

2. 低分子化合物の開発状況

トファシチニブは当初 JAK3 を選択的に阻害すると考えられていたが、その後 JAK1, JAK2, JAK3 も阻害する汎 JAK 阻害剤ととらえられている。Baricitinib は JAK1, JAK2, peficitinib (ASP015K) は JAK1, JAK3, upadacitinib (ABT-494) と filgotinib (GLPG0634) は JAK1, decernotinib (VX-509) は JAK3 を選択的に阻害する。トファシチニブは 2012 年 11 月に米国, 2013 年 3 月に日本で承認され, 現在世界 40 ヶ国以上の臨床の現場で使われている。トファシチニブ以外の JAK 阻害剤の中では baricitinib の開発が先行し, 長期安全性試験まで進んでいる。JAK 阻害剤以外に関しては免疫グロブリンスーパーファミリー受容体からのシグナル伝達を媒介するブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害薬である HM71224, CC-292 は RA に対して臨床試験が進められている。その他にホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤, 選択的 A3 アデノシン受容体 (A3AR) アゴニスト, ホスフォイノシタイド 3 キナーゼ (PI3K) 阻害薬等多くの低分子化合物が開発中である (表 1)。

表 1. 低分子化合物の開発状況

薬剤名		標的	開発状況/メーカー
JAK 阻害剤	トファシチニブ	JAK1/JAK3	既発売 (pfizer)
	baricitinib (INCB028050)	JAK1/JAK2	長期安全性試験 (Lilly/Incyte)
	peficitinib (ASP015K)	JAK1/JAK3	第Ⅲ相臨床試験 (Janssen/Astellas)
	upadacitinib (ABT-494)	JAK1	第Ⅲ相臨床試験 (AbbVie)
	filgotinib (GLPG0634)	JAK1	第Ⅲ相臨床試験 (AbbVie /Galapagos)
	decernotinib (VX-509)	JAK3	第Ⅲ相臨床試験 (Vertex)
Syk 阻害剤	MK-8457	Syk	第Ⅱ相臨床試験 (Merck Sharp & Dohme)
ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害剤	HM71224	Btk	第Ⅱ相臨床試験 (Lilly, Hanmi)
	spebrutinib (CC-292)	Btk	第Ⅱ相臨床試験 (Celgene)
ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤	apremilast (CC-10004) (Otezla)	PDE4	第Ⅱ相臨床試験 (Celgene)
選択的 A3 アデノシン受容体 (A3AR) アゴニスト	CF101	A3AR	第Ⅲ相臨床試験 (Can-Fite Biopharma)
ホスフォイノシタイド 3 キナーゼ (PI3K) 阻害剤	duvelisib (IPI-145)	PI3K	第Ⅱ相臨床試験 (Infinity)

3. トファシチニブの安全性

1) 感染症

第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期試験に移行した 8460 患者・年 (4789 人) における報告^{3) 4)}では、重症感染症は 3.09/100 患者・年であり、年齢、ステロイド用量、糖尿病、トファシチニブの用量が危険因子であった。500/ μ l 未満のリンパ球数減少も頻度は稀ではあるが、重症感染症の危険因子であった。日和見感染は 5671 人中 60 例に認められ、結核 26 例、ニューモシスティス肺炎 4 例が報告された。帯状疱疹は全体で 239 例 (4.3/100 患者・年) と高く、最も注意が必要な合併症と考えられている。特に本邦と韓国は 9.2/100 患者・年と極めて高い発症であった。

2) 悪性腫瘍

第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期試験に移行した 12664 患者・年 (5671 人) における悪性腫瘍発症は 107 例 (0.85/100 患者・年) で、TNF 阻害薬における悪性腫瘍発症率 0.61~1.87/100 患者・年とほぼ同等であった。肺癌 24 例、乳癌 19 例、リンパ腫 10 例が多かった⁵⁾。本邦における悪性腫瘍発症は 35 例であり、内訳は肺癌 6 例、胃癌およびリンパ腫 (リンパ増殖性障害を含む) が各 5 例、卵巣癌および乳癌が各 4 例、膵癌 3 例、大腸癌および子宮癌が各 2 例等であった。発現時期別には、本剤投与開始から 6 ヶ月までに 16 例、7 ヶ月以降 12

ヵ月迄に 11 例、13 ヶ月以降で 7 例発現しており (不明 1 例)、新たに収集した 5 例中 4 例は 7 ヶ月以降に発現している⁶⁾。

3) 検査値異常

4095 人中 966 例 (23.6%) に軽度 (1500~1999/ μ l)、2197 例 (53.7%) に中等度 (500/ μ l~1499/ μ l)、17 例に高度 (<500/ μ l) のリンパ球数減少がみられた。リンパ球数減少は経時的に進行している傾向がみられた (図 2)。

一方、5%に好中球数減少が観察されたが、程度はマイルドであった。4095 人中 30 例 (0.7%) に中等度から高度 (500/ μ l~1499/ μ l) の減少を認めたが、500/ μ l 未満に至った例はなかった。好中球減少は投与 11 日目~投与 1268 日目にみられ、6 日~342 日間持続した。転帰は 21 例が改善したが、薬剤中止 (一時的または永続的) は 5 例、薬剤続行は 16 例であった。9 例は未回復であった⁷⁾。

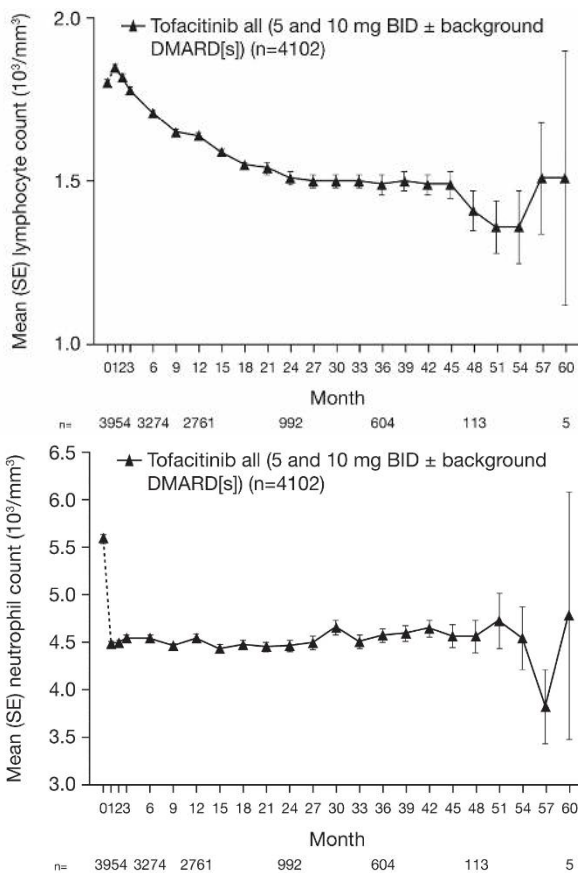


図 2. トファシチニブの血球系への影響 (文献 7 より)

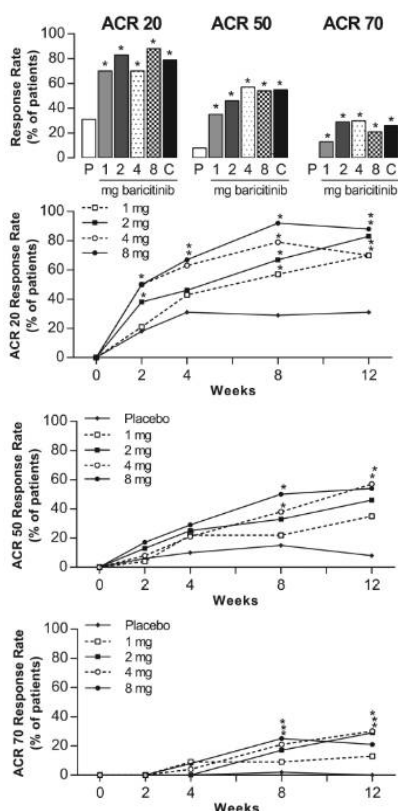
4. Baricitinib

Baricitinib はトファシチニブに次いで開発が進んでいる低分子化合物で gp130 サイトカイン (IL-6) を始め, IFN α , IL-10 や IL-12 ファミリーなどのサイトカインによるシグナル伝達を阻害する. JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 5.9, 5.7, >400, 53 nmol/L で抑制し, JAK1, JAK2 に選択的阻害活性を示す. 第 II 相試験⁸⁾を経て 6 本の第 III 相試験 (表 2) が行なわれ, 現在長期試験まで進んでいる. DMARD 未使用早期例, MTX 治療抵抗例, DMARD 治療抵抗例, 生物学的製剤不応例のいずれに対しても MTX との併用あるいは baricitinib 単独で有効性を示した. 特に MTX 治療抵抗性の RA に対する RA-BEAM 試験では TNF 阻害薬 (ADA) よりも有意に優れた臨床成績を示したことが注目される.

表 2. Baricitinib 第 III 相試験

第 III 相試験	n	対象	プロトコール&ACR20 (12W または 24W)
RA-BEGIN ¹⁰⁾	525	csDMARD-naive	MTX, 4mgQD, 4mgQD+MTX = 62:77:78
RA-BEAM ¹¹⁾	1305	MTX-IR	MTX+PBO:MTX+4mgQD:MTX+ADA40mg/2W = 40:70:61
RA-BUILD ¹²⁾	684	csDMARD-IR	PBO:2mgQD:4mgQD = 39:66:62
RA-BEACON ¹³⁾	527	bDMARD-IR	one TNFi :PBO:2mgQD:4mgQD = 32:53:64 >1 TNFi :PBO:2mgQD:4mgQD = 33:55:52
RA-BEYOND		第 III 相延長試験	
RA-BARANACE		MTX-IR(中国等)	

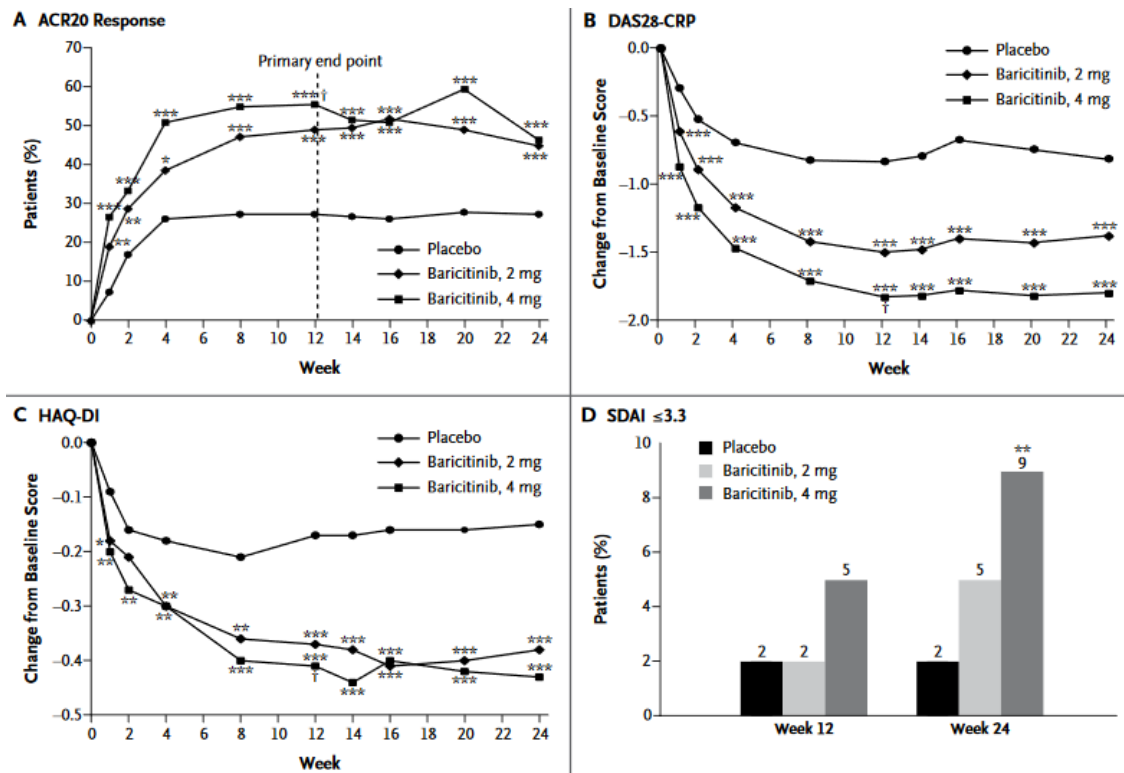
1) 日本人 RA 患者を対象にした第 II b 相試験⁸⁾



MTX 治療抵抗性の中等度から高疾患活動性を呈する日本人 RA 患者 145 例を対象にした第 II 相試験が 2011 年 11 月から 2013 年 12 月まで行なわれた. プラセボ群, baricitinib 1mgQD, 2mgQD, 4mgQD, 8mgQD 群が 2 : 1 : 1 : 1 に振分けられた. 12 週後の ACR20 はプラセボ群が 31%であるのに対して baricitinib 4mg および 8mg 群は 77%と有意に優れていた. 特に baricitinib 4mg 以上の群では開始 2 週目の早期に疾患活動性の改善, HAQ の改善が観察された. 有害事象として 8mg 群でヘモグロビン値の低下, すべての用量群で好中球数減少, 4mg および 8mg 群でリンパ球数減少, さらに血清クレアチニン値, ALT, CPK, LDL コレステロール値の上昇が認められた. 以上より 8mg 群では優れた臨床効果が観察されたが, 有害事象や検査値異常が多く, 安全性の観点からは 4mg 以下の用量が臨床的に望ましいと考えられた.

図 3. 日本人 RA 患者に対する baricitinib の効果 (文献 8 より)

2) RA-BEACON 試験 (bDMARD-IR) 13)



* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, † $P \leq 0.001$

図 4. bDMARD-IR の RA に対する baricitinib の臨床成績 (RA-BEACON 試験) (文献 13 より)

1 剤以上の生物学的製剤に対して治療抵抗性, あるいは非忍容であった RA 患者 527 例を対象に baricitinib の有効性, 安全性を検討する第 III 相試験 (RA-BEACON 試験) が 2013 年 1 月から 2014 年 9 月まで 24 カ国 178 施設において行なわれた. プラセボ群, baricitinib 2mg 群, 4mg 群がそれぞれ 1 : 1 : 1 で振分けられ, 24 週の期間で行われた. 主要評価項目である 12 週の ACR20 はプラセボ群 27%であるのに対して, 4mg 群は 55%と有意に高かった. さらに副次評価項目である 12 週の DAS28-CRP, HAQ-DI も 2mg および 4mg 群はプラセボ群に比べて有意に優れていたが, もう 1 つの副次評価項目である 12 週の SDAI 寛解 (≤ 3.3) はプラセボ群と 4mg 群で有意差はなかった ($p=0.14$). しかし 24 週目では 4mg 群の SDAI 寛解は 9%とプラセボ群と比較して有意に高かった (図 4).

有害事象として感染症はプラセボ群, baricitinib 2mg 群, 4mg 群で 31%, 44%, 40%にみられ, 重篤な有害事象はそれぞれ 7%, 4%, 10%, 帯状疱疹は 1%, 1%, 4%にみられた. また検査値異常として baricitinib 群では好中球数の減少, 血清クレアチニンの上昇, LDL コレステロールの上昇が観察された.

以上より生物学的製剤治療抵抗性の RA 患者に対しても baricitinib 4mg 群は 12 週で優れた臨床的有効性を持つことが示された.

5. Peficitinib (ASP015K)

Peficitinib は JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 3.9, 5.0, 0.71, 4.8 nmol/L で抑制し, JAK3 に中等度に選択的阻害活性を示すが, JAK1 にも阻害活性を持つことから JAK1/JAK3 阻害剤と位置付けられている. JAK3 の組織への発現は主に造血系細胞に限られるため, JAK3 を阻害することにより, 自己免疫疾患患者に対して免疫抑制が期待できる. また生物学的半減期は 7~13 時間であるため, 1 日 1 回の服用で臨床的な効果を発揮すると考えられる. 欧米で行われた第 II b 相試験では有害事象として dyspepsia, 頭痛, 血清クレアチニンの上昇が報告されている¹⁴⁾.

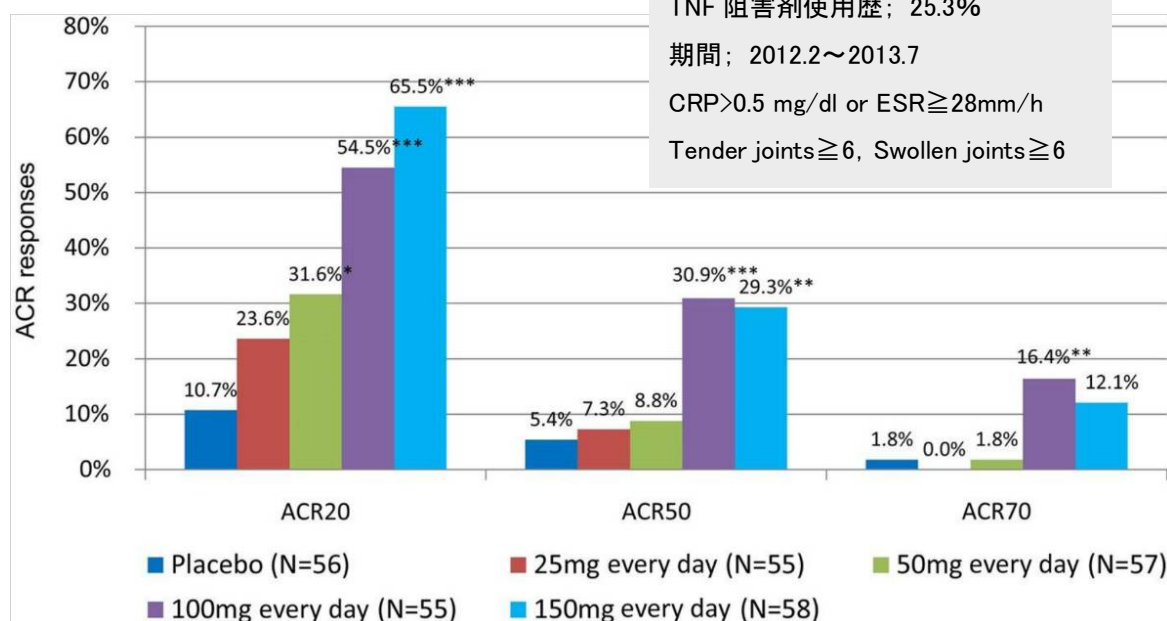
本邦では MTX, TNF 阻害剤を含む既存の DMARD 治療抵抗性の中等度から高疾患活動性の日本人 RA 患者 281 例を対象に peficitinib の有効性と安全性を検討する第 II b 相試験が 2012 年 2 月から 2013 年 7 月にかけて 43 施設で行なわれた¹⁵⁾. プラセボおよび peficitinib 25mgQD, 50mgQD, 100mgQD, 150mgQD 群の主要評価項目である 12 週後の ACR20



Molecular Weight(MW): 326.39

図 5. Peficitinib の分子構造

は 10.7%, 23.6%, 31.6%, 54.5%, 65.5%であった. Peficitinib 100mg の ACR20, ACR50, ACR70 はそれぞれ 54.5%, 30.9%, 16.4%であった (図 6). 100mg 群では 27.3%が DAS28-CRP<2.6, 11.1%が DAS28-ESR<2.6 を達成した. 一方, 重篤な感染症は観察されなかったが, 帯状疱疹が 4 例にみられた. また血清クレアチニンや LDL コレステロールの上昇, 好中球数減少が一部にみられた.



*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

図 6. 中等度から高疾患活動性の日本人 RA 患者に対する peficitinib の有効性 (文献 15 より)

6. Upadacitinib (ABT-494)

Upadacitinib は細胞 assay における JAK1 抑制の IC₅₀ は 8 nmol/L と JAK2 600 nmol/L の 74 倍, 生化学 assay での JAK1 抑制 IC₅₀ は 40 nmol/L と JAK3 2.3 μmol/L の約 58 倍の選択性を有する JAK1 阻害剤である. JAK1 を選択的に阻害することにより IL-6, IFN α, IFN β, IFN γ などを含む炎症性サイトカインを阻害し, RA の炎症反応の軽減や関節破壊の抑制に有用と考えられている.

MTX 治療抵抗性の 299 例の RA 患者に対して upadacitinib の第 II b 相臨床試験が 2014 年 4 月から 2015 年 7 月まで行われた (BARANCE II study) ¹⁶⁾. プラセボ群, upadacitinib 3mg BID, 6mg BID, 12mg BID, 18mg BID, 24mg QD 群の 12 週の ACR20 はそれぞれ 46%, 62%, 68%, 80%, 64%, 76% であり, 用量依存性に効果が認められた. 12 週にお

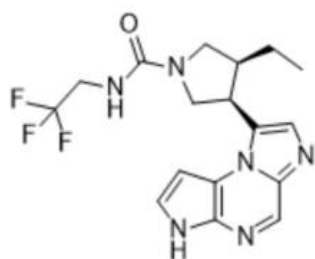
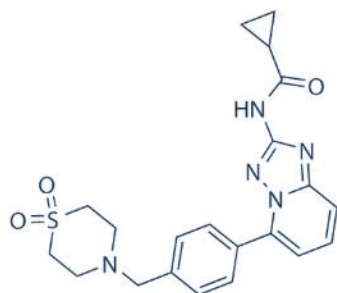


図 7. Upadacitinib の分子構造
(分子量 380.38)

ける DAS28-CRP < 2.6 達成率はプラセボ群 14% であるのに対して upadacitinib 群は 24mg QD 群を除いて 34%~41% と良好であり, CDAI ≤ 10 達成率もプラセボ群 20% に対して upadacitinib 群は 35%~46% と有意に高い結果であった. 有害事象はおおむね軽症であり, HDL コレステロールおよび LDL コレステロールの上昇, 貧血が観察された. 貧血は 12mg, 18mg, 24mg 群など高用量群で見られ, 1 例は試験中止となった (18mg 群, Hb14.4g/dl→10.7g/dl).

7. Filgotinib (GLPG0634)

Filgotinib は JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 10, 28, 810, 116 nmol/L で抑制する JAK1 阻害剤である. MTX 治療抵抗性の RA 患者 594 例を対象に MTX 併用下でプラセボ群, filgotinib 50mg QD, 100mg QD, 200mg QD, 25mg BID, 50mg BID, 100mg BID の 24 週の有効性と安全性が検討された (DARWIN1 study) ¹⁷⁾. 主要評価項目である 12 週の ACR20 は, それぞれ 45%, 56%, 62%, 69%, 57%, 59%, 80% であり, QD と BID の差は認めず, filgotinib は 200mg QD で有意に優れた臨床効果を示した. また ACR50, ACR-N, DAS28-CRP, CDAI, SDAI でも filgotinib はほぼ全ての用量でプラセ



Molecular Weight(MW): 425.50

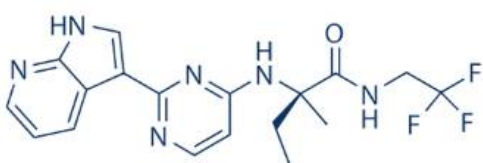
図 8. Filgotinib の分子構造

ボ群に比べ優れていた. さらに MTX 治療抵抗性の RA 患者 283 例を対象にプラセボ群, filgotinib 50mg QD, 100mg QD, 200mg QD の単剤での効果を示した結果が報告された (DARWIN2 study) ¹⁸⁾. 主要評価項目である 12 週の ACR20 はそれぞれ 31%, 67%, 66%, 73% と filgotinib が有意に優れた臨床成績を示した. 有害事象として好中球数減少, 血小板数減少, 血清クレアチニンの上昇が観察された. しかしリンパ球数の減少は認められなかった.

8. Decernotinib (VX-509)

Decernotinib は JAK1, JAK2, JAK3, TyK2 をそれぞれ IC₅₀ 11, 11, 2.5, 13 nmol/L で抑制する JAK3 阻害剤である。JAK1, JAK2, TyK2 に比べ JAK3 への選択性は 4 倍以上高いと報告されている。JAK3 の発現は主に造血系細胞に限られ, common γ 鎖受容体を介したシグナル伝達 (IL2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) に関わり, リンパ球の活性化や増殖と分化に重要な役割を果たしているため, JAK3 を阻害することは RA の治療に極めて効果的と考えられている。

DMARD 治療抵抗性の RA 患者に decernotinib 25mg~150mgBID を投与したところ 50mg, 100mg, 150mgBID 群で有効性が確認された¹⁹⁾。次に MTX 治療抵抗性の RA 患者



358 例を対象に MTX 併用下で decernotinib の有効性と安全性を検討する第 II b 相試験が海外にて行なわれた²⁰⁾。プラセボ群および decernotinib 100mgQD, 150mgQD, 200mgQD, 100mgBID 群の主要評価項目である 12 週後の ACR20 は

18.3%, 46.5%, 66.7%, 56.9%, 68.1%であった。200mg 群の 12 週後の DAS28-CRP < 2.6 は 22.2% (プラセボ群 2.8%), DAS28-ESR < 2.6 は 13.9% (プラセボ群 0%) であった。有害事象として頭痛が 8.7%に認められ, 検査値異常として ALT・AST 上昇, LDL コレステロール上昇, 血清クレアチニンの上昇などが観察された。

さらに DMARD 抵抗性の中等度から高疾患活動性の RF または APCA 陽性 RA 患者 43 例を対象に decernotinib の MRI を用いた構造的変化を調べる第 II 相試験が行なわれた²¹⁾。プラセボおよび decernotinib 100mgQD, 200mgQD, 300mgQD 群の主要評価項目である 12 週後の ACR20 は 25%, 63.6%, 60.0%, 60.0%であった。滑膜炎と骨変化を示す RAMRIS スコア (RA MRI scoring system) は 300mg 群において有意な改善が認められた。一方, 注意すべき点として CYP3A4 基質との薬物相互作用が問題とされている。また 2015 年 7 月にて第 II b 相試験が終了している。

9. おわりに

RA に対するトファシチニブや baricitinib は MTX よりも優れた臨床的有効性を示し構造的改善も確認されている。しかしながら作用機序や副作用, 経済的な面からは細心の注意が必要であり, 現時点では MTX にとって代わるとは考えられない。csDMARD や bDMARD に治療抵抗性の RA に対して用いられるのが妥当な位置づけと思われる。使用にあたっては bDMARD と同様, 感染症や血球減少等検査値異常に十分対応できる経験のあるリウマチ専門医が使用することが望ましい。

文献

- 1) Semerano L, Decker P, Clavel G et al. Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2016; 25:1355-1359.
- 2) Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2014; 23:1067-1077.
- 3) Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66:2924–2937.
- 4) Winthrop KL, Park SH, Gul A et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:1133-1138.
- 5) Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:831–841.
- 6) 適正使用情報 Vol 7, ゼルヤンツ錠 5mg ファイザー社, 2016
- 7) Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-labeled, longterm extension study. *J Rheumatol*. 2014; 41:837-852.
- 8) Tanaka Y, Emoto K, Cai Z et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2016; 43:504-511.
- 9) Keystone EC, Taylor PC, Drescher E et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:333-340
- 10) Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting DE et al. Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results [abstract] . *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(Suppl10):1045.
- 11) Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(Suppl 10):2L
- 12) Dougados M, van Der Heijde D, Chen YC et al. Baricitinib, an oral Janus kinase (JAK1/JAK2) inhibitors, in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to cDMARD therapy: results of a phase 3 RA-Build study [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2016;annrhumdis-2016-210094.
- 13) Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016; 374:1243-1252.

- 14) Genovese MC, Greenwald M, Coddling C et al. A phase 2b, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-finding, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of ASP015K in moderate to severe rheumatoid arthritis subjects not on concomitant methotrexate [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(Suppl10):2826.
- 15) Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II b study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:1057–1064.
- 16) Kavanaugh A, Ponce L, Cseuz R et al. Filgotinib (GLPG0634), an oral JAK1 selective inhibitor is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a phase 2b dose ranging study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(Suppl10):1049.
- 17) Westhovens R, Alten R, Pavlova D et al. Filgotinib (GLPG0634), an oral JAK1 selective inhibitor is effective in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a phase 2b dose ranging study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(Suppl10):1048.
- 18) Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 Inhibitor, in a phase II b study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis & Rheum* 2016; 68:2857–2866.
- 19) Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:334-343.
- 20) Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C et al. VX-509 (decernotinib), an oral selective JAK-3 inhibitor, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68:46-55.
- 21) Genovese MC, Yang F, Østergaard M et al. Efficacy of VX-509 (decernotinib) in combination with a disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: clinical and MRI findings. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:1979-1983.