

JAK 阻害剤の使い分け

福岡大学病院 整形外科
前山 彰

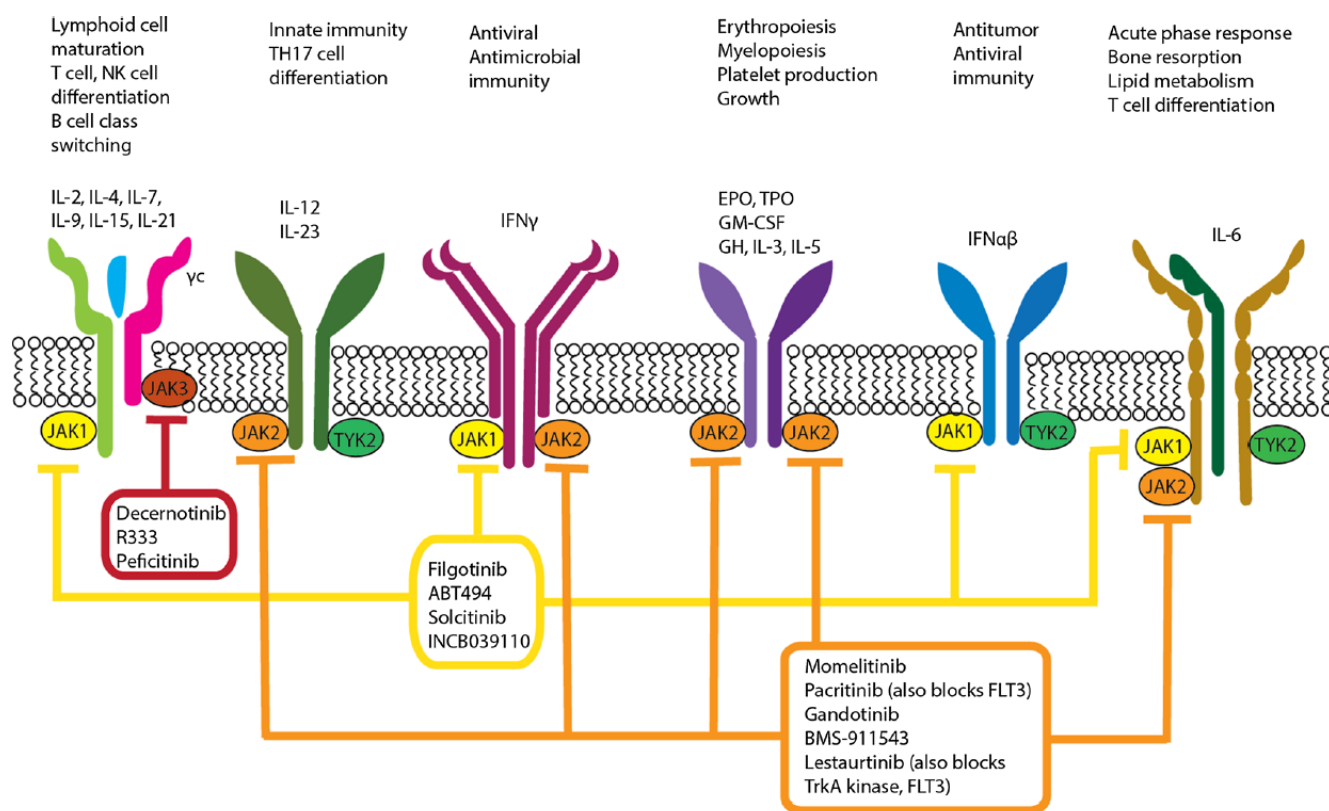
(2023年 第22回博多リウマチセミナー)

1, はじめに

JAK 阻害剤は現在トファシチニブ、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剤が登場し有効性、安全性に関するデータが蓄積されつつある。また、2022年のEULAR recommendationにおいては心血管イベントと悪性腫瘍に関連するリスク因子である65歳以上、過去の喫煙、他の心血管イベントのリスク、悪性腫瘍のリスク、血栓症のリスクを考慮し使用するという注釈が入ったが、difficult to treat RA (D2TRA)などの難治性の関節リウマチ(RA)に対する期待もされている¹⁾。その使い分けに関しては、いまだ議論のあるところであるがポイントとしては**有効性・安全性・JAK 選択性・薬物相互作用・代謝/排泄**が挙げられる。本稿では、最近のメタ解析を中心としたエビデンスを提示する。

2, JAK 阻害剤

サイトカインは、その構造や受容体の構造により分類される。なかでも、インターロイキン (IL) -2、IL-6、インターフェロン (IFN) α 、IL-12/23、エリスロポエチン、顆粒球単球コロニー刺激因子などのサイトカインはクラス I / II のサイトカインに分類され、このグループのサイトカインは JAK-STAT 系を使用する。TNF α 、IL-17、IL-1 などのサイトカインは異なるグループに属するサイトカインであり、JAK を使用しない経路でシグナル伝達を行う。JAK はクラス I / II のサイトカインのシグナル伝達に特異的に関与している分子である。JAK 阻害剤は JAK の ATP 結合部位に競合的に結合して JAK の酵素活性を抑制することにより、サイトカインのシグナル伝達を抑制し、サイトカインの働きを抑える。JAK 阻害剤の特徴は、クラス I / II に属する複数のサイトカインの作用を同時に抑制することであり、また JAK-STAT 経路を完全に抑えるわけではなく、部分的な遮断にとどまることも特徴である (図 1)³⁻⁴⁾。

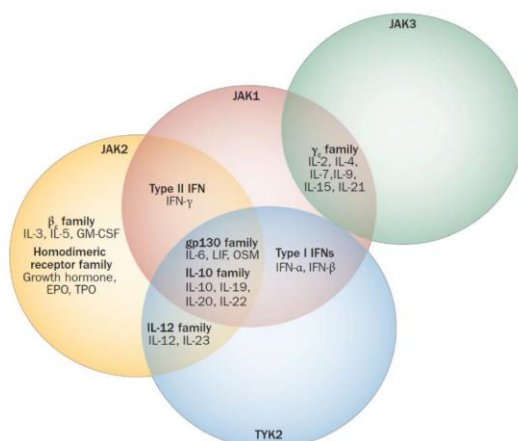


(図 1 : JAK 阻害剤の作用機序³⁾)

JAK には、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 の 4 種類がある。各サイトカイン受容体に結合する JAK の組み合わせは決まっている (表 1)⁵⁾。JAK3 は必ず JAK1 とペアリングしており、リンパ球の生存や分化に重要である。JAK2 のみを使用するサイトカイン群はその受容体もホモ二量体であり、造血幹細胞の分化や維持、さらには成長ホルモンやプロラクチンなどのシグナル伝達に関与している。JAK1、JAK2、TYK2 の 3 つを使用するサイトカインは多く、IL-6 のような炎症を誘導するサイトカインや、IL-10 のような抗炎症サイトカインなど様々なものがある。JAK1 と JAK2 を使用する IFN γ は Th1 免疫応答、JAK1 と TYK2 を使用する IFN α は抗ウイルス作用、JAK2 と TYK2 を使用する IL12/IL-13 は Th17 免疫応答にそれぞれ関与している (図 2)⁶⁻¹³⁾。

サイトカイン	JAK	Stat	生物学的意義
IFN- γ	JAK1 JAK2	Stat1	抗ウイルス 炎症
IL-2 IL-4 IL-7 IL-9 IL-15 IL-21	JAK1 JAK3	Stat5 Stat6	リンパ球の増殖/成熟 T細胞, NK細胞の分化/恒常性 B細胞クラススイッチ 炎症
IFN- α /IFN- β IL-10 IL-20 IL-22	JAK1 Tyk2	Stat1 Stat2	抗ウイルス 炎症 抗腫瘍
G-CSF IL-6 IL-11 IL-27 白血球阻止因子 オンコスタチンM	JAK1 JAK2 Tyk2	Stat3 Stat4	ナイーブT細胞分化 T細胞恒常性 炎症 顆粒球生成
IL-3 IL-5 GM-CSF エイリスロポイエチン トロンボポイエチン レプチン プロラクチン 成長ホルモン	JAK2	Stat5	赤血球生成 骨髄造血 巨核球/血小板産生 増殖 乳房発育
IL-12 IL-23	JAK2 Tyk2	Stat4	自然免疫 Th17細胞の分化/増殖 炎症

(表 1: サイトカインにより活性化される JAK Stat と生物学的意義⁵⁾より改変)



(図2: JAKの機能 4)より改変)

現在までに上市されている JAK 阻害剤 5 剤を下記に提示する (表 2)。

トファシチニブは JAK1, 3 に選択性があり通常用量は 5mg を 1 日 2 回内服する。代謝は肝臓でなされ、CYP3A4 で代謝されるため併用注意薬がある。肝機能障害や腎機能障害が存在するとそれに合わせ用量調整が必要となる。バリシチニブは JAK1, 2 に選択性があり通常用量は 4mg 内服する。腎にて排泄されるため中等度の腎機能障害では用量調整が必要であり、重度の腎機能障害は禁忌となっている。ペフィシチニブは JAK1, 2, 3, TYK2 に選択性があり通常用量は 150mg 内服する。代謝は肝臓でなされ、CYP3A4 で代謝されるため併用注意薬がある。中等度の肝障害で用量調整が必要であり、重度の肝機能障害では禁忌となっている。ウパダシチニブは JAK1 に選択性があり通常用量は 15mg 内服する。代謝は肝臓でなされ、CYP3A4 で代謝されるため併用注意薬がある。重度の肝機能障害は禁忌である。フィルゴチニブは JAK1 に選択性があり通常用量は 200mg 内服する。腎にて排泄されるため中等度・重度の腎機能障害では用量調整が必要である。併用注意薬はない。

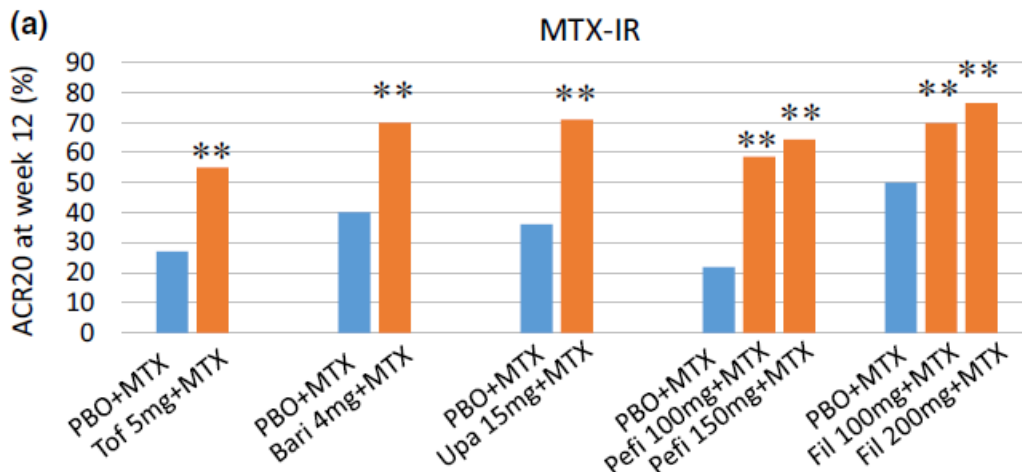
一般名	トファシチニブ	バリシチニブ	ペフィシチニブ	ウパダシチニブ	フィルゴチニブ
JAK選択性	JAK1,3	JAK1,2	JAK1,2,3,TYK2	JAK1	JAK1
1回用量 (患者の状態に応じて)	5mg 1日2回	4mg (2mg)	150mg (100mg)	15mg (7.5mg)	200mg (100mg)
肝障害 用量	中等度5mg 1回		中等度50mg		
腎障害 用量	中等度5mg 1回 重度 5mg 1回	中等度2 mg			中等度 100mg 重度 100mg
肝/腎障害 禁忌	重度の肝障害	重度の腎障害	重度の肝障害	重度の肝障害	重度の肝障害 末期腎不全
代謝 ※ () 内未変化体	肝臓 (65%) CYP3A4	肝臓 (95%以上) ※ほとんどが代謝されない	肝臓 (32.5%) 硫酸抱合代謝	肝臓 (79%) CYP3A4	肝臓 (3%) CES (カルボキシエステラーゼ) ※CYPの影響を受けにくい
排泄経路 ※ () 内未変化体	尿中:80% (29%) 糞中:14% (1%)	尿中:75% (69%) 糞中:20% (15%)	尿中:12.5-16.8% 糞中:56.6%	尿中:43% (24%) 糞中:53% (28%)	尿中:87%(9.4%) 糞中:15%(4.5%) ※代謝活性物有
併用注意薬	CYP3A4阻害剤 グレープフルーツ、フルコナゾール CYP3A4誘導剤 セイヨクオトギリシウ含有食品 肝機能障害を起こす可能性のある薬剤	プロベネド	肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 CYP3A及びCYP2C8を阻害	CYP3A4を強く阻害する薬剤 CYP3A4を強く誘導する薬剤	併用注意なし
用法用量に関する注意	bDMARDs、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミソリピン等の強力な免疫抑制剤	b/tsDMARDs	b/tsDMARDs	b/tsDMARDs、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミソリピン等	b/tsDMARDs、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミソリピン等

(表 2: JAK 阻害剤 5 剤)

3, 有効性

JAK 阻害剤 5 剤の国際第三相試験(RCT)の有効性を比較しレビューした論文¹⁴⁾では、MTX-IRの症例に対する12週時でのACR20の達成率(図3)はプラセボに対しては全薬剤有意に有効性を獲得している。トファシチニブは達成率が55%程度と低いようにも見えるが、他剤は60-70%程度の達成率を認めている。ペフィシ

チニブおよびフィルゴチニブは容量依存性に達成率が上昇している。本検討は、第3相試験の結果を横並びに比較したものであり患者背景が異なるため留意が必要である。



(図3:MTX-IRに対するACR20達成率¹⁴⁾)

またペフィシチニブとトファシチニブ/バリシチニブを比較したネットワークメタ解析においては¹⁵⁾ペフィシチニブ 150mg に対してプラセボ、ペフィシチニブ 100mg、バリシチニブ 2mg/4mg、トファシチニブ 5mg の有効性が検討されている。24 週時 ACR70 達成率ではバリシチニブ 2mg/4mg に比較し統計学的に有意にペフィシチニブが良好であったが、トファシチニブ 5mg とは差は認めなかった(++が有意差あり、○は有意差なし)。DAS28-CRP の寛解達成率ではバリシチニブ 2mg に対してはペフィシチニブが有意差をもって良好であったが他の薬剤間の差は認めなかった。また、SDAI の寛解達成率では薬剤間では差は認めなかった。安全性については後述するが、本論文では 12 週時ではプラセボと比較しても全薬剤間とも有害事象の発生に関しては統計学的な差は認めなかった。ネットワークメタ解析の結果、JAK 阻害剤は明確な理由は不明であるがアジア人集団において有効性が高くなることが報告されており¹⁶⁻¹⁷⁾、ペフィシチニブはアジア領域のみで使用されており本論文のデータも他剤と異なりアジア人のみのデータであるので留意が必要である。アジア人に関して JAK 阻害剤の有効性が高くなる理由としては、欧米に比較し体重が低い事が影響している可能性がある。

Table 2 NMA results for relative efficacy and safety of peficitinib 150 mg QD versus comparator

Endpoint	Results for PEF 150 mg QD									
	At 12 weeks					At 24 weeks				
	vs. PBO	vs. PEF 100 mg QD	vs. BAR 2 mg QD	vs. BAR 4 mg QD	vs. TOF 5 mg BID	vs. PBO	vs. PEF 100 mg QD	vs. BAR 2 mg QD	vs. BAR 4 mg QD	vs. TOF 5 mg BID
ACR20	++	○	○	○	○	++	○	++	++	++
ACR50	++	++	++	○	○	++	○	++	++	++
ACR70	++	○	○	○	○	++	++	++	++	○
DAS28-CRP	++	○	○	○	○	++	○	++	○	++
DAS28-CRP ≤ 2.6	++	○	○	○	○	++	○	++	○	○
DAS28-CRP ≤ 3.2	++	++	++	++	○	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
DAS28-ESR	++	○	○	○	○	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
DAS28-ESR ≤ 2.6	++	○	○	○	○	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
DAS28-ESR ≤ 3.2	++	++	++	++	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
SDAI	++	++	++	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
SDAI ≤ 3.3	++	○	++	++	○	++	○	○	○	n/a
mTSS	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	○	++	++	++
mTSS ≤ 0.5	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	○	++	○	○
AEs	○	○	○	○	○	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

(表3:ペフィシチニブ 150mg VS バリシチニブ/トファシチニブ¹⁵⁾)

他の報告では、MTX-IR を対象とした、フィルゴチニブ (FINCH1 試験)、ウパダシチニブ (SELECT-COMPARE 試験)、バリシチニブ (RA-BEAM 試験)、トファシチニブ (ORAL-Strategy 試験) を対象とした国際第三相試験 (RCT) の 4 試験にてアダリムマブを起点に間接比較したネットワークメタ解析の報告がある¹⁸⁾。本論文では、ペフィシチニブは入っていないことに留意が必要である。SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Curves: 累積順位曲線下面積) というネットワークメタ解析における治療効果の順位を表す一つの指標において、ACR20/50/70 の達成率を表 4 に示すが ACR70 においては MTX 併用下においてはウパダシチニブ 15mg、バリシチニブ 4mg、フィルゴチニブ 200mg、トファシチニブ 5mg、アダリムマブ 40mg、フィルゴチニブ 100mg、プラセボの順番で有効性を示した。

Table 3 Rank probability of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, adalimumab, and placebo in terms of efficacy based on the number of patients who achieved an ACR20 response

Treatment	SUCRA
Baricitinib 4 mg + MTX	0.961
Upadacitinib 15 mg + MTX	0.849
Tofacitinib 5 mg + MTX	0.525
Filgotinib 200 mg + MTX	0.430
Filgotinib 100 mg + MTX	0.386
Adalimumab 40 mg + MTX	0.349
Placebo + MTX	0.000

SUCRA surface under the cumulative ranking curve; MTX methotrexate

Table 4 Rank probability of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, adalimumab, and placebo in terms of efficacy based on the number of patients who achieved an ACR50 response

Treatment	SUCRA
Upadacitinib 15 mg + MTX	0.936
Baricitinib 4 mg + MTX	0.848
Filgotinib 200 mg + MTX	0.559
Tofacitinib 5 mg + MTX	0.542
Adalimumab 40 mg + MTX	0.386
Filgotinib 100 mg + MTX	0.229
Placebo + MTX	0.000

SUCRA surface under the cumulative ranking curve; MTX methotrexate

Table 5 Rank probability of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, adalimumab, and placebo in terms of efficacy based on the number of patients who achieved an ACR70 response

Treatment	SUCRA
Upadacitinib 15 mg + MTX	0.940
Baricitinib 4 mg + MTX	0.837
Filgotinib 200 mg + MTX	0.597
Tofacitinib 5 mg + MTX	0.589
Adalimumab 40 mg + MTX	0.300
Filgotinib 100 mg + MTX	0.237
Placebo + MTX	0

SUCRA surface under the cumulative ranking curve; MTX methotrexate

(表 4 : MTX-IR に対する JAK 阻害剤の有効性¹⁸⁾)

csDMARDs naïve を対象とした国際第三相試験 (RCT) の有効性を検討したネットワークメタ解析¹⁹⁾では、ACR20/50/70 の達成率を表 5 に示すが、ACR20 の達成率ではウパダシチニブ 15mg、バリシチニブ 4mg、トファシチニブ 5mg、フィルゴチニブ 200mg、MTX の順番に有効性を示し、ACR50 の達成率はトファシチニブ 5mg、ウパダシチニブ 15mg、バリシチニブ 4mg、フィルゴチニブ 200mg、MTX の順番に有効性を示し、ACR70 の達成率では ACR50 と同様にトファシチニブ 5mg、ウパダシチニブ 15mg、バリシチニブ 4mg、フィルゴチニブ 200mg、MTX の順番に有効性を示した。

また、MTX-IR を対象とした国際第三相試験 (RCT) の有効性 (寛解達成率) を検討したネットワークメタ解析²⁰⁾では、DAS28 (CRP) < 2.6、CDAI ≤ 2.8、SDAI ≤ 3.3、Boolean remission の達成率を表 6 に示すが、最も厳しい Boolean remission の達成率は MTX 併用下でウパダシチニブ 15mg、フィルゴチニブ 200mg、バリシチニブ 4mg、トファシチニブ 5mg、アダリムマブ 40mg の順番で有効性を示した。

Table 4 Rank probability of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, and placebo efficacy based on the number of patients who achieved an ACR20, ACR50, and ACR70 response

Treatment	SUCRA
ACR20	
Upadacitinib 15 mg	0.809
Baricitinib 4 mg	0.799
Tofacitinib 5 mg	0.621
Filgotinib 200 mg	0.263
MTX	0.009
ACR50	
Tofacitinib 5 mg	0.785
Upadacitinib 15 mg	0.779
Baricitinib 4 mg	0.657
Filgotinib 200 mg	0.279
MTX	0.000
ACR70	
Tofacitinib 5 mg	0.970
Upadacitinib 15 mg	0.705
Baricitinib 4 mg	0.494
Filgotinib 200 mg	0.331
MTX	0.000

(表 5 : csDMARDs naïve に対する有効性¹⁹⁾)

Treatment	SUCRA
<i>DAS28(CRP) < 2.6</i>	
Filgotinib 200 mg + MTX	0.978
Upadacitinip 15 mg + MTX	0.765
Baricitinib 4 mg + MTX	0.382
Adalimumab 40 mg + MTX	0.330
Tofacitinib 5 mg + MTX	0.045
<i>SDAI ≤ 3.3</i>	
Upadacitinip 15 mg + MTX	0.868
Baricitinib 4 mg + MTX	0.656
Filgotinib 200 mg + MTX	0.645
Tofacitinib 5 mg + MTX	0.185
Adalimumab 40 mg + MTX	0.147

Treatment	SUCRA
<i>CDAI ≤ 2.8</i>	
Upadacitinip 15 mg + MTX	0.855
Filgotinib 200 mg + MTX	0.698
Baricitinib 4 mg + MTX	0.540
Tofacitinib 5 mg + MTX	0.319
Adalimumab 40 mg + MTX	0.089
<i>Boolean remission</i>	
Upadacitinip 15 mg + MTX	0.785
Filgotinib 200 mg + MTX	0.736
Baricitinib 4 mg + MTX	0.542
Tofacitinib 5 mg + MTX	0.321
Adalimumab 40 mg + MTX	0.116

(表 6 : MTX-IR に対する寛解達成率²⁰⁾)

4. 安全性

安全性に関しては主に感染症、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症 (VTE)、心血管イベント (MACE)、悪性腫瘍などが重要な項目となるが、JAK5 剤を検討しアダリムマブ、MTX とも比較したメタ解析の報告がある²¹⁾。重篤な感染症に関しては、プラセボと比較し有意に感染症を来す傾向にあったが、他 JAK、BIO の治療薬間にて差は認めなかった (図 4)。

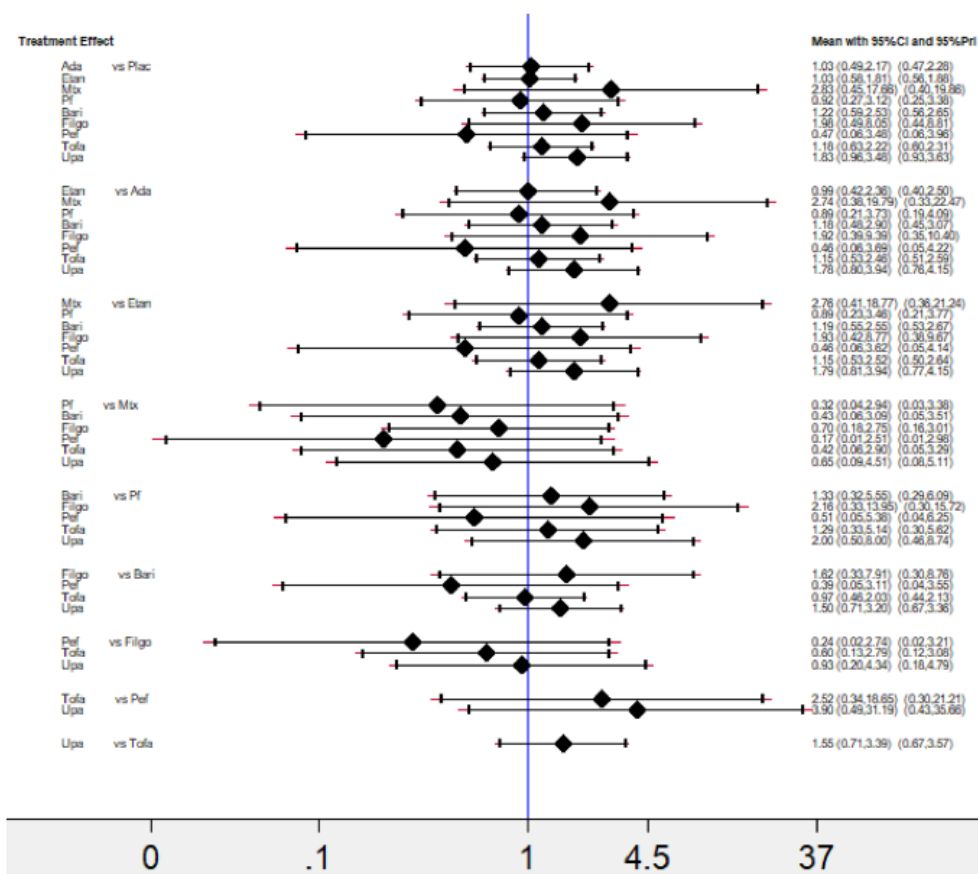


FIGURE 2. Risk of serious infections between treatments. Plac indicates placebo; Bari, baricitinib; Ada, adalimumab; Upa, upadacitinip; Mtx, methotrexate; Tofa, tofacitinib; Pf, PF-06650833; Filgo, filgotinib; Etan, etanercept; Pef, peficitinib; PrI, prediction interval (95%).

(図 4 : JAK、BIO 間での重篤な感染症のリスク²¹⁾)

帯状疱疹に関しては、フィルゴチニブがペフィシチニブ、トファシチニブ、ウパダシチニブに対し少なかったが、他剤間にては有意な差を認めなかった (図 5)。

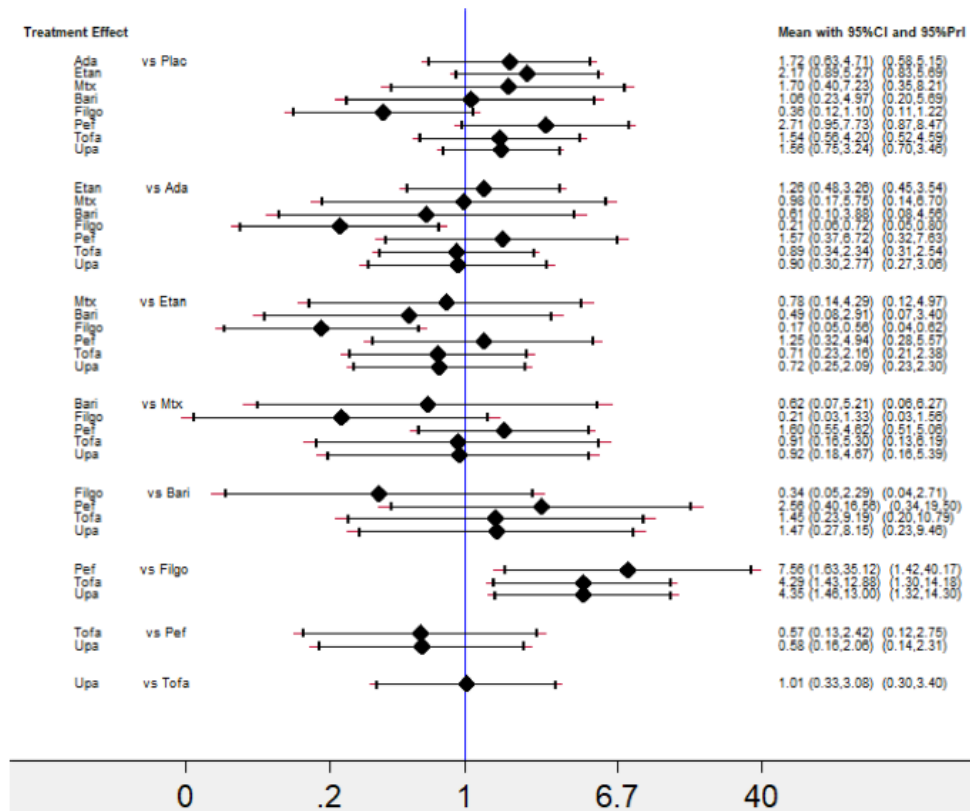


FIGURE 4. Risk of herpes zoster between treatments. Plac indicates placebo; Bari, baricitinib; Ada, adalimumab; Upa, upadacitinib; Mtx, methotrexate; Tofa, tofacitinib; Filgo, filgotinib; Etan, etanercept; Pef, peficitinib, PrI, prediction interval (95%).

(図 5 : JAK、BIO 間での帯状疱疹のリスク ²¹⁾)

心血管イベントに関しては、プラセボ/JAK/BIO 間においてもリスクは上昇しないという報告がある ²²⁾ (図 6)。

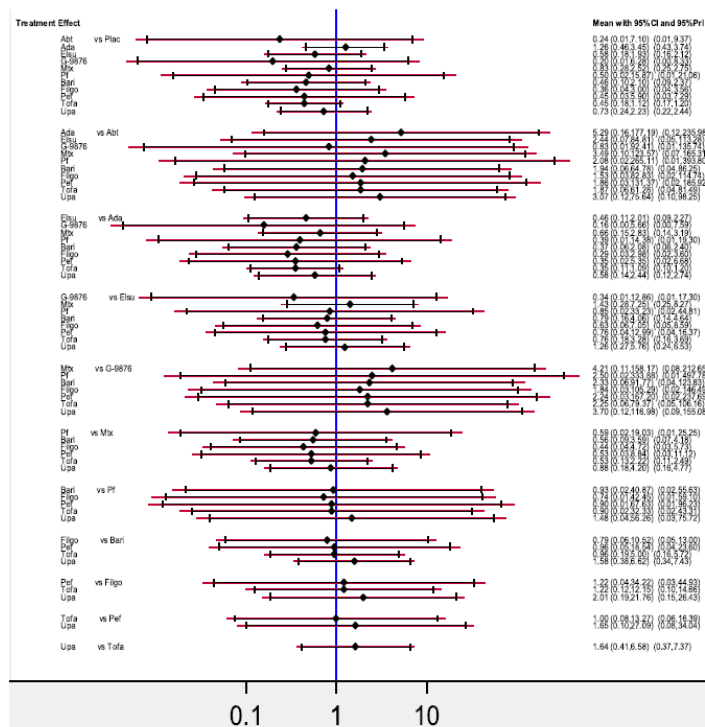


FIGURE 1. Risk of MACEs between treatments. Abt, abatacept; Ada, adalimumab; Bari, baricitinib; Elsu, elsubrutinib; Filgo, filgotinib; Mtx, methotrexate; Pef, peficitinib; Pf, Pf-06650833; Plac, placebo; PrI, prediction interval (95%). Tofa, tofacitinib; Upa, upadacitinib. Color online-figure is available at <http://www.jclinrheum.com>.

(図 6 : JAK、BIO 間での心血管イベント (MACE) のリスク ²²⁾)

静脈血栓塞栓症 (VTE) に関しては、ペフィシチニブがプラセボに比較し発生リスクが高いという一部の結果はあったが、他のプラセボ/JAK/BIO 間ではリスクは上昇しないという結果であった ²²⁾ (図 7)。

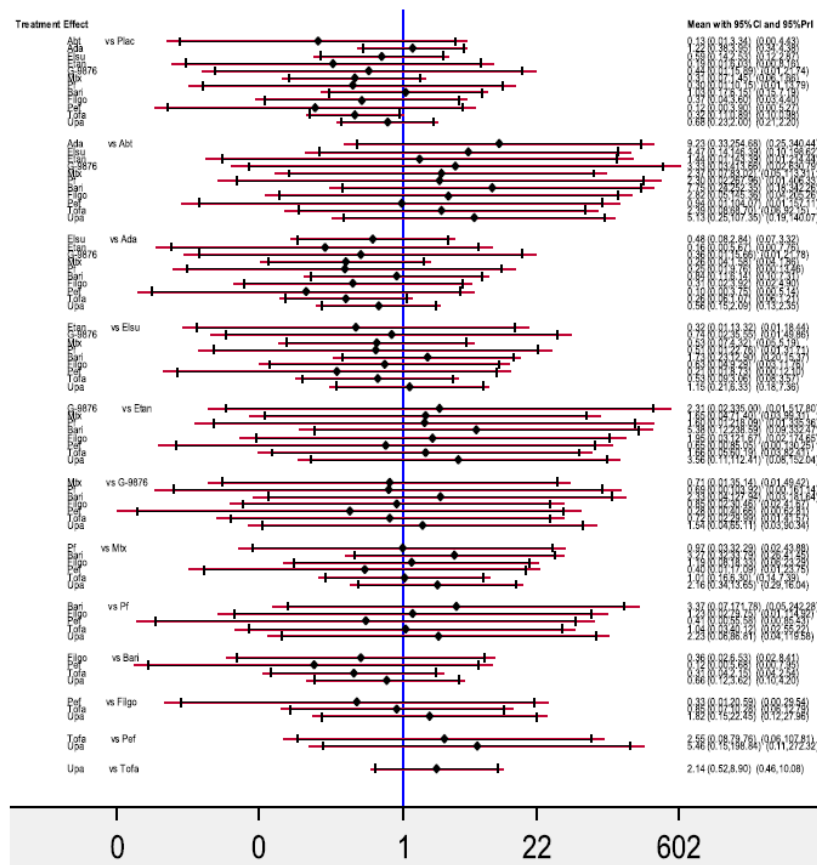
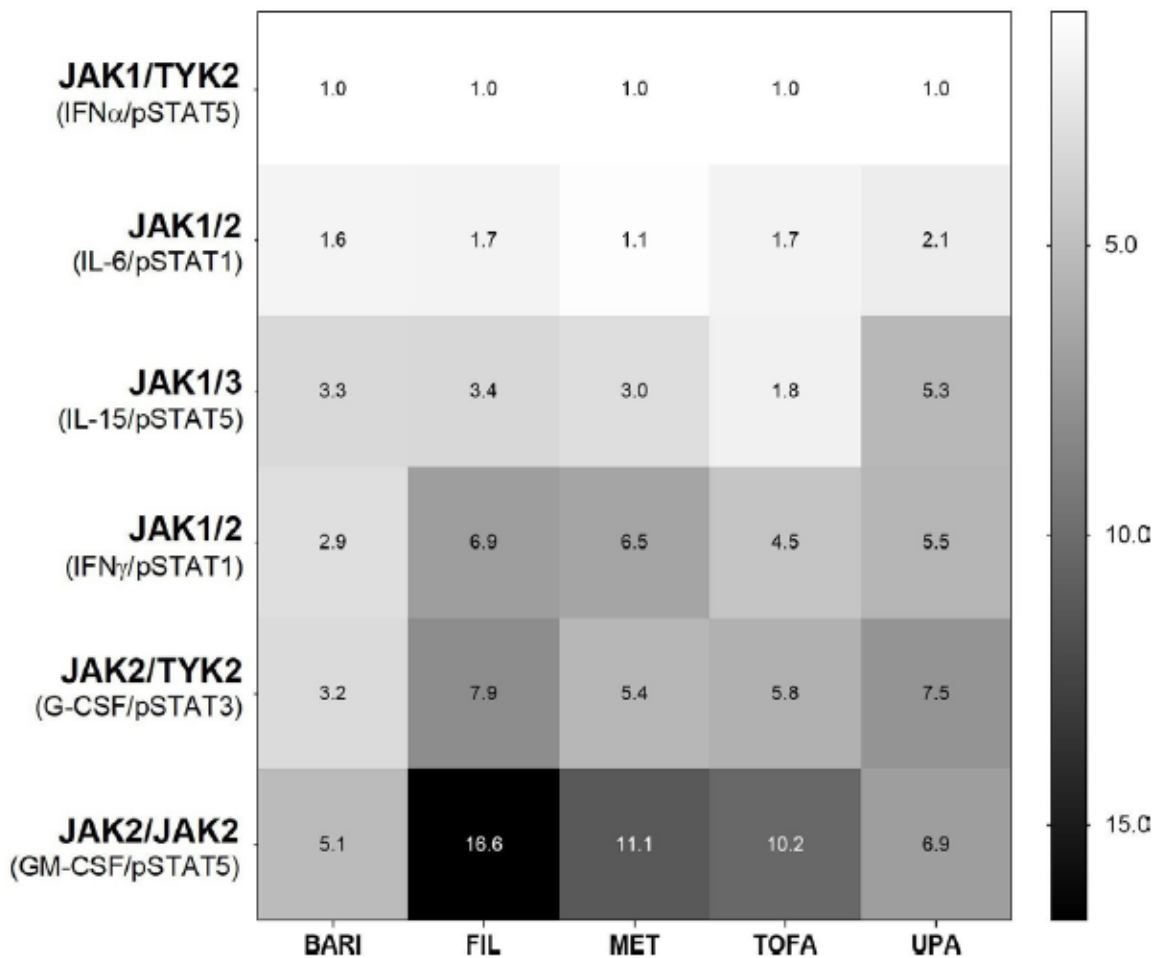


FIGURE 2. Risk of venous thromboembolism between treatments. Abt, abatacept; Ada, adalimumab; Bari, baricitinib; Elsu, elsbrutinib; Etan, etanercept; Filgo, filgotinib; Mtx, methotrexate; Pef, peficitinib; Pf, Pf-06650833; Plac, placebo; PrI, prediction interval (95%); Tofa, tofacitinib; Upa, upadacitinib. Color online-figure is available at <http://www.jclinrheum.com>.

(図 7 : JAK、BIO 間での静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスク²²⁾)

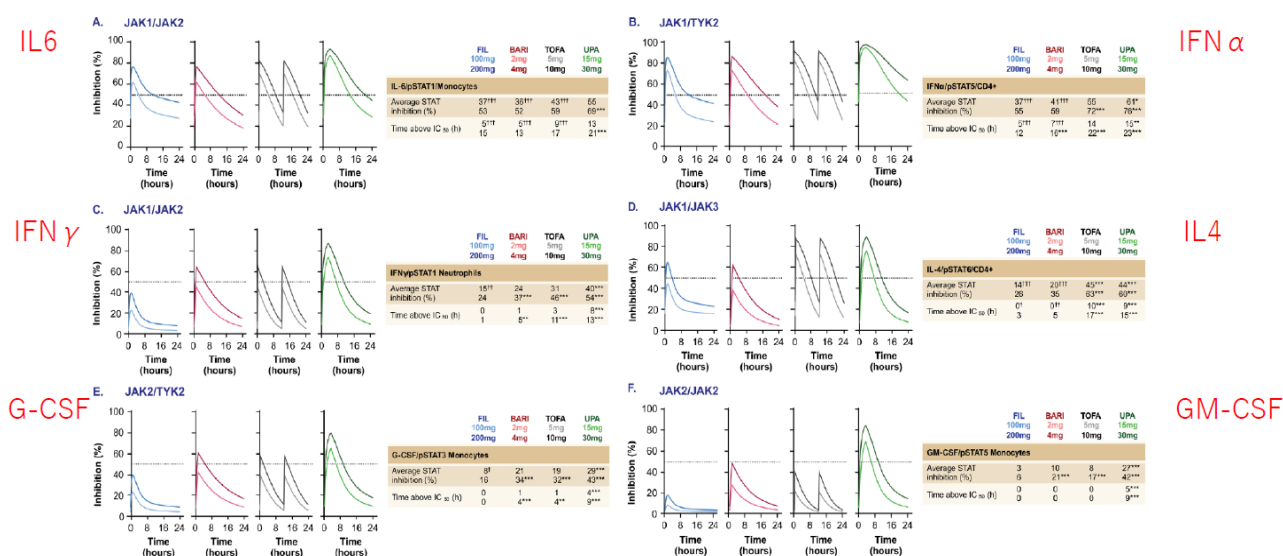
4, JAK 選択性

JAK 選択性に関しては、健常人および RA 患者から採取した末梢血単核球 (PBMC) 及び全血を各 JAK 阻害剤の 8 用量で *in vitro* で培養し、サイトカイン刺激後の STAT リン酸化 (pSTAT) のレベルをフローサイトメトリーで免疫担当細胞毎に測定し、JAK 阻害剤について各サイトカイン (STAT ペア) 毎に IC50 を上回る時間と 1 日当たりの pSTAT 阻害の平均値を算出した報告がある²³⁾。(注 : ペフィシチニブは含まれていない。) 図 8 において IFN α は JAK1/TYK2 に担われているが、この部位をすべての薬剤で阻害する力を 1 と標準化している。その上で、他のサイトカインの阻害がどの程度かを示しているが、フィルゴチニブとウパダシチニブは JAK1 に選択性が強いが、フィルゴチニブはたとえば GMCSF を担う JAK2/JAK2 の部位などは抑制しないゆえに 16.6 程度の活性の弱さを示しているが、ウパダシチニブをみると JAK2/JAK2 の部位は 6.9 と比較的強い阻害活性を示している。ここで重要なことは、JAK1 阻害薬であっても、他の経路を抑制しないことはないということをまず念頭に置くべきである。



(図 8 : JAK 選択性²³⁾)

次に図 9 に示すように、JAK の臨床投与量による IC₅₀ であるが、IC₅₀ はその薬物が標的としている物の半数の働きを阻害できる濃度を示しているものになるが、どの程度実際に各サイトカンを抑えているかを具体的にみることができる。各薬剤の IC₅₀ を超えているところを見ると、ウパダシチニブはすべての部位で超えているが、フィルゴチニブは IFN γ 、G-CSF、GM-CSF で超えない。GM-CSF を超えていないのは疼痛に関して不利なのか、IFN γ で超えていないのは帯状疱疹に関し有利なのかなどが想像される。



(図 9 : 臨床投与量による IC₅₀²³⁾)

5, 薬物相互作用・代謝/排泄

代謝に関して、基本的に低分子化合物は肝臓で代謝されるが、JAK 阻害薬によって代謝のされ方が異なる。

トファシチニブやウパダシチニブでは CYP3A4 で代謝されるため、併用注意薬に CYP3A4 に関わる薬剤が記載されている。バリシチニブはほとんどが代謝を受けないことが特徴で、フィルゴチニブは CYP の影響を受けず CES (カルボキシエステラーゼ) により代謝され、代謝活性物を産生するなどの特徴がある。排泄に関しては、腎臓つまり尿中排泄される薬剤はトファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブであり、腎機能の程度によって用量調節が必要である。ウパダシチニブに関しては尿と糞ほぼ半々で排泄される特徴がある。併用薬に関しては、CYP3A4 を介して代謝される薬剤は併用注意薬があるが、特にフィルゴチニブは代謝経路が CES であり併用注意薬がない。高齢者のポリファーマシーの観点からは利点となる可能性がある。下記に添付文書を元にまとめた併用注意薬を記載する (表 7)。

トファシチニブ (ゼルヤンツ®)
【併用注意】
CYP3A4 阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、 エリスロマイシン等)
ノルフロキサシン等アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、 ポリコナゾール等)
カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラパミル)
アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗 HIV 剤 (リトナビル、インジ ナビル、アタザナビル、 ネルフィナビル、サキ ナビル)
抗ウイルス剤 (テラプレビル;C 型肝炎)
グレープフルーツ
フルコナゾール
CYP3A4 誘導剤 抗てんかん剤 (バルビツール酸誘導 体、カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン等)
リファンピシン
リファブチン
モダフィニル
セイヨウオトギリソウ (St. John' s Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品
肝機能障害を起こす可能性 のある薬剤

バリシチニブ (オルミエント®)
【併用注意】
プロベネシド

ペフィシチニブ (スマイラフ®)
【併用注意】
肝機能障害を起こす可能性 のある薬剤 メトトレキサート (単剤と比べて併用で肝機能障害が増加)

ウパダシチニブ (リンヴォック®)
【併用注意】
CYP3A を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール・リトナビル・クラリスロマイシン等)
グレープフルーツ
CYP3A を強く誘導する薬剤 (リファンピシン・カルバマゼピン・フェニトイン等)
セイヨウオトギリソウ (St. John' s Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品

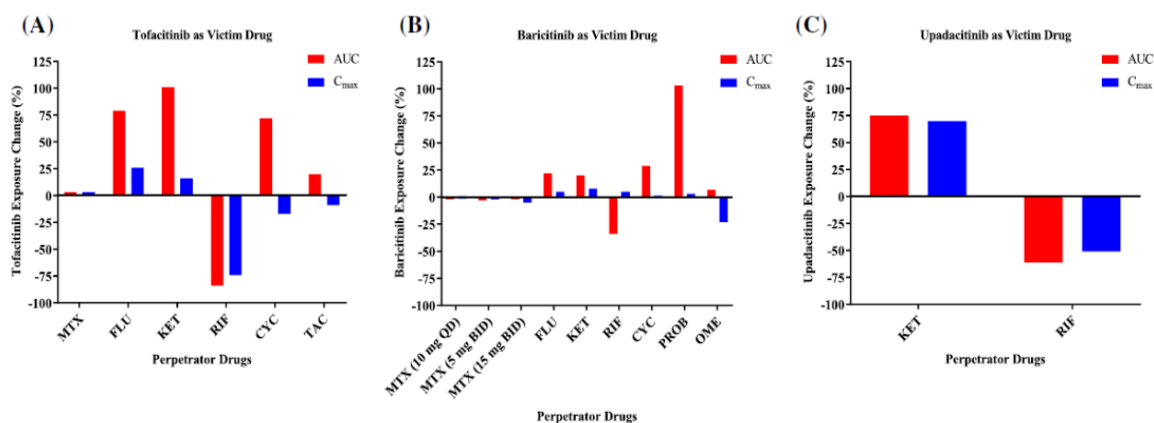
フィルゴチニブ (ジセレカ®)

【併用注意なし】

フィルゴチニブは主にカルボキシシルエステラーゼ (CES) 2 (例数/曝露期間) % (例数) 及び CES1 により代謝される。

(表 7 : JAK 阻害剤の併用について (各薬剤添付文書より))

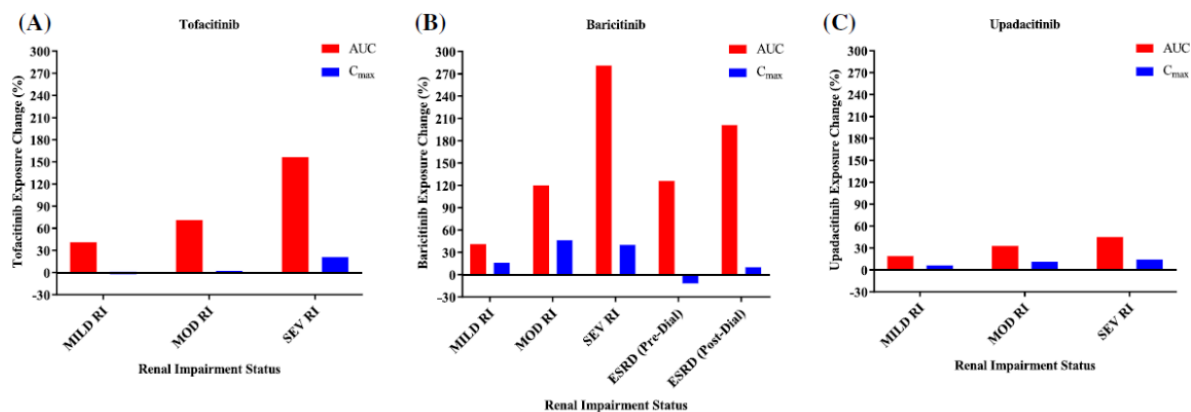
併用薬についてはトファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブに関する報告があり²⁴⁾、トファシチニブとウパダシチニブは CYP3A4 に代謝されるため、CYP3A4 関連の薬剤を投与すると曝露量に変化がある。バリシチニブに関しては、尿細管からの排泄に関わる OAT3 を強く阻害するプロベネシドのみ併用注意の記載があり、AUC が 2 倍になるため 2 mg への減量が必要である。併用する薬剤によって、JAK 阻害薬の曝露量に影響があるため、これらを考慮した薬剤選択が必要である (図 10)。



CYC cyclosporine, FLU fuconazole, KET ketoconazole, MTX methotrexate, OME omeprazole, PROB probenecid, RIF rifampin, TAC tacrolimus

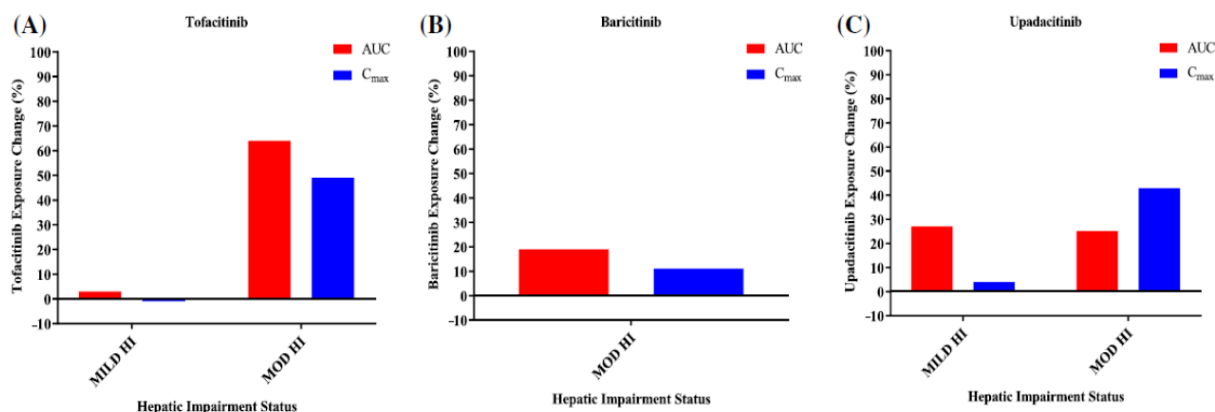
(図 10 : 薬物相互作用²⁴⁾)

腎機能の観点からは図 11 に示すように、腎機能障害の程度による各 JAK 阻害薬の曝露量の違いである。腎排泄の薬剤はトファシチニブとバリシチニブとフィルゴチニブの 3 剤で、いずれも腎機能の程度により用量調整が必要である。トファシチニブは中等度の腎障害で 5 mg へ、バリシチニブもフィルゴチニブは中等度の腎障害では 5 mg・100 mg への減量が必要である。バリシチニブをみると例えば、GFR30 未満の高度腎機能障害のグラフでは 2mg の内服でも 270% であり 5.4mg 同程度の量となる。ここで重要なことは、JAK 阻害剤を服薬することにより、腎機能が悪くなるのではなく曝露量に影響が出るということを念頭に置く必要がある。逆に薬物動態を利用し、患者の薬剤負担を少なくすることも可能である可能性がある。



(図 11 : 腎機能障害別における JAK 阻害剤の暴露量の変化²⁴⁾)

肝機能の観点からは図 12 に示すように、肝機能異常が存在する場合の 3 剤の AUC/C_{max} の変化であるが、バリシチニブは肝機能異常があってもほとんどが代謝されないため 10–20%程度しか AUC の変化がなく用量調節の必要はない。一方、トファシチニブは肝機能異常があれば 60–70%、AUC/C_{max} が増加するので、5mg への減量が必要となる。ウパダシチニブに関しては腎肝ともに用量調節の必要はないが、重度の腎・肝障害では AUC や C_{max} が 1.5 倍になるため、CYP3A4 と関わる薬剤と併用する際は注意が必要である。



(図 12 : 肝機能障害別における JAK 阻害剤の暴露量の変化²⁴⁾)

6. まとめ

現時点では、JAK 阻害剤間に有効性・安全性に関しては比較的多様な報告があり明確な差異を見出すことは出来ない。薬理・相互作用・代謝/排泄を理解し個々の患者にあった薬剤を選択することが重要である。

文献

- 1) Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A, Balint PV, Bertheussen H, Boehncke WH, Burmester GR, Canete JD, Damjanov NS, Kragstrup TW, Kvien TK, Landewé RBM, Lories RJU, Marzo-Ortega H, Poddubnyy D, Rodrigues Manica SA, Schett G, Veale DJ, Van den Bosch FE, van der Heijde D, Smolen JS. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-712.
- 2) Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache? *Drugs*. 2020 Aug;80(12):1183-1201.
- 3) Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. Erratum to: JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017 May;77(8):939.
- 4) O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66:311-28.
- 5) Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2003 Nov;3(11):900-11.
- 6) 森信暁雄. JAK 阻害薬の JAK 選択性の違いとその意義. *炎症と免疫* 2020;28:48-53.
- 7) Burmester GR, Bijlsma JJJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jul;13(7):443-448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28615732.
- 8) Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):953-962.
- 9) Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- 10) Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2014 Jun 26;57(12):5023-38.
- 11) Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, Hegen M, Martin DA, Katkade V, Menon S, Telliez JB. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019 Nov 15;7(6):e00537.
- 12) Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, Camp HS, Padley RJ, George JS, Hyland D, Rosebraugh M, Wishart N, Olson L, Long AJ. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018 Aug 28;2:23.
- 13) Hamaguchi H, Amano Y, Moritomo A, Shirakami S, Nakajima Y, Nakai K, Nomura N, Ito M, Higashi Y, Inoue T. Discovery and structural characterization of peficitinib (ASP015K) as a novel and potent JAK inhibitor. *Bioorg Med Chem*. 2018 Oct 1;26(18):4971-4983.

- 14) Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache? *Drugs*. 2020 Aug;80(12):1183-1201. doi: 10.1007/s40265-020-01349-1.
- 15) Tanaka Y, Okumura H, Kim S, Dorey J, Wojciechowski P, Choraży J, Kato D, Schultz NM. Comparative Efficacy and Safety of Peficitinib Versus Tofacitinib and Baricitinib for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun;8(2):729-750.
- 16) van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA; ORAL Scan Investigators. 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 Mar;65(3):559-70.
- 17) Takeuchi T, Yamanaka H, Yamaoka K, Arai S, Toyozumi S, DeMasi R, Fukuma Y, Hirose T, Sugiyama N, Zwillich SH, Tanaka Y. Efficacy and safety of tofacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis by background methotrexate dose: A post hoc analysis of clinical trial data. *Mod Rheumatol*. 2019 Sep;29(5):756-766.
- 18) Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2020 Oct;79(8):785-796.
- 19) Sung YK, Lee YH. Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2021 Nov;80(9):889-898.
- 20) Lee YH, Song GG. Relative remission rates of Janus kinase inhibitors in comparison with adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2022 Feb 10. Epub ahead of print.
- 21) Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):e407-e414.
- 22) Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated With Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):69-76.
- 23) Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):865-875.
- 24) Veeravalli V, Dash RP, Thomas JA, Babu RJ, Madgula LMV, Srinivas NR. Critical Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential of Tofacitinib, Baricitinib and Upadacitinib, the Three Approved Janus Kinase Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Drug Saf*. 2020 Aug;43(8):711-725.