

# Dual JAK and ROCK inhibition with CPL'116 in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial



*Maciej Wieczorek, Bartłomiej Kisiel, Dorota Włodarczyk, Piotr Leszczyński, Iryna V Kurylchuk, Ivan Vyshnyvetsky, Izabela Kierzkowska, Piotr Pankiewicz, Michał Kaza, Martyna Banach, Joanna Kogut*

膠原病・リウマチ内科Journal Club  
2025.07.29

# Rho・Rhoキナーゼ(ROCK)とは

## ○ Rho

小型GTP結合タンパク質(GTPase)の一種、RhoAのほかRac1, Cdc42を含めてRhoファミリーに属する細胞膜に局在し、細胞内外からのシグナルを細胞内に伝達し細胞形態の制御に関与

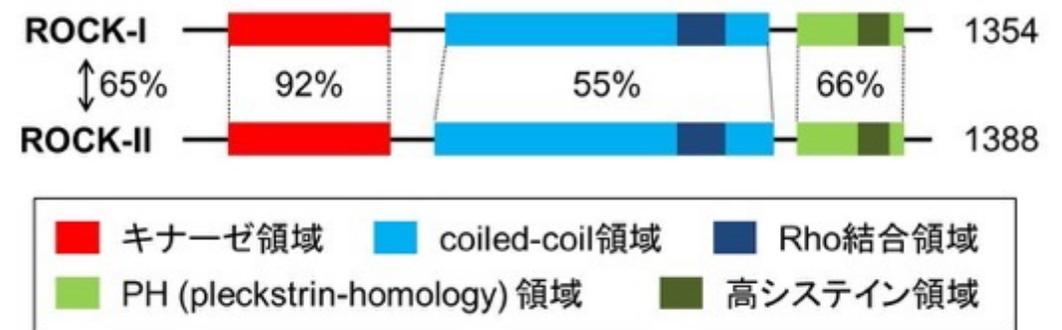
## ○ Rhoキナーゼ

(**ROCK** : Rho-associated coiled-coil containing protein kinase)

- ・ Rhoファミリータンパクの下流に位置するSer/Thrキナーゼ
- ・ アクチン細胞骨格の制御により収縮・遊走・増殖・接着・極性など様々な細胞の重要な生理機能に関与
- ・ 胎生期から成人まで多くの組織で幅広く発現

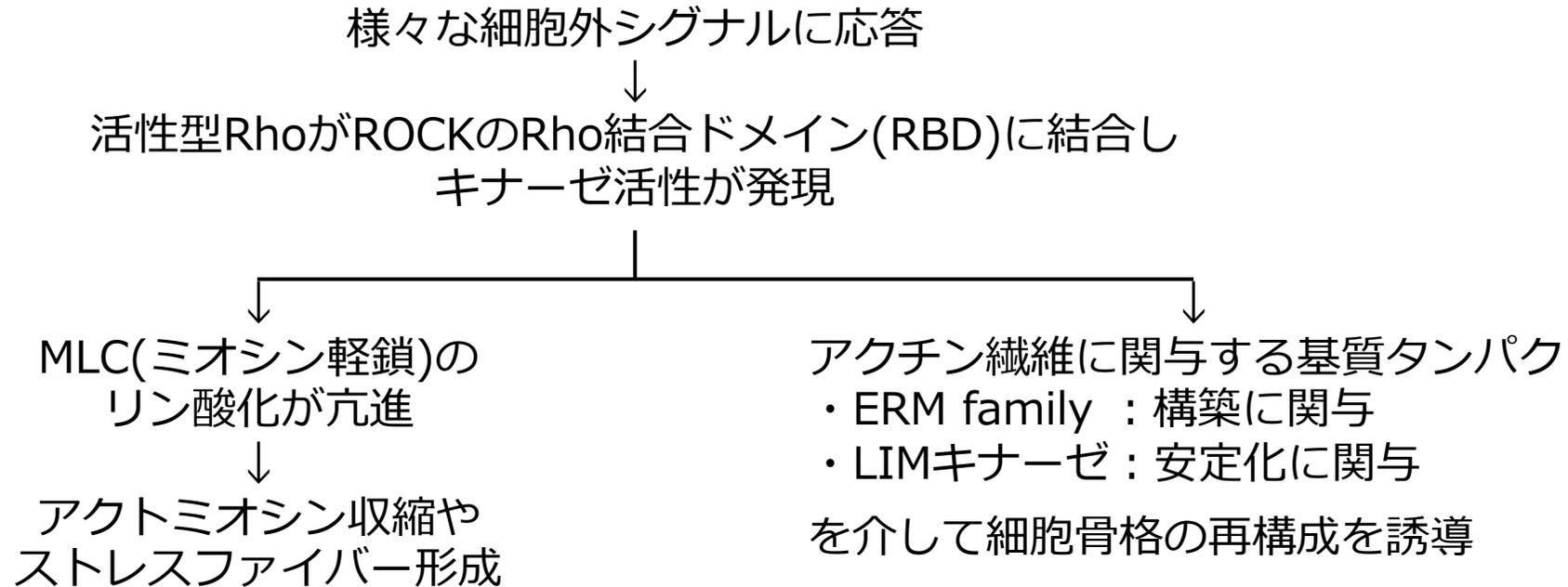
〈サブタイプ〉

- ・ **ROCK1** : 脾臓、胸腺、精巣、血球などで高レベルに発現  
細胞内では細胞膜や細胞膜近傍の小胞に局在  
Rhoの活性化に伴って一部が細胞膜に移行
- ・ **ROCK2** : 脳、心臓、骨格筋などで高レベルに発現  
細胞内では中心体に局在



<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/ROCK> より引用

# ROCK経路の疾患関与① 実用化例



## ✓ 血管平滑筋の過収縮

- ・脳血管攣縮
- ・冠動脈攣縮



ネオクリティケア製薬HPより引用

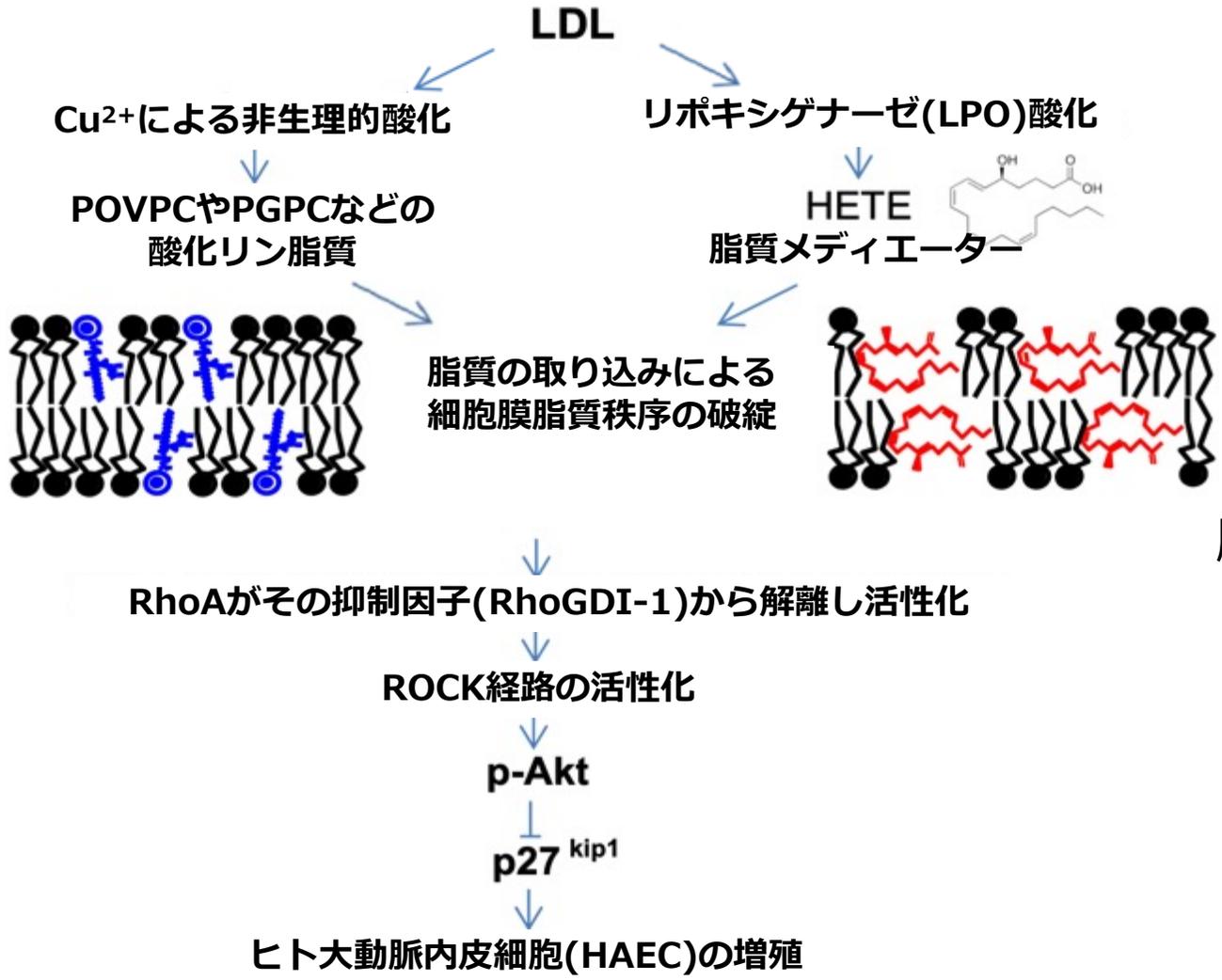
## ✓ 臓器の線維化

- ・心リモデリング
- ・肺線維症
- ・肝線維症
- ・糖尿病性腎症
- ・がん関連線維芽細胞
- ・緑内障：線維柱体の細胞収縮



興和株式会社HPより引用

# ROCK経路の疾患関与② 酸化LDLによる内皮細胞増殖



LDLが酸化されると、ROCK経路を介した連鎖的シグナル伝達によって血管内皮細胞が増殖



脂質異常症の条件下で**動脈硬化病変の進展**に関与

# CPL'116の特徴

CPL'116(=CPL409116)の効果をSLEのマウスモデルで検証 *Journal of Pharmacological Sciences* 145 (2021) 340e348



Full Paper

A novel JAK/ROCK inhibitor, CPL409116, demonstrates potent efficacy in the mouse model of systemic lupus erythematosus

Maria Dulak-Lis<sup>a,1</sup>, Anna Bujak<sup>a,1</sup>, Kamila Gala<sup>a</sup>, Martyna Banach<sup>a</sup>, Urszula Kędzierska<sup>a</sup>, Joanna Misztel<sup>a</sup>, Joanna Hucz-Kalitowska<sup>a</sup>, Michał Mroczkiewicz<sup>b</sup>, Bartosz Stypik<sup>b</sup>, Krzysztof Szymczak<sup>b</sup>, Paweł Gunerka<sup>a</sup>, Krzysztof Dubiel<sup>b</sup>, Beata M. Zygmunt<sup>a,2</sup>, Maciej Wiczorek<sup>a</sup>, Jerzy S. Pieczykolan<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Celon Pharma S.A., Preclinical Department, Mokra 41a, Klepin, 05-092, Lomianki, Poland  
<sup>b</sup> Celon Pharma S.A., Medicinal Chemistry Department, Mokra 41a, Klepin, 05-092, Lomianki, Poland

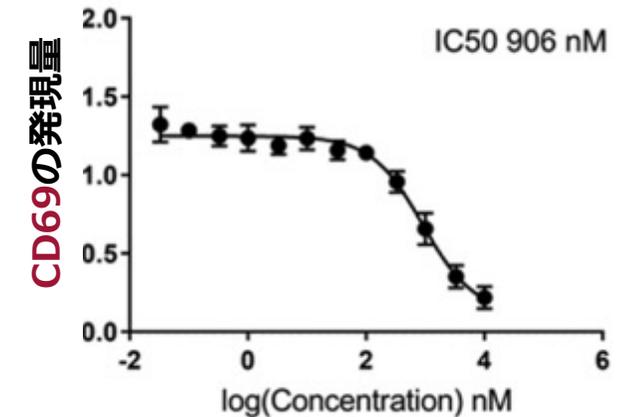
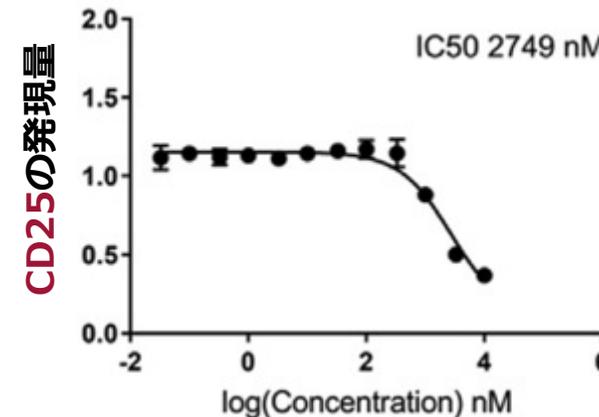
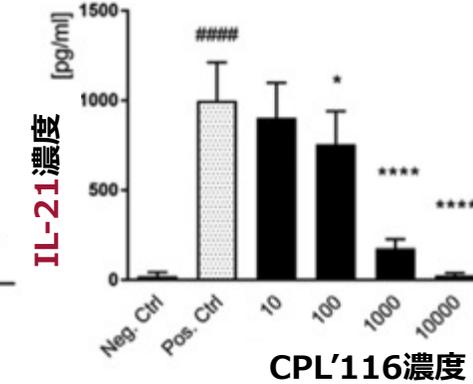
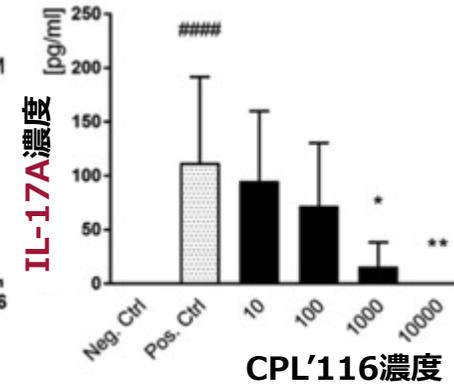
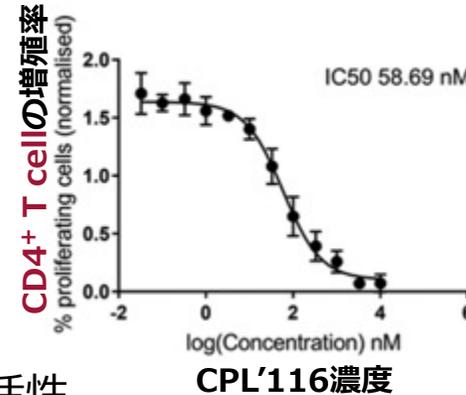
✓ **JAK1/3**に高い親和性、**ROCK1/2**にも中程度の阻害活性

Drug	Kinase	IC50 (nM)	SD (N = 3)
CPL409116	Jak1	0.95	0.0741
CPL409116	Jak2	5.36	0.5225
CPL409116	Jak3	0.87	0.4295
CPL409116	Tyk	63.21	1.424
CPL409116	Rock1	110.6	11.9
CPL409116	Rock2	106.7	26.1
Tofacitinib	Jak1	2.46	0.37
Tofacitinib	Jak2	2.23	0.18
Tofacitinib	Jak3	1.30	0.43
Tofacitinib	Tyk	39.35	1.42
Fasudil	Rock1	4533	922
Fasudil	Rock2	4592	175

TOF、FasudilともIC<sub>50</sub>値を比較

✓ **STAT1/3**, **MYPT1**のリン酸化を抑制

✓ **T cell/B cell両方**のエフェクター機能を抑制



- **JAK1/3, ROCK1/2**に対して高い**特異性と親和性**を持つ二重阻害剤
- **T/B cell機能の二重制御**が可能な免疫抑制薬としての可能性あり

# CPL'116の第1相試験

## ヒト初回投与試験

Front. Pharmacol. 16:1583723.

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY  
Stefania Tacconelli,  
University of Studies G. d'Annunzio Chieti and  
Pescara, Italy

REVIEWED BY  
Prasanna Srinivasan Ramalingam,  
Vellore Institute of Technology, India  
Craig Rohan,  
Wright State University, United States

\*CORRESPONDENCE  
Piotr J. Rudzki,  
✉ piotr.rudzki@celonpharma.com

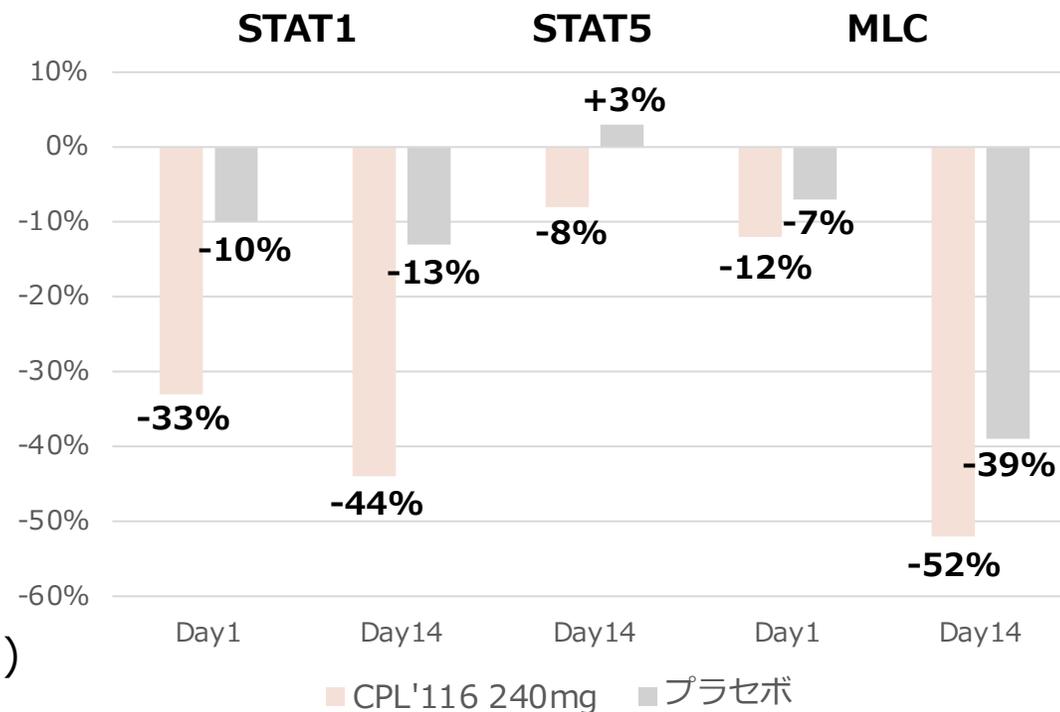
RECEIVED 26 February 2025  
ACCEPTED 18 March 2025  
PUBLISHED 01 April 2025

## First-in-human study of CPL'116 – a dual JAK/ROCK inhibitor – in healthy subjects

Piotr J. Rudzki <sup>1\*</sup>, Katarzyna Jarus-Dziedzic <sup>2</sup>,  
Dorota Włodarczyk<sup>1</sup>, Michał Kaza <sup>1</sup>, Piotr Pankiewicz<sup>1</sup>,  
Agnieszka Gierczak-Pachulska <sup>1</sup>, Martyna Banach<sup>1</sup>,  
Beata Zygmunt<sup>1</sup>, Cezary Piwowarczyk <sup>1</sup>, Paweł Żero <sup>1</sup>,  
Daniel Rabczenko <sup>3</sup>, Agnieszka Segiet-Święcicka <sup>3</sup> and  
Maciej Wieczorek <sup>1</sup>

<sup>1</sup>R&D Center, Celon Pharma S.A., Kazuń Nowy, Poland, <sup>2</sup>Clinical Site, BioResearch Group, Kajetany,  
Poland, <sup>3</sup>CleanDataLabs, Warsaw, Poland

## ○ PD結果



## ○ 安全性

- 300mgまででDLT(用量制限毒性)なし →MTD(最大耐用量)未決定
- **重篤な有害事象(SAE)なし** 忍容性良好
- 有害事象：頭痛(28%で最頻)、T-Bil上昇, WBC増多, **CK上昇**(各n=2)
- 用量とAE発生率との間に有意な相関なし(OR: 0.997、p=0.658)
- 血球、肝酵素等に臨床的異常なし ※ **脂質に関しては言及なし**

- ✓ CPL'116の**二重標的作用(JAK/ROCK)**をヒトで初めて機能的に確認
- ✓ 炎症と線維化を同時に制御できる薬剤であるという狙いを支持する結果

# 本研究の背景

- ✓ RA患者では健常人と比較して  
心血管イベントのリスクが**48%**、死亡リスクが**50%高い**

Ann Rheum Dis 2012; 71: 1524–29

要因：慢性炎症病態、**血管内皮細胞の障害**、…

Lancet Rheumatol 2021; 3: e58–70.

Reumatologia 2019; 57: 27–36.

→ 治療選択肢として**心血管合併症にも対応可能**な治療法の開発が必要

- ✓ JAK阻害薬はRAにおける有効性は示されているが、  
**脂質異常・CK上昇**といった副作用により継続困難となる症例も存在

Clin Rheumatol 2022; 41: 677–88.

# CPL'116のまとめ & PICO

## CPL'116 : JAK/ROCK二重阻害剤 (JAK1/3, ROCK1/2)

**P**

MTX単剤では治療不十分なRA患者

**I**

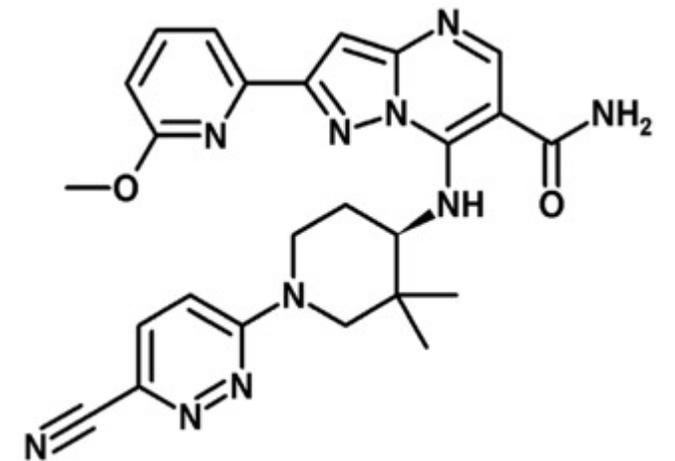
MTX + **CPL'116**

**C**

MTX + プラセボ

**O**

12週時点でのDAS28-CRPの変化量と安全性



CPL409116の構造式

# 試験デザイン① 対象・組み入れ条件

多施設、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化比較第2相試験

(ポーランド・ウクライナの9つの医療機関)

## ○ 対象：18~75歳の中等症~重症RA患者

- ・ ACR/EULAR RA分類基準2010を満たす
- ・ 発症時年齢 $\geq 16$ 歳、スクリーニング時点で6M以上の罹病期間
- ・ **MTXでの治療**に対する効果が不十分
- ・ ①SJC $\geq 6_{/68}$  ②TJC $\geq 6_{/68}$  ③DAS28-CRP $> 3.2$  をすべてみたす

### MTXの条件

- ・ スクリーニング前12w以上にわたり経口/皮下/筋注で**15-25mg/週**を継続
- ・ 治験開始前8w以上にわたって用量および投与経路に変更がない
- ・ 副作用や忍容性の問題がある場合に限り低用量( $\geq 10\text{mg/w}$ )も可

### その他

- ・ GC併用の場合、スクリーニング前の少なくとも4週間は**PSL換算で10mg/日以下**での投与に
- ・ NSAIDs併用の場合、スクリーニングの4週以上前から変更なし
- ・ SASP, HCQは参加前に中止していれば可
- ・ **CYC, TAC**使用患者は**完全に除外**
- ・ **TNFi, TCZ**は特定条件下で**過去使用は可**、その他Bioは原則除外

# 試験デザイン② その他

## ○ 割り付け・投薬状況

- ・ **1:1:1:1**の比率で4群(CPL'116 **60mg**群, **120mg**群, **240mg**群, プラセボ群)に割り付け
- ・ 服薬は1日2回、自宅で服用

## ○ 安全性評価

- ・ すべての有害事象(AE)を収集
- ・ 治療中止理由、有害事象/**重篤な有害事象(SAE)**の発生率を記録、重症度を評価
- ・ JAK/ROCK阻害薬という薬剤特性から以下の**特定有害事象**が発生するリスクを想定し重点的にモニター

### 重篤な有害事象(SAE)

- ・ **死亡**または**生命の危機**
- ・ **入院**または**入院期間の延長**
- ・ **永続的障害**・**機能不全**
- ・ **先天異常**または**出生異常**

### 特定有害事象(Targeted Medical AEs)

MedDRA高位グループ用語：**血栓**・**塞栓症**

MedDRA系統分類：**感染症および寄生虫症**  
**心疾患(かつSAEであるもの)**  
**腫瘍(良性・悪性・不明)**

優先用語：**消化管穿孔**、**低血圧**、**血圧異常**

# 評価項目

## ○ 主要評価項目

**DAS28-CRP**のベースラインから**12週目**(Day85)までの変化量

## ○ キーとなる副次評価項目

- ・ DAS28-CRPのベースラインからの**変化量**
- ・ DAS28-CRPの**寛解率(<2.6)**
- ・ **ACR反応率**(ACR20、ACR50、ACR70、ACR90)
- ・ **TJC/SJC**のベースラインからの変化

## ○ 安全性における副次評価項目

- ・ 有害事象および重篤な有害事象(SAE)
- ・ 臨床検査(CBC、肝腎機能、**脂質**)

## ○ その他の副次的なアウトカム

医師/患者全体評価(Physician/Patient Global Assessment)、患者VAS、HAQ-DI、SF-36、FACIT-fatigue score、…

# 統計解析

## ○ 対象

- ・少なくとも1回はCPL'116またはプラセボを投与された
- ・ベースラインのDAS28-CRP評価があり12週目との比較が可能

## ○ サンプルサイズ

MTX不応のRA患者を対象にしたfractalkine抗体E6011の第2相試験を参考に、いくつかの仮定をもとに**約100名**に決定

## ○ 欠測データ

「データはランダムに欠測している」と仮定して**補完なし**で解析※

有効性欠如や副作用による中途脱落があった場合はLOCFを用いて補完

※元のプロトコルではLOCFが指定

## ○ 主要評価項目：MMRMで解析

〈共変量〉

投与群、時点、投与群×時点の交互作用、年齢、性別、臨床施設、DAS28-CRPのベースライン値

## ○ post-hoc 解析

**T-Chol、LDL、HDL、TG、CK**

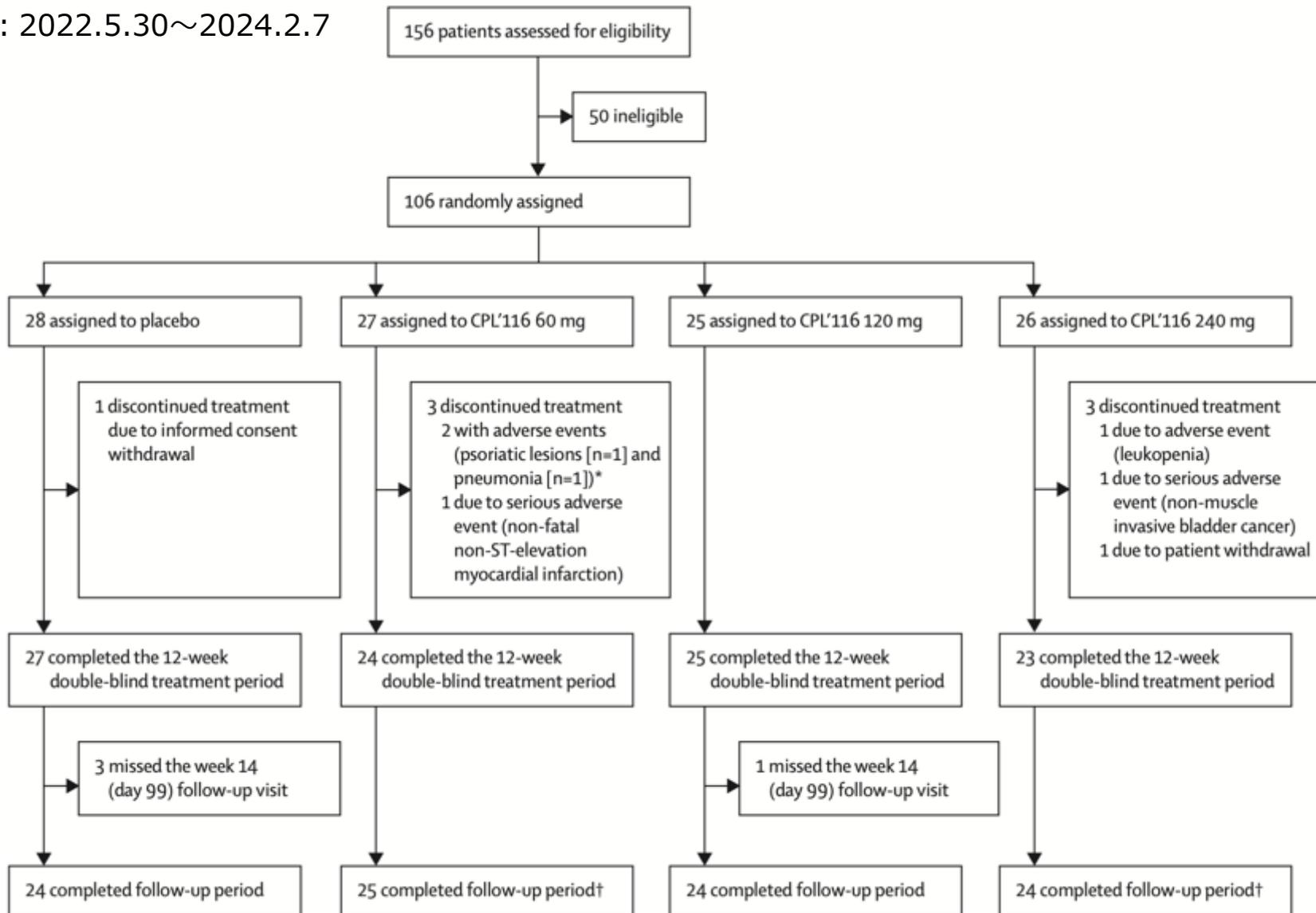
の12週目のベースラインからの変化をMMRMで解析

## ○ 使用ソフトと統計的有意水準

- ・使用ソフト：R (version 4.1.3または4.3.2)
- ・有意水準：各解析で $\alpha = 0.05$
- ・p値：多重比較補正なしの名目値

# 結果：割り付け状況

期間：2022.5.30～2024.2.7



106名が無作為割り付け

プラセボ群 : 28名  
CPL'116 60mg群 : 27名  
CPL'116 120mg群 : 25名  
CPL'116 240mg群 : 26名



治療完遂 : 99名 (93%)

プラセボ群 : 27名 (96%)  
60mg群 : 24名 (89%)  
120mg群 : 25名 (100%)  
240mg群 : 23名 (88%)

# 結果：ベースライン特性

	Placebo (n=28)	CPL'116 60 mg (n=27)	CPL'116 120 mg (n=25)	CPL'116 240 mg (n=26)
Age, years	52.6 (12.0)	55.8 (9.1)	54.5 (11.1)	54.9 (9.9)
Sex				
Male	8 (29%)	8 (30%)	4 (16%)	7 (27%)
Female	20 (71%)	19 (70%)	21 (84%)	19 (73%)
Race				
White	28 (100%)	27 (100%)	25 (100%)	26 (100%)
Country				
Poland	18 (64%)	14 (52%)	13 (52%)	14 (54%)
Ukraine	10 (36%)	13 (48%)	12 (48%)	12 (46%)
Weight, kg	77.2 (18.6)	73.3 (16.1)	75.4 (12.9)	80.1 (18.8)
Height, cm	167.5 (8.6)	168.3 (7.6)	163.9 (6.9)	166.3 (8.3)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.5 (6.2)	25.8 (5.2)	28.0 (4.2)	28.8 (5.8)
Duration of rheumatoid arthritis, years	8.8 (10.0)	6.4 (5.5)	8.2 (7.5)	7.7 (8.6)
Duration of methotrexate treatment, years	5.8 (6.4)	5.2 (4.9)	5.8 (6.3)	4.5 (4.9)
Dose of methotrexate during the trial, mg/week	19.6 (4.7)	18.6 (4.5)	19.4 (4.4)	18.6 (4.9)
Tender/painful joints (DAS28)	11.4 (4.0)	12.2 (4.7)	11.4 (5.0)	10.9 (4.5)
Swollen joints (DAS28)	8.6 (2.2)	9.7 (2.7)	8.8 (2.7)	8.7 (2.9)
CRP, mg/L	18.1 (9.7)	22.8 (21.7)	17.7 (9.4)	20.9 (18.9)
DAS28-CRP	5.7 (0.6)	5.8 (0.6)	5.6 (0.6)	5.6 (0.7)
Disease activity based on DAS28-CRP				
Low (<3.2)	0	0	0	0
Moderate (3.2 to ≤5.1)	8 (29%)	2 (7%)	4 (16%)	5 (19%)
High (>5.1)	20 (71%)	25 (93%)	21 (84%)	21 (81%)
Biomarkers*				
Rheumatoid factor abnormal low	0	0	1 (4%)	0
Rheumatoid factor normal	6 (21%)	4 (15%)	7 (28%)	6 (23%)
Rheumatoid factor abnormal high	22 (79%)	23 (85%)	17 (68%)	20 (77%)
Anti-cyclic citrullinated peptide normal	6 (21%)	5 (19%)	8 (32%)	6 (23%)
Anti-cyclic citrullinated peptide abnormal high	22 (79%)	22 (81%)	17 (68%)	20 (77%)
Patient Global Assessment of arthritis total score	62.6 (15.7)	64.7 (20.1)	63.4 (14.2)	64.6 (18.9)
Patient's Assessment of Arthritis Pain total score	61.5 (18.7)	63.5 (19.3)	61.0 (15.3)	60.7 (16.7)
Physician Global Assessment of arthritis total score	66.1 (16.7)	68.1 (11.7)	69.0 (10.9)	63.9 (13.4)
Previous medication				
DMARDs: xenobiotics	16 (57%)	15 (56%)	13 (52%)	8 (31%)
DMARDs: biologics	4 (14%)	2 (7%)	2 (8%)	2 (8%)
Glucocorticoids	6 (21%)	5 (19%)	5 (20%)	5 (19%)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	6 (21%)	7 (26%)	5 (20%)	5 (19%)

- 平均年齢：54.4歳
- 女性：79名(75%)、男性：27名(25%)
- 全員が白人(自己申告)
- 人口統計および疾患特性は群間でおおむね均衡

罹病期間：6年以上

MTX 20mg前後

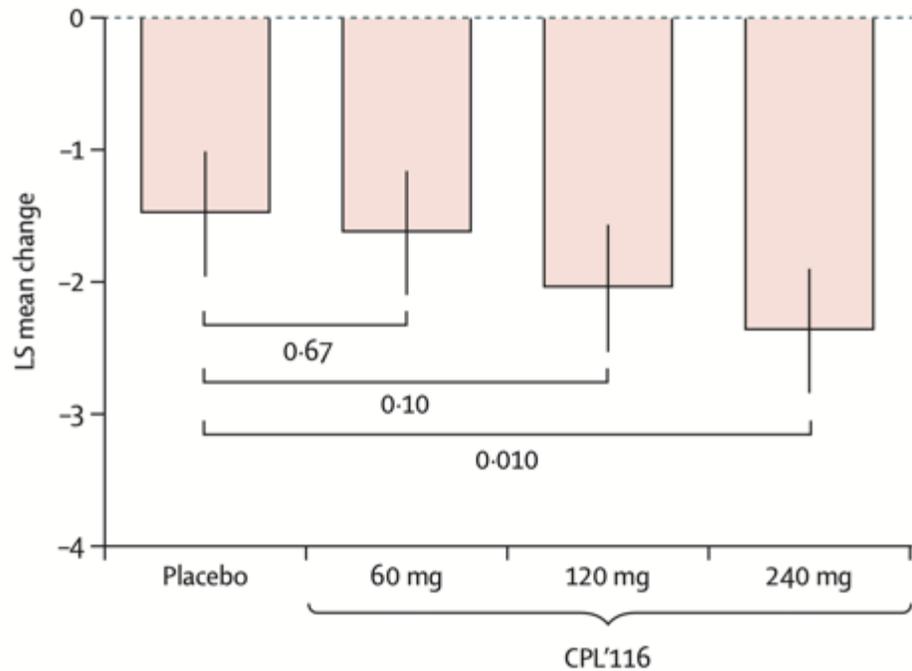
CRP 2mg/dL前後、DAS28-CRP 5.7前後

ACPA陰性が19～32%

Bio使用歴ありは10%未満、GC使用は2割ほど

# 結果：主要評価項目

## ○ DAS28-CRPのベースラインから12週目までの変化量



	$\Delta$ DAS28-CRP	95%CI	p-value (vs. placebo)
プラセボ群	<b>-0.15</b>	-1.97~-1.02	—
60mg群	<b>-0.15</b>	-0.81~0.52	0.67
120mg群	<b>-0.56</b>	-1.25~0.12	0.10
240mg群	<b>-0.89</b>	-1.56~-0.22	<b>0.010</b>

→ 有意差なし

→ 有意差なし

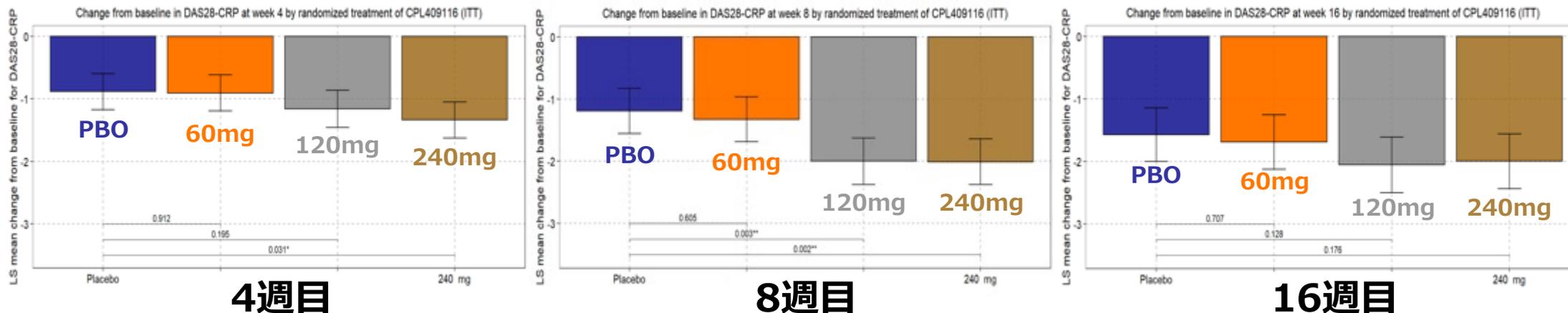
※ 傾向あり

→ **有意差あり**

✓ DAS28-CRPの改善は**用量依存的な傾向**が認められた

# 結果：副次評価項目①

## ○ DAS28-CRPの変化量



✓ 4週目と8週目では**240mg群**において**プラセボ群**より有意なDAS28-CRPの低下あり

✓ 16週目では有意差なし

## ○ DAS28-CRP寛解率 (<2.6)

	寛解者数/全体(%)	95%CI	p-value(vs.プラセボ)
プラセボ群	5/28(18%)	7-38%	—
60mg	6/27(22%)	9-43%	1.00
120mg	9/25(36%)	19-57%	0.389
240mg	12/26(46%)	27-66%	0.571

単純比較では有意差なし(すべて $p > 0.05$ )

※ ロジスティック回帰モデルによる解析では  
240mg群 vs プラセボ群において有意差あり  
オッズ比 : 4.39 (95%CI 1.22-15.77)、 $p=0.023$

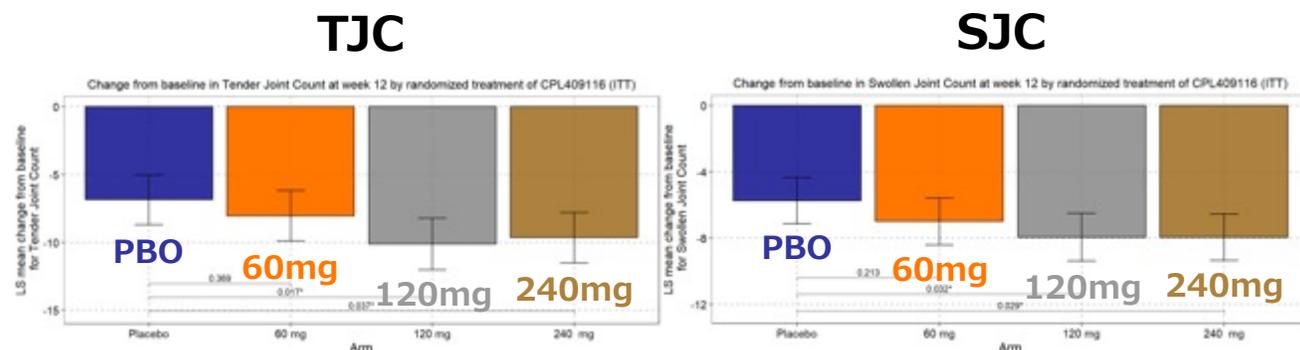
# 結果：副次評価項目②

## ○ ACR反応率

		ACR 20	ACR 50	ACR 70	ACR 90
placebo (n = 28)	Week 4	35.7%	10.7%	3.6%	0.0%
	Week 8	55.6%	25.9%	11.1%	0.0%
	Week 12	63.0%	37.0%	22.2%	11.1%
	Week 16	63.0%	37.0%	14.8%	7.4%
CPL'116 60 mg (n = 27)	Week 4	38.5%	11.5%	3.8%	0.0%
	Week 8	44.4%	22.2%	3.7%	0.0%
	Week 12	60.0%	36.0%	24.0%	0.0%
	Week 16	68.0%	36.0%	16.0%	0.0%
CPL'116 120 mg (n = 25)	Week 4	56.0%	28.0%	0.0%	0.0%
	Week 8	88.0%*	36.0%	8.0%	0.0%
	Week 12	76.0%	52.0%	20.0%	8.0%
	Week 16	76.0%	48.0%	24.0%	12.0%
CPL'116 240 mg (n = 26)	Week 4	46.2%	7.7%	3.8%	0.0%
	Week 8	84.6%*	46.2%	19.2%	0.0%
	Week 12	80.8%	61.5%	38.5%	3.8%
	Week 16	70.8%	41.7%	29.2%	4.2%

- ACR50、ACR70の反応率は240mg群でプラセボより高かったが有意差には至らず
- 8週目のACR20では、120mg群と240mg群でプラセボより有意に高かった

## ○ 12週時点でのTJC/SJCの変化



## ○ その他のアウトカム

- Physician Global Assessment  
8, 12週目で120mg群および240mg群で改善  
※ 有意差は120mg群のみ
- 患者VAS：全群で改善傾向あり  
〈12週目の改善幅〉 240 mg群：-33.88ポイント  
プラセボ群：-24.74ポイント

# 結果：安全性、post-hoc解析

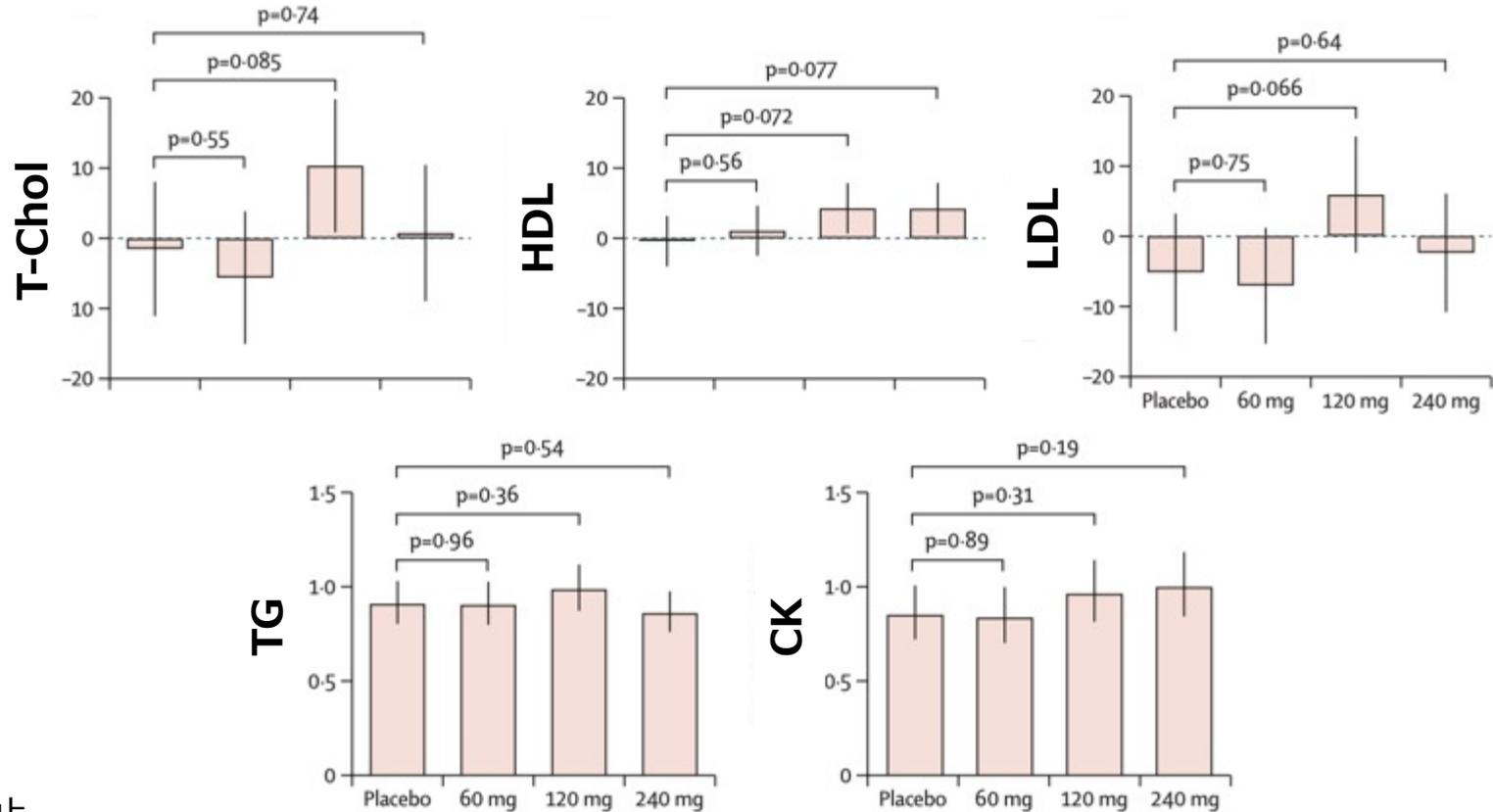
## ○ 有害事象

	Placebo (n=28)	CPL'116 60 mg (n=27)	CPL'116 120 mg (n=25)	CPL'116 240 mg (n=26)
Total treatment-emergent adverse events	29	35	43	50
Infections and infestations				
Urinary tract infection	1 (3%)	2 (7%)	0	2 (4%)
Upper respiratory tract infection	3 (10%)	0	0	2 (4%)
Pharyngitis	0	0	0	3 (6%)
Nervous system disorders				
Headache	4 (14%)	2 (6%)	0	3 (6%)
Blood and lymphatic system disorders				
Leukopenia	0	3 (9%)	2 (5%)	3 (6%)
Lymphopenia	0	2 (6%)	0	1 (2%)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	1 (3%)	6 (17%)	0	0
Diarrhoea	2 (7%)	0	1 (2%)	1 (2%)
Investigations				
Aspartate aminotransferase increased	1 (3%)	0	3 (7%)	2 (4%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (3%)	3 (7%)	3 (6%)
Lymphocyte count decreased	2 (7%)	0	0	1 (2%)
Renal and urinary disorders				
Leukocyturia	0	0	2 (5%)	3 (6%)
Urinary tract inflammation	0	2 (6%)	3 (7%)	2 (4%)

“関連なし”と判断

- ✓ **重篤な有害事象(SAE)：2件** ※ いずれも治療中止
  - 60mg群でのnon-STEMI → 関連の可能性あり
  - 240mg群での筋層非浸潤膀胱癌 → 関連なし
- ✓ 240mg群でWBC減少による治療中止1例 → 関連の可能性あり

## ○ post-hoc 解析



- ✓ 脂質：**いずれも有意な変化なし** (すべてp>0.05)
- ✓ CK：**全群で安定、上昇なし**

# 考察

- CPL'116 240mg BIDでは統計学的に**有意な治療効果**を認めた
- CPL'116 240mg群の**12週時点におけるDAS28-CRPの変化** (LS Mean差 **-0.89**) は、MTX単剤では効果不十分なRA患者に対して、DMARDを継続した上で**他の抗リウマチ薬** (ABT, ADA, CTZ, ETN, RTX, TCZ, TOF)を追加した試験のメタアナリシス(130試験, 27355例) **と同等の治療効果**であった  
Clin Pharmacol Ther 2021; 109: 517-27.

※ 本試験では**プラセボ群のDAS28-CRPを含めた治療反応率が高い**

→ 特にウクライナでは**医療制度の制約**や**社会情勢**も影響？人種や地域が限定的であり一般化は困難

- JAK阻害薬に共通する副作用として知られる**脂質異常**や**CKの上昇**は、本試験では**CPL'116群で認めなかった**

# Tofacitinibとの比較

✓ Tofacitinib(TOF) : **JAK1/3**を阻害、1日2回経口投与

## Oral Step試験(2013年)

Lancet. 2013;381(9865):451-60.

MTX不応、TNFi無効ないし不耐用なRA患者における、

MTX併用下でのTOFとプラセボを比較した二重盲検プラセボ対照第3相試験

### ○ ACR反応率・DAS28寛解率の比較

		Oral Step試験(第3相)		本試験(第2相)	
		TOF 5mg BID	プラセボ	CPL'116 240mg BID	プラセボ
12週目での ACR反応率	ACR20	41.7%	24.4%	80.8%	63.0%
	ACR50	26.5%	8.4%	61.5%	37.0%
	ACR70	13.6%	1.5%	38.5%	14.8%
12週目での DAS28寛解率 (<2.6)	CRP	—	—	42.3%	20.8%
	ESR	6.7%	1.7%	—	—

### ○ 脂質異常

- LDL : 5mg群 +0.29 (SE 0.05)、p<0.0001  
10mg群 +0.30 (SE 0.05)、p<0.0001
- HDL : 5mg群 +0.35 (SE 0.05)、p<0.0001  
10mg群 +0.40 (SE 0.05)、p<0.0001
- LDLが**基準値以下**→**基準値以上**に上昇した割合 :  
5mg群 **10.9%** (5/46名) 10mg群 **10.0%** (5/50名)  
※ プラセボ群 7.0% (3/43名)

### ○ CKの上昇

“CKが基準上限の3倍を超えて上昇した例はごくわずか”  
と記載あり、高頻度のCK上昇はなかったと解釈

# 私見

- ・ 観察期間が短く、心血管イベントや悪性腫瘍発生のリスクに関して現時点での議論は困難
- 『JAK阻害薬＋スタチン製剤』との心血管イベント発生率での比較なども期待
- ・ ILDに対して進行を抑制する効果はあるか
    - ∵ **IPF患者の気管支上皮細胞でROCK2が強発現**しているとの既報あり
- Int J Immunopathol Pharmacol 2014; 27: 37-44.
- ・ 有害事象に関して
    - JAK阻害薬では問題となる帯状疱疹
    - ROCK阻害薬で頻度が高い頭痛