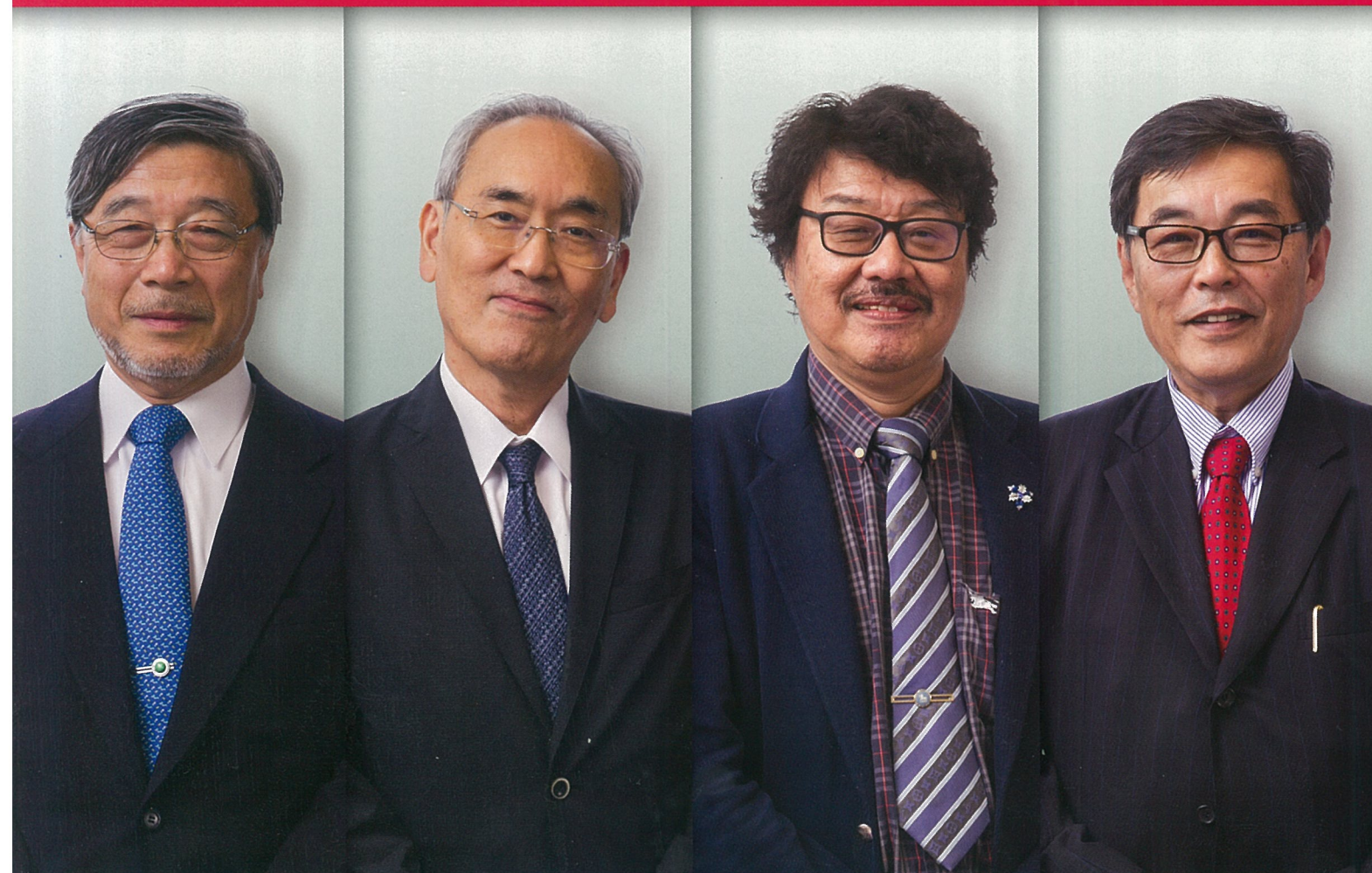


# 実臨床における トファシチニブの現状と今後の展望

関節リウマチ(RA)治療薬として初のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤トファシチニブの臨床応用から4年が経過し、海外のガイドラインのRA治療アルゴリズムも改訂され、その位置づけが変化している。その一方で、臨床現場におけるJAK阻害剤の有効性及び安全性の評価については議論が続いている。本座談会では、RA診療で多くの経験を有し第一線でご活躍の先生方にお集まりいただき、ご経験を踏まえてRA治療におけるトファシチニブの位置づけや適正な使用法、今後の展望について議論いただいた。



**司会 佐川 昭** 先生  
医療法人社団  
佐川昭リウマチクリニック 院長

**織部 元廣** 先生  
医療法人向有会  
織部リウマチ科内科クリニック 院長

**松野 博明** 先生  
医療法人社団松緑会  
松野リウマチ整形外科 院長

**松原 司** 先生  
松原メイフラワー病院 院長

(五十音順)

## はじめに

**佐川** 本日は、RA診療で多くの経験を有し第一線で活躍の先生方にお集まりいただき、処方経験を踏まえてRA治療におけるトファシチニブの位置づけと実臨床における有効性及び安全性、適正使用のための注意点や今後の展望について議論していきたいと思えます。

## EULARリコメンデーションにおけるトファシチニブの位置づけと適正な使用法

**佐川** 2016年にEULARリコメンデーションが改訂され<sup>1)</sup>、Phase IではRAと確定診断後、禁忌がなければMTXで投与開始し、ステロイドを短期間併用することが推奨されました(図1)。効果不十分であればPhase IIに進み、予後不良因子を有する場合、生物学的製剤の追加投与が推奨されますが、今回の改訂によりJAK阻害剤も新たな選択肢として追加されました。さらに効果不十分の場合には、Phase IIIに移行し、他の生物学的製剤又はJAK阻害剤へ切り替えます。すなわち、MTX効果不十分例に対する治療としてJAK阻害剤を選択する可能性が出てきたという点が、今回の特筆すべき変更点だと思います。

実際に、MTX効果不十分例に対するトファシチニブの有用性を検討した結果について、松原先生から説明をお願いします。

**松原** MTX効果不十分例を対象とした国際共同第Ⅲ相ORAL Scan試験<sup>2)</sup>では、主要評価項目である6ヵ月時のACR20改善率は、トファシチニブ5mg1日2回+MTX群で51.5%と、プラセボ+MTX群の25.3%と比べ有意な改善が得られました( $p < 0.001$ 、二項正規近似)。HAQ-DIに関しても、トファシチニブ5mg1日2回+MTX群では投与1ヵ月時においてプラセボ+MTX群に比べ有意な改善がみられ( $p < 0.01$ 、反復測定混合効果モデル)、MTX効果不十分例に対する有用性が日本人を含む国際共同試験において確認されています。

同じくMTX効果不十分例に対する第Ⅲ相ORAL Standard試験<sup>3)</sup>では、トファシチニブ群、プラセボ群の他に、参照群としてアダリムマブ群が設置されました。主要評価項目である6ヵ月時のACR20改善率は、トファシチニブ5mg1日2回+MTX群とアダリムマブ40mg隔週+MTX群で数値的に同様(それぞれ51.5%、47.2%)であり、プラセボ+MTX群(28.3%)と比べ有意な改善が認められています(図2)。

**松野** EULARリコメンデーションでは、生物学的製剤又はtsDMARD(JAK阻害剤)はcsDMARDと併用すべきであるが、csDMARDを併用できない患者さんでは、IL-6阻害剤又はtsDMARDが好ましいとされています。こうしたことから、例えば副作用等何らかの理由により十分量のMTXの投与が

困難になった場合、MTXを減量した上でトファシチニブを追加投与するといった使用法を考慮してもよいのではないかと考えています。実際、私自身はMTX効果不十分例に対してトファシチニブを追加投与した際、速やかに効果が得られた症例に対しては、投与開始後2週あるいは4週時点でMTXを減量することもあります。

**織部** 私も、トファシチニブ投与開始時には、併用するMTXを減量して使用することが多いです。患者さんの体重や腎機能、年齢等を考慮して、可能な症例にはMTX用量を漸減することを検討します。

**松原** なお、トファシチニブ単剤療法について検討した試験もあり、MTX非併用下での有効性も証明されています<sup>4)</sup>。実臨床の場では、トファシチニブとMTXの併用によりコントロール良好な場合には、MTXを漸減していくのがより現実的な投与方法かもしれませんね。

**佐川** 我々臨床医は、患者さんを画一的にはとらえずに、一人ひとりの特徴や病態を考慮して治療にあたる必要があります。

## トファシチニブ投与時の患者さんへのインフォームドコンセント

**佐川** それでは、実際にトファシチニブを投与開始するにあたり、患者さんへの説明をどのようにされていますか。

**織部** 当院では、トファシチニブを投与する患者さんに対し、①従来の抗リウマチ薬やMTX、生物学的製剤を投与してもなお、コントロール不良な場合の治療薬の1つとして選択していること<sup>5)</sup>、②薬剤費負担について<sup>6)</sup>、③带状疱疹をはじめとする感染症やコレステロール増加等の副作用に関する懸念<sup>7) 8)</sup>、④悪性腫瘍に関しては発現の増加が一時懸念されたが、現在までの実地調査において経時的な増加はみられていないこと<sup>9)</sup>、⑤一方で、悪性腫瘍の検診は受診していただくよう説明し<sup>10)</sup>、患者さんの同意を得た上で治療を開始しています。また、生物学的製剤と同様に、インフルエンザワクチンは可能な限り接種し、65歳以上の高齢の方には肺炎球菌ワクチンの接種を積極的に考慮します<sup>11)</sup>。悪性腫瘍に関しては、近隣の施設と連携し、1~2週間程度の「悪性疾患スクリーニング入院」を実施しています。

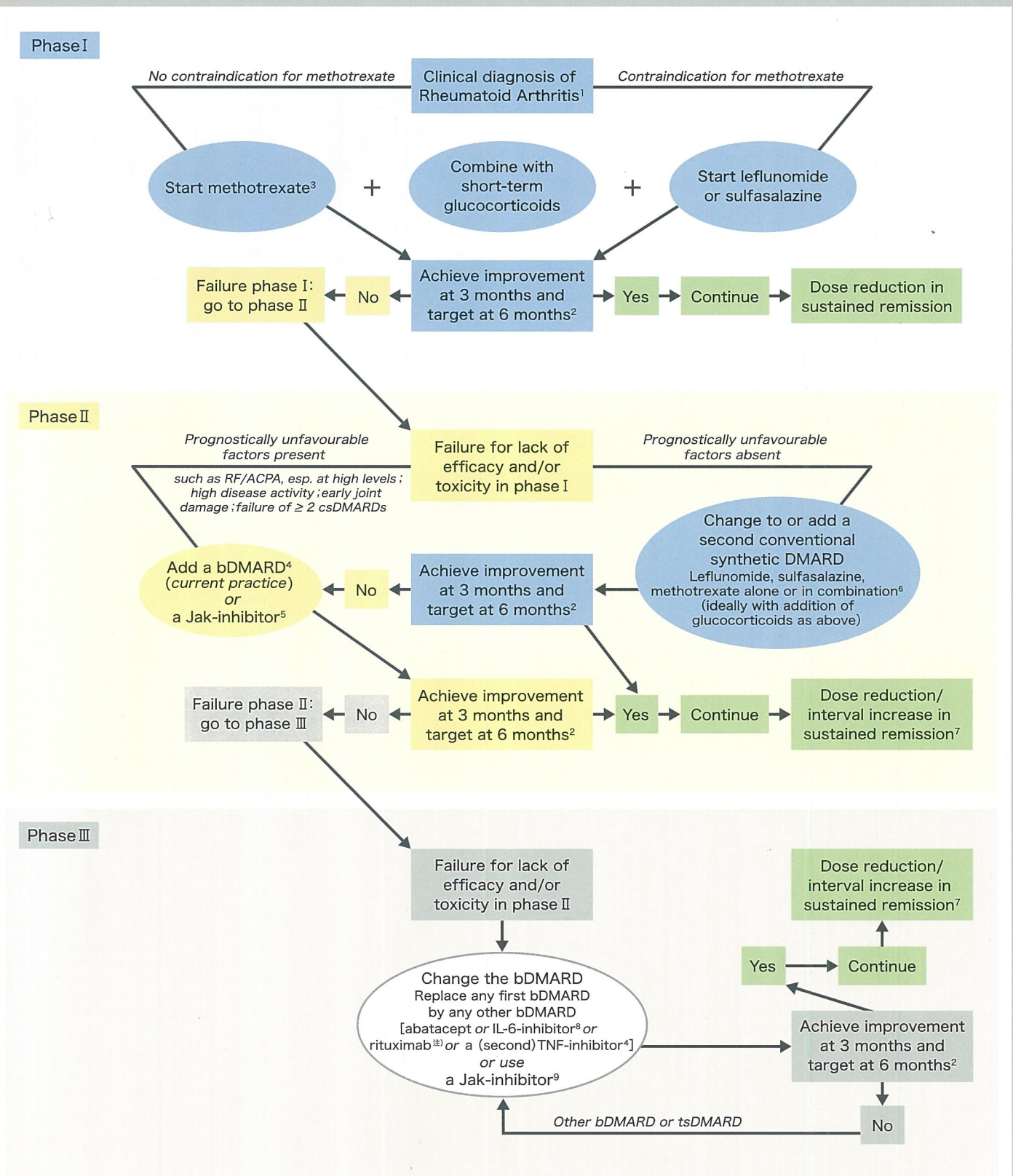
**佐川** たしかに、発売当初は様々な懸念があり、患者さんに対してどのように説明し、同意を得るか苦慮された先生方もいらっしゃると思います。織部先生のように施設で独自の同意書を作成し説明されているのはすばらしいですね。特に、悪性腫瘍に関しては、検診の受診を推奨することが非常に重要だと思います。「悪性疾患スクリーニング入院」に関しては、どのような内容で実施されているのですか。

**織部** 腹部・胸部CT検査、胃・大腸内視鏡検査、婦人科検診

### 本邦におけるRAに対するMTXの承認用法・用量

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

図1 2016年EULARリコメンデーションに基づく治療アルゴリズム



<sup>1</sup>2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis. <sup>2</sup>The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if no sufficient improvement is seen after 3 months. <sup>3</sup>"Methotrexate should be part of the first treatment strategy"; while combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs. <sup>4</sup>TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6-inhibitors, or rituximab<sup>2b</sup>; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages. <sup>5</sup>Current practice would be to start with a bDMARD (in combination with MTX or another csDMARD) because of the long-term experience compared with tsDMARDs (Jak-inhibitors). <sup>6</sup>The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine<sup>2b</sup>. <sup>7</sup>Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD. <sup>8</sup>Efficacy and safety of bDMARDs after Jak-inhibitor failure is unknown; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. <sup>9</sup>Efficacy and safety of a Jak-inhibitor after insufficient response to a previous Jak-inhibitor is unknown.

といった内容で、リハビリテーションも兼ねて1~2週間程度入院していただいています。

**松原** 当院では、現状ではMTX効果不十分例を対象に、生物学的製剤あるいは経口薬としてトファシチニブという選択肢があることを紹介しています。導入時には、生物学的製剤同様2泊3日で入院していただき、悪性腫瘍に関しては胸部CT検査、胸部心電図検査、腹部超音波検査、胃・大腸内視鏡検査等のスクリーニングを実施します。現時点において、悪性腫瘍の発現率は生物学的製剤とそれほど大きな差はないことが報告されていますが<sup>12) 13)</sup>、一方で帯状疱疹に関しては高い発現率が報告されていますので<sup>7)</sup>、インフォームド Consent の中でも特に注意を促すようにしています。

**織部** トファシチニブ投与中のモニタリングはどうされていますか。

**松原** 当院では、生物学的製剤同様、トファシチニブ投与例に対しては約半年、1年、2年後といった間隔で評価入院を実施し、その際に悪性腫瘍のスクリーニングを含め、一通りの検査を

実施しています。生物学的製剤投与例では、この評価入院を通して早期に悪性腫瘍を発見できたケースもあります。

**織部** 導入時だけでなく、治療中のモニタリングも非常に重要ということですね。

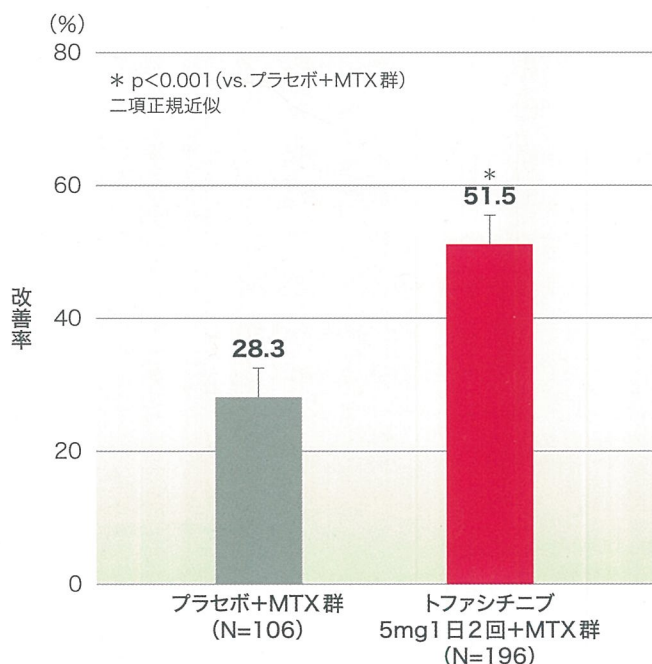
## 本邦におけるトファシチニブの安全性データ

**佐川** ここからは、本邦におけるトファシチニブの安全性データについて議論していきたいと思います。まずは、織部先生から帯状疱疹のデータに関して解説をお願いします。

**織部** 臨床試験で対象となった日本人RA患者556例における、投与期間別の帯状疱疹の累積発現率(/100人・年)は8.0~9.2の範囲であり(図3A)<sup>14) 15)</sup>、公表されている生物学的製剤の発現率よりも高く、またアジア人、とりわけ日本人や韓国人で多くの発現が報告されていることから<sup>7)</sup>、JAK阻害剤の特性の

図2 MTX効果不十分例に対するトファシチニブの有効性(第Ⅲ相ORAL Standard試験)

### ■ 6か月時のACR20改善率(主要評価項目/海外データ)



**対 象** : MTXで効果不十分なRA患者717例  
**方 法** : トファシチニブ5mg、10mg、プラセボ→トファシチニブ5mg、プラセボ→トファシチニブ10mg、アダリムマブの5群に無作為に割り付け、MTX併用下で12か月間投与した。トファシチニブ5mg、10mgは1日2回経口投与し、アダリムマブは隔週、皮下投与した。プラセボ群のNon-responderは3か月時に盲検下でトファシチニブ5mg 1日2回又は10mg 1日2回に切り替え、6か月時にはプラセボ群の全ての患者をトファシチニブ5mg 1日2回又は10mg 1日2回に切り替えた。

**主要評価項目** : 6か月時のACR20改善率、3か月時のHAQ-DIのベースラインからの変化量、6か月時のDAS28-4 (ESR) < 2.6達成率  
**副次評価項目** : 6か月時以外のACR20改善率等  
**安 全 性** : 投与開始から3か月時まで、トファシチニブ+MTX群全体で405例中119例(29.4%)、プラセボ+MTX群で108例中19例(17.6%)、アダリムマブ+MTX群で204例中54例(26.5%)に因果関係を否定できない有害事象が認められた。主な有害事象は、トファシチニブ+MTX群全体では、上気道感染8例(2.0%)、頭痛8例(2.0%)、上腹部痛6例(1.5%)等であり、プラセボ+MTX群では、消化不良1例(0.9%)、扁桃炎1例(0.9%)、頭痛1例(0.9%)等であった。また、アダリムマブ+MTX群では、頭痛4例(2.0%)、上気道感染3例(1.5%)、発疹3例(1.5%)等であった。重篤な有害事象は、トファシチニブ+MTX群全体で9例、アダリムマブ+MTX群で4例に認められた。有害事象による中止は、トファシチニブ+MTX群全体で20例、プラセボ+MTX群2例、アダリムマブ+MTX群8例であった。本試験において、2例の死亡(トファシチニブ5mg 1日2回+MTX群1例、アダリムマブ+MTX群1例)が報告された。

トファシチニブ10mg 1日2回+MTX群の結果は承認外であるため図示していない。  
また、アダリムマブ40mg隔週+MTX群の結果は参照群のため図示していない。

#### 解析計画:

プラセボ投与が行われた2つの割り付け群(プラセボ→トファシチニブ5mg 1日2回群、プラセボ→トファシチニブ10mg 1日2回群)を併合してプラセボ群としてトファシチニブ5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群との有効性の比較を実施した。

● 6か月時のACR20改善率及び6か月時のDAS28-4 (ESR) < 2.6達成率: 正規近似  
全ての群において3か月時にNon-responderと判定された被験者は、3か月時以降は非改善又は非達成とした。

● HAQ-DIのベースラインからの変化量: 反復測定混合効果モデル

ベースライン値、来院時、投与群、来院時と投与群の交互作用、地域(米国、欧州/カナダ、中南米、アジア/その他)を固定効果、被験者を混合効果とした。

複数の主要評価項目についてトファシチニブ2用量群とプラセボ群との対比較における検定の多重性を調整するため、ゲートキーピング法又はステップダウン法に基づく逐次的な検定手順を用いた。各対比較の検定の有意水準はすべて両側5%とし、当該評価項目のトファシチニブ10mg 1日2回群においては、一段上位の評価項目のトファシチニブ10mg 1日2回群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とし、当該評価項目のトファシチニブ5mg 1日2回群においては、同一評価項目のトファシチニブ10mg 1日2回群及び一段上位の評価項目の本剤5mg群が統計学的に有意であった場合に限り対比較を実施する手順とした。検定手順は、ACR20改善率→HAQ-DIのベースラインからの変化量→DAS28-4 (ESR) < 2.6達成率とした。

1つであると考えています。带状疱疹発現例120例、138件における転帰は、回復が129件(93.5%)、未回復が9件(6.5%)で、多くの場合、早期対応により重症化を未然に防ぐことが可能です<sup>14) 15)</sup>。また、発現例への対応は、投与継続49件(35.5%)、一時休薬72件(52.2%)、投与中止17件(12.3%)でした<sup>14) 15)</sup>。全例市販後調査において投与期間別にみた带状疱疹の発現率(/100人・年)も7.05~7.57の範囲であり、これまでのところ発現時期に特定の傾向はみられていません<sup>9)</sup>。

**佐川** 带状疱疹は早期発見・早期治療が重要ですので、患者

さんに初期症状を説明し、皮膚に異常を感じたらすぐに連絡していただけるよう指導することが大切ですね。

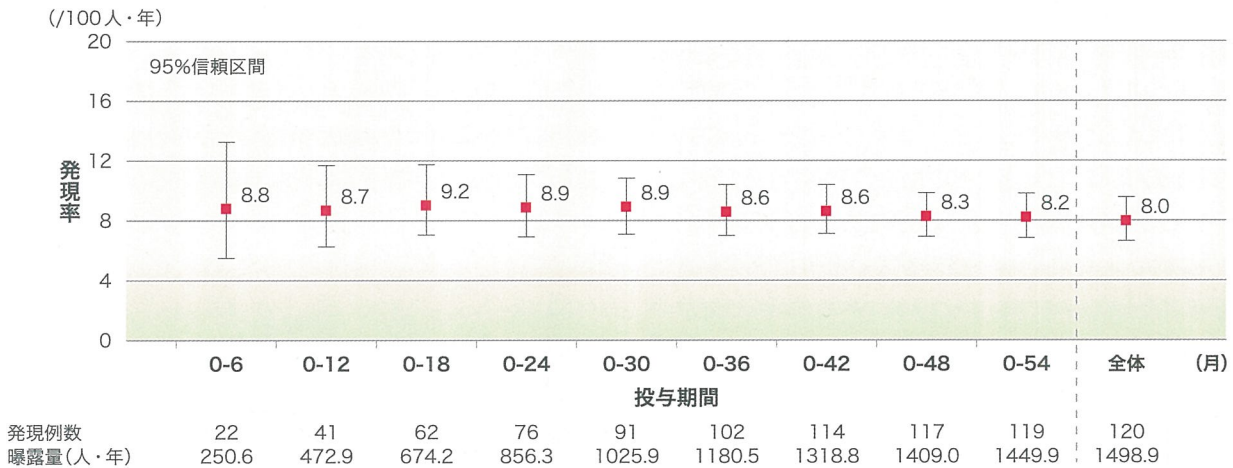
**松原** また、発現例の解析から、带状疱疹の既往例のほうがリスクが高いことが示されています<sup>14) 15)</sup>。問診時に既往歴を確認するとともに、既往がある患者さんにはハイリスクであることのインフォームドコンセントも取得しておく必要性を感じています。

**佐川** 次に、悪性腫瘍に関して、松原先生より解説をお願いします。

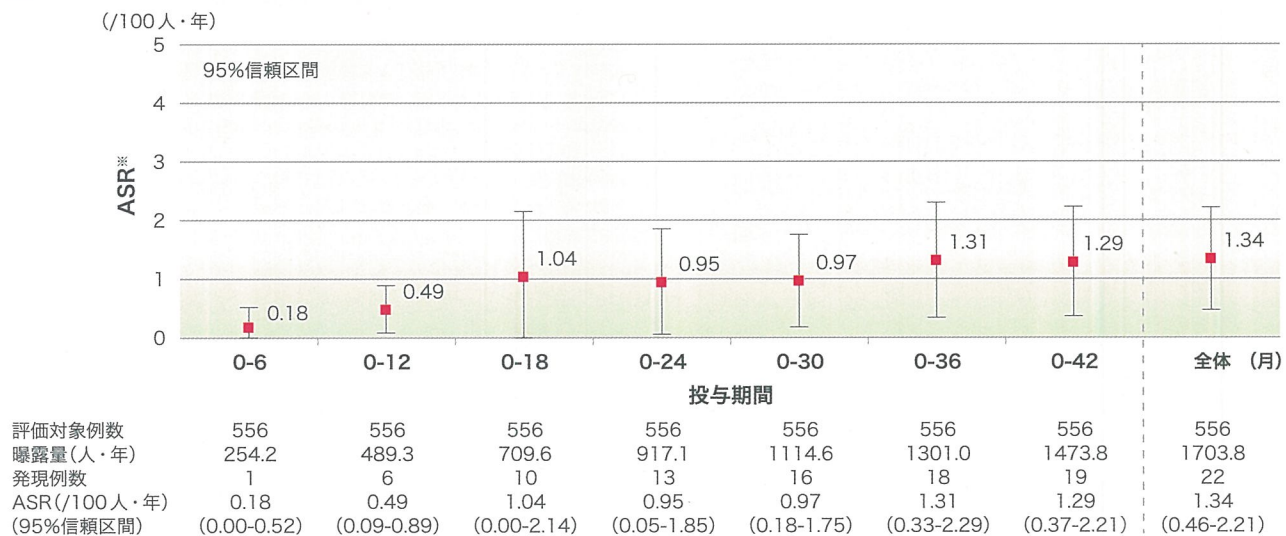
**松原** 同じく臨床試験で対象となった日本人RA患者556例

**図3** 日本人RA患者におけるトファシチニブ投与期間別の有害事象発現率(累積)

**A** 带状疱疹<sup>a) b)</sup>



**B** 悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)<sup>c) d)</sup>



※ ASR : age- and sex-standardized rate(年齢性別調整発現率)

データカットオフ: 2014年4月

**対 象:** トファシチニブの第II相試験(1039試験、1040試験)、第III相試験(1044試験)、及び長期投与試験(1041試験)で対象となった日本人RA患者556例  
**方 法:** 1039試験、1040試験では、トファシチニブ1、3、5、10、15mg1日2回を単剤(1040試験)又はMTX併用下(1039試験)で3ヵ月間(15mg1日2回は1040試験のみ)、1044試験ではトファシチニブ5mg1日2回又は10mg1日2回をMTX併用下で24ヵ月間、1041試験ではトファシチニブ5mg1日2回又は10mg1日2回を投与し、带状疱疹及び悪性腫瘍の発現率を検討した(データカットオフ:2014年4月)。

a) 社内資料: 日本人関節リウマチ患者におけるトファシチニブの带状疱疹リスクの検討(データカットオフ: 2014年4月) [L20150423001]

b) 第59回日本リウマチ学会 山岡 邦宏 先生発表 W15-4 日本リウマチ学会 2015

c) 社内資料: トファシチニブ投与日本人関節リウマチ患者の悪性腫瘍発現頻度の検討(2016年JCR発表) [L20160506002]

d) 第60回日本リウマチ学会 田中 良哉 先生発表 W56-4 日本リウマチ学会 2016

**本邦で承認された用法・用量** 通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

併用薬のMTXは各地域の規制で定められた用法・用量によるもので、本邦での承認用法・用量とは異なります。

**本邦におけるMTXの承認用法・用量(関節リウマチ)** 通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

における悪性腫瘍の累積の標準化発現率は、全体で1.34/100人・年でした(図3B)<sup>16)17)</sup>。全例市販後調査において投与期間別にみた発現率(/100人・年)も1.05~1.22の範囲であり<sup>9)</sup>、これまでのところ経時的なリスクの増加はみられていませんが、最終的な評価は全例市販後調査の完了を待つ必要があると思います。

## おわりに —トファシチニブのメリットと今後の展望—

**佐川** 最後に、トファシチニブのメリットと今後の展望についてお話しいただけますか。

**松野** 当院での処方経験から、トファシチニブの特徴の1つとして、生物学的製剤無効例に対しても効果が期待できる点が挙げられると思います。また、経口薬であることから、比較的受診日の融通が利く点も患者さんにとってはメリットだと思います。今後の適正な使用方法については、前述のMTX減量を含め、我々臨床医が考えていかなければならない課題であると思います。

**松原** 私も、本剤のメリットとして経口薬という点は大きいと思います。患者さんが痛みを伴わずに投与できる点は、コンプライアンス遵守にもつながると思います。他にも、効果発現の早さも本剤の特徴の1つではないでしょうか。

今後の位置づけについては、現状においてはMTXがRA治療のアンカードラッグであることに間違いはありませんので、基本的にはMTX使用の可否により生物学的製剤あるいはJAK阻害剤が決定されると思います。MTX不耐・不耐容例に対しては、これまでIL-6阻害剤が選択されることが多かったですが、EULARリコメンデーションにあるとおり、今後JAK阻害剤も同様に使用していくことになれば、適正な使用方法について検討していくことが非常に重要だと思います。将来的には、RA治療における選択肢として、JAK阻害剤が重要な位置を占めていくのではないかと考えています。

**織部** 現状においては、JAK阻害剤を生物学的製剤の多剤無効例に対する切り札と位置づけている先生方も多いと思いますが、将来的にはEULARリコメンデーションの改訂内容のとおり、もっと早期の段階での選択肢となりうるポテンシャル

を有する薬剤だと思います。また、トファシチニブの減量の可否に関する新たなエビデンスにも期待しています。

**松野** たしかに、今回のEULARリコメンデーション改訂において、目標達成後に寛解が維持されている場合には、薬剤の減量もしくは投与間隔延長を考慮できる点が記載されたことから、トファシチニブについても減量及び投与間隔延長の可否について明確にしていくことは非常に重要だと思います。JAK阻害剤の正しい使用方法について、今後臨床の場で検証・工夫していくことが、トファシチニブをはじめとするJAK阻害剤を育てていく上で重要であると考えています。

**佐川** 本日は、トファシチニブの使用経験も豊富で、RA診療において第一線で活躍の先生方にお集まりいただき、実臨床における本剤の有効性及び安全性、適正使用のための注意点、患者さんへのインフォームドコンセント等、多岐にわたりご討議いただきました。今後、RA患者さんにトファシチニブを適正に使用していただくために、本座談会が役立つことを期待して終わりたいと思います。本日はありがとうございました。

## 文献

- 1) Smolen, J. S. et al.: Ann Rheum Dis 76(6):960, 2017 [L20170309001]
- 2) van der Heijde, D. et al.: Arthritis Rheum 65(3):559, 2013 [L20130314182]
- 3) van Vollenhoven, R. F. et al.: N Engl J Med 367(6):508, 2012 [L20120914072]
- 4) Fleischmann, R. et al.: N Engl J Med 367(6):495, 2012 [L20120914175]
- 5) ゼルヤンツ添付文書 第3版(2015年1月改訂)
- 6) 日本医薬品集フォーラム: 日本医薬品集 医療薬 2017年版 じほう: 1947, 2016 [L20170710056]
- 7) Winthrop, K. L. et al.: Arthritis Rheum 66(10):2675, 2014 [L20141014162]
- 8) ゼルヤンツ適正使用ガイド(2016年6月作成)
- 9) ファイザー株式会社: ゼルヤンツ適正使用情報 Vol. 9 (2017年5月作成)
- 10) 厚生労働省ホームページ: “市町村のがん検診の項目について”  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000059490.html>  
2018/2/14参照
- 11) 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(2014年6月29日改訂版)  
[http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_tofacitinib.html](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.html) 2018/2/14参照
- 12) 臨床試験における日本人の悪性腫瘍の検討(データカットオフ: 2013年4月)  
[L20140530005]
- 13) 15th Annual European Congress of Rheumatology: EULAR 2014, Tanaka, Y. et al. THU0148, 2014
- 14) ファイザー株式会社 社内資料: 日本人関節リウマチ患者におけるトファシチニブの帯状疱疹リスクの検討(データカットオフ: 2014年4月) [L20150423001]
- 15) 第59回日本リウマチ学会 山岡 邦宏 先生発表 W15-4 日本リウマチ学会 2015
- 16) ファイザー株式会社 社内資料: トファシチニブ投与日本人関節リウマチ患者の悪性腫瘍発現頻度の検討(2016年JCR発表) [L20160506002]
- 17) 第60回日本リウマチ学会 田中 良哉 先生発表 W56-4 日本リウマチ学会 2016

