関節リウマチ(RA)に対するヤヌスキナーゼ阻害薬使用の手引き

手引きの目的

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬は、関節リウマチ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、投与中に重篤な有害事象を合併することがある(1-3)。本手引きは国内の市販後調査が終了した JAK 阻害薬を対象に、市販前後調査結果や使用成績結果をもとに、JAK 阻害薬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した。

本手引きの対象となる JAK 阻害薬は、2024 年 7 月時点でトファシチニブとバリシチニブである。

対象患者

1. 過去の治療において、メトトレキサート(MTX)をはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患活動性に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。その目安としては以下の条件を認める場合が考慮される、
   - 中等度以上の疾患活動性(CDAI＞10、SDAI＞11、DAS28-ESR≧3.2 のいずれかを満たす)がある
   - 進行性の骨びらんを認める
2. 安全性の観点から感染症リスクの高い患者、重症な臓器合併症を有する患者などは、ベネフィット・リスクバランスを十分に評価し、JAK 阻害薬の使用の是非を慎重に検討する。
3. 有害事象として心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症、リンパ増殖性疾患、固形癌等の悪性腫瘍が報告されている(1-5)。欧州医薬品庁の勧告に伴い更新された欧州リウマチ学会の関節リウマチの管理に関するリコメンデーション(6, 7)、および日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン(8)の推奨も考慮し、下記に該当する患者に対する JAK 阻害薬の投与に際しては、十分にベネフィット・リスクバランスを勘案すること[7]。
   - 年齢 65 歳以上の患者
   - 喫煙者および喫煙歴のある患者
   - 悪性腫瘍の病歴を有する患者
   - 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、肥満、など)を有する患者
   - 血栓や塞栓の危険因子(心筋梗塞や心不全の既往、エストロゲン含有ホルモン剤を使用中、体動困難、抗リン脂質抗体陽性、など)を有する患者
4. さらに、日和見感染に対する安全性を配慮して以下の 3 項目を満たすことが強く推奨される。
   - 末梢血白血球数 4000/mm^3 以上
   - 末梢血リンパ球数 1000/mm^3 以上
   - 血中 β-D-グルカン陰性

用法・用量

1. トファシチニブ

   通常、トファシチニブとして1回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。
2. バリシチニブ

   通常、成人にはバリシチニブとして 4ｍｇを 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2ｍｇに減量すること。

用法・用量等に関する使用上の注意点

- 原則的に MTX と併用することが望ましい(日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライ 2024 改

訂，診断と治療社，東京）。
・ 生物学的製剤や他の JAK 阻害薬との併用はしないこと
・ 高齢者や罹病期間の長い関節リウマチ患者では筋肉量の減少を反映して血清クレアチニン値が低値となるために、必要に応じて、性別・年齢・体重を加味した推算 GFR 値(eGFR)やシスタチン C の値と参考にしながら腎機能を評価する。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に指導すること。

1. トファシチニブ
   1) 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mg を 1 日 1 回経口投与すること。
   2) 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mg を 1 日 1 回経口投与すること。
   3) 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 TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤、T 細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。
2. バリシチニブ
   1) 本剤 4mg　1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2mg　1 日 1 回投与への減量を検討すること。
   2) 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(9)。中等度の腎機能障害（30≤eGFR（mL/分/1.73 m^2)<60）のある患者には、2mg を 1 日 1 回経口投与する。
   3) 重度の腎機能障害（eGFR（mL/分/1.73 m^2)<30）の患者には、投与しないこと。

投与禁忌

・JAK 阻害薬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
・重度の腎機能障害を有する患者（バリシチニブ）
・重度の肝機能障害を有する患者（トファシチニブ）
・好中球数が 500/mm^3 未満の患者
・リンパ球数が 500/mm^3 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

要注意事項

1. 医師および施設要件
   リウマチ専門医、膠原病リウマチ内科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

JAK 阻害薬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。国内外の臨床試験や本邦の特定使用成績調査において、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(1-5, 10, 11)。なかでも帯状疱疹ウイルス感染が多いのが特徴的である。

JAK 阻害薬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。

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。

各薬剤の全例 PMS における重篤な感染症（有害事象）に関する報告

トファシチニブ(10, 12)	6 か月の観察期間中に 215 例 (3.13%)の患者で重篤な感染症が報告され、報告例数が多かった重篤な感染症は肺炎(0.93%)、帯状疱疹(0.60%)、ニューモシスチス肺炎(0.28%)であった。重篤な感染症のリスク因子として、男性、65 歳以上、Steinbrocker's stage IV、感染症既往歴あり、糖尿病合併症ありが抽出された （2 つのデータセットを用いた多変量解析の両者で有意であった因子を記載） 3 年間の観察期間中に 589 例の患者で重篤な感染症が報告され、発現率は 4.01/100 人年であった（曝露期間 14684.2 人年）。報告例数が多かった重篤な感染症は肺炎、帯状疱疹であった。
バリシチニブ(11, 13)	6 か月の観察期間中に 90 例(1.90%)の患者で重篤な感染症が報告され、報告例数が多かった重篤な感染症は肺炎(0.49%)、帯状疱疹(0.32%)、細菌性肺炎(0.23%)であった。重篤な感染症のリスク因子として、75歳以上(vs 65歳未満)、罹病期間、呼吸器疾患合併症、投与開始時のグルココルチコイド使用が抽出された。 3 年間の観察期間中に 268 例の患者で重篤な感染症が報告され、発現率は 3.05/100 人年であった（曝露期間 8795.30 人年）た。報告例数が多かった重篤な感染症は肺炎、帯状疱疹であった。

全例 PMS 登録患者の患者背景、発売時期などが薬剤間で異なるため、これらの結果を薬剤間で単純に比較することは科学的ではないことに留意。

1）呼吸器感染症

- 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、JAK 阻害薬投与中に発熱、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）」等を参照のこと
- 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、グルココルチコイド投与、糖尿病、など）への JAK 阻害薬の使用は、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、使用する JAK 阻害薬の特徴に関して、家族にも十分注意するよう指導する必要がある。
- 肺炎球菌ワクチン接種については 14 項を参照のこと。

2）結核・非結核性抗酸菌症

- 国内外の JAK 阻害薬の臨床試験で、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(1-5)、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）・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 ㎜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、JAK 阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合には投与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、JAK 阻害薬開始 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。
・ 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/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.html）に掲載〕を参照すること。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。
・ 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(結核 2013;88:497-512) 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。
・ 非結核性抗酸菌症はトファシチニブの全例 PMS では 3 年間で副作用としてトファシチニブ群 18 例(0.26%)(10 例が重篤)が報告され（12）、バリシチニブの全例 PMS では 3 年間で重篤な副作用として 5 例(0.11%)（重篤な有害事象も同数）が報告された（13）。これらの非結核性抗酸菌症の発現頻度は生物学的製剤投与 RA 患者における発現頻度と同程度であった。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 JAK 阻害薬を投与すべきでないが、患者の全身状態、RA の活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、「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/編）」等を参考に JAK 阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合には JAK 阻害薬の開始を考慮してもよい。

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、JAK 阻害薬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、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。
・ ST 合剤の添付文書にはニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制が効能・効果として記載されている。

4）ヘルペスウイルスを含むウイルス感染症

国内外の臨床試験において、JAK 阻害薬投与患者で帯状疱疹の発現頻度の上昇、および播種性帯状疱疹を含む重篤な帯状疱疹が報告されている(1-5)。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。帯状疱疹ワクチン接種については 14 項を参照のこと。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）肝炎ウイルス感染症

・ 国内外の JAK 阻害薬の臨床試験で 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(2, 3)。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参考に対処する。
・ C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者（キャリア）では、抗ウイルス治療後に JAK 阻害薬の投与を開始する(14)。

3. 悪性腫瘍

JAK 阻害薬は免疫監視機構に対しては 抑制的に作用するため、異常を生じた細胞の除去を妨げる可能性がある。 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 JAK 阻害薬の臨床試験で報されている(1-5)。心血管系事象のリスク因子を有する 50 歳以上の RA 患者を対象とした海外臨床試験において、悪性腫瘍の発現頻度は TNF 阻害薬群に比較し、トファシチニブ群での非劣性が示されなかった(15)。また、18 か月以上投与継続した場合の

悪性腫瘍リスクの上昇が報告された(16)。これらの点および悪性腫瘍の既往歴・治療歴などを踏まえたベネフィット・リスクバランスを十分考慮し、患者に十分説明した上で、適応を慎重に判断すること。前癌病変（食道、子宮頚部、大腸など）を有する患者への JAK 阻害薬の投与は避けることが望ましい。

各薬剤の全例 PMS における悪性腫瘍(有害事象)に関する報告

トファシチニブ(10, 12)	6 か月の観察期間中に 47 例の悪性腫瘍が報告された。報告が多かった悪性腫瘍は肺がん(n=11)、リンパ腫およびリンパ増殖性疾患(n=7)、結腸・直腸がん(n=6)であった。1 名の患者が結腸癌と肺がんを発現した。 3 年間の観察期間中に 233 例の患者で悪性腫瘍が報告され、発現率は 1.53/100 人年であった（曝露期間 15271.8 人年）。観察時期による発現率の明らかな変動はみられなかった。
バリシチニブ(11, 13)	6 か月の観察期間中に 17 例(0.36%)の悪性腫瘍が報告された。報告が多かった悪性腫瘍は肺がん(n=3)、リンパ (n=4)、大腸がん(n=2)であった。 3 年間の観察期間中に 98 例の患者で悪性腫瘍が報告され、発現率は 1.09/100 人年であった（曝露期間 9020.87 人年）。観察時期による発現率の明らかな変動はみられなかった。

全例 PMS 登録患者の患者背景、発売時期などが薬剤間で異なるため、これらの結果を薬剤間で単純に比較することは科学的ではないことに留意。

4. 血液およびリンパ系障害

JAK 阻害薬投与中は、定期的に、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値を測定する。好中球 1000/mm^3 未満、リンパ球 500/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、JAK 阻害薬投与を中止し、原因を精査する。

5. 代謝および栄養障害

JAK 阻害薬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(3)。JAK 阻害薬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が推奨される。

6. 肝機能障害

JAK 阻害薬投与中に肝機能障害が出現することがあるため、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

バリシチニブの臨床試験において、CPK の増加ならびに筋攣縮、筋肉痛がみられることがあるので(3)、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。

8. 消化管炎穿孔

JAK 阻害薬投与中に消化管穿孔を起こした症例の報告がある(4, 5)。憩室炎の既往・合併例には慎重な投与が必要である。憩室炎や消化管穿孔への対処ならびにそれらのリスク低減については日本消化管学会の 「 大腸憩室症 （憩室出血・憩室炎） ガイドライン 」 を参考に適切に行うこと。

9. 間質性肺炎

JAK 阻害薬投与中に間質性肺炎を起こした症例の報告があり、JAK 阻害薬の全例 PMS でも認められている(10, 11)。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）等を実施すること。

10. 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）を有する患者に JAK 阻害薬を投与する場合は、心血管系事象に特に注意が必要である。心血管系事象のリスク因子を有する 50 歳以上の RA 患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度は TNF 阻害薬群に比較し、トファシチニブ群の非劣性が示されなかった(15)。また、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(17)。JAK 阻害薬を投与する場合は、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 JAK 阻害薬の継続について十分にベネフィット・リスクバランスを勘案すること。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。

各薬剤の全例 PMS における静脈血栓塞栓症に関する報告

トファシチニブ(10, 12)	6 か月の観察期間中に深部静脈血栓症は 6 例(0.09%)、肺塞栓は 2 例(0.03%)で報告された。深部静脈血栓症 4 例、肺塞栓症 2 例は重篤な有害事象に分類された。 3 年間の観察期間中に 27 例の患者で静脈血栓塞栓症が報告され、発現率は 1.00/100 人年であった（曝露期間 15239.0 人年）。
バリシチニブ(11, 13)	6 か月の観察期間中に静脈血栓塞栓症は 7 例(0.15%)で報告された。 3 年間の観察期間中に 23 例の患者で静脈血栓塞栓症が報告され、発現率は 0.25/100 人年であった（総観察期間 9047.37 人年）。

全例 PMS 登録患者の患者背景、発売時期などが薬剤間で異なるため、これらの結果を薬剤間で単純に比較することは科学的ではないことに留意。

11. 周術期の管理

JAK 阻害薬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 JAK 阻害薬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(18)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。

12. 高齢者

肝機能障害、腎機能障害を有する患者、潜在的な生理機能の低下が考えられる高齢者等では JAK 阻害薬の曝露量が増える可能性があるため、患者の状態および使用する JAK 阻害薬の代謝経路、排泄経路などを踏まえて、投与量の減量を考慮する。

13. 薬剤相互作用

・ 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、JAK 阻害薬と抗リウマチ生物製剤や他の JAK 阻害薬等との併用はしないこと。

各薬剤の主な代謝経路、排泄経路

トファシチニブ(19)	トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約 70%、腎排泄が 30%である。主に薬物代謝酵素チトクロム P450（CYP）3A4 を介して代謝され、CYP2C19 によってもわずかに代謝されると考えられる。
バリシチニブ(9)	CYP3A4 が関与する。主な排泄経路は腎排泄である。

各薬剤で注意すべき併用と対応

トファシチニブ(19)	代謝阻害作用のある薬剤(マクロライド系抗菌薬、ノルフロキサシン、アゾール系抗真菌薬、カルシウム拮抗薬、アミオダロン、シメチジン、フルボキサミン、抗 HIV 薬、C 型肝炎抗ウイルス薬、タクロリムス、シクロスポリンなど)と併用する場合には、トファシチニブの効果が増強される可能性があるため、本剤 5mg を1日1回に減量するなど用量に注意する。一方、CYP3A4 誘導薬(抗てんかん薬、リファンピシン、リファブチン、モダフィニルなど)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)含有食品との併用では、効果が減弱する可能性がある。
バリシチニブ(9)	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

14. 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, JAK 阻害薬投与中は禁忌である。また, 生ワクチン接種は、JAK 阻害薬投与中止後、一定の間隔を空けることが望ましい。米国リウマチ学会のリウマチ性疾患に対するワクチン接種に関するガイドライン(20)では、接種前 1 週間と 接種後 4 週間は JAK 阻害薬の投与を中断することとされている。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 歳以上の患者又は帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者（疾病又は治療により免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者、および、上記以外で、医師が帯状疱疹ワクチンの接種を必要と認めた者）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、当該患者のベネフィット・リスクバランスに鑑みて使用を考慮すること。
・ 呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンおよび新型コロナウイルス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。

15. 妊婦、産婦、授乳婦

動物の生殖発生毒性試験において催奇形性が認められている(3, 8)。 また、ラットで乳汁への移行が報告されており、授乳に関するデータはないため、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 JAK 阻害薬投与中、および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。

16. 保険診療上の注意

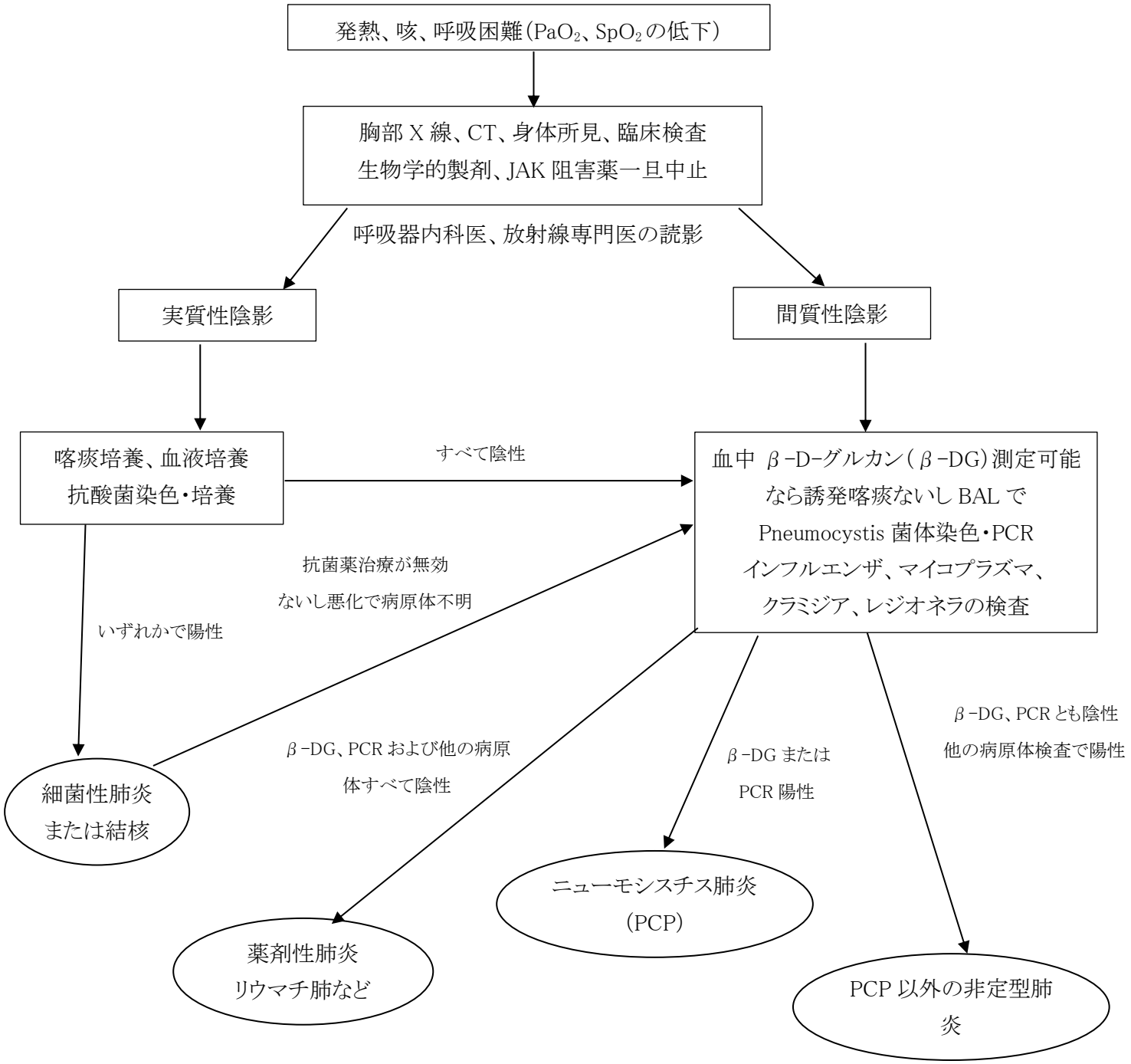
本手引きの内容は保険診療の規則とは必ずしも一致しえないため検査や治療については保険診療の規則に留意すること。特に、β-D-グルカン、インターフェロン-γ 遊離試験、KL-6、胸部 CT 検査、潜在性結核感染症治療、ニューモシスチス肺炎の発症抑制などの保険適用については注意されたい。

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

文　献

1. Nat Rev Rheumatol 2024 Mar;20(3):196
2. Semin Arthritis Rheum 2023 Feb;58:152120
3. Drugs 2020 Aug;80(12):1183-1201
4. RMD Open 2020 Oct;6(3):e001395
5. Ann Rheum Dis 2022 Mar;81(3):335-343
6. Ann Rheum Dis 2023 Jan;82(1):3-18
7. Ann Rheum Dis 2023 Jan;82(1):107-118
8. 日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂（2024, 診断と治療社, 東京）
9. 医薬品インタビューフォーム 2024 年 8 月改訂（第 17 版） オルミエント錠. 日本イーライリリー株式会社
10. Mod Rheumatol 2024 Feb 26;34(2):272-286
11. Mod Rheumatol 2023 Jul 4;33(4):647-656
12. Mod Rheumatol. 2025 Mar 7:roaf017. doi: 10.1093/mr/roaf017.
13. Mod Rheumatol. 2025 Feb 21;35(2):215-224.
14. Rheum Dis 2021;80:71–87
15. The New England Journal of Medicine 2022;386:316-326
16. Ann Rheum Dis 2023;82:331–343
17. ACR Open Rheumatol 2022;4:912-22
18. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Sep;74(9):1399-1408
19. 医薬品インタビューフォーム 2024 年 9 月改訂（第 19 版） ゼルヤンツ錠 5mg. ファイザー株式会社
20. Arthritis Care Res (Hoboken) 2023 Mar;75(3):449-464

更新記録

2025 年 4 月　JAK 阻害薬使用の手引き初版策定

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