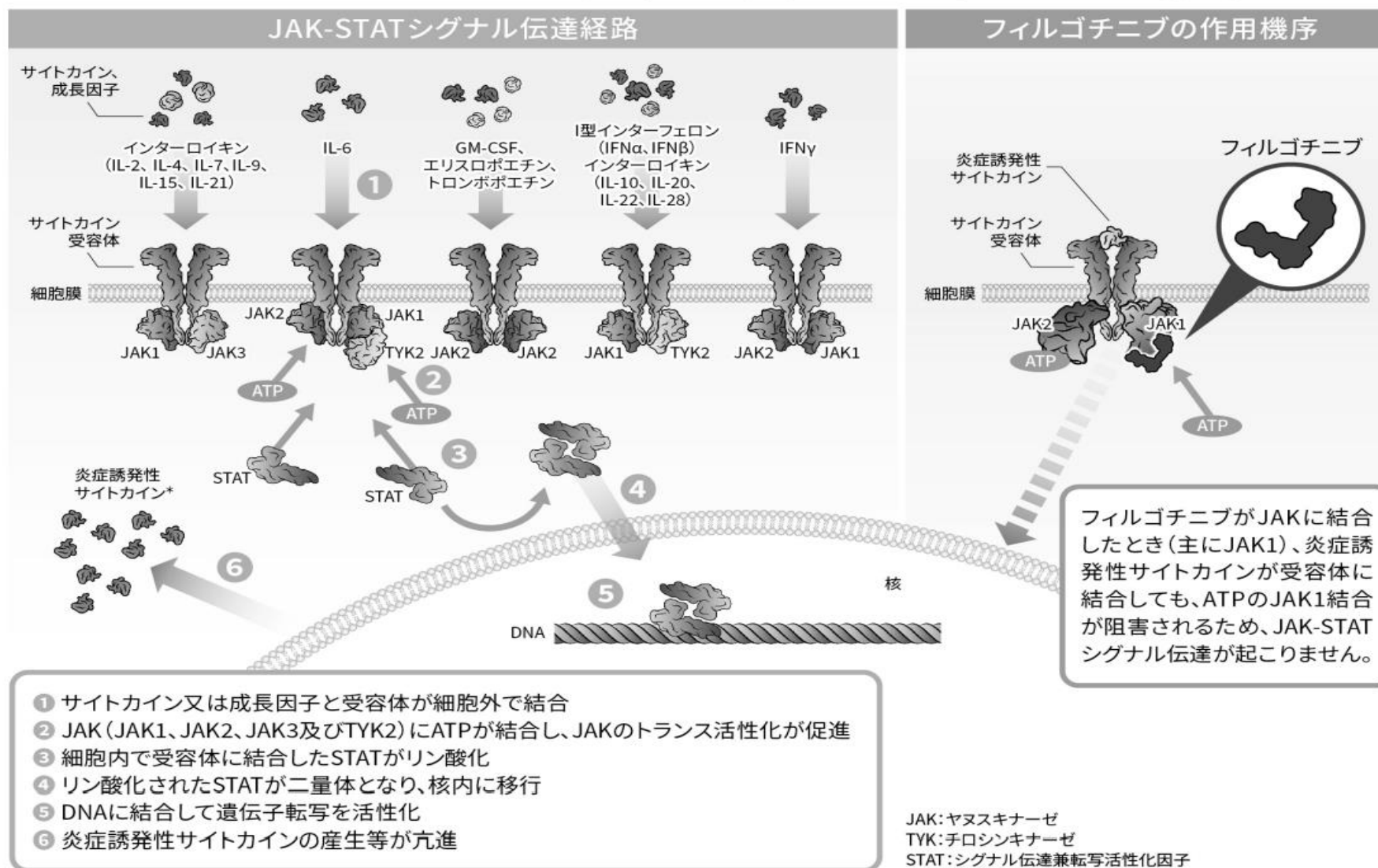


JAK(ヤヌスキナーゼ)阻害剤について

R4.7.24

井内薬局 実習生 近畿大学 山元綾華

作用機序について



- ① サイトカイン又は成長因子と受容体が細胞外で結合
- ② JAK (JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2) にATPが結合し、JAKのトランス活性化が促進
- ③ 細胞内で受容体に結合したSTATがリン酸化
- ④ リン酸化されたSTATが二量体となり、核内に移行
- ⑤ DNAに結合して遺伝子転写を活性化
- ⑥ 炎症誘発性サイトカインの産生等が亢進

フィルゴチニブがJAKに結合したとき(主にJAK1)、炎症誘発性サイトカインが受容体に結合しても、ATPのJAK1結合が阻害されるため、JAK-STATシグナル伝達が起こりません。

種類

製品名 (一般名)	ゼルヤンツ (トファシチニブ)	ジャカビ (ルキソチニブ)	オルミエント (バリシチニブ)	スマイラフ (ペフィシチニブ)	リンヴォック (ウパダシチニブ)	ジセレカ (フィルゴチニブ)	サイバインコ (アプロシチニブ)	コレクテム (デルゴシチニブ)
販売 開始年	2013	2014(5mg) 2017(10mg)	2017	2019	2020(7.5,15) 2021(30mg)	2020	2021	2020(0.5%) 2021(0.25%)
剤形	経口薬(錠剤)							外用薬 (軟膏)
用法	1日2回		1日1回					1日2回
効能効果	・関節リウマチ ・潰瘍性大腸炎	・骨髄線維症 ・真性多血症	・関節リウマチ ・アトピー性皮膚炎 ・SARS-CoV-2による肺炎 ・円形脱毛症	・関節リウマチ	・関節リウマチ ・関節性乾癬 ・強直性脊椎炎 ・アトピー性皮膚炎	・関節リウマチ ・潰瘍性大腸炎	・アトピー性皮膚炎	・アトピー性皮膚炎
半減期	2.4h	2.5~3.4h	6~7h	3.7~7.5h	8~14h	フィルゴチニブ: 6.56h GS829845(代謝物):18.7h	4.3~5.9h	資料なし

アトピー性皮膚炎、関節リウマチ

〈アトピー性皮膚炎〉

JAK-STAT シグナル伝達経路に関連するアトピー性皮膚炎の病態形成にかかわる主なサイトカイン³⁸

サイトカイン	活性化する JAK サブタイプ
痒痒誘発性 サイトカイン	IL-31 TSLP JAK1/JAK2
その他の主な アトピー性皮膚炎関連 サイトカイン	IL-4 JAK1/JAK3
	IL-5 JAK2
	IL-13 JAK1/JAK2/TYK2
	IL-22 JAK1/JAK2/TYK2

TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin

〈関節リウマチ〉

JAK-STAT シグナル伝達経路に関連する関節リウマチの病態形成にかかわる主なサイトカイン^{39, 40)}

サイトカイン	活性化する JAK サブタイプ
炎症性サイトカイン	IFN- γ JAK1/JAK2
	IL-6 JAK1/JAK2/TYK2
	1 型 IFN (IFN- α 、IFN- β) JAK1/TYK2
	GM-CSF JAK2

IFN: インターフェロン

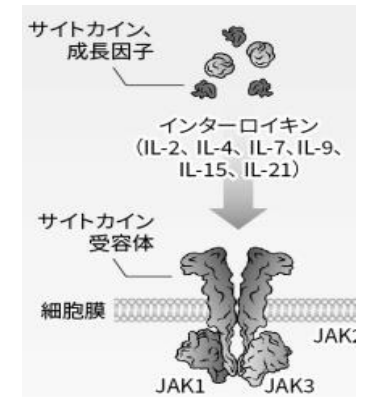
- アトピー性皮膚炎ではJAK1,2,3が、
関節リウマチでは、JAK1,2が活性化されている
→JAK活性化により様々な炎症性サイトカイン産生



JAK阻害剤とその他の治療薬との違い

その他

- DNA合成阻害によるリンパ球増殖抑制
- IL-4やIL-5の産生を抑制
- IL-4受容体に対する抗体を用いる



JAK阻害剤

- JAK-STATシグナル伝達経路を抑制することにより、様々な炎症性サイトカインの産生、リンパ球の増殖を抑制

JAK2を阻害する薬剤

製品名 (一般名)	ゼルヤンツ (トファシチニブ)	ジャカビ (ルキシチニブ)	オルミエント (パリシチニブ)	スマイラフ (ベフィシチニブ)	リンヴォック (ウパダシチニブ)	ジセラカ (フィルゴチニブ)	サイバインコ (アブロシチニブ)
作用機序	JAK1,3 <u>JAK2</u> (高用量)	<u>JAK1,2</u>	<u>JAK1,2</u>	<u>JAK1~3</u>	JAK1	JAK1	JAK1

- JAK2はエリスロポエチンやGM-CSFの産生に関与しているため、JAK2を阻害することにより副作用として赤血球やリンパ球の減少が認められる。
- ジャカビは赤血球産生抑制作用を利用して、真性多血症の治療に用いられる。



副作用

- 感染症
→ 帯状疱疹、肺炎、敗血症、結核など
- 好中球減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少
- 消化管穿孔(0.1%未満)



リンヴォック(ウパダシチニブ)

適応症：関節リウマチ、関節性乾癬、強直性脊椎炎、
アトピー性皮膚炎

- JAK1を強く阻害
- 粉砕できない
→ 噛まずに服用する必要がある



ジセレカ(フィルゴチニブ)

適応症：関節リウマチ、潰瘍性大腸炎

- ジセレカ(フィルゴチニブ)は、代謝されGS-829845となる。
- 血漿中では約90%がGS-829845として存在
- GS-829845もフィルゴチニブと同様にJAKを阻害する

コレクチム（テルゴシチニブ）

適応症：アトピー性皮膚炎

- コレクチムは、JAK1～3すべてに関与する。
- JAK阻害剤で唯一、妊婦にも用いることができる。
（有益性が上回る場合）

〈アトピー性皮膚炎〉

JAK-STAT シグナル伝達経路に関連するアトピー性皮膚炎の病態形成にかかわる主なサイトカイン^{39, 40)}

	サイトカイン	活性化する JAK サブタイプ
痒痒誘発性 サイトカイン	IL-31	JAK1/JAK2
	TSLP	
その他の主な アトピー性皮膚炎関連 サイトカイン	IL-4	JAK1/JAK3
	IL-5	JAK2
	IL-13	JAK1/JAK2/TYK2
	IL-22	

TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin



薬価

製品名 (一般名)	ゼルヤンツ (トファシチニ ブ)	ジャカビ (ルキソチニ ブ)	オルミエト (パリシチニ ブ)	スマイラフ (ベフィシチニ ブ)	リンヴォック (ウパダシチ ニブ)	ジセレカ (フィルゴチニ ブ)	サイバインコ (アプロシチ ニブ)	コレクテム (デルゴシチ ニブ)
剤形	経口薬(錠剤)							外用薬 (軟膏)
用法	1日2回		1日1回					1日2回
薬価(円)	2659.9 (5mg)	3768.9 (5mg)	2705.9 (2mg)	1616.2 (50mg)	2594.6 (7.5mg)	2519.9 (100mg)	2587.4 (50mg)	139.3/g (0.25%)

考察

メリット

- 様々な炎症性サイトカインの産生を1剤で抑制することができる。

デメリット

- 過剰な免疫反応を抑制することができるが、その副作用として感染症となるリスクがある。
- 薬価が高く手軽に用いることができない。

ご清聴ありがとうございました