緒言

トファシチニブ（トファシチニブクエン酸塩または CP-690,550）は，ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーの選択的阻害薬である。本剤は，米国ではメトトレキサート（MTX）で効果不十分または不耐容となった中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）の成人患者に対する治療薬として，1 回 5 mg の 1 日 2 回（BID）投与（即放錠，2012 年 11 月 6 日承認）および 11 mg の 1 日 1 回投与（徐放錠，2016 年 2 月 23 日承認）で，それぞれ承認されている。欧州連合においても，MTX との併用で，1 種類以上の DMARD に効果不十分または不耐容となった中等度から重度までの活動性 RA の成人患者に対する治療薬として，1 回 5 mg の BID 投与（即放錠，2017 年 3 月 22 日承認）で承認された。日本においては，「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」の効能・効果で，1 回 5 mg の BID 投与で，2013 年 3 月 25 日にゼルヤンツ錠 5 mg（即放錠）として製造販売承認を取得している。

潰瘍性大腸炎（UC）は大腸の慢性炎症性疾患であり，遺伝的素因，上皮バリアの欠損，宿主免疫反応の調節不全および環境因子の複雑な相互作用によって誘発されると考えられている[1]。臨床的には結腸の粘膜潰瘍を特徴とし，血便や内視鏡的に活動性の粘膜病変を認め，血管透見像が消失する活動期と，血便や内視鏡的に活動性の粘膜病変が消失し，血管透見像が出現する寛解期を繰り返す[2]。本疾患はあらゆる年代においても発生するが，特に 20 代から 40 代の最も生産性の高い年齢層に多く発生しており，UC の罹患率は日本に限らず世界中で増加し続けている[3]。UC の主症状は出血性下痢，直腸出血，しぶり，便意切迫，腹痛，および粘液性便である。中等症から重症の活動期にある UC では，疲労，発熱，食欲不振，悪心，体重減少および脱水等の全身症状，貧血や低アルブミン血症による症状（呼吸困難や末梢浮腫など）を呈することもある[4,5]。UC による臨床的負担は，大腸に限定されるものではなく，数多くの腸管外症状を伴う。これらは広範囲の器官に及ぶことが報告されており，なかでも関節，皮膚，眼および肝胆管系の症状が多い[6]。UC の重篤な合併症の一つとして結腸直腸癌（CRC）がある。CRC のリスクは UC の罹患期間，範囲および重症度など複数の因子に依存する[7]。全 UC 患者における CRC の累積リスクの範囲は広く，発症 35 年後には 43%以下と推定されており[8]，一般的に，罹患部位が広範囲に及ぶ UC 患者の CRC のリスクは，発症後 10 年には年間 0.5%～1.0%上昇すると考えられる[7]。また，UC は，疾患自体の身体的負担に加え，患者の生活の質（QoL），社会的および精神的健康，日常機能に重大な悪影響を及ぼす。

UC 治療の主目的は，急性の活動期にある場合は速やかに寛解に導入し，ステロイドを長期使用することなく寛解を維持しながら，QoL を改善し，満足できる状態を維持することである[7]。さらに，UC 治療の次なる目標には，疾患および治療による合併症の最小化と手術の回避がある。治療法の選択においては疾患の活動性の重症度および範囲，過去の治療の効果ならびに患者の希望が考慮される。中等症から重症の UC に対する現行の薬物治療法にはステロイド，免疫抑制薬［アザチオプリン，6-メルカプトプリン，タクロリムスおよびシクロスポリン］，抗腫瘍壊死因子（TNF）薬［インフリキシマブ，アダリムマブおよびゴリムマブ］がある。ステロイドに治療抵抗性の中等症から重症の活動期にある UC 患者に対して寛解導入および寛解維持のいずれに対しても，推奨されている治療法は，生物学的製剤である 3 種の抗 TNF 薬［インフリキシマブ，アダリムマブおよびゴリムマブ］のみである。UC 患者の多くは複数の薬剤による治療を受けており，現在使用可能な治療に対し不耐性もしくは効果不十分な患者も多い。また，これらの現在使用可能な治療では，中等症から重症の活動期にある UC 患者において，寛解導入療法および寛

解維持療法の両方で有効性を有し，かつ安全性，投与の簡便性，QoL の観点から許容できる治療法は限られている。したがって，UC 患者の治療においては未だに医療上の必要性が非常に高く，特に既存治療で効果不十分であり，その他の治療の選択肢が限られている患者においては，新しい作用機序を有し，効果的で速やかに薬効を発揮する寛解導入療法およびその効果を持続し得る寛解維持療法が求められている。

トファシチニブは，JAK 阻害作用を有する経口低分子製剤であり，現在治療選択肢が限られている UC 患者に対して新たな治療選択肢となりうる。トファシチニブは，JAK ファミリーの強力な阻害薬であり，ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す[9]。トファシチニブは，キナーゼアッセイで JAK1，JAK2，JAK3 を阻害し，チロシンキナーゼ 2 も軽度に阻害する。JAK を介したシグナル伝達経路は，炎症性腸疾患における先天性および獲得免疫応答の中核であり，粘膜表面における抗ウィルス作用，抗菌作用を維持するために必要な，T 細胞の分化，B 細胞の発生，粘膜や抗体の生成に重要な役割を担っている[10]。したがって，トファシチニブは，炎症性腸疾患でみられる先天性および獲得免疫応答を調節し，消化管炎症の慢性的な悪循環を有効に断ち切る可能性がある[11]。UC 発症の中心的役割を担うと考えられる複数のサイトカインによるシグナル伝達経路において，JAK 阻害を介したトファシチニブの免疫調節作用は，UC を適応症とした開発を実施する強力な科学的根拠となる。

UC を対象としたトファシチニブの臨床開発プログラムでは，中等症から重症の活動期にある UC 患者の治療薬として，トファシチニブの有効性および安全性を評価した。本剤の有効性および安全性データに基づき，トファシチニブが UC 治療薬として有用であることが示されたことから，下記内容において製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を行うこととした。

申請品目：ゼルヤンツ®錠 5 mg

効能・効果：中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

用法・用量：導入療法では，通常，成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお，効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では，通常，成人にトファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，維持療法中に効果が減弱した患者では，1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また，過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では，1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

参考文献

1 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. Lancet 2016:1-15.

2 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994;107:3-11.

3 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142(1):46-54.

4 Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry Draft guidance. U.S. Department of Health and Human Services, August 2016.

5 Osterman MT, Lichtenstein GR. Chapter 116. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

6 Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2015;21(8):1982-92.

7 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.

8 Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:459-77.

9 Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 2008;26:127-32.

10 Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. Jak-Stat 2013;2(4):e25530.

11 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. N Engl J Med 2012;367(7):616-24.