

フィルゴチニブ

①フィルゴチニブを選ぶ私の基準

- ・帯状疱疹発症のリスクがJAK阻害薬のなかで比較的少ない
- ・メトトレキサート (MTX), 生物学的製剤で効果不十分, 不耐容の患者にも効果を示すことが認められている
- ・関節破壊抑制効果がある
- ・JAK阻害薬のなかでは費用対効果に優れている
- ・NK細胞数, リンパ球数に影響しにくい
- ・肝障害患者に使いやすい
- ・1日1回投与で飲み忘れが少なく, 患者の状態に応じて減量できるため扱いやすい

②私の基準の背景とその理由

フィルゴチニブは腎排泄性の薬剤であり, 肝障害を有する患者にはJAK阻害薬のなかでは選択しやすい薬剤と考えられる (ただしChild-Pugh分類Cの重度肝機能障害には副作用が出るリスクがあり, 投与を控える)。また1日1回の服薬であるため, 患者の飲み忘れは少なく, 保険上も患者の状態に応じて通常量の200mgを100mgに減量できるため高額な薬剤費が必要なJAK阻害薬のなかでは比較的使いやすい。ただし生物学的製剤, 他のJAK阻害薬やタクロリムス, ミゾリピンなどの免疫抑制剤とは併用できないため注意が必要である。臨床効果については他剤効果不十分, 不耐容の患者にも効果的で, 関節破壊抑制効果もある¹⁾²⁾。すなわち難治性の関節リウマチにはよい適応となる。また費用対効果についてもDAS28-CRPを1下げるにはJAK阻害薬のなかでは最も安価で優れている³⁾。安全性についても多くのJAK阻害薬でみられるNK細胞数の減少や, 一部のJAK阻害薬によ

るリンパ球数の減少がみられにくいことは魅力的である⁴⁾。何よりJAK阻害薬でしばしば問題となる帯状疱疹の発症が他のJAK阻害薬と比べて少ないことは大きな特色である⁵⁾。また, 重篤感染症の発症も他剤と比較して少ない⁵⁾。これゆえ, 感染が重篤化しやすく, 帯状疱疹の発症率が高まる高齢者には比較的導入しやすいJAK阻害薬と考えられる。

フィルゴチニブはサイトカインのなかでもJAK1, JAK2を介するインターフェロン(IFN)- γ を抑制する傾向が弱い⁶⁾。*In vitro*の研究によると, IFN- γ は破骨細胞分化因子であるreceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)の働きをその下流で抑えることにより破骨細胞形成を抑える⁷⁾。すなわち, IFN- γ をあまり抑えないフィルゴチニブは他のJAK阻害薬と比べて骨関節破壊に対してアドバンテージがあるように思われる。しかしその一方で, *in vivo*の研究では主にCD8陽性T細胞から産生されるIFN- γ がT細胞,

滑膜線維芽細胞, 単球・マクロファージを活性化し骨関節破壊を促進する働きがあることも証明されている⁸⁾⁹⁾。このように, IFN- γ は骨関節破壊に対して促進的に働く機序と抑制的に働く機序の二面性を有していることが明らかにされている。臨床的にJAK阻害薬はフィルゴチニブを含め骨関節破壊に対して抑制的に働くことから, 今後IFN- γ による骨関節破壊の作用機序はより深く掘り下げて研究されていくことが望まれる。

References

- 1) Combe B, et al. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 848-58.
- 2) Genovese MC, et al. JAMA. 2019; 322: 315-25.
- 3) 松野博明. 臨床リウマチ. 2022; 34: 268-74.
- 4) Winthrop KL. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 234-43.
- 5) Antonioli L, et al. Front Pharmacol. 2024; 15: 1494901.
- 6) Traves PG, et al. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 865-75.
- 7) Komagamine M, et al. Inflamm Regen. 2023; 43: 44.
- 8) Gao Y, et al. J Clin Invest. 2007; 117: 122-32.
- 9) Kato M. Immunol Med. 2020; 43: 72-8.

Answerer

松野 博明

松野リウマチ整形外科 院長