

最適使用推進ガイドライン対象品目

## 適正使用ガイド

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 アプロシチニブ錠

劇薬 処方箋医薬品<sup>※</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

## 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。

## 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 $8\text{g/dL}$ 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]

# はじめに

この適正使用ガイドでは、サイバインコ®錠(一般名：アブロシチニブ)(以下、本剤)を適正に使用していただくため、投与前の確認事項、投与にあたっての注意事項、投与中の確認事項、注意すべき事象とその対策などについて解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の製品の電子化された添付文書(電子添文)及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

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阻害剤です。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ました(*in vitro*)<sup>1)</sup>。

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ませんが、2つの主要な要因が疾患の基幹をなすと考えられています。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す<sup>2)</sup>。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JAK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ました。

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20試験を超える治験を実施しました。本剤は、世界同時開発、同時申請(米国、EU: 2020年8月承認申請)を行いました。

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相試験外用剤併用投与試験(B7451029試験)、青少年AD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験(B7451036試験)ならびに国際共同第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ました。

1) 社内資料：効力を裏付ける試験(承認時評価資料)  
2) Weidinger, S. et al.: Lancet 387: 1109, 2016.

# 治療スケジュール

投与前

## 適切な患者の選択

- 投与前の確認事項  
効能又は効果  
効能又は効果に関連する注意  
禁忌(次の患者には投与しないこと)  
重要な基本的注意  
特定の背景を有する患者に関する注意  
併用注意(併用に注意すること)

6-9ページ

## 患者への説明と同意

- 投与にあたっての注意事項  
患者への説明

14ページ

## 問診・検査での確認

- 投与前の確認事項  
投与前に行う問診・検査

10-13ページ

適合

投与にあたって

## サイバインコの投与

- 投与にあたっての注意事項

14ページ

投与中

## 患者への注意喚起

- 投与中の確認事項

15ページ

## 副作用モニタリング

- 注意すべき事象とその対策

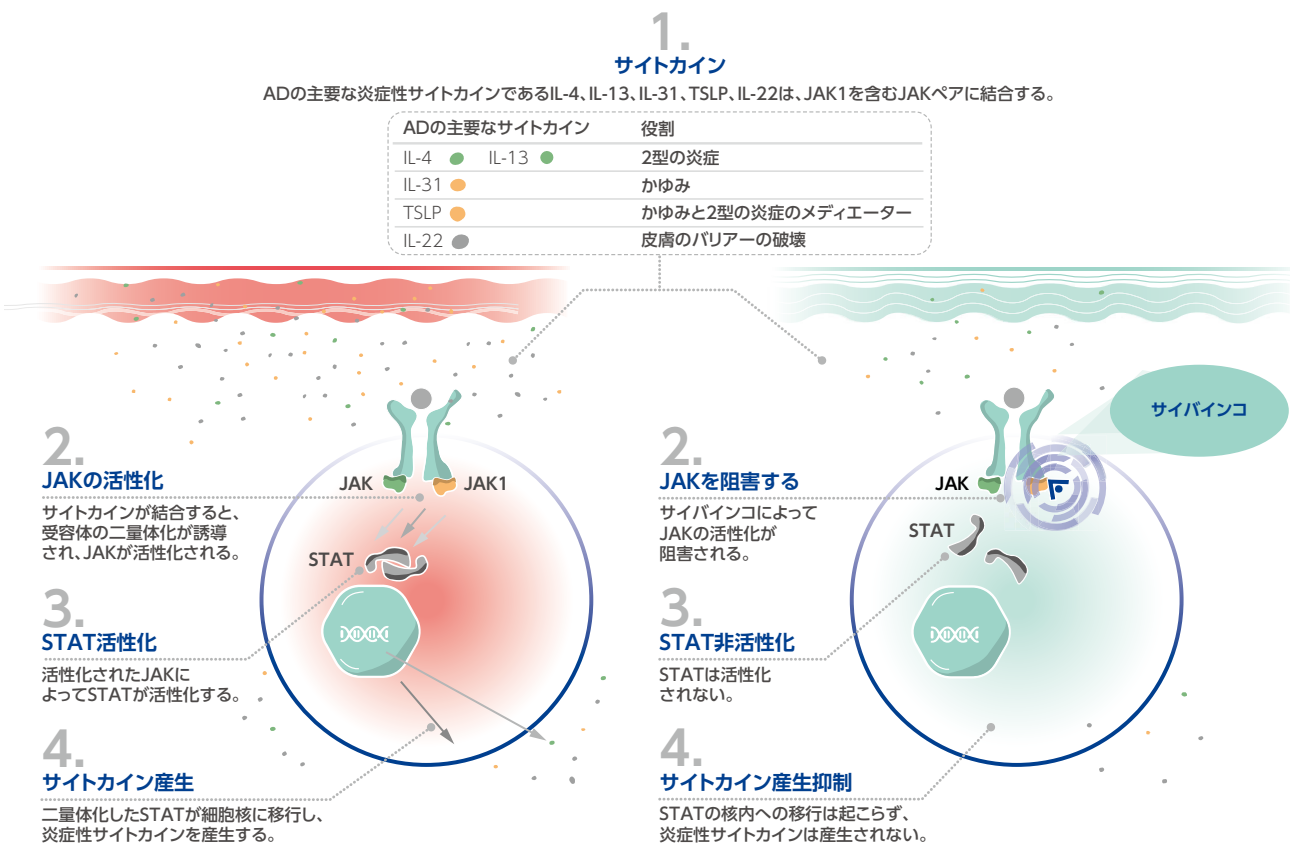
16-40ページ

# 目次

サイバインコの作用機序	5
投与前の確認事項	6
投与にあたっての注意事項	14
投与中の確認事項	15
注意すべき事象とその対策	16
1. 静脈血栓塞栓症	16
2. 感染症	17
2-1 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)	17
2-2 日和見感染症	19
2-3 すべての帯状疱疹	20
2-4 ヘルペス性状湿疹	21
3. 消化管穿孔	23
4. B型肝炎ウイルスの再活性化	24
5. 間質性肺炎	25
6. 血液学的変化	26
6-1 好中球数減少	26
6-2 リンパ球数減少	28
6-3 ヘモグロビン値減少	30
6-4 血小板数減少	32
7. 肝機能障害	34
8. 悪性腫瘍	35
9. 横紋筋融解症・ミオパチー	38
10. 心血管系事象	39
副作用一覧	40
DI	54

# サイバインコ的作用機序

サイバインコは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す。単離酵素を用いて4種類のJAKアイソフォームに対するサイバインコの阻害能を測定したところ、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2に対するIC<sub>50</sub>値はそれぞれ29.2nmol/L、803nmol/L、10,000nmol/L超及び1,250nmol/Lでした (*in vitro*)<sup>1)</sup>。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)を活性化します<sup>2)</sup>。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を産生します<sup>2)</sup>。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、サイバインコは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(IC<sub>50</sub>値：32.5~1,690nmol/L)し、エリスロポエチンなどのJAK2のみが介在するSTAT5のリン酸化を阻害(IC<sub>50</sub>値：794~7,780nmol/L)しました (*in vitro*)<sup>3)</sup>。



1) 社内資料：効力を裏付ける試験(承認時評価資料)

2) Yamaoka, K. et al.: Genome Biol 5(12): 253, 2004

3) 社内資料：ヒト全血及び各種細胞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(承認時評価資料)

# 投与前の確認事項

## 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

## 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び患者に用いること。
- 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]

## 警告

### 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- $\gamma$ 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。

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

### 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 $8\text{g/dL}$ 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]

## 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能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、インターフェロン- $\gamma$ 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。臨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]

## 特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説
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	<p>本剤投与により、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います。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してください。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してください。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してください。新たな感染症が認められた場合には、速やかに鑑別診断及び適切な処置を行い、経過を注意深く観察してください。処置に効果があらわれない場合は本剤を休薬してください。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してください。</p> <p>⇒感染症については17-21ページをご参照ください。</p>
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	<p>本剤投与に先立って結核感染の有無を確認してください。</p> <p>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してください。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</li> <li>2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</li> <li>3) インターフェロン-<math>\gamma</math>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</li> <li>4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</li> </ol> <p>なお、活動性の結核が確認された場合は本剤を投与しないでください。</p> <p>⇒結核スクリーニング検査については11ページをご参照ください。</p> <p>また、投与中も定期的に結核感染の有無を確認してください。</p>

# 投与前の確認事項

対象	解説
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)	<b>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してください。</b> 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ます。 ⇒B型肝炎スクリーニング検査については12-13ページをご参照ください。
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ます。
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です。
静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者	<b>深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されていますので、観察を十分に行いながら、慎重に投与してください。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。</b> ⇒静脈血栓塞栓症については16ページをご参照ください。
好中球減少 (好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 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ります。 ⇒血液障害については、26-33ページをご参照ください。
リンパ球減少 (リンパ球数500/mm <sup>3</sup> 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ります。 ⇒血液障害については、26-33ページをご参照ください。
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ります。 ⇒血液障害については、26-33ページをご参照ください。
血小板減少 (血小板数50,000/mm <sup>3</sup> 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ります。 ⇒血液障害については、26-33ページをご参照ください。
間質性肺炎の既往歴のある患者	定期的に問診を行うなど、注意してください。間質性肺炎があらわれるおそれがあります。 ⇒間質性肺炎については、25ページをご参照ください。
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ります。
腎機能障害患者 中等度又は重度の腎機能障害 (eGFR 60mL/min未満)のある患者	<b>中等度及び重度*の腎機能障害患者においては、電子添文に従って用量を調整してください。</b> *中等度：30≤eGFR<60mL/分/1.73m <sup>2</sup> 、重度：eGFR<30mL/分/1.73m <sup>2</sup> ⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については14ページをご参照ください。  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、副作用が強くなるおそれがあります。
肝機能障害患者 重度の肝機能障害 (Child Pugh分類C)のある患者	<b>本剤を投与しないでください。</b> 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ません。 ⇒肝機能障害については、34ページをご参照ください。
生殖能を有する者	<b>妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1ヵ月間は適切な避妊を行い、妊娠計画と予防を行うようご指導ください。</b> 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た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倍程度でした <sup>1)</sup> 。
妊婦	<b>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないでください。</b> 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倍でした。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倍以上でした <sup>1)</sup> 。
授乳婦	<b>本剤投与中は授乳しないことが望ましい。</b> ラットで乳汁中へ移行することが報告されています <sup>2)</sup> 。
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ません。
高齢者	<b>患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与してください。</b> 臨床試験において65歳以上の患者では带状疱疹、リンパ球減少及び血小板減少の発現割合が高値でした。

1) 社内資料：生殖発生毒性試験 (承認時評価資料)  
2) 社内資料：乳汁排泄試験 (承認時評価資料)



## 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してください。	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ります。
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してください。	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ります。
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ため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意してください。	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増加する可能性があります。
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ため、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。

# 投与前の確認事項

## 投与前に行う問診・検査

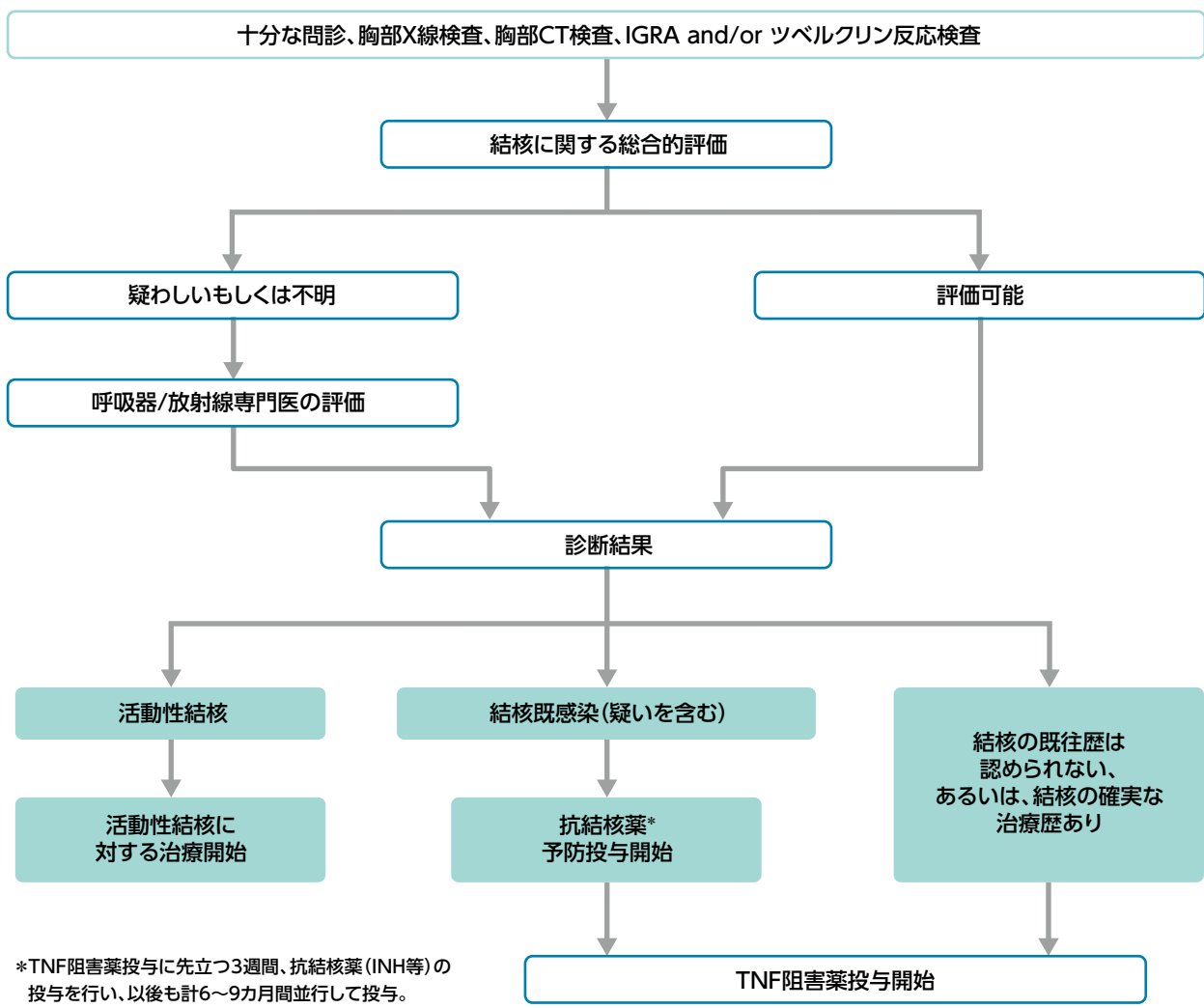
本剤の投与前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。  
赤枠内に該当する患者にはサイバインコの投与は禁忌です。

確認事項			
年齢	<input type="checkbox"/> 65歳未満	<input type="checkbox"/> 65歳以上	有害事象の発現に注意してください。
	<input type="checkbox"/> 12歳以上	<input type="checkbox"/> 12歳未満の小児	12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていません。
合併症	本剤の成分に対する過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>
	重篤な感染症(敗血症等)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>
	リンパ球数500/mm <sup>3</sup> 未満	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>
	好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 未満又はヘモグロビン値8g/dL未満	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>
	血小板数が50,000/mm <sup>3</sup> 未満	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>
	感染症の合併	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。
	ヘルペスウイルスの既感染	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。
	静脈血栓塞栓症のリスク	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。
	悪性腫瘍の合併	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	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してください。
	中等度又は重度の腎機能障害(eGFR 60mL/min未満)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	電子添文に従って本剤の用量を調整してください。→p.14 投与にあたっての注意事項
重度の肝機能障害(Child Pugh分類C)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>	
妊産婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> 該当しない <input type="checkbox"/> 該当する <input type="checkbox"/> 不明(可能性あり)	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>
	授乳中	<input type="checkbox"/> 該当しない <input type="checkbox"/> 該当する	<b>本剤投与中の授乳はお控えください。</b>
結核	活動性結核	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<b>本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。</b>
	胸部画像検査での陈旧性結核所見	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	結核の既感染患者に本剤を投与する場合には、必要に応じて抗結核薬の予防投与を適切に実施してください。 →p.11 結核スクリーニング検査
	結核の既往歴、結核治療歴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	
	インターフェロン-γ遊離試験	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陰性以外	
	ツベルクリン反応検査	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陰性以外	
結核患者との濃厚接触歴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
ウイルス	HBs抗原	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	HBs抗原陰性、Hbc抗体陰性、かつHBs抗体陽性の患者はワクチン接種歴を確認してください。 →p.12 B型肝炎スクリーニング検査
	Hbc抗体又はHBs抗体	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	
抗体	HCV抗体	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	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ました。
	HCV RNA	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 陽性	
併用薬	CYP2C19の強い阻害薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	併用投与する場合には、本剤の用量を半量にしてください。
	CYP2C19及びCYP2C9の強い又は中程度の誘導薬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	本剤と、これらの薬剤を併用する場合には、注意してください。
	P-gpの基質となる薬剤	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	本剤と、これらの薬剤を併用する場合には、注意してください。
	クロピドグレル	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	本剤と、これらの薬剤を併用する場合には、注意してください。
生ワクチンの接種の予定	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	本剤の投与開始直前及び投与中の生ワクチン接種は避けてください。	

**参考**

**結核スクリーニング検査**

●生物学的製剤投与時の結核予防対策 **参考** 1)



1)生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会. 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き, p56, 2014

●LTBI(潜在性結核感染)の治療法 **参考** 1, 2)

薬剤名	標準量 mg/kg/日	最大量 mg/body/日	投与期間 (月)	格付け(エビデンス)**	
				HIV(-)	HIIV(+)
イソニアジド	5	300	9	A(II)	A(II)
イソニアジド	5	300	6	B(I)	C(I)
リファンピシン	10	600	4	B(II)	B(II)

\*A: 推奨, B: 代替方法として選択可, C: A及びBを投与できないときに選択。  
 \*\* I: 無作為割付臨床試験, II: 無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験, III: 専門家の意見。  
 注) 格付け, エビデンスは, CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-54 に拠る。  
 (文献14 より改変引用)

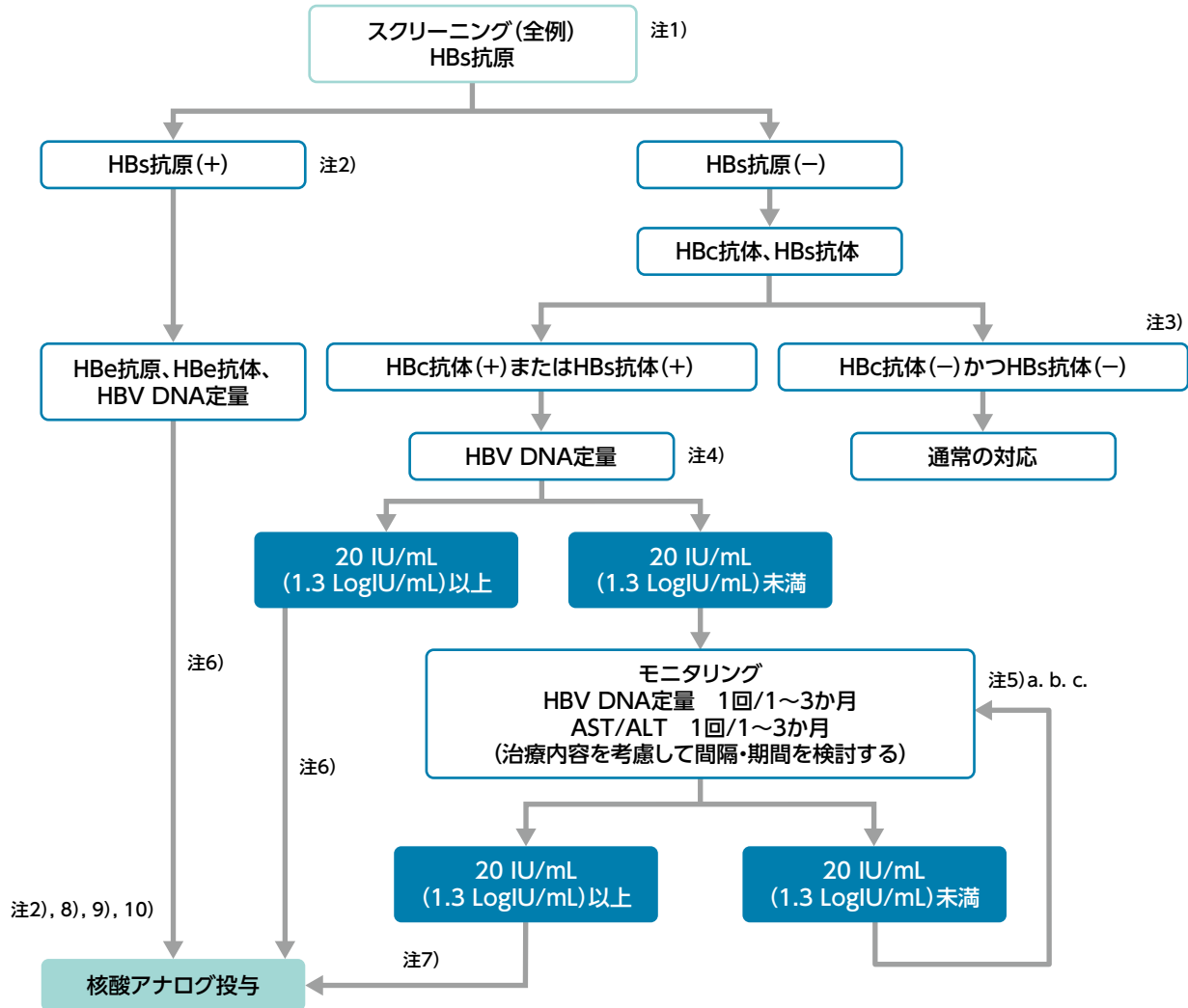
1)生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会. 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き, p56, 2014  
 2)日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核 88: 497- 512, 2013

# 投与前の確認事項

## 参考

### B型肝炎スクリーニング検査

#### ●免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン 参考 <sup>1)</sup>



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患又は固形癌に対する通常の化学療法及びリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法及び免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリア及び既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体及びHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体及びHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定例の再治療例及び既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(ヒステロイド)、フルダラビンをを用いる化学療法及び造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中及び治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法及び免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔及び期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後及び治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことにウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であつても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。

②スクリーニング時にHBe抗体陽性又はHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT (GPT) が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原及びHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.4版)」2021年5月, P78-80  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_b.html](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html)(2021年7月参照)(最終アクセス日: 2021年7月8日)

# 投与にあたっての注意事項

## 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。

## 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/ $1.73\text{m}^2$ ] < 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週までには得られる。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。

## 患者への説明

サイバインコの投与にあたっては、患者又はその家族に対して、本剤のベネフィット及びリスクをご理解いただくために十分説明し、同意を得てから投与を開始してください。

- 本剤投与により、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ありませんが、悪性腫瘍の発現も報告されています。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のみ投与してください。
- 本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があります。
- 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してください。
- 妊娠可能な女性への投与では、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間は適切な避妊を実施するとともに、妊娠計画と予防を考慮してください。
- 妊娠を希望する女性には、本剤を投与しないでください。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないでください。
- 授乳婦への投与では、本剤投与中は授乳を控えてください。

<患者向け資材の紹介>

患者説明用資材「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」をご用意しております。患者への説明にご活用ください。

# 投与中の確認事項

## 専門医との連携について

本剤の投与中に重篤な感染症などの副作用が発現した場合には、適切な治療が受けられるよう、必要に応じて連携先の感染症専門医、呼吸器専門医、放射線専門医等への受診を考慮してください。

## 患者への注意事項

本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに医療機関(主治医、看護師、薬剤師等)に連絡するようご指導ください。

サイバインコの作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

副作用一覧

# 注意すべき事象とその対策

## 1 静脈血栓塞栓症※

※死亡(心血管事象又は非心血管事象として分類)及び致死性ではない心血管事象(心筋梗塞、冠動脈血行再建、うっ血性心不全、脳血管イベント、末梢血管疾患、肺塞栓症及び深部静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症、不安定狭心症による入院)を判定の対象となる心血管事象に含めました。

### 対処法／注意事項など

- 肺塞栓症及び深部静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれる場合があります。
- 静脈血栓塞栓症の高いリスクを有する患者では、本剤を含むJAK阻害剤の投与を受けた患者で深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されています。リスク因子として高齢、肥満、深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴、遺伝性凝固障害、複合ホルモン避妊薬の投与又はホルモン補充療法、外科手術後の長期臥床等があります。

### 発現機序／背景

本剤が静脈血栓塞栓症のリスクを増加させる機序は不明ですが、本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験で静脈血栓塞栓症のリスクが報告されています。外部コホート研究と比較して本剤投与例における肺塞栓症の発現率は高い傾向が認められており、またAD患者の静脈血栓塞栓症発現率を評価したコホート研究においても、健常人と比較して静脈性血栓塞栓症の発現率は増加していました。他のJAK阻害剤では、特に高用量及び心血管系疾患が多い集団において、静脈血栓塞栓症が認められています。

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析※において、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症を発現した被験者の割合は、本剤100mg群では認められず、本剤200mg群で0.3%(6/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.00、本剤200mg群で0.47でした。

#### ●静脈血栓塞栓症の発現状況：全体(併合解析※)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
肺塞栓症	0	3(0.1)	3(0.1)
深部静脈血栓症	0	3(0.1)	3(0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析※において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)



## 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 感染症

### 対処法／注意事項など

- 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してください。
- 単純ヘルペス、带状疱疹、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあります。新たな感染症が認められた場合には、速やかに鑑別診断及び適切な処置を行い、経過を注意深く観察してください。処置に効果があらわれない場合は本剤を休薬してください。重篤な感染症、敗血症、日和見感染症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してください。  
▶p.22「生物学的製剤、JAK阻害剤投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」をご参照ください

### 2-1 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)<sup>※</sup>

<sup>※</sup>器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象と定義しました。これには抗菌薬の非経口投与を必要とする感染症、治療のため入院を必要とする感染症又は重篤な有害事象としての報告が必要な他の基準に該当する感染症が含まれます。

#### 発現機序／背景

本剤の作用機序(免疫抑制作用)により、感染症のリスクが増大することが予測されます。JAK阻害剤は、IL-2受容体の $\gamma$ 鎖を介してシグナルを伝達する1型及び2型インターフェロンならびにサイトカインのシグナル伝達を遮断し、リンパ球の発生において重要です<sup>1)</sup>。JAK選択的阻害剤は、免疫応答の増強に関与する重要なサイトカインのシグナル伝達を阻害します。

<sup>1)</sup>Solimani, F. et al.: Front Immunol 10: 2847, 2019

#### 発現状況

##### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析<sup>※</sup>において、重篤な感染症を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で1.9%(19/1023例)、本剤200mg群で1.3%(27/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で2.18、本剤200mg群で2.11でした。1例がCOVID-19による感染症での死亡例でした。

##### ●重篤な感染症の発現状況：全体(併合解析<sup>※</sup>)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
肛門膿瘍	1(0.1)	0	1(<0.1)
虫垂炎	1(0.1)	1(<0.1)	2(0.1)
細菌性関節炎	0	1(<0.1)	1(<0.1)
感染性滑液包炎	1(0.1)	0	1(<0.1)
蜂巣炎	0	3(0.1)	3(0.1)
角膜膿瘍	0	1(<0.1)	1(<0.1)
感染性下痢	1(0.1)	0	1(<0.1)
ヘルペス性状湿疹	4(0.4)	1(<0.1)	5(0.2)
感染性腸炎	1(0.1)	0	1(<0.1)
腟径部感染	0	1(0.1)	1(<0.1)
E型肝炎	0	1(0.1)	1(<0.1)
ヘルパンギーナ	1(0.1)	0	1(<0.1)
単純ヘルペス	1(0.1)	2(0.1)	3(0.1)
带状疱疹	0	6(0.3)	6(0.2)
膿痂疹	1(0.1)	0	1(<0.1)
伝染性単核症	1(0.1)	0	1(<0.1)

# 注意すべき事象とその対策

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
細菌性角膜炎	0	1(<0.1)	1(<0.1)
ウイルス性下気道感染	0	1(<0.1)	1(<0.1)
筋膿瘍	0	1(<0.1)	1(<0.1)
眼部単純ヘルペス	0	1(<0.1)	1(<0.1)
眼帯状疱疹	0	1(<0.1)	1(<0.1)
口腔ヘルペス	1(0.1)	0	1(<0.1)
骨髄炎	1(0.1)	1(<0.1)	2(0.1)
細菌性骨髄炎	1(0.1)	0	1(<0.1)
歯周炎	0	1(<0.1)	1(<0.1)
扁桃周囲炎	0	1(<0.1)	1(<0.1)
咽頭炎	0	1(<0.1)	1(<0.1)
毛巣嚢胞	1(0.1)	0	1(<0.1)
肺炎	2(0.2)	2(0.1)	4(0.1)
細菌性肺炎	1(0.1)	0	1(<0.1)
肺炎球菌性肺炎	0	1(<0.1)	1(<0.1)
皮膚カンジダ	0	1(<0.1)	1(<0.1)
皮膚感染	1(0.1)	1(<0.1)	2(0.1)
ブドウ球菌感染	1(0.1)	0	1(<0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	1(<0.1)	1(<0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

- ・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。
- ・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。
- ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・MedDRA v23.0

## 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、重篤な感染症を発現した日本人被験者は、本剤100mg群で3例(肛門膿瘍、感染性腸炎、蜂巣炎各1例)。本剤200mg群で3例(丹毒、帯状疱疹各1例、敗血症及び帯状疱疹を発現した被験者が1例)認められました。

### ●重篤な感染症の発現状況：日本人集団(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=62)	サイバインコ200mg (N=73)	全体 (N=135)
肛門膿瘍	1(1.6)	0	1(0.7)
感染性腸炎	1(1.6)	0	1(0.7)
蜂巣炎	1(1.6)	0	1(0.7)
丹毒	0	1(1.4)	1(0.7)
帯状疱疹	0	2(2.7)	2(1.5)
敗血症	0	1(1.4)	1(0.7)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験(B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)、データカットオフ2020年12月18日)

- ・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。
- ・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。
- ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・MedDRA v23.1

## 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。

## 2-2 日和見感染症\*

※すべての重篤な感染症のほか、ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマ及び寄生虫などの日和見感染を示唆する事象名のすべての有害事象がこの範囲に含まれました。  
带状疱疹に関しては、病変が複数の皮膚分節に分布する疑いがある症例を判定の対象として、播種性(6皮膚分節超)と判定されたもの、あるいは多神経分節性(隣接しない皮膚分節に分布するか又は3つ以上の隣接する皮膚分節に分布する)と判定されたものを、日和見感染として分類しました。

### 対処法／注意事項など

- 本剤投与に先立って結核感染の有無を確認し、適切な抗結核薬の投与を検討してください。
- 投与中も定期的に結核感染の有無を確認してください。本剤投与中に結核の活動性が確認された場合は本剤の投与を中止してください。

### 発現機序／背景

日和見感染は、細菌、ウイルス、真菌、マイコプラズマ、又は原虫によって引き起こされ、免疫不全である宿主に慢性的な疾患や重度の疾患を誘引する可能性が高いとされています。JAK阻害剤の作用機序は日和見感染との関連が示唆されています<sup>1)</sup>。

1) Winthrop, K.L.: Nat Rev Rheumatol 13(4): 234, 2017

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第II相試験1試験及び第III相試験6試験の併合解析\*において、日和見感染を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.5%(5/1023例)、本剤200mg群で0.7%(15/2105例)でした。

#### ● 日和見感染の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
带状疱疹	5(0.5)	15(0.7)	20(0.6)

※後期第II相試験1試験及び第III相試験6試験の併合解析には、後期第II相試験(B7451006試験)及び第III相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)  
・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。  
・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。  
・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。  
・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第II相試験1試験及び第III相試験6試験の併合解析\*において、日和見感染を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第II相試験(B7451006試験)及び第III相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第II相試験1試験及び第III相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

# 注意すべき事象とその対策

## 2-3 すべての帯状疱疹\*

※以下の事象を含みます。

性器帯状疱疹、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、帯状疱疹感染症神経症、帯状疱疹髄膜炎、帯状疱疹髄膜脳炎、帯状疱疹髄膜脊髄炎、帯状疱疹髄膜性耳鼻咽喉頭炎、帯状疱疹壊死性網膜症、帯状疱疹黄疱、帯状疱疹咽頭炎、帯状疱疹眼炎、帯状疱疹胃炎、帯状疱疹食道炎、帯状疱疹肺炎、帯状疱疹ウイルス感染症

### 対処法／注意事項など

- 臨床試験において65歳以上の患者では帯状疱疹を発現する割合が高いことが認められました。
- 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)が報告されています。
- 本剤開始直前及び投与中の生ワクチンの接種は避けてください。

### 発現機序／背景

本剤はIL-2受容体のγ鎖を介してシグナル伝達を行う1型及び2型インターフェロンならびにサイトカインのシグナル伝達を遮断し、リンパ球の分化、増殖の抑制に関与することから、帯状疱疹発現に関連する可能性があります<sup>1)</sup>。

1) Solimani, F. et al.: Front Immunol 10: 2847, 2019

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、すべての帯状疱疹を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で1.8%(18/1023例)、本剤200mg群で2.6%(54/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で2.08、本剤200mg群で4.30でした。

#### ● すべての帯状疱疹の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
帯状疱疹	16(1.6)	52(2.5)	68(2.2)
眼帯状疱疹	1(0.1)	2(<0.1)	4(0.1)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1(0.1)	0	1(<0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*データにおいて、すべての帯状疱疹を発現した日本人被験者の割合は、本剤100mg群で6.5%(4/62例)、本剤200mg群で11.0%(8/73例)でした。

#### ● すべての帯状疱疹の発現状況：日本人集団(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=62)	サイバインコ200mg (N=73)	全体 (N=135)
帯状疱疹	4(6.5)	8(11.0)	12(8.9)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験(B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)、データカットオフ2020年12月18日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.1

## 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。

## 2-4 ヘルペス性状湿疹\*

※ヘルペス性状湿疹及びカポジ水痘様発疹を含みます。

### 対処法／注意事項など

- 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)が報告されています。

### 発現機序／背景

AD患者はヘルペス性状湿疹のリスクが高いとされます。これは、ADによる外皮の機能の欠落又は抗ウイルス応答の欠如による可能性があります<sup>1)</sup>。ヘルペス性状湿疹を発現したAD被験者は、インターフェロンγシグナル伝達の低下に関連するインターフェロンγ又はインターフェロンγ受容体変異体を有していることが推察されます<sup>2)</sup>。JAK阻害剤はインターフェロンのシグナル伝達に關与することが予想されます。

1) Beck, L.A. et al.: J Allergy Clin Immunol 124(2): 260, 2009  
2) Gao, L. et al.: J Allergy Clin Immunol 136(6): 1591, 2015

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、ヘルペス性状湿疹を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で1.8%(18/1023例)、本剤200mg群で0.4%(9/2105例)でした。

#### ●ヘルペス性状湿疹の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
ヘルペス性状湿疹	15(1.5)	9(0.4)	24(0.8)
カポジ水痘様発疹	3(0.3)	0	3(0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)  
・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。  
・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。  
・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。  
・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、ヘルペス性状湿疹を発現した日本人被験者の割合は、本剤100mg群で3.2%(2/62例)、本剤200mg群では認められなかった。

#### ●ヘルペス性状湿疹の発現状況：日本人集団(併合解析\*)

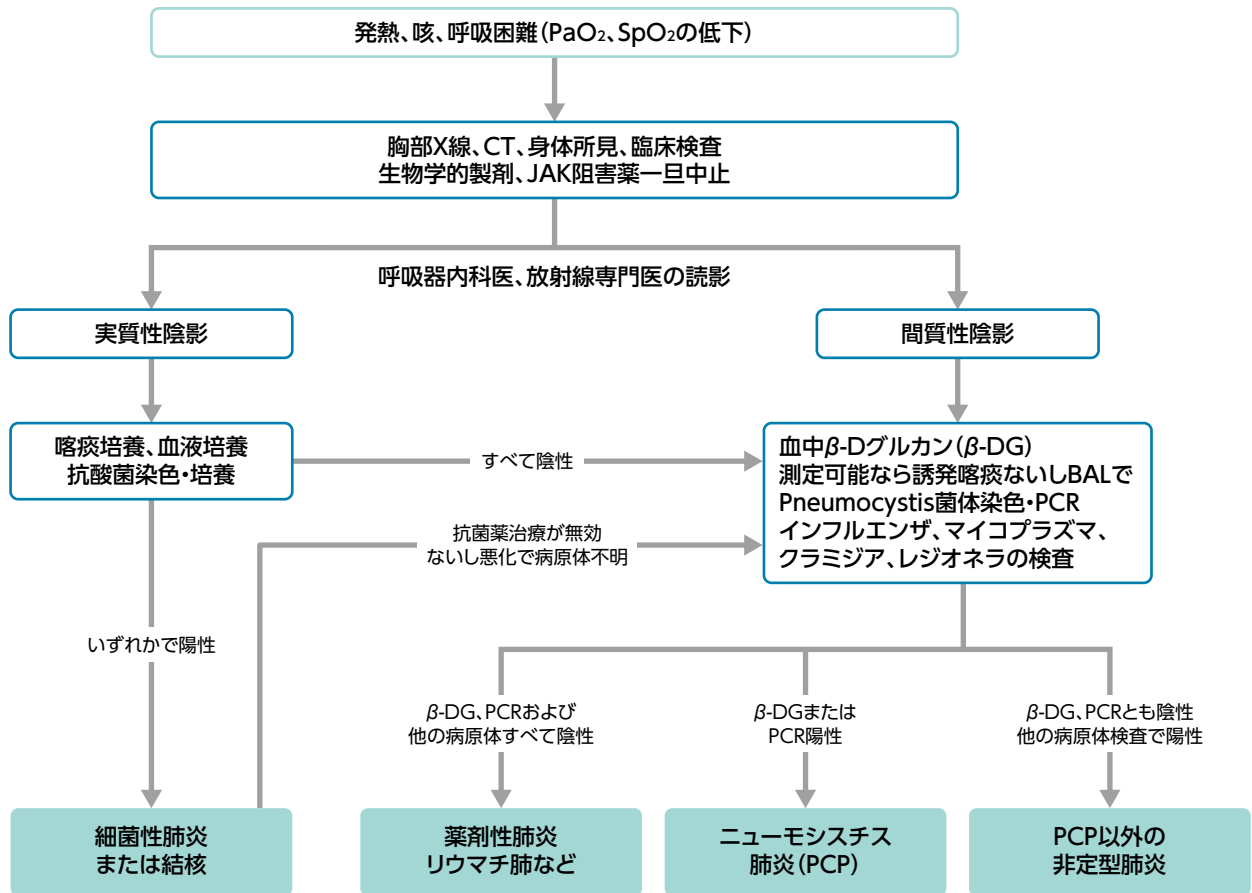
有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=62)	サイバインコ200mg (N=73)	全体 (N=135)
カポジ水痘様発疹	2(3.2)	0	2(1.5)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例[B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]、データカットオフ2020年12月18日)  
・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。  
・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。  
・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。  
・MedDRA v23.1

# 注意すべき事象とその対策

## 参考

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



日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用の手引き (2020年2月1日改訂版)：11, 2020  
[https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_tnf.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf) (最終アクセス日：2021年3月5日)

## 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。

## 3 消化管穿孔

### 対処法／注意事項など

- 強い腹痛が持続する場合は、消化管穿孔の可能性があるので、早急に医療機関を受診するように指導してください。
- 筋性防御や反跳痛などが認められる場合には消化管穿孔の発現を考慮してください<sup>1)</sup>。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 消化性潰瘍(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs潰瘍)(平成20年3月)  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g01.pdf>(最終アクセス日：2021年3月5日)

### 発現機序／背景

インターロイキン-6(IL-6)受容体阻害剤を投与することにより、消化管穿孔の発現頻度が増加するとの報告があります<sup>1)</sup>。本剤はJAKを阻害することでIL-6のシグナル伝達を抑制するため消化管穿孔を発現する可能性があり、本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験で報告されています。

1)Strangfeld A, et al.: Ann Rheum Dis 76(3): 504, 2017

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析<sup>\*</sup>において、消化管穿孔を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.2%(2/1023例)、本剤200mg群で0.1%未満(1/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.23、本剤200mg群で0.08でした。

#### ●消化管穿孔：全体(併合解析<sup>\*</sup>)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
胃腸障害	2(0.2)	1(<0.1)	3(0.1)
十二指腸潰瘍	0	1(<0.1)	1(<0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1(0.1)	0	1(<0.1)
胃潰瘍	1(0.1)	0	1(<0.1)
びらん性胃炎	1(0.1)	0	1(<0.1)

<sup>\*</sup>後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

- ・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。
- ・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。
- ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析<sup>\*</sup>において、消化管穿孔を発現した日本人被験者の割合は、本剤100mg群で1.6%(1/62例)、本剤200mg群では認められませんでした。

#### ●消化管穿孔：日本人集団(併合解析<sup>\*</sup>)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=62)	サイバインコ200mg (N=73)	全体 (N=135)
胃潰瘍	1(1.6)	0	1(0.7)

<sup>\*</sup>後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例[B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]、データカットオフ2020年12月18日)

- ・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。
- ・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。
- ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・MedDRA v23.1

# 注意すべき事象とその対策

## 4 B型肝炎ウイルスの再活性化

### 対処法／注意事項など

- 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してください。

▶ p.12-13「B型肝炎スクリーニング検査」をご参照ください。

### 発現機序／背景

B型肝炎ウイルス (HBV) キャリア患者に免疫抑制剤、抗悪性腫瘍剤等を投与した場合、HBVの再活性化に伴う*de novo* B型肝炎が発現することが知られています<sup>1,2)</sup>。一般的に、*de novo* B型肝炎は高い割合で劇症化し、劇症化した場合の死亡率も高くなります<sup>3,4)</sup>。

本剤の作用機序(免疫抑制作用)よりHBVが再活性化する可能性が否定できません。また、他のJAK阻害剤投与時にHBVの再活性化が報告されています。

1) Lok, A.S. et al.: *Gastroenterology* 100 (1): 182, 1991; 2) Yeo, W. and Johnson, P.J.: *Hepatology* 2006 43(2): 209, 2006;  
3) Oketani, M. et al.: *Hepatol Res* 42(7): 627, 2012; 4) Umemura, T. et al.: *Clin Infect Dis* 47(5): e52, 2008

### 発現状況

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、HBVの再活性化の発現は認められませんでした。なお、本剤の臨床試験ではHBs抗原陽性患者、HBs抗原陰性かつHBe抗体陽性かつHBs抗体陰性患者はスクリーニング時に除外され、日本においてはHBs抗原陰性かつHBs抗体が陽性患者はHBV DNA検査で陰性又は定量下限値未満であれば組み入れられ、HBV DNAをモニタリングしていました(HBs抗原陰性かつHBe抗体陰性かつHBs抗体陽性患者で過去にB型肝炎の予防接種を受けた患者を除く)。

\*後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例)(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年7月24日)



## 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。

## 5 間質性肺炎

### 対処法／注意事項など

- 間質性肺炎の既往歴のある患者では、定期的に関診を行うなど、注意してください。間質性肺炎があらわれるおそれがあります。
- 薬剤服用後、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRPなどの炎症所見に加え、KL-6、SP-Dなどの間質性肺炎の血清マーカーを検索すると同時に、動脈血酸素飽和度の測定や胸部X線写真の撮影を行ってください<sup>1)</sup>。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf)(最終アクセス日：2021年9月1日)

### 発現機序／背景

本剤が間質性肺炎のリスクを増加させる機序は不明ですが、本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験で報告されています。

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、間質性肺疾患を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.1%(1/1023例)、本剤200mg群では認められず、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.1でした。

#### ● 間質性肺炎の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
間質性肺疾患	1(0.1)	0	1(<0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)  
・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。  
・同一被験者が高位カテゴリ内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリの被験者数の合計ではない。  
・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。  
・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、間質性肺炎を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

# 注意すべき事象とその対策

## 6 血液学的変化

### 6-1 好中球数減少

#### 対処法／注意事項など

- 投与開始時に好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満又はヘモグロビン値が8g/dL未満の患者には本剤を投与しないでください。
- 本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1,000/mm<sup>3</sup>である場合は、好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>を超えるまで休薬してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。

#### 発現機序／背景

本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験で好中球数減少が認められています。好中球数減少は、JAK2ホモ二量体を介した顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)もしくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)のシグナル伝達の阻害、又は炎症の消失と関連するとされています<sup>1)</sup>。

1)Solimani, F. et al.: Front Immunol 10: 2847, 2019

#### 発現状況

##### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、好中球数減少及び好中球減少症を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.1%(1/1023例)、本剤200mg群で0.7%(15/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.1、本剤200mg群で1.2でした。

##### ●好中球数の変化の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
好中球減少症	0	12(0.6)	12(0.4)
好中球数減少	0	3(0.1)	3(0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

##### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、好中球数減少及び好中球減少症を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)) (後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

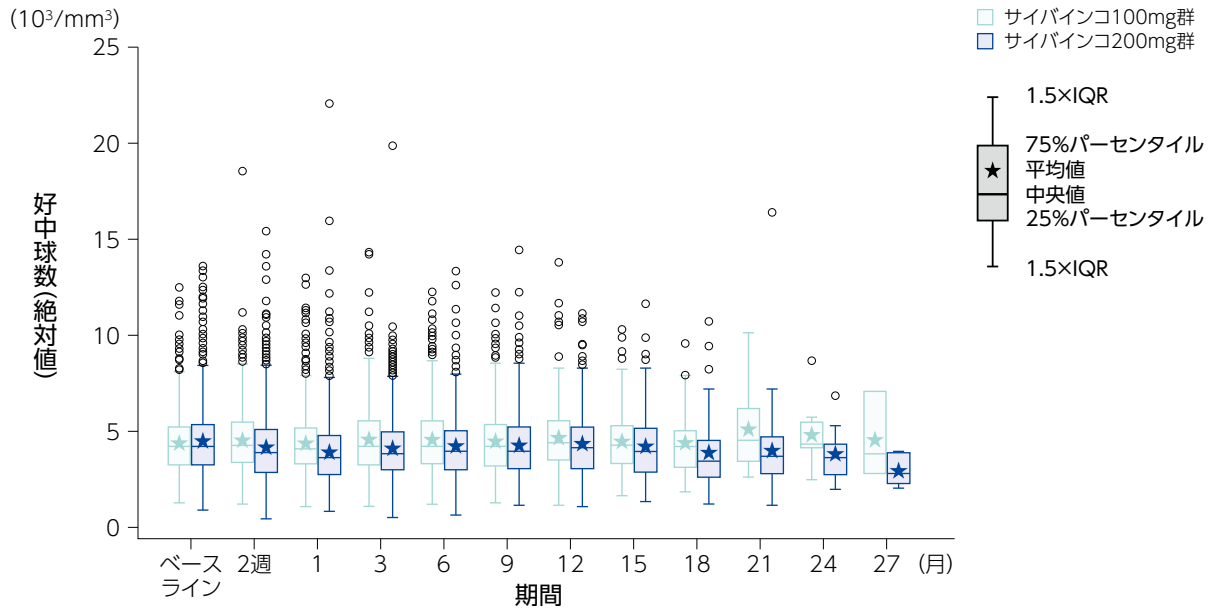
## 6. 用法及び用量

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。

## (参考) 好中球数の経時的变化

AD患者を対象とした国内及び海外の第Ⅱ相・第Ⅲ相試験の全曝露併合解析を用いた長期投与期間の解析では中央値の傾向に経時的な変化は認められませんでした。

### ● 好中球数の経時的变化：全体(全曝露併合解析)



- ・全曝露併合解析には、後期第Ⅱ相試験 (B7451006試験) 及び第Ⅲ相試験 [B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451029試験及びB7451015試験] を含む (2856例、データカットオフ2020年5月28日)
- ・試験期間中又は試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・○は外れ値を示し、★は平均値を示す。
- ・箱ひげ図の箱は中央値及び25%/75%四分位数を示し、ひげは四分位範囲の1.5倍以内にある上下限を示す。

# 注意すべき事象とその対策

## 6-2 リンパ球数減少

### 対処法／注意事項など

- リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の患者には投与しないでください。本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>未満の場合には、500/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで休薬してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。
- 臨床試験において65歳以上の患者ではリンパ球減少又は血小板減少を発現する割合が高いことが認められました。

### 発現機序／背景

本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験でリンパ球数減少が認められています。リンパ球数減少は、特定のサイトカイン(IL-2、IL-7、IL-15)の阻害に起因すると考えられており、これらのサイトカインのシグナル伝達はJAK1を介すため<sup>1)</sup>、JAK1選択的阻害剤の投与時にも認められることが推察されます。

1)Solimani, F. et al.: Front Immunol 10: 2847, 2019

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析<sup>\*</sup>において、リンパ球数減少及びリンパ球減少症を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.5%(5/1023例)、本剤200mg群で1.3%(27/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.6、本剤200mg群で2.1でした。

全曝露併合解析では、ほとんどのリンパ球絶対数 $0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満は18~65歳未満(20例、0.9%)で生じましたが、部分集団別では65歳以上の被験者の集団で割合が高値でした(10例、6.9%)。

#### ●リンパ球数の変化の発現状況：全体(併合解析<sup>\*</sup>)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
リンパ球減少症	2(0.2)	13(0.6)	15(0.5)
リンパ球数減少	3(0.3)	11(0.5)	14(0.4)
Tリンパ球数減少	0	3(0.1)	3(0.1)

<sup>\*</sup>後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析<sup>\*</sup>において、リンパ球数減少及びリンパ球減少症を発現した日本人被験者は認められませんでした。

<sup>\*</sup>後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

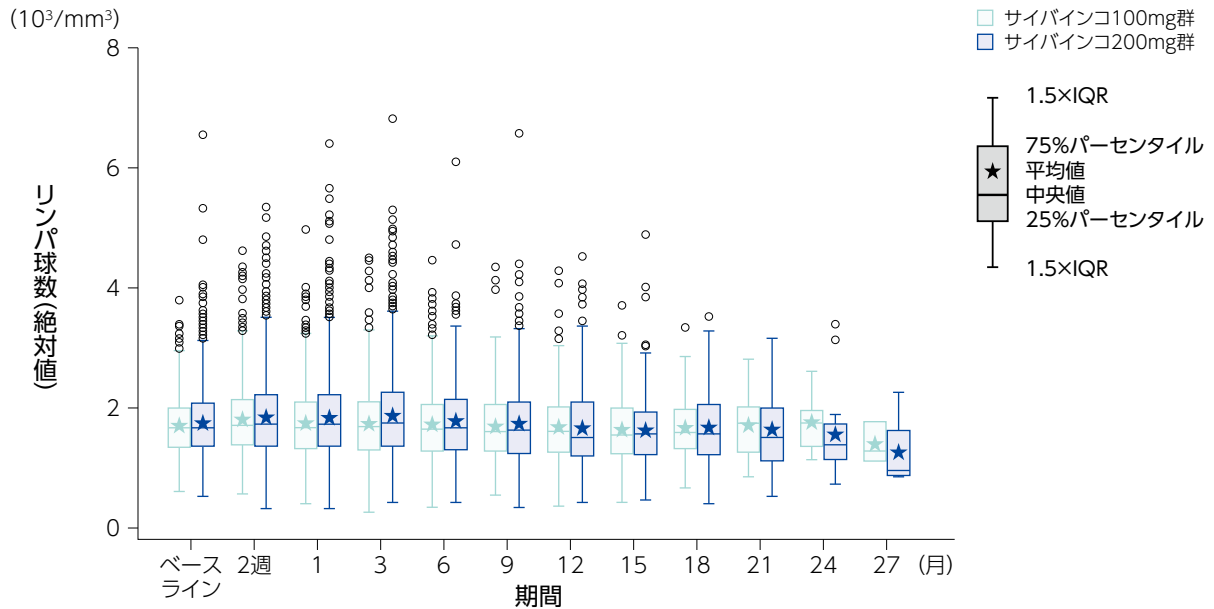
## 6. 用法及び用量

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。

## リンパ球数の経時的変化

全曝露併合解析において、中央値の傾向に経時的な変化は認められませんでした。

### ●リンパ球数の経時的変化：全体(全曝露併合解析)



- ・全曝露併合解析には、後期第II相試験 (B7451006試験) 及び第III相試験 [B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451029試験及びB7451015試験] を含む (2856例、データカットオフ2020年5月28日)
- ・試験期間中又は試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・○は外れ値を示し、★は平均値を示す。
- ・箱ひげ図の箱は中央値及び25%/75%四分位数を示し、ひげは四分位範囲の1.5倍以内にある上下限を示す。

# 注意すべき事象とその対策

## 6-3 ヘモグロビン値減少

### 対処法／注意事項など

- 投与開始時に好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満又はヘモグロビン値が8g/dL未満の患者には本剤を投与しないでください。
- 本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満になった場合には、正常化するまで休薬してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。

### 発現機序／背景

本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験でヘモグロビン値減少が認められています。JAK阻害によるヘモグロビンの変化は、JAK2ホモ二量体を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の阻害によるものと考えられています。

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、ヘモグロビン値減少及び貧血を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.7% (7/1023例)、本剤200mg群で2.9% (60/2105例) で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.8、本剤200mg群で4.8でした。

#### ●ヘモグロビンの変化の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	43 (2.0)	44 (1.4)
貧血	6 (0.6)	17 (0.8)	23 (0.7)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

- ・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。
- ・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。
- ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、ヘモグロビン値減少及び貧血を発現した日本人被験者の割合は、本剤100mg群で認められず、本剤200mg群で2.7% (2/73例) でした。

#### ●ヘモグロビンの変化の発現状況：日本人集団(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=62)	サイバインコ200mg (N=73)	全体 (N=135)
ヘモグロビン減少	0	2 (2.7)	2 (1.5)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)、データカットオフ2020年12月18日)

- ・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。
- ・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。
- ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・MedDRA v23.1

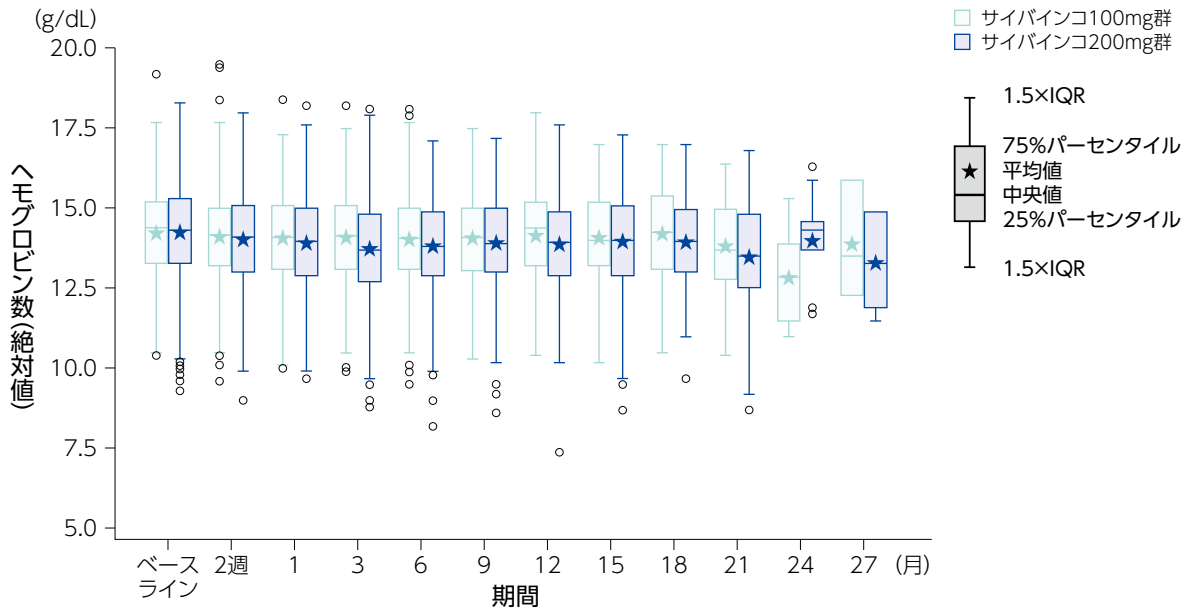
## 6. 用法及び用量

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。

## (参考)ヘモグロビンの経時的変化

AD患者を対象とした国内及び海外の第II相・第III相試験の全曝露併合解析を用いた長期投与期間の解析において、中央値の傾向に経時的な変化は認められませんでした。

### ●ヘモグロビンの経時的変化：全体(全曝露併合解析)



- ・全曝露併合解析には、後期第II相試験 (B7451006試験) 及び第III相試験 [B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451029試験及びB7451015試験] を含む (2856例、データカットオフ2020年5月28日)
- ・試験期間中又は試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・○は外れ値を示し、★は平均値を示す。
- ・箱ひげ図の箱は中央値及び25%/75%四分位数を示し、ひげは四分位範囲の1.5倍以内にある上下限を示す。

# 注意すべき事象とその対策

## 6-4 血小板数減少

### 対処法／注意事項など

- 血小板数が投与開始時に50,000/mm<sup>3</sup>未満の患者には本剤を投与しないでください。本剤の投与開始後に50,000/mm<sup>3</sup>未満となった患者では投与を中止してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。
- 臨床試験において65歳以上の患者ではリンパ球減少及び血小板減少を発現する割合が高いことが認められました。

### 発現機序／背景

本剤の臨床試験で血小板数減少が認められています。JAK阻害剤は、トロンボポエチン産生を抑制することによって血小板産生を減少させる可能性があると考えられています。

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、血小板数減少及び血小板減少症を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.2% (2/1023例)、本剤200mg群で2.4% (51/2105例) で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.2、本剤200mg群で4.1でした。

年齢は血小板数低値の最も重要なリスク因子でした。全曝露併合解析では、血小板数が $75 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満となった65歳以上の被験者が1回及び2回以上連続して確認された割合(それぞれ3.1%及び1.6%)は、18歳以上65歳未満のそれぞれの被験者(それぞれ0.7%及び0.3%)に比べて高値でした。

#### ● 血小板数の変化の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
血小板減少症	1 (0.1)	33 (1.6)	34 (1.1)
血小板数減少	1 (0.1)	19 (0.9)	20 (0.6)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、血小板数の変化に関連する有害事象を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)



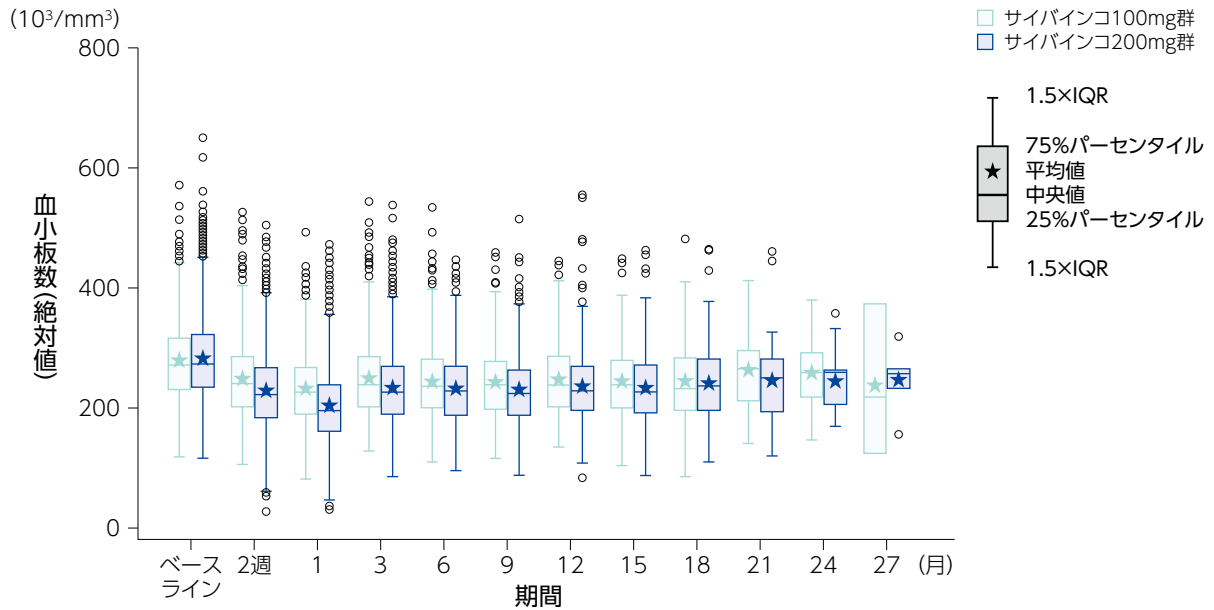
## 6. 用法及び用量

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。

## 血小板数の経時的变化

本剤の投与開始後、用量依存的な血小板数の減少が認められ、第4週時の血小板数の中央値は最低値に達しましたが、大部分の被験者では基準値下限 ( $140 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) を下回りませんでした。その後、血小板数の中央値は増加し、第12週時にはプラトーに達しましたが、ベースライン値を下回っていました。第3か月以降、血小板数中央値はベースライン未満で推移しました (本剤100mg群 :  $218.0 \sim 263.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、本剤200mg群 :  $226.0 \sim 260.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ )。

### ● 血小板数の経時的变化：全体(全曝露併合解析)



- ・全曝露併合解析には、後期第II相試験 (B7451006試験) 及び第III相試験 [B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451029試験及びB7451015試験] を含む (2856例、データカットオフ2020年5月28日)
- ・試験期間中又は試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・○は外れ値を示し、★は平均値を示す。
- ・箱ひげ図の箱は中央値及び25%/75%四分位数を示し、ひげは四分位範囲の1.5倍以内にある上下限を示す。

# 注意すべき事象とその対策

## 7 肝機能障害※

※判定の対象となる肝事象には、Hy's Lawの事象、基準値上限の5倍以上のALT又はAST、治験実施計画書に規定された肝機能検査値に関する中止基準に該当するすべての事象、MedDRA器別大分類の肝胆道系障害に属する重篤な有害事象、MedDRA SMQの肝感染に属する重篤及び非重篤な有害事象、MedDRA SMQの感染性胆道系障害に属する重篤及び非重篤な有害事象、MedDRA基本語の薬物性肝障害に属する有害事象、さらに、ALTもしくはASTが基準値上限の3倍以上か、ビリルビンが基準値上限の2倍以上又は黄疸が報告された被験者の死亡を含めました。

### 対処法／注意事項など

- 薬物性肝障害の既往の有無について詳細に聴取してください<sup>1)</sup>。
- 薬物性肝障害の既往のある患者が、肝障害の原因となった薬物を再度服用した場合、より重篤な肝障害が発現する可能性があることを念頭に置くとともに、患者へ十分に説明してください<sup>1)</sup>。
- 患者には、原因となった薬物名をメモして覚えておくように指導してください<sup>1)</sup>。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)平成20年4月(令和元年9月改定)  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf)(最終アクセス日：2021年9月1日)

### 発現機序／背景

本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験で肝機能障害が認められています。

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析※において、肝機能障害を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で2.3%(24/1023例)、本剤200mg群で2.7%(57/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で2.8、本剤200mg群で4.5でした。重篤な薬物性肝障害を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.2%(2/1023例)、本剤200mg群で0.1%未満(1/2105例)であり、Hy's Lawに該当した事象は認められませんでした。

#### ●肝機能障害の発現状況：全体(併合解析※)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
肝機能障害	24(2.3)	57(2.7)	81(2.6)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析※において、肝機能障害を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

## 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。

## 8 悪性腫瘍※

※データベースリリース時点で悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の判定が完了していなかったため、新生物の器官別分類に属する高位グループ語の中で、「良性」以外の事象を記述しています。

### 対処法／注意事項など

- 非臨床試験に基づく情報として、ラットのがん原性試験(24ヵ月投与)において、10mg/kg/日以上での雌性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2.8倍以上でした<sup>1)</sup>。
- 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ます。本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現に注意してください。
- 悪性腫瘍の患者では、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してください。
- 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ます。

1) 社内資料：ラットがん原性試験(承認時評価資料)

### 発現機序／背景

本剤の悪性腫瘍に対する影響は明確にはありませんが、本剤の免疫抑制作用が、悪性腫瘍に対する免疫監視機構の低下に影響を及ぼすと考えられます。免疫調節作用機序を有する薬剤では免疫監視機能が低下している可能性があるため、悪性腫瘍は特に注目すべき事象とされています。免疫系はサイトカイン又は細胞型(NK細胞など)の作用を介して腫瘍抑制機能を発揮しますが、JAK阻害剤やその他の免疫調節剤はその機能を抑制する可能性があります。

Winthrop, K.L.: Nat Rev Rheumatol 13(4): 234, 2017

# 注意すべき事象とその対策

## 発現状況

### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.1%(1/1023例)、本剤200mg群で0.1%(2/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.11、本剤200mg群で0.16でした。

### ●悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
前立腺癌	1(0.1)	1(<0.1)	2(0.1)
胃腺癌	0	1(0.1)	1(<0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)) (後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

## 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。

## 発現状況

### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、非黒色腫皮膚癌を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.3%(3/1023例)、本剤200mg群で0.2%(4/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.34、本剤200mg群で0.31でした。

### ●非黒色腫皮膚癌の発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
皮膚T細胞性リンパ腫	1(0.1)	0	1(<0.1)
扁平上皮癌	0	4(0.2)	4(0.1)
基底細胞癌	2(0.2)	0	2(0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

- ・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。
- ・同一被験者が高位カテゴリ内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリの被験者数の合計ではない。
- ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。
- ・MedDRA v23.0

### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、非黒色腫皮膚癌を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

# 注意すべき事象とその対策

## 9 横紋筋融解症・ミオパチー

### 対処法／注意事項など

- 本症を疑った場合には、可能性のある原因医薬品を同定し、速やかに中止してください<sup>1)</sup>。
- 初期において、腎機能がまだ障害されていない場合は輸液を積極的に行い、1時間尿量を100mL以上に保つなど腎保護をはかってください<sup>1)</sup>。
- ミオグロビンによる二次的な腎障害の予防・治療が重要となります<sup>1)</sup>。
- 急性腎不全が進行した場合には、血液透析を行い回復を待ちますが、腎障害が不可逆的である場合もあります<sup>1)</sup>。
- 血漿交換を行い原因医薬品、血中ミオグロビンの除去を行う症例もあります。症例ごとに重症度に応じて治療法は検討してください。とくに腎障害に関しては、専門医の関与が必要です<sup>1)</sup>。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 平成18年11月  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c09.pdf>(最終アクセス日：2021年9月1日)

### 発現機序／背景

本剤ならびに他のJAK阻害剤の臨床試験で血中クレアチンホスホキナーゼ値の増加が認められています。

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、横紋筋融解症及びミオパチーを発現した被験者の割合は、本剤100mg群では認められず、本剤200mg群で0.1%未満(1/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.00、本剤200mg群で0.08でした。横紋筋融解症の発現は認められませんでした。

血中クレアチンホスホキナーゼ上昇を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で4.4%(45/1023例)、本剤200mg群で4.4%(93/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で5.3、本剤200mg群で7.5でした。

#### ●横紋筋融解症・ミオパチーの発現状況：全体(併合解析\*)

有害事象, n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
横紋筋融解症	0	0	0
ミオパチー	0	1(<0.1)	1(<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	45(4.4)	93(4.4)	138(4.4)

\*後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)  
・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。 ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。 ・MedDRA v23.0  
・同一被験者が高位カテゴリ内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリの被験者数の合計ではない。

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析\*において、横紋筋融解症及びミオパチーを発現した日本人被験者は認められず、血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した日本人被験者の割合は、本剤200mg群で4.1%(3/73例)でした。

#### ●横紋筋融解症・ミオパチーの発現状況：日本人集団(併合解析\*)

有害事象, n(%)	サイバインコ100mg (N=62)	サイバインコ200mg (N=73)	全体 (N=135)
横紋筋融解症	0	0	0
ミオパチー	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3(4.1)	3(2.2)

\*後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験)、データカットオフ2020年12月18日)  
・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。 ・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。 ・MedDRA v23.1  
・同一被験者が高位カテゴリ内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリの被験者数の合計ではない。

## 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。

## 10 心血管系事象※

※判定の対象となる心血管事象には、死亡(心血管事象または非心血管事象として分類)及び致死性ではない心血管事象(心筋梗塞、冠動脈血行再建、うっ血性心不全、脳血管イベント、末梢血管疾患、肺塞栓症及び深部静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症、不安定狭心症による入院)を含めました。

### 対処法／注意事項など

- 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ります。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認してください。
- 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してください。
- 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有害事象(MACE)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1.33(0.91, 1.94)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ます。

### 発現機序／背景

一般的に、AD患者では健康成人と比較してわずかな心血管系リスクの上昇が認められます<sup>1-3)</sup>。また、血清脂質の上昇が、MACEの発現リスクの増加について関連性があることが知られています<sup>4,5)</sup>。

本剤及び他のJAK阻害剤で心血管系事象が報告されており、総コレステロール、LDL-C、HDL-Cの用量依存的な増加が認められています。

1) Ascott, A. et al.: J Allergy Clin Immunol 143(5): 1821, 2019; 2) Silverwood, R.J. et al.: BMJ 23; 361: k1786, 2018; 3) Drucker, A.M. and Harvey, P.J.: J Allergy Clin Immunol 143(5): 1736, 2019; 4) Imano, H. et al.: Prev Med 52(5): 381, 2011; 5) Okamura, T. et al.: Atherosclerosis 190(1): 216, 2007

### 発現状況

#### 〈全体〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析※において、MACEを発現した被験者の割合は、本剤100mg群で0.1%(1/1023例)、本剤200mg群で0.1%(3/2105例)で、100人年あたりの発現率は本剤100mg群で0.11、本剤200mg群で0.23でした。

心臓障害(MedDRA器官別大分類)を発現した被験者の割合は、本剤100mg群で2.9%(30/1023例)、本剤200mg群で2.6%(54/2105例)でした。

#### ● 心血管系有害事象(MACE)の発現状況：全体(併合解析※)

有害事象、n(%)	サイバインコ100mg (N=1023)	サイバインコ200mg (N=2105)	全体 (N=3128)
心筋梗塞	0	2(0.1)	2(0.1)
心不全	0	1(<0.1)	1(<0.1)
突然死	1(0.1)	0	1(<0.1)

※後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析には、後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、データカットオフ2020年7月24日)

・1つの有害事象に対して1つの治療法を施行した場合に1回とカウントされた。

・同一被験者が高位カテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告する可能性があるため、高位カテゴリーの被験者数の合計は必ずしも低位カテゴリーの被験者数の合計ではない。

・試験の最終投与から28日後までのデータを含む。

・MedDRA v23.0

#### 〈日本人集団〉

AD患者を対象とした後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析※において、器官別大分類で心臓障害、一般・全身障害及び投与部位の状態及び血管障害に含まれるMACEに関連する基本語(心筋梗塞、急性心筋梗塞、脳血管発作、突然死、心臓死、不安狭心症)を発現した日本人被験者は認められませんでした。

※後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む(3128例、このうち日本人135例(B7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験))(後期第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験6試験の併合解析、データカットオフ2020年12月18日)

# 副作用一覧

## 併合解析の副作用一覧

### ●全体(併合解析)

(後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]を含む、データカットオフ2020年7月24日)

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
<b>副作用発現</b>						
<b>血液およびリンパ系障害</b>	16	1.6	63	3.0	79	2.5
貧血	5	0.5	8	0.4	13	0.4
巨赤芽球性貧血	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
好酸球増加症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
赤血球減少症	0	0.0	2	0.1	2	0.1
顆粒球減少症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
低色素性貧血	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
鉄欠乏性貧血	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
白血球増加症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
白血球減少症	1	0.1	8	0.4	9	0.3
リンパ節炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
リンパ節症	1	0.1	7	0.3	8	0.3
リンパ球減少症	1	0.1	10	0.5	11	0.4
小球性貧血	0	0.0	3	0.1	3	0.1
単球減少症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
好中球減少症	0	0.0	10	0.5	10	0.3
正色素性貧血	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
汎血球減少症	1	0.1	2	0.1	3	0.1
血小板減少症	1	0.1	28	1.3	29	0.9
血小板増加症	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
出血性素因	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>心臓障害</b>	10	1.0	22	1.0	32	1.0
第一度房室ブロック	2	0.2	3	0.1	5	0.2
左脚ブロック	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
右脚ブロック	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
心血管障害	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
心室内伝導障害	3	0.3	5	0.2	8	0.3
僧帽弁逸脱	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
動悸	1	0.1	9	0.4	10	0.3
洞性不整脈	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
洞性徐脈	0	0.0	3	0.1	3	0.1
頻脈	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ジルベール症候群	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>耳および迷路障害</b>	1	0.1	9	0.4	10	0.3
耳痛	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
閉塞性角化症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
回転性めまい	0	0.0	5	0.2	5	0.2
耳垢栓塞	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
耳不快感	0	0.0	2	0.1	2	0.1
<b>内分泌障害</b>	0	0.0	2	0.1	2	0.1
クッシング様症状	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1



## 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。

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
甲状腺機能低下症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>眼障害</b>	<b>13</b>	<b>1.3</b>	<b>16</b>	<b>0.8</b>	<b>29</b>	<b>0.9</b>
眼瞼炎	0	0.0	3	0.1	3	0.1
霰粒腫	0	0.0	2	0.1	2	0.1
アレルギー性結膜炎	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
ドライアイ	1	0.1	2	0.1	3	0.1
眼瞼湿疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
眼痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
眼瞼浮腫	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
緑内障	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
流涙増加	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
眼窩周囲浮腫	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
眼瞼腫脹	3	0.3	0	0.0	3	0.1
霧視	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
眼球乾燥症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
結膜充血	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
グレア	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
眼球浮腫	0	0.0	2	0.1	2	0.1
眼そう痒症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
外眼筋障害	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
潰瘍性角膜炎	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
<b>胃腸障害</b>	<b>77</b>	<b>7.5</b>	<b>416</b>	<b>19.8</b>	<b>493</b>	<b>15.8</b>
腹部不快感	3	0.3	11	0.5	14	0.4
腹部膨満	5	0.5	2	0.1	7	0.2
腹痛	2	0.2	16	0.8	18	0.6
下腹部痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
上腹部痛	5	0.5	38	1.8	43	1.4
口角口唇炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
アフタ性潰瘍	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
大腸炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
便意切迫	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
下痢	6	0.6	33	1.6	39	1.2
口内乾燥	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
十二指腸潰瘍	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
出血性十二指腸潰瘍	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
十二指腸炎	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
消化不良	5	0.5	12	0.6	17	0.5
おくび	0	0.0	2	0.1	2	0.1
硬便	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
鼓腸	2	0.2	2	0.1	4	0.1
排便回数増加	0	0.0	3	0.1	3	0.1
胃炎	0	0.0	5	0.2	5	0.2
びらん性胃炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
胃食道逆流性疾患	2	0.2	7	0.3	9	0.3
胃腸障害	1	0.1	10	0.5	11	0.4
消化器痛	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
歯肉出血	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
歯肉痛	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1

# 副作用一覧

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
炎症性腸疾患	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
口腔内潰瘍形成	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
悪心	43	4.2	302	14.3	345	11.0
食道炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
急性膵炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
直腸出血	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
レッチング	0	0.0	2	0.1	2	0.1
歯痛	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
嘔吐	7	0.7	48	2.3	55	1.8
心窩部不快感	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
排便回数減少	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
口腔粘膜剥脱	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
軟便	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
非感染性歯肉炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>22</b>	<b>2.2</b>	<b>66</b>	<b>3.1</b>	<b>88</b>	<b>2.8</b>
無力症	4	0.4	19	0.9	23	0.7
胸部不快感	1	0.1	3	0.1	4	0.1
胸痛	1	0.1	4	0.2	5	0.2
悪寒	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
疲労	10	1.0	20	1.0	30	1.0
異常感	0	0.0	2	0.1	2	0.1
冷感	0	0.0	2	0.1	2	0.1
注射部位疼痛	1	0.1	2	0.1	3	0.1
倦怠感	0	0.0	3	0.1	3	0.1
腫瘤	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
末梢性浮腫	0	0.0	2	0.1	2	0.1
疼痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
発熱	4	0.4	10	0.5	14	0.4
腫脹	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
顔面腫脹	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
予想外の治療反応	0	0.0	2	0.1	2	0.1
注射部位腫脹	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
小結節	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
炎症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2</b>	<b>0.2</b>	<b>13</b>	<b>0.6</b>	<b>15</b>	<b>0.5</b>
慢性肝炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
肝機能異常	0	0.0	6	0.3	6	0.2
脂肪肝	0	0.0	4	0.2	4	0.1
高ビリルビン血症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
薬物性肝障害	2	0.2	1	<0.1	3	0.1
<b>免疫系障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>	<b>2</b>	<b>0.1</b>	<b>3</b>	<b>0.1</b>
過敏症	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
季節性アレルギー	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>155</b>	<b>15.2</b>	<b>325</b>	<b>15.4</b>	<b>480</b>	<b>15.3</b>
膿瘍	0	0.0	2	0.1	2	0.1
膿疱性ざ瘡	1	0.1	2	0.1	3	0.1
肛門カンジダ症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
細菌性膣症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1

## 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。

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
体部白癬	1	0.1	2	0.1	3	0.1
気管支炎	1	0.1	9	0.4	10	0.3
よう	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
蜂巣炎	1	0.1	3	0.1	4	0.1
慢性副鼻腔炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
結膜炎	7	0.7	10	0.5	17	0.5
角膜膿瘍	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
膀胱炎	2	0.2	9	0.4	11	0.4
感染性皮膚炎	0	0.0	2	0.1	2	0.1
耳感染	1	0.1	4	0.2	5	0.2
ヘルペス性状湿疹	11	1.1	6	0.3	17	0.5
感染性湿疹	4	0.4	1	<0.1	5	0.2
蟻虫症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
丹毒	2	0.2	2	0.1	4	0.1
眼感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
細菌性眼感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
毛包炎	8	0.8	33	1.6	41	1.3
真菌感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
皮膚真菌感染	4	0.4	3	0.1	7	0.2
せつ	1	0.1	7	0.3	8	0.3
胃腸炎	2	0.2	5	0.2	7	0.2
ウイルス性胃腸炎	1	0.1	2	0.1	3	0.1
性器カンジダ症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
陰部ヘルペス	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
歯肉炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ヘルパンギーナ	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
単純ヘルペス	9	0.9	35	1.7	44	1.4
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
带状疱疹	9	0.9	39	1.9	48	1.5
麦粒腫	2	0.2	3	0.1	5	0.2
膿痂疹	6	0.6	9	0.4	15	0.5
伝染性単核症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
インフルエンザ	7	0.7	7	0.3	14	0.4
喉頭炎	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
ウイルス性喉頭炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
下気道感染	4	0.4	3	0.1	7	0.2
伝染性軟属腫	1	0.1	3	0.1	4	0.1
上咽頭炎	40	3.9	46	2.2	86	2.7
眼带状疱疹	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
口腔カンジダ症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
骨髄炎	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
外耳炎	1	0.1	2	0.1	3	0.1
中耳炎	2	0.2	2	0.1	4	0.1
急性中耳炎	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
爪囲炎	2	0.2	4	0.2	6	0.2
歯周炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
扁桃周囲膿瘍	0	0.0	2	0.1	2	0.1
咽頭炎	5	0.5	9	0.4	14	0.4

# 副作用一覧

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
レンサ球菌性咽頭炎	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
肺炎	3	0.3	4	0.2	7	0.2
歯髄炎	0	0.0	2	0.1	2	0.1
膿疱	1	0.1	2	0.1	3	0.1
膿皮症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
膿疱性皮疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
鼻炎	0	0.0	2	0.1	2	0.1
猩紅熱	1	0.1	0	<0.1	1	<0.1
副鼻腔炎	3	0.3	9	0.4	12	0.4
皮膚感染	3	0.3	5	0.2	8	0.3
足部白癬	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
扁桃炎	2	0.2	4	0.2	6	0.2
歯膿瘍	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
気管気管支炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
上気道感染	14	1.4	52	2.5	66	2.1
尿路感染	9	0.9	13	0.6	22	0.7
腔感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ウイルス感染	1	0.1	2	0.1	3	0.1
ウイルス性上気道感染	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
外陰部腔カンジダ症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
歯感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋膿瘍	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
峯径部膿瘍	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
中咽頭カンジダ症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
カボジ水痘様発疹	2	0.2	0	0.0	2	0.1
皮膚細菌感染	2	0.2	4	0.2	6	0.2
ウイルス性気管支炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
細菌性関節炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
細菌性尿路感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
皮膚カンジダ	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ヘリコバクター感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
癩風	0	0.0	4	0.2	4	0.1
ブドウ球菌性敗血症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ブドウ球菌性耳感染	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
ブドウ球菌感染	2	0.2	1	<0.1	3	0.1
白癬感染	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
細菌性肺炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
乳頭腫ウイルス感染	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
細菌性気管支炎	0	0.0	2	0.1	2	0.1
細菌性結膜炎	3	0.3	0	0.0	3	0.1
ウイルス性腸炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
細菌性角膜炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
軟骨膜炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
気道感染	0	0.0	4	0.2	4	0.1
ヘルペス性皮膚炎	1	0.1	3	0.1	4	0.1
外陰腔真菌感染	0	0.0	2	0.1	2	0.1
ウイルス性下気道感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ブドウ球菌皮膚感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1

## 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。

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
細菌性耳感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
口腔ヘルペス	17	1.7	25	1.2	42	1.3
ウイルス性消化管感染	2	0.2	0	0.0	2	0.1
眼部単純ヘルペス	5	0.5	12	0.6	17	0.5
カンジダ感染	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
鼻ヘルペス	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
毛嚢虫症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
感染性角膜炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
咬傷感染	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>	<b>2</b>	<b>0.1</b>	<b>3</b>	<b>0.1</b>
挫傷	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
創傷出血	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
皮膚裂傷	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>臨床検査</b>	<b>54</b>	<b>5.3</b>	<b>181</b>	<b>8.6</b>	<b>235</b>	<b>7.5</b>
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.1	3	0.1	4	0.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	0.8	18	0.9	26	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	0.7	13	0.6	20	0.6
出血時間延長	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血中ビリルビン増加	0	0.0	2	0.1	2	0.1
血中コレステロール増加	1	0.1	3	0.1	4	0.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21	2.1	48	2.3	69	2.2
血中クレアチニン異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血中クレアチニン増加	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
血中ブドウ糖減少	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血中ブドウ糖増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血中乳酸脱水素酵素増加	8	0.8	15	0.7	23	0.7
血圧上昇	1	0.1	2	0.1	3	0.1
血中トリグリセリド増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血中尿素増加	0	0.0	2	0.1	2	0.1
血中尿酸増加	2	0.2	2	0.1	4	0.1
体温上昇	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
C-反応性蛋白増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
CD4リンパ球減少	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
心電図異常	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
心電図QT延長	2	0.2	4	0.2	6	0.2
好酸球数増加	0	0.0	2	0.1	2	0.1
フィブリンDダイマー増加	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	0.6	6	0.3	12	0.4
ヘマトクリット減少	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
尿中血陽性	1	0.1	2	0.1	3	0.1
ヘモグロビン減少	0	0.0	27	1.3	27	0.9
ヘモグロビン増加	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
心拍数増加	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
高比重リポ蛋白増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
国際標準比増加	1	0.1	1	<0.1	2	0.1

# 副作用一覧

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
脂質増加	0	0.0	6	0.3	6	0.2
肝機能検査異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
低比重リボ蛋白増加	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
リンパ球数異常	0	0.0	4	0.2	4	0.1
リンパ球数減少	2	0.2	10	0.5	12	0.4
単球数減少	1	0.1	5	0.2	6	0.2
好中球数減少	0	0.0	3	0.1	3	0.1
好中球数増加	2	0.2	2	0.1	4	0.1
血小板数減少	0	0.0	16	0.8	16	0.5
血小板形態異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
尿蛋白	0	0.0	4	0.2	4	0.1
プロトロンビン量増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
プロトロンビン時間延長	3	0.3	4	0.2	7	0.2
赤血球数減少	1	0.1	4	0.2	5	0.2
網状赤血球数減少	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
網状赤血球数増加	0	0.0	2	0.1	2	0.1
体重増加	2	0.2	13	0.6	15	0.5
白血球数減少	0	0.0	5	0.2	5	0.2
白血球数増加	2	0.2	4	0.2	6	0.2
尿中白血球陽性	1	0.1	3	0.1	4	0.1
血中リン減少	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血中ビリルビン減少	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
尿中白血球エステラーゼ	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
心電図T波振幅増加	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
Tリンパ球数減少	0	0.0	3	0.1	3	0.1
尿中亜硝酸塩陽性	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
血小板数増加	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
尿中蛋白陽性	2	0.2	9	0.4	11	0.4
心電図PR延長	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
トランスアミナーゼ上昇	2	0.2	2	0.1	4	0.1
CD8リンパ球減少	0	0.0	4	0.2	4	0.1
Tリンパ球数異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
リンパ節触知	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血液学的検査異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
尿中ケトン体	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
尿量増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
Bリンパ球数増加	0	0.0	3	0.1	3	0.1
肝酵素上昇	1	0.1	4	0.2	5	0.2
血液検査異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
膵酵素増加	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
CD4リンパ球増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ナチュラルキラー細胞数減少	5	0.5	22	1.0	27	0.9
肝機能検査値上昇	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
CD8リンパ球百分率増加	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>4</b>	<b>0.4</b>	<b>28</b>	<b>1.3</b>	<b>32</b>	<b>1.0</b>
異常体重増加	1	0.1	0	0.0	1	<0.1

## 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。

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
高コレステロール血症	0	0.0	3	0.1	3	0.1
高血糖	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
高トリグリセリド血症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
高尿酸血症	0	0.0	2	0.1	2	0.1
低カリウム血症	0	0.0	3	0.1	3	0.1
食欲亢進	1	0.1	4	0.2	5	0.2
鉄欠乏	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
肥満	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
過体重	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
脂質異常症	0	0.0	2	0.1	2	0.1
食欲減退	1	0.1	5	0.2	6	0.2
高脂血症	1	0.1	5	0.2	6	0.2
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>5</b>	<b>0.5</b>	<b>17</b>	<b>0.8</b>	<b>22</b>	<b>0.7</b>
関節痛	1	0.1	2	0.1	3	0.1
背部痛	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
顎骨嚢胞	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋攣縮	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋力低下	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋肉痛	3	0.3	2	0.1	5	0.2
ミオパチー	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋炎	0	0.0	2	0.1	2	0.1
頸部痛	0	0.0	2	0.1	2	0.1
変形性関節症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
四肢痛	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋肉疲労	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋緊張	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
筋筋膜炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
筋骨格硬直	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
四肢不快感	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>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)</b>	<b>5</b>	<b>0.5</b>	<b>5</b>	<b>0.2</b>	<b>10</b>	<b>0.3</b>
表皮内悪性黒色腫	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
皮膚乳頭腫	3	0.3	4	0.2	7	0.2
肛門性器疣贅	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
前立腺癌	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>神経系障害</b>	<b>40</b>	<b>3.9</b>	<b>181</b>	<b>8.6</b>	<b>221</b>	<b>7.1</b>
健忘	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
注意力障害	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
浮動性めまい	12	1.2	50	2.4	62	2.0
味覚不全	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
頭部不快感	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
頭痛	23	2.2	115	5.5	138	4.4
過眠症	0	0.0	4	0.2	4	0.1
筋緊張亢進	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
感覚鈍麻	1	0.1	3	0.1	4	0.1
嗜眠	0	0.0	3	0.1	3	0.1
記憶障害	1	0.1	0	0.0	1	<0.1

# 副作用一覧

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
神経痛	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
錯感覚	1	0.1	2	0.1	3	0.1
嗅覚錯誤	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
精神運動亢進	0	0.0	2	0.1	2	0.1
痙攣発作	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
傾眠	2	0.2	23	1.1	25	0.8
会話障害	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
振戦	0	0.0	2	0.1	2	0.1
肋間神経痛	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>精神障害</b>	<b>6</b>	<b>0.6</b>	<b>19</b>	<b>0.9</b>	<b>25</b>	<b>0.8</b>
不安	0	0.0	3	0.1	3	0.1
無感情	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
神経性過食症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
うつ病	1	0.1	2	0.1	3	0.1
希死念慮を有するうつ病	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
錯覚	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
不眠症	1	0.1	4	0.2	5	0.2
易刺激性	2	0.2	1	<0.1	3	0.1
リビドー減退	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
気分変化	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
気分動揺	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
睡眠障害	0	0.0	2	0.1	2	0.1
感情的苦悩	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
抑うつ症状	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>	<b>9</b>	<b>0.4</b>	<b>10</b>	<b>0.3</b>
アルブミン尿	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
血尿	0	0.0	2	0.1	2	0.1
頻尿	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
多尿	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
蛋白尿	0	0.0	3	0.1	3	0.1
尿閉	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
外尿道口狭窄	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
尿路の炎症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>2</b>	<b>0.2</b>	<b>15</b>	<b>0.7</b>	<b>17</b>	<b>0.5</b>
無月経	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
乳房痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
機能不全性子宮出血	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
過少月経	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
月経過多	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
月経障害	0	0.0	3	0.1	3	0.1
不規則月経	0	0.0	3	0.1	3	0.1
不正子宮出血	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
卵巣嚢胞	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
卵巣障害	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
排卵痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
頻発月経	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
膣分泌物	0	0.0	2	0.1	2	0.1
勃起不全	0	0.0	2	0.1	2	0.1



## 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。

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	14	1.4	49	2.3	63	2.0
喘息	2	0.2	3	0.1	5	0.2
気管支痙攣	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
カタル	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
咳嗽	2	0.2	8	0.4	10	0.3
発声障害	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
呼吸困難	2	0.2	2	0.1	4	0.1
鼻出血	1	0.1	6	0.3	7	0.2
間質性肺疾患	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
喉頭痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
鼻閉	1	0.1	4	0.2	5	0.2
鼻乾燥	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
咽頭潰瘍	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
肺臓炎	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
湿性咳嗽	1	0.1	2	0.1	3	0.1
肺塞栓症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
アレルギー性鼻炎	0	0.0	2	0.1	2	0.1
鼻漏	1	0.1	4	0.2	5	0.2
副鼻腔うっ血	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
副鼻腔痛	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
睡眠時無呼吸症候群	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
くしゃみ	0	0.0	2	0.1	2	0.1
咽喉刺激感	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
上気道の炎症	0	0.0	3	0.1	3	0.1
気道うっ血	2	0.2	1	<0.1	3	0.1
副鼻腔不快感	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
喘息クリーゼ	0	0.0	2	0.1	2	0.1
扁桃の炎症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
咽頭障害	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
口腔咽頭痛	2	0.2	3	0.1	5	0.2
上気道咳症候群	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	73	7.1	183	8.7	256	8.2
ざ瘡	18	1.8	84	4.0	102	3.3
痘瘡状ざ瘡	0	0.0	4	0.2	4	0.1
脱毛症	5	0.5	6	0.3	11	0.4
血管浮腫	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
水疱	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
皮膚炎	0	0.0	2	0.1	2	0.1
ざ瘡様皮膚炎	0	0.0	5	0.2	5	0.2
アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
アトピー性皮膚炎	31	3.0	50	2.4	81	2.6
接触皮膚炎	2	0.2	0	0.0	2	0.1
薬疹	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
斑状出血	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
湿疹	2	0.2	3	0.1	5	0.2
紅斑	1	0.1	3	0.1	4	0.1
毛髪変色	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
毛髪成長異常	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1

# 副作用一覧

	サイバインコ100mg (N=1023)		サイバインコ200mg (N=2105)		全体 (N=3128)	
	n	%	n	%	n	%
毛質異常	0	0.0	3	0.1	3	0.1
多汗症	2	0.2	3	0.1	5	0.2
過角化	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
多毛症	0	0.0	2	0.1	2	0.1
寝汗	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
爪甲剥離症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
丘疹	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
口囲皮膚炎	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
点状出血	0	0.0	2	0.1	2	0.1
光線過敏性反応	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
靴糠疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
ばら色靴糠疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
そう痒症	2	0.2	5	0.2	7	0.2
紫斑	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
発疹	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
紅斑性皮疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
丘疹性皮疹	2	0.2	3	0.1	5	0.2
そう痒性皮疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
小水疱性皮疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
酒さ	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
脂腺機能亢進	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
脂漏	0	0.0	4	0.2	4	0.1
皮膚変色	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
皮膚色素過剰	2	0.2	1	<0.1	3	0.1
皮膚病変	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
蕁麻疹	2	0.2	6	0.3	8	0.3
水性蕁麻疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
コリン性蕁麻疹	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
乾皮症	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
急性汎発性発疹性膿疱症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
皮膚灼熱感	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
爪床の炎症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
びまん性脱毛症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
皮膚滲出液	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1
<b>社会環境</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.1</b>
社会問題	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
<b>外科および内科処置</b>	<b>1</b>	<b>0.1</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.1</b>
智歯抜歯	1	0.1	0	0.0	1	<0.1
<b>血管障害</b>	<b>3</b>	<b>0.3</b>	<b>6</b>	<b>0.3</b>	<b>9</b>	<b>0.3</b>
潮紅	1	0.1	1	<0.1	2	0.1
血腫	0	0.0	2	0.1	2	0.1
高血圧	2	0.2	2	0.1	4	0.1
深部静脈血栓症	0	0.0	1	<0.1	1	<0.1

MedDRA v23.0

## 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。

### ●日本人集団(併合解析)

(後期第Ⅱ相試験(B7451006試験)及び第Ⅲ相試験[B7451012試験、B7451013試験、B7451014試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験]、データカットオフ2020年12月18日)

このうち日本人症例はB7451013試験、B7451015試験、B7451029試験及びB7451036試験に含まれている

副作用	サイバインコ100mg (N=62)		サイバインコ200mg (N=73)		全体 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
<b>副作用発現</b>						
<b>心臓障害</b>	0	0.0	2	2.7	2	1.5
動悸	0	0.0	2	2.7	2	1.5
<b>内分泌障害</b>	0	0.0	1	1.4	1	0.7
クッシング様症状	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>眼障害</b>	0	0.0	1	1.4	1	0.7
アレルギー性結膜炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>胃腸障害</b>	3	4.8	15	20.5	18	13.3
上腹部痛	0	0.0	1	1.4	1	0.7
悪心	3	4.8	14	19.2	17	12.6
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	0	0.0	1	1.4	1	0.7
悪寒	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>感染症および寄生虫症</b>	10	16.1	15	20.5	25	18.5
蜂巣炎	1	1.6	1	1.4	2	1.5
膀胱炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
丹毒	0	0.0	2	2.7	2	1.5
毛包炎	0	0.0	2	2.7	2	1.5
胃腸炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
単純ヘルペス	2	3.2	2	2.7	4	3.0
带状疱疹	0	0.0	3	4.1	3	2.2
麦粒腫	0	0.0	1	1.4	1	0.7
インフルエンザ	1	1.6	2	2.7	3	2.2
上咽頭炎	4	6.5	6	8.2	10	7.4
外耳炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
急性中耳炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
肺炎	1	1.6	0	0.0	1	0.7
敗血症	0	0.0	1	1.4	1	0.7
副鼻腔炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
カポジ水痘様発疹	1	1.6	0	0.0	1	0.7
細菌性副鼻腔炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
ウイルス性腸炎	0	0.0	1	1.4	1	0.7
口腔ヘルペス	1	1.6	1	1.4	2	1.5
眼部単純ヘルペス	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>臨床検査</b>	0	0.0	4	5.5	4	3.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	1.4	1	0.7
血中コレステロール増加	0	0.0	1	1.4	1	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	1	1.4	1	0.7

# 副作用一覧

副作用	サイバインコ100mg (N=62)		サイバインコ200mg (N=73)		全体 (N=135)	
	n	%	n	%	n	%
ヘモグロビン減少	0	0.0	2	2.7	2	1.5
体重増加	0	0.0	1	1.4	1	0.7
白血球数減少	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>代謝および栄養障害</b>	0	0.0	1	1.4	1	0.7
食欲減退	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0	0.0	1	1.4	1	0.7
関節痛	0	0.0	1	1.4	1	0.7
筋骨格硬直	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>神経系障害</b>	0	0.0	4	5.5	4	3.0
頭痛	0	0.0	4	5.5	4	3.0
<b>生殖系および乳房障害</b>	0	0.0	1	1.4	1	0.7
月経障害	0	0.0	1	1.4	1	0.7
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	5	8.1	11	15.1	16	11.9
ざ瘡	5	8.1	11	15.1	16	11.9

MedDRA v23.1

## 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。

サイバインコの作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

副作用一覧



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

アプロシチニブ錠

創薬 処方箋医薬品<sup>※1</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	87449	貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月(50mgのみ24ヵ月)		

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
承認番号	30300AMX00445	30300AMX00444	30300AMX00443
承認年月	2021年9月	2021年9月	2021年9月
薬価収載年月	2021年11月	2021年11月	2021年11月
販売開始年月	2021年12月	2021年12月	2021年12月

### 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。**

### 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/mm<sup>3</sup>未満の患者[8.8、9.1.7、11.1.3参照]
- 2.6 リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

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 アプロシチニブ50mg	1錠中 アプロシチニブ100mg	1錠中 アプロシチニブ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、三酸化鉄		

#### 3.2 製剤の性状

販売名	外形(mm)			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
サイバインコ錠 50mg	ABR50	PFE		PFE ABR 50	淡紅色の フィルム コート錠
	長径10.5mm、短径4.8mm、厚さ3.7mm				
サイバインコ錠 100mg	ABR100	PFE		PFE ABR 100	淡紅色の フィルム コート錠
	直径9.0mm、厚さ4.5mm				
サイバインコ錠 200mg	ABR200	PFE		PFE ABR 200	淡紅色の フィルム コート錠
	長径18.4mm、短径8.0mm、厚さ5.0mm				

### 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

### 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び患者に用いること。
- 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]

### 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。

### 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≦eGFR〔推算糸球体ろ過量:mL/分/1.73m<sup>2</sup>〕<60)及び重度の腎機能障害(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週までは得られる。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。

### 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能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。臨床に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]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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療所見のある患者)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。
      - 胸部画像検査で陳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感染者(HBs抗原陰性、かつHBe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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>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

定期的な問診を行うなど、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]

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 中等度の腎機能障害(30 ≤ eGFR(mL/分/1.73m<sup>2</sup>) < 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、副作用が強くなるおそれがある。[7.1.、16.6.1参照]

##### 9.2.2 重度の腎機能障害(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、副作用が強くなるおそれがある。[7.1.、16.6.1参照]

#### 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]

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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ビ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ビ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ビ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]

#### 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。

#### 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.、2.2.、2.3.、2.6.、2.8.、8.2.、8.4.、8.8.、11.1.1.、11.1.3参照]

## \*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]

### 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薬類に変更する、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 リアファンジン等 [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薬類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、ジコキシチン等 [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ため、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ため、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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 感染症

単純ヘルペス(3.2%)<sup>(注1)</sup>、帯状疱疹(1.6%)<sup>(注2)</sup>、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) 帯状疱疹、眼帯状疱疹を含む

### 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。

#### 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/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>未満になった場合には、500/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>未満になった場合には、1,000/mm<sup>3</sup>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( $\beta$ -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]

### 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、ヘルペス性湿疹、膿疱疹、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、リンパ節腫、赤血球減少、白血球増加
血管障害		高血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害		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(嚢胞及びホリブを含む)		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、 $\gamma$ -GT上昇、尿中蛋白陽性、プロトロンビン時間延長

## 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。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 アトビ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閉鎖リウマチ患者を対象としたJAK阻害薬・ファン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]

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験(24ヵ月投与)において、10mg/kg/日以上の際に悪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ビ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。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。

## 21. 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。

## 22. 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]

- 詳細は電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

\*2023年7月改訂(第4版)

### 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

文献請求先及び製品の問い合わせ先:  
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467  
<https://pfizerpro.jp/>

販売情報提供活動にご意見:  
0120-407-947  
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>



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

文献請求先及び製品の問い合わせ先：  
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467  
<https://pfizerpro.jp/>

販売情報提供活動に関するご意見：  
0120-407-947  
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>