2.2　緒言

関節リウマチ（RA）は，関節滑膜の破壊を特徴とする慢性，全身性の炎症性自己免疫疾患であり，不可逆的な骨破壊を引き起こし，疼痛のみならず，機能障害により日常生活の障害，そして生活の質の低下をもたらす［中島, 2009; O'Dell, 2004］。したがってRA治療の目標は，関節損傷の防止又は制御，機能喪失の予防，疼痛軽減による疾患進行の阻止と寛解（RA症状や兆候が消失した状態）の達成であり，それにより患者の生活の質を改善することにある。

RAの治療では, 古くは非ステロイド性抗炎症薬による疼痛コントロールと副腎皮質ステロイドによる炎症のコントロールを中心として，そこに抗リウマチ薬（DMARD）が組み合わされてきた。しかし，RAの骨びらんは，発症6カ月以内に出現することが多く，関節の破壊は最初の1年間の進行が最も顕著であることが明らかとなった。また，発症初期における従来の治療方法では，骨びらんへの作用が不十分であり，関節破壊を抑制することができないことも判明した［中島, 2009］。その後，メトトレキサート（MTX）のRAへの適応及び生物学的製剤の登場により，RAの治療は飛躍的に向上し，関節破壊の抑制効果も認められるようになった。治療目標は疼痛コントロールから臨床的寛解，構造的寛解，機能的寛解の導入・維持へと変化し，寛解が維持できた患者においては，治療薬の減量を考慮することが米国リウマチ学会，欧州リウマチ学会及び日本リウマチ学会のいずれのガイドラインでも推奨されている［Smolen et al, 2017; Singh et al, 2016; 日本リウマチ学会, 2014］。国内のRA治療においても, MTXの導入と週16 mgの使用が認められ，RA治療の第一選択薬として定着した。さらに腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤をはじめとした生物学的製剤の併用により，臨床的寛解・構造的寛解を治療目標としたTreat-to-Targetが治療戦略として実践されるようになった。MTXの用量調整をはじめ，使用される従来型のDMARD，生物学的製剤の種類や組み合わせ，用量や漸増方法に関しては，RAの重症度や予後予測因子，治療歴，併存疾患，併用薬剤及び治療目標などの患者の状況に基づき，医師と患者の協力により個々に決められている［日本リウマチ学会, 2014］。

しかし，これらの治療薬を組み合わせても，寛解を完全に達成できる患者は20%～25%程度に過ぎず，全ての患者において病態をコントロールできている状況とは言い難い［Zampeli et al, 2015］。また，生物学的製剤は，投与経路が皮下注射あるいは静脈内注射で患者への侵襲があること，治療に最初は反応していた患者でも，治療期間中に抗薬物抗体の生成などにより効果が消失する患者が認められることから，生物学的製剤に劣らない有効性を持ち，経口投与可能な抗リウマチ薬の開発が行われており, その一つがヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である［Alzabin et al, 2012］。2016年の欧州リウマチ学会にて抗リウマチ薬によるRA治療推奨が改訂され, MTXが十分に奏功しないかつ予後不良因子がある場合，JAK阻害剤は生物学的製剤とともにRA治療の選択肢の一つとして推奨されている［Smolen et al, 2017］。

ペフィシチニブはアステラス製薬株式会社が創製したJAK阻害剤であり，JAK1，JAK2，JAK3及びチロシンキナーゼ2のいずれのJAKファミリーにも阻害活性を有する。

ペフィシチニブの国内における臨床試験は 2009 年から開始され，健康成人を対象とした単回・反復投与試験［CL-HV03］，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］を実施後，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］を実施した。なお，第 3 相試験［CL-RAJ3］には韓国及び台湾も参加し，国際共同試験として実施した。また，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］を完了した患者を対象として，継続投与試験［CL-RAJ2］を日本，韓国及び台湾で実施中である。

これらの臨床試験結果から，ペフィシチニブの RA 治療に関する有効性及び安全性が確認されたと判断し，以下の内容で医薬品製造販売承認申請することとした。

- 効能・効果：既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 用法・用量：通常，成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお，患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

参考文献

Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNFα blockade is associated with the Th17 pathway. Ann Rheum Dis. 2012;71:1741-8.

中島敦夫．≪関節リウマチの治療薬の適応と禁忌，使い方≫抗リウマチ薬 (DMARDs)．内科．2009;103:655-9.

日本リウマチ学会．関節リウマチ診療ガイドライン 2014．メディカルレビュー社．2014.

O'Dell JR. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2004;350:2591-602.

Singh JA, Saag KG, Bridges Jr. SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Reumatology. 2016;68:1-26.

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76:960-77.

Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. Journal of Autoimmunity. 2015;65:1-18.