

RAにおけるJAK阻害剤使用状況

(博多リウマチセミナー世話人アンケート)

長嶺リウマチ・整形外科クリニック

長嶺 隆二

(2025年 第24回博多リウマチセミナー)

2013年にトファシチニブが発売されて以降、現在5つのJAK阻害剤が使用可能となっている。しかし、JAK阻害剤の使用に適した患者像や使い分けなどは確立されていない。今回、博多リウマチセミナー世話人合計8名にアンケートを実施、JAK阻害剤の使用状況を調査した。なお、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2がそれぞれ関与するサイトカイン等の情報、およびJAK阻害剤が生物学的製剤より効果的であると報告された2つの文献に関しては世話人間で共有した¹⁻⁴⁾。

1. JAK阻害剤の種類とターゲットの相違 リウマチ情報センターより⁵⁾

ゼルヤンツ (トファシチニブ)	JAK1, JAK2, JAK3 のすべてを阻害
オルミエント (バリシチニブ)	JAK1 と JAK2 を特に強く抑える
スマイラフ (ペフィシチニブ)	JAK1、JAK2、JAK3, TYK2 すべてを阻害
リンヴォック (ウパダシチニブ)	JAK1 選択的阻害薬だが JAK2 も阻害
ジセレカ (フィルゴチニブ)	JAK1 選択的阻害薬

2. JAK阻害剤使用状況

現在治療中のRA患者症例総数	4892例
現在の生物学的製剤使用症例数	1458例 (患者総数の29.8%)
現在のJAK阻害剤使用症例数	284例 (患者総数の5.8%)

JAK阻害5剤の使用症例数の状況

ウパダシチニブ 109例, バリシチニブ 94例, フィルゴチニブ 56例, トファシチニブ 21例,
ペフィシチニブ 4例

投与症例数 男性 37例, 女性 247例

平均年齢 69.0歳

JAK阻害剤開始時の状況

生物学的製剤からスイッチした症例数	168例
他のJAK阻害剤からスイッチした症例数	57例
生物学的製剤ナীবにて使用症例数	86例
JAK阻害剤ナীবにて使用症例数	185例

JAK阻害剤投与直前に使用されていた生物学的製剤の内容

トシリズマブ 49例, エタネルセプト 32例, ゴリムマブ 27例, アバタセプト 20例,
サルリマブ 9例, インフリキシマブ 8例, アダリムマブ 8例, オゾラリズマブ 8例
セルトリズマブペゴル 3例

3. JAK 阻害剤が適していると考えられる患者像

3-1 2024 年 関節リウマチ診療ガイドラインにおける注釈に関して⁶⁾

短期的治療では TNF 阻害剤と JAK 阻害剤の有用性はほぼ同等だが、長期安全性、医療経済の観点から bDMARD を優先する。JAK 阻害剤使用時には、悪性腫瘍、心血管イベント、血栓イベントのリスク因子を考慮する

本注釈を重要視しますか？

とても重要視する：1名

重要視する：5名

あまり重要視しない：2名

重要ではない：0名

長期安全性に関してどう思われますか？

長期的にも安全と考える：2名

長期的には不安である：3名

市販後調査の結果を待つ：3名

医療経済に関してどう思われますか？

JAK 阻害剤は薬価が高い：8名

JAK 阻害剤も生物学的製剤もあまり変わらない：0名

悪性腫瘍発生の可能性に関してどう思われますか？

JAK 阻害剤でも生物学的製剤と変わらない：3名

JAK 阻害剤は高いと考える：2名

現時点では、わからない：3名

心血管イベントの可能性に関してどう思われますか？

JAK 阻害剤でも生物学的製剤と変わらない：3名

JAK 阻害剤は高いと考える：2名

現時点では、わからない：3名

血栓イベントの可能性に関してどう思われますか？

JAK 阻害剤でも生物学的製剤と変わらない：2名

JAK 阻害剤は可能性が高いと考える：3名

現時点では、わからない：3名

帯状疱疹の可能性に関してどう思われますか？

JAK 阻害剤でも生物学的製剤と変わらない：0名、

JAK 阻害剤は高いと考える：8名

現時点では、わからない：0名

悪性腫瘍、心血管イベント、血栓イベントのリスクを患者さんに説明をし、同意を得てますか？

全て説明し同意を得ている：4名

一部説明し同意を得ている：4名

説明していない：0名

3-2 JAK 阻害剤の有効性・作用機序から考えた場合、ご自身の RWE(real world evidence), 実臨床の観点から考えらえる患者像

RA 治療時、どのサイトカインをターゲットに考えますか？

TNF を主に抑える：0 名

IL-6 を主に抑える：0 名

multiple に抑える：8 名

JAK 阻害剤使用時、下記のどの項目を重要視しますか？（重複回答）

治療抵抗性：8 名，RA 活動性 6 名，

腎機能低下：6 名，肝機能低下：4 名，

年齢：2 名，生物学的製剤使用数：2 名，MTX 使用：1 名，

性別：0 名，罹病期間：0 名，ステロイド使用：0 名，ナイーブ：0 名，

患者満足度に関してどう思われますか？

生物学的製剤と変わらない：4 名

JAK 阻害剤が生物学的製剤より満足度が高い：4 名

JAK 阻害剤が生物学的製剤より満足度が低い：0 名

現時点ではわからない：0 名

満足度が高い、低い理由についての追記記載

満足度が高い：内服で効果がある点、確実性が高い、比較的早い効果発現

満足度が低い：薬剤費が高価であるある点

痛みに関し better である、特に抗 IL-6 製剤で鎮痛が得られなかった症例に有効

コンプライアンスが良く満足度も高い

侵襲がなく、手技や管理が面倒ではない

除痛への効果に関してどう思われますか？

生物学的製剤と変わらない：2 名

JAK 阻害剤が生物学的製剤より効果が高い：6 名

JAK 阻害剤が生物学的製剤より効果が低い：0 名

現時点ではわからない：0 名

内服薬の利点に関してどう思われますか？

内服薬の利点が多い：8 名

生物学的製剤の注射製剤の利点が多い：0 名

内服薬も注射製剤もあまり変わらない：0 名

具体的にどのような患者さんに JAK 阻害剤を使用しますか？

D2TRA、バイオ治療抵抗性症例、生物学的製剤無効例・効果減弱例、MTX 治療抵抗性症例

間質性肺炎・肝障害・腎障害などの合併症がない症例、注射を拒む患者、

罹病期間が比較的短い、異常時に電話連絡をとる習慣がある症例、

注射よりも内服薬を希望される症例、月 1 回通院の症例、経済的に負担が少ない症例

JAK 阻害剤投与中におこった有害事象について記載ください

帯状疱疹：45 名（投与症例の 15.8%）

その他の有害事象

B 型肝炎再燃 2 例，憩室炎 1 例，脳梗塞 1 例，リンパ球減少 1 例，陰部ヘルペス 1 例

鼻腔ヘルペス 1 例，乳腺炎 1 例

細菌性肺炎 1 例，D ダイマー上昇，脳梗塞，脳出血，肝障害，胆管炎，肺炎，間質性肺炎，胃癌，上行大動脈瘤・大動脈弁閉鎖不全症

JAK 阻害剤効果不十分または効果減弱の際の，次に考えられる変更薬剤名を教えてください

1，他の JAK 阻害剤

2，再び，生物学的製剤（特に，トシリズマブ週 1 回投与，サリルマブ投与）

患者さんの都合とそれまでの治療経過による

4. JAK 阻害剤間での使い分けについて

JAK 阻害剤選択に関して重要視する項目に関して

どの JAK を阻害すべきだと考えますか？（重複回答）

JAK1：6 名

JAK2：4 名

バランス良く：3 名

JAK3：0 名，TYK2：0 名，

どのように JAK 阻害剤を使い分けされておられますか？（重複回答）

市場に出た順番に：5 名，

効果が高い薬剤：5 名，

安全性が高い薬剤：3 名，

阻害したい JAK をターゲットとする薬剤：1 名

エビデンスがある薬剤：1 名

5. 各 JAK 阻害剤の有効性・安全性・経済性について

良い順に記載，1 位 5 点，2 位 4 点，3 位 3 点，4 位 2 点，5 位 1 点を加算して評価

評価の記載がない場合は，加算はなく評価を行った

各世話人の意見であり，各薬剤の評価が的確にできていない可能性があります

全体的に見て，5 種類の JAK 阻害剤の有効性を良い順に選択してください

6 名の結果

1 位 ウパダシチニブ 33 点

2 位 バリシチニブ 24 点

3 位 フィルゴチニブ 17 点

4 位 トファシチニブ 12 点

5 位 ペフィシチニブ 9 点

全て同等である，または，結論がでていない 2 名

全体的に見て、5種類の JAK 阻害剤の安全性を良い順に選択してください

5名の結果

1位	フィルゴチニブ	28点
2位	バリシチニブ	19点
3位	ウパダシチニブ	15点
4位	トファシチニブ	11点
5位	ペフィシチニブ	7点

全て同等である、または、結論がでていない 3名

全体的に見て、5種類の JAK 阻害剤の経済性を良い順に選択してください

3名の結果

1位	ウパダシチニブ	12点
2位	バリシチニブ	11点
3位	フィルゴチニブ	8点
4位	ペフィシチニブ	4点
4位	トファシチニブ	4点

全て同等である、または、結論がでていない 5名

6. アンケート結果のまとめ

今回、アンケートを行うにあたり、RCT(ランダム比較試験)とRWE(real world evidence)の両面から見た質問を作成した。RCTを主に作成された日本リウマチ学会の2024年関節リウマチ診療ガイドラインにおける注釈を参考にした質問と、世話人一人ひとりの実臨床におけるRWEに基づく質問である。RTCとRWEの両面から検討を行う事により、よりの確な評価が行えたと考えている。

関節リウマチ4892症例において、生物学的製剤使用症例数1458例(患者総数の29.8%)に対して、JAK阻害剤は284例(患者総数の5.8%)であり、まだまだ、JAK阻害剤の使用率が低い実態が明らかとなった。その理由として、2024年日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドラインにおける注釈に示されている通り、長期安全性・悪性腫瘍発生の可能性⁷⁻⁹⁾・心血管イベントや血栓イベント⁷⁻¹²⁾・感染症、特に帯状疱疹の懸念があげられる¹³⁻¹⁵⁾。特に帯状疱疹に関しては8名全員がJAK阻害剤で可能性が高いと回答しており、嚴重な注意および対策が必要である。文献的にも日本人で特に帯状疱疹が多い事が報告されている¹⁴⁾。また、JAK阻害剤使用時には、関節リウマチの活動性の高さ・治療抵抗性が考慮され、腎機能および肝機能の評価が重要であるとの結果となった。現在、使用している生物学的製剤の効果減弱が起こった場合、JAK阻害剤への移行が進んでいくものと考えられる。患者満足度および除痛効果に関しては、JAK阻害剤が生物学的製剤より劣っているとの回答はなく、同等もしくはJAK阻害剤がより効果的であるとの結果となった^{3),4),15-17)}。さらに8名全員が内服薬の利点が多いと回答しており、今後のJAK阻害剤への期待の大きさが鮮明となる結果となった。ターゲットとするJAKとしては、JAK1およびJAK2が主となり、その結果として、5剤の有用性の評価では、ウパダシチニブとバリシチニブが上位となり、これまでの報告の結果を裏付ける結果となった。

7. 生物学的製剤との使い分けに関して

JAK阻害剤の長期安全性が保証されておらず、多くの症例で生物学的製剤からJAK阻害剤へ移行するとは考えにくい。特に全身状態が悪い症例においてはアバタセプトやエタネルセプトが適応となり、妊娠希望者では

セルトリズマブペゴルやエタネルセプトなどが必要となる¹⁸⁾。また、JAK 阻害剤の効果が減弱した場合、生物学的製剤、特に IL-6 阻害剤へのスイッチが必要となる。

8. JAK 阻害剤が適している患者像とは

JAK-STAT 経路において、サイトカインごとに、異なる JAK のペアがシグナル伝達を行う (図 1)¹⁶⁾。したがって、JAK 阻害剤は複数の JAK を抑える事がより効果的となる。関節リウマチの場合、IL-6 が関与する経路である、JAK1 と JAK2 を同時に抑える事で、最大限の有効性を発揮する。

一方で JAK1 と JAK2 を同時に抑えすぎると、心血管系の副作用やウイルス感染の可能性が大きくなる。JAK1 および JAK2 は心血管の形成に関与していることが報告されており、JAK1, JAK2 を抑えすぎると心血管イベントの発生する可能性が高くなる。また、図 2 に示す如く、JAK2 と JAK1 を抑えると IFN γ を介した抗ウイルスに対する自然免疫が阻害される¹⁹⁾。特に日本人では帯状疱疹に注意が必要となる。

したがって、安全性を考慮すると JAK1 のみの阻害剤を考慮すべきであり、JAK1, JAK2 阻害剤使用の場合には、経済性も考慮して、投与量の減量や投与のスペーシングを考慮すべきである。

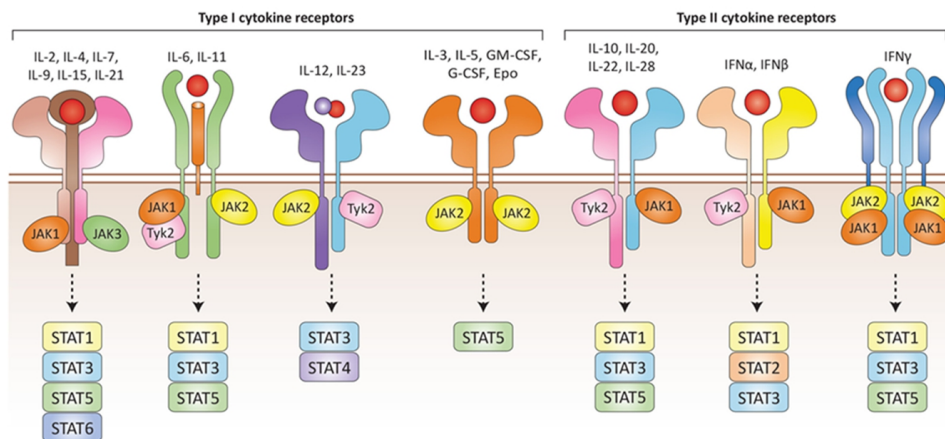


図 1 サイトカインごとに、異なる JAK のペアがシグナル伝達を行う¹⁶⁾

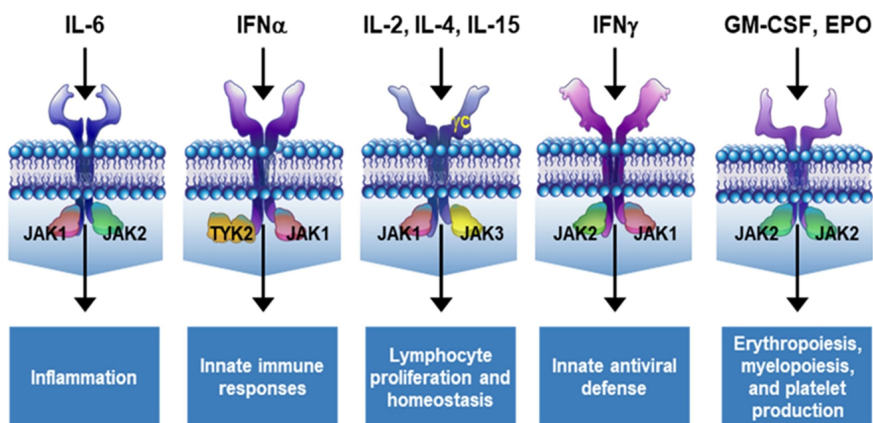


図 2 JAK1, JAK2 阻害により抗ウイルスに対する自然免疫も影響を受ける¹⁹⁾

文献

- 1) 前山 彰. JAK 阻害剤の使い分け 第 22 回博多リウマチセミナー
<http://www.hakatarata.net/images/no22/22-7.pdf>
- 2) O'Shea JJ, et al. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases.
Nat Rev Rheumatol. 2013;9(3):173-82.
- 3) Asai S, et al. Comparison of the effects of baricitinib and tocilizumab on disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score matching analysis. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3143-3151.
- 4) Fleischmann R, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial.
Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1788-1800.
- 5) JAK 阻害剤の種類. リウマチ情報センター <https://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rheuma/dtherapy/jak/>
- 6) 日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂 診断と治療社
- 7) Russell M, et al. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications.
Ann Rheum Dis. 2023;82(8):1059-1067
- 8) Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis.
N Engl J Med. 2022;386(4):316-326.
- 9) Clarke B, et al. The safety of JAK-1 inhibitors. Rheumatology (Oxford). 2021;60(Suppl 2):ii24-ii30.
- 10) Kotyla PJ, et al. Clinical Aspects of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in the Cardiovascular System in Patients with Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2020;21(19):7390.
- 11) Mori S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis: case presentation and literature review. Clin Rheumatol. 2021;40(11):4457-4471.
- 12) Rajasimhan S, et al. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Older Patients: A Focus on the Thromboembolic Risk.
Drugs Aging. 2020;37(8):551-558.
- 13) Ouranos K, et al. Cumulative incidence and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis treated with janus kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024;19(7):e0306548.
- 14) Angelini J, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. Biomolecules. 2020;10(7):1002.
- 15) Toth L, et al. Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1246.
- 16) Bonelli, M, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story.
Ann Rheum Dis. 2024;83(2):139-160.
- 17) Kielbowski K, et al. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Immunomodulatory Properties and Clinical Efficacy.
Int J Mol Sci. 2024;25(15):8327.
- 18) 長嶺隆二. 生物学的製剤 7 剤の使い分け 第 15 回博多リウマチセミナー
<http://www.hakatarata.net/images/no15/15-8.pdf>
- 19) Traves PG, et al. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. Ann Rheum Dis. 2021;80(7):865-875.