1243
5.1.31

福県医発第2931号（地）
令和５年１月30日

各医師会長　殿

福岡県医師会
会長　蓮澤浩明
（公印省略）

アブロシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について

標記の件につきまして、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より福岡県保健医療介護部薬務課監視係を通じて別添のとおり連絡がありました。

経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとされています。

アブロシチニブ製剤（販売名：サイバインコ錠50mg、同錠100mg及び同錠200mg）を既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項については、「アブロシチニブ製剤（サイバインコ）に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（令和３年12月10日付け福県医発第2552号（地））によりお知らせいたしました。

今般、アブロシチニブ製剤の電子化された添付文書の改訂に伴い、当該最適使用推進ガイドラインが別紙のとおり改正されました。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただくとともに、貴会会員への周知方よろしくお願いいたします。

小郡三井医師会より　　医療保険担当理事　肥山淳一郎
会長　島田昇二郎

公印省略

４薬第２１号－１７
令和５年１月１８日

公益社団法人福岡県医師会会長　殿

福岡県保健医療介護部長
（薬務課監視係）

アブロシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について

このことについて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長から別添のとおり通知がありましたので、御了知の上、貴会会員に対して周知をお願いします。

各医師会通知

福岡県医師会
受
5年 1.18
付
4697

薬生薬審発0117第1号
令和5年1月17日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（公印省略）

アブロシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年6月2日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

アブロシチニブ製剤（販売名：サイバインコ錠50 mg、同錠100 mg及び同錠200 mg）を既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項については、最適使用推進ガイドラインとして「アブロシチニブ製剤の最適使用推進ガイドライン(既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）について」（令和3年11月24日付け薬生薬審発1124第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、アブロシチニブ製剤の電子化された添付文書の改訂に伴い、当該最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正しましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添のとおりです。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体の長並びにファイザー株式会社代表取締役社長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長及び各地方厚生局長宛てに発出するので、念のため申し添えます。

別紙

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
6．投与に際して留意すべき事項 （略） 2）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、投与を開始する際には、患者に以下の点を十分に説明し、患者が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象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。 ・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又は悪化等が報告されていること （略） 9）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、本剤の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	6．投与に際して留意すべき事項 （略） 2）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、投与を開始する際には、患者に以下の点を十分に説明し、患者が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象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。 ・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又は悪化等が報告されていること （略） 9）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、本剤の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。ツベルクリン反応検査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。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。 （略）	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、原則として本剤投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。JAK阻害剤において、ツベルクリン反応検査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。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。 （略）

別記

公益社団法人日本医師会　担当理事
日本医学会　会長
公益社団法人日本皮膚科学会　理事長
一般社団法人日本アレルギー学会　理事長
公益社団法人日本小児科学会　会長
一般社団法人日本小児アレルギー学会　理事長
日本臨床皮膚科医会　会長
公益社団法人日本薬剤師会　会長
一般社団法人日本病院薬剤師会　会長
ファイザー株式会社　代表取締役社長
独立行政法人医薬品医療機器総合機構　理事長
各地方厚生局長

別添

最適使用推進ガイドライン

アブロシチニブ

（販売名：サイバインコ錠200 mg、サイバインコ錠100 mg、
サイバインコ錠50 mg）

～アトピー性皮膚炎～

令和５年１月

（厚生労働省）

目次

1. はじめに P.2
2. 本剤の特徴、作用機序 P.3
3. 臨床成績 P.4
4. 施設について P.12
5. 投与対象となる患者 P.14
6. 投与に際して留意すべき事項 P.15

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年6月2日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会、公益社団法人日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品	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 （一般名：アブロシチニブ）
対象となる効能又は効果	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
対象となる用法及び用量	通常、成人及び12歳以上の小児には、アブロシチニブとして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回経口投与することができる。
製造販売業者	ファイザー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

サイバインコ錠50 mg、同錠100 mg、同錠200 mg（一般名：アブロシチニブ、以下「本剤」）は、米国ファイザー社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であり、シグナル伝達兼転写活性化因子（以下、「STAT」）リン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎（AD）の発症機序にはIL-4，IL-13，IL-22，IL-31、胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）、IFN-γ等の複数のサイトカインが関与することが知られており（Acta Derm Venereol 2012; 92: 24-8、 Autoimmun Rev 2014; 13: 615-20、日医大医会誌 2017; 13: 8-21）、本剤は、これらのサイトカインのシグナル伝達に関与するJAK-STATシグナル伝達経路を阻害することから、ADに対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

既存治療で効果不十分なADの承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（B7451029試験）：ステロイド外用剤併用投与試験（成人）

【試験の概要】

ステロイド外用薬（以下、「TCS」）若しくはカルシニューリン阻害外用薬（以下、「TCI」）等の外用剤治療で効果不十分、又は全身治療が必要なAD患者（目標例数700例〔100mg群、200mg群、及びデュピルマブ群各200例、プラセボ群100例〕）を対象に、TCS併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ポーランド等の18の国又は地域で実施された。

本試験の投与期間は20週間とされ、投与16週までの用法・用量は、本剤100mg、200mg若しくはプラセボを1日1回経口投与、又はデュピルマブ300 mg[1]を2週間に1回皮下投与することと設定された。投与16週以降は二重盲検下で、プラセボ群は本剤100 mg又は200 mgを1日1回経口投与に再割付けされ、本剤群は同一の用法・用量を継続投与、デュピルマブ群はプラセボを1日1回経口投与することとされた。ベースライン時の7日以上前から試験期間を通じて保湿外用薬を少なくとも1日2回使用することとされ、ベースライン時よりTCS治療を開始し、その後、病勢が収束した場合には中止することとされた[2]。経口抗ヒスタミン薬の併用は試験期間を通じて許容された。

投与12週時の医師による全般評価スコアが1以下かつベースラインから2以上減少した被験者の割合（IGA(0/1)達成率）及び全身の皮膚症状をスコア化したEASIスコアがベースラインから75%以上改善した被験者の割合（EASI-75達成率）がco-primary endpointとされた。

対象となる患者は18歳以上のAD患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 1年以上前にADと臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン時にHanifinとRajkaの診断基準に基づきADであると確認される
- EASIスコア16以上、IGAスコア3以上、病変が体表面積の10%以上、及びそう痒点数評価スケール（NRS）スコア4以上
- 6カ月以内に、外用剤を4週間以上使用しても効果不十分、又は疾患コントロールのために全身療法の治療歴が確認できる

【結果】

（有効性）

有効性のco-primary endpointである投与12週時におけるIGA(0/1)達成率及びEASI-75達成率は表

---

1) 初回は負荷用量600mgを皮下注射

2) 皮膚炎部位に対してmedium potencyのTCS（トリアムシノロンアセトニド0.1%クリーム又はフルオシノロンアセトニド0.025%軟膏等〔日本の分類ではストロングクラス程度に相当〕）を1日1回使用し、病変がコントロールされたら（「消失」又は「ほぼ消失」）、さらに7日間1日1回塗布してから中止することとされた。病変が再燃した場合には、medium potencyのTCSの塗布を再開することとされた。皮膚の薄い病変部位（顔面、頸部、間擦部及び陰部、皮膚萎縮部等）、又はmedium potencyのTCSの投与継続は妥当ではないと考えられる部位には、low potencyのTCS（ヒドロコルチゾン1%クリーム等）又はTCIを塗布することとされた。

1 のとおりであり、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 100 mg 群及び 200 mg 群の優越性が検証された。

表 1　有効性の主要評価項目の成績（FAS, NRI）

	100 mg 群	200 mg 群	デュピクセント群	プラセボ群
投与 12 週時における IGA (0/1)達成率	36.6 (86/235)	48.4 (106/219)	36.5 (88/241)	14.0 (18/129)
プラセボ群との差［95%CI］[a)] 調整 p 値[a),b)]	23.1 [14.7, 31.4] <0.0001	34.8 [26.1, 43.5] <0.0001	22.5[14.2, 30.9]	
投与 12 週時における EASI-75 達成率	58.7 (138/235)	70.3 (154/219)	58.1 (140/241)	27.1 (35/129)
プラセボ群との差［95%CI］[a)] 調整 p 値[a),b)]	31.9 [22.2, 41.6) <0.0001	43.2 [33.7, 52.7] <0.0001	30.9 [21.2, 40.6]	

%（例数）、試験を中止していないものの、投与 12 週時の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている。
a)　ベースラインの AD の重症度で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた
b)　有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた。

（安全性）

有害事象は、100 mg 群 50.8%（121/238 例）、200 mg 群 61.9%（140/226 例）、デュピクセント群 50.0%（121/242 例）、プラセボ群 53.4%（70/131 例）に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、100 mg 群 2.5%（6/238 例〔汎血球減少、薬剤性肝障害、感染性下痢、肺炎／口腔ヘルペス／間質性肺疾患、足関節部骨折、筋損傷/腱損傷各 1 例〕）、200 mg 群 0.9%（2/226 例〔椎間板突出、子宮出血各 1 例〕）、デュピクセント群 0.8%（2/242 例〔半月板損傷、浸潤性乳管癌各 1 例〕）、プラセボ群 3.8%（5/131 例〔アナフィラキシー反応、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、乳房腫瘤／腹痛／発熱／寝汗／悪寒、呼吸困難、アトピー性皮膚炎各 1 例〕）に認められ、100 mg 群 3 例（汎血球減少、薬剤性肝障害、肺炎／口腔ヘルペス／間質性肺疾患）、プラセボ群 2 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アトピー性皮膚炎）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg 群 2.5%（6/238 例）、200 mg 群 4.4%（10/226 例）、デュピクセント群 3.3%（8/242 例）、プラセボ群 3.8%（5/131 例）に認められた。

副作用は、100 mg 群 21.8%（52/238 例）、200 mg 群 30.5%（69/226 例）、デュピクセント群 18.6%（45/242 例）、プラセボ群 18.3%（24/131 例）に認められた。

表2　いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (238 例)	200 mg 群 (226 例)	デュピクセント群 (242 例)	プラセボ群 (131 例)
上咽頭炎	22 (9.2)	15 (6.6)	23 (9.5)	9 (6.9)
上気道感染	12 (5.0)	9 (4.0)	9 (3.7)	6 (4.6)
悪心	10 (4.2)	25 (11.1)	7 (2.9)	2 (1.5)
頭痛	10 (4.2)	15 (6.6)	13 (5.4)	6 (4.6)
ざ瘡	7 (2.9)	15 (6.6)	3 (1.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.9)	6 (2.7)	2 (0.8)	3 (2.3)
アトピー性皮膚炎	7 (2.9)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (3.8)
単純ヘルペス	5 (2.1)	8 (3.5)	2 (0.8)	1 (0.8)
膿痂疹	5 (2.1)	0	0	0
尿路感染	4 (1.7)	7 (3.1)	4 (1.7)	2 (1.5)
浮動性めまい	4 (1.7)	7 (3.1)	0	2 (1.5)
下痢	4 (1.7)	4 (1.8)	3 (1.2)	4 (3.1)
毛包炎	4 (1.7)	4 (1.8)	2 (0.8)	4 (3.1)
口腔ヘルペス	4 (1.7)	2 (0.9)	5 (2.1)	1 (0.8)
結膜炎	2 (0.8)	3 (1.3)	15 (6.2)	3 (2.3)
背部痛	0	1 (0.4)	7 (2.9)	5 (3.8)

例数（%）

国際共同第Ⅲ相試験（B7451036 試験）：ステロイド外用剤併用投与試験（青少年）

【試験の概要】

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、又は全身治療が必要な AD 患者（目標例数 225 例〔100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群各 75 例〕）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ポーランド等の 13 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から試験期間を通じて保湿外用薬を少なくとも 1 日 2 回使用することとされ、ベースライン時より TCS 治療を開始し、その後、病勢が収束した場合には中止することとされた[3]。経口抗ヒスタミン薬の併用は試験期間を通じて許容された。

投与 12 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は、12 歳以上 18 歳未満の AD 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- AD と臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD であると確認される
- EASI スコア 16 以上、IGA スコア 3 以上、病変が体表面積の 10%以上、及びそう痒 NRS スコア 4 以上
- 次の a～c のいずれかの記録が確認された（a：スクリーニング時 6 ヵ月以内に、外用剤を 4 週間以上使用しても効果不十分、b：スクリーニング時 6 カ月以内に AD に対する全身療法の治療歴がある、c：AD に対する全身療法の候補患者である）
- 体重が 25 kg 以上

[3] 皮膚炎部位に対して medium potency の TCS（トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム又はフルオシノロンアセトニド 0.025%軟膏等〔日本の分類ではストロングクラス程度に相当〕）を 1 日 1 回使用し、病変がコントロールされたら（「消失」又は「ほぼ消失」）、さらに 7 日間 1 日 1 回塗布してから中止することとされた。病変が再燃した場合には、medium potency の TCS の塗布を再開することとされた。皮膚の薄い病変部位（顔面、頭部、間擦部及び陰部、皮膚萎縮部等）、又は medium potency の TCS の投与継続は妥当ではないと考えられる部位には、low potency の TCS（ヒドロコルチゾン 1%クリーム等）又は TCI を塗布することとされた。

【結果】

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与 12 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率は表 3 のとおりであり、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 100 mg 群及び 200 mg 群の優越性が検証された。

表 3　有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
投与 12 週時における IGA (0/1)達成率	41.6 (37/89)	46.2 (43/93)	24.5 (23/94)
プラセボ群との差 [95%CI] [a)] 調整 p 値 [a),b)]	16.7 [3.5, 29.9] 0.0147	20.6 [7.3, 33.9] 0.0030	
投与 12 週時における EASI-75 達成率	68.5 (61/89)	72.0 (67/93)	41.5 (39/94)
プラセボ群との差 [95%CI] [a)] 調整 p 値 [a),b)]	26.5 [13.1, 39.8] 0.0002	29.4 [16.3, 42.5] <0.0001	

% (例数)、試験を中止していないものの、投与 12 週時の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている。

a)　ベースライン時の AD の重症度を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法

b)　有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた。

(安全性)

有害事象は、100 mg 群 56.8% (54/95 例)、200 mg 群 62.8% (59/94 例)、プラセボ群 52.1% (50/96 例) に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、200 mg 群 1.1% (1/94 例〔不安 1 例〕)、プラセボ群 2.1% (2/96 例〔血管浮腫、アトピー性皮膚炎各 1 例〕) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、100 mg 群 1.1% (1/95 例)、200 mg 群 2.1% (2/94 例)、プラセボ群 2.1% (2/96 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 21.1% (20/95 例) 200 mg 群 33.0% (31/94 例)、プラセボ群 16.7% (16/96 例) に認められた。

表4　いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100mg群 (95例)	200mg群 (94例)	プラセボ群 (96例)
上気道感染	9 (9.5)	10 (10.6)	10 (10.4)
上咽頭炎	8 (8.4)	8 (8.5)	9 (9.4)
悪心	7 (7.4)	17 (18.1)	1 (1.0)
毛包炎	7 (7.4)	2 (2.1)	1 (1.0)
頭痛	5 (5.3)	8 (8.5)	7 (7.3)
咽頭炎	5 (5.3)	3 (3.2)	3 (3.1)
嘔吐	4 (4.2)	5 (5.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.2)	4 (4.3)	0
インフルエンザ	4 (4.2)	2 (2.1)	1 (1.0)
咳嗽	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (2.1)
ざ瘡	3 (3.2)	5 (5.3)	1 (1.0)
発熱	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (4.2)
胃腸炎	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.0)
アトピー性皮膚炎	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (3.1)
下痢	2 (2.1)	1 (1.1)	0
疲労	2 (2.1)	0	1 (1.0)
麦粒腫	2 (2.1)	0	0
挫傷	2 (2.1)	0	0
腹痛	1 (1.1)	3 (3.2)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	2 (2.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.1)	2 (2.1)	0
喘息	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
鼻漏	1 (1.1)	0	3 (3.1)
血中尿酸増加	1 (1.1)	0	2 (2.1)
尿蛋白	1 (1.1)	0	2 (2.1)
浮動性めまい	0	6 (6.4)	1 (1.0)
上腹部痛	0	4 (4.3)	0
副鼻腔炎	0	3 (3.2)	0
傾眠	0	2 (2.1)	2 (2.1)
ヘモグロビン減少	0	2 (2.1)	0
好酸球増加症	0	0	2 (2.1)
口唇腫脹	0	0	2 (2.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (2.1)

例数（%）

国際共同第Ⅲ相試験（B7451013試験）：単剤投与試験

【試験の概要】

TCS若しくはTCI等の外用剤治療で効果不十分、安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない、又は全身治療が必要なAD患者（目標例数375例〔100mg群150例、200mg群150例、プラセボ群75例〕）を対象に、プラセボに対する本剤単独投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ポーランド等の13の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤100mg、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与することと設定された。経口抗ヒスタミン薬を除き、ADに対する治療薬の併用は試験期間を通じて禁止された。保湿外用薬の使用は、試験期間を通じて許容された。

投与12週時におけるIGA (0/1)達成率及びEASI-75達成率がco-primary endpointとされた。

対象となる患者は、12歳以上のAD患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 1年以上前にADと臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン時にHanifinとRajkaの診断基準に基づきADであると確認される
- EASIスコア16以上、IGAスコア3以上、病変が体表面積の10%以上、及びそう痒NRSスコア4以上
- 6カ月以内に、外用剤を4週間以上使用しても効果不十分、外用剤治療が重要な副作用や安全性上の理由等により推奨されない、又は疾患コントロールのために全身療法の治療歴が確認できる
- 体重が40 kg以上

【結果】

（有効性）

有効性のco-primary endpointである投与12週時におけるIGA(0/1)達成率及びEASI-75達成率は表5のとおりであり、プラセボ群と100 mg群及び200 mg群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する100 mg群及び200 mg群の優越性が検証された。

表5　有効性の主要評価項目の成績（FAS、NRI）

	100 mg群	200 mg群	プラセボ群
投与12週時におけるIGA(0/1)達成率	28.4 (44/155)	38.1 (59/155)	9.1 (7/77)
プラセボ群との差［95%CI］[a)] p値[a),b)]	19.3 [9.6, 29.0] 0.0008	28.7 [18.6, 38.8] <0.0001	
投与12週時におけるEASI-75達成率	44.5 (69/155)	61.0 (94/154)	10.4 (8/77)
プラセボ群との差［95%CI］[a)] p値[a),b)]	33.9 [23.3, 44.4] <0.0001	50.5 [40.0, 60.9] <0.0001	

%（例数）試験を中止していないものの、投与12週時の値が観察できなかった被験者がFASから除外されている。

a)　ベースライン時のADの重症度及び年齢を層別因子として調整したCochran-Mantel-Haenszel法

b)　有意水準両側5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた。

（安全性）

有害事象は、100 mg群62.7%（99/158例）、200 mg群65.8%（102/155例）、プラセボ群53.8%（42/78例）に認められ、主な事象は表6のとおりであった。

死亡は100 mg群0.6%（1/158例、突然死）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、100 mg群3.2%（5/158例〔突然死、ヘルパンギーナ、細菌性骨髄炎/ブドウ球菌性菌血症、肺炎、アトピー性皮膚炎各1例〕）、200 mg群1.3%（2/155例〔アナフィラキシーショック、大腿骨頚部骨折各1例〕）、プラセボ群1.3%（1/78例〔ヘルペス性状湿疹/ブドウ球菌感染〕）に認められ、100 mg群2例（ヘルパンギーナ、肺炎）、プラセボ群1例（ヘルペス性状湿疹/ブドウ球菌感染）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg群3.8%（6/158例）、200 mg群3.2%（5/155例）、プラセボ群12.8%（10/78例）に認められた。

副作用は、100 mg群22.2%（35/158例）、200 mg群36.1%（56/155例）、プラセボ群21.8%（17/78例）に認められた。

表6　いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (158 例)	200 mg 群 (155 例)	プラセボ群 (78 例)
上咽頭炎	20 (12.7)	12 (7.7)	5 (6.4)
上気道感染	14 (8.9)	5 (3.2)	3 (3.8)
悪心	12 (7.6)	22 (14.2)	2 (2.6)
アトピー性皮膚炎	9 (5.7)	6 (3.9)	12 (15.4)
頭痛	9 (5.7)	12 (7.7)	2 (2.6)
咳嗽	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (2.6)
発熱	4 (2.5)	1 (0.6)	0
単純ヘルペス	3 (1.9)	6 (3.9)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9)	5 (3.2)	2 (2.6)
副鼻腔炎	3 (1.9)	0	2 (2.6)
ざ瘡	2 (1.3)	9 (5.8)	0
嘔吐	2 (1.3)	8 (5.2)	1 (1.3)
上腹部痛	2 (1.3)	6 (3.9)	0
下痢	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (3.8)
口腔ヘルペス	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (2.6)
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (2.6)
毛包炎	0	5 (3.2)	2 (2.6)
血小板減少症	0	5 (3.2)	0

例数（%）

ステロイド外用剤併用投与試験（B7451029 試験及び B7451036 試験）における主な有効性評価項目の成績

B7451029 試験及び B7451036 試験における主な有効性評価項目の成績の推移は表 7 のとおりであった。

表 7　主な有効性評価項目の成績（FAS、NRI[a]）

評価項目	週数	B7451029 試験（成人）				B7451036 試験（青少年）		
		100 mg 群	200 mg 群	デュピクセント群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
IGA(0/1)達成率	2 週	15.2 (35/230)	18.4 (41/223)	4.7 (11/236)	6.3 (8/128)	6.5 (6/92)	12.8 (12/94)	1.1 (1/91)
	4 週	25.2 (59/234)	31.4 (70/223)	18.9 (45/238)	6.2 (8/129)	19.6 (18/92)	38.3 (36/94)	3.1 (3/96)
	8 週	35.8 (83/232)	50.7 (114/225)	28.5 (68/239)	10.1 (13/129)	30.8 (28/91)	48.9 (45/92)	16.0 (15/94)
	12 週(※)	36.6 (86/235)	48.4 (106/219)	36.5 (88/241)	14.0 (18/129)	41.6 (37/89)	46.2 (43/93)	24.5 (23/94)
	16 週	34.8 (80/230)	47.5 (105/221)	38.8 (90/232)	12.9 (16/124)	—	—	—
	24 週[b]	44.8 (90/201)	51.0 (102/200)	—	—	50.8 (61/120)	52.7 (59/112)	—
	36 週[b]	43.5 (77/177)	47.1 (89/189)	—	—	50.0 (58/116)	59.1 (68/115)	—
	48 週[b]	38.8 (26/67)	41.1 (29/70)	—	—	47.5 (47/99)	54.5 (48/88)	—
EASI-75 達成率	2 週	25.4 (58/228)	30.0 (67/223)	14.0 (33/235)	10.9 (14/128)	19.6 (18/92)	25.5 (24/94)	4.4 (4/91)
	4 週	44.6 (104/233)	57.4 (128/223)	38.2 (91/238)	15.6 (20/128)	41.3 (38/92)	63.8 (60/94)	14.6 (14/96)
	8 週	55.6 (129/232)	67.9 (152/224)	52.7 (126/239)	18.6 (24/129)	60.4 (55/91)	68.5 (63/92)	33.3 (31/93)
	12 週(※)	58.7 (138/235)	70.3 (154/219)	58.1 (140/241)	27.1 (35/129)	68.5 (61/89)	72.0 (67/93)	41.5 (39/94)
	16 週	60.3 (138/229)	71.0 (157/221)	65.5 (152/232)	30.6 (38/124)	—	—	—
	24 週[b]	75.1 (151/201)	82.6 (166/201)	—	—	75.8 (91/120)	78.6 (88/112)	—
	36 週[b]	71.8 (127/177)	73.0 (138/189)	—	—	69.0 (80/116)	76.7 (89/116)	—
	48 週[b]	61.2 (41/67)	66.2 (47/71)	—	—	68.7 (68/99)	71.6 (63/88)	—
EASI-90 達成率	2 週	8.3 (19/228)	11.2 (25/223)	2.6 (6/235)	2.3 (3/128)	8.7 (8/92)	10.6 (10/94)	0 (0/91)
	4 週	20.2 (47/233)	32.3 (72/223)	12.2 (29/238)	6.3 (8/128)	17.4 (16/92)	30.9 (29/94)	2.1 (2/96)
	8 週	30.6 (71/232)	47.3 (106/224)	24.3 (58/239)	7.8 (10/129)	29.7 (27/91)	40.2 (37/92)	14.0 (13/93)
	12 週	36.6 (86/235)	46.1 (101/219)	34.9 (84/241)	10.1 (13/129)	41.6 (37/89)	49.5 (46/93)	18.1 (17/94)
	16 週	38.0 (87/229)	48.9 (108/221)	38.8 (90/232)	11.3 (14/124)	—	—	—
	24 週[b]	45.3 (91/201)	54.2 (109/201)	—	—	52.5 (63/120)	59.8 (67/112)	—
	36 週[b]	46.9 (83/177)	53.4 (101/189)	—	—	53.4 (62/116)	62.1 (72/116)	—
	48 週[b]	40.3 (27/67)	49.3 (35/71)	—	—	45.5 (45/99)	54.5 (48/88)	—
EASI-100 達成率	2 週	1.3 (3/228)	4.5 (10/223)	0.4 (1/235)	0 (0/128)	1.1 (1/92)	0 (0/94)	0 (0/91)
	4 週	2.6 (6/233)	7.2 (16/223)	2.5 (6/238)	0 (0/128)	2.2 (2/92)	5.3 (5/94)	0 (0/96)
	8 週	6.0 (14/232)	11.6 (26/224)	2.1 (5/239)	0 (0/129)	3.3 (3/91)	9.8 (9/92)	0 (0/93)
	12 週	8.1 (19/235)	12.3 (27/219)	6.6 (16/241)	1.6 (2/129)	2.2 (2/89)	8.6 (8/93)	2.1 (2/94)
	16 週	12.7 (29/229)	13.6 (30/221)	5.2 (12/232)	4.0 (5/124)	—	—	—
	24 週[b]	13.9 (28/201)	14.9 (30/201)	—	—	10.0 (12/120)	17.9 (20/112)	—
	36 週[b]	11.3 (20/177)	18.5 (35/189)	—	—	7.8 (9/116)	19.0 (22/116)	—
	48 週[b]	9.0 (6/67)	15.5 (11/71)	—	—	12.1 (12/99)	25.0 (22/88)	—
そう痒 NRS≧4 改善達成率[c]	2 週	30.4 (63/207)	49.0 (102/208)	26.5 (56/211)	11.1 (13/117)	27.2 (25/92)	38.6 (34/88)	12.6 (12/95)
	4 週	44.6 (100/224)	59.3 (127/214)	45.3 (105/232)	20.2 (25/124)	31.5 (28/89)	50.0 (42/84)	20.7 (19/92)
	8 週	47.5 (105/221)	64.0 (137/214)	50.7 (116/229)	27.0 (33/122)	41.4 (36/87)	56.5 (48/85)	31.5 (29/92)
	12 週	47.5 (105/221)	63.1 (137/217)	54.5 (122/224)	28.9 (35/121)	52.6 (40/76)	55.4 (41/74)	29.8 (25/84)
	16 週	47.0 (79/168)	62.8 (108/172)	57.1 (108/189)	28.7 (27/94)	—	—	—
	24 週[b]	61.0 (122/200)	70.8 (143/202)	—	—	55.5 (66/119)	56.4 (62/110)	—
	36 週[b]	54.5 (97/178)	65.8 (125/190)	—	—	53.9 (62/115)	61.1 (69/113)	—
	48 週[b]	40.9 (27/66)	59.7 (43/72)	—	—	56.7 (55/97)	55.2 (48/87)	—

%（例数）、※：B7451029 試験及び B7451036 試験の主要評価項目、—：データなし

a) 試験を中止していないものの、評価時点の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている。

b) 先行試験から長期継続投与試験（B7451015 試験）に移行した被験者の成績（全体集団：2020 年 4 月 22 日データカットオフ）。B7451015 試験では外用薬の使用が可能であった。

c) そう痒 NRS スコアのベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。
また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- 本剤の投与対象はIGAスコアやEASIスコア等の基準で一定以上の疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者となることから、アトピー性皮膚炎に関する適正な自覚的、他覚的重症度評価ができることが重要であり、アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後等（参考：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（以下の＜医師要件＞参照）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

＜医師要件＞
以下のいずれかの基準を満たすこと。
【成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】
(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、6年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上はアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

【小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】
(ア) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
(イ) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。
- 3年以上の小児科診療の臨床研修
  かつ
- 3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

- 適正使用ガイドを参考に、定期的に結核及びB型肝炎ウイルス感染に係る検査、並びに好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数、肝機能検査値、腎機能検査値、脂質検査値等の測定が可能な施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

＜施設体制に関する要件＞

重篤な感染症等の重篤な副作用が発生した際に、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られ、かつ緊急時に対応可能な体制が整っていること。

＜医師による有害事象対応に関する要件＞

免疫抑制療法に関する専門的な知識及び経験を有する医師が副作用モニタリングを行うこと。

＜副作用の診断や対応に関して＞

医薬品リスク管理計画書に記載された以下の安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、各安全性検討事項の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

- 重要な特定されたリスク

  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、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、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、B 型肝炎ウイルスの再活性化
- 重要な潜在的リスク

  悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する12歳以上の患者であることを確認する。

① アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。

② 抗炎症外用薬による治療[a)]では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性[b)]を有する、又はステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性[b)]を有するアトピー性皮膚炎患者である。

a) アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで、重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の6カ月以上行っている。

b) 以下のいずれにも該当する状態。

- IGAスコア3以上
- EASIスコア16以上、又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する
（目安として頭頸部のEASIスコアが2.4以上）
- 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

【投与の継続にあたって】

投与開始から12週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、投与中は定期的に効果を確認し、投与継続、用量調節及び中止を検討すること。

さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

なお、症状が寛解し本剤投与を一時中止した患者のアトピー性皮膚炎の再燃に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、【患者選択について】の②を満たす必要はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

1) 以下に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
   - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
   - 重篤な感染症（敗血症等）の患者
   - 活動性結核の患者
   - 重度の肝機能障害を有する患者
   - 好中球数が 1,000/mm^3 未満の患者
   - リンパ球数が 500/mm^3 未満の患者
   - ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者
   - 血小板数が 50,000/mm^3 未満の患者
   - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
2) 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、投与を開始する際には、患者に以下の点を十分に説明し、患者が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象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。
   - 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又は悪化等が報告されていること
   - 本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されていること
   - 本剤がアトピー性皮膚炎を完治させる薬剤ではないこと
3) 中等度の腎機能障害（30≦eGFR<60、eGFR〔推算糸球体ろ過量〕：mL/分/1.73 m^2）及び重度の腎機能障害（eGFR<30）を有する患者には、50 mg を 1 日 1 回経口投与すること。中等度の腎機能障害（30≦eGFR<60）を有する患者においては、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。
4) 強い CYP2C19 阻害薬と併用投与する場合には、50 mg を 1 日 1 回経口投与すること。患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。
5) ステロイド外用薬等に不耐容の患者を除き、本剤投与時にはステロイド外用薬等の抗炎症外用薬及び外用保湿薬と併用して用いること。
6) 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。
7) 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、倦怠感等が現れた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
8) 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。投与中に皮膚感染症が生じた場合は速やかに適切な対処を考慮すること。

9) 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、本剤の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。ツベルクリン反応検査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。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。

10) 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兆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。

11) 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。感染が確認された場合には、関連するガイドライン等を踏まえて適切に対処すること。

12) 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。

13) 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。

14) 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。

15) 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。

16) 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。

17) 妊娠可能な女性は、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

18) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。

19) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。