

サイバインコ®錠 50 mg

サイバインコ®錠 100 mg

サイバインコ®錠 200 mg

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

①サイバインコ®錠 50 mg ②サイバインコ®錠 100 mg ③サイバインコ®錠 200 mg
に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	①サイバインコ®錠 50 mg ②サイバインコ®錠 100 mg ③サイバインコ®錠 200 mg	有効成分	アプロシチニブ
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87449
	提出年月		令和4年1月

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
静脈血栓塞栓症	4	悪性腫瘍	12	なし	—
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）	5	横紋筋融解症、ミオパチー	13		
帯状疱疹	6	心血管系事象	14		
消化管穿孔	7				
B型肝炎ウイルスの再活性化	8				
間質性肺炎	8				
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	10				
肝機能障害	11				

1.2. 有効性に関する検討事項

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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	17
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	17
特定使用成績調査（長期）	17
製造販売後臨床試験	18
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
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	頁
通常のリスク最小化活動	20
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	20
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	20
患者向け資材の作成と提供	20
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	21

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年1月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目22番7号

氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 原田 明久

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①②③2021年9月27日	薬効分類	87449
再審査期間	8年	承認番号	① 30300AMX00445000 ② 30300AMX00444000 ③ 30300AMX00443000
国際誕生日	2021年9月8日		
販売名	① サイバインコ錠 50 mg ② サイバインコ錠 100 mg ③ サイバインコ錠 200 mg		
有効成分	アプロシチニブ		
含量及び剤型	① サイバインコ錠 50 mg 1錠中アプロシチニブ50 mg ② サイバインコ錠 100 mg 1錠中アプロシチニブ100 mg ③ サイバインコ錠 200 mg 1錠中アプロシチニブ 200 mg		
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100 mgを1日1回経口投与する。なお，患者の状態に応じて200 mgを1日1回投与することができる。		
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		
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。		
備考	2021年9月27日に，既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の効能・効果で製造販売承認を取得		

変更の履歴

前回提出日：
2021年12月13日

変更内容の概要：

1. 製造販売後臨床試験（B7451015 試験）の実施計画書改訂および「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「製造販売後臨床試験」の変更
2. 特定使用成績調査（長期）の実施計画書改訂（軽微改訂）
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（軽微改訂）
4. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「市販直後調査」および「5.3. リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」の「実施状況」：「販売開始より実施予定」から「実施中」に変更
5. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「製造販売後臨床試験」の「実施状況」：「承認日より移行予定」から「実施中」に変更
6. 「5.3. リスク最小化計画の一覧」の「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」および「適正使用に関する納入前の確実な情報提供」の「実施状況」：「販売開始より実施予定」から「実施中」に変更

変更理由：

1. 製造販売後臨床試験の実施期間延長およびその他実施計画変更に伴い実施計画書が改訂されたため
2. 会社組織変更に伴う記載整備
3. 記載内容を修正したため
4. 市販直後調査を開始したため
5. 製造販売後臨床試験に移行したため
6. リスク最小化活動を開始したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">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あるが、他のヤヌスキナーゼ阻害剤で静脈血栓塞栓症のリスクが認められており、また本剤の臨床試験で報告されているため。アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析（3128例，データカットオフ2020年7月24日）において，深部静脈血栓症および肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症の発現頻度（因果関係問わない）は，本剤100mg投与群で0.0%（0/1023例），本剤200mg投与群で0.3%（6/2105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0.00（0.00～0.42），本剤200mg投与群で0.47（0.17～1.02）であった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">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として，以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">製造販売後の静脈血栓塞栓症の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常のリスク最小化活動として，添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">医療従事者および患者に対し情報提供を行い，静脈血栓塞栓症の発現リスクについて理解を促す。

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）

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 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るため。
- ・ アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象とした二重盲検比較試験 5 試験の併合解析 [後期第 2 相試験（B7451006 試験）および第 3 相試験 [B7451012 試験， B7451013 試験， B7451036 試験および B7451029 試験（第 16 週まで）]（プラセボ群：438 例，アプロシチニブ群：1387 例）において，重篤な感染症の発現頻度（因果関係問わない）は，プラセボ群で 0.5%（2/438 例），本剤 100 mg 投与群で 0.9%（6/703 例），本剤 200 mg 投与群で 0.3%（2/684 例）であり，100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）はプラセボ群で 1.81（0.22～6.55），本剤 100 mg 投与群で 3.32（1.22～7.22），本剤 200 mg 投与群で 1.12（0.14～4.04）であった。
- ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 2 相試験 1 試験および第 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 100 mg 投与群で 1.9%（19/1023 例），本剤 200 mg 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 100 mg 投与群で 2.18（1.31～3.40），本剤 200 mg 投与群で 2.11（1.39～3.07）であった。主な事象は肺炎（肺炎，細菌性肺炎，肺炎球菌性肺炎）0.2%（6 例），帯状疱疹（帯状疱疹および眼部帯状疱疹）0.2%（7 例）および単純ヘルペス（単純ヘルペス，眼部単純ヘルペスおよび口腔ヘルペス）0.2%（5 例）であった。また 1 例が COVID-19 による感染症での死亡例であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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として，以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）

【選択理由】

- ・ 製造販売後の重篤な感染症（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）の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「1. 警告」，「2. 禁忌」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」，「11.2 その他の副作用」，「15. その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 - 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

【選択理由】

- ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，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）の発現リスクについて理解を促す。

带状疱疹

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 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型および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、带状疱疹発現に関連する可能性がある。
- ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において、带状疱疹の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で1.8%（18/1023例）、本剤200mg投与群で2.6%（54/2105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2.08（1.23～3.28）、本剤200mg投与群で4.30（3.23～5.61）であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）

【選択理由】

- ・ 製造販売後の带状疱疹の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 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

【選択理由】

- ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、带状疱疹の発現リスクについて理解を促す。

消化管穿孔

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 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る (Strangfeld A et al. 2017¹⁾)。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、他のヤヌスキナーゼ阻害剤ならびに本剤の臨床試験で報告されているため。
- ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 6 試験の併合解析において、消化管穿孔の発現頻度 (因果関係問わない) は、本剤 100 mg 投与群で 0.2% (2/1023 例) , 本剤 200 mg 投与群で 0.1%未満 (1/2105 例) であり、100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) は本剤 100 mg 投与群で 0.23 (0.03~0.82) , 本剤 200 mg 投与群で 0.08 (0.00~0.43) であった。3 例はいずれも上部消化管の事象であり、出血性十二指腸潰瘍およびびらん性胃炎 (1 例) , 胃潰瘍 (1 例) , 十二指腸潰瘍 (1 例) であった。消化管穿孔 (MedDRA 基本語) の発現は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査 (長期)

【選択理由】

- ・ 製造販売後の消化管穿孔の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」, 「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 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

【選択理由】

- ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、消化管穿孔の発現リスクについて理解を促す。

B 型肝炎ウイルスの再活性化	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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る（Lok AS et al. 1991²，Yeo W and Johnson PJ 2006³）。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（Oketani M et al. 2012⁴，Umamura T et al. 2008⁵），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ないため。 ・ 他のヤヌスキナーゼ阻害剤投与時に HBV の再活性化が報告されているため。 ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 2 相試験 1 試験および第 3 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なかった。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 検査で陰性また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）。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現リスクについて理解を促す。
間質性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤が間質性肺炎のリスクを増加させる機序は不明であるが，他のヤヌスキナーゼ阻害剤ならびに本剤の臨床試験で報告されているため。 ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 6 試験の併合解析において，間質性肺疾患の発現頻度（因果関係問わない）は，本剤 100 mg 投与群で 0.1%（1/1023 例），本剤 200 mg 投与群で 0%（0/2105 例）であり，100 人年あたりの発現率は本剤 100 mg 投与群で 0.1 であった。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の間質性肺炎の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、間質性肺炎の発現リスクについて理解を促す。

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

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 本剤ならびに他のヤヌスキナーゼ阻害剤の臨床試験で好中球数減少, リンパ球数減少, ヘモグロビン値減少が認められているため。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。
- ・ 好中球数：アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において, 好中球数減少および好中球減少症の発現頻度（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0.7%（15/2105例）であり, 100人年あたりの発現率は本剤100mg投与群で0.1, 本剤200mg投与群で1.2であった。
- ・ リンパ球数：アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において, リンパ球数減少およびリンパ球減少症の発現頻度（因果関係問わない）は, 本剤100mg投与群で0.5%（5/1023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は本剤100mg投与群で0.6, 本剤200mg投与群で2.1であった。
- ・ ヘモグロビン値：アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において, ヘモグロビン値減少および貧血の発現頻度（因果関係問わない）は, 本剤100mg投与群で0.7%（7/1023例）, 本剤200mg投与群で2.9%（60/2105例）であり, 100人年あたりの発現率は本剤100mg投与群で0.8, 本剤200mg投与群で4.8であった。
- ・ 血小板数：アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において, 血小板数減少および血小板減少症の発現頻度（因果関係問わない）は, 本剤100mg投与群で0.2%（2/1023例）, 本剤200mg投与群で2.4%（51/2105例）であり, 100人年あたりの発現率は本剤100mg投与群で0.2, 本剤200mg投与群で4.1であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 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として, 以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）

【選択理由】

- ・ 製造販売後の好中球数減少, リンパ球数減少, ヘモグロビン値減少, 血小板数減少の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、好中球数減少，リンパ球数減少，ヘモグロビン値減少，血小板数減少の発現リスクについて理解を促す。
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤ならびに他のヤヌスキナーゼ阻害剤の臨床試験で肝機能障害が認められているため。 ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において、肝機能障害の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で2.3%（24/1023例），本剤200mg投与群で2.7%（57/2105例）であり、100人年あたりの発現率は本剤100mg投与群で2.8，本剤200mg投与群で4.5であった。重篤な薬物性肝障害の発現頻度は（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で0.2%（2/1023例），本剤200mg投与群で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なかった。 ・ プラセボ対照試験を通じて、ALTまたはASTが基準値上限の3倍超，ALTまたはASTが基準値上限の5倍超に該当する被験者の割合はプラセボ群と概して同様であった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の肝機能障害の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「2. 禁忌」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、肝機能障害の発現リスクについて理解を促す。
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>悪性腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の悪性腫瘍に対する影響は明確にはないが、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るため。 ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3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）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。内訳は本剤100mg投与群および本剤200mg投与群の前立腺癌が各1例、本剤100mg投与群での胃腺癌が1例であり、胃腺癌は本剤投与開始43日目に診断された。 また、非黒色腫皮膚癌の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で0.3%（3/1023例）、本剤200mg投与群で0.2%（4/2105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0.34（0.07～1.00）、本剤200mg投与群で0.31（0.08～0.80）であった。内訳は、本剤100mg投与群での基底細胞癌2例、皮膚T細胞性リンパ腫1例、本剤200mg投与群での扁平上皮癌4例であった。 ・ 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ヤヌスキナーゼ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%信頼区間上限はあらかじ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。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の悪性腫瘍の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「15. その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、悪性腫瘍の発現リスクに関する理解を促す。
<p>横紋筋融解症，ミオパチー</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 他のヤヌスキナーゼ阻害剤ならびに本剤の臨床試験でCK値の増加が認められているため。 ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において、横紋筋融解症およびミオパチーの発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で0.0%（0/1023例）、本剤200mg投与群で0.0%（1/2105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0.00（0.00～0.42）、本剤200mg投与群で0.08（0.00～0.43）であった。横紋筋融解症の発現は認められなかった。CK上昇の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で4.4%（45/1023例）、本剤200mg投与群で4.4%（93/2105例）であり、100人年あたりの発現率は本剤100mg投与群で5.3、本剤200mg投与群で7.5であった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の横紋筋融解症，ミオパチーの発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用（血中CK増加）」の項に記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、横紋筋融解症、ミオパチーの発現リスクに関する理解を促す。
<p>心血管系事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般的に、アトピー性皮膚炎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る（Ascott et al. 2019⁶, Silverwood et al. 2018⁷, Drucker et al. 2019⁸）。また、血清脂質の上昇が主要な心血管系事象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る（Imano et al. 2011⁹, Okamura et al. 2007¹⁰）。 ・ 本剤および他のヤヌスキナーゼ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るため。 ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験および第3相試験6試験の併合解析において、主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）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%（3/2105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0.23（0.05～0.68）であった。心臓障害（MedDRA器官別大分類）の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で2.9%（30/1023例）、本剤200mg投与群で2.6%（54/2105例）であった。 ・ 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ヤヌスキナーゼ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%信頼区間上限はあらかじ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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後の心血管系事象の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意（定期的な脂質検査の実施）」、「11.2 その他の副作用（高脂血症（脂質異常症を含む）」、「15. その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者および患者に対し情報提供を行い、心血管系事象の発現リスクに関する理解を促す。
重要な不足情報	
該当なし	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

【参考文献】

1. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, Aringer M, Meißner Y, Zink A, and Listing J. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar; 76(3): 504–510.
2. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188
3. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-220
4. Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepato Res.* 2012; 42: 627-36.
5. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: e52-6.
6. Ascott A, Mulick A, Ashley MY, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 May;143(5):1821-9.

7. Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018 May 23;361:k1786.
8. Drucker AM, Harvey PJ. Atopic dermatitis and cardiovascular disease: What are the clinical implications?. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 May 1;143(5):1736-8.
9. Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, Ohira T, Nakamura M, Yamagishi K, Ikeda A, Shimamoto T, Iso H. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*. 2011 May;52(5):381-6.
10. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2007 Jan;190(1):216-23. Epub 2006 Mar 10.

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月間
特定使用成績調査（長期）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>〔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</p> <p>〔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</p> <p>【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。</p> <p>【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</p> <p>【症例数の設定根拠】 本調査の症例数は，本剤の臨床試験の結果から特に注目すべきリスクとして静脈血栓塞栓症，重篤な感染症，悪性腫瘍および心血管系事象の発現頻度に基づき設定した。 アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 6 試験の併合解析において，全体集団における静脈血栓塞栓症，非黒色腫皮膚癌，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）および心血管系事象の発現頻度（因果関係問わない）はそれぞれ 0.2%（6/3128 例）[95% 信頼区間（%）：0.1～0.4]，0.2%（7/3128 例）[95% 信頼区間（%）：0.1～0.5]，0.1%（3/3128 例）[95% 信頼区間（%）：0.0～0.3] および 0.1%（4/3128 例）[95% 信頼区間（%）：0.0～0.3] であった。日本人における発現症例はなかった。これらの発現割合の区間推定の結果から，使用実態下における静脈血栓塞栓症，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍および心血管系事象の発現頻度をそれぞれ 0.2% と仮定した場合，1200 例の症例数により正確な 95% 信頼区間の幅（信頼区間上限値－信頼区間下限値）<0.7% となる精度で当該有害事象を評価することができる。また，真の発現割合が 0.2% の場合，1200 例の症例数により 90% を超える確率で少なくとも 1 例にイベント発現が認められる。 また，アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 6 試験の併</p>

	<p>合解析において、全体集団における重篤な感染症の発現頻度（因果関係問わない）は1.5%（46/3128例）であった。日本人集団における重篤な感染症の発現頻度は1.5%（2/135例）であった。使用実態下における重篤な感染症の発現頻度を1.5%と仮定した場合、950例の症例数により正確な95%信頼区間の幅（信頼区間上限値－信頼区間下限値）$\leq 1.7\%$となる精度で当該有害事象を評価することができる。さらに、本剤の使用実態下における重篤な感染症のリスク要因の影響を評価するため、リスク要因の有無による部分集団間で統計的に有意な相対リスクを検出できる症例数を算出した。低リスク集団および高リスク集団における重篤な感染症の発現頻度をそれぞれ1.5%および4.5%（3.0の相対リスクに相当）と仮定した場合、950例の症例数により有意水準（両側）を10%、症例数の比を1：1とした下で、85%を超える検出力を保持してリスク要因を検出することができる。</p> <p>以上より、本調査全体の目標症例数は1200例とする。</p> <p>なお、12歳以上を対象としたB7451013試験では、12歳以上18歳未満の青少年は日本人44例中2例（4.5%）が登録され、試験の全体集団では391例中40例（10.2%）の青少年が登録された。</p> <p>以上より、実施可能性を考慮して本調査では、青少年の目標症例数は60例以上（全体の5%）とし、青少年の登録状況を随時確認しながら、可能な限り120例（全体の10%）の青少年を登録できるように調査を推進する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告提出時 ・ 最終報告書作成時 <p>安全性・有効性情報について包括的な検討を行い、調査終了時に最終的な報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 既存の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の見直しについて検討を行う。
	<p>製造販売後臨床試験</p>
	<p>第3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。</p> <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：承認日から<u>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）</u></p> <p>試験デザイン：非盲検、多施設共同試験</p> <p>登録例数：約3000例（うち、日本人最大110例）</p> <p>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</p>

<p>【実施計画の根拠】</p> <p>B7451015 試験参加中の被験者に対して継続的に<u>長期安全性の確認を行うために</u>，製造販売後臨床試験に切り替えて実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>最終総括報告書作成時</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて，新たな医薬品安全性監視活動の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 既存の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の見直しについて検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 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，悪性腫瘍，横紋筋融解症・ミオパチー，心血管系事象</p> <p>【目的】 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し，本剤の適正使用を促し，安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤を納入または納入予定の医療機関の医師，薬剤師へ提供，説明し，本剤の適正使用を推進する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時点で，副作用の発現傾向，当該資材の配布状況等を確認し，リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には，当該資材の改訂，資材配布方法の検討，または新たな対策資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 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，悪性腫瘍，横紋筋融解症・ミオパチー，心血管系事象</p> <p>【目的】 本リスクに関する情報を患者に提供し，本剤の適正使用に理解を促すとともに，患者の安全確保に努める。</p> <p>【具体的な方法】 本剤を納入または納入予定の医療機関の医師，薬剤師へ提供，説明し，患者の安全確保のため</p>

	<p>当該資材の患者への配布を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告提出時点で，副作用の発現傾向，当該資材の配布状況等を確認し，リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には，当該資材の改訂，資材配布方法の検討，または新たな対策資材の作成を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告提出時</p>
<p>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p>	
	<p>安全性検討事項：</p> <p>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，悪性腫瘍，横紋筋融解症・ミオパチー，心血管系事象</p> <p>目的：</p> <p>納入前に本剤の情報提供することで適正使用を確保するため。</p> <p>具体的な方法：</p> <p>本剤を納入をする医療施設に対し，納入前に最新の添付文書，適正使用ガイド，患者向け資材等により医療従事者へ情報提供し，本剤の適正使用に関して理解を得た施設にのみ本剤を納入する。</p> <p>また，本剤を納入する保険薬局に対しても，納入前に最新の添付文書，適正使用ガイド，患者向け資材等により医療従事者へ情報提供し，本剤の適正使用に関して理解を得た上で本剤を納入する。</p> <p>節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：</p> <p>安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において，本剤納入施設数，資材提供状況，副作用の発現件数および販売量等の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は，原因を特定し，対応策を検討する。</p> <p>報告の予定時期：</p> <p>安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>	販売開始から 8ヵ月以内
特定使用成績調査（長期）	安全性定期報告で 収集された症例数 ／最終目標症例 数：1200例	安全性定期報告提出 時，最終報告書作成時	計画中	最終報告書作 成時
製造販売後臨床試験	登録症例数：約3000 例（うち日本人：最 大110例）	最終総括報告書作成時	<u>実施中</u>	最終総括報告 書作成時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の 作成と提供	報告の予定時期：安全性定期 報告提出時	<u>実施中</u>
患者向け資材の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期 報告提出時	<u>実施中</u>
適正使用に関する納入前の確実な情報提 供	報告の予定時期：安全性定期 報告提出時	<u>実施中</u>