

# RA 患者に対するトファシチニブの使い方と注意点

福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター

長嶺 隆二

(2016年 第17回博多リウマチセミナー)

RAにおける、関節炎・関節破壊と、その予防を考えた場合、未だ、原因がはっきりしていない免疫異常から、炎症性滑膜炎・破骨細胞による骨破壊・MMPによる軟骨破壊に至る途中のすべての過程(細胞動員、免疫学的活性化・組織化、細胞保持および生存、組織反応)において、サイトカインが深く関与している。トファシチニブを理解するためには、細胞外に加え、細胞内の構造とシグナル伝達を把握する必要がある。今回、サイトカインの詳細なシグナル伝達の機序、そして、トファシチニブの作用機序、さらに、トファシチニブの使い方と注意点に関して、各項目ごとにまとめてみた。

## 1, 細胞外から細胞内へ、移動や伝達を行う主な4つの方法

細胞外から細胞内へ移動するために、イオン等は、チャンネルを利用する。メソトレキセート(MTX)は、葉酸輸送担体である Reduced folate carrier (RFC1)というトランスポーターを介して細胞内に取り込まれる。トファシチニブやタクロリムスは、受動拡散にて、細胞膜を通過し、細胞内に取り込まれる。一方、サイトカインは、細胞膜上の受容体に結合することにより、細胞内へシグナルを伝達する。

## 2, サイトカイン (cytokine) とは

あらためて、サイトカインを考えてみると、サイトカインは、免疫システムの細胞から分泌されるタンパク質であり、その名前は、Cyto from Greek "κύτταρο" kyttaro "cell" と Kines from Greek "κίνηση" kinisi "movement" より合成されている。標的細胞の膜上にある受容体に結合して働き、特有の細胞内シグナル伝達経路を活性化させ、標的細胞に様々な変化をもたらす。ホルモンと似ているが、ホルモンは分泌する臓器がある。

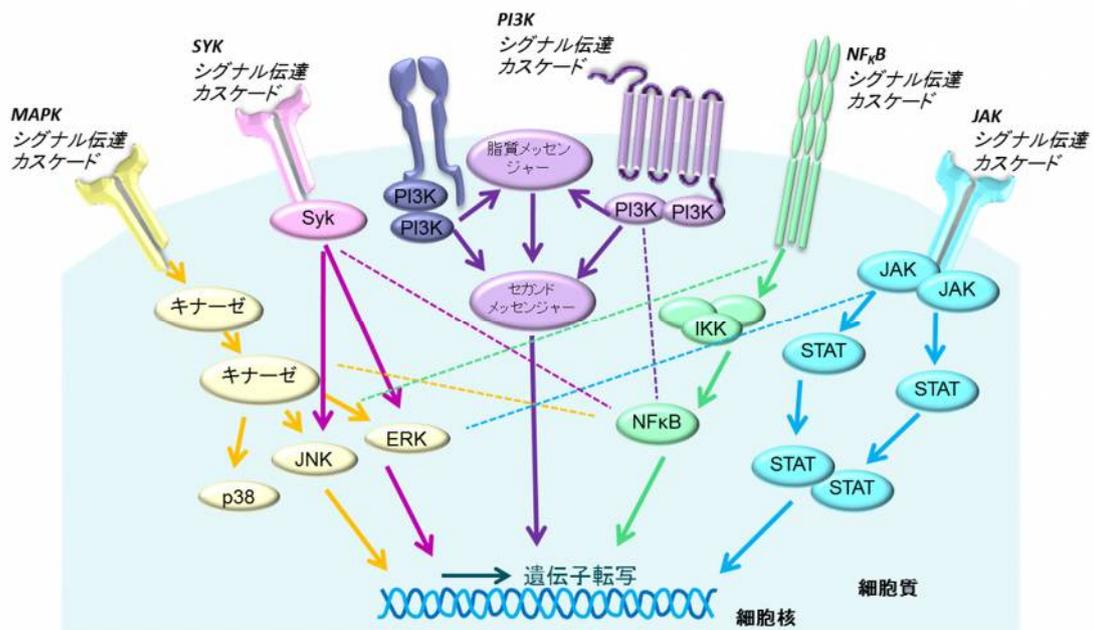
細胞から分泌されるとなると、その量は少ないと感じられるが、例えば、白血球数の正常値の平均は、6,000 / $\mu$ l 程度であるため、平均的な血管内血液量 4,000ml においては、白血球数は、240 億個まで達する。さらに壁在白血球数は血管内の白血球数と同じ程度であるとされるため、血管の中に存在する白血球数は天文学的なものとなる。さらに、体内の滑膜内での白血球数に関しては、まったく不明なままである。

### 3, サイトカインの機能別の分類

サイトカインは、その機能に応じて、6つのファミリーに分類される。増殖・分化、造血、免疫調節、炎症性、抗炎症性および走化性である。各ファミリーに関与するサイトカインは決まっており、順に、IGF, EPO, IFN- $\gamma$  や IL-2, TNF や IL-6, IL-10, IL-8 が主なサイトカインである。

### 4, サイトカインの 5 つの細胞内シグナル伝達経路 1),2)

サイトカインは、JAK シグナル伝達カスケード、NF $\kappa$ B シグナル伝達カスケード、PI3K シグナル伝達カスケード、SYK シグナル伝達カスケードおよび MAPK シグナル伝達カスケードの、5 つの細胞内シグナル伝達経路を介してシグナルを伝達する。このうち、JAK, NF $\kappa$ B, MAPK のシグナル伝達カスケードが炎症に関与する。すべてのカスケードで、kinase が不可欠である。基本的に、kinase は、ATP などの高エネルギーリン酸結合を有する分子から、リン酸基を基質あるいはターゲット分子に転移する（リン酸化する）酵素となる。キナーゼは基質分子に対して「活性化」あるいは「エネルギーを与える」仕事をしていることになる。



Pfizer 製薬よりの提供

### 5, Janus kinase と STAT

Janus kinase は、2つの顔を持つ Janus の神から、名づけられたが、細胞外からシグナルを受け取る顔と細胞内へシグナルを伝える2つの顔を持つという意味が含まれている。分子構造的には、kinase と pseudo-kinase の存在のために、Janus と名づけられたとの説もある。

JAK-STAT 系のシグナル伝達は、約 40 種のサイトカイン受容体と関連しているため、ヤヌスキナーゼは、RA や SpA などの自己免疫疾患に深く関与している。逆に、現在は、創薬のターゲットとなっている。

一方、STAT は、Signal Transducers and Activator of Transcription の略であり、シグナル伝達兼転写活性化因子と訳される。細胞増殖、分化および生存などの過程を制御するタンパク質であり、シグナル伝達と転写活性化の双方において働く。STAT は 7 種類が存在するが、今後の詳細な研究が待たれるところである。

## 6, Tofacitinib (XELJANZ) の名前の由来

Tin: チロシンキナーゼ阻害剤、ib: 小分子薬を意味する。Tofa: 他の薬剤の名称と重ならず、響きなどが良いとのことで、つけられたようである。

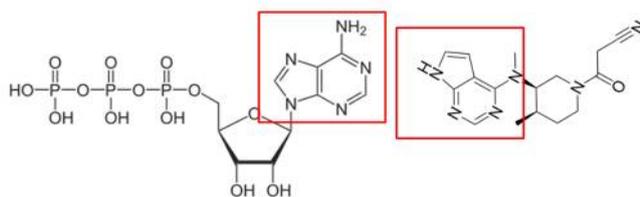
XELJANZ: Janus キナーゼ阻害作用に対する、選択的(selectivity)と、卓越性(excellence) を表し、関節リウマチにおける新しいクラスの治療を意図した造語である。

## 7, Targeted synthetic DMARDs (分子標的合成 DMARDs) とは

conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) は、臨床における類推的研究から生まれてきた薬剤である。MTX も、乾癬に対する使用が先行している。一方、Targeted synthetic DMARDs に関しては、基礎的研究によって細胞でのタンパク質合成に使われる Janus Kinase が生理活性の重要な因子であることが判明し、最初からこれを阻害する目的で開発された薬剤である。作用対象・メカニズムが最初からある程度判明して開発・合成されたため、targeted synthetic と言われる。

## 8, ATP と トファシチニブ の構造の類似性

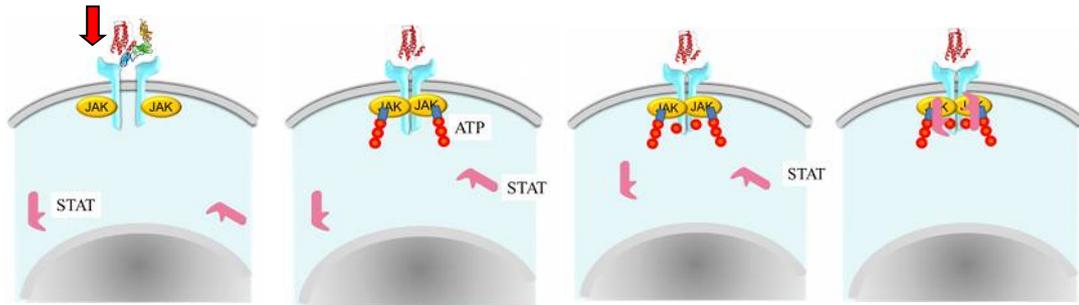
トファシチニブは、JAK pathway の活性化に利用される ATP の構造の一部と、以下の赤枠の部分で類似構造を持ち、ATP と競合的に、JAK に結合し、以降のシグナル伝達を阻害し、その効果を発揮する。



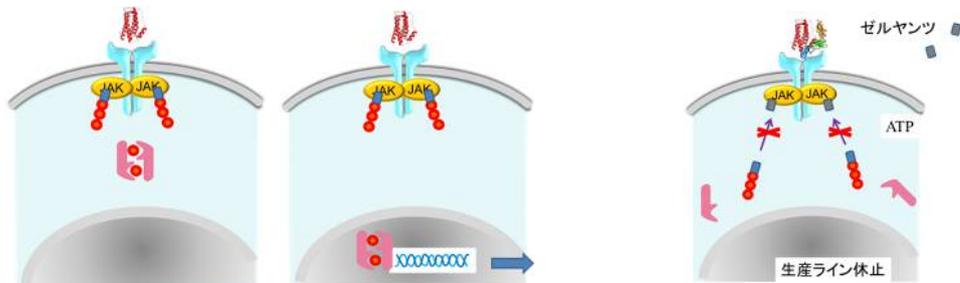
ATP

トファシチニブ

### 9, JAK-STAT 伝達経路とトファシチニブ の作用機序

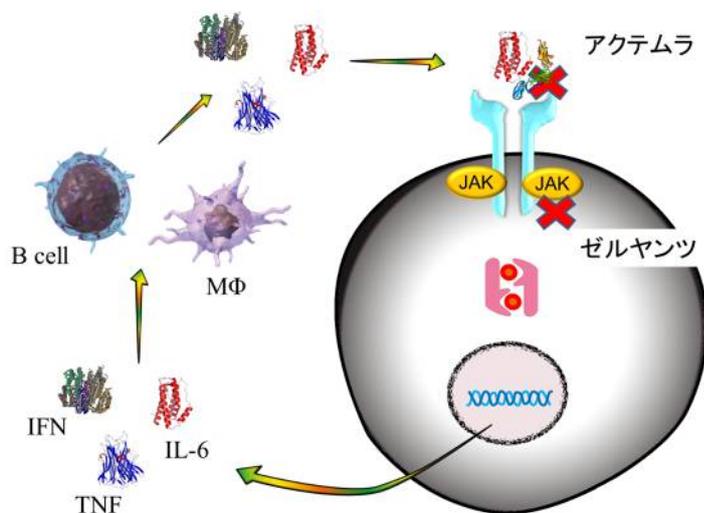


サイトカインが受容体に結合すると、JAKにATPが結合する。すると、受容体がリン酸化され、活性化される。さらに、STATが結合、リン酸化される。



STATは二量体を形成し、細胞質を移動し、核内へ入り、遺伝子転写が開始され、細胞自体が様々に変化したり、サイトカインなどが分泌される。トファシチニブは、細胞膜を受動拡散にて通過した後、JAKに結合する。ATPはJAKに結合出来なくなり、STATの伝達経路が遮断されることで遺伝子転写が抑制される。

### 10, RA における、サイトカインの産生と炎症性細胞の活性化と、その抑制

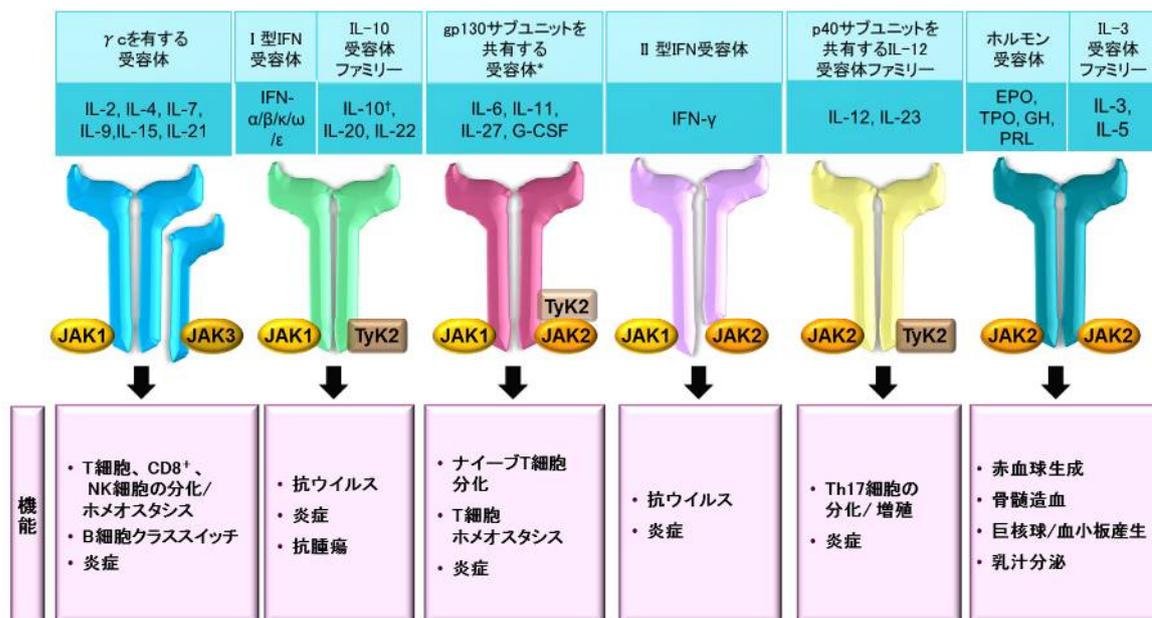


JAK-STAT 伝達経路で分泌されたサイトカインは、B 細胞やマクロファージなどの炎症

細胞をさらに活性化、サイトカインがさらに分泌されるサイクルが働き、猛威を振るうことになる。

トファシチニブは、**JAK** を阻害し、また、トシリズマブは、**IL-6 receptor** をブロックすることにより、このサイクルを断ち切る。

### 11, JAK のコンビネーションとシグナル伝達の生物学的意義<sup>3),4),5)</sup>



Pfizer 製薬よりの提供

I/II型サイトカイン受容体は、**JAK** のコンビネーションを介してシグナルを伝達する。例えば、**IL-6** は、**gp130** を有する受容体にしか結合しない。この際、**IL-6** は **IL-6 receptor α** 鎖と **gp130** と複合体を形成してシグナル伝達を開始させる。この受容体では **JAK1, JAK2, TyK2** のコンビネーションが存在し、**STAT** へとシグナルを伝達する。トシリズマブは、**gp130** が存在する、この受容体のみをブロックすることにより、**IL-6** シグナル伝達のみを、深く、阻害する。一方、トファシチニブは **JAK1, 2, 3** を強く阻害し、**TyK2** も阻害することにより、すべてのシグナル伝達を、広く、浅く、阻害する<sup>6)</sup>。ちなみに、トファシチニブの **JAK1, 2, 3** および **TyK2** に対する **50%阻害濃度 IC50** (nmol/L) は、それぞれ、**1.6, 4.1, 3.2, 34.0** である。

### 12, トファシチニブにより、阻害される生理活性<sup>7)</sup>

単純に考えた場合、**JAK-STAT** 伝達経路をブロックすると、上記表の機能が阻害されるため、様々な生理活性が阻害される。すなわち、抗炎症作用以外に、リンパ球の分化・成熟増殖 T 細胞分化/恒常性維持・顆粒球生成・Natural Killer 細胞の分化/恒常性維持・抗

ウィルス作用・抗腫瘍作用が阻害される。

したがって、米国 FDA も以下のような勧告を出している。トファシチニブ投与によるリスクへの注意喚起として、容量依存性に重篤感染症のリスク・長期暴露時の悪性腫瘍発生のリスク・免疫抑制に伴うリンパ増殖性疾患のリスクの上昇を認識すべきである。

### 13, トファシチニブの薬物動態

血中濃度上昇は早く、 $t_{max}$  0.5~1.0 時間、また、 $t_{1/2}$  の平均値は 4.1 時間（肝機能障害群では 5.4 時間へ延長）である。5 mg、30 mg 単回投与で外国人に比較して、日本人では 19% 最高血中濃度が高かった。その理由は不明である。蓄積性はほとんど見られない。肝代謝 70%、腎代謝 30%。肝機能・腎機能障害患者では、血中濃度が上昇する。

最も重要なポイントは、半減期の短さである。したがって、阻害される生理活性も限定的なものとなり、副作用発現率も、生物学的製剤と変わらないという調査結果が出ている。逆に、腎機能が落ちる高齢者や、肝機能障害がある症例では投与量を減らすなどの対策が求められる。

### 14, マクロファージと TNF とトファシチニブ

JAK のコンビネーションの表を見ると、TNF が存在しない。RA の病態に関与することが判明している、主なサイトカインのなかで、 $IFN_{\alpha,\beta}$ , IL-6,7,10,12, 15,21, 23 は、JAK pathway を利用し、IL-1,17,18, TGF $\beta$  および TNF は、JAK pathway を利用しない。そうすると、RA におけるサイトカインの流れの中で、活性化した T 細胞から産生された TNF により、マクロファージが活性化される事が判明しているが、トファシチニブは TNF を直接は阻害できない。

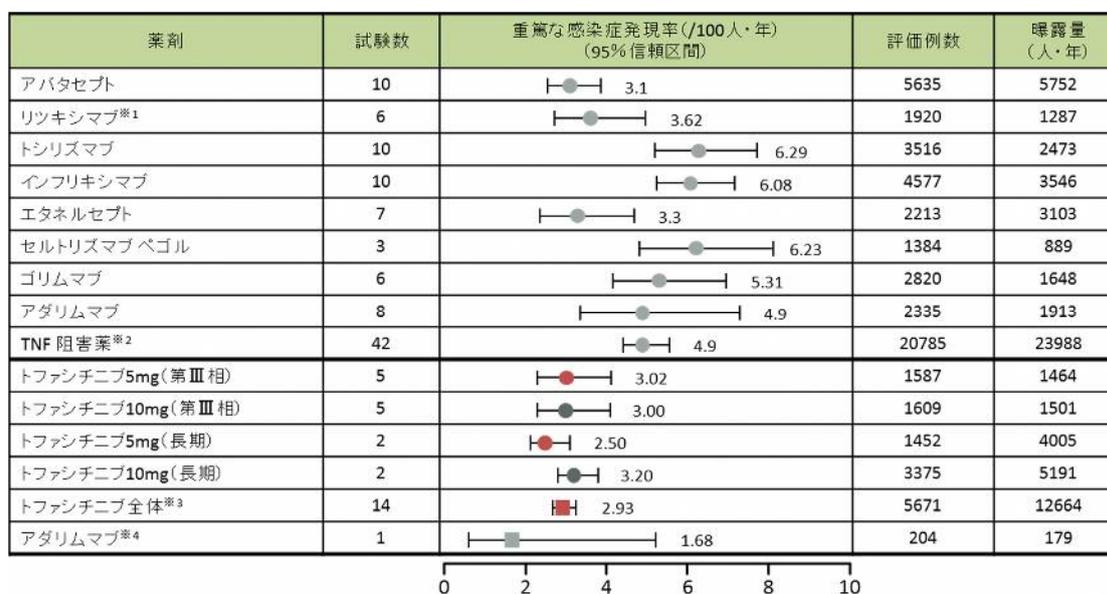
これまでにわかっている、現象をまとめると以下のごとくである。マクロファージには、TNF 受容体の他に、 $IFN_{\alpha/\beta}$  と  $INF_{\gamma}$ 、および gp130 を有する IL-6 に対する、JAK STAT 系の受容体が存在する。トファシチニブは、IFN を介して、2つの機序でマクロファージに作用する<sup>8)・11)</sup>。まず、TNF が受容体に結合すると、各種サイトカインが産生されるが、これらサイトカインは、通常、Autocrine にて、再び、自身の JAK STAT 系の受容体に結合し、さらに多くのサイトカインを産生、放出する。別の報告によると、TNF は単独では炎症を引き起こす能力は低く、IFN が同時に存在することによりサイトカイン産生能が向上する。すなわち、TNF 単独では、受容体に結合しても、細胞内の STAT が NF $\kappa$ B 産生を制御している。IFN が受容体に結合すると、STAT が JAK へ移動する。制御がとれた NF $\kappa$ B と、STAT 二量体はともに核内へ移動し、遺伝子転写が起こる。トファシチニブは、JAK を阻害し、IFN および IL-6 をブロックすることにより過度のサイトカイン産生を抑制する。

### 15, トファシチニブの効果

これまでの機序をまとめると、トファシチニブは、マクロファージを含め、全ての種類のリンパ球、線維芽細胞、破骨細胞に作用する。当然ながら、効果も絶大であり、IL-6及びRANKL産生の抑制効果、mTSSでみた場合の関節破壊抑制効果、ACRでみた場合の臨床症状改善効果、即効性、TNFi-IRに対する効果、単剤での効果、身体機能障害の改善効果のすべてにおいて、優れた成績を残している。

## 16, 自然免疫・獲得免疫・腫瘍免疫への影響

前述したごとく、トファシチニブにより、防御システムで働く、様々な細胞が影響を受ける。結核菌などを排除するために、重要なTNF、細胞障害性T細胞(CTL)やマクロファージ、また、腫瘍免疫を含む自然免疫に必要なNK細胞等も影響を受ける。仮にこれら、全ての細胞が障害された場合、身体は無防備状態となる。注意すべき副作用として、長期的なリンパ球減少も報告されており、感染に対する対策は非常に重要である。



Pfizer 製薬より提供

しかし、トファシチニブと生物学的製剤の重篤な感染症発現率のメタ解析の結果では、感染症の発現率は、生物学的製剤と比較して低い。その理由として、投与対象症例が異なる可能性と、前述したごとく、トファシチニブの半減期が短い事と、TNFを直接阻害しない事が考えられる。当然ながら、全ての白血球に作用する事もなく、JAK-STAT系以外の、NFkBやMAPK系は働くために、獲得免疫に必要なTNFは、通常は、確保されていると考えられる。

薬剤	試験数	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)	評価例数	曝露量 (人・年)
アバタセプト	6	0.73	3328	3702
リツキシマブ <sup>*1</sup>	2	1.36	1020	738
インフリキシマブ	7	1.27	1742	1908
エタネルセプト	8	1.03	2574	5472
セルトリスマブ ベゴル	6	0.59	2367	4065
ゴリムマブ	5	1.23	2227	1284
アダリムマブ	12	1.24	9228	8410
トシリスマブ	8	1.06	6825	3222
TNF阻害剤	38	1.1	18993	21502
トファシチニブ全体 <sup>*2</sup>	14	0.85	5671	12664
トファシチニブ(日本人のみ) <sup>*2</sup>	4	1.28	556	1479

Pfizer 製薬より提供

また、トファシチニブと生物学的製剤の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）発現率のメタ解析の結果でも、生物学的製剤との比較において、発生率が高いとの結果は出ていない。しかし、長期的には、厳重な経過観察が必要である。

一方、帯状疱疹の発生率は欧米に比較してアジアで著明に高く、注意が必要である。

#### 17. トファシチニブと MTX の併用

一般的に、トファシチニブを使用する場合の、適正使用として推奨される症例は、メトトレキサート製剤 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とされている。

MTX は、プリン代謝およびピリミジン代謝をブロックすることにより遺伝子転写を阻害する。具体的には、MTX は、T 細胞、B 細胞、マクロファージおよび滑膜線維芽細胞を障害する。この状態で、トファシチニブを投与すると、さらに各細胞を障害する事になる。トファシチニブと MTX の作用機序を考慮すると、獲得免疫系に非常に大きなダメージを与える事が予想される。トファシチニブ投与後は、MTX は、速やかに減量することが望ましいと考えられる。また、MTX は、単独投与でも、0.2mg/kg 以上の投与で副作用発現率が上昇するため、MTX の投与量も調整する必要がある。

以上の項目をまとめると以下のごとくとなる。

JAK 阻害剤であるトファシチニブは、広く、浅く、短時間、JAK を阻害し、臨床効果や関節破壊抑制効果は大きい。逆に獲得免疫、抗腫瘍免疫の維持が重要であり、MTX は、速やかに減量すべきである。長期投与症例では、厳重な経過観察が必要である。また、その作用機序からみても、RA を完治させるものではなく、トファシチニブも DMARD である。

## 文献

- 1) Mavers M. et al. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:378-85.
- 2) Rommel C. et al. PI3K delta and PI3K gamma: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond? *Nat Rev Immunol.* 2007;7:191-201.
- 3) Ghoreschi K. et al. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228:273-87.
- 4) Sanjabi S. et al. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9:447-53.
- 5) Vijaykrishnan L. et al. Treating inflammation with the Janus kinase inhibitor CP-690,550. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32:25-34.
- 6) 藤尾圭志 トシリズマブとトファシチニブのシグナル伝達阻害の差異について 薬理と治療 2013;41:227-237
- 7) 山岡邦宏 トファシチニブの課題 臨床リウマチ 2014;28:17-23
- 8) 岡本明子 JAK 阻害薬はマクロファージに作用する リウマチ科 2013;50:124-131
- 9) Duane R. et al. STAT-1 $\alpha$  and IFN- $\gamma$  as modulators of TNF $\alpha$  signaling in Macrophages: Regulation and functional implications of the TNF receptor1: STAT-1 $\alpha$  complex. *J Immunol.* 2003; 171:5313-5319.
- 10) Ghoreschi K et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol.* 2011;186:4234-4243.
- 11) Rosengren S et al. The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:440-447.