TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1
1. 緒言 2

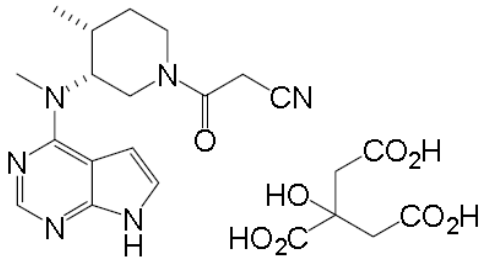
LIST OF FIGURES

Figure 1. トファシチニブクエン酸塩の化学構造式 2

1. 緒言

トファシチニブクエン酸塩（以後トファシチニブとする；研究コード：CP-690,550-10；商標名：ゼルヤンツ；化学名：(3*R*,4*R*)-4-methyl-3-(methyl-7*H*-pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-*β*-oxo-1-piperidinepropanenitrile, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate；Figure 1；分子量：504.5；遊離塩基分子量：312.4）はヤヌスキナーゼ（JAK）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。

Figure 1.　トファシチニブクエン酸塩の化学構造式



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（TyK）2も軽度に阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。トファシチニブはJAKファミリーの阻害に対するこのような選択性を基に，潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis，UC）において活性化されたサイトカインネットワークを調節し，その結果，潰瘍性大腸炎の症状および兆候を軽減することが期待される。

トファシチニブは国内外において関節リウマチおよび潰瘍性大腸炎の治療薬として開発されており，「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」を効能・効果として5および10 mg錠が承認申請され，5 mg錠が2013年3月に承認を取得した。その際，薬理，薬物動態および毒性の各非臨床試験に関する資料を提出している（RA承認時CTD 2.6項）。今回，「潰瘍性大腸炎」を効能・効果とする一部変更承認申請にあたり，ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT），チトクロムP450（CYP）2B6および有機カチオントランスポーターに関連した薬物相互作用に関する試験を追加した。

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease，IBD）において免疫反応に関わる細胞の機能は複数のサイトカインが制御しているといわれており，B細胞の成熟やTh2細胞への分化等の調整に関与しているIL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15およびIL-21（JAK1/JAK3），自然免疫，Th1細胞およびTh17細胞への分化ならびに炎症性サイトカインの産生を制御するIL-12およびIL-23（JAK2/TyK2）ならびにIBDで傷害されたバリア機能に関係するIL-13のシグナル伝達をトファシチニブは阻害すると考えられる（RA承認時CTD 2.6.2.2(1)項 in vitroおよびex vivo試験）。また，UC患者の粘膜ではSTAT1（シグナル伝達兼転写活性化因子1）の発現や活性化およびリン酸化STAT3の上昇がみられ，トファシチニブはこれらJAK/STAT経路を介するシグナル伝達を阻害することでその効果を発揮するものと考えられる。

今回予定している効能・効果および用法・用量（案）は添付文書（案）（CTD 1.8.1 項）に記載した。

TABLE OF CONTENTS

1. まとめ 3
2. 効力を裏付ける試験 3
2.1. In vitro 試験 3
2.2. In vivo 試験 3
3. 副次的薬理試験 4
4. 安全性薬理試験 4
5. 薬力学的薬物相互作用試験 4
6. 考察および結論 4

略号・用語の定義一覧

略号，用語	省略していない表現または定義
CD	Crohn's disease：クローン病
DSS	Dextran sulfate sodium：デキストラン硫酸ナトリウム
IBD	Inflammatory bowel disease：炎症性腸疾患
IFN	Interferon：インターフェロン
IL	Interleukin：インターロイキン
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
RA	Rheumatoid arthritis：関節リウマチ
STAT	Signal transducer and activator of transcription：シグナル伝達兼転写活性化因子
Th	Helper T：ヘルパーT
TNBS	2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid：トリニトロベンゼンスルホン酸
TNF	Tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TyK	Tyrosine kinase：チロシンキナーゼ
UC	Ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎

1. まとめ

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease，IBD）は，消化管に慢性炎症を生じる原因不明の疾患であり，狭義には潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis，UC）とクローン病（Crohn's disease，CD）の2疾患が該当する[1]。IBDは消化管粘膜の免疫システムの活性化を特徴とし，消化管上皮のバリア機能が障害され,消化管組織が破壊される[2]。UCにおける炎症は主として結腸に生じる一方，CDでの炎症は消化管のどの部位でも生じうる[3,4]。IBDでの免疫反応に関わる細胞の機能は複数のサイトカインが制御しているといわれており，サイトカインの細胞内情報伝達経路にはヤヌスキナーゼ（JAK）が関与している。γ鎖サイトカイン受容体サブユニットを介してシグナル伝達を行うIL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15およびIL-21はJAK1とJAK3が会合する受容体を介してシグナル伝達を行い，B細胞の成熟やTh2細胞への分化等の調整に関与している[5]。トファシチニブはJAK2とTyK2が会合する受容体を介したIL-12およびIL-23のシグナル伝達も軽度に阻害し，自然免疫，Th1細胞およびTh17細胞への分化ならびに炎症性サイトカインの産生を制御すると考えられる[6]。IL-13はJAK1またはJAK2およびTyK2を介してシグナル伝達を行い，IBDで傷害されたバリア機能に関係する重要なサイトカインである[2]。このように，JAKが関わるシグナル伝達はIBDの病態における自然免疫および獲得免疫において重要であり，T細胞の分化，B細胞の成熟ならびに粘膜表面でのウイルスおよび細菌防御に必要な粘膜や抗体の産生に重要な働きをする[7]。このことから，トファシチニブはIBDでみられる適応反応および免疫反応を調節し，結果として，消化管炎症の慢性化防御に効果的に働くものと考えられる[8]。

本薬は臨床試験で UC に対する治療効果がみられていること，また，本薬と類似の作用機序を有する薬物はないことから，新しい作用機序を有し，経口投与可能な本薬は UC に対する新たな治療の選択肢となると考えられる。

2. 効力を裏付ける試験

2.1. In vitro 試験

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。（RA 承認時 CTD 2.6.2.2 項）また，キナーゼアッセイで JAK1，JAK2，JAK3 を阻害し，TyK2 も軽度に阻害する。細胞内では 2 分子の JAK が介在してシグナル伝達が行われるが，トファシチニブは JAK3 または JAK1 に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し，その機能的選択性は JAK2 に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1 および JAK3 の阻害により，免疫反応に関わる IL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15 および IL-21 を含む数種類の共通の γ 鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。また，より高用量では，JAK2 ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。トファシチニブは JAK2 と TyK2 が会合する受容体を介した IL-12 および IL-23 のシグナル伝達を軽度に阻害し，JAK1 または JAK2 および TyK2 を介した IL-13 のシグナル伝達も阻害すると考えられ，事実，トファシチニブは IL-12 刺激後の血液における IFNγ蛋白の産生を軽度に抑制した（RA 承認時 CTD 2.6.2.2 項）。

2.2. In vivo 試験

IBD の動物モデルにはデキストラン硫酸ナトリウム（dextran sulfate sodium，DSS）またはトリニトロベンゼンスルホン酸（2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS）投与による腸炎，IL-10 欠損（IL-10 knock out）マウス，$CD4^{+}CD45RB^{high}T$ 細胞移入による腸炎などがある[9]。多糖類の一種である DSS は大腸粘

膜の免疫細胞に貪食され，粘膜局所の免疫系の活性化により，ラットやマウスの大腸粘膜に傷害を惹起する[10,11,12]。DSS 誘発大腸炎は体重減少，軟便，血便，大腸粘膜のびらん形成などを生じることから，ヒトにおける UC と相似する病態モデルとして知られている[10]が，DSS モデルにトファシチニブを経口投与した予備検討試験では，トファシチニブ投与群の体重低下が溶媒投与群を上回り，トファシチニブの効果はみられなかった。このことは，トファシチニブがマウスの DSS 誘発大腸炎に効果を示さないという報告[13]と一致する。一方，TNBS 誘発腸炎は直腸内投与したエタノールが粘膜バリアを破壊し，TNBS がハプテンとしてタンパク質と結合してマクロファージや T 細胞が活性化されて IFNγの産生が亢進し，CD に類似した症状および病理組織学的変化を発現することから CD のモデルとして用いられている[14,15]。また，IL-10 ノックアウトマウスでは結腸に $CD4^+$ヘルパーT 細胞が出現し IFNγの産生が亢進することから，CD のモデルと考えられている[16]。T 細胞および B 細胞を欠損したマウスに $CD4^+CD45RB^{high}$T 細胞を養子移入して腸炎を発症させたモデルでも，炎症組織での IFNγおよび TNFαの産生が亢進し，$CD4^+$ヘルパーT 細胞が結腸粘膜固有層などにみられることから Th1/Th17 が優勢な病態を示す大腸炎であると考えられることから，このモデルは CD の病態モデルであると考えられる[17]。

3. 副次的薬理試験

記載事項なし

4. 安全性薬理試験

記載事項なし

5. 薬力学的薬物相互作用試験

記載事項なし

6. 考察および結論

IBD の病態メカニズムについては充分に解明されてはいないが，マウスおよびラットでの腸炎モデルはいくつか知られており，薬剤誘発性びらん性大腸炎モデル，遺伝子欠損による自然発生性の腸炎モデル，T 細胞の恒常性を破綻させることで腸炎を誘発させるモデルなどがある[17]。しかしながら，2.6.2.2.2 項に示したモデルの多くは CD のモデルと考えられ，UC のモデルと考えられるマウス DSS 誘発大腸炎ではトファシチニブの効果を示すことができなかった。

一方，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。また，キナーゼアッセイで JAK1，JAK2，JAK3 を阻害し，TyK2 も軽度に阻害する。IBD での免疫反応に関わる細胞の機能は複数のサイトカインが制御しているといわれており，B 細胞の成熟や Th2 細胞への分化等の調整に関与している IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 および IL-21（JAK1/JAK3），自然免疫，Th1 細胞および Th17 細胞への分化ならびに炎症性サイトカインの産生を制御する IL-12 および IL-23（JAK2/TyK2）ならびに IBD で傷害されたバリア機能に関係する IL-13 のシグナル伝達をトファシチニブは阻害すると考えられる。また，UC 患者の粘膜では STAT1（シグナル伝達兼転写

活性化因子 1）の発現や活性化およびリン酸化 STAT3 の上昇がみられ[3]，トファシチニブはこれら JAK/STAT 経路を介するシグナル伝達を阻害することでその効果を発揮するものと考えられる。このように，JAK が関わるシグナル伝達は IBD の病態における自然免疫および獲得免疫において重要であり，T 細胞の分化，B 細胞の成熟ならびに粘膜表面でのウイルスおよび細菌防御に必要な粘膜や抗体の産生に重要な働きをする。このことから，トファシチニブは IBD でみられる自然免疫および獲得免疫を調節し，結果として，消化管炎症の慢性化防御に効果的に働くものと考えられる[8]。

本薬と同一の効能･効果の承認を有する類薬には抗体医薬品であるインフリキシマブ, アダリムマブ, ゴリムマブがあるが，本薬と類似の作用機序を有する薬物はないことから，新しい作用機序を有し，経口投与可能な本薬は潰瘍性大腸炎に対する新たな治療の選択肢となると考えられる。

参考文献

[1] 矢島知治 炎症性腸疾患の疾患概念と疫学について．日本薬剤師会雑誌 2017;69(1):9-12

[2] Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. Gastroenterology 2005;129(2):550-64.

[3] Izzo R, Bevivino G, Monteleone G. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. Expert Opinion on Investigational Drugs 2016; 25(8):991-7.

[4] 飯室正樹，中村志郎 炎症性腸疾患の初期病変．医学のあゆみ 2016;258(10):1001-1007

[5] Hofmann SR, Ettinger R, Zhou YJ, et al. Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation and homeostasis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2(6):495-506.

[6] Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, et al. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. Immunol Rev 2004;202:96-105.

[7] Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. JAKSTAT 2013;2(4):e25530.

[8] 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.

[9] Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, et al. Experimental models of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995;109(4):1344-67.

[10] Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. Gastroenterology 1990;98(3):694-702.

[11] Singh VP, Patil CS, Jain NK, et al. Aggravation of inflammatory bowel disease by cyclooxygenase-2 inhibitors in rats. Pharmacology 2004;72(2):77-84.

[12] Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, et al. The transdifferentiation of bone-marrow-derived cells in colonic mucosal regeneration after dextran-sulfate-sodium-induced colitis in mice. Pharmacology 2007;80(4):193-199.

[13] De Vries L, van Leeuwen-Hilbers F, van Hamersveld P, et al. The efficacy of tofacitinib and a selective Janus kinase 1 inhibitor in dextran sulphate sodium colitis models. European Crohn's and Colitis Organisation, Poster presentations: Basic science 2016 P020.

[14] Morris GP, Beck PL, Herridge MS, et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. Gastroenterology 1989;96(3):795-803.

[15] Neurath M, Fuss I, Strober W. TNBS-colitis. Int Rev Immunol 2000;19(1):51-62.

[16] Rennick DM, Fort MM. Lessons from genetically engineered animal models. XII. IL-10-deficient (IL-10(-/-) mice and intestinal inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;278(6):G829-33.

[17] Ostanin DV, Bao J, Koboziev I, et al. T cell transfer model of chronic colitis: concepts, considerations, and tricks of the trade. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;296(2):G135-46.