

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤 薬価基準収載

サイバインコ錠

50mg | 100mg | 200mg

CIBINQO® Tablets アブロシチニブ錠

劇薬 処方箋医薬品[※] 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	サイバインコ錠50mg : 1錠中アブロシチニブ50mg サイバインコ錠100mg : 1錠中アブロシチニブ100mg サイバインコ錠200mg : 1錠中アブロシチニブ200mg
一般名	和名：アブロシチニブ（JAN） 洋名：Abrocitinib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：2021年11月25日 販売開始年月日：2021年12月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 薬理作用	33
VII. 薬物動態に関する項目	38
1. 血中濃度の推移	38
2. 薬物速度論的パラメータ	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	42
4. 吸収	42
5. 分布	43

6. 代謝	44
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	45
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	46
1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
7. 相互作用	55
8. 副作用	57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
10. 過量投与	61
11. 適用上の注意	61
12. その他の注意	61
IX. 非臨床試験に関する項目	63
1. 薬理試験	63
2. 毒性試験	64
X. 管理的事項に関する項目	67
1. 規制区分	67
2. 有効期間	67
3. 包装状態での貯法	67
4. 取扱い上の注意	67
5. 患者向け資材	67
6. 同一成分・同効薬	67
7. 国際誕生年月日	67
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	67
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	68
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	68
11. 再審査期間	68
12. 投薬期間制限に関する情報	68
13. 各種コード	68
14. 保険給付上の注意	68
XI. 文献	70
1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	71
XII. 参考資料	72
1. 主な外国での発売状況	72
2. 海外における臨床支援情報	76
XIII. 備考	81
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	81
2. その他の関連資料	81

[略語一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AIA	Adjuvant-induced arthritis	アジュバント誘発関節炎
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf,u}	Area under the unbound plasma concentration versus time curve from time zero to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの非結合型の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration versus time curve from zero to the time of last measurement	最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau, the dosing interval	投与開始時から tau 間隔まで (1 投与間隔) の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice a day	1 日 2 回
BSA	Body surface area	体表面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	Customized MedDRA Query	MedDRA カスタム検索式
COVID-19	Coronavirus disease-19	コロナウイルス感染症 2019
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EASI	Eczema Area and Severity Index	－
EASI-75	Eczema Area and Severity Index ≥75% improvement from baseline	Eczema Area and Severity Index スコアのベースライン時からの 75%以上の改善
EC _{av50}	50% effective average concentration	50%有効平均濃度
EC _{av80}	80% effective average concentration	80%有効平均濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	Fluorescent in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション

略語	英語	日本語
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
HBV	hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	イムノグロブリン
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般重症度評価
IL	Interleukin	インターロイキン
IP-10	Interferon inducible protein 10	インターフェロン誘導タンパク質 10
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KDR	Kinase insert domain receptor	—
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールヘルペットヘモシアニン
K _m	Michaelis Menton constant	ミカエリス・メンテン定数
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク
LSM	least-square mean	最小二乗平均
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MAR	Missing at random	ランダムな欠測
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MPV	Mean platelet volume	平均血小板容積
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	No observed adverse event level	無毒性量
NRI	Non-Responder Imputation	ノンレスポonder補完
NRS	Numerical Rating Scale	点数評価スケール
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
pDC (s)	plasmacytoid dendritic cells	形質細胞様樹状細胞
P-gp	P-glycoprotein	P糖たんぱく質
PPAS	Per-protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PP-NRS	Peak Pruritus Numerical Rating Scale	—
PSAAD	Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎のかゆみ及び症状の評価
QD	once daily	1日1回
QTc	Corrected QT interval	心拍数で補正したQT間隔
QTcF	QT interval with Fridericia's correction	Fridericia法の補正式を用いて心拍数で補正したQT間隔

略語	英語	日本語
RDW	Red blood cell distribution width	赤血球分布幅
RSAD2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	—
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	terminal plasma half-life	終末相半減期
THP-1	human leukemia monocytic cell line	ヒト単球性白血病細胞株
T_{max}	Time to first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子
TYK2	Tyrosine-kinase 2	チロシンキナーゼ 2
UVB	Ultra violet B	中波長紫外線
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
V_c	Volume of the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_p	Volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サイバインコ（一般名：アブロシチニブ、以下、本剤）は、ヤヌスキナーゼ（JAK）の ATP との結合を遮断することにより JAK を選択的かつ可逆的に阻害する、経口投与による JAK 阻害剤である。本剤の JAK1 に対する生化学的な阻害活性は、他の 3 種類の JAK アイソフォームと比較すると JAK2 の 28 倍、JAK3 の 340 倍超、TYK2 の 43 倍であることが非臨床試験において示されている（*in vitro*）¹⁾。アトピー性皮膚炎（Atopic Dermatitis：AD）の病態生理は複雑であり、完全には解明されていないが、2 つの主要な要因が疾患の基幹をなすと考えられている。1 つは表皮の構造と機能の異常、もう 1 つは皮膚へ侵入した抗原に対する不適切な免疫応答に起因する皮膚炎症である²⁾。AD では JAK/STAT シグナル伝達経路の重要性が示されており、本剤の JAK1 を介したシグナル伝達に対する選択的な阻害作用は AD に対して効果を発揮するものと考えられた。

ファイザー社は、中等症から重症の成人及び 12 歳以上の青少年 AD 患者を対象に、本剤の単剤投与及び外用剤との併用投与における有効性及び安全性を評価するため臨床開発プログラムを計画し、承認申請を目的として第 I 相試験の 16 試験を含む 20 試験を超える治験を実施した。本剤は、世界同時開発、同時申請（米国、EU：2020 年 8 月承認申請）を行った。

本邦では、国際共同第 III 相試験単剤投与試験（B7451012 試験、B7451013 試験）、成人 AD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験外用剤併用試験（B7451029 試験）、青少年 AD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験外用剤併用試験（B7451036 試験）並びに国際共同第 III 相試験長期継続投与試験（B7451015 試験）等における有効性及び安全性データに基づき、2020 年 12 月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2021 年 9 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」を効能又は効果として承認された^{注)}。

注)最適使用推進ガイドライン対象

2. 製品の治療学的特性

- (1) アブロシチニブは ATP との結合を遮断することにより、JAK を選択的かつ可逆的に阻害する経口投与が可能な低分子である。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) 2 分子の JAK アイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内では、JAK1 を介するサイトカインのシグナル伝達を選択的に阻害し、JAK2 のみが介在する受容体あるいは JAK2/TYK2 が介在する受容体に対するよりも阻害活性が高い。

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (3) 既存治療で効果不十分な AD 患者に対し、医師による全般重症度評価（IGA）改善達成及び Eczema Area and Severity Index（EASI）-75 達成において、本剤群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善効果を示した。

（「V-5. (4) 有効性検証試験」の項参照）

- (4) 重大な副作用として感染症（単純ヘルペス[3.2%]、帯状疱疹[1.6%]、肺炎[0.2%]）、結核[頻度不明]、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症[0.1%未満]、深部静脈血栓症[0.1%未満]）、血小板減少（1.4%）、ヘモグロビン減少（ヘモグロビン減少[0.9%]、貧血[0.6%]）、リンパ球減少（0.7%）、好中球減少症（0.4%）、間質性肺炎（0.1%）、肝機能障害（頻度不明）、消化管穿孔（頻度不明）が報告された。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) ・患者向け資材 (サイバインコを服用されるアトピー性皮膚炎患者さんへ) (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン アプロシチニブ (販売名: サイバインコ錠 200 mg、サイバインコ錠 100 mg、サイバインコ錠 50 mg) ~アトピー性皮膚炎~ (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	アプロシチニブ製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について <保医発 1124 第 5 号 (令和 3 年 11 月 24 日)> (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

電子添文の警告に準じ、以下の施設要件、医師要件を満たす施設に対して、本剤の適正使用に関する情報提供を実施したのちに、納入している。

- 1) 本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 2) 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（令和 5 年 3 月提出）

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓塞栓症 ・ 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・ 帯状疱疹 ・ 消化管穿孔 ・ B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 間質性肺炎 ・ 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、血小板数減少 ・ 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性腫瘍 ・ 横紋筋融解症、ミオパチー ・ 心血管系事象 	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・ 特定使用成績調査（長期）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
・ 患者向け資材の作成と提供
・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サイバインコ錠 50mg
サイバインコ錠 100mg
サイバインコ錠 200mg

(2) 洋名

CIBINQO Tablets 50mg
CIBINQO Tablets 100mg
CIBINQO Tablets 200mg

(3) 名称の由来

海外に準じた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アブロシチニブ (JAN)

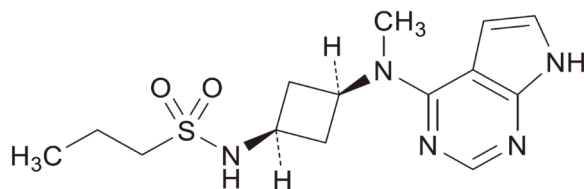
(2) 洋名 (命名法)

Abrocitinib (JAN)
abrocitinib (INN)

(3) ステム (stem)

チロシンキナーゼインヒビター：-tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₂₁N₅O₂S
分子量：323.41

5. 化学名（命名法）又は本質

N-{*cis*-3-[Methyl (7*H*-pyrrolo [2, 3-*d*] pyrimidin-4-yl) amino]cyclobutyl}propane-1-sulfonamide
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PF-04965842

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微紫紅色の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

非吸湿性である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 189°C (融解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.3

(6) 分配係数

分配係数 (logP) :1.66 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	ポリエチレン袋/	30°C/75%RH	12 ヶ月	性状 (外観)、 含量、類縁物質 等	規格内
加速試験	ドラム	40°C/75%RH	6 ヶ月		規格内
光安定性試験	シャーレ	総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	—		規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

＜確認試験法＞

赤外吸収スペクトル測定法：標準品と同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

＜定量法＞

液体クロマトグラフィー






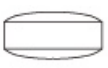


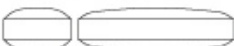
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等
サイバインコ錠 50mg				淡紅色
	長径 10.5mm	短径 4.8mm	厚さ 3.7mm	
サイバインコ錠 100mg				淡紅色
	直径 9.0mm		厚さ 4.5mm	
サイバインコ錠 200mg				淡紅色
	長径 18.4mm	短径 8.0mm	厚さ 5.0mm	

(3) 識別コード

サイバインコ錠 50mg : PFE ABR 50

サイバインコ錠 100mg : PFE ABR 100

サイバインコ錠 200mg : PFE ABR 200

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サイバインコ錠 50mg	サイバインコ錠 100mg	サイバインコ錠 200mg
有効成分	1錠中 アブロシチニブ 50mg	1錠中 アブロシチニブ 100mg	1錠中 アブロシチニブ 200mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール 4000、トリアセチン、三二酸化鉄		

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の製造工程及び製剤の安定性において混入する可能性のある夾雑物は分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	PTP包装	25°C/60%RH	24ヵ月	性状（外観）、含量、分解生成物、溶出性	規格内
中間的試験		30°C/75%RH	24ヵ月		規格内
加速試験		40°C/75%RH	6ヵ月		規格内
光安定性試験	無包装/PTP包装	総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	—		規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈サイバインコ錠 50mg〉

14錠 [7錠 (PTP) ×2]

〈サイバインコ錠 100mg〉

14錠 [7錠 (PTP) ×2]

〈サイバインコ錠 200mg〉

14錠 [7錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンラミネートフィルム、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

<解説>

アブロシチニブ 200 mg QD 及び 100 mg QD は、中等症から重症の成人及び 12 歳以上の青少年の AD 患者に投与したときに、第Ⅲ相単剤投与試験 (B7451012 試験³⁾ 及び B7451013 試験⁴⁾ 及び成人対象の外用剤併用試験 (B7451029 試験⁵⁾) ではすべての主要評価項目及び重要な副次評価項目で、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また、12 歳以上の青少年を対象とした外用剤併用試験 (B7451036 試験⁶⁾) においてもアブロシチニブ 100 mg QD 群及び 200 mg QD 群で主要評価項目及び重要な副次評価項目のかゆみの評価 (200 mg QD 群では第 2、4、12 週時、100 mg QD 群では第 2 週時の評価) でプラセボと比較して統計的に有意な改善が認められた。主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の評価項目で認められた治療効果から、AD の徴候及び症状の軽減に対するアブロシチニブの有効性のエビデンスが示された。

安全性の併合解析では、中等症から重症の成人及び青少年の AD 患者に対する短期及び長期治療のいずれにおいても、アブロシチニブの忍容性は良好であることが示された。プラセボと比較して、重篤な有害事象、重度の有害事象、及び治験中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。以上のとおり、アブロシチニブ 200 mg QD 及び 100 mg QD の両用量は中等症から重症の成人及び青少年の AD に対して本剤の有効性が期待できると考えられ、2020 年 12 月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2021 年 9 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」を効能又は効果として承認された。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。
- 5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。 [8.11 参照]

<解説>

5.1 本剤の臨床試験では、外用剤又は全身治療薬では十分な効果が得られなかったか、もしくは外用剤又は全身治療薬の治療を推奨されない中等症から重症の成人及び青少年の AD 患者を対象に、単独療法又はステロイド外用剤との併用療法下における本剤の有効性及び安全性を評価した。そのため本剤の適用に際しては、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に投与する旨を設定した。

- 5.2 本剤の投与に際しては、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤の使用が適さない患者へ使用する場合を除き、原則として AD の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用する旨を設定した。
- 5.3 類薬の電子添文を参考に、本剤を投与する場合には、標準療法として使用されている保湿外用剤は継続して使用する旨を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200mgを1日1回投与することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の第Ⅲ相臨床試験より、以下の結果が認められた。

- 第Ⅲ相単剤投与試験（B7451012 試験³⁾及びB7451013 試験⁴⁾）及び第Ⅲ相外用剤併用試験（B7451029 試験⁵⁾及びB7451036 試験⁶⁾）において、本剤100mg及び200mgのいずれの用量についてもプラセボに対する優越性が検証され、その他の有効性評価項目でも投与期間を通してプラセボを上回る改善効果が認められ、さらに、複数の有効性評価項目で100mg群と比較して200mg群の有効性が高い傾向が認められた。
- 単剤投与下における本剤200mg投与からの無作為化中止試験であるB7451014試験において、40週を超えても再燃（無作為化時点より50%以上EASIスコアが悪化し、IGAスコアが2以上）を認めなかった被験者の割合は、200mg継続被験者が81.1%、100mg減量被験者が57.4%であった一方、プラセボ投与被験者は19.1%であった。また、本剤100mg投与中の治療反応消失例に対してEASI-75達成率の改善が認められた。
- 安全性について、帯状疱疹、血小板数減少及びリンパ球数減少等の一部の事象の発現率は100mgと比較し200mgで高い傾向を認め、特に65歳以上の被験者においてそのリスクが増加する傾向が認められている。本剤の安全性リスクについては用量間差が認められるものの、100mg及び200mgのいずれも忍容性は許容可能であった。

有効性の観点からは、複数の有効性評価項目において、200mgの投与がより有用な患者も存在するが、100mg群で十分な有効性が期待できる被験者も一定数存在すると考えられ、また、安全性について、帯状疱疹、単純ヘルペス、脂質異常症、貧血、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少等の有害事象の発現は用量依存的に増加する傾向が認められていることから、本剤の用法及び用量を「通常、成人及び12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200mgを1日1回投与することができる。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 中等度の腎機能障害 ($30 \leq \text{eGFR}$ [推算糸球体ろ過量: mL/分/1.73m²] < 60) 及び重度の腎機能障害 ($\text{eGFR} < 30$) を有する患者には、50mg を 1 日 1 回経口投与すること。中等度の腎機能障害を有する患者においては、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与することができる。 [9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]
- 7.2 強い CYP2C19 阻害薬と併用投与する場合には、50mg を 1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与することができる。 [10.2、16.7.1 参照]
- 7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られない。12 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。
- 7.4 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、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）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。

<解説>

- 7.1 中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者に本剤を投与した際の薬物動態データに基づき、CCDS を参考に設定した。
- 7.2 アブロシチニブ 100 mg をフルボキサミン（強い CYP2C19 阻害薬、中等度の CYP3A 阻害薬）又はフルコナゾール（強い CYP2C19 阻害薬、中等度の CYP2C9 及び CYP3A 阻害薬）と併用投与したとき、アブロシチニブの活性成分の $\text{AUC}_{\text{inf}, \text{u}}$ はアブロシチニブの単独投与時と比較してそれぞれ 91% 及び 155% 増加した⁷⁾（「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。この結果に基づき、強い CYP2C19 阻害薬（フルボキサミン、フルコナゾール）と併用投与する場合は、アブロシチニブの用量を半量に減量することが推奨されることから設定した。
- 7.3 第Ⅲ相試験の主要評価項目の評価時点が 12 週であることから設定した。
- 7.4 本剤は免疫抑制作用を有するため、他の強力な免疫抑制剤との併用により過剰な免疫抑制及び感染リスク上昇の可能性のあることから、重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (評価資料)

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/投与例数	用法及び用量 (投与期間)
第Ⅰ相 B7451001 [米国]	無作為化、二重盲検、 第三者非盲検、プラセ ボ対照、並行群間試験	健康成人 79 例 (日本人 12 例)	3、10、30、100、200、400、800mg 単回、30、 100、200、400 mg QD (10 日)、100、200 mg 1 日 2 回 (BID) (10 日)
第Ⅱ相 B7451006 [国際共同]	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間比較 試験	中等症～重症の 成人 AD 患者 269 例	10、30、100、200mg、プラセボ QD (12 週)
第Ⅲ相 B7451012 [国際共同]	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間比較 試験	中等症～重症の 12 歳以上 AD 患者 387 例	100、200mg、プラセボ QD (12 週)
第Ⅲ相 B7451013 [国際共同]	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間比較 試験	中等症～重症の 12 歳以上 AD 患者 391 例 (日本人 44 例)	100、200mg、プラセボ QD (12 週)
第Ⅲ相 B7451015 [国際共同]	多施設共同、長期試験	中等症～重症の 12 歳以上 AD 患者 1592 例 (日本人 109 例)	100、200mg QD (治療期 1 : 92 週、治療期 2 ^a)
第Ⅲ相 B7451029 [国際共同]	多施設共同、無作為 化、二重盲検、ダブル ダミー、プラセボ対 照、並行群間比較試験	中等症～重症の 成人 AD 患者 838 例 (日本人 76 例)	100、200mg、プラセボ QD、デュピルマブ、対応 するプラセボ 1 回/2 週 (20 週)
第Ⅲ相 B7451036 [国際共同]	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間比較 試験	中等症～重症の 青少年 AD 患者 287 例 (日本人 26 例)	100、200mg、プラセボ QD (12 週)

a : 期間は各患者によって異なる。治験実施計画書の規定に則り中止にならない場合、患者は、参加国において本治験薬が販売されるまで、又は治験依頼者が該当する参加国において治験を終了するまで本治験として本治験薬の投与を受けることができる

(参考資料)

試験番号	試験内容	投与例数	用量
B7451027	Thorough QTc 試験	36 例	600mg
B7451008	ADME/絶対的バイオアベイラビリティ	6 例	200mg (経口)、 80 μg (静脈)
B7451004	相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響	12 例	400mg
B7451032	生物学的同等性及び食事の影響試験	46 例	200mg
B7451020	肝機能障害	24 例	200mg
B7451021	腎機能障害	23 例	200mg
B7451028	中国人における単回及び反復投与時の薬物動態	12 例	200mg
B7451017	フルコナゾール (CYP2C19 の強い阻害薬、CYP2C9 中程度の阻 害薬) 及びフルボキサミン (CYP2C19 の強い阻害薬) の影響	24 例	100mg
B7451019	リファンピシン (CYP2C19 の強い誘導薬) の影響	12 例	200mg
B7451043	プロベネシド (OAT3 阻害薬) の影響	12 例	200mg
B7451016	経口避妊薬に対する影響	17 例	200mg
B7451022	ミダゾラム (CYP3A 基質) に対する影響 (時間依存的な阻害及 び誘導)	25 例	200mg
B7451026	ダビガトラン (P-gp 基質) に対する影響	20 例	200mg
B7451034	メトホルミン (MATE1/2K 基質) に対する影響	12 例	200mg
B7451033	ロスバスタチン (BCRP/OAT3 基質) に対する影響	12 例	200mg

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (B7451001 試験)⁸⁾

日本人を含む健康被験者を対象として、本剤を単回 (3、10、30、100、200、400、800mg) 及び反復漸増 (30、100、200、400mg QD 及び 100、200mg BID) で 10 日間経口投与した結果、安全性かつ忍容性は良好であった。主な有害事象は、頭痛が 13 例、下痢及び悪心が各 11 例であった。ほとんどの有害事象は軽度であった。重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。単回投与パートでは 2 例が投与を中止した。反復投与パートでは 2 例が治験薬と関連ある有害事象で投与を中止した。

2) Trough QT 試験 (B7451027 試験)⁹⁾

Trough QT 試験では、QTc とアプロシチニブ濃度の関係に基づく主要解析を実施した。この試験では、QTcF 間隔に濃度依存的な影響が認められた。しかし、アプロシチニブの濃度が治療濃度を上回ったとき、QTcF の 95%CI の上限は 10 msec を超えなかった。これは、フルコナゾール 200 mg を投与された AD 患者の C_{max} に相当する。したがって、QT/QTc 間隔に臨床的に意味のある変化はない。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アプロシチニブとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200mg を 1 日 1 回投与することができる。」である。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第Ⅱ相試験 (B7451006 試験) ¹⁰⁾

目的	中等症から重症の成人AD患者を対象に、IGAに基づいて、プラセボに対する4用量（10、30、100及び200 mg、1日1回投与）の本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同*、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 *米国、オーストラリア、カナダ、ドイツ、ハンガリー
対象	既存治療で効果不十分な中等症～重症の成人AD患者（267例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・ 18歳～75歳の男性又は女性・ 以下のADに関する基準を全て満たす患者：<ul style="list-style-type: none">・ 第1日の1年以上前に慢性ADと臨床的に診断され、スクリーニング来院時にHanifinとRajkaの診断基準に基づきADに罹患している・ 初回投与前の12ヵ月以内に、4週間以上の外用剤治療で効果不十分であること、外用剤治療が医学的に不適切であること・ 中等症から重症のAD [ベースライン来院時に、ADに罹患した面積の体表面積（body surface area：BSA）に対する割合が10%以上、IGAスコアが3以上、EASIスコアが12以上]である
試験方法	本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、本剤10mg、30mg、100mg、200mg又はプラセボを1日1回、12週間投与した。
評価項目	有効性 主要評価項目： <ul style="list-style-type: none">・ 第12週時のIGAスコアが「消失」（スコア0）又は「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成 重要な副次評価項目： <ul style="list-style-type: none">・ 第12週時のEASIスコアのベースライン時からの変化率 安全性 身体学的検査、有害事象のモニタリング、12誘導心電図、バイタルサイン測定、臨床検査

結果

有効性

<主要評価項目>

ベースライン時の IGA スコアは、いずれの患者も中等症から重症であった。第 12 週時の IGA の達成率 [IGA の評価結果が「消失」（スコア 0）又は「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され、かつ IGA スコアがベースライン時から 2 段階以上改善した患者の割合] について、主要解析として 3 つのパラメータから成る E_{max} モデルに基づく解析を実施した。なお、治験を中止した患者は、それ以降の全時点で「ノンレスポnder」として解析に含めた。本剤 200 mg 群では、第 12 週時の IGA の達成率はプラセボ群より統計的に有意に高く ($p=0.0032$)、プラセボ群の値で補正した達成率は 38.2%であった。本剤 100 mg 群でも第 12 週時の IGA の達成率はプラセボ群より統計的に有意に高く ($p=0.0184$)、プラセボ群の値で補正した達成率は 21.5%であった。しかし、本剤 10 mg 群及び 30 mg 群では、プラセボ群の値で補正した第 12 週時の IGA の達成率はそれぞれ 1.8% ($p=0.1210$) 及び 6.0% ($p=0.1065$) であり、両群ともプラセボ群との統計的有意差は認められなかった。これらの結果から、第 12 週時の IGA の達成率には用量反応関係が認められた。

(10 mg、30 mgは承認された用法及び用量ではない)

IGA 改善達成率の第 12 週時の結果 (FAS)

	プラセボ群	本剤 10mg群	本剤 30mg群	本剤 100mg群	本剤 200mg群
12週時点の IGA改善達成率	5.8 (3/52)	10.9 (5/46)	8.9 (4/45)	29.6 (16/54)	43.8 (21/48)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間] p値	-	1.8 [-0.7, 4.4] 0.1210	6.0 [-1.3, 13.8] 0.1065	21.5 [5.5, 37.6] 0.0184	38.2 [19.7, 56.6] 0.0032

% (例数)

治験を中止した患者は、それ以降の全時点で「ノンレスポnder」として解析に含めた

a) 3つのパラメータから成る E_{max} モデル

<重要な副次評価項目>

第 12 週時の EASI スコアのベースライン時からの変化率について、主要解析として観測値を対象に欠測メカニズムにランダムな欠測 (Missing at random: MAR) を仮定した Mixed effect models for repeated measures 法に基づく解析を実施した。本剤 200 mg 群及びアブロシチニブ 100 mg 群では EASI スコアの変化率がプラセボ群よりも統計的に有意に大きかった (それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0091$)。EASI スコアに対する治療効果の推定値は、本剤 200 mg 群が最も大きかった。第 12 週時での本剤 200 mg 群及び 100 mg 群のプラセボ群との最小二乗平均 (least-square mean: LSM) の差は、それぞれ-47.35%及び-23.82%であった。第 12 週時での本剤 10 mg 群及び 30 mg 群のプラセボ群との LSM の差は、それぞれ 4.08% ($p = 0.6731$) 及び-5.52% ($p = 0.5610$) であり、両群ともプラセボ群との統計的な有意差は認められなかった。

EASI 変化率の第 12 週時の結果 (FAS)

	プラセボ群	本剤 10mg群	本剤 30mg群	本剤 100mg群	本剤 200mg群
12週時点の EASI変化率	-35.22 (6.572)	-31.13 (7.090)	-40.73 (6.823)	-59.04 (6.212)	-82.57 (6.161)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間] p値	-	4.08 [-11.9, 20.1] 0.6731	-5.52 [-21.2, 10.1] 0.5610	-23.82 [-38.8, -8.9] 0.0091	-47.35 [-62.2, -32.5] <0.0001

% (SE)

a) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び割り付け時の層別因子 (重症度及び年齢) をモデルに含めた Mixed-effect models for repeated measures 法による解析

安全性

有害事象は、合計 184 例 (68.9%) に 402 件発現し、そのうち 64 例 (24.0%) で報告された 125 件は治験薬と関連があると判断された。治験薬と関連のある主な有害事象 (副作用) は、悪心 (14 例、5.2%)、アトピー性皮膚炎 (10 例、3.7%)、ウイルス性上気道感染 (9 例、3.4%)、頭痛 (9 例、3.4%) であった。重篤な有害事象は 9 例 (3.4%) に発現した。また、44 例 (16.5%) は有害事象のために治験薬の投与を中止した。主に報告された有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」及び「神経系障害」であり、有害事象の大部分は軽度であった。各用量の本剤群及びプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。本治験では死亡例は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アブロシチニブとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200mg を 1 日 1 回投与することができる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験単剤投与試験 (B7451013 試験) ⁴⁾

目的	12歳以上の中等症から重症のAD患者を対象に、本剤のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同*、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 *米国、ポーランド、韓国、日本、オーストラリア、ブルガリア、カナダ、ドイツ、英国、中国、ラトビア、ハンガリー、チェコ共和国
対象	ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤等の外用剤治療で効果不十分、又は外用薬治療が医学的に不適切、あるいは疾患コントロールのために全身療法を必要とする12歳以上の中等症～重症のAD患者 (391例、日本人44例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 12歳以上の患者 (妊娠可能な女性は、避妊に関する要件を満たすこと) 以下のADに関する基準を全て満たす患者： <ul style="list-style-type: none"> 第1日の1年以上前に慢性ADと臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン来院時にHanifinとRajkaの診断基準に基づきADに罹患している スクリーニング来院前の6ヵ月以内に、4週間以上の外用剤治療で効果不十分であること、外用剤治療が医学的に不適切であること、又は疾患コントロールのために全身療法を要した記録がある 中等症から重症のAD [ベースライン来院時に、ADに罹患した面積のBSAに対する割合が10%以上、IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上及びそう痒の重症度のNRSスコアが4以上] である 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 現在、AD以外の活動型の炎症性皮膚疾患に罹患している、又は、第1日の時点でAD又は治療反応性の評価に影響を及ぼす皮膚状態の徴候を示した患者 過去にJAK阻害薬の投与を受けた患者 コントロール不良かつ臨床的に意味のある臨床検査値異常を有し、それが治験データの解釈又は被験者の治験参加に影響を及ぼす可能性があるとして治験責任医師又は治験依頼者が判断した患者 等
試験方法	本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、本剤100mg、200mg又はプラセボを1日1回、12週間投与した ^{注)} 。 注) 投与期間中は保湿剤の併用は許容されており、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第12週時のIGAスコアが「消失」(スコア0)又は「ほぼ消失」(スコア1)と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成 第12週時のEASIスコアのベースライン時からの75%以上の改善 (EASI-75) 達成 <p>重要な副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第2、4及び12週時のPeak Pruritusそう痒NRSスコア (重症度) のベースライン時から4ポイント以上の改善 (PP-NRS4) 達成 第12週時のPruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) スコアのベースライン時からの変化量 <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常の発現頻度、臨床検査値、心電図測定値、バイタルサインのベースライン時からの変化量 等</p>

解析方法	<p>有効性の主要な解析は、無作為割り付けされ、1回以上治験薬の投与を受けたすべての患者で構成される最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）を対象に実施した。</p> <p>主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、割り付け時の層別因子 {年齢層（18歳未満、18歳以上）及びAD重症度 [中等症（IGAスコア=3）、重症（IGAスコア=4）] } で調整したCMH法を用いた。CMH法のp値を算出し、本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性を検証した。試験の成否については主要評価項目で判断した。2つの主要評価項目について、本剤200mg群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が5%の有意水準で棄却された場合に、本剤200mg群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。同様に、2つの主要評価項目について、本剤100mg群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が検定手順に沿って棄却された場合に、本剤100mg群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。主要評価項目及び重要な副次評価項目において改善を達成した患者（レスポンドー）の割合の比較では、割合の差及びその95%信頼区間を算出した。割合の差は、割り付け時の層別因子による層ごとに推定した値をCMH法による重みで重み付けした平均値として算出した。95%信頼区間の算出には正規近似法を用いた。治験を中止した患者は、それ以降の全時点でノンレスポンドーとして解析に含めた（Non-Responder Imputation : NRI）。PP-NRS4達成を除き、断続的な欠測に対する補完は実施しなかった。PP-NRS4達成では、断続的な欠測に対して多重補完法を用いた。主要評価項目及び重要な副次評価項目はボンフェローニ型の階層手順に基づく多重性調整を行った。その他の2値の評価項目の解析でも、各時点で同様の解析手法を用いた。なお、副次評価項目については多重性調整を行っていないことから統計的有意性を示さないため、p値は提示していない。</p> <p>経時的に評価した連続変数の評価項目の解析では、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び割り付け時の層別因子 {年齢層（18歳未満、18歳以上）及びAD重症度 [中等症（IGAスコア=3）、重症（IGAスコア=4）] } をモデルに含めたMMRMを用いた。連続変数の評価項目（患者報告アウトカム以外）の解析では、欠測データに対して明示的な補完は行わず、欠測メカニズムにMARを仮定した（Observed Data : OD）。患者報告アウトカムの解析では、これらの質問票の開発者が提案した規則に従って欠測データを取り扱った。事前に計画された主要評価項目に対するサブグループ解析では、年齢層（18歳未満、18歳以上）別の解析を実施した。</p>
------	---

結果

有効性

<主要評価項目>

2つの主要評価項目である第12週時のIGA改善達成及び第12週時のEASI-75達成の両方に対する治験の目的が達成され、本剤200mg群及び100mg群のプラセボ群に対する優越性が示された。いずれの本剤群も、IGA改善を達成及びEASI-75を達成した患者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。本剤200mg群のIGA改善を達成及びEASI-75を達成した患者の割合（プラセボ群の値で補正）は、本剤100mg群よりも約50%高かった。PPAS及びtipping point analysis（なお、反応データの欠測値はすべて多重補完した）に基づく追加の感度分析の結果は、FASを用いた主要解析の結果と合致した。IGA改善達成及びEASI-75達成とも、治療効果は部分集団間で同様であった。

主要評価項目の第 12 週時の結果 (FAS)

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	プラセボ群
IGA 改善 達成	12週時点の IGA改善達成率 ^{a)}	28.4 (44/155)	38.1 (59/155)	9.1 (7/77)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	19.3 [9.6, 29.0]	28.7 [18.6, 38.8]	-
	調整p値 ^{c) d)}	0.0008	<0.0001	
EASI -75 達成	12週時点の EASI-75達成率 ^{a)}	44.5 (69/155)	61.0 (94/154)	10.4 (8/77)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	33.9 [23.3, 44.4]	50.5 [40.0, 60.9]	-
	調整p値 ^{c) d)}	<0.0001	<0.0001	

% (例数)

a) 治験中止後の欠測にノンレスポナー補完法を用いて推定した達成率

b) 割り付け時の層別因子 (重症度及び年齢) に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した 95%信頼区間

c) 割り付け時の層別因子 (重症度及び年齢) で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d) 有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した p 値

<重要な副次評価項目>

2つの重要な副次評価項目に対する治験の目的が達成された。本剤群はいずれも、第2、4及び12週時のそう痒NRSスコア(重症度)がベースライン時から4ポイント以上の改善(PP-NRS4)を達成した患者の割合が、プラセボ群よりも統計的に有意に高かった。本剤200mg群及び100mg群とプラセボ群の間では、第2週という早期から、PP-NRS4のレスポナーの割合に差が認められ始めた。いずれの本剤群も、第12週時のPSAADスコアのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は、プラセボ群よりも統計的に有意に大きかった。PSAADスコアのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は、いずれの本剤群でも第1週という早期からプラセボ群よりも大きく、この治療効果は第5週より後に定常状態に達した。

副次評価項目の結果 (FAS)

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	プラセボ群
PP-NRS4 達成 ^{d)}	2週時点の PP-NRS4達成率 ^{d)}	23.1	35.3	3.9
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	19.2 [11.0, 27.4]	31.2 [22.3, 40.2]	-
	調整p値 ^{b) c)}	0.0002	<0.0001	
	4週時点の PP-NRS4達成率 ^{d)}	33.4	52.8	4.0
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	29.5 [20.5, 38.4]	48.8 [39.5, 58.2]	-
	調整p値 ^{b) c)}	<0.0001	<0.0001	
	12週時点の PP-NRS4達成率 ^{d)}	45.2	55.3	11.5
PSAAD	12週時点のベースライ ン時からの平均変化量 ^{e)}	-2.4 (156)	-3.0 (155)	-0.8 (77)
	プラセボ群との差 ^{f)} [95%信頼区間]	-1.7 [-2.3, -1.1]	-2.2 [-2.8, -1.6]	-
	調整p値	<0.0001	<0.0001	

% (例数)

- a) 割り付け時の層別因子（重症度及び年齢）に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した95%信頼区間
- b) 割り付け時の層別因子（重症度及び年齢）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
- c) 有意水準両側5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
- d) 試験中止後の欠測はノンレスポonder補完法を用いて推定した達成率
- e) 最小二乗平均（例数）
- f) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び割り付け時の層別因子（重症度及び年齢）をモデルに含めたMixed-effect models for repeated measures法による解析
- g) Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) スコア（重症度）について、ベースライン時からの4ポイント以上の改善達成。かゆみの重症度測定（スコアの最大は10）

安全性

有害事象は本剤100mg群で62.7%、本剤200mg群で65.8%、プラセボ群で53.8%であった。副作用発現頻度は、本剤200mg群で34.8%（54/155例）及び本剤100mg群では19.6%（31/158例）であった。主な副作用は本剤200mg投与群では悪心13.5%（21/155例）及び頭痛5.8%（9/155例）、本剤100mg投与群では悪心4.4%（7/158例）及び頭痛2.5%（4/158例）であった。重篤な有害事象の発現頻度はすべての投与群で同様であり、1.3%～3.2%であった。本治験では本剤100mg群で致命的な事象である突然死が1件報告された。本事象は治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断され、心血管イベントの基準を満たすことが確認された。有害事象による治験中止の発現頻度は、いずれの本剤群もプラセボ群より低かった。

国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験（成人）(B7451029 試験)⁵⁾

目的	中等症から重症の成人AD患者を対象に、外用剤併用下の本剤のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同*、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験 *米国、ポーランド、韓国、日本、オーストラリア、ブルガリア、カナダ、ドイツ、英国、ラトビア、ハンガリー、チェコ共和国、チリ、スペイン、イタリア、メキシコ、スロバキア、台湾
対象	ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤等の外用剤治療で効果不十分、あるいは疾患コントロールのために全身療法を必要とする18歳以上の中等症～重症のAD患者（837例、日本人76例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の男性又は女性患者 ・ 以下のADに関する基準を全て満たす患者： <ul style="list-style-type: none"> ・ 第1日の1年以上前に慢性ADと臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン来院時にHanifinとRajkaの診断基準に基づきADに罹患している ・ スクリーニング来院前の6ヵ月以内に、4週間以上の外用剤治療で効果不十分であること、又は疾患コントロールのために全身療法を要した記録がある（外用剤は、AD治療に適応のある有効成分を含有する薬剤） ・ 中等症から重症のAD [ベースライン来院時に、ADに罹患した面積のBSAに対する割合が10%以上、IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上及びそう痒の重症度のNRSスコアが4以上] である
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、AD以外の活動型の炎症性皮膚疾患に罹患している、又は、第1日の時点でAD又は治療反応性の評価に影響を及ぼす皮膚状態の徴候を示した患者 ・ 過去にJAK阻害薬の投与を受けた患者 ・ AD以外の医学的状態又は臨床検査値異常を有し、それが治験データの解釈又は被験者の治験参加に影響を及ぼす可能性があるとして治験責任医師又は治験依頼者が判断した患者
試験方法	本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、本剤100mg、200mg又はプラセボを1日1回、デュピルマブ、プラセボを隔週で20週間投与した ^{注)} 。 注) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経ロシクロスポリン、経ロステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第12週時のIGAスコアが「消失」（スコア0）又は「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成 ・ 第12週時のEASI-75達成 <p>重要な副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第2週時のPP-NRS4達成 ・ 第16週時のIGAスコアが「消失」（スコア0）又は「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成 ・ 第16週時のEASI-75達成 <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第2週時を除く各時点でのPP-NRS4達成 <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常の</p>

	発現頻度、臨床検査値、心電図測定値、バイタルサインのベースライン時からの変化量 等
解析方法	<p>有効性の主要な解析は、無作為割り付けされ、1回以上治験薬の投与を受けたすべての患者で構成される最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、割り付け時の層別因子{AD重症度[中等症（IGAスコア=3）、重症（IGAスコア=4）]}で調整したCMH法を用いた。CMH法のp値を算出し、本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性を検証した。試験の成否については主要評価項目で判断した。2つの主要評価項目について、本剤200mg群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が5%の有意水準で棄却された場合に、本剤200mg群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。同様に、2つの主要評価項目について、本剤100mg群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が検定手順に沿って棄却された場合に、本剤100mg群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。主要評価項目及び重要な副次評価項目において改善を達成した患者（レスポナー）の割合の比較では、割合の差及びその95%信頼区間を算出した。割合の差は、割り付け時の層別因子による層ごとに推定した値をCMH法による重みで重み付けした平均値として算出した。95%信頼区間の算出には正規近似法を用いた。治験を中止した患者は、それ以降の全時点でノンレスポナーとして解析に含めた（NRI）。断続的な欠測に対する補完は実施しなかった。主要評価項目及び重要な副次評価項目はボンフェローニ型の階層手順に基づく多重性調整を行った。その他の2値の評価項目の解析でも、各時点で同様の解析手法を用いた。なお、副次評価項目については多重性調整を行っていないことから統計的有意性を示さないため、p値は提示していない。</p> <p>経時的に評価した連続変数の評価項目の解析では、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び割り付け時の層別因子{AD重症度[中等症（IGAスコア=3）、重症（IGAスコア=4）]}をモデルに含めたMMRMを用いた。連続変数の評価項目（患者報告アウトカム以外）の解析では、欠測データに対して明示的な補完は行わず、欠測メカニズムにMARを仮定した（OD）。患者報告アウトカムの解析では、これらの質問票の開発者が提案した規則に従って欠測データを取り扱った。</p>

結果

有効性

<主要評価項目>

2つの主要評価項目である第12週時のIGA改善達成及び第12週時のEASI-75達成の両方に対する治験の目的が達成され、本剤200mg群及び100mg群のプラセボ群に対する優越性が示された。本剤200mg群では、100mg群よりも高い治療効果が認められた。2つの主要評価項目について、PPAS及びFASのtipping point analysis（なお、反応データの欠測値はすべて多重補完した）に基づく追加の感度分析の結果は、FASを用いた主要解析の結果と合致し、結論は変わらなかった。

主要評価項目の第 12 週時の結果 (FAS)

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	デュピル マブ群	プラセボ群
IGA 改善 達成	12週時点のIGA改善 達成率 ^{a)}	36.6 (86/235)	48.4 (106/219)	36.5 (88/241)	14.0 (18/129)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	23.1 [14.7, 31.4]	34.8 [26.1, 43.5]	-	-
	調整p値 ^{c) d)}	<0.0001	<0.0001		
EASI -75 達成	12週時点のEASI-75 達成率 ^{a)}	58.7 (138/235)	70.3 (154/219)	58.1 (140/241)	27.1 (35/129)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	31.9 [22.2, 41.6]	43.2 [33.7, 52.7]	-	-
	調整p値 ^{c) d)}	<0.0001	<0.0001		

% (例数)

- a) 治験中止後の欠測にノンレスポonder補完法を用いて推定した達成率
- b) 割り付け時の層別因子 (重症度) に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した 95%信頼区間
- c) 割り付け時の層別因子 (重症度) で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- d) 有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した p 値

< 重要な副次評価項目 >

いずれの本剤群も重要な副次評価項目 (第 2 週時の PP-NRS4、第 16 週時の IGA 改善及び第 16 週時の EASI-75 の達成) のすべてで、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示した。本剤 200 mg 群はデュピルマブ群と比較して、第 2 週時に PP-NRS4 を達成した患者の割合が統計的に有意に高く、作用発現が早いことが示された (p<0.0001)。本剤 200 mg 群とデュピルマブ群の比較では、割合の差の 95% CI の結果から、第 16 週時の IGA 改善を達成した患者の割合は、本剤 200 mg 群の方が高かった。第 16 週時点での EASI-75 達成した患者の割合は、本剤 200 mg 群の方がデュピルマブ群よりも数値的に高く、本剤 100 mg 群の方がデュピルマブ群よりも数値的に低かった。なお、割合の差の 95% CI の結果からは治療効果の有無を判断することは困難であった。

副次評価項目の第2週、16週時の結果 (FAS)

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	デュピル マブ群	プラセボ群
IGA 改善 達成	16週時点のIGA改善 達成率	34.8 (80/230)	47.5 (105/221)	38.8 (90/232)	12.9 (16/124)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	22.1 [13.7, 30.5]	35.0 [26.3, 43.7]	-	-
	調整p値 ^{b) c)}	<0.0001	<0.0001		
EASI -75 達成	16週時点のEASI-75 達成率	60.3 (138/229)	71.0 (157/221)	65.5 (152/232)	30.6 (38/124)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	29.7 [19.5, 39.9]	40.4 [30.4, 50.4]	-	-
	調整p値 ^{b) c)}	<0.0001	<0.0001		
PP- NRS4 達成	2週時点のPP-NRS4 達成率	31.8 (75/236)	49.1 (111/226)	26.4 (63/239)	13.8 (18/130)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	17.9 [9.5, 26.3]	34.9 [26.0, 43.7]	-	-
	調整p値 ^{b) c)}	0.0002	<0.0001		
	デュピルマブ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	5.2 [-2.9, 13.4]	22.1 [13.5, 30.7]	-	-
	調整p値 ^{b) c)}	0.2084	<0.0001		

% (例数)

治験を中止した患者は、それ以降の全時点で「ノンレスポonder」として解析に含めた

- a) 割り付け時の層別因子（重症度）に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した95%信頼区間
- b) 割り付け時の層別因子（重症度）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
- c) 有意水準両側5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値

<副次評価項目>

評価項目の第12週時の結果 (FAS)

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	デュピル マブ群	プラセボ群
PP- NRS4 達成 ^{c)}	12週時点のPP-NRS4達成 率 ^{a)}	47.5 (105/221)	63.1 (137/217)	54.5 (122/224)	28.9 (35/121)
	プラセボ群との差 [95% 信頼区間] ^{b)}	18.5 [8.0, 28.9]	33.7 [23.4, 44.1]	-	-

% (例数)

- a) 治験中止後の欠測にノンレスポonder補完法を用いて推定した達成率
- b) 割り付け時の層別因子（重症度）に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した95%信頼区間
- c) Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) スコア（重症度）について、ベースライン時からの4ポイント以上の改善達成。かゆみの重症度測定（スコアの最大は10）

安全性

有害事象は本剤 100 mg群で 50.8%、本剤 200 mg群で 61.9%、プラセボ群で 53.4%であった。副作用発現頻度は、本剤 200 mg群で 29.6% (67/226 例) 及び本剤 100 mg群では 19.7% (47/238 例) であった。主な副作用は本剤 200 mg群では悪心 10.2% (23/226 例)、頭痛 3.5% (8/226 例) 及びざ瘡 3.5% (8/226 例)、本剤 100 mg群では上咽頭炎 3.8% (9/238 例) 及び悪心 2.1% (5/238 例) であった。結膜炎の発現頻度は、デュピルマブ群の方が本剤群及びプラセボ群よりも高かった。ADに関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群が本剤群及びデュピルマブ群よりも高かった。重篤な有害事象の発現頻度は低く、すべての投与群間で同様であった。また、本治験では死亡は報告されなかった。有害事象による治験中止の発現頻度は低く、すべての投与群間で同様であった。

国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験（青少年）(B7451036 試験)⁶⁾

目的	中等症から重症の12歳以上18歳未満の青少年AD患者を対象に、外用剤併用下の本剤のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同*、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 *米国、ポーランド、中国、メキシコ、日本、ハンガリー、スペイン、オーストラリア、ドイツ、チェコ共和国、台湾、ラトビア及びイタリア
対象	ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤等の外用剤治療で効果不十分、あるいは疾患コントロールのために全身療法を必要とする12歳以上18歳未満の中等症～重症のAD患者（285例、日本人26例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重25kg以上 ・ 以下のADに関する基準を満たす患者： <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング及びベースライン来院時にHanifinとRajkaの診断基準に基づきADに罹患している ・ スクリーニング来院前の6ヵ月以内に、4週間以上の外用剤治療で効果不十分であること、又は全身療法を要した、全身療法の候補患者であった記録がある ・ 中等症から重症のAD [ベースライン来院時に、ADに罹患した面積のBSAに対する割合が10%以上、IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上及びそう痒の重症度のNRSスコアが4以上] である
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、AD以外の活動型の炎症性皮膚疾患に罹患している、又は、第1日の時点でAD又は治療反応性の評価に影響を及ぼす皮膚状態の徴候を示した患者 ・ 過去にJAK阻害薬の投与を受けた患者 ・ AD以外の医学的状态又は臨床検査値異常を有し、それが治験データの解釈又は被験者の治験参加に影響を及ぼす可能性があるとして治験責任医師又は治験依頼者が判断した患者
試験方法	本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、本剤100mg、200mg又はプラセボを1日1回、12週間投与した ^{注)} 。 注) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経ロシクロスポリン、経ロステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第12週時のIGAスコアが「消失」（スコア0）又は「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成 ・ 第12週時のEASI-75達成 <p>重要な副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第2、4、12週時のPP-NRS4達成 ・ 第12週時のPSAADスコアのベースライン時からの変化量 <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常の発現頻度、心電図測定値、バイタルサイン 等</p>
解析方法	有効性の主要な解析は、無作為割り付けされ、1回以上治験薬の投与を受けたすべての患者で構成される最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、割り付け時の層別因子 {AD重症度 [中等症（IGAスコア=3）、重症（IGAスコア=4）]} で調整したCMH法を用いた。CMH法のp値を算出し、本剤各用量群のプラセボ群に対する

	<p>優越性を検証した。試験の成否については主要評価項目で判断した。2つの主要評価項目について、本剤200mg群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が5%の有意水準で棄却された場合に、本剤200mg群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。同様に、2つの主要評価項目について、本剤100mg群とプラセボ群の間に差はないとする帰無仮説が検定手順に沿って棄却された場合に、本剤100mg群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判定した。主要評価項目及び重要な副次評価項目において改善を達成した患者（レスポンドー）の割合の比較では、割合の差及びその95%信頼区間を算出した。割合の差は、割り付け時の層別因子による層ごとに推定した値をCMH法による重みで重み付けした平均値として算出した。95%信頼区間の算出には正規近似法を用いた。治験を中止した患者は、それ以降の全時点でノンレスポンドーとして解析に含めた（NRI）。断続的な欠測に対する補完は実施しなかった。主要評価項目及び重要な副次評価項目はボンフェローニ型の階層手順に基づく多重性調整を行った。その他の2値の評価項目の解析でも、各時点で同様の解析手法を用いた。なお、副次評価項目については多重性調整を行っていないことから統計的有意性を示さないため、p値は提示していない。</p> <p>経時的に評価した連続変数の評価項目の解析では、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び割り付け時の層別因子 {AD重症度 [中等症 (IGAスコア=3)、重症 (IGAスコア=4)]} をモデルに含めたMMRMを用いた。連続変数の評価項目（患者報告アウトカム以外）の解析では、欠測データに対して明示的な補完は行わず、欠測メカニズムにMARを仮定した (OD)。患者報告アウトカムの解析では、これらの質問票の開発者が提案した規則に従って欠測データを取り扱った。</p>
--	--

結果

有効性

<主要評価項目>

2つの主要評価項目である第12週時のIGA改善達成及びEASI-75達成の両方に対する治験の目的が達成され、本剤100mg群及び200mg群のプラセボ群に対する優越性が示された。

IGA改善を達成した患者の割合は、本剤100mg群及び200mg群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0147$ 及び $p = 0.0030$ ）。

EASI-75を達成した患者の割合は、本剤100mg群及び200mg群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（それぞれ $p = 0.0002$ 及び $p < 0.0001$ ）。

主要評価項目の第 12 週時の結果 (FAS)

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	プラセボ群
IGA 改善 達成	12週時点のIGA改善 達成率 ^{a)}	41.6 (37/89)	46.2 (43/93)	24.5 (23/94)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	16.7 [3.5, 29.9]	20.6 [7.3, 33.9]	-
	調整p値 ^{c) d)}	0.0147	0.0030	
EASI -75 達成	12週時点のEASI-75 達成率 ^{a)}	68.5 (61/89)	72.0 (67/93)	41.5 (39/94)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	26.5 [13.1, 39.8]	29.4 [16.3, 42.5]	-
	調整p値 ^{c) d)}	0.0002	<0.0001	

% (例数)

- a) 治験中止後の欠測にノンレスポonder補完法を用いて推定した達成率
- b) 割り付け時の層別因子 (重症度) に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した 95%信頼区間
- c) 割り付け時の層別因子 (重症度) で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- d) 有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した p 値

<重要な副次評価項目>

多重性調整を実施した結果、本剤 100 mg 群とプラセボ群の間での第 4 週時の PP-NRS4 の比較において、統計的な有意差が認められなかったため、それ以降の仮説検定には進むことができず、統計的な有意差が認められたと判断することはできなかった。したがって、(a) 本剤 100 mg 群とプラセボ群の間での第 12 週時の PP-NRS4 の比較の仮説検定及び (b) 本剤両用量群とプラセボ群の間での第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の比較の仮説検定では、統計的な有意差は認められないと判断した。

以上をまとめると、本剤 200 mg 群では、第 2、4 及び 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。本剤 100 mg 群では、第 2 週時に PP-NRS4 を達成した患者の割合はプラセボ群よりも統計的に有意に高かったが、第 4 週時には統計的な有意差は認められなかった。

副次評価項目の第2週、4週、12週時の結果 (FAS)

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	プラセボ群
PP-NRS4 達成 ^{a)}	2週時点のPP-NRS4達成率	27.2 (25/92)	38.6 (34/88)	12.6 (12/95)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} 調整p値 ^{c) d)}	14.7 [3.5, 25.9] 0.0119	26.1 [13.9, 38.3] <0.0001	-
	4週時点のPP-NRS4達成率	31.5 (28/89)	50.0 (42/84)	20.7 (19/92)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} 調整p値 ^{c) d)}	10.9 [-1.8, 23.6] 0.0971	29.4 [16.0, 42.9] <0.0001	-
	12週時点のPP-NRS4達成率 ^{a)}	52.6 (40/76)	55.4 (41/74)	29.8 (25/84)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} 調整p値 ^{c) d)}	22.8 [8.0, 37.7] 0.0035	25.6 [10.6, 40.6] 0.0013	-
PSAAD	12週時点のベースライン時からの平均変化量 ^{f)}	-2.5 (95)	-2.7 (93)	-2.0 (95)
	プラセボ群との差 ^{g)} [95%信頼区間] 調整p値	-0.5 [-1.1, 0.0] 0.0664	-0.7 [-1.3, -0.1] 0.0142	-

% (例数)

- a) 治験中止後の欠測にノンレスポonder補完法を用いて推定した達成率
b) 割り付け時の層別因子（重症度）に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した95%信頼区間
c) 割り付け時の層別因子（重症度）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
d) 有意水準両側5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
e) 名目上のp値。本試験では主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定に対して多重性調整を実施した結果、本評価項目よりも上位の評価項目である4週時点のPP-NRS4達成の本剤100mg群とプラセボ群の検定で統計的有意差が認められなかったため、本評価項目の検定に進むことができなかった。
f) 最小二乗平均（例数）
g) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び割り付け時の層別因子（重症度）をモデルに含めたMixed-effect models for repeated measures法による解析
h) Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) スコア（重症度）について、ベースライン時からの4ポイント以上の改善達成。かゆみの重症度測定（スコアの最大は10）

安全性

有害事象は本剤100mg群で56.8%、本剤200mg群で62.8%、プラセボ群で52.1%であった。副作用発現頻度は、本剤200mg群で33.0%（31/94例）及び本剤100mg群では20.0%（19/95例）であった。主な副作用は本剤200mg群では悪心16.0%（15/94例）、浮動性めまい6.4%（6/94例）及び頭痛6.4%（6/94例）、本剤100mg群では悪心5.3%（5/95例）及び毛包炎3.2%（3/95例）であった。3例が重篤な有害事象を報告し、その内訳はプラセボ群の2例及び本剤200mg群の1例であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。本治験では死亡は報告されなかった。治験中止に至った有害事象の発現頻度は低く、すべての投与群間で同様であった。

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相試験 (B7451015 試験)¹¹⁾

目的	先行する本剤の第Ⅲ相AD試験に参加した成人及び青少年患者を対象に単剤療法時又は外用剤併用下の本剤100 mg及び200 mg 1日1回投与の長期安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、長期投与試験
対象	中等症～重症の12歳以上のAD患者 (1590例、日本人90例 ^{注)})
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・12歳以上の男性又は女性患者 (体重選択基準を満たすこと) ・先行する臨床試験で全投与期間を完了した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・第-1日時点で、AD又は治療反応性の評価を妨げるAD以外の活動型の炎症性皮膚疾患に罹患している。 ・その他の医学的状態や臨床検査値異常を有し、それが治験データの解釈又は被験者の治験参加に影響を及ぼす可能性があるとして治験責任医師が判断した患者。 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	割り付け情報に基づき、本剤100mg、200mgを1日1回、92週間投与した。
評価項目	<p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、臨床検査値異常の発現頻度、臨床検査値、心電図測定値、バイタルサインのベースライン時からの変化量</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・各時点のIGAスコアが「消失」(スコア0)又は「ほぼ消失」(スコア1)と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成 ・各時点のEASIスコアのベースライン時からの50%以上 (EASI-50)、75%以上 (EASI-75)、90%以上 (EASI-90)、100%の改善 (EASI-75) 達成 ・各時点のPP-NRS4の達成 <p style="text-align: right;">等</p>

注) 投与群情報が盲検解除された被験者のデータのみを本報告書に含めた (先行試験である B7451012 試験、B7451013 試験及び B7451029 試験から B7451015 試験に移行したすべての被験者、並びに B7451014 試験の非盲検導入期から B7451015 試験に直接移行した被験者)

結果

安全性

有害事象の発現頻度は、本剤 200 mg 群 (65.7%) で 100 mg 群 (57.4%) よりも高く、有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。最も発現頻度が高かった (いずれかの群で 5%以上) 有害事象は、アトピー性皮膚炎、上咽頭炎及び上気道感染であり、発現頻度は投与群間で類似していた。重篤な有害事象の発現頻度は、本剤 100 mg 群で 3.9%、200 mg 群で 5.1%であり、200 mg 群の 2 例で、器官別大分類の臨床検査に分類される重篤な有害事象が発現した。200 mg 群で死亡が 1 例報告され、事象名は COVID-19 であった。治験中止に至った有害事象の発現頻度は両本剤群 (100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ約 6%及び 8%) で同程度であった。3 例を超える患者に認められた治験中止に至った事象は、アトピー性皮膚炎、悪心及び湿疹であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査（長期）（実施中）

目的	使用実態下における本剤の安全性および有効性を把握する。
実施計画	実施期間：調査開始から4.5年間（登録期間：調査開始から2.5年間） 観察期間は本剤投与開始日から2年間とし、投与期間が2年を超える症例は、調査期間終了時まで最長投与開始3年まで追跡して観察を行う。 目標症例数：安全性解析対象として1200例
安全性検討事項	[重要な特定されたリスク] 静脈血栓塞栓症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、消化管穿孔、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少・血小板数減少、肝機能障害 [重要な潜在的リスク] 悪性腫瘍、横紋筋融解症・ミオパチー、心血管系事象

② 製造販売後臨床試験（実施中）

第Ⅲ相試験（B7451015 試験）を本剤の承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え試験を継続する。

目的	先行する本剤のAD試験に参加した成人および青少年患者を対象に、本剤100mgおよび200mg 1日1回（QD）による単剤療法時または外用剤併用時の長期安全性を評価する。
実施計画	実施期間：承認日から少なくとも2024年まで（青少年治験参加者は、18歳に達するまで、または2024年までのいずれか遅い時点まで） 試験デザイン：非盲検、多施設共同試験 登録例数：約3000例（うち、日本人最大110例）
主要評価項目	有害事象の発現頻度、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現頻度、臨床検査異常値の発現頻度ならびに臨床検査値、心電図およびバイタルサインのベースライン時からの変化量

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヤヌスキナーゼ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

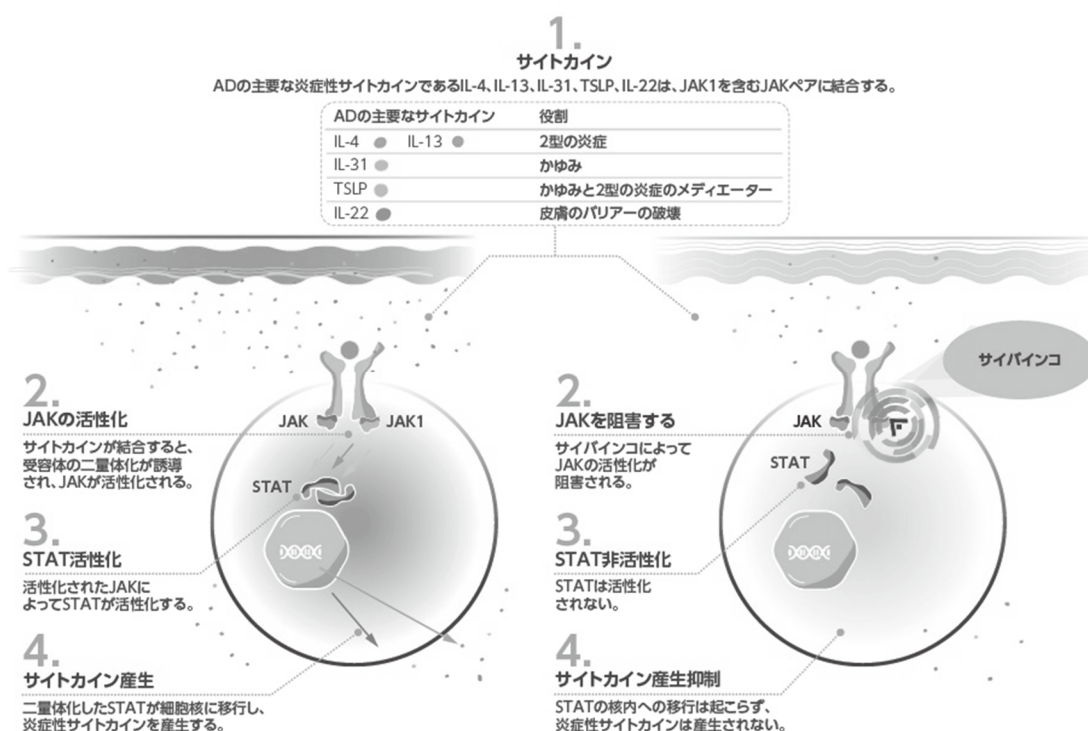
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アブロシチニブはATPとの結合を遮断することにより、JAKを選択的かつ可逆的に阻害する経口投与が可能な低分子である。単離酵素を用いて4種類のJAKアイソフォームに対するアブロシチニブの阻害能を測定したところ、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2に対するIC₅₀値はそれぞれ29.2nmol/L、803nmol/L、10,000nmol/L超及び1,250nmol/Lであった(*in vitro*)¹⁾。

JAKはサイトカイン受容体に恒常的に結合しているキナーゼで、サイトカインが受容体に結合することで活性化され、転写因子Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)を活性化する¹²⁾。活性化したSTATは二量体化して細胞の核内に移行し、炎症性サイトカイン等を産生する¹²⁾。

このように、JAKアイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内では、アブロシチニブはIL-4、IL-13及びIL-31などの炎症性サイトカインによるJAK1が介在する種々のSTATのリン酸化を阻害(IC₅₀値：32.5～1,690nmol/L)し、JAK2のみが介在するSTAT5のリン酸化を阻害(IC₅₀値：794～7,780nmol/L)した(*in vitro*)^{13,14)}。未変化体と2つの活性代謝物のサイトカインシグナル伝達の阻害は同等であった¹⁵⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 単離酵素に対する活性及び選択性 (アブロシチニブ及びその代謝物) (*in vitro*)¹⁶⁾

4 種類の JAK アイソフォームに対するアブロシチニブの阻害能を測定した。アブロシチニブは JAK1 の強力な阻害薬であり、1 mmol/L の ATP 存在下での JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC₅₀ はそれぞれ 29.2 nmol/L、803 nmol/L、10,000 nmol/L 超及び 1,250 nmol/L であり、JAK1 選択性は JAK2 に対して 28 倍、JAK3 に対して 340 倍超、TYK2 に対して 43 倍であった。また、Invitrogen 社のパネルを用いて、40 種類にわたるキナーゼのパネルでキナーゼに対するアブロシチニブの選択性も検討した。この試験では、K_m 値付近の ATP 濃度下で各キナーゼの検討を行った。1,000 nmol/L のアブロシチニブを用いたところ、検討したキナーゼのうち 30.2% を超える阻害を示したものはなかったが、例外的に JAK3 では 60.6% 阻害が認められ、これは前述の試験において K_m 値付近の ATP 濃度下で得られた値 (IC₅₀ = 493 nmol/L) と一致するものであった。

アブロシチニブのヒト循環血中の主代謝物 [PF-06471658 (M1)、PF-07055087 (M2) 及び PF-07054874 (M4)] の阻害能を、1 mmol/L ATP 存在下で評価した。M1 及び M2 の IC₅₀ は、JAK1 に対してそれぞれ 43.4 及び 17.9 nmol/L であり、JAK2 に対してそれぞれ 1,140 及び 886 nmol/L であった。M1 及び M2 のいずれについても、TYK2 に対する IC₅₀ は 1,200 nmol/L 超であり、JAK3 に対しては 10,000 nmol/L 超であった。すべての JAK アイソフォームに対する M4 の IC₅₀ は 10,000 nmol/L 超であった。概して、M1 及び M2 は JAK2 又は TYK2 よりも JAK1 に対してより強力であり、JAK3 に対しては阻害を示さなかった。したがって、M1 及び M2 はアブロシチニブの薬理作用に寄与するが、M4 は薬理活性を示さなかった。

2) ヒト末梢血単核球 (PBMC) 及び表面抗原分類 (CD) 34 陽性前駆細胞に対する活性 (*in vitro*)¹³⁾

ヒト PBMC 中のリンパ球を用いて、初代培養細胞におけるアブロシチニブの *in vitro* 活性を測定した。リンパ球において、アブロシチニブの IL-15 による JAK1/JAK3 依存性 STAT5 リン酸化に対する IC₅₀ は 90.3 nmol/L であり、インターフェロン (IFN) α 及び IL-10 による JAK1 /TYK2 依存性 STAT3 リン酸化に対する IC₅₀ はそれぞれ 32.5 nmol/L 及び 142 nmol/L、IL-27 による JAK1/JAK2/TYK2 依存性 STAT3 リン酸化に対する IC₅₀ は 58.1 nmol/L であった。JAK1 に依存しないシグナル伝達経路に対するアブロシチニブの阻害作用ははるかに弱く、IL-23 による JAK2/TYK2 依存性 STAT3 リン酸化に対する IC₅₀ は 2130 nmol/L であった。CD34 陽性前駆細胞では、エリスロポエチン (EPO) 依存性 STAT5 リン酸化に対するアブロシチニブの IC₅₀ は 794 nmol/L であった。

3) ヒト全血細胞に対する活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト全血中のリンパ球を用いて、種々のサイトカインによる刺激後の STAT リン酸化の阻害を測定した。リンパ球において、アブロシチニブは IL-15 及び IL-21 による JAK1/JAK3 依存性 STAT5 及び STAT3 リン酸化を阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 537 nmol/L 及び 525 nmol/L であった。また、IFN α 及び IL-10 による JAK1/TYK2 依存性 STAT3 リン酸化の IC₅₀ は、それぞれ 183 nmol/L 及び 576 nmol/L であった。IL-23 による JAK2/TYK2 依存性 STAT3 リン酸化に対するアブロシチニブの IC₅₀ は 16300 nmol/L 超であり、IFN γ による JAK1/JAK2 依存性 STAT1 リン酸化及び IL-27 による JAK1/JAK2/TYK2 依存性 STAT3 リン酸化に対する IC₅₀ はそれぞれ 1690 nmol/L 及び 234 nmol/L であった。CD3 陽性 T リンパ球及び CD14 陽性単球において、IL-6 による JAK1/JAK2/TYK2 依存性 STAT1 リン酸化に対するアブロシチニブの IC₅₀ はそれぞれ 354 nmol/L 及び 167 nmol/L であった。ヒト全血に添加した CD34 陽性前駆細胞では、アブロシチニブは EPO による STAT5 リン酸化を阻害した (IC₅₀ : 7780 nmol/L)。

4) ヒト全血における TSLP 誘発性 STAT5 リン酸化に対する作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒト全血中で CD3 陽性細胞を炎症性サイトカインである TSLP で刺激した時の STAT リン酸化の阻害を指標として、アブロシチニブの細胞レベルでの活性を評価した。TSLP は AD、喘息及び鼻炎等の複数のヒトアレルギー性炎症性疾患に関連しており、細胞表面受容体結合を介して JAK1 及び JAK2 を活性化させる。JAK2 と会合している活性化 JAK1 は、受容体をリン酸化し、転写因子の STAT ファミリー (STAT5 等) の結合ドメインとなる。STAT がリン酸化されると、ホモ二量体又はヘテロ二量体の STAT 複合体は核内に移行して特異的結合部位に結合し、様々な標的遺伝子の転写を調節する。アブロシチニブは TSLP 誘発性 STAT5 リン酸化を阻害した (IC₅₀: 1020 nmol/L)。

5) 細胞における IL-4、IL-13、IL-22 及び IL-31 誘発性 STAT リン酸化に対する作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

AD の発症に關与するサイトカインで刺激した様々な種類の細胞を用いて、アブロシチニブの阻害作用を評価した。IL-4 は、造血細胞に発現する JAK1/JAK3 依存性 I 型受容体又は主に非造血細胞に発現する JAK1 依存性 II 型受容体という 2 つの異なる受容体のいずれかを介してシグナル伝達を開始する。I 型受容体又は II 型受容体のいずれかの活性化により、STAT6 のリン酸化が生じる。アブロシチニブは、ヒト全血中の B 細胞、T 細胞及び単球において IL-4 誘発性 STAT6 リン酸化を阻害し (IC₅₀: 185~503 nmol/L)、B 細胞及び単球においては IL-13 誘発性 STAT6 リン酸化を阻害した (IC₅₀ はそれぞれ 285 nmol/L 及び 351 nmol/L)。刺激された初代培養ヒトケラチノサイトにおいて、アブロシチニブは IL-4 及び IL-13 誘発性 STAT6 リン酸化並びに IL-22 誘発性 STAT3 リン酸化を阻害した (IC₅₀ はそれぞれ 77.0、81.9 及び 420 nmol/L)。また、IFN γ で前処理して IL-31 シグナル伝達をアップレギュレートさせた THP-1 細胞において、アブロシチニブは IL-31 誘発性 STAT3 リン酸化を阻害した (IC₅₀: 40 nmol/L)。これら一連の実験において、アブロシチニブはケラチノサイトにおける IL-22 シグナル伝達を阻害し (IC₅₀: 420 nmol/L)、ヒト初代培養腸管上皮細胞における IL-22 シグナル伝達を阻害した (IC₅₀: 1240 nmol/L)。これらのことから、アブロシチニブは乾癬、AD 及びその他の皮膚疾患に關与する重要な経路を阻害することが示された。

6) ヒト巨核球前駆細胞における トロンボポエチン (TPO) 及び IL-6 誘発性 STAT リン酸化に対する作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

TPO 及び IL-6 (いずれも JAK-STAT 経路活性化を誘発可能なサイトカインであるが、TPO は JAK2 のみに依存している) 誘発性 STAT リン酸化を介して巨核球前駆細胞に分化誘導したヒト骨髓 CD34 陽性前駆細胞を用いて、アブロシチニブの活性を検討した。ヒト巨核球前駆細胞において、TPO 誘発性 STAT5 リン酸化及び IL-6 誘発性 STAT3 リン酸化 (直接的又は間接的に血小板産生に重要) をアブロシチニブは阻害した (IC₅₀ はそれぞれ 1060 nmol/L 及び 83.7 nmol/L)。さらに、CD34 陽性前駆細胞から巨核球前駆 CD41a (血小板及び巨核球並びにそれらの前駆細胞のマーカー) 陽性細胞への分化増殖に対する影響を検討したところ、IL-6 を介した CD34 陽性前駆細胞からの巨核球前駆細胞への分化増殖をアブロシチニブは抑制した (IC₅₀: 5670 nmol/L)。

7) ヒト血小板による TPO の消失 (*in vitro*)²⁰⁾

健常人から単離したヒト多血小板血漿に曝露後の残存 TPO を測定することにより、TPO の内在化を介したヒト血小板による TPO 消失に対するアブロシチニブの作用を評価した。アブロシチニブは JAK2 の活性を阻害する (IC₅₀: 803 nmol/L) が、一方で、TPO の内在化は TPO 受容体を介して行われ、この TPO の内在化には JAK2 への結合が関与していることが知られている。ヒト血小板による TPO の消失に対して、アブロシチニブの阻害作用は弱かった (IC₅₀: 10,800 nmol/L、非結合型濃度で 4970 nmol/L)。血小板を介した TPO 消失に対するこの弱い阻害は、アブロシチニブの JAK2 の阻害活性の弱さと関連していた (IC₅₀: 803 nmol/L)。なお、この実験で評価したより強力な JAK2 阻害薬 (例: バリシチニブ、110 倍) では、消失に対する影響は最大で 10% であったことから、血小板の内在化による TPO 消失の 90% は JAK2 阻害に影響されないことが示唆された。

8) ヒト末梢血単核球を用いた IFN α 遺伝子に対する作用 (*in vitro*)²¹⁾

全身性エリテマトーデス (SLE) 免疫複合体で刺激した正常ヒト PBMC を用いて、I 型 IFN 誘導遺伝子に対するアブロシチニブの阻害活性を評価した。ヒト血液ドナー 5 例から得た PBMC を用いて、3 種類の IFN 誘導遺伝子について検討したところ、アブロシチニブが RSAD2、ユビキチン特異的ペプチダーゼ 18、グアニル酸結合蛋白 1 の誘導を阻害した時の IC₅₀ はそれぞれ 82 \pm 95 nmol/L、114 \pm 132 nmol/L、107 \pm 120 nmol/L (平均値 \pm 標準偏差) であった。

9) ヒト形質細胞様樹状細胞における SLE 血清誘発性ステロイド節約効果の阻害 (*in vitro*)²²⁾

ヒト全血から単離したヒトの形質細胞様樹状細胞 (pDC) を、SLE 患者血清から精製した IgG 及び U937 細胞からのアポトーシス抽出物の存在下で培養した。10 μ mol/L のプレドニゾロンにより、5 ng/mL の組換え型 IL-3 (生存促進因子) の存在下で培養した pDC の細胞死が再現性良く誘発された。U937 細胞からの抽出物の存在下では、プレドニゾロン濃度が高いときに SLE 患者血清は対照の血清と比較して細胞死を低下させた。この SLE 血清の作用は、アブロシチニブの存在下では消失することから、アブロシチニブがステロイド節約薬となる可能性を示すものと考えられた。

10) アブロシチニブ代謝物の細胞レベルでの阻害活性 (*in vitro*)¹⁵⁾

単離酵素に対する活性を評価した試験で JAK1 阻害を示したアブロシチニブのヒト循環血中の活性代謝物 2 種 (M1 及び M2) の細胞レベルでの活性を評価するため、ヒト全血におけるサイトカイン誘発性 STAT リン酸化の阻害を評価した。様々なサイトカインに対して全血におけるサイトカイン誘発性 STAT リン酸化に対する阻害活性を評価したところ、アブロシチニブ及びこれらの代謝物による阻害は類似していた。また、M1 及び M2 はヒトケラチノサイト、IFN- γ で刺激した THP-1 細胞又はヒト全血における IL-4、IL-13、IL-22、IL-31 及び TSLP 誘発性 STAT リン酸化に対しても阻害活性を示した。特に、これらの代謝物は JAK1 非依存性経路を介してシグナルを伝達するサイトカインよりも、JAK1 依存性経路を介してシグナルを伝達するサイトカインを強力に阻害したことから、これらの代謝物は主に JAK1 への作用を介してアブロシチニブの薬理活性に寄与する可能性が高い。

11) ラットアジュバント誘発関節炎 (AIA) モデルにおける薬効²³⁾

ラット AIA モデルを用いて、アブロシチニブの JAK1 阻害による抗炎症作用を *in vivo* で評価した。完全フロイントアジュバントで免疫した雌 Lewis ラットにおいて、プレチスモグラフィーを用いた後肢容積により発症を確認後、5、15 又は 50 mg/kg/日のアブロシチニブ又は溶媒を 7 日間連日経口投与した。7 日間投与の終了時に、アブロシチニブ 50 mg/kg 投与により有意かつ最大の炎症 (後肢の腫脹) の抑制に加え、*ex vivo* で刺激した全血でのサイトカイン依存性 STAT リン酸化の顕著な阻害が認められた。5 及び 15 mg/kg を投与した動物の炎症は有意に抑制されたものの、程度は中等度であったことから、最高用量の 50 mg/kg と比較して低用量での炎症抑制作用が弱いことが示唆された。

さらに、最小有効量を明らかにするため、0.5、1、5 及び 15 mg/kg/日の用量でアブロシチニブを 7 日間経口投与した。その結果、炎症抑制作用には用量依存性が認められ、1 mg/kg/日以上 の用量で有意であった。また、アブロシチニブを投与した動物において、*ex vivo* で刺激した全血のサイトカイン依存性 STAT リン酸化が用量依存的に阻害された。

また、PK/PD モデリング (E_{max} モデル) により解析したところ、 EC_{av50} は約 $2.7 \mu\text{mol/L}$ (870 ng/mL) [非結合型: $1.0 \mu\text{mol/L}$ (331 ng/mL)]、 EC_{av80} は約 $11 \mu\text{mol/L}$ (3560 ng/mL) [非結合型: $4.2 \mu\text{mol/L}$ (1350 ng/mL)] と算出された。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

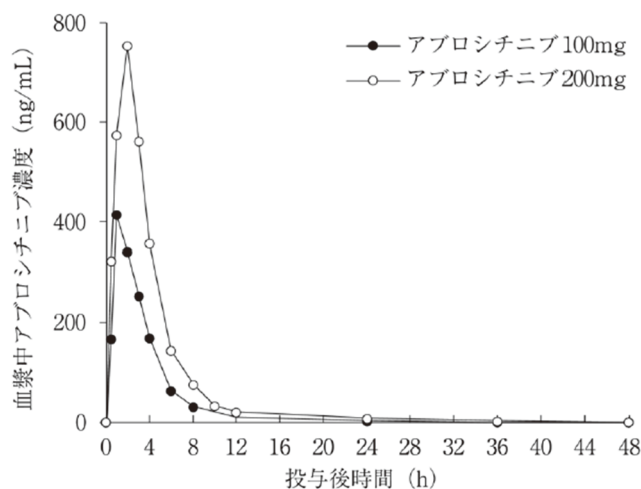
1) 健康成人（単回投与、外国人データ）^{7, 24)}

健康成人に本剤 100mg 及び 200mg を空腹時単回投与したときのアプロシチニブの薬物動態パラメータは以下の通りである。

健康成人に本剤 100mg 及び 200mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h) ^{a)}	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}
100mg	12	420 (50)	1.0 (0.5-2.0)	1580 (21)	4.33±2.79
200mg	12	757 (60)	1.0 (0.5-4.0)	3900 (26)	5.91±3.08

幾何平均値 (%変動係数) a) 中央値 (範囲) b) 算術平均値±標準偏差



健康成人に本剤 100mg 及び 200mg を単回投与後の血漿中濃度推移（中央値）

2) アトピー性皮膚炎患者（反復投与）²⁵⁾

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果、日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤 100mg 及び 200mg を 1 日 1 回反復投与したときのアプロシチニブの AUC_{tau} はそれぞれ 3680 及び 8280ng·h/mL、 C_{max} はそれぞれ 740 及び 1580ng/mL であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）²⁶⁾

健康成人 15 例に本剤 200mg を食後（高脂肪食）投与したとき、空腹時投与と比較して、アプロシチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ約 26% 及び 29% 増加した。

2) 併用薬の影響（外国人データ）

① 併用薬がアプロシチニブの薬物動態に及ぼす影響

アプロシチニブ、M1 及び M2、並びに活性成分の曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す。

	薬物動態パラメータ 調整済み幾何平均値の比(%) [90%信頼区間] 併用/単独	
	C _{max}	AUC _{inf}
フルコナゾール(CYP2C19の強い阻害薬、CYP2C9及びCYP3Aの中程度の阻害薬) ⁷⁾		
併用薬投与量	400mg (1日目) 200mg (2~7日目)	
本剤投与量	100mg単回	
例数	12	
活性成分 ^{a)}	123.46 [107.58, 141.70]	254.86 [241.75, 268.67]
アプロシチニブ	192.10 [154.15, 239.39]	482.86 [383.94, 607.26]
M1	9.50 [7.81, 11.55]	25.87 [22.87, 29.27]
M2	23.83 [19.97, 28.42]	61.19 [37.56, 99.69]
フルボキサミン(CYP2C19の強い阻害薬、CYP3Aの中程度の阻害薬) ⁷⁾		
併用薬投与量	50mg1日1回9日間	
本剤投与量	100mg単回	
例数	12	
活性成分 ^{a)}	133.08 [99.58, 177.86]	191.24 [173.81, 210.43]
アプロシチニブ	184.44 [133.27, 255.24]	275.22 [238.77, 317.24]
M1	41.62 [32.30, 53.63]	78.96 [72.75, 85.70]
M2	71.30 [58.60, 86.75]	112.79 [105.59, 120.49]
リファンピシン(CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の強い誘導薬) ²⁷⁾		
併用薬投与量	600mg1日1回8日間	
本剤投与量	200mg単回	
例数	12	
活性成分 ^{a)}	68.91 [50.28, 94.46]	43.86 [40.94, 46.98]
アプロシチニブ	20.86 [14.31, 30.41]	12.45 [9.33, 16.60]
M1	168.36 [115.54, 245.32]	94.80 [80.11, 112.19]
M2	145.45 [102.97, 205.45]	72.95 [68.39, 77.83]
プロベネシド(OAT3の阻害薬) ²⁴⁾		
併用薬投与量	1000mg1日2回3日間	
本剤投与量	200mg単回	
例数	12	
活性成分 ^{a)}	130.13 [104.10, 162.65]	165.54 [152.00, 180.29]
アプロシチニブ	121.38 [92.93, 158.52]	127.60 [114.97, 141.61]
M1	136.69 [116.33, 160.61]	177.17 [164.48, 190.84]
M2	134.60 [115.08, 157.44]	224.85 [207.95, 243.12]

a) アプロシチニブ、活性代謝物 M1 及び M2 の非結合型曝露量（それぞれモル単位で相対力価で調整）の総和

② アプロシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験において、アプロシチニブは CYP3A、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害作用²⁸⁾を示し、CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示した²⁹⁾。アプロシチニブは OATP1B1/1B3、OAT1、OCT2 及び BSEP を阻害しなかったが、OAT3、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2K を阻害した³⁰⁾。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、アプロシチニブは P-gp 及び CYP2C19 を阻害した。

アプロシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	例 数	併用薬の薬物動態パラメータ 調整済み幾何平均値の比(%) [90%信頼区間] 併用/単独	
				C_{max}^a	AUC_{inf}
エチニルエストラジオール (経口避妊薬) ³¹⁾	30 μ g 単回	200mg 1日1回 11日間	15	107.17 [99.17, 115.82]	118.78 [111.98, 125.99]
レボノルゲストレル (経口避妊薬) ³¹⁾	150 μ g 単回	200mg 1日1回 11日間	15	86.02 [75.75, 97.67]	97.57 ^{b)} [86.56, 109.99]
ミダゾラム (CYP3A4及びCYP3A5の基 質) ³²⁾	2mg 単回 (2日目投与)	200mg 1日1回	25 24 ^{c)}	86.29 [77.27, 96.36]	84.28 [78.95, 89.97]
	2mg 単回 (7日目投与)	7日間		93.54 [83.76, 104.46]	92.29 [86.45, 98.52]
ダビガトランエデキシラート (P-gpの基質) ³³⁾	75mg 単回	200mg 単回	20	140.10 [92.20, 212.90]	152.86 [108.79, 214.80]
ロスバスタチン (BCRP及びOAT3の基質) ³⁴⁾	10mg 単回	200mg 1日1回 3日間	12	91.27 [82.67, 100.77]	101.94 [92.89, 111.88]
メトホルミン (OCTs、MATE1及びMATE2Kの 基質) ³⁵⁾	500mg 単回	200mg 1日1回 2日間	12	98.50 [82.09, 118.20]	94.25 ^{b)} [88.19, 100.73]
カフェイン ^{d)} (CYP1A2の基質) ³⁶⁾	100mg 単回	200mg 1日1回 10日間	13	101.22 [92.21, 111.12]	139.59 ^{e)} [121.98, 159.74]
エファビレンツ ^{d)} (CYP2B6の基質) ³⁶⁾	50mg 単回	200mg 1日1回 10日間	13	13 97.26 [83.25, 113.62]	110.10 ^{b)} [103.45, 117.17]
オメプラゾール (CYP2C19の基質) ³⁶⁾	10mg 単回	200mg 1日1回 10日間	13	13 234.16 [170.19, 322.17]	288.81 [240.56, 346.73]

a) ロスバスタチン及びメトホルミンについては腎クリアランスの比 (90%信頼区間)

b) AUC_{last} の結果 c) 単独投与 25 例；併用投与 24 例

d) 投与前の濃度で補正して算出した C_{max} 及び AUC の結果 e) 被験者 12 例

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析法又は母集団薬物動態解析法により本剤の薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

(外国人データ)³⁷⁾

健康被験者、乾癬患者及びAD患者から得られたPKデータを用いて実施した母集団薬物動態解析の結果、1次吸収速度定数は4.01/h、0次吸収速度は75.3mg/hと推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)³⁸⁾

健康成人5例にアブロシチニブ80 μ gを単回静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は1073mL/minであった。

(5) 分布容積

(外国人データ)³⁹⁾

健康成人5例にアブロシチニブ80 μ gを単回静脈内投与したときの定常状態時の分布容積(V_{ss})は約100Lであった。

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び12歳以上の小児には、アブロシチニブとして100mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200mgを1日1回投与することができる。」である。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法³⁷⁾

0 次及び 1 次の並列した吸収過程、時間依存的絶対的バイオアベイラビリティ (F)、並びに時間及び用量依存的 CL を含む 2 コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因³⁷⁾

本剤の母集団薬物動態解析は、健康被験者を対象とした 7 試験並びに患者を対象とした 4 試験で得られた PK データを用いて実施した。解析対象集団の内訳は、健康被験者 165 例、乾癬患者 45 例及び AD 患者 769 例であった。最終モデルでは、F を 0.5977 に固定し、共変量の影響を検討するために F を 0 と 1 の間に収めるようにロジット変換した。1 次吸収速度定数は 4.01/h、0 次吸収速度は 75.3 mg/h と推定された。第Ⅲ相試験用錠の場合、1 次吸収過程による吸収量の最大値は 121 mg と推定された。CL は時間及び用量の増加に伴って低下した。200 mg を投与したときの初期 CL は 22 L/h と推定され、定常状態における CL の最大低下率は 18.6%であった。中心コンパートメントの分布容積 (V_c) は 87.8 L、末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) は 8.25 L、コンパートメント間クリアランス (Q) は 1.16 L/h と推定された。最終モデルでは疾患状態（アトピー性皮膚炎）、アジア人被験者、青少年被験者及び体重が重要な共変量であったが、いずれも臨床的に意味ある影響を及ぼさないと示唆された。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ、吸収率（外国人データ）³⁹⁾

健康成人 6 例に本剤 200mg を単回経口投与及び 80 μ g を単回静脈内投与したときのアブロシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは約 60% (90%信頼区間：46%~78%)、吸収率は約 90%であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アブロシチニブとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200mg を 1 日 1 回投与することができる。」である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット) ⁴⁰⁾

[¹⁴C]アブロシチニブを有色ラットに単回経口投与したところ、 [¹⁴C]アブロシチニブ由来放射能は血液脳関門を通過せず、脳室周囲以外の中枢神経系組織への分布はわずかであった(脳/血漿の AUC 比:0.1 未満)。これは、アブロシチニブが排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質であることと符合していた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット) ⁴¹⁾

アブロシチニブの胎盤通過性については検討していないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、発生毒性として骨格変異(骨格奇形は認められていない)及び一腹あたりの後期吸収胚数の増加が認められ、またラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、F1 出生時体重の減少及び出生後生存率の低下などが認められたことから、アブロシチニブ又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット) ⁴²⁾

授乳中の雌ラットにアブロシチニブを投与したところ、乳汁中排泄が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット) ^{40, 43)}

[¹⁴C]アブロシチニブを有色ラットに単回経口投与したところ、放射能は迅速に組織及び体液に広く分布し、ブドウ膜、肝臓、腎臓、副腎及び唾液腺で高い放射能濃度を示した。アブロシチニブの中枢神経系組織への分布は限定的であり、排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質となることと符合していた。アブロシチニブ及びその代謝物は赤血球と血漿にほぼ均等に分布した。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*) ⁴⁴⁾

アブロシチニブ、活性代謝物の M1 及び M2 のタンパク結合率はそれぞれ約 64%、37%及び 29%であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アブロシチニブとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200mg を 1 日 1 回投与することができる。」である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)⁴⁵⁾

アプロシチニブは主に肝代謝により消失する。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁴⁵⁾

CYP2C19 (約 53%) 及び CYP2C9 (約 30%) が主要な代謝酵素であった (*in vitro*) 。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人データ)³⁹⁾

健康成人 6 例に ¹⁴C-アプロシチニブ 80 μ g を単回経口投与したとき、血漿中では未変化体が最も多く (26%)、他 M1 (3-ヒドロキシプロピル体、11%)、M2 (2-ヒドロキシプロピル体、12%) 及び M4 (ピロリジノンピリミジン体、14%) が同定された。M1 及び M2 は未変化体と同等の薬理活性を有する。

7. 排泄

(外国人データ)

健康成人 6 例に ¹⁴C-アプロシチニブ 80 μ g を単回経口投与したとき、投与放射能の約 85%が尿中、約 10%が糞中に排泄された。未変化体の尿中排泄率は 1%未満であった³⁹⁾。代謝物の M1、M2 及び M4 は OAT3 の基質であり、主に尿中に排泄された⁴⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

アプロシチニブは排泄トランスポーターである P-gp、BCRP の基質となる。アプロシチニブは organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 及び OATP1B3 の基質とはならず、これらのトランスポーターに対して阻害作用を示さなかった。アプロシチニブは organic anion transporter (OAT) 1、organic cation transporter (OCT) 2 及び bile salt export pump に対して阻害作用を示さなかったが、OAT3、P-糖タンパク質 (P-gp)、breast cancer resistance protein (BCRP)、OCT1、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 及び MATE2K に対して阻害作用を示した (*in vitro*)⁴⁷⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アプロシチニブとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200mg を 1 日 1 回投与することができる。」である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害（外国人データ）⁴⁸⁾

中等度 ($30 \leq \text{eGFR} [\text{mL}/\text{分}] < 60$: 7 例) の腎機能障害を有する被験者に本剤 200mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 ($\text{eGFR} \geq 90$: 8 例) と比較して、アプロシチニブ、活性代謝物の M1 及び M2、並びにこれらの活性成分の非結合型曝露量 (それぞれの相対力価で補正) の総和 (以下、活性成分) の AUC_{inf} はそれぞれ約 83%、54%、170% 及び 110% 増加した。重度 ($\text{eGFR} < 30$: 8 例) の腎機能障害を有する被験者に本剤 200mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者と比較して、アプロシチニブ、M1 及び M2、並びに活性成分の AUC_{inf} はそれぞれ約 21%、187%、471% 及び 191% 増加した。これらの結果から、軽度 ($60 \leq \text{eGFR} < 90$) の腎機能障害を有する被験者の eGFR が 60 の場合、アプロシチニブ、M1 及び M2、並びに活性成分の AUC_{inf} は約 29%、61%、138% 及び 70% 増加すると推定された。

(2) 肝機能障害（外国人データ）⁴⁹⁾

軽度 (Child-Pugh 分類 A : 8 例) の肝機能障害を有する被験者に本剤 200mg を単回投与したとき、肝機能正常被験者 (8 例) と比較して、アプロシチニブ、M1 及び M2、並びに活性成分の AUC_{inf} はそれぞれ約 33% 増加、68%、22% 及び 4% 減少した。中等度 (Child-Pugh 分類 B : 8 例) の肝機能障害を有する被験者に本剤 200mg を単回投与したとき、肝機能正常被験者 (8 例) と比較して、アプロシチニブ、M1 及び M2、並びに活性成分の AUC_{inf} はそれぞれ約 54% 増加、51% 減少、14% 減少及び 15% 増加した。

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アプロシチニブとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200mg を 1 日 1 回投与することができる。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.4、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.5、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.2 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.5、9.8、11.1.1、15.1.1 参照]

1.2.2 結核

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤において、播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.3、9.1.2、11.1.1 参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること。

<解説>

臨床試験から得られた安全性情報を考慮して、重篤な感染症及び悪性腫瘍のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に警告を設定した。

「結核」については、本剤の CCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）が改訂され、臨床試験における播種性結核の外国症例報告が 1 例追加されたため、CCDS との整合性に基づき、本剤で結核が報告されている旨を記載し、注意喚起を行うこととした。（2023 年 1 月）

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕〔1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1 参照〕
- 2.3 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕〔1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.1 参照〕
- 2.4 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者〔9.3.1、16.6.2 参照〕
- 2.5 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者〔8.8、9.1.7、11.1.3 参照〕
- 2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者〔8.8、9.1.8、9.8、11.1.3 参照〕
- 2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者〔8.8、9.1.9、11.1.3 参照〕
- 2.8 血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者〔8.8、9.1.10、9.8、11.1.3 参照〕
- 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

<解説>

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、一般的な注意喚起として記載した。（「IV-2. 製剤の組成」の項参照）
- 2.2 重篤な感染症の患者に投与すると、感染症の症状を悪化させるリスクがより増加する可能性があることから、臨床試験から得られた安全性情報に基づき、重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に設定した。
- 2.3 重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として、CCDS 及び他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に、日本が結核の低まん延国ではないことを考慮して設定した。
- 2.4 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。肝疾患により既に感染のリスクを負っていることに加え、免疫抑制作用のある薬剤の曝露により不必要な感染リスクにさらされる可能性があることを考慮して設定した。
- 2.5-2.7 臨床試験から得られた安全性情報に基づき、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に設定した。
- 2.8 本剤の第Ⅲ相臨床試験では、投与開始後の血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満を 2 回連続確認された場合、中止と基準を設定していた。血小板減少により出血に関連する続発症状が生じる可能性がある。 $50,000/\text{mm}^3$ 以上の血小板数では一般的に無症候性であり、通常 $20,000/\text{mm}^3$ 未満になると粘膜出血を引き起こす。実臨床では、臨床試験と異なり速やかに再検査を実施できる状況にない可能性が考えられること、また血小板数を維持し出血に繋がらないようにという意図からより厳格な $50,000/\text{mm}^3$ 未満を禁忌として設定した。
- 2.9 ラット及びウサギ胚・胎児試験予備試験においてのみ、本剤投与により外表奇形が小数例に観察され、本剤投与との関連性が疑われるものの、本試験の成績から本剤の明確な催奇形性リスクは示されていない。しかし、他の JAK 阻害剤では骨格又は内臓に明らかな奇形が認められているため、JAK 阻害剤共通のリスクとして、本剤も潜在的な催奇形性リスクを有すると捉えるべきと考える。また、本剤は胎児発達及び分娩に影響し、胎児死亡及び分娩障害を引き起こす可能性が示されていることも踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌と設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.5、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。[1.1、1.2.1、9.8、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロノンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹、単純ヘルペス等）が報告されている。また、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、9.8、11.1.1 参照]
- 8.5 JAK 阻害剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]
- 8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチンの接種は行わないこと。
- 8.7 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.1、15.1.2 参照]
- 8.8 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数、血小板数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.8、9.1.7-9.1.10、9.8、11.1.3 参照]
- 8.9 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 8.10 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]
- 8.11 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。[5.3 参照]

<解説>

- 8.1 本剤は免疫抑制作用を有する薬剤であり、他の JAK 阻害剤同様、感染症（結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）のリスクを伴う。感染症は国内外で実施された臨床試験で発現した有害事象であり、重篤な感染症の発現も報告されていることから、重篤な感染症及び带状疱疹のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 8.2 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、重篤な皮膚感染症が報告されていることから、重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤と同様の注意喚起を設定した。
- 8.3 重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として、CCDS 及び他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に、日本が結核の低まん延国ではないことを考慮し、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認する旨を設定した。
- 8.4 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（带状疱疹等）が報告されていることから、重篤な感染症及び日和見感染症のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 8.5 他の JAK 阻害剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため、B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクを最小化し管理するための対策として、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認する旨を設定した。なお、活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎（C 型肝炎 PCR 陽性）の感染が確認された患者は本剤の臨床試験から除外されている。
- 8.6 本剤投与中の生ワクチン接種における安全性は確認されていないが、本剤は免疫抑制作用を有するため、感染症発現のリスクを否定できないことから設定した。
- 8.7 本剤との因果関係は明らかではないが、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されているため、悪性腫瘍のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 8.8 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少の発現が報告されており、また、本剤の臨床試験で血小板数減少が認められているため、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では更に悪化するおそれがあることから、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少、血小板減少のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 8.9 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール増加等の脂質検査値異常が報告されていることから、心血管系事象のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 8.10 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、肝機能障害が認められており、他の JAK 阻害剤ではトランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行う旨が注意喚起されていることから、本剤でも同様に肝機能障害のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 8.11 AD 患者に投与する場合、本剤投与中も標準療法である保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に説明し、患者が理解した上で投与するよう注意喚起として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

[1.1、1.2.2、2.3、8.3、11.1.1 参照]

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

肝機能検査値や HBV DNA のモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。JAK 阻害剤を投与された B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。 [8.5 参照]

9.1.4 C型肝炎患者

HCV 抗体陽性、HCV RNA 陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.5 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。 [1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されている。 [11.1.2 参照]

9.1.7 好中球減少（好中球数 1,000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。 [2.5、8.8、11.1.3 参照]

9.1.8 リンパ球減少（リンパ球数 500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。 [2.6、8.8、11.1.3 参照]

9.1.9 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値 8g/dL 未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。 [2.7、8.8、11.1.3 参照]

9.1.10 血小板減少（血小板数 50,000/mm³未満の患者を除く）のある患者

血小板減少が更に悪化するおそれがある。 [2.8、8.8、11.1.3 参照]

9.1.11 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に関診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。 [11.1.4 参照]

9.1.12 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。 [11.1.6 参照]

<解説>

- 9.1.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから、重篤な感染症及び帯状疱疹のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与しないこと。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。
- 9.1.2 結核の既往歴を有する患者及び結核感染が疑われる患者では、本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性があるため、重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として、必要に応じ本剤投与前に抗結核薬を投与する旨を設定した。
- 9.1.3 B 型肝炎のリスクを最小化し管理するための対策として、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認する旨を設定した。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、肝機能検査値や HBV DNA のモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 9.1.4 HCV 抗体陽性、HCV RNA 陽性の患者は臨床試験から除外されており、安全性についての十分なデータが蓄積されていないことから設定した。
- 9.1.5 本剤は免疫抑制作用を有し、易感染性の状態にある患者は感染症を発現するリスクがより増加する可能性があることから、重篤な感染症のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症発現や増悪に注意すること。
- 9.1.6 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現が報告されているため、静脈血栓塞栓症のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。本剤を投与する場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。下肢の腫脹・疼痛・色調変化、突然の呼吸困難、胸痛等、静脈血栓塞栓症を疑う症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9.1.7-9.1.8 好中球及びリンパ球減少により感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため、臨床試験から得られた安全性情報に基づき、好中球減少、リンパ球減少のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に設定した。
- 9.1.9 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、ヘモグロビン値減少が報告されているため、臨床試験から得られた安全性情報に基づき、ヘモグロビン値減少のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に設定した。
- 9.1.10 臨床試験から得られた安全性情報に基づき、血小板減少のリスクを最小化し管理するための対策として、CCDS 及び他の血液検査値に対する注意喚起を参考に設定した。
- 9.1.11 本剤の臨床試験及び他の JAK 阻害剤において、間質性肺炎の発現が報告されていることから、間質性肺炎のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 9.1.12 他の JAK 阻害剤において消化管穿孔の発現が報告されており、本剤においても消化管穿孔の有害事象が報告されている。免疫抑制剤の投与下において、腸管憩室のある患者では憩室が悪化し穿孔に至るおそれが否定できないことから、消化管穿孔のリスクを最小化し管理するための対策として、消化管穿孔のリスクファクターとなる腸管憩室のある患者を設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度の腎機能障害 ($30 \leq \text{eGFR} [\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2] < 60$) を有する患者

減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、活性成分の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.2.2 重度の腎機能障害 ($\text{eGFR} < 30$) を有する患者

本剤投与の適否を慎重に検討した上で減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、活性成分の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

<解説>

中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者に本剤を投与した際の薬物動態データに基づき、CCDSを参考に設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 C) のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4、16.6.2 参照]

<解説>

重度の肝機能障害 (Child Pugh 分類 C) のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。肝疾患により既に感染のリスクを負っていることに加え、免疫抑制作用のある薬剤の曝露により必要な感染リスクにさらされる可能性があることを考慮して設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性は、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットを用いた受胎能試験において、妊娠率の低下、黄体数及び着床数の減少、着床後胚損失率の上昇を含めた受胎能への影響が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 7 倍程度であった⁴⁸⁾。

<解説>

非臨床試験において、アブロシチニブは雄の受胎能又は精子形成能に影響を及ぼさなかった。雌ラットの受胎能試験成績から、アブロシチニブは生殖能を有する雌の受胎能を一時的に低下させる可能性がある。雌ラットの受胎能に対するこれらの影響は、1 ヶ月間の休薬で回復した。妊娠可能な女性には、アブロシチニブの投与中及び最終投与後少なくとも 1 ヶ月間は有効な避妊法を使用し、妊娠計画及び予防を指導する必要があるため、注意喚起を行った。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 17 倍であった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重が低下し、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 11 倍以上であった⁵⁰⁾。 [2.9、9.6 参照]

<解説>

他の JAK 阻害剤の電子添文に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことと設定し、本剤の非臨床データを記載した（「IX-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている⁴²⁾。 [9.5 参照]

<解説>

アブロシチニブのヒト乳汁中への移行の有無、授乳中の乳児に対する影響、又は乳汁産生に対する影響に関するデータはなく、ヒトでの影響は不明である。アブロシチニブは授乳ラットの乳汁中に分泌された⁴²⁾。新生児/乳児に対するリスクは否定できないため、授乳中はアブロシチニブを使用しないことが望ましいことから注意喚起を設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験において 65 歳以上の患者では帯状疱疹、リンパ球減少及び血小板減少の発現割合が高かった。 [1.1、1.2.1、2.6、2.8、8.2、8.4、8.8、11.1.1、11.1.3 参照]

<解説>

臨床試験から得られた安全性情報に基づき、CCDSを参考に設定した。全曝露併合データ [AD患者を対象とした試験のうち、B7451006、B7451012、B7451013、B7451014 (非盲検期)、B7451015 及び B7451029 試験の該当する投与群 (100mg QD 群及び 200mg QD 群) で 1 回以上アプロシチニブの投与を受けたすべての被験者 (実施中の試験に関しては 2020 年 4 月 22 日をデータカットオフ日とする)] において、145 例の高齢被験者 (65 歳以上) が曝露された。年齢の中央値は 69.0 歳であった。高齢被験者の部分集団はアジア人の割合が低く、eGFR が 90mL/min 未満の被験者の割合が高かった。全曝露併合データにおいて、高齢被験者における帯状疱疹 (CMQ) の発現率 (7.4/100 人年) は、18 歳以上 65 歳未満の被験者 (3.44/100 人年) に比べて高かった。多変量モデルでは、高齢被験者の発現率は 18 歳未満の被験者より高かった。また、全投与例の併合データにおいて、血小板数 $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満が 2 回連続確認された 2 例中 1 例は 65 歳超であった。リンパ球数が $0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満であることが 2 回連続確認された 4 例はすべて 65 歳超であった。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP2C19 及び CYP2C9 で代謝される。また、本剤は CYP2C19 に対して阻害作用を示す。 [16.4、16.7.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19 の強い阻害薬 フルコナゾール、フルボキサミン、チクロピジン [7.2、16.7.1 参照]	本剤の作用が増強する可能性があるため、これらの薬剤は可能な限り他の類薬に変更する、又はこれらの薬剤を休薬する等を考慮すること。	これらの薬剤がCYP2C19の代謝活性を阻害するため、アプロシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C19 及びCYP2C9 の強い又は中程度の誘導薬 リファンピシン等 [16.7.1 参照]	本剤の効果が減弱する可能性があるため、これらの薬剤は誘導作用のない又は弱い他の類薬に変更する等を考慮すること。	これらの薬剤が CYP2C19 及びCYP2C9 の代謝活性を誘導するため、アプロシチニブの血中濃度が低下する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
クロピドグレル	クロピドグレルの作用が減弱されるおそれがあるので、併用する際には注意すること。	本剤がCYP2C19を阻害することにより、クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下する。

<解説>

CYP2C19 の強い阻害薬であるフルコナゾール又はフルボキサミンと本剤を併用投与したときの本剤活性成分の AUC は、非併用時と比較してそれぞれ 2.55 倍又は 1.91 倍となることから、CYP2C19 の強い阻害薬と併用時には本剤の用量を半量に減量すること。また、CYP2C19 又は 2C9 の強い誘導薬であるリファンピシンとの併用時には、本剤の曝露量が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があることから、併用は可能な限り避けることとし、本剤投与時には CYP2C19 又は 2C9 の誘導作用のない又は弱い他の併用薬に変更することを考慮すること。また、本剤は、P-gp の阻害を介してダビガトランの血中濃度を上昇させる可能性があることから、注意喚起を設定した。

健康被験者を対象にアプロシチニブを単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性に対するフルコナゾール及びフルボキサミンの影響を評価した B7451017 試験、及び健康被験者を対象にリファンピシンの反復投与がアプロシチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した B7451019 試験の結果から、アプロシチニブの未変化体及び活性成分の曝露量は CYP2C19 の強い阻害薬及び CYP2C19/2C9 の強い誘導薬の影響を受けることが示された。（「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

また、健康被験者を対象にダビガトランの薬物動態に及ぼすアプロシチニブの影響を評価する B7451026 試験において、アプロシチニブと併用投与したとき、総ダビガトラン（ダビガトランとそのグルクロン酸抱合体の総和）の AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値は、ダビガトラン単独投与時と比較してそれぞれ約 53%及び 40%高かった。ダビガトラン単独投与時に対するアプロシチニブ（単回投与）併用投与時の総ダビガトランの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 152.86%（108.79%，214.80%）及び 140.10%（92.20%，212.90%）であった。この結果から、アプロシチニブは P-gp を阻害することが示された。

クロピドグレル

本剤の CCDS が改訂され、薬物相互作用に関する注意喚起が追記された。

CCDS との整合性に基づき、「10. 相互作用」の前段に本剤は CYP2C19 に対して阻害作用を示す旨を追記し、「10.2 併用注意」の項にクロピドグレル（主に CYP2C19 により活性代謝物に代謝される）との相互作用に関する注意喚起を追記した。また、本剤は主に CYP2C19 及び CYP2C9 で代謝されることから、「10.2 併用注意」の項に CYP2C19 及び CYP2C9 の強い誘導薬を記載しているが、CYP2C19 及び CYP2C9 の中程度の誘導薬を追記し注意喚起を行うこととした。（2023 年 7 月）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

単純ヘルペス（3.2%）^{注1)}、带状疱疹（1.6%）^{注2)}、肺炎（0.2%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれ、致死的な経過をたどることがある。重篤な感染症、敗血症、日和見感染を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を休薬すること。

[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.1.5、9.8、15.1.1 参照]

注1) 口腔ヘルペス、単純ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペス眼感染、ヘルペス性皮膚炎、鼻ヘルペスを含む

注2) 带状疱疹、眼带状疱疹を含む

11.1.2 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.1%未満）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）を含む静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.6 参照]

11.1.3 血小板減少（1.4%）、ヘモグロビン減少（ヘモグロビン減少 0.9%、貧血 0.6%）、リンパ球減少（0.7%）、好中球減少（0.4%）

血小板数：本剤投与開始後、50,000/mm³未満になった場合には、投与を中止すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8g/dL 未満になった場合には、8g/dL 以上に回復するまで休薬すること。

リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上に回復するまで休薬すること。

好中球数：本剤投与開始後、1,000/mm³未満になった場合には、1,000/mm³以上に回復するまで休薬すること。[2.5-2.8、8.8、9.1.7-9.1.10、9.8 参照]

11.1.4 間質性肺炎 (0.1%)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 (β -D グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。 [9.1.11 参照]

11.1.5 肝機能障害

ALT (0.8%)、AST (0.6%) の上昇等を伴う肝機能障害 (頻度不明) があらわれることがある。 [8.10 参照]

11.1.6 消化管穿孔 (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。 [9.1.12 参照]

<解説>

- 11.1.1 本剤は免疫抑制作用を有する薬剤であり、他の JAK 阻害剤同様、感染症 (帯状疱疹、重篤な感染症、結核及びその他の日和見感染を含む) のリスクを伴うことから、本剤の臨床試験成績に基づき、重篤な感染症及び帯状疱疹のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 「結核」については、本剤の CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) が改訂され、臨床試験における播種性結核の外国症例報告が 1 例追加されたため、CCDS との整合性に基づき、重篤な感染症の事象例として結核を追記し、注意喚起を行うこととした。(2023 年 1 月)
- 11.1.2 臨床試験から得られた安全性情報に基づき、静脈血栓塞栓症のリスクを最小化し管理するための対策として CCDS を参考に設定した。
- 11.1.3 臨床試験から得られた安全性情報に基づき、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、血小板数減少のリスクを最小化し管理するための対策として、CCDS 及び他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に設定した。血小板減少については、出血に関連する続発症状が認められる可能性がある。50,000/mm³ 以上の血小板数では一般的に無症状であり、通常 20,000/mm³ 未満になると粘膜出血を引き起こす。実臨床では、臨床試験と異なり速やかに再検査を実施できる状況でない可能性が考えられるため、血小板数を維持し出血に繋がらないようにという意図からより厳格な 50,000/mm³ 未満という基準を設定した。また、出血に関連する症状が生じる可能性があるため、基準以下の検査値が認められた場合、投与中止の判断が必要と考える。
- 11.1.4 本剤及び他の JAK 阻害剤において、間質性肺炎の発現が報告されていることから、間質性肺炎のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 11.1.5 本剤及び他の JAK 阻害剤において、肝機能障害の発現が報告されておりトランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行う旨が注意喚起されていることから、本剤でも同様に肝機能障害のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。
- 11.1.6 他の JAK 阻害剤において消化管穿孔の発現が報告されており、本剤においても消化管穿孔の有害事象が報告されていることから、消化管穿孔のリスクを最小化し管理するための対策として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	1%未満
胃腸障害	悪心(11.0%)、腹痛、嘔吐、下痢	消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、腹部膨満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱
感染症及び寄生虫症	上咽頭炎、上気道感染、毛包炎	尿路感染、結膜炎、ヘルペス性状湿疹、膿痂疹、インフルエンザ、咽頭炎、副鼻腔炎、気管支炎、膀胱炎、せつ、膿瘍、皮膚感染、胃腸炎、下気道感染、感染性湿疹、皮膚真菌感染
血液及びリンパ系障害		白血球減少、リンパ節症、赤血球減少、白血球増加
血管障害		高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血
心臓障害		動悸、心室内伝導障害
神経系障害	頭痛 (4.4%)、浮動性めまい	傾眠
代謝及び栄養障害		体重増加、高脂血症(脂質異常症を含む)
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡 (3.6%)	脱毛症、蕁麻疹、そう痒症
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)		皮膚乳頭腫(疣贅等)
臨床検査	血中CK増加	NK細胞減少、LDH増加、γ-GT上昇、尿中蛋白陽性、プロトロンビン時間延長

<解説>

AD患者を対象とした試験のうち、B7451006、B7451012、B7451013、B7451014(非盲検期)、B7451015、B7451029及びB7451036試験を含むFull Cumulative Pool(カットオフ日2020年7月24日)において、本剤が投与された3128例で7例以上(0.20%以上)に発現した副作用の併合解析結果を以下に示した。(「VIII-8.(2)その他の副作用」の項参照)

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

主な有害事象（いずれかの群で発現頻度2%以上）

有害事象	サイバインコ 100mg 群 (n=1, 023)	サイバインコ 200mg 群 (n=2, 105)
有害事象発現症例数	747 (73.0)	1,547 (73.5)
血液およびリンパ系障害	36 (3.5)	92 (4.4)
心臓障害	30 (2.9)	54 (2.6)
眼障害	49 (4.8)	63 (3.0)
胃腸障害	164 (16.0)	568 (27.0)
上腹部痛	11 (1.1)	59 (2.8)
下痢	32 (3.1)	65 (3.1)
悪心	61 (6.0)	333 (15.8)
嘔吐	25 (2.4)	79 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (7.3)	131 (6.2)
発熱	25 (2.4)	30 (1.4)
感染症および寄生虫症	488 (47.7)	908 (43.1)
気管支炎	21 (2.1)	32 (1.5)
結膜炎	20 (2.0)	31 (1.5)
毛包炎	27 (2.6)	59 (2.8)
単純ヘルペス	25 (2.4)	64 (3.0)
带状疱疹	16 (1.6)	52 (2.5)
インフルエンザ	27 (2.6)	52 (2.5)
上咽頭炎	161 (15.7)	223 (10.6)
口腔ヘルペス	29 (2.8)	61 (2.9)
咽頭炎	27 (2.6)	37 (1.8)
上気道感染	90 (8.8)	173 (8.2)
尿路感染	34 (3.3)	54 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	63 (6.2)	94 (4.5)

有害事象	サイバインコ 100mg 群 (n=1, 023)	サイバインコ 200mg 群 (n=2, 105)
臨床検査	117 (11.4)	302 (14.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	45 (4.4)	93 (4.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	43 (2.0)
代謝および栄養障害	31 (3.0)	73 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害	58 (5.7)	107 (5.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22 (2.2)	29 (1.4)
神経系障害	108 (10.6)	297 (14.1)
浮動性めまい	18 (1.8)	64 (3.0)
頭痛	62 (6.1)	197 (9.4)
精神障害	36 (3.5)	54 (2.6)
腎および尿路障害	18 (1.8)	41 (1.9)
生殖系および乳房障害	28 (2.7)	41 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	104 (10.2)	168 (8.0)
喘息	26 (2.5)	24 (1.1)
咳嗽	28 (2.7)	36 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	274 (26.8)	476 (22.6)
ざ瘡	41 (4.0)	146 (6.9)
アトピー性皮膚炎	150 (14.7)	189 (9.0)
血管障害	29 (2.8)	50 (2.4)
高血圧	21 (2.1)	35 (1.7)

MedDRA/J v23.0

例数 (%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP 包装であるため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q & A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号日本製薬団体連合会安全性委員会通知） No. 44 に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 2 相試験 1 試験及び第 3 相試験 6 試験の併合解析において、重篤な感染症の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤 100mg 投与群で 1.9%（19/1023 例）、本剤 200mg 投与群で 1.3%（27/2105 例）であり、100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤 100mg 投与群で 2.18（1.31, 3.40）、本剤 200mg 投与群で 2.11（1.39, 3.07）であった。また、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤 100mg 投与群で 0.1%（1/1023 例）、本剤 200mg 投与群で 0.1%（2/2105 例）であり、100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤 100mg 投与群で 0.11（0.00, 0.63）、本剤 200mg 投与群で 0.16（0.02, 0.56）であった。[1.1、1.2.1、2.2、8.7、11.1.1 参照]

15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events : MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91, 1.94）及び 1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。[1.1、8.7 参照]

<解説>

15.1.1 臨床試験から得られた安全性情報に基づき、重篤な感染症及び悪性腫瘍のリスクを最小化し管理するための対策として、他の JAK 阻害剤の電子添文の記載を参考に、本剤投与時の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況を記載した。

15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤であるトファシチニブクエン酸塩の海外市販後臨床試験 (A3921133 試験) の最終結果^{※1,2}に基づき、2021 年 10 月新たに心血管系事象及び悪性腫瘍を重大な副作用としてトファシチニブクエン酸塩の電子添文に注意喚起が追記されたことから、同じ JAK 阻害剤である本剤においても JAK 阻害剤に関する情報として記載した。

※1 ClinicalTrials.gov : Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)

※2 EU Clinical Trials Register : Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験 (24 ヶ月投与) において、10mg/kg/日以上以上の雌で良性胸腺腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 1.9 倍であった⁵¹⁾。また、本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加えて、免疫抑制に起因する二次的な作用 (日和見感染症など) がみられた⁵²⁾。

<解説>

非臨床試験の所見に基づき、CCDS 及び他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に設定した。ラットを用いた 104 週間のがん原性試験において、30mg/kg/日を投与した雌で胸腺上皮過形成の発現頻度の上昇が認められた。また、10mg/kg/日以上を投与した雌では良性胸腺腫の発現頻度の上昇が認められた [臨床用量 (200mg QD) 投与時の非結合型 AUC の 1.9 倍以上]⁵¹⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵³⁾

In vivo 安全性薬理試験では、ICH M3 (R2) ガイドラインに従い、また、既承認の JAK 1/JAK3 阻害薬であるトファシチニブの非臨床試験に用いられた動物種であり、JAK の薬理的阻害に感受性を示したことから、ラット及びカンクイザルを使用し、神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を評価した。アブロシチニブは、ラットにおいて自発運動量（水平行動及び垂直行動）及び体温を低下させ、カンクイザルにおいて心拍数及び拡張期血圧を上昇させた。ラット又はカンクイザルを用いた心血管系安全性薬理試験において、機能観察総合評価法パラメータ又はテレメトリーに基づく自発運動量に対する影響は認められなかった。カンクイザルを用いた心血管系評価の安全性薬理試験では、QTc 延長を含む QT 間隔に変化は認められなかった。

アブロシチニブ並びにその活性代謝物である M1 及び M2 について、hERG、Nav1.5 及び Cav1.2 に対する阻害能を評価するため、*in vitro* 安全性薬理試験を実施した。広範なりガンドプロファイルスクリーニングにおいて、アブロシチニブのカルシウムチャンネルに対する結合阻害は 50%未満であった。アブロシチニブの hERG 及び Nav1.5 阻害に対する IC₅₀ はそれぞれ、臨床用量 200 mg 投与時のヒト非結合型 C_{max} の 76 倍及び 240 倍超であった。また、M1 及び M2 については、IC₅₀ は臨床用量 200 mg 投与時のヒト非結合型 C_{max} の 80 倍超 (Nav1.5 及び Cav1.2) 及び 240 倍超 (hERG) であった。これらの *in vitro* イオンチャンネル評価は ICH S7A 及び ICH S7B ガイドラインを充足していると考えられる。

以上のように、アブロシチニブ又はその活性代謝物 (M1 及び M2) の試験成績からは、一般的に QT 延長のリスク評価において最も重要と考えられる主要な心臓イオンチャンネル (hERG、Nav1.5 又は Cav1.2) に対して、臨床用量で重大な影響を及ぼす懸念はないと考える。

(3) その他の薬理試験⁵⁴⁾

(参考情報)

広範な受容体、トランスポーター、イオンチャンネル及び酵素に対するアブロシチニブの作用を評価したところ、モノアミン酸化酵素 (MAO) -A 及び KDR キナーゼ (VEGFR2) に対する IC₅₀ は、臨床用量 200 mg QD 投与の時のヒト非結合型 C_{max} のそれぞれ 4.8 倍及び 1 倍であったが、これらを除き、リガンド結合や酵素活性に対する顕著な阻害 (50%超) は認められなかった。VEGFR2 の機能に関する細胞レベルでの追加試験では、30 µmol/L (ヒト非結合型 C_{max} の 24 倍) 以下の濃度において、アブロシチニブは KDR キナーゼ活性に影響を及ぼさないことが示されたことから、安全性に関する懸念は低いことが示唆された。アブロシチニブが MAO-A 及び MAO-B を阻害するか、また MAO-A の阻害が可逆的であるか否かを明らかにするため、*in vitro* 試験を実施したところ、アブロシチニブは MAO-A を可逆的に阻害し、IC₅₀ は 7.67 µmol/L (2480 ng/mL : ヒト非結合型 C_{max} の 6.1 倍) であった。また、アブロシチニブは 100 µmol/L (32300 ng/mL : 臨床用量 200 mg 投与の時のヒト非結合型 C_{max} の 80 倍) 以下の濃度で MAO-B を阻害しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁵⁾

概略の致死量	ラット (雄)	サル (雄、雌)
経口	1000 mg/kg QD	>150 mg/kg QD >75 mg/kg BID
静脈内	-	>1 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験⁵²⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
ラット	1 ヶ月間	経口	25、75、200	25	25 mg/kg/日以上：白血球数、リンパ球数、好酸球数、単球数、網状赤血球数、脾臓・胸腺重量減少、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節のリンパ球密度低下 75 mg/kg/日以上：血小板数減少、鼠径リンパ節のリンパ球密度低下、骨形成不全 200 mg/kg/日：赤血球パラメータ減少、MCH、MCHC、RDW、網状赤血球数、好中球数増加、GALTのリンパ球密度低下、脾臓の髓外造血亢進
	6 ヶ月間				30、45、70
サル	1 ヶ月間	経口	40、80、150	80	40 mg/kg/日以上：体重増加量、網状赤血球数、NK 細胞数の減少、脾臓、骨髄の細胞密度低下、IP-10 増加 80 mg/kg/日以上：嘔吐、赤血球パラメータ、リンパ球数、胸腺重量の減少、胸腺の細胞密度低下 150 mg/kg/日：摂餌量、単球数、T 細胞数、ヘルパーT 細胞数、細胞傷害性 T 細胞数、形質細胞数、B 細胞数減少、サイトメガロウイルス感染 (雄)
	9 ヶ月間				15、35、75

MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度、RDW：赤血球分布幅、GALT：腸管関連リンパ組織、MPV：平均血小板容積、IP-10：インターフェロン誘導タンパク質 10、KLH：キーホールリンペットヘモシアニン

(3) 遺伝毒性試験⁵⁶⁾

アブロシチニブは細菌を用いた復帰突然変異試験及び *in vivo* 小核試験で遺伝毒性が陰性であったが、ヒトリンパ芽球細胞株 TK6 を用いた *in vitro* 小核試験では代謝活性化系の非存在下で 27 時間処理したところ、遺伝毒性が陽性を示した。追加で実施した FISH 試験により、*in vitro* 小核試験における陽性反応には異数性誘発性が関与していることが示されたが、異数性の誘発がみられたのは高濃度においてのみであった。

(4) がん原性試験⁵¹⁾

Tg マウスの 6 ヶ月間投与がん原性試験における用量設定試験として実施した 2 週間投与忍容性試験では CD-1 マウスに、1 ヶ月間投与用量設定試験 (2 試験) では rasH2 野生型 (wt/wt) マウスにアブロシチニブを経口投与した。CD-1 マウスを用いた 2 週間投与試験において、100 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日では忍容性が認められたが、600 mg/kg/日では重度の体重減少のため早期安楽殺又は死亡に至った。rasH2 野生型 (wt/wt) マウスを用いた初回の 1 ヶ月間投与用量設定試験では、250 mg/kg/日以上用量では忍容性が認められず、100/75 mg/kg/日以上雄及び 250/150 mg/kg/日の雌で死亡、体重減少又は閉塞性腎症が認められた。

Tg ヘミ接合体 rasH2 マウスを用いた 6 ヶ月間投与がん原性試験では、雄では 60 mg/kg/日までの用量、雌では 75 mg/kg/日においてアブロシチニブ投与に関連した腫瘍は認められなかった。このときの曝露量は、臨床用量 200 mg 投与時の非結合同型 AUC の最大 0.9 倍であった。25 mg/kg/日以上雌では胸腺上皮細胞過形成の発現頻度の上昇が認められたが、毒性学的意義の乏しい所見と考えられた。

Wistar Han ラットを用いた 104 週間投与がん原性試験では、30 mg/kg/日の雌において胸腺上皮細胞過形成の発現頻度の上昇が認められた。10 mg/kg/日以上雌では、良性胸腺腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの曝露量は臨床用量 200 mg 投与時の非結合同型 AUC の 2.8 倍以上であった。雄では全用量 (臨床用量 200 mg 投与時の非結合同型 AUC の最大 14 倍の曝露量) で、また、雌の 3 mg/kg/日 (低用量群) でも胸腺腫の発現頻度上昇はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁰⁾

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、授胎能又は精子形成能など雄の生殖系への毒性変化は認められず、雄の生殖毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は 70 mg/kg/日と考えられた (臨床用量 200 mg 投与時のヒト非結合同型 AUC の 26 倍)。雌では、70 mg/kg/日で受胎率及び妊娠率の低下並びに平均黄体数の減少が、30 mg/kg/日以上では着床後胚損失率の上昇が認められた。全用量で着床後胚損失率の上昇並びに関連する二次的な影響が認められたため、雌の生殖毒性及び初期胚発生毒性に関する NOAEL は得られなかった。その後、授胎能に関する試験を雌ラットのみを用いて実施したところ、70 mg/kg/日で受胎率及び妊娠率の低下並びに着床前及び着床後胚損失率の上昇が認められ、同腹児全死亡もみられた。以上の結果から、雌の生殖毒性及び初期胚発生毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日 (臨床用量 200 mg 投与時の非結合同型 AUC の 2 倍) であった。70 mg/kg/日で認められた毒性変化は、1 ヶ月間の休薬期間後に回復した。

Sprague-Dawley ラット及びニュージーランド白色種ウサギを用いた胚・胎児発生試験の用量は用量設定試験の結果に基づいて設定した。ラットを用いた胚・胎児発生試験において、母動物の体重及び摂餌量に影響は認められず、また、母動物の剖検でも異常がみられなかったことから、母動物に関する NOAEL は 60 mg/kg/日と判断した。胎児では、体重に対する影響はみられなかったが、30 mg/kg/日以上で骨格変異が認められ (骨格奇形は認められず)、60 mg/kg/日 (臨床用量 200 mg 投与時のヒト非結合同型 AUC の 17 倍) で一腹あたりの後期吸収胚数が増加したことから、次世代動物の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日と判断した (臨床用量 200 mg 投与時のヒト非結合同型 AUC の 2.4 倍)。ウサギの胚・胎児発生試験では、母動物及び発生に関する NOAEL は 75 mg/kg/日と判断した (臨床用量 200 mg 投与時のヒト非結合同型 AUC の 4 倍)。

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験において、30 mg/kg/日以上で出産に対する影響及び出生後の発達に対する影響が認められた。このときの曝露量は、臨床用量 200 mg 投与時の非結合同型 AUC の 11 倍以上であった。60 mg/kg/日では出生後生存率の低下が認められたため、この群の投与を早期に中止し、その後の評価を中止した。30 mg/kg/日で認められた離乳前の体重増加量の減少に伴い、離乳まで体重抑制がみられ、離乳後も継続した。母動物及び発生に関する NOAEL は

10 mg/kg/日であり、このときの曝露量は、臨床用量 200 mg 投与時の非結合型 AUC の 2.4 倍であった。

12 歳未満の AD 患者へのアブロシチニブ投与を考慮し、幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。幼若動物での毒性試験の用量を決定するために、雌雄の幼若 Wistar Han ラットを用いて用量設定試験を実施した。10 日齢から 24 日齢までの新生児にアブロシチニブを投与したところ、75 mg/kg/日までの用量で影響は認められなかった。幼若ラットの毒性試験では、10 日齢から 63 日齢までアブロシチニブを投与し、その後 2 ヶ月間の休薬期間を設けた。すべての用量で、骨の剖検所見及び病理組織学的所見が認められたことから、NOAEL は求められなかった。免疫・リンパ造血系にみられた変化は、幼若ラットと成熟ラットで同様であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁵⁷⁾

1) 光毒性

アブロシチニブは UVB/可視光線領域において光吸収がみられるが、*in vivo* 光毒性試験を実施し、眼及び皮膚に対する光毒性を評価したところ、有色の Long-Evans ラットへの経口投与後の紫外線曝露では、皮膚又は眼に光毒性を示す所見は認められなかった。

2) 免疫毒性

In vitro 及び *in vivo* 非臨床試験で、アブロシチニブの免疫毒性プロファイルを評価したところ、標準的な免疫毒性試験及び追加の免疫毒性試験成績からは、想定されない免疫毒性は認められず、免疫・リンパ造血系の変化（循環血中リンパ球数の減少、脾臓又は胸腺重量の減少、脾臓、胸腺、腸間膜又は鼠径リンパ節及び GALT のリンパ球密度の低下、T 細胞依存性抗体産生の低下、赤血球パラメータの減少又は骨髄の細胞密度低下など）は、アブロシチニブの JAK シグナル伝達阻害作用から想定されたものであった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：サイバインコ錠 50mg、サイバインコ錠 100mg、サイバインコ錠 200mg
劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分：アプロシチニブ 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月（50mg のみ 24 ヶ月）
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資料：「サイバインコを服用されるアトピー性皮膚炎患者さんへ」
（「I-6. RMP の概要」、「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：デュピクセント皮下注 300mg シリンジ／デュピクセント皮下注 300mg ペン
オルミエント錠 4mg／オルミエント錠 2mg
リンヴォック錠 30mg／リンヴォック錠 15mg／リンヴォック錠 7.5mg
アドトラザーザ皮下注 150mg シリンジ

7. 国際誕生年月日

2021年9月8日（英国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サイバインコ錠50mg	2021年9月27日	30300AMX00445	2021年11月25日	2021年12月13日
サイバインコ錠100mg	2021年9月27日	30300AMX00444	2021年11月25日	2021年12月13日
サイバインコ錠200mg	2021年9月27日	30300AMX00443	2021年11月25日	2021年12月13日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2021年9月27日～2029年9月26日（8年）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
サイバインコ錠50mg	4490037F1026	4490037F1026	128776901	622877601
サイバインコ錠100mg	4490037F2022	4490037F2022	128777601	622877701
サイバインコ錠200mg	4490037F3029	4490037F3029	128778301	622877801

14. 保険給付上の注意

＜アブロシチニブ製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について＞

- (1) サイバインコ錠 50mg、同錠 100mg 及び同錠 200mg については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載）
 - ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
 - イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、6 年以上の臨床経験を有し、そのうち 3 年以上はアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。
 - ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、3 年以上の小児科診療の臨床研修及び 3 年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む 6 年以上の臨床経験を有していること。

- 2) 本製剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載）
 - ア 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の 6 ヶ月以上行っている。
 - イ 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。

- 3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値
 - ア IGA スコア
 - イ 全身又は頭頸部の EASI スコア
 - ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合（％）

（保医発 1124 第 5 号 令和 3 年 11 月 24 日）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：効力を裏付ける試験（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.1.1）
- 2) Weidinger, S. et al.: Lancet. 2016 ; 387 (10023) : 1109-1122 (PMID : 26377142)
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験単剤投与試験 (B7451012 試験) (2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.18)
- 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験単剤投与試験 (B7451013 試験) (2021年9月27日承認 CTD2.7.6.19)
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験 (成人) (B7451029 試験) (2021年9月29日承認 CTD2.7.6.20)
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験 (青少年) (B7451036 試験) (2021年9月27日承認 CTD2.7.6.21)
- 7) 社内資料：フルコナゾール及びフルボキサミンとの薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.3.1)
- 8) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (B7451001 試験) (2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.4)
- 9) 社内資料：Trough QT 試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.7.4.4.4)
- 10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (B7451006 試験) (2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.17)
- 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (B7451015 試験) (2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.22)
- 12) Yamaoka, K. et al.: Genome Biol. 2004 ; 5 (12) : 253 (PMID : 15575979)
- 13) 社内資料：ヒト末梢血単核球及びCD34陽性前駆細胞に対する活性 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.2)
- 14) 社内資料：ヒト全血細胞に対する活性 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.3)
- 15) 社内資料：アプロシチニブ代謝物の細胞レベルでの阻害活性 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.10)
- 16) 社内資料：単離酵素に対する活性及び選択性 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.1)
- 17) 社内資料：ヒト全血における TSLP 誘発性 STAT5 リン酸化に対する作用 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.4)
- 18) 社内資料：細胞における IL-4、IL-13、IL-22 及び IL-31 誘発性 STAT リン酸化に対する作用 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.5)
- 19) 社内資料：ヒト巨核球前駆細胞における TPO 及び IL-6 誘発性 STAT リン酸化に対する作用 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.6)
- 20) 社内資料：ヒト血小板による TPO の消失 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.7)
- 21) 社内資料：ヒト末梢血単核球を用いた IFN α 遺伝子に対する作用 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.8)
- 22) 社内資料：ヒト形質細胞様樹状細胞における SLE 血清誘発性ステロイド節約効果の阻害 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.1.9)
- 23) 社内資料：ラットアジュバント誘発関節炎 (AIA) モデルにおける薬効 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.2.1)
- 24) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.3.3)
- 25) 社内資料：日本人と外国人 AD 患者の薬物動態の比較 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.3.3.4.2)
- 26) 社内資料：食事の影響 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.2.3)
- 27) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.3.2)

- 28) 社内資料：CYP 阻害作用 (*In vitro*) (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.4.1)
- 29) 社内資料：CYP 誘導作用 (*In vitro*) (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.4.3)
- 30) トランスポーターを介した相互作用 (*In vitro*) (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.4.6)
- 31) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.4.1)
- 32) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.4.2)
- 33) 社内資料：ダビガトランとの薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.4.3)
- 34) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.4.4)
- 35) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.4.5)
- 36) 社内資料：カフェイン、エファビレンツ及びオメプラゾールとの薬物相互作用
- 37) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.3.5)
- 38) 社内資料：薬物動態評価の結果及び結論： (2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.2.2.1)
- 39) 社内資料：マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.2.1)
- 40) 社内資料：ラットにおける組織分布 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.4.4.1)
- 41) 社内資料：妊娠ラットにおける胎盤通過性 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.4.4.5)
- 42) 社内資料：乳汁排泄試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.4.6.3)
- 43) 社内資料：ヒト生体試料を用いた *In vitro* 試験 (分布) (2021年9月27日承認 CTD 2.6.4.4.4)
- 44) 社内資料：ヒト血漿タンパク結合率 (*In vitro*) (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.2)
- 45) 社内資料：ヒトにおける代謝 (*In vitro*) (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.3)
- 46) 社内資料：排泄 (2021年9月7日承認 CTD2.7.2.3.1.4)
- 47) 社内資料：トランスポーターを介した相互作用 (*In vitro*) (2021年9月7日承認 CTD2.7.2.2.1.4.6)
- 48) 社内資料：腎機能障害の影響 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.3.3.2)
- 49) 社内資料：肝機能障害の影響 (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.5.1)
- 50) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2021年9月27日承認 CTD2.4.4.8、2.6.6.7)
- 51) 社内資料：ラットがん原性試験 (2021年9月27日承認 CTD2.4.4.8、2.6.6.6.2.1)
- 52) 社内資料：反復投与毒性試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.4、2.6.6.10)
- 53) 社内資料：安全性薬理試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.4、2.6.6.9.6)
- 54) 社内資料：その他の薬理試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.3)
- 55) 社内資料：単回投与毒性試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.3)
- 56) 社内資料：遺伝毒性試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.5)
- 57) 社内資料：その他の毒性試験 (2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.9)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年7月現在、英国、欧州及び米国等で承認されている。

外国における発売状況（2022年3月時点）

国名	英国
会社名	Pfizer Ltd
販売名	Cibinqo
承認年月日	2021年9月8日
剤形及び 含量	50mg錠：アブロシチニブ 50mg を含有する淡紅色の楕円形のフィルムコート錠 100mg錠：アブロシチニブ 100mg を含有する淡紅色の円形のフィルムコート錠 200mg錠：アブロシチニブ 200mg を含有する淡紅色の楕円形のフィルムコート錠
効能又は 効果	全身療法の対象となる中等度から重度のアトピー性皮膚炎の成人及び12歳以上の青少年の患者を適応とする。
用法及び 用量	<p>アトピー性皮膚炎の診断と治療に経験豊富な医師の下で、治療を開始及び継続すること。</p> <p>推奨用量は1日1回100mg又は200mgである。重篤な患者における推奨開始用量は1日1回200mg、65歳以上の患者、青少年（12～17歳）、及びアブロシチニブに対する副作用を発症する危険因子がある患者又は忍容性が低い患者における推奨開始用量は1日1回100mgである。1日最大投与量は200mgである。</p> <p>用量は、忍容性と有効性に基づき、増減することができる。200mgを投与された患者において、病態がコントロールできた場合には減量を検討すること。一部の患者において、減量後にdisease flareを発現することがある。減量後のdisease flareのリスクは、アトピー性皮膚炎において全身治療を受けた病歴及び罹患した面積が体表面積（BSA）に対して50%を超える広範な病歴に関連している。</p> <p>薬物による局所療法の有無にかかわらず使用できる。</p> <p>12週間投与しても治療効果が認められない患者においては、治療の中止を検討すること。治療初期に部分奏効を示した一部の患者では、12週間を超えて治療を継続することで改善する可能性がある。</p>

(2023年2月)

国名	欧州
会社名	Pfizer Europe MA EEIG
販売名	Cibinqo
承認年月日	2021年12月9日
剤形及び 含量	50mg錠：アブロシチニブ 50mg を含有するピンクの楕円形のフィルムコート錠 100mg錠：アブロシチニブ 100mg を含有するピンクの円形のフィルムコート錠 200mg錠：アブロシチニブ 200mg を含有するピンクの楕円形のフィルムコート錠
効能又は 効果	Cibinqo is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults who are candidates for systemic therapy.
用法及び 用量	<p>Treatment should be initiated and supervised by a healthcare professional experienced in the diagnosis and treatment of atopic dermatitis.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended starting dose is 100 mg or 200 mg once daily based on individual patient characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A starting dose of 100 mg once daily is recommended for patients at higher risk of venous thromboembolism (VTE), major adverse cardiovascular event (MACE) and malignancy. If the patient does not respond adequately to 100 mg once daily, the dose can be increased to 200 mg once daily. • A dose of 200 mg once daily may be appropriate for patients who are not at higher risk of VTE, MACE and malignancy with high disease burden or for patients with an inadequate response to 100 mg once daily. Upon disease control, dose should be decreased to 100 mg once daily. If disease control is not maintained after dose reduction, re-treatment with 200 mg once daily can be considered. <p>The lowest effective dose for maintenance should be considered.</p> <p>Discontinuation of treatment should be considered in patients who show no evidence of therapeutic benefit after 24 weeks.</p> <p>Cibinqo can be used with or without medicated topical therapies for atopic dermatitis.</p>

(2023年6月)

国名	米国
会社名	Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc
販売名	CIBINQO
承認年月日	2022年1月14日
剤形及び 含量	50mg錠：アブロシチニブ 50mg を含有するピンクの楕円形のフィルムコート錠 100mg錠：アブロシチニブ 100mg を含有するピンクの円形のフィルムコート錠 200mg錠：アブロシチニブ 200mg を含有するピンクの楕円形のフィルムコート錠
効能又は 効果	生物学的製剤を含む他の全身療法で適切に管理されていない、又はそれらの治療法が推奨されない難治性の中等度から重度のアトピー性皮膚炎の成人患者を適応とする。 使用制限 他の JAK 阻害剤、生物学的免疫調節剤、又は他の免疫抑制剤との併用は推奨されない。
用法及び 用量	治療を開始する前に、次の試験と評価を行うこと。 ・結核感染の評価 活動性結核の患者には推奨されない。潜在性結核の患者又は潜在性結核検査が陰性で結核のリスクが高い患者の場合、サイバインコで治療を開始する前に潜在性結核の予防療法を開始すること。 ・臨床ガイドラインに従ったウイルス性肝炎のスクリーニング 活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎の患者には推奨されない。 ・全血球測定 血小板数 < 150,000/mm ³ 、絶対リンパ球数 < 500/mm ³ 、絶対好中球数 < 1,000/mm ³ 、又はヘモグロビン値 < 8g/dL の患者には推奨されない。 推奨用量は 1 日 1 回 100mg の経口投与である。 1 日 1 回 100mg を 12 週間経口投与しても十分な反応が得られない場合は、1 日 1 回 200mg への増量を検討すること。1 日 1 回 200mg に増量しても十分な反応が認められない場合には治療の中止を検討すること。 コルチコステロイドの局所療法の有無にかかわらず使用可能である。 飲み忘れた場合は、次の通常の服用時間まで 12 時間未満でない場合には速やかに 1 回分を服用し、12 時間未満の場合にはその投与分は服用せず、スキップする。その後、通常の予定時刻に服用を再開すること。

(2022年1月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、英国、欧州及び米国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

【用法及び用量】

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、アブロンチニブとして100mgを1日1回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて200mgを1日1回投与することができる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、英国、欧州及び米国の承認状況とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性は、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットを用いた受胎能試験において、妊娠率の低下、黄体数及び着床数の減少、着床後胚損失率の上昇を含めた受胎能への影響が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 7 倍程度であった。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 17 倍であった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重が低下し、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度と比較したとき 11 倍以上であった。 [2.9、9.6 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。 [9.5 参照]

出典	記載内容
英国の添付文書 (2023年2月)	<p>Pregnancy</p> <p>There are no or limited amount of data on the use of abrocitinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Abrocitinib has been shown to cause skeletal variations in the fetuses of pregnant rats and rabbits and to affect parturition and peri/postnatal development in rats. Cibinqo is contraindicated during pregnancy.</p>
欧州の添付文書 (2023年6月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for 1 month following the final dose of Cibinqo. Pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential should be encouraged.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data on the use of abrocitinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Abrocitinib has been shown to cause embryo-foetal lethality in pregnant rats and rabbits, skeletal variations in the fetuses of pregnant rats and rabbits, and to affect parturition and peri/postnatal development in rats. Cibinqo is contraindicated during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>There are no data on the presence of abrocitinib in human milk, the effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production. Abrocitinib was secreted in milk of lactating rats. A risk to newborns/infants cannot be excluded and Cibinqo is contraindicated during breast-feeding.</p>
米国の添付文書 (2022年1月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from pregnancies reported in clinical trials with CIBINQO are not sufficient to establish a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of abrocitinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposure 14 or 5 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC comparison, respectively, resulted in maternal dystocia and skeletal variations in rats and no adverse effects in rabbits (<i>see Data</i>). The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. All pregnancies carry some risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. The background risks in the U.S. general population of major</p>

birth defects and miscarriages are 2-4% and 15-20% of clinically recognized pregnancies, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study, abrocitinib was administered orally to pregnant rats at doses of 10, 30, or 60 mg/kg/day during the period of organogenesis. No fetal malformations were observed. Abrocitinib increased the incidence of skeletal variations of short 13 ribs at 30 mg/kg/day (14 times the MRHD based on AUC comparison). Increased embryofetal lethality and additional skeletal variations (cervical arches with reduced ventral processes, thickened ribs, and unossified metatarsals) were noted at 60 mg/kg/day (22 times the MRHD based on AUC comparison).

In an embryofetal development study, abrocitinib was administered orally to pregnant rabbits at doses of 10, 30, or 75 mg/kg/day during the period of organogenesis. No abrocitinib-related maternal or developmental toxicity was noted at doses up to 75 mg/kg/day (5 times the MRHD based on AUC comparison).

In a prenatal and postnatal development study, abrocitinib was administered orally to pregnant rats at doses of 10, 30, and 60 mg/kg/day beginning on gestation day 6 and continuing through lactation day 20. Dystocia with prolonged parturition and reduced offspring body weights were noted at 30 mg/kg/day (14 times the MRHD based on AUC comparison). Postnatal survival was markedly decreased at 60 mg/kg/day (22 times the MRHD based on AUC comparison). No maternal toxicity was observed at 10 mg/kg/day (3 times the MRHD based on AUC comparison). No abrocitinib-related effects on postnatal developmental, neurobehavioral, or reproductive performance of offspring was noted at doses up to 30 mg/kg/day (14 times the MRHD based on AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of abrocitinib in human milk, the effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production. Abrocitinib was secreted in milk of lactating rats (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the serious adverse findings in adults, including risks of serious infections, malignancy, and thrombosis, advise women not to breastfeed during treatment with CIBINQO and for one day after the last dose (approximately 5-6 elimination half-lives).

	<p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Lactating female rats were orally administered a single dose of 10 mg/kg abrocitinib on lactation day 12. Abrocitinib AUC was approximately 5 times greater in milk than in plasma.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Infertility</u> <i>Females</i> Based on the findings in rats, oral administration of CIBINQO may impair female fertility. Impaired fertility in female rats was reversible 1 month after cessation of abrocitinib oral administration.</p>
--	---

(2) 小児等に関する記載

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国、欧州及び米国の承認状況とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

<p>9.7 小児等 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

出典	記載内容
英国の添付文書 (2023年2月)	<p><i>Paediatric population</i> The recommended starting dose for adolescents (12 to 17 years old) is 100 mg once daily. The safety and efficacy of Cibinqo in children under 12 years of age have not yet been established. No data are available.</p>
欧州の添付文書 (2023年6月)	<p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Cibinqo in children under 12 years of age have not yet been established. No data are available. Cibinqo has been studied in adolescents 12 to <18 years of age. However, because of bone findings in juvenile rats (comparable to a 3 month old human), additional long-term data in growing adolescents is needed to conclude that the benefits outweigh the risks. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.</p>

<p>米国の添付文書 (2022年1月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of CIBINQO have not been established in pediatric patients.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>In a juvenile animal toxicity study, abrocitinib was administered orally to juvenile rats at doses of 5, 25, and 75 mg/kg/day beginning on postnatal day 10 (approximately equivalent to a human infant) and continuing through postnatal day 63 (approximately equivalent to an adolescent). Abrocitinib caused a reversible, dose-related decrease in the primary spongiosa in the metaphysis of the proximal tibia and distal femur. Abrocitinib produced adverse effects on bone development at all dose levels. Abrocitinib caused irreversible dose-related small or misshapen femoral heads at doses ≥ 5 mg/kg/day (1.1 times the MRHD based on AUC comparison). Abrocitinib also irreversibly decreased femur size and caused paw malrotation and limb impairment at doses ≥ 25 mg/kg/day (10 times the MRHD based on AUC comparison). At 75 mg/kg/day (36 times the MRHD based on AUC comparison), paw fractures generally corresponded to limb impairment, a fractured tibia was noted in a single female, and effects noted at lower doses were increased in frequency and severity. Irreversible bone findings have not been observed in older animals.</p>
------------------------------	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

最新の電子添文、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資料（医療従事者向け資料：適正使用ガイド、患者向け資料：サイバインコを服用されるアトピー性皮膚炎患者さんへ）を掲載

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

