

若年性特発性関節炎に対する全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド
(2024年7月7日)

バリシチニブはヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーの JAK1 及び JAK2 分子に選択性を有する 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^{1,2)}。2024年3月に本邦で「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」への適応が承認された。欧州においては若年性特発性関節炎(リウマトイド因子陽性多関節炎, リウマトイド因子陰性多関節炎, 少関節炎(進展型), 付着部炎関連関節炎, 乾癬性関節炎)に2023年9月に承認されている。

[使用ガイドの目的]

バリシチニブは、若年性特発性関節炎(JIA)患者の臨床症状の改善・関節破壊進行の抑制・身体機能の改善が臨床試験により証明された薬剤であるが、投与中の重篤な有害事象の報告がある²⁾。本ガイドは国内外で実施された臨床試験の結果を基に、市販後調査におけるバリシチニブ投与にあたって、その適応や、有害事象の予防・早期発見・治療のための注意点を示し、薬剤の適正使用を促すことを目的とした。本ガイドは、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、市販後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. 過去の治療において、メトトレキサート(MTX) 10 mg/m²/週を3ヶ月以上継続投与しても、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者(児)。
2. 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎に対する有効性及び安全性は確立していないため、投与しないこと。
3. 現時点において安全性の観点からメトトレキサート(MTX)を投与できない患者(児)(感染症リスクの高い患者(児)、間質性肺炎や腎機能障害などのためMTXを投与できない患者(児)など)は原則として対象としないことが望ましい。
4. さらに、日和見感染に対する安全性を配慮して以下を満たすことが強く推奨される。
 - ・インターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロン、T-SPOT)陰性
 - ・血中 β -D-グルカン陰性

[用法・用量]

体重30 kg 以上の場合に本剤4 mg 1 日1 回

体重30 kg 未満の場合に本剤2 mg 1 日1 回

経口投与する。治療効果が認められた際には、
体重30 kg 以上の場合には本剤2 mg 1 日1 回
体重30 kg 未満の場合には本剤1 mg 1 日1 回
投与への減量を検討すること。

合併症(腎障害、肝障害など)がある場合は、患者(児)の状態に応じて減量すること。

用法・用量に関する使用上の注意点

- ・ バリシチニブの主な排泄経路は腎臓であるため、腎機能障害を有する患者（児）ではクリアランスの低下により、本剤の血中濃度が上昇する³⁾。必要に応じて、性別・年齢・体重を加味した日本人小児の推算 GFR 値(eGFR)やシスタチン の値を参考にしながら腎機能进行评估する⁴⁾。腎機能障害がある場合は、患者（児）の状態に応じて適宜減量すること。eGFR<30 の症例では投与しないこと。

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73 m ²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≥60	体重 30 kg 以上:4 mg を 1 日 1 回投与 体重 30 kg 未満:2 mg を 1 日 1 回投与
中等度	30≤eGFR<60	体重 30 kg 以上:2 mg を 1 日 1 回投与 体重 30 kg 未満:1 mg を 1 日 1 回投与
重度	eGFR<30	投与しない

- ・ また、高度の脱水を引き起こす発熱、熱中症、食欲低下、嘔吐、下痢を認める場合は一時休薬するように前もって患者（児）に指導すること。
- ・ 本剤と抗リウマチ生物学的製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬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（児）
- ・ 重篤な感染症（敗血症など）の患者（児）
- ・ 活動性結核の患者（児）
- ・ 重度の腎機能障害を有する患者（児）
- ・ 好中球数が 1,000/mm³ 未満の患者（児）
- ・ リンパ球数が 500/mm³ 未満の患者（児）
- ・ ヘモグロビン値が 8g/dl 未満の患者（児）
- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある女性(女子, 女兒)、授乳婦
- ・ 悪性腫瘍を有していると診断された患者（児）

[慎重投与：次の患児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（児）
- ・ 結核既感染の患者（児）
- ・ 易感染性の状態にある患者（児）
- ・ 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（児）
- ・ 中等度、軽度の腎機能障害を有する患者（児）
- ・ 肝機能障害を有する患者（児）
- ・ 腸管憩室のある患者（児）
- ・ 間質性肺炎の既往歴のある患者（児）
- ・ 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者（児）

[注意事項]

リウマチ専門医等、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の診断及び治療に精通し、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。

1. 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。国内外の臨床試験においても、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投与を中止すること。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）」、「若年性特発性関節炎(JIA)における生物学的製剤使用の手引き 2020年版」などを参照のこと。

1) 呼吸器感染症

- ・ 胸部X線、胸部CT撮影が即日可能であり、感染症専門医、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（児）（肺合併症、グルココルチコイド投与、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る。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・ 国内外の関節リウマチの臨床試験⁵⁻¹⁰⁾で、播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節など）を含む結核が報告されており、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・インターフェロナーγ遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）・胸部X線を必須とし、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（児）、インターフェロナーγ遊離試験が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（児）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関節リウマチ患者での発現頻度が非常に高く、本剤投与中においても関節リウマチ患者での報告例が存在する。危険因子（高齢、肺合併症、グルココルチコイド投与、糖尿病、末梢血リンパ球減少など）を複数有する患者（児）では ST 合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制を考慮する。
- 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、日本人関節リウマチ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（児）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。若年性特発性関節炎（JIA）患者を対象とした二重盲検比較試験の二重盲検治療中止期間（最長32週間）において、帯状疱疹は報告されなかった¹¹⁾。JIA患者を対象とした二重盲検比較試験（最長46週）とその長期継続投与試験（最長246週）の併合解析における帯状疱疹の発現割合は1.8%（4/220例）であり、100人年あたりの発現率は1.2であった。重篤例は報告されなかった¹¹⁾。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、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」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。

2. 悪性腫瘍

因果関係は明らかでないものの、固形癌、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現が国内外の関節リウマチの臨床試験で報告されているが、関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9 試験の併合解析において、本剤投与群での年齢・性別で調整して算出した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR（標準化罹患比）は0.96（95%信頼区間:0.67, 1.35）であった。既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR 1.05（95%信頼区間:1.01, 1.09）⁹⁷⁾と比較し、大きな違いは認められなかった³⁾。JIA患者を対象とした二重盲検比較試験（最長46週）とその長期継続投与試験（最長246週）の併合解析において、NMSC及びNMSC以外の悪性腫瘍は報告されなかった¹¹⁾。

3. 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。

4. 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のっとり 脂質異常症治療薬の投与を行うこと。

5. 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。

6. 筋肉痛、筋攣縮

本邦の関節リウマチに対する臨床試験において、CPK の増加（～15.7%）がみられることが報告されている¹²⁾。JIA患者（児）を対象とした二重盲検比較試験（最長46週）とその長期継続投与試験（最長246週）の併合解析において、CPKのCTCAEグレードが悪化した被験者の割合は、33.8%（74/219例）であった¹¹⁾。大部分はグレード1又は2の悪化であり、グレードが3以上に悪化した被験者は4.1%（9/219例）、グレード4以上に悪化した被験者は1.4%（3/219例）であった。JIA患者（児）を対象とした二重盲検比較試験（最長46週）とその長期継続投与試験（最長246週）の併合解析において、横紋筋融解症は報告されなかった¹¹⁾。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²⁾。

7. 腸管憩室炎

本剤投与中に消化管穿孔を起こした関節リウマチ症例の報告がある。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。

8. 間質性肺炎

本邦で本剤投与中に間質性肺炎を起こした関節リウマチ症例の報告がある。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。

9. 周術期の管理

本剤投与中の周術期リスク、また、手術後の創傷治癒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を行い、局所症状に注意して手術部位感染の早期発見に努める。その診断においては、CRP、白血球数も参考とするが、休薬による関節リウマチの再燃との鑑別が必要である。術前休薬期間について定まったものはないが、参考例として、米国リウマチ学会/米国股・膝関節学会の周術期ガイドラインでは人工膝および股関節全置換術の場合は3日を目安としている。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認した後の再投与が望ましい。

10. 小児

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

11. 心筋梗塞等の心血管系事象および静脈血栓塞栓症

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を有する患者（児）では他の治療法を考慮すること。関節リウマチにおいてJAK 阻害薬を1年以上長期使用すると静脈血栓塞栓症のリスクが上昇する、というメタ解析の報告がある。本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。使用中に心血管系事象や 血栓塞栓症のリスク因子（心筋梗塞や心不全、エストロゲン含有ホルモン剤の使用、体動困難等）が加わった場合は本剤の継続について十分にリスク・ベネフィットを勘案すること。関節リウマチにおける国内外臨床試験⁵⁻¹⁰で3492例中24例（0.7%）の患者に深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現している。JIA患者を対象とした二重盲検比較試験（最長46週）とその長期継続投与試験（最長246週）の併合解析において、本剤投与群の1例（0.5%、1/220例）で肺塞栓症が報告された。本剤との因果関係は否定されなかったが、本被験者は複数のリスク因子を有し、肺塞栓症の発現につながった可能性が考えられた。因果関係は不明であるが、治療開始前に静脈血栓塞栓症のリスクを評価し、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

12. 薬剤相互作用³⁾

本剤の主たる排泄経路は腎であり、有機アニオントランスポーター（OAT）3の基質である。プロベネシドはOAT3を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇する可能性がある。本剤にプロベネシドを併用する場合は、本剤の減量を考慮すること。

13. ワクチン接種

帯状疱疹（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・腎機能障害などの患者背景を考慮する必要がある。帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の患者（児）に対しては帯状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（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（児）のリスク・ベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024～がん患者、移植患者、原発性免疫不全症、小児期発症疾患に対する免疫抑制薬・生物学的製剤使用者、等～」等を参照のこと。

14. 妊婦、産婦、授乳婦

臨床試験において催奇形性が疑われる症例はないが、生殖発生毒性試験において催奇形性が認められている²⁾。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<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. ガイドラインは保険診療の規則とは必ずしも一致しえないため検査や治療選択・実施にお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）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。

一般社団法人日本リウマチ学会

ガイドライン委員会

関節リウマチ診療ガイドライン小委員会

委員長 針谷正祥

(2024. 7. 7)

1. Journal of Immunology 2010;184:5298-307.
2. Ramanan AV, et al : Lancet 2023;402:555-570
3. 医薬品インタビューフォーム オルミエント錠. 日本イーライリリー株式会社. 2024年3月改訂（第15版）
4. 日本小児腎臓病学会 日本人小児のeGFR計算フォーム <http://www.jspn.jp/sonota/shizai.html>
5. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:88-95.
6. Arthritis & Rheumatology 2017;69:506-17.
7. The New England Journal of Medicine 2016;374:1243-52.
8. Annals of the Rheumatic Diseases 2015;74:333-40.
9. The Journal of Rheumatology 2016;43:504-11.
10. The New England Journal of Medicine 2017;376:652-62.
11. オルミエント（バリシチニブ）医薬品リスク管理計画書(RMP)
12. Tanaka Y, et al. : J Rheumatol. 2016; 43: 504-511

更新記録

2024年 7月 若年性特発性関節炎に対する全例市販後調査のためのバリシチニブ使用ガイドライン初版策定

生物学的製剤、JAK 阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート

