プラセボ群, 5mg, 10mg の 1 日 2 回投与群の 3 ヶ月後 ACR20 は 26.7%, 59.8%, 65.7%, ACR50 は 12.5%, 31.1%, 36.8%, ACR70 は 5.8%, 15.4%, 20.3% であった。DAS28ESR<2.6 を達成した割合は、5mg 投与群 6.0%, 10mg 投与群 9.6%であった (図 4)。有害事象として感染症, 好中球減少, LDL および HDL-コレステロール上昇などが観察された。ORAL Solo 試験の安全性に関する結果はグローバル第 相試験で得られた結果と同様であった。

ORAL Sequel 試験(第 相, 第 相臨床試験)では 1,070 名の RA 患者を CP-690,550 単独投与群と MTX 併用群に分けて 24 ヶ月間観察し、臨床検査値や有害事象に関して検討した。頻度の高い有害事象は気管支炎, 上気道炎, 尿路感染症であり、6.3%の患者が有害事象のために試験を中止した。重篤な有害事象としては、感染症 (n=34, 18.1%) があり、頻度は 2.62/100

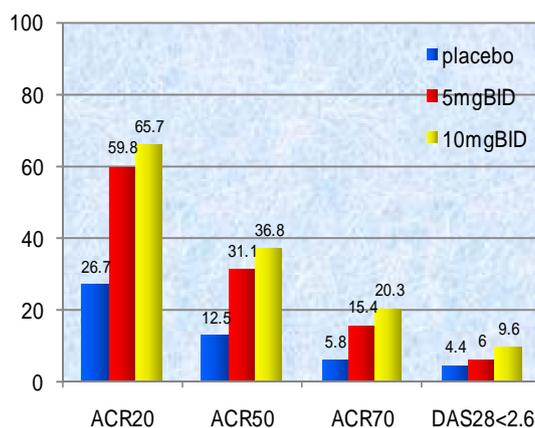


図 4. 活動性 RA に対する CP-690,550 の第 相 ORAL Solo 試験の成績 (n=611, 12 週, 文献 6 より改変)

患者・年、結核発症は 2 例であった。第 相臨床試験では、最初の 6~12 週間に、ベースライン時と比較して総コレステロール, LDL コレステロール, 血色素, 血清クレアチニン, およびトランスアミナーゼの平均値が上昇し、好中球絶対数の平均値が低下したが、2 年間の ORAL Sequel 試験期間中に、これらの進行は見られなかった 7),8)。

CP-690,550 と MTX 併用の安全性, 薬物動態に関して、第 相オープンラベル試験において、罹病期間 6 ヶ月以上の RA 患者 12 名を対象に、CP-690,550 反復投与 (30mg/日) 群と MTX 単回投与 (15~25mg/週) 群を解析した報告がある。CP-690,550 は MTX 併用による影響を受けず、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>12</sub>) の比 (CP-690,550 + MTX/ CP-690,550) は 103.06%であった。一方、MTX は 10%減少し、AUC<sub>12</sub> の比 (CP-690,550 + MTX/MTX) は 89.53%であったが、臨床的に重要な影響は認められなかった。CP-690,550 と MTX の併用は安全性・忍容性共に良好であり、重篤な有害事象や試験脱落は認められず、併用に当たっての用量調整は必要ではないと考えられている 9)。

## (2) WYE-151650, INCB018424

CP-690,550 以外の JAK 阻害剤に関しては、Vertex 社から JAK3 阻害剤 VX-509 が開発され、現在 RA に対して治験が進められている。さらに JAK3 により選択性の高い WYE-151650 が、マウスのコラーゲン誘発関節炎で有効性を示されている 10)。Incyte 社 (米国) にて開発された JAK1, JAK2 阻害剤 INCB018424 (Ruxolitinib, MW 306.37) は、RA に対する臨床試験の良

好な成績が発表されている。DMARD 抵抗性 RA に対して INCB018424 5mg, 15mg, 25mg1 日 2 回投与, 50mg1 日 1 回投与の成績を検討した。15mg, 25mg1 日 2 回投与, 50mg1 日 1 回投与群の 4 週後の ACR20 は 50 ~ 83%, ACR50 は 40 ~ 50%, ACR70 は 25 ~ 30%, ACR90 も 10 ~ 17%と短期間で優れた効果が認められている(図 5)。有害事象は腹痛, 好中球減少, 血小板減少などが報告されているが, 重篤なものはない。

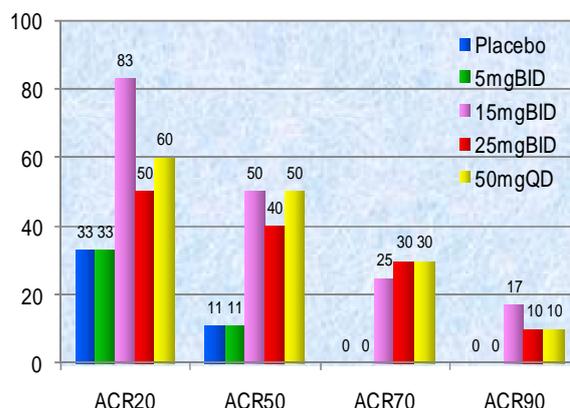


図 5. DMARD 抵抗性 RA に対する INCB018424 の臨床成績 (n=50, 4 週, 文献 11 より改変)

痛, 好中球減少, 血小板減少などが報告されているが, 重篤なものはない。

INCB018424 は真性多血症や骨髄線維症に対しても有効性を示し, 現在治験が進められている。これら骨髄増殖性疾患では JAK2V617F 変異があると JAK2 酵素が恒常的に活性化した状態となり, 結果として病態の主たる要因である骨髄細胞の過剰な増殖をきたすことが知られている。JAK2V617F 変異は, 2005 年に骨髄線維症や同様の骨髄増殖性疾患の患者で発見された。当初, JAK2 阻害剤は JAK2 変異のある患者に限って効果があるものと考えられていたが, 実際は変異の有無にかかわらず効果が見られた。このことは, 特定の変異がない患者においても, なお非常に活性化した JAK シグナル伝達経路が存在し, そのために JAK 阻害の効果を得られた可能性が考えられている。

### 3. Syk 阻害薬

Syk は 1991 年, 福井医科大学(現福井大学医学部)の山村らのグループにより単離された非受容体型のチロシンキナーゼである<sup>12)</sup>。豚の脾臓より抽出されたことから, p72<sup>syk</sup>(spleen tyrosine kinase)と名付けられたが, 疾患との関連が疑われ, 発音を sick とされた経緯がある。Syk は主に血球系細胞に発現し, 多くの受容体刺激により活性化する。細胞内では Immunoreceptor tyrosine-based activation motif(ITAM)シグナル伝達の key 分子として働き, マスト細胞の活性化やマクロファージの貪食, B 細胞の活性化と分化など, 免疫細胞の活動に重要な役割を果たしていることが推察されている。さらに血小板の凝集, 破骨細胞の活性化, 乳癌や急性前骨髄性白血病に対する抑制作用, ウイルス感染や真菌感染に対する抑制作用にも関わっている。

現在までにさまざまな Syk 阻害薬が開発されている。1994 年に報告されたピセタノール(Piceatannol)を始め, ER-27319, オキシンドール(Oxindoles), BAY61-3606, ナフチリジン(Naphthyridines), ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体, ニトロスチレン化合物などが知られている。しかし, 有効性が期待できるようになったのは, マスト細胞の機能を抑制し, アレルギー性鼻炎に使

用が考慮された R112 以降である。さらに R406 は滑膜細胞の炎症反応抑制や、B 細胞受容体を介するシグナル伝達の抑制が認められ、自己免疫疾患に対する応用が現実的となった。続く FosD (formerly R788, Fostamatinib) は R406 のプロドラッグであり、全身性エリテマトーデスのモデル動物や、RA、特発性血小板減少性紫斑病、悪性リンパ腫、慢性リンパ性白血病 (CLL)、型糖尿病などに対する有効性が示されている。

RA では Syk は関節滑膜、特に内層細胞に発現し、リン酸化が亢進し、TNF $\alpha$  によるサイトカイン産生や MMP の発現に、Syk が重要な役割を果たしていることが報告されている<sup>13)</sup>。また

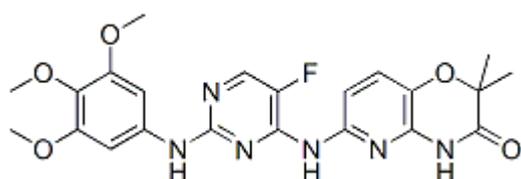


図 6. R406 (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, MW470.45)

Balb/c マウスを用いたコラーゲン誘発関節炎や、C57BL/6 マウスを用いた K/BxN マウス血清移入関節炎に対して、経口投与された R406 は炎症反応を著明に抑制した<sup>14)</sup>。さらにコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて FosD/R788 や R406 は著明な抗炎症、および骨びらん・パニヌス形成・滑膜炎の抑制を示し<sup>15)</sup>、Syk 阻害薬が RA の特徴である

骨や軟骨の破壊に関係する様々な免疫細胞の細胞内シグナルを遮断することが明らかとなり、臨床応用が期待された。

### (1) FosD/R788 (Fostamatinib)

MTX 治療抵抗性の RA 患者 189 名を対象に、プラセボ群、FosD/R788 50mg、100mg、150mg の 1 日 2 回投与群に分けて検討した。12 週後の ACR20 はそれぞれ 38%、32%、65%、72%であり、ACR50 は 19%、17%、49%、50%、ACR70 は 4%、2%、33%、40%と良好であった。特に 100mg2 回/日、150mg2 回/日投与群の臨床効果が投与 1 週間後から観察されたのが特筆すべき点であった。主な有害事象は下痢と好中球減少が認められ、好中球減少に関しては休薬後に回復し、用量減少にて対応できている<sup>16)</sup>。

次に MTX 治療にもかかわらず活動性を有する RA 患者 457 名の 6 ヶ月にわたる第 Ⅲ 相臨床試験 (TASKi2 試験) が行われた。プラセボ群、FosD/R788 100 mg 1 日 2 回投与群、150 mg 1 日 1 回投与群の ACR20 はそれぞれ 35%、67%、57%であり、ACR50 は 19%、43%、32%、ACR70 は 10%、28%、14%、DAS28<2.6 を達成した割合は 7%、31%、21% であった (図 7)。FosD/R788 100 mg 1 日 2 回投与

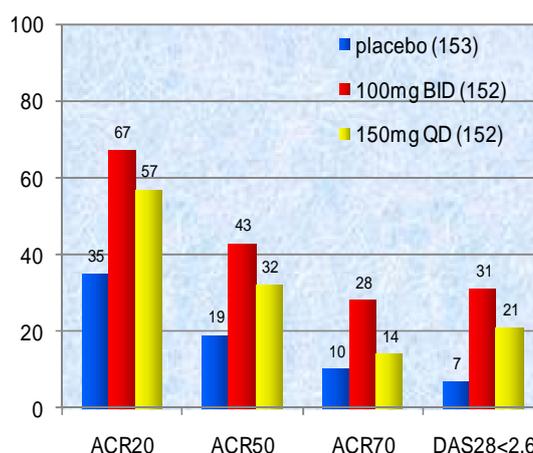


図 7. MTX 効果不十分な RA に対する FosD/R788 (Fostamatinib) の効果 (n=457, 6 ヶ月, 文献 17 より改変)

群の方が、150 mg 1日1回投与群よりもより有効であった。治療第1週の終わりまでに、臨床的に有意な効果が認められた。有害事象は、下痢 (FosD/R788 100mg 1日2回投与群 19%、プラセボ群 3%)、上気道感染 (14%、7%)、好中球減少 (6%、1%) などが見られた。また FosD/R788 群では約 3 mmHg の収縮期血圧上昇が観察され、降圧治療が行われた。

2010年2月アストラゼネカと Rigel Pharmaceutical 社 (米国) は、Rigel 社の後期治験薬である FosD/R788 の RA および追加適応症に関するグローバル開発および商業化に関する独占的ライセンス契約を発表した。アストラゼネカは 2013 年に新薬承認申請を米国 FDA と欧州医薬品庁 (EMA) に提出することを目標に、海外でグローバル第 Ⅲ 相試験を開始した。

#### 4. イマチニブ (Imatinib)

イマチニブ (商品名グリベック; Gleevec) は、慢性骨髄性白血病 (CML)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph1+ALL)、KIT (CD117) 陽性の消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST) に対する治療薬として、日常診療に用いられている。CML や Ph1+ALL では、9 番染色体の Bcr (Break point cluster region) と 22 番染色体の Abl の相互転座 (t(9;22)(q34;q11)) によって新たな Bcr-Abl 融合遺伝子が形成され、生成された Bcr-Abl 蛋白 (CML では 210kDa、Ph1 陽性 ALL の半数は 190kDa) が、チロシンキナーゼ活性を持つことから治療ターゲットになっている。イマチニブは Bcr-Abl 蛋白の選択的に活性を阻害し、分子標的薬の先駆けとして注目された。

イマチニブにより CML の平均 5 年生存率は 50% から 90% にほぼ倍増した。しかし、イマチニブ投与患者の 30% ~ 40% では細胞遺伝学的完全寛解または分子学的寛解が達成されず、患者は徐々に薬剤に対する抵抗性を示すことが問題となっている。次世代の Bcr-Abl 蛋白に対する強力な阻害剤であるニロチニブ (商品名タシグナ; Tasisigna, 2008 年 11 月承認、ノバルティス) はアミノピリミジン・チロシンキナーゼ阻害薬ともいわれ、選択的に Bcr-Abl を阻害するが、イマチニブよりも ATP 結合部位への親和性が高く、より効果が強い。ダサチニブ (商品名スプリセル; Sprycel, 2009 年 1 月承認、 Bristol-Myers Squibb) は、Abl と Src ファミリーのチロシンキナーゼを二重に阻害する作用があり、作用域が広く、さらなる有効性が期待されている。

##### (1) RA に対するイマチニブの有効性

CML 合併 RA 患者に対してイマチニブを使用し、RA に対しても臨床効果が得られたことが報告された<sup>18)</sup>。さらにイマチニブの関節炎動物モデルに対する効果が検討されている。マウスのコラーゲン誘発関節炎、抗コラーゲン抗体誘発関節炎、K/BxN 血清移入関節炎において、関節炎スコアの減少や、滑膜炎、パニヌス形成の抑制が観察されている<sup>19)</sup>。

イマチニブの RA に対しての作用は、c-fms を阻害してマクロファージの TNF $\alpha$  産生を抑制し、骨髄細胞からのマクロファージ、破骨細胞への分化を抑制、破骨細胞の骨吸収活性を抑制し、アポトーシスを用量依存的に誘導、T 細胞受容体下流の Lck を阻害し、T 細胞の増殖を抑制、滑膜線維芽細胞に発現増強している PDGFR に作用して増殖を抑制し、TNF $\alpha$ 、TGF $\beta$  および PDGF の共刺激による IL-6、IL-8、MIP-1 $\alpha$  および MMP-3 の産生を抑制など様々な作用点が考

えられている。またイマチニブは強皮症の皮膚硬化や、間質性肺炎、肺高血圧症に対しても効果が期待されている。

## 5. おわりに

RA に対する臨床効果が期待できる低分子化合物としては、JAK 阻害剤と Syk 阻害剤が先行し、特に CP-690,550 はごく近い将来臨床の場に登場する予定である。しかし、RA の骨破壊に対する実臨床的効果や、長期使用に伴う有害事象など、検討すべき点も多い。今後の慎重な評価が必要と思われる。その他にチロシンキナーゼ阻害剤イマチニブや、転写因子 NF $\kappa$ B 阻害剤ならびに c-Fos/AP-1 阻害剤、ケモカイン受容体拮抗剤、スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)リアーゼ阻害剤など、さまざまな細胞内外の分子を標的とする化合物が現在開発中であり、その動静には目が離せない状況である。

## 参考文献

1. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M et al. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 5:253, 2004
2. Haan C, Kreis S, Margue C et al. Jaks and cytokine receptors-an intimate relationship. *Biochem Pharmacol* 72:1538-1546, 2006
3. Maeshima K, Yamaoka K, Iwata S et al. Specific inhibitory effect of Jak inhibitor on lymphocytes. *Ann Rheum Dis* 69 (Suppl 3):319, 2010
4. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis. Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosages levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 60:1895-1905, 2009
5. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H et al. The oral Jak inhibitor CP-690,550 in combination with methotrexate(MTX) is efficacious, safe and well tolerated in Japanese patients(pts) with active rheumatoid arthritis(RA) with an inadequate response to MTX alone. *Ann Rheum Dis* 68 (Suppl 3):594, 2009
6. Fleischmann RM, Kremer JM, Cush JJ et al. Phase 3 study of oral JAK inhibitor Tasocitinib(CP-690,550) monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 62 (Suppl ) L8, 2010
7. Connell CA, Riese R, Wood S et al. Tasocitinib(CP-690,550), an orally available selective janus kinase inhibitor, exhibits sustained safety and efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis over 24 months. *Arthritis Rheum* 62 (Suppl ) 1129, 2010
8. Connell CA, Riese R, Wood S et al. Tasocitinib(CP-690,550) appears to be effective and tolerated when administered either as long-term monotherapy or on background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 62 (Suppl ) 2171, 2010

9. Cohen S, Zwillich SH, Chow V et al. Co-administration of JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 69:143-151, 2010
10. Lin TH, Hegen M, Quadros E et al. Selective functional inhibition of JAK-3 is sufficient for efficacy in collagen induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 62:2283-2293, 2010
11. Williams W, Scherle P, Shi J et al. A randomized placebo-controlled study of INCB018424, a selective janus kinase 1 & 2 (JAK1 & 2) inhibitor in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 58(Suppl):S431, 2008
12. Taniguchi T, Kobayashi T, Kondo J et al. Molecular cloning of a porcine gene syk that encodes a 72-kDa protein-tyrosine kinase showing high susceptibility to proteolysis. *J Biol Chem* 266:15790-15796, 1991
13. Cha HS, Boyle DL, Inoue T et al. A novel spleen tyrosine kinase inhibitor blocks c-Jun N-terminal kinase-mediated gene expression in synoviocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 317:571-578, 2006
14. Braselmann S, Taylor V, Zhao H et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks Fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 319:998-1008, 2006
15. Pine PR, Chang B, Schoettler N et al. Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 124:244-257, 2007
16. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R et al. Treatment of rheumatoid arthritis with Syk kinase inhibitor. A twelve-week, randomized, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 58:3309-3318, 2008
17. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC et al. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 363:1303-1312, 2010
18. Eklund KK, Joensuu H. Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate : clinical improvement in three refractory cases. *Ann Med* 35:362-367, 2003
19. Paniagua RT, Chang A, Mariano MM et al. c-Fms-mediated differentiation and priming of monocyte lineage cells play a central role in autoimmune arthritis. *Arthritis Res Ther* 12:R32, 2010