

# JAK 阻害剤トファシチニブの使い方

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

末松 栄一

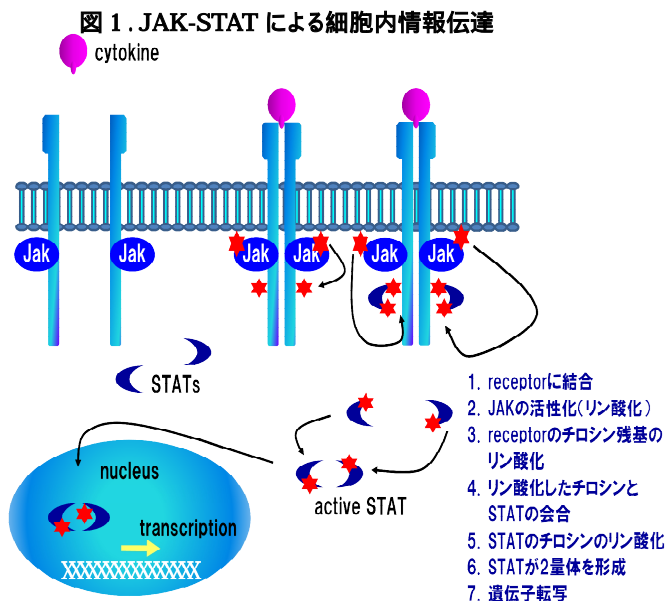
(2014年 第15回博多リウマチセミナー)

## 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治療抵抗性や 2 次無効の患者がいること、注射製剤であること、感染症などの副作用の問題点が明らかになり、ポストバイオである低分子化合物への期待が高まってきた。その代表であるヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬トファシチニブが、2012 年 11 月に米国、2013 年 3 月に日本で承認された。一方、欧州ではリスク・ベネフィットバランスの観点から否定的な見解が出され、現時点では承認が見送られている。トファシチニブは、添付文書および日本リウマチ学会の「全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン」を遵守して使用することが求められ、特に重篤な感染症、血球減少などのリスクや悪性腫瘍の発現の可能性については、患者へ十分な情報を提供し、同意を得る等注意深い対応が必要とされている。

## 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ている。中でも Janus kinase (JAK) に関しては JAK1, JAK2, JAK3, tyrosine kinase 2 (Tyk2) が知られている。受容体からのシグナルを伝達する STAT (signal transducer and activator of transcription) と共に JAK-STAT 系を構成し、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を行っている (図 1)。JAK は特異的な組み合わせ (JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/Tyk2, JAK2/



JAK2) により IL-2 受容体およびその他のサイトカイン受容体の共通

または 鎖に結合する<sup>1,2)</sup>。トファシチニブは強力な JAK 阻害剤であり主に JAK1, JAK3 の ATP 結合部位に結合することにより、JAK の活性化を抑制する。JAK3 を阻害することにより RA において重要な役割を果たす IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 等の IL-2 ファミリーの炎症性サイトカインのシグナル伝達が阻害され、産生が抑えられる。

また JAK1 阻害作用により IL-6 や IFN などのサイトカインのシグナル伝達をも抑制すると考えられている。トファシチニブは in vitro 細胞アッセイで JAK1/JAK2 , JAK1/JAK3 , JAK2/JAK2 の活性を, それぞれ 406 , 56 , 1377nmol/l の濃度で 50% 阻害した。トファシチニブの分子量は 312.4 (クエン酸塩 504.49), 半減期は約 3 時間である。

### 3. トファシチニブの臨床成績

経口トファシチニブ臨床試験は, 世界 35 カ国の 350 以上の施設で 4000 名以上の RA 患者に対して行われ, 臨床的評価が行われた。

表 1. 中等度から高度の疾患活動性 RA 患者に対するトファシチニブの国際共同試験の臨床成績

試験	プロトコール	患者数 (人)	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)	HAQ-DI (3 ヶ月)	DAS28<2.6 (達成率%)
Scan <sup>3)</sup> (24 ヶ月) (1044 試験)	TOF5mg BID	321	51.5**	32.4**	14.6**	-0.40	7.2
	PBO→TOF5mg or 10mg BID	160	25.3	8.4	1.3	-0.15	1.6
Sync <sup>4)</sup> (12 ヶ月) (1046 試験)	TOF5mg BID	315	52.7**	33.8**	13.2**	-0.46**	11.0**
	PBO→TOF5mg or 10mg BID	159	31.2	12.7	3.2	-0.21	2.7
Standard <sup>5)</sup> (12 ヶ月) (1064 試験)	TOF5mg BID	204	51.5**	38*	20*	-0.55**	6.2*
	PBO→TOF5mg or 10mg BID	108	28.3	16	2	-0.24	1.1
	ADA40mg q2w	204	47.2**	32	8	-0.49**	6.7*
Step <sup>6)</sup> (6 ヶ月) (1032 試験)	TOF5mg BID	204	41.7**	26.5**	13.6**	-0.43**	6.7*
	PBO	133	24.4	8.4	1.5	-0.18	1.7
Solo <sup>7)</sup> (6 ヶ月) (1045 試験)	TOF5mg BID	243	59.8**	31.1**	15.4**	-0.50**	5.6
	PBO	122	26.7	12.5	5.8	-0.19	4.4

TOF : トファシチニブ, BID : bis in die (1 日 2 回), PBO : placebo, \*p<0.05, \*\*p<0.01, ACR ならびに DAS28<2.6 の評価ポイント : Scan, Sync, Standard では 6 ヶ月, Step, Solo は 3 ヶ月

中等度から高度の疾患活動性を有する RA 患者に対するトファシチニブの国際共同第相試験は表 1 のように 5 つが行われた。少なくとも 1 剤の他の DMARDs と併用した場合の 3 ヶ月, 6 ヶ月の ACR20 改善率はトファシチニブ 5mgBID 投与群ではプラセボ群に比べ, 有意に高い結果であった。ORAL Scan<sup>3)</sup>, Sync<sup>4)</sup>, Standard 試験<sup>5)</sup> での ACR20 改善率はプラセボ群 6 ヶ月が 25.3~31.2% であるのに対してトファシチニブ 5mgBID 投与群は約 52% であった。トファシチニブの臨床効果は投与早期より観察され, 投与 2 週あるいは 4 週時点でプラセボ群に比べ, 有意に高い ACR20 改善率が得られている。ACR50 および ACR70 改善率に関しても ORAL Scan, Sync, Standard 試験では 6 ヶ月で ACR50 改善率は 32.4%~38%, ACR70 改善率は 13.2%~20% であった。全プラセボ群の被験者は 6 ヶ月までにトファシチニブ 5mgBID または 10mgBID に切り替わるプロトコールであるため,

トファシチニブ群とプラセボ群の9ヵ月あるいは12ヵ月におけるACR改善率の差は認められない。DAS28<2.6達成率(寛解)に関してもORAL Sync, Standard, Step試験<sup>6)</sup>ではトファシチニブ5mgBID投与群はプラセボ群に比べ、有意に高かった。X線学的変化に関する解析ではORAL Scan試験においてmTSSの変化が0.5以下である患者の割合は、トファシチニブ群の方がプラセボ群より6ヵ月(88.8% vs 77.7%)および12ヵ月(86.0% vs 74.1%)時点で有意に高く、骨破壊抑制効果が確認された。

わが国でも2008年1月よりMTX治療抵抗性(1039試験<sup>8)</sup>、あるいは1剤以上のDMARDsで効果不十分なRA患者(1040試験<sup>9)</sup>)に第相2重盲検試験が開始された。1039試験の組み入れ基準と除外基準はORAL相試験と同様であった。12週後のACR20改善率はプラセボ群、トファシチニブ1mg, 3mg, 5mg, 10mgBID群はそれぞれ14.3%, 64.3%, 77.8%, 96.3%, 80.8%とトファシチニブ群の優れた臨床成績が認められた(図2)。

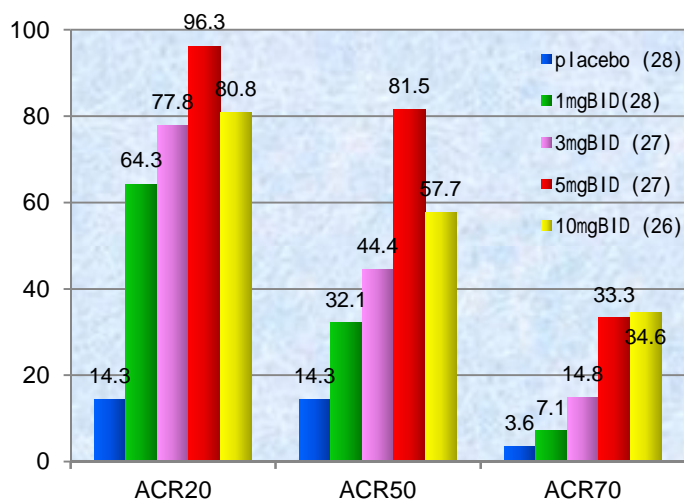


図2. わが国におけるトファシチニブの第相試験(1039試験)の成績 (n=136, 12週, MTX併用)<sup>8)</sup>

#### 4. 日本リウマチ学会の全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン

トファシチニブは添付文書には既存治療で効果不十分なRA患者、すなわち過去の治療において、MTXをはじめとする少なくとも1剤のDMARDs等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すると記載されている。経過中特に注意すべき点として、感染症、带状疱疹、悪性腫瘍、血球減少があげられる。そのため投与前には十分な説明とスクリーニングでは特に結核に関するチェックを行う。さらに血球減少に対する注意も十分行われなければならない。作用機序からみて、JAK3, JAK2阻害は血球系への影響が大きく、白血球数、リンパ球数、ヘモグロビン値の推移に気を付ける。トファシチニブの未変化体の約70%が肝代謝を受け、約30%が腎排泄される。そのため、肝機能障害や腎機能障害がある場合、用量の調節が必要となってくる。またCYP3A4阻害剤やフルコナゾールを併用する場合、投与量を減量する必要が出てくる。逆にCYP3A4誘導剤を併用すると効果減弱の可能性がある。

このように使用に関しては注意すべき点が多い薬剤であるため、日本リウマチ学会より全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン<sup>10)</sup>が作成された。今後、市販後臨床試験調査の成績を反映して実地臨床における適正使用のためのガイドラインが策定される予定である。

表 2. 全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン抜粋<sup>10)</sup> (日本リウマチ学会)

【対象患者】

1. メトトレキサート (MTX) 8mg/週を超える用量を 3 ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良の関節リウマチ患者。MTX の承認用量が 16mg/週に引き上げられた 2011 年 2 月 23 日以降、上記治療歴のある患者を対象とする。但し、現時点において安全性の観点から MTX を投与できない患者は原則として対象としないことが望ましい。
  - 疼痛関節数 6 関節以上
  - 腫脹関節数 6 関節以上
  - CRP 2.0mg/dl 以上あるいは ESR 28mm/hr 以上上記 3 項目を満たさない患者においても
  - DAS28-ESR, SDAI, CDAI で moderate activity 以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。
2. さらに日和見感染に対する安全性を配慮して、以下の 3 項目を満たすことも強く推奨される。
  - 末梢血白血球数 4000/mm<sup>3</sup> 以上
  - 末梢血リンパ球数 1000/mm<sup>3</sup> 以上
  - 血中 -D-グルカン陰性

【投与禁忌】

1. 活動性結核を含む、重篤な感染症を合併している患者。
  - 明らかな活動性を有している感染症を保有する患者においては、その種類に関係なく感染症の治療を優先し、感染症の治癒を確認後に本剤の投与を行う。本剤は、CRP などの炎症マーカーや、発熱などの症状を著明に抑制するため、感染症の悪化を見逃す可能性がある。
  - 国内外の臨床試験で B 型肝炎および B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化が報告されている。HBV 感染者 (キャリアおよび既往感染者) に対しては、日本リウマチ学会による「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」を参考に対処する。予防投与を受けていない HBV キャリアおよび HBV DNA 陽性既往感染者に対しては、安全性が確立されていないため投与すべきではない。
2. 本剤の成分に過敏症を示した患者。
3. 重篤な感染症 (敗血症等) の患者。
4. 好中球数 1000/mm<sup>3</sup> 未満、リンパ球数 500/mm<sup>3</sup> 未満、ヘモグロビン値 8g/dl 未満のいずれかを示す患者。
5. 重度の肝機能障害を有する患者。
6. 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者。
7. 悪性腫瘍を有する患者。

## 5. 投与前のチェック事項

臨床検査	検血	好中球数	500/mm <sup>3</sup> 未満では投与しない
		リンパ球数	500/mm <sup>3</sup> 未満では投与しない
		ヘモグロビン値	8g/dl未満では投与しない
	生化学検査	AST, ALT, ALP, LDH	中等度(Child-Pugh B)の肝障害患者は5mgを1日1回投与する
		BUN, Cr	中等度または重度の腎障害患者は5mgを1日1回投与する
		LDL-Cho, HDL-Cho, TG	必要であれば高脂血症治療薬を考慮
B型肝炎ウイルス検査		B型肝炎ウイルスの再活性化に注意	
$\beta$ -D-グルカン		PCP	
結核スクリーニング	問診	既往歴, 家族歴, 結核患者との接触歴	結核の治療歴, 結核患者との濃厚接触歴を有する患者→抗結核剤投与
	胸部レントゲン検査		陳旧性結核を有する患者→抗結核剤投与
	ツベルクリン検査		BCG接種歴に注意
	胸部CT検査	必要に応じて	陳旧性結核を有する患者→抗結核剤投与
	クオンティフェロンまたはT-spot.TB検査	必要に応じて	既感染が強く疑われる患者→抗結核剤投与

表 3. 投与前に行う臨床検査, スクリーニング

## 6. 2013 年 EULAR の recommendation

トファシチニブの使用に関する EULAR の 2013 年の recommendation<sup>11)</sup> はさらに慎重である。タスクフォース会議が行われた 2013 年 4 月 9 日時点で EMA (European Medical Agency) がトファシチニブを承認するかかどうかは未定であった状況もあり、MTX 不応例、あるいは 1 つの生物学的製剤効果不十分例にトファシチニブを使用することに対して否定的であった。Phase の段階にてトファシチニブが登場するが、フローチャートは実線ではなく、点線であり、その意義づけが定まっていないことが窺える。トファシチニブの合併症である重症感染症、带状疱疹、悪性腫瘍の問題、また経過中の血球減少を危惧している。さらに医療経済の面からも、トファシチニブの医療費が米国で年間 25000US ドル、スイスにて 25000 スイスフランと非常に高額であることも問題視している。EULAR の 2013 年の recommendation は費用対効果、医療費に関しても注意を払っており、この点からも簡単には推奨できない旨を記載している。EMA が第 1 回目の採用否決を行った後の委員会の匿名の電子投票では recommendation に関してかなり低いポイントとなっている。

## 7. 注意すべき副作用

### 1) 感染症

第 相試験における重篤な感染症の発現比率はトファシチニブ 5mgBID 群では単剤投与群 (0.85/100 人・年) に比べ、DMARDs 併用群 (3.57/100 人・年) で高い傾向が見られた。長期投与試験では 5mgBID 群 (2.25/100 人・年) に比べ、10mgBID 群 (4.89/100 人・年) は約 2 倍の比率であり、高用量での感染症発症の危険が示唆された<sup>12)</sup>。一方 Gomez-Reino

らは第 相 (5 試験), 第 相 (5 試験), 長期投与試験 (2 試験) を解析し, 重症感染症のリスク因子を検討した<sup>13)</sup>. 65 歳以上, 糖尿病, 7.5mg/日以上 of ステロイド使用, トファシチニブ 10mgBID がそれぞれ独立したリスク因子であったと報告している.

## 2) 带状疱疹

第 相, 第 相試験, 長期投与試験の結果では他の人種と比べ, アジア人で带状疱疹の発症が 7.6/100 人・年と多く, 中でも日本人と韓国人は 9.2/100 人・年と突出して多い結果であった<sup>12)</sup>. トファシチニブを使用すると年間 10 人に 1 人弱が带状疱疹を発症することになる.

表 4. 人種別の带状疱疹の発現率 (第 相試験, 第 相試験, 長期投与試験)<sup>12)</sup>

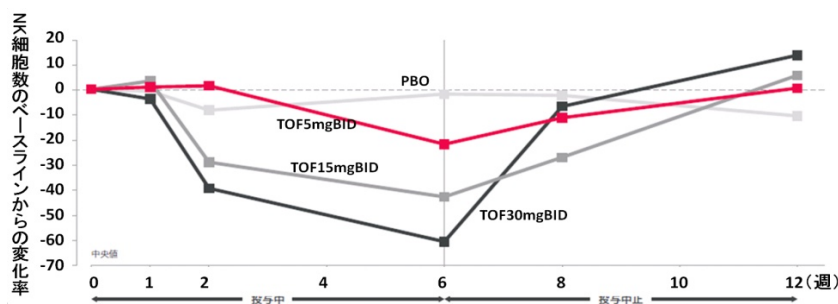
	白人	黒人	アジア人	その他
带状疱疹発現率 (/100 人・年)	3.32	2.29	7.60	2.98

## 3) 血球減少 (好中球減少, リンパ球減少, 貧血, NK 細胞減少)

第 相試験で 0.2%, 長期投与試験では 0.4% の好中球減少が報告されているが, 500/mm<sup>3</sup> を下回った症例はなかった. また第 相試験で <0.1%, 長期投与試験では 0.2% のリンパ球減少が報告されている. 長期投与試験においてリンパ球数 500/mm<sup>3</sup> 以上 2000/mm<sup>3</sup> 未満の患者では, 2000/mm<sup>3</sup> 以上の患者と比較して, 感染症あるいは重篤な感染症の発現比率はほぼ同様であったが, リンパ球数 500/mm<sup>3</sup> 未満の患者では 2000/mm<sup>3</sup> 以上の患者と比較して, 感染症あるいは重篤な感染症の発現比率が上昇していた<sup>12)</sup>. また第 相試験および長期投与試験にてヘモグロビン減少 (各々 0.1%, 0.3%), あるいは貧血 (各々 0.6%, 1.1%) が観察されたが, その多くはヘモグロビン 1g/dl 以上 2g/dl 以下であった<sup>12)</sup>. JAK2 を介する受容体活性阻害によりエリスロポエチンのシグナル伝達を抑制し赤血球産生低下を来す可能性が考えられている. Wollenhaupt らは 1024, 1041 試験を基にした長期投与試験 5 年のデータを解析し, ヘモグロビン 2g/dl 以上の減少またはヘモグロビン 8g/dl 未満は 4.6%, 中等度から高度の好中球減少 (500/mm<sup>3</sup> 以上 1500/mm<sup>3</sup> 以下) は 1.0%, リンパ球減少 (500/mm<sup>3</sup> 未満) は <1.0% に観察されたと報告している<sup>14)</sup>.

NK 細胞に関しては 2013 年 ACR にて Genovese らが興味深い報告を行っている<sup>15)</sup>. 2 つの第 相試験 (1019 試験, 1073 試験) においてトファシチニブを 4~6 週投与した後, 中止し血液・免疫系の各パラメータを測定した. STAT5 はトファシチニブ投与にて低下し

図 3. トファシチニブ投与時の NK 細胞数の変化<sup>15)</sup>



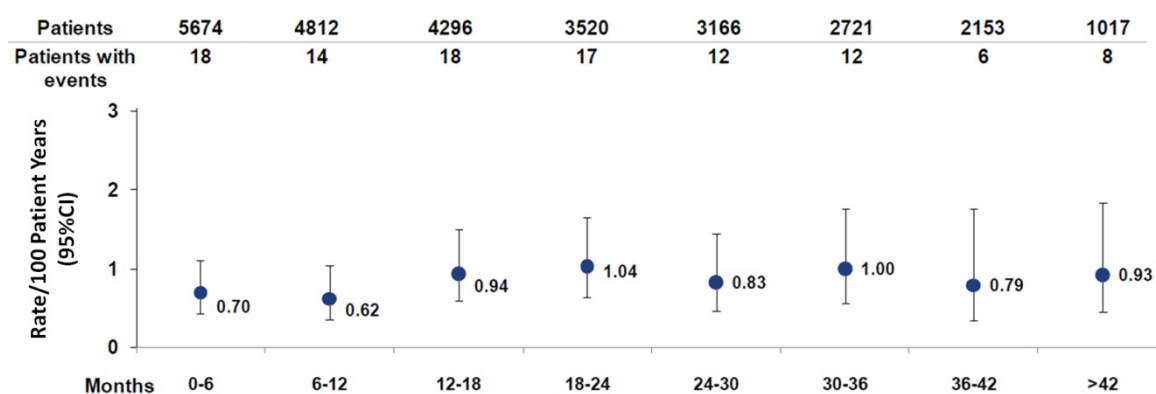
たが, 中止により 24 時間以内に回復した. NK 細胞も投与にて減少したが, 中止による回復に 2 週間を要した. トファシチニブが投与期間を通じて用量依存性に NK 細胞の減少を来させば, 悪性腫瘍合併の危険因

子の1つとなる可能性がある。

#### 4) 悪性腫瘍

トファシチニブの悪性腫瘍合併に関して2013年ACRでのCurtisらの報告が注目される<sup>16)</sup>。第1相および長期投与試験に参加した5671例のトファシチニブ投与患者では非黒色腫皮膚癌の66例を除き、107例に悪性腫瘍を認めた。肺癌が24例と最も多く、次いで乳癌19例、悪性リンパ腫10例であった。トファシチニブ投与患者の発癌率は0.85(/100人・年)であり、米国の大規模癌登録システムであるSEER(Surveillance Epidemiology and End Result)の発癌率と比較した標準化発癌率は1.08(95%信頼区間:0.70-1.02)となり、有意な増加は認められなかった。また継時的な増加傾向もなかった(図4)。さらに長期の観察が必要であるが、トファシチニブによる明らかな発癌率の増加はないと結論している。

図4. 治療期間別にみたトファシチニブ投与患者の全腫瘍(非メラノーマ皮膚癌を除く)発生頻度<sup>16)</sup>



#### 5) その他

憩室炎の増悪に伴う消化管穿孔、脂質代謝異常(LDLコレステロール上昇)、肝機能障害、腎機能障害(クレアチニン上昇)等が報告されている<sup>12)</sup>。

### 8. おわりに

RAに対する低分子化合物の先駆けであるJAK阻害トファシチニブは優れた臨床効果を持ち、生物学的製剤と異なる作用機序、内服コンプライアンスの良さ等で新たな期待が高まる半面、生物学的製剤と同レベルの感染症に対する注意を必要とし、さらに血球減少、悪性腫瘍の合併等将来の解析が必要な問題点もある。今後データを積み重ねながら、臨床的価値を評価する必要があると考えられる。

### 文献

- 1) Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:464-470.
- 2) Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP-690,550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection.

J Med Chem. 2010;53:8468-8484

- 3) Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:559-570.
- 4) Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral JAK inhibitor, in combination with traditional DMARDs: Phase 3 efficacy and safety study in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs (abstract). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:170
- 5) Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:508-519.
- 6) Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:495-507
- 7) Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo controlled trial tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:459-507.
- 8) Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res.*2011;63:1150-1158.
- 9) Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week phase 2b study(abstract). *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl 10):2192.
- 10) 日本リウマチ学会ホームページ [http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_tofacitinib\\_130524.html](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib_130524.html)
- 11) Smolen JS, Landewé RT, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *ARD Online First*, published on October 25, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- 12) ファイザー社内資料
- 13) Gomez-Reino JJ, Hazra A, Fosser C, et al. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factors in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib(abstract). *Arthritis Rheum.* 2013;65(Suppl 10):S194.
- 14) Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: open-label, long-term extension safety and efficacy up to 5 years(abstract). *Arthritis Rheum.* 2013;65(Suppl 10):S993.
- 15) Genovese MC, Kawabata T, Soma K, et al. Reversibility of pharmacodynamic effects after short- and long-term treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. 77<sup>th</sup> ACR/ARHP Scientific Meeting 2013.
- 16) Mariette X, Curtis JR, Lee EB, et al. Tofacitinib, an oral JAK inhibitor: Analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical program (abstract). *Arthritis Rheum.* 2013;65(Suppl 10):S340.