

乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）および強直性脊椎炎（AS）に対するウパダシチニブ使用の手引き

ウパダシチニブはヤヌスキナーゼファミリーJAK1/JAK2/JAK3/TYK2 を阻害する JAK 阻害薬であり、複数のサイトカインシグナルの伝達抑制による免疫抑制作用により抗リウマチ作用を示す薬剤である^[1]。2020年1月に本邦で関節リウマチ（RA）の適応が承認され、その後2021年5月に関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、2022年5月には強直性脊椎炎の適応が追加承認された^[2]。

【手引きの目的】

ウパダシチニブは、PsA、ASの臨床症状改善、身体機能の改善が期待できる薬剤であるが、治療効果が不十分な症例や、投与中に重篤な有害事象を合併することがある。本手引きは、国内外の臨床試験成績をもとに、ウパダシチニブ投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が添付文書を遵守して適正に薬剤を使用することを目的に作成された。また、本手引きは、現時点における臨床試験の成績に基づき作成されたものである。今後、RAにおける市販後臨床試験調査の成績を反映した実地臨床における適正使用のための手引きを策定する予定である。

【対象患者】

1) PsA：非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）や合成抗リウマチ薬（sDMARDs）^{註1}又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）^{註2}などの既存治療薬通常量を3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良のPsA患者（ただし、bDMARD未使用患者においては長期安全性、医療経済の観点から現時点ではbDMARDsを優先的に考慮する）。コントロール不良の目安として、以下3項目を満たす者。

1. 圧痛関節数3関節以上
2. 腫脹関節数3関節以上
3. CRP 正常上限値以上あるいは ESR \geq 28mm/1 h

これらの基準を満たさない患者においても、

1. 画像検査における進行性の骨びらん・骨新生を認める
2. 中等度以上の疾患活動性（例えば psoriatic arthritis disease activity score [PASDAS] \geq 3.2^[3]、または disease activity index for psoriatic arthritis [DAPSA] $>$ 14^[4]等）を認める、あるいは minimal disease activity (MDA)^[5]を満たしていない患者

2) AS：2種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）や生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）^{註3}を使用しても効果不十分である活動性 AS 患者（Bath ankylosing spondylitis disease activity index [BASDAI] \geq 4^[6]または ankylosing spondylitis disease activity score [ASDAS] \geq 2.1^[7]）で、活動性を示す他覚的な所見（他の原因によらない炎症反応上昇または AS の活動性を示す MRI 所見陽性^[8]）がある場合（ただし、bDMARD未使用患者においては長期安全性、医療経済の観点から現時点ではbDMARDsを優先的に考慮する）。

註 1) 本邦で PsA に承認されている sDMARDs はメトトレキサート、シクロスポリン A、アブレミラストである。

註 2) 本邦で PsA に承認されている bDMARDs はインフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ、ウステキズマブ、グセルクマブ、リサンキズマブである。

註 3) 本邦で AS に承認されている bDMARDs はインフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブである。

なお、何れの疾患においても日和見感染症の危険性が低い患者として以下の 3 項目も満たすことが望ましい。

1. 末梢血白血球数 4000/mm³ 以上
2. 末梢血リンパ球数 1000/mm³ 以上
3. 血中 β -D-グルカン陰性

また、忍容性に問題があり、NSAIDs や sDMARDs、bDMARDs が使用できない場合も使用を考慮する。

【用法・用量】

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

〈用法および用量に関連する使用上の注意〉

免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と他の JAK 阻害剤や生物学的抗リウマチ薬、メトトレキサート (MTX) を除いたシクロスポリンなどの免疫抑制剤 (局所製剤以外) 等との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

【投与禁忌】

- ・ 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- ・ 重篤な感染症 (敗血症など) の患者
- ・ 活動性結核の患者
- ・ 重度の肝機能障害を有する患者
- ・ 好中球数が 1000/mm³ 未満の患者
- ・ リンパ球数が 500/mm³ 未満の患者
- ・ ヘモグロビン値が 8g/dl 未満の患者
- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人、授乳婦
- ・ 悪性腫瘍を有していると診断された患者

【慎重投与：次の患者には慎重に投与すること】

- ・ 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
- ・ 結核既感染の患者
- ・ 易感染性の状態にある患者

- ・ 高齢者
- ・ 腸管憩室のある患者
- ・ 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者
- ・ 中等度、軽度の肝機能障害を有する患者
- ・ 腎機能障害を有する患者
- ・ 間質性肺炎の既往歴のある患者
- ・ 帯状疱疹の既往歴のある患者

【注意事項】

1. リウマチ専門医等の生物学的製剤治療の経験を十分に有する医師が勤務し、重篤な副作用が出現した際に、緊急かつ十分な対応が可能な施設で投与を行うこと。

2. 感染症

本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。国内外の臨床試験^[9-12]や過去の JAK 阻害薬使用例で、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染などによる重篤な感染症および死亡例が報告されている。

本剤の投与に際しては慢性感染症（慢性副鼻腔炎、歯周感染症、痔瘻など）に注意すること、治療中は十分な観察を行い、投与中に重篤な感染症が発現した場合は速やかに本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行い、感染症のコントロールができるまでは再投与しないこと。

また、患者に対し、発熱、倦怠感が出現した場合は、速やかに主治医に相談するよう指導すること。なお、呼吸器感染はその頻度と生命予後への影響から重要であり、副作用対策の観点から以下の項目に注意をして投与を行う必要がある。また、本剤投与中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う。フローチャートおよび「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き（日本呼吸器学会）」^[13]等を参照のこと。

1) 呼吸器感染症

- ・ 胸部 X 線撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい。
- ・ サイトカインシグナル伝達を阻害する事によって、CRPなどの炎症マーカーや、発熱、倦怠感といった症状が、感染症合併時に抑制される可能性があるため、特に臨床症候の変化に注意が必要である。
- ・ サイトカインを標的とする生物学的製剤の市販後調査で明らかにされた肺炎・重篤感染症危険因子が重複する患者（高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病など）への本剤の使用は、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ投与する。また、本剤の特徴に関して、家族にも十分注意するよう指導する必要がある。
- ・ 呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、65 歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮すべきである。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・ 国内外の臨床試験や過去のJAK阻害薬使用例で、種々の抗酸菌感染や播種性結核（粟粒結核）報告されており、結核・非結核性抗酸菌症に注意が必要である。
- ・ スクリーニング時には問診・インターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）またはツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する。
- ・ 結核の既感染者、胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜肥厚、索状影、5 mm以上の石灰化影)を有する患者、インターフェロン- γ 遊離試験あるいはツベルクリン反応が強陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行った上で、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には本剤の開始を考慮してもよい。
- ・ 潜在性結核の可能性が高い患者では、本剤開始3週間前よりイソニアジド(INH)内服(原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節)を6~9ヶ月行なう。
- ・ 非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでない。

3) ニューモシスチス肺炎

- ・ ニューモシスチス肺炎は、諸外国に比較して本邦RA患者での発現頻度が非常に高く、本剤投与中においても報告例が存在する。危険因子（高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病、末梢血リンパ球減少など）を複数有する患者ではST合剤などの予防投与を考慮する。

4) ヘルペスウイルスを含むウイルス感染症

- ・ これまでの臨床試験で、日本人RA患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められたことから、ヘルペスウイルスなどの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、投与開始前に初発症状と早期受診を患者に説明し、重篤化を防止する。特に、帯状疱疹の既往のある患者では、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ、投与することが望ましい。このほか、Epstein-Barrウイルス、サイトメガロウイルスの再活性化なども報告されている。

5) B型肝炎およびB型肝炎ウイルス再活性化

- ・ 国内外の臨床試験でB型肝炎およびB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化が報告されている。HBV感染者（キャリアおよび既往感染者）に対しては、日本リウマチ学会による「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」および日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」^[14]を参考に対処する。C型肝炎ウイルス(HCV)感染者（キャリア）への本剤の投与例は少なく、一定の見解は得られていない。したがって、現時点ではキャリアへの投与は避けるのが望ましい。

3. 悪性腫瘍

JAK阻害薬では因果関係は明らかでないものの、固形癌、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患などの発現が国内外の臨床試験で報告されている。個々の症例でリスクベネフィットを熟慮し、患者に十分説明した上で、適応を慎重に判断すること。悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変（食道、子宮頸部、大腸など）を有する患者への投与は避けることが望ましい。

4. 血液およびリンパ系障害

本剤投与中は、定期的に、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値を測定し、好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球 $500/\text{mm}^3$ 未満、ヘモグロビン 8g/dl 未満または 2g/dl 以上の低下を示した場合は、本剤の投与を中止し、原因を精査する。

5. 代謝および栄養障害

本剤投与によってコレステロール値、中性脂肪値等の脂質系の検査項目の上昇が報告されている。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。異常値を認めた場合は、必要に応じて日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患予防ガイドラインなどに則り脂質異常症治療薬の投与を行うこと。

6. 肝機能障害

肝機能障害が出現することがあるため、本剤投与中は、定期的にトランスアミナーゼ値を測定するなど慎重に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行う。

7. 筋肉痛、筋攣縮

CPKの増加や筋攣縮、筋肉痛がみられることがあるので、定期的に血中CPK値を測定するなど、慎重に観察し、異常がみられた場合は適切な対処を行う。ただし、JAK阻害薬自体によるCPK値の増加は通常筋障害とは無関係に生じる事象である^[15]。

8. 腸管憩室炎

本邦で本剤投与中に消化管穿孔を起こした症例の報告がある。憩室炎の既往・合併例には慎重な投与が必要である。なお、消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には、腹部X線検査、CT検査等を実施する。

9. 間質性肺炎

本邦で本剤投与中に間質性肺炎を起こした症例の報告がある。治療開始前に、KL-6値測定、胸部X線検査（必要であればCT検査）等を行い、間質性肺炎の既往・合併、65歳以上の高齢、喫煙歴などのリスク因子を考慮する。投与中の患者で発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状がみられた場合には、速やかに経皮的酸素濃度測定、KL-6値測定、胸部X線検査（必要であればCT検査）等を実施する。

10. 静脈血栓塞栓症

本邦で本剤投与中に静脈血栓塞栓症を起こした症例の報告がある。静脈血栓塞栓症の既往・合併症には慎重な投与が必用である。静脈血栓塞栓症が疑われる症状が認められた場合には、凝固採血、心電図、胸部X線検査・CT検査等を実施する。

11. 周術期の管理

本剤投与中の周術期リスク、手術後の創傷治癒、周術期の休薬に関するエビデンスは十分でない。現段階では、周術期には本剤の休薬を含む慎重な対応が必要である。また、CRP、白血球数も参考とするが、局所症状の観察を十分に行い手術部位感染（SSI）の早期発見に努める。その診断においては、休薬によるPsA、ASの再燃との鑑別が必要である。手術後は創がほぼ完全に治癒し、SSIの合併がないことを確認した後の再投与が望ましい。

12. 高齢者

国内外の臨床試験^[1, 16, 17]や過去のJAK阻害薬を使用した高齢者において、重篤な有害事象が認められている。本剤は尿中および糞便中に排泄されるが、高齢者では肝臓や腎臓の機能が低下している場合が多いので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、患者の状態に応じて本剤7.5mg 1日1回の減量を考慮すること。

13. ワクチン接種

带状疱疹（水痘）、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCGなどの生ワクチン接種は、本剤投与中は禁忌である。また、生ワクチン接種は、本剤投与中止後、一定の間隔を空けることが望ましい。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝、腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。50歳以上の患者に対しては带状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え带状疱疹ワクチン（シングリックス®筋注用）が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスクベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。

14. 妊婦、産婦、授乳婦

ラットで催奇形性、ウサギで胚・胎児致死作用が報告されている。また、ラットで乳汁への移行が報告されているので、妊婦、産婦、授乳婦への投与はしないこと。妊娠可能な婦人には本剤投与中、投与終了後、少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うように指導すること。

15. 結核の無症状病原体保有者への対応

結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成19年6月7日健感発第0607001号）を参照すること。（同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について2結核」の項<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-02-02.html>に掲載。）すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核医療を必要とすると認められる場

合は“潜在性結核感染症”として、感染症法（平成10年法律第114号）第12条第1項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。

16. 注意事項

ガイドは保険診療の規則とは必ずしも一致しないため検査や治療については保険診療の規則に留意すること。特に、 β -D-グルカン、インターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）、KL-6、CT、心電図、INH等による潜在性結核感染症治療、ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制などの保険適応については注意されたい。潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の潜在性結核感染症治療指針（Kekkaku Vol. 88, No. 5 : 497_512, 2013）^[18]を、また、その公費負担の適応については感染症法第37条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成19年8月1日健感発第0801001号）を参考に検討すること。ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制については、厚生労働省保険局医療課長通知（平成24年2月1日保医発0201第2号）を参考に治療と公費負担の適用について検討すること。

17. 薬剤相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等）と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態に応じて本剤7.5mg 1日1回の投与を考慮すること。また、副作用の発現等にも注意すること。

CYP3Aを強く誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）やセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品との併用時は、本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがあるので、疾患活動性の変化をモニタリングすること。また、ミダゾラムなどCYP3A基質となりうる薬剤の併用にも注意すること。

日本リウマチ学会・日本脊椎関節炎学会 合同作成委員会
一般社団法人日本リウマチ学会代表 RA治療薬ガイドライン小委員会 委員長 川人 豊
日本脊椎関節炎学会代表 脊椎関節炎治療薬使用の手引き作成委員会 委員長 亀田秀人
(2022.10.23)

文献

1. Burmester GR, Kremer JM, van den Bosh F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018;391:2503-2512.
2. 医薬品インタビューフォーム リンヴォック アッヴィ合同会社 2022年5月改訂（第8版）
3. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). Ann Rheum Dis, 2013; 72: 986-91.

4. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1441-1447.
5. Gossec L, McGonagle D, Korotkova T, et al: Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*, 2018; 45: 6-13.
6. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 1994; 21: 2286-91.
7. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity score and improvement scores. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 47-53.
8. Lambert RGW, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*, 2016; 75: 1958-63.
9. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2021;384:1227-1239.
10. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2021;80:312-320.
11. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:2108-2117.
12. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2022.
13. 日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編. 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版.
14. 日本肝臓学会 肝炎治療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン.
15. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2021;80:71-87.
16. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391:2513-2524.
17. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019;393:2303-2311.
18. 日本結核病学会の潜在性結核感染症治療指針. *Kekkaku*. 2013;88:497_512.